

Chaperon migalastat versus enzymová terapie u Fabryho choroby – 18měsíční studie ATTRACT

Hughes DA, Nicholls K, Shankar SP, et al.

Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomised phase III ATTRACT. J Med Genet doi:10.1136/jmedgenet-2016-104178.

Migalastat je malá molekula, farmakologicky chaperon, která se reverzibilně váže na aktivní místo v enzymu α -galaktosidáze. Gen je lokalizován na chromosomu X (GLA gen). Chaperon je však účinný jen u specifických záměnných mutací genu.

ATTRACT, studie fáze III, trvala 18 měsíců, následně pak byli pacienti 12 měsíců v otevřené fázi studie léčeni migalastatem. Pacienti, kteří byli původně léčeni agalsidázou α nebo β (enzyme replacement therapy, ERT), byli randomizováni v poměru 1,5 : 1 k terapii migalastatem, který se užívá v tabletách po 150 mg ob den. Pacienti ve věkovém rozmezí 16–74 let museli být léčeni před vstupem do studie minimálně 12 měsíců ERT a jejich odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR) musela činit minimálně 0,5 ml/s/1,73 m² (do stadia CKD 3b). Pokud pacienti užívali ACEI (inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu), pak museli užívat stejnou dávku aspoň po čtyři poslední týdny.

U všech pacientů byla nalezena mutace v GLA genu a stanovena odpověď na migalastat v buněčné esaji HEK-293 (human embryonic kidney). Pokud v esaji po podání migalastatu došlo k vzestupu aktivity enzymu na 1,2násobek původní aktivity, byli pacienti označeni jako senzitivní k chaperonům a mohli být vybráni do studie.

Z 60 pacientů s Fabryho chorobou senzitivních na chaperony užívalo nakonec 36 pacientů migalastat a 24 zůstalo na léčbě ERT. Celkem 36 % pacientů senzitivních na chaperony mělo klasický fenotyp Fabryho choroby (časný nástup příznaků, nízká aktivita α -galaktosidázy, multiorgánové postižení). Po 18 měsících byla renální funkce hodnocena jak výpočtem pomocí vzorce CKD-EPI, tak měřena scintigraficky. Dále bylo provedeno porovnání významných klinických událostí (jako infarkt myokardu, nová symptomatická arytmie, kardiální insuficience III–IV, mozková příhoda, z renálních událostí po-

kles eGFR o 15 ml/min/1,73 m², vzestup proteinurie o více než třetinu), nemocní byli vyšetřeni echokardiograficky a byla stanovena koncentrace plazmatického globotriaosylsfinhosinu (lyso-Gb3).

Změny v glomerulární filtraci se významně nelišily mezi pacienty léčenými migalastatem (mGFR $-4,35 \pm 1,64$) nebo ERT ($-3,24 \pm 2,27$). U skupiny léčených migalastatem byl nárůst proteinurie významně nižší než u pacientů léčených ERT (49,2 mg versus 194,5 mg).

Celkem 29 % pacientů s léčbou migalastatem a 44 % pacientů léčených ERT prodělalo během 18 měsíců významnou renální, kardiální nebo cerebrovaskulární událost. U pacientů léčených migalastatem došlo k významně většímu poklesu hmoty levé srdeční komory, než tomu bylo u pacientů, kteří byli stále léčeni ERT ($-6,6$ g/m² versus $-2,0$ g/m²). Pokles hmoty levé srdeční komory koreloval i se zmenšením tloušťky septa levé komory, nekoreloval však se zmenšením tloušťky zadní stěny levé komory. U pacientů s genovou mutací citlivou na chaperon užívajících migalastat zůstaly plazmatické koncentrace lyso-Gb3 nízké a stabilní. Časté pálivé bolesti plosek a dlaní byly ovlivněny stejně migalastatem i ERT.

Léčba migalastatem byla bezpečná a byla pacienty dobře tolerována. Výskyt nežádoucích účinků byl obdobný u pacientů užívajících migalastat jako u léčených ERT (94 % versus 95 %). Nejčastějším nežádoucím účinkem migalastatu byla nazofaryngitida (u 33 % pacientů) a bolest hlavy (u 24 % pacientů). Všechny nežádoucí účinky byly však mírné nebo střední závažnosti a nevedly k přerušení léčby.

Závěrem studie tedy bylo, že migalastat je účinný a bezpečný perorální lék u pacientů s vhodnými mutacemi GLA genu. Léčba migalastatem byla spojena s významným zmenšením hypertrofie levé komory a vedla k výraznějšímu poklesu proteinurie než ERT.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

Perorální migalastat je farmakologicky chaperon a byl vyvinut jako alternativa k intravenózní enzymatické terapii. Váže se reverzibilně na aktivní místa α -galaktosidázy a u některých mutací enzym stabilizuje a umožní nasměrování aktivního enzymu do lysozomu, místa jeho působení.

Pacienti s Fabryho chorobou jsou už více než deset let léčeni enzymovou substituční terapií (ERT, enzyme replacement therapy). Na trhu jsou dostupné dva přípravky: agalsidáza β (Genzyme), která se podává v dávce 1 mg/kg, a agalsidáza α (Shire), která se podává v dávce 0,2 mg/kg. Rozdíly ve složení jsou minimální, liší se pouze v glykosylaci. Lék se podává v nitrožilní infuzi jedenkrát za 14 dní. Jak však ukázala pětiletá retrospektivní analýza, až u 40 % mužů se vytvářejí protilátky proti podávané agalsidáze, což je spojeno s vyšší koncentrací lyso-Gb3 a následně s progresí hypertrofie levé komory a s poklesem renální funkce.¹

Výhodou tablety migalastatu je tedy její snadnější aplikace (podávání doma) a účinnost i u pacientů s protilátkami proti agalsidáze. Režim podávání migalastatu ob den vytváří jistě fyziologičtější situaci v organismu než nárazové podávání ERT jednou za dva týdny. Další výhodou je možnost podávání migalastatu u pacientů s alergickou reakcí na infuzi s ERT.

Pokles glomerulární filtrace u pacientů s Fabryho chorobou léčených ERT činil $-2,2$ až $-2,9$ ml/min/1,73 m² a podobný pokles eGFR byl zaznamenán i u pacientů léčených migalastatem.

Ve studii s migalastatem, kde pacienti nebyli před nasazením chaperonu vůbec léčeni ERT, vedl přípravek k obdobné stabilizaci poklesu glomerulární filtrace.² V této studii však původně nebyly dostupné eseje ke stanovení vhodných mutací, což mohlo ovlivnit nejednoznačné výsledky. Na druhou stranu byly hodnoceny renální biopsie a byla stanovována

hodnota lyso-Gb3 v různých buňkách po šesti měsících léčby migalastatem, kdy došlo k významnému poklesu strádání až u 50 % pacientů nejčastěji v mezangiálních buňkách a nejméně v podocytech, což ale určitě bylo ovlivněno i krátkou dobou podávání migalastatu.

Další výhodou malé molekuly migalastatu je větší distribuční objem ve srovnání s ERT, a proto se předpokládá lepší průnik této molekuly do orgánů a tkání. Je to jeden z dalších důvodů, proč pravděpodobně došlo při terapii migalastatem k významnější redukci hypertrofie levé komory, a to opět i u pacientů, kteří nebyli dříve léčeni ERT.²

Ke stabilizaci koncentrací plazmatických lyso-Gb3 dochází pouze u pacientů se senzitivními mutacemi GLA genu, což je nutné ověřit v GLP HEK esaji. Nyní se odhaduje, že asi 35–50 % pacientů trpících Fabryho chorobou má odpovědnou mutaci v GLA genu a bude pozitivně odpovídat na léčbu migalastatem.

Závěrem lze tedy říci, že migalastat bude mít u pacientů s Fabryho chorobou a s vhodnou genovou mutací jistě velký význam. Povede k možnosti léčby Fabryho choroby v tabletách v domácím prostředí a jeho účinek především na hypertrofii levé komory je dokonce významnější než vliv ERT. Nezastupitelné místo bude mít zejména u pacientů s alergickými reakcemi na ERT a s protilátkami proti ERT.

LITERATURA

1. Lenders M, Stypmann J, Duning T, et al. Serum-mediated inhibition of enzyme replacement therapy in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:256–264.
2. Germain DP, Hughes DA, Nicholls K, et al. Treatment of Fabry's disease with the pharmacological chaperone migalastat. *N Engl J Med* 2016;375:545–555.