






## Revisión

# Migalastat como monoterapia oral para la enfermedad de Fabry

Fernando Perretta  <sup>1,2</sup> y Sebastián Jaurretche <sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Dr. E. F. Erill de Escobar, provincia de Buenos Aires, Argentina

<sup>2</sup>Fresenius Medical Care Escobar, provincia de Buenos Aires, Argentina

<sup>3</sup>Sanatorio Parque de Rosario, provincia de Santa Fe, Argentina

<sup>4</sup>Escuela de Medicina, Instituto Universitario Italiano de Rosario, provincia de Santa Fe, Argentina

**Cómo citar:** Perretta F, Jaurretche S. Migalastat como monoterapia oral para la enfermedad de Fabry. Rev. Colomb. Nefrol. 2023; 10(1), e644. <https://doi.org/10.22265/acnef.10.1.644>

## Resumen

**Contexto:** la enfermedad de Fabry es una patología de depósito lisosomal poco frecuente, ligada al cromosoma X y causada por la deficiencia o ausencia de la enzima  $\alpha$ -galactosidasa-A. La nefropatía, junto con la cardiopatía y el compromiso neurológico de la enfermedad, conduce a una muerte prematura.

**Objetivo:** esta revisión describe la monoterapia oral con migalastat en pacientes con enfermedad de Fabry y mutaciones “amenables”.

**Metodología:** una chaperona farmacológica oral denominada migalastat (Galafold®), estabiliza y favorece el pasaje de formas mutadas “amenables” de la enzima hacia los lisosomas, aumentando así su actividad.

**Resultados:** los estudios de fase III Facets y Attract demostraron seguridad y eficacia en comparación con las terapias de reemplazo enzimático disponibles, alcanzando estabilización de la función renal, reducción de la masa ventricular izquierda y estabilización del biomarcador plasmático Lyso-Gb3.

**Conclusiones:** migalastat fue generalmente bien tolerado en ambos estudios. Publicaciones posteriores de extensión evidenciaron resultados similares, confirmando la seguridad y la eficacia, tanto en pacientes que previamente se encontraban con terapia de reemplazo enzimático y han sido rotados a migalastat, como también en pacientes que han iniciado migalastat como primer tratamiento.

**Palabras clave:** enfermedad de Fabry, globotriaosilceramida,  $\alpha$ -galactosidasa-A, chaperona, migalastat.

### Recibido:

19/Jul/2022

### Aceptado:

29/Sep/2022

### Publicado:

02/Ene/2023

✉ **Correspondencia:** Fernando Perretta, Fresenius Medical Care Escobar, Edilfredo Ameghino 345, Belén de Escobar, B1625, provincia de Buenos Aires, Argentina. Correo-e: [fjperretta@hotmail.com](mailto:fjperretta@hotmail.com)



# Migalastat as oral monotherapy for Fabry disease

---

## Abstract

**Background:** Fabry disease is a rare lysosomal storage disorder, linked to the X chromosome, and caused by the deficiency or absence of the enzyme  $\alpha$ -galactosidase-A. Nephropathy together with heart disease and neurological involvement lead to premature death.

**Purpose:** This review describes oral migalastat monotherapy in patients with Fabry disease and “amenable” mutations.

**Methodology:** An oral pharmacological chaperone called Migalastat (Galafold®), stabilizes and facilitates the trafficking of “amenable” mutated forms of the enzyme to the lysosomes, thus increasing its activity.

**Results:** The phase III FACETS and ATTRACT studies have demonstrated safety and efficacy compared to available enzyme replacement therapies; achieving renal function stabilization, reduction of left ventricular mass and maintenance of plasmatic Lyso-Gb3 levels.

**Conclusions:** Migalastat was generally well tolerated in both trials. Subsequent extension publications showed similar results, confirming the safety and efficacy both in patients who were previously on enzyme replacement therapy and have been switched to migalastat, as well as in patients who have started migalastat as their first treatment.

**Keywords:** Fabry Disease, globotriaosylceramide,  $\alpha$ -galactosidase-A, chaperone, migalastat.

---

## Introducción

La enfermedad de Fabry (EF) (OMIM 301500) es una patología rara, de depósito lisosomal, ligada al cromosoma X y causada por la deficiencia o ausencia de la enzima  $\alpha$ -galactosidasa-A ( $\alpha$ -gal-A, EC 3.2.1.22) [1]. Esta alteración enzimática resulta en el acúmulo de glicolípidos complejos en diferentes órganos, principalmente globotriaosilceramida (GL-3 o Gb3) y globotriaosil-esfingosina (Lyso-Gb3).

La EF la podemos dividir en una forma clásica y en otra no clásica o tardía, también denominada variante del adulto, donde los pacientes con el fenotipo clásico tienen niveles enzimáticos muy bajos o indetectables (<1 al 3 % de la media normal) y desarrollan complicaciones orgánicas a temprana edad, incluyendo accidentes cerebrovasculares, miocardiopatía hipertrófica e insuficiencia renal. La enfermedad en las mujeres puede ser más variable, desde prácticamente asintomática hasta de afectación severa, como los hombres, en relación con el porcentual de células que expresan el cromosoma X sano o mutado (hipótesis de Lyon) [2,3].

Las formas de inicio tardío se asocian a mayores niveles residuales enzimáticos, siendo los pacientes generalmente menos afectados, limitándose las manifestaciones a un solo órgano (variante cardíaca o renal) [1, 4]. Los médicos nefrólogos cumplen un rol importante en esta patología, en una publicación reciente se comunicó que el 50 % de los diagnósticos de la EF en Argentina son realizados por esta especialidad, sabiendo además que la detección por el compromiso renal significaría un diagnóstico tardío [5]. La afectación renal es una causa importante de morbilidad, con un deterioro progresivo que puede llegar hasta la enfermedad renal terminal con necesidad de terapia dialítica, con los altos costos que ello implica en el sistema de salud [6].

Las actuales opciones terapéuticas incluyen la terapia de reemplazo enzimático (TRE): agalsidasa alfa (Replagal®) y agalsidasa beta (Fabrazyme®). Ambas terapias son de administración endovenosa cada dos semanas. Una alternativa novedosa que supera algunas limitaciones de la TRE, la chaperona farmacológica migalastat (Galafold®), está disponible recientemente para ser utilizada en pacientes con EF y mutaciones respondedoras o “amenables”. En esta revisión se describen las propiedades farmacológicas, la tolerancia y la eficacia de migalastat como monoterapia oral para esta enfermedad.

## Materiales y métodos

### Migalastat: propiedades farmacológicas

Migalastat es un iminoazúcar de bajo peso molecular que se une selectiva y reversiblemente a los sitios activos de formas mutantes “amenables” de la enzima  $\alpha$ -gal-A. Esto le permite a migalastat actuar como una chaperona farmacológica, estabilizando y facilitando el tráfico adecuado a través de la red trans-Golgi hacia los lisosomas, degradando el excedente de sustrato o Gb3 en los mismos [7]. Un estudio en ratones transgénicos demostró un aumento de la actividad de la  $\alpha$ -gal-A y una reducción de los niveles de Gb3 en el cerebro, lo que indica que migalastat podría atravesar, a diferencia de la TRE, la barrera hematoencefálica [8], aunque este hallazgo no fue confirmado en humanos.

Se realizaron cuatro estudios de fase I para evaluar la farmacocinética, la farmacodinámica, la seguridad y la tolerabilidad de migalastat, determinando la dosis recomendada oral de 123 mg (150 mg de clorhidrato de migalastat) en días alternos administrados por vía oral [9]. En posteriores estudios de fase II, la administración oral de migalastat resultó en un aumento de la actividad enzimática de  $\alpha$ -gal-A en sangre, piel y riñón [10], en una reducción de Gb3 en orina, piel y algunos tipos de células renales [10–12] y en un descenso de Lyso-Gb3 plasmático [10]. Estos resultados fueron más consistentes en pacientes con mutaciones respondedoras a la chaperona farmacológica migalastat [12].

A la fecha, se conocen más de 1200 mutaciones relacionadas a la EF y se estima que entre el 35 % y el 50 % son “amenables” o respondedoras a migalastat (mayoritariamente mutaciones con cambio de sentido o *missense*) [7]. Lo amenable es determinado por un ensayo *in vitro* con células embrionarias renales humanas, validado por buenas prácticas de laboratorio (BPL), donde se consideran mutaciones respondedoras aquellas que tienen un aumento relativo  $\geq 1,2$  veces y un aumento absoluto  $\geq 3,0\%$  en la actividad de la enzima  $\alpha$ -gal-A, luego de la incubación con 10  $\mu\text{M/L}$  de migalastat. Estos ensayos son aplicables para pacientes masculinos y femeninos con EF y no se requieren muestras de los pacientes [13]. El sitio web de Amicus Therapeutics [14] proporciona información sobre lo amenable de las mutaciones a la chaperona farmacológica migalastat.

Estudios de farmacocinética con migalastat demostraron que los alimentos redujeron de forma considerable el grado de absorción en comparación con el estado de ayuno, por lo que es recomendable no consumir alimentos al menos dos horas antes ni dos horas después de la toma de la medicación [15,16]. Después de una dosis oral única de 123 mg de migalastat, este se elimina del plasma con una vida media de aproximadamente cuatro horas y un aclaramiento aparente de 12,5 l/h [16]. La vía principal de eliminación de migalastat es la renal y no ha sido estudiado en pacientes con una tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) menor a 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, por lo que no se recomienda su uso en pacientes con EF e insuficiencia renal grave (TFGe <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) o insuficiencia renal crónica en estadio V que requieran de terapia dialítica. No se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (TFGe de 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o superiores) [16] y las características farmacocinéticas de migalastat no fueron significativamente diferentes entre sujetos masculinos y femeninos, sanos o pacientes con EF o entre distintas etnias [16].

## Resultados

### Migalastat: eficacia

La eficacia de la chaperona farmacológica migalastat fue evaluada en dos estudios pivotaes multicéntricos de fase III; el Facets [17] y el Attract [18] y en los estudios posteriores de extensión abierta.

El estudio Facets se desarrolló en dos fases consecutivas con opción a un año de extensión adicional; en la fase 1, de 6 meses de duración, los pacientes fueron aleatorizados 1:1 a recibir migalastat o placebo. La fase 2 del estudio tuvo lugar desde el mes 7 al 12 y todos los pacientes recibieron migalastat de forma abierta. La eficacia fue demostrada por reducción en el índice de masa ventricular izquierda (IMVI), mejoría de los síntomas gastrointestinales, reducción de Lyso-Gb3 plasmático e inclusiones de Gb3 en biopsias renales.

En el estudio Attract se incluyeron pacientes a los cuales se les administraba previamente TRE (agalsidasa alfa 0,2 mg/kg o agalsidasa beta 1,0 mg/kg) y fueron aleatorizados a recibir 18 meses de la chaperona farmacológica migalastat o a continuar con su terapia enzimática. En este trabajo se demostró que los pacientes tratados con TRE y migalastat tuvieron resultados comparables en cuanto a la función renal y, además, el IMVI disminuyó significativamente en el grupo migalastat. Por otra parte, los eventos predefinidos cerebrovasculares, cardiacos y renales, ocurrieron en el 29% y el 44% de los pacientes en los grupos de migalastat y TRE, respectivamente. En cuanto al biomarcador plasmático Lyso-Gb3, este se mantuvo bajo y estable luego del cambio o “switch” de TRE a migalastat. La chaperona farmacológica migalastat fue segura y bien tolerada durante todo el estudio Attract.

Feldt-Rasmussen *et al.* [19] reportaron en julio del 2020 los resultados del periodo abierto de extensión a 30 meses (OLE: Open Label Extension) del estudio Attract. En esta comunicación, los pacientes que recibieron migalastat durante el periodo aleatorizado continuaron recibiendo la chaperona farmacológica (denominado grupo 1 o MM) y los pacientes que se encontraban en TRE fueron rotados a migalastat (denominado grupo 2 o EM). Los resultados del OLE demostraron que la función renal se mantuvo estable en ambos grupos de tratamiento y que el IMVI disminuyó significativamente a 30 meses en el grupo 1 (MM), en pacientes que presentaban hipertrofia ventricular izquierda previa. Solo el 10% de los pacientes presentó un nuevo evento clínico durante el tratamiento con migalastat y no fueron informados nuevos problemas de seguridad. Por otro lado, los niveles de Lyso-Gb3 en plasma se mantuvieron bajos en ambos grupos y los pacientes masculinos del grupo 1 (MM) presentaron un significativo incremento en la actividad enzimática de  $\alpha$ -gal-A desde el inicio hasta el mes 30. En conclusión, en pacientes con EF en TRE y mutaciones respondedoras a la chaperona farmacológica migalastat, el cambio o “switch” a la terapia oral fue seguro y bien tolerado, demostrando además eficacia por estabilización de la función renal y reducción en el IMVI.

Un estudio reciente publicado por Bichet *et al.* [20] evaluó el seguimiento a largo plazo de la función renal en pacientes bajo tratamiento con migalastat. Los resultados de este análisis *pos hoc* evidenciaron que los pacientes con EF y mutaciones “amenables” mantuvieron una función renal estable durante el tratamiento a largo plazo con la chaperona farmacológica migalastat ( $\leq 8,6$  años), independientemente del estatus de tratamiento, género o fenotipo. Sugiriendo el tratamiento temprano para estabilizar o retrasar la pérdida de la funcionalidad renal en pacientes con EF.

A nivel histológico renal se ha demostrado una efectiva reducción del contenido de Gb3 en podocitos de pacientes varones adultos con EF y mutaciones respondedoras, después de seis meses de tratamiento oral con migalastat [21].

En resumen, a pesar de que disponemos en la actualidad de escasos estudios clínicos con migalastat en comparación con TRE, dada su reciente aparición como opción terapéutica para la EF, la eficacia está siendo demostrada por la preservación de la función renal, la reducción del IMVI y la estabilización del biomarcador plasmático Lyso-Gb3, entre otros.

## Discusión

### Migalastat: administración y tolerancia

La chaperona farmacológica migalastat es la única terapia oral disponible para pacientes con EF, aprobada por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en 2016 y por la US Food Drug Administration (FDA) en 2018, para el tratamiento de pacientes adultos que tengan confirmación de la enfermedad y una mutación respondedora [16, 22–24]. En 2021, la EMA aprobó su administración en pacientes pediátricos desde los 12 años de edad, con más de 45 kg de peso corporal. En Argentina y Colombia, la aprobación por sus respectivas agencias de medicamentos fue en el año 2019 y en ambos países para pacientes mayores de 16 años de edad. La dosis recomendada por vía oral de migalastat es de 123 mg en días alternos a la misma hora del día. En caso de olvido, solo se debe tomar migalastat dentro de las 12 horas siguientes a la hora habitual de la toma, pero si transcurrieron más de 12 horas se debe tomar el día correspondiente a la siguiente toma de acuerdo con la pauta posológica de días alternos [16, 22]. Por otro lado, se debe consultar la información local en cada país para obtener más detalles, como uso en poblaciones especiales, contraindicaciones, advertencias y precauciones.

Migalastat fue generalmente bien tolerado en pacientes con EF y mutaciones “amenables”, en los estudios pivotaes de fase III Facets y Attract. Se evidenciaron similares incidencias de eventos adversos (EA) en los grupos de migalastat y placebo [17], y de migalastat y TRE [18], durante estas publicaciones. La mayoría de los EA fueron leves a moderados y no hubo EA que llevaran a suspender la terapia con migalastat. Los EA más comúnmente reportados fueron cefaleas y nasofaringitis [17, 18]. Similares resultados se observaron durante el periodo de extensión abierto de 12 meses de migalastat [19].

## Conclusión

### Evidencia en el mundo real

Por varios años la TRE fue la única alternativa terapéutica disponible para la EF. En la actualidad, se han introducido nuevos enfoques terapéuticos que incluyen la terapia con

chaperonas, la terapia de reducción de sustratos y la terapia génica. Hay diversos motivos por los cuales la chaperona farmacológica migalastat es una opción atractiva para el tratamiento de los pacientes con EF, producida por mutaciones respondedoras o “amenables”. Ante todo, migalastat es de administración oral, evitando así la necesidad de infusiones endovenosas de TRE y, consecuentemente, las posibles complicaciones asociadas con la infusión (por ejemplo: escalofríos, cefaleas, prurito, reacciones alérgicas, anafilaxia, etc.) [23]. Además, a diferencia de las enzimas recombinantes que se utilizan para TRE, las chaperonas farmacológicas no son inmunogénicas y no se esperaría que tuvieran problemas de tolerabilidad similares a los descritos para las diferentes terapias enzimáticas [25]. Por otra parte, al ser una pequeña molécula, probablemente tenga una mejor distribución celular y tisular, y así el potencial de poder atravesar y actuar tras la barrera hematoencefálica en humanos, como se ha demostrado en roedores [26]. Como comentamos previamente, el migalastat demostró una mayor eficacia en comparación con la TRE para reducir el IMVI, sugiriendo una mayor penetración a nivel tisular cardíaco [17–19]. Dado su régimen de administración, migalastat permite niveles enzimáticos de  $\alpha$ -gal-A más sostenidos y estables que la TRE [25]. Como terapia oral, la chaperona farmacológica migalastat podría facilitar una intervención más temprana que la TRE en pacientes con EF y mutaciones respondedoras.

Un trabajo alemán en 2018 [27] con 14 pacientes adultos tratados con migalastat durante 1 año, mostró los primeros datos del mundo real. En el mismo se concluyó que migalastat aumenta sustancialmente la actividad de  $\alpha$ -gal-A, estabiliza los biomarcadores séricos relacionados y mejora la actividad cardíaca. Riccio et al. [28] publicaron en 2020 un estudio observacional con siete pacientes masculinos adultos con EF, en el cual evaluaron el cambio o “switch” de 12 meses de TRE (con agalsidasa alfa o beta) a migalastat durante un año. Los resultados evidenciaron que las funciones renal, cardíaca y neurológica, el dolor neuropático y el estado de salud se mantuvieron sin cambios, con excepción de una pequeña pero significativa mejora en el IMVI y en la proteinuria con migalastat versus TRE. Por otro lado, el tratamiento con migalastat produjo un aumento de la actividad de  $\alpha$ -gal-A y una reducción de los niveles de Lyso-Gb3, sugiriendo que los pacientes se mantuvieron estables sin progresión su enfermedad.

En nuestra experiencia local en Argentina, contamos con el seguimiento de una cohorte de 20 pacientes, tanto de cambio o “switch” de TRE a migalastat, como así también con migalastat como terapia de inicio. En nuestra población no se han reportado efectos adversos farmacológicos significativos ni eventos clínicos graves (cardíacos, renales o cerebrovasculares), durante el seguimiento inicial (datos preliminares no publicados a la fecha).



En conclusión, dado su régimen de administración oral, su demostrada eficacia por reducción del IMVI, estabilización de la función renal y su seguridad, migalastat es una alternativa de primera línea para el tratamiento de pacientes con EF y mutaciones respondedoras o “amables”.

### Contribución de los autores

Ambos autores contribuyeron en la generación y la concepción de la idea de revisión, la recolección y el análisis de la información y la redacción final del manuscrito para su publicación.

### Declaración de fuentes de financiación

Los autores declaran no haber recibido financiación para la elaboración del manuscrito.

### Conflictos de interés

FP declara haber recibido honorarios como disertante para Sanofi-Genzyme, Takeda y Pint Pharma; SJ declara haber recibido honorarios como disertante para Sanofi-Genzyme, Shire HGT, Biomarin y Pint Pharma, y aportes económicos de Sanofi-Genzyme para proyectos de investigación.

### Referencias

- [1] Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, Politei J, Mauer M, Burlina A, *et al.* Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. *Mol Genet Metab.* 2018 abr.;123(4):416-27. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.02.014> ↑Ver página 2, 3
- [2] Echevarria L, Benistan K, Toussaint A, Dubourg O, Hagege AA, Eladari D, *et al.* X-chromosome inactivation in female patients with Fabry disease. *Clin Genet.* 2016 en.;89(1):44-54. <https://doi.org/10.1111/cge.12613> ↑Ver página 2
- [3] Perretta F, Antongiovanni N, Jaurretche S. Major Organic Involvement in Women with Fabry Disease in Argentina. *Sci World J.* 2018 my. 21;2018:6515613. <https://doi.org/10.1155/2018/6515613> ↑Ver página 2
- [4] Arends M, Wanner C, Hughes D, Mehta A, Oder D, Watkinson OT, *et al.* Characterization of Classical and Nonclassical Fabry Disease: A Multicenter Study. *J Am Soc Nephrol.* 2017 my.;28(5):1631-41. <https://doi.org/10.1681/ASN.2016090964> ↑Ver página 3



- [5] Jaurretche S, Antongiovanni N, Perretta F. Fabry nephropathy. Role of nephrologist and clinical variables associated with the diagnosis. *Nefrol.* 2019;39(3):294-300. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2018.10.017> ↑Ver página 3
- [6] Barros LR, Jiménez SJ, Roncallo A, López F, Conde JC, Martínez T, *et al.* Consenso colombiano de expertos sobre recomendaciones basadas en evidencias para el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de la enfermedad de Fabry con compromiso renal. *Rev Colomb Nefrol.* 2022 9(1):e591. <https://doi.org/10.22265/acnef.9.1.591> ↑Ver página 3
- [7] Perretta F. Migalastat: A un año como opción terapéutica oral para la enfermedad de Fabry en Argentina. *Rev Nefrol Argent.* 2021;19(1). ↑Ver página 3, 4
- [8] Khanna R, Soska R, Lun Y, Feng J, Frascella M, Young B, *et al.* The pharmacological chaperone 1-deoxygalactonojirimycin reduces tissue globotriaosylceramide levels in a mouse model of Fabry disease. *Mol Ther.* 2010;18(1):23-33. <https://doi.org/10.1038/mt.2009.220> ↑Ver página 3
- [9] Johnson FK, Mudd PN, Bragat A, Adera M, Boudes P. Pharmacokinetics and Safety of Migalastat HCl and Effects on Agalsidase Activity in Healthy Volunteers. *Clin Pharmacol Drug Develop.* 2013;2(2):120-32. <https://doi.org/10.1002/cpdd.1> ↑Ver página 3
- [10] Germain DP, Giugliani R, Hughes DA, Mehta A, Nicholls K, Barisoni L, *et al.* Safety and pharmacodynamic effects of a pharmacological chaperone on  $\alpha$ -galactosidase A activity and globotriaosylceramide clearance in Fabry disease: report from two phase 2 clinical studies. *Orphanet J Rare Dis.* 2012 nov. 24;7:91. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-7-91> ↑Ver página 3
- [11] Young-Gqamana B, Brignol N, Chang HH, Khanna R, Soska R, Fuller M, *et al.* Migalastat HCl reduces globotriaosylsphingosine (lyso-Gb3) in Fabry transgenic mice and in the plasma of Fabry patients. *PLoS One.* 2013;8(3):e57631. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057631> ↑Ver página 3
- [12] Giugliani R, Waldek S, Germain DP, Nicholls K, Bichet DG, Simosky JK, *et al.* A Phase 2 study of migalastat hydrochloride in females with Fabry disease: selection of population, safety and pharmacodynamic effects. *Mol Genet Metab.* 2013 my.;109(1):86-92. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.01.009> ↑Ver página 3
- [13] Benjamin ER, Della Valle MC, Wu X, Katz E, Pruthi F, Bond S, *et al.* The validation of pharmacogenetics for the identification of Fabry patients to be treated with migalastat. *Genet Med.* 2017 abr.;19(4):430-8. <https://doi.org/10.1038/gim.2016.122> ↑Ver página 4

- [14] Amicus Therapeutics. Galafold (migalastat) amenability table. Amicus Therapeutics; 2017. <https://www.galafoldamenabilitytable.com/hcp> ↑Ver página 4
- [15] Johnson FK, Mudd PN, Janmohamed SG. Relative bioavailability and the effect of meal type and timing on the pharmacokinetics of migalastat in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2015;4(3):193-202. <https://doi.org/10.1002/cpdd.147> ↑Ver página 4
- [16] Amicus Therapeutics. Galafold™ (Migalastat) Capsules, for Oral Use: US Prescribing Information. 2018. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2018/208623Orig1s000Approv.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/208623Orig1s000Approv.pdf) ↑Ver página 4, 6
- [17] 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 ag. 11;375(6):545-55. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1510198> ↑Ver página 4, 6, 7
- [18] 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.* 2017 abr.;54(4):288-296. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2016-104178> ↑Ver página 4, 6, 7
- [19] Feldt-Rasmussen U, Hughes D, Sunder-Plassmann G, Shankar S, Nedd K, Olivotto I, *et al.* Long-term efficacy and safety of migalastat treatment in Fabry disease: 30-month results from the open-label extension of the randomized, phase 3 ATTRACT study. *Mol Genet Metab.* 2020;131(1-2):219-28. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2020.07.007> ↑Ver página 5, 6, 7
- [20] Bichet DG, Torra R, Wallace E, Hughes D, Giugliani R, Skuban N, *et al.* Long-term follow-up of renal function in patients treated with migalastat for Fabry disease. *Mol Genet Metab Rep.* 2021 ag. 4;28:100786. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2021.100786> ↑Ver página 5
- [21] Mauer M, Sokolovskiy A, Barth JA, Castelli JP, Williams HN, Benjamin ER, *et al.* Reduction of podocyte globotriaosylceramide content in adult male patients with Fabry disease with amenable GLA mutations following 6 months of migalastat treatment. *J Med Genet.* 2017 nov.;54(11):781-6. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2017-104826> ↑Ver página 6
- [22] European Medicines Agency. Migalastat (Galafold). EU Summary of Product Characteristics; 2016. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/galafold-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/galafold-epar-product-information_en.pdf) ↑Ver página 6

- [23] McCafferty EH, Scott LJ. Migalastat: A Review in Fabry Disease. *Drugs*. 2019 abr.;79(5):543-54. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01090-4> ↑Ver página 6, 7
- [24] Weidemann F, Jovanovic A, Herrmann K, Vardarli I. Chaperone Therapy in Fabry Disease. *Int J Mol Sci*. 2022 febr. 8;23(3):1887. <https://doi.org/10.3390/ijms23031887> ↑Ver página 6
- [25] Parenti G, Andria G, Valenzano KJ. Pharmacological Chaperone Therapy: Preclinical Development, Clinical Translation, and Prospects for the Treatment of Lysosomal Storage Disorders. *Mol Ther*. 2015 jul.;23(7):1138-48. <https://doi.org/10.1038/mt.2015.62> ↑Ver página 7
- [26] Parenti G. Treating lysosomal storage diseases with pharmacological chaperones: from concept to clinics. *EMBO Mol Med*. 2009 ag.;1(5):268-79. <https://doi.org/10.1002/emmm.200900036> ↑Ver página 7
- [27] Müntze J, Gensler D, Maniuc O, Liu D, Cairns T, Oder D, *et al*. Oral Chaperone Therapy Migalastat for Treating Fabry Disease: Enzymatic Response and Serum Biomarker Changes After 1 Year. *Clin Pharmacol Ther*. 2019 my.;105(5):1224-33. <https://doi.org/10.1002/cpt.1321> ↑Ver página 7
- [28] Riccio E, Zanfardino M, Ferreri L, Santoro C, Coccozza S, Capuano I, *et al*. Switch from enzyme replacement therapy to oral chaperone migalastat for treating fabry disease: real-life data. *Eur J Hum Genet*. 2020 dic.;28(12):1662-8. <https://doi.org/10.1038/s41431-020-0677-x> ↑Ver página 7