

Projekt GALA: praktická doporučení pro léčbu migalastatem u Fabryho choroby (italská studie)

Chimenti C, Nencini P, Pieruzzi F, et al. The GALA project: practical recommendations for the use of migalastat in clinical practice on the basis of a structured survey among Italian experts.

Orphanet J Rare Dis 2020;15:86. Published 2020 Apr 7. doi: 10.1186/s13023-020-1318-8

Fabryho choroba je X-vázané lysozomální strádavé onemocnění, jehož výskyt z novorozeneckého screeningu dosahuje 1 : 2 500 až 1 : 7 800. Novorozenecký screening není nyní doporučován, protože řada mutací/polymorfismů se klinicky během života neprojeví. Na druhou stranu řada nových případů je diagnostikována pozdě během života. Včasná zahájení léčby zlepšuje výrazně prognózu pacientů.

Od roku 2001 je dostupná enzymatická terapie v intravenózní infuzi podávané jednou za dva týdny. Tato léčba zhoršuje kvalitu života pacientů, mohou se vyskytovat alergické reakce, protilátky snižující účinnost enzymu. Dále není ideální penetrace do tkání, především nebyl prokázán vliv na cévní mozkové příhody a na léze v bílé hmotě mozkové. Minulý rok byl na základě výsledků dvou studií fáze III (FACETS, ATTRACT) schválen k léčbě perorální přípravek migalastat pro pacienty starší 16 let s ovlivnitelnou mutací genu *GLA*.

Projekt GALA v Itálii měl za cíl stanovit přesněji postavení migalastatu v léčbě pacientů s Fabryho chorobou. Sedm předních odborníků na Fabryho chorobu z oblasti kardiologie, nefrologie a neurologie sestavilo dotazník obsahující 32 otázek zabývajících se podáváním migalastatu u pacientů s Fabryho chorobou v různém stadiu, s různými mutacemi a různým orgánovým postižením. Dvacet otázek bylo popisných, následovalo 12 analytických otázek dle různých klinických nálezů. Na otázky odpovídalo 20 italských kliniků, kteří měli zkušenosti s léčbou Fabryho choroby, i přední odborníci. Ke shodnému názoru došli u 26 otázek. Nejvíce rozdílných odpovědí se týkalo compliance s léčbou migalastatem, kdy se řada kliniků bojí výrazného zhoršení compliance při podávání tabletové formy léčby, zvláště u hůře spolupracujících pacientů. Dále panovaly rozpory ohledně podávání migalastatu u žen s jednou klasickou mutací, a sice typu 1 (mutace u mužů hemizygotů je spojena s velmi nízkou aktivitou enzymu a s těžkou formou onemocnění), s ovlivnitelnou mutací, ale bez symptomů a známek orgánového postižení. Téměř polovina lékařů by tyto ženy neléčila.

Z odpovědí pak vzešla následující doporučení (na základě studií a dosavadních zkušeností) k podávání migalastatu:

- Migalastat je efektivním a dobře tolerovaným lékem u pacientů s Fabryho chorobou s ovlivnitelnou mutací.
- Používání migalastatu zlepšuje kvalitu života pacientů s Fabryho chorobou.
- U mužů ve věku od 16 let s klasickou formou Fabryho choroby (typ 1) s ovlivnitelnou mutací může být zvážena léčba migalastatem i u pacientů bez symptomů a orgánového postižení.
- U mužů ve věku od 16 let s mírnější formou Fabryho choroby (typ 2, je zachována určitá aktivita enzymu) s ovlivnitelnou mutací může být zvážena léčba migalastatem u pacientů se symptomy a orgánovým postižením.
- U žen ve věku od 16 let s klasickou i mírnější formou Fabryho choroby (typ 1 i typ 2) s ovlivnitelnou mutací může být zvážena léčba migalastatem jen u pacientek se symptomy a orgánovým postižením.
- Migalastat je doporučen u pacientů ve věku od 16 let s ovlivnitelnou mutací a hypertrofií levé komory, arytmiemi nebo z renálního pohledu minimálně s mikroalbuminurií a/nebo s odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) 30–60 ml/min/1,73 m² nebo s tranzitorní ischemickou atakou (TIA) (cévní mozkovou příhodou, lézemi v bílé hmotě mozkové) nebo s akroparesteziemi, gastrointestinálními symptomy nebo ztrátou sluchu.
- U pacientů ve věku od 16 let s ovlivnitelnou mutací, pokud jsou při enzymatické substituční léčbě (ERT) nestabilní, mají nežádoucí reakce nebo špatně tolerují intravenózní podávání, je vhodné převedení na léčbu migalastatem.

Jedná se pouze o dotazníkovou studii italských lékařů, která byla založena na zkušenostech s Fabryho chorobou. Při dalším používání migalastatu bude určitě nutné stanovení jasnějších indikačních kritérií větším počtem mezinárodních odborníků.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

Perorální migalastat byl nedávno schválen v Evropě pro léčbu pacientů s Fabryho chorobou starších 16 let s ovlivnitelnou mutací. Migalastat je analog terminální galaktózy v globotriazylceramidu (GL-3), jedná o farmakologický chaperon, který stabilizuje mutovaný enzym α -galaktosidázu A (GLA) a usnadňuje tím jeho buněčný transport z endoplazmatického retikula do lysozomů, kde se od enzymu odpojí. Přípravek má velký distribuční objem, dobře proniká i do centrální nervové soustavy. Migalastat je možné podávat v dávce 150 mg obden. Aktivita enzymu je u některých mutací ovlivnitelná stabilizací a nasměrováním enzymu. Zda chaperon aktivitu enzymu zvýší, se zjišťuje na kultuře lidských embryonálních buněk ledvin (GLP HEK).¹ Mělo by dojít minimálně k 3% zvýšení aktivity enzymu mutované alely, aby mutace byla označena jako ovlivnitelná chaperonem.

Schválení předcházely dvě velké studie fáze III u pacientů s Fabryho chorobou. Studie FACETS zahrnula 77 pacientů (16–74 let), kteří zatím nebyli léčeni enzymatickou léčbou.² Migalastat užívalo 34 pacientů šest měsíců a následně po odkrytí jeden rok. U těchto pacientů byly prováděny renální biopsie a u pacientů léčených migalastatem byla významně vyšší redukce inkluzí v renálních buňkách. V rámci studie ATTRACT byli pacienti léčeni ERT, 34 pacientů přešlo na léčbu migalastatem a 19 pacientů zůstalo na ERT.³ Pacienti byli léčeni 18 měsíců, následně po odkrytí další rok. Migalastat a ERT měly srovnatelný vliv na pokles eGFR u pacientů. Nežádoucí účinky migalastatu byly pouze mírné závažnosti, nejčastěji se jednalo o bolesti hlavy (35 %) a nazofaryngitidy (18 %).

Migalastat je určitě atraktivní pro možnost perorálního podávání, infuze ERT podávané jednou za dva týdny ovlivňují

negativně kvalitu života pacientů s Fabryho chorobou. Další výhodou je stabilní koncentrace funkčního enzymu, nedochází k tvorbě protilátek. Na základě výsledků dalších studií je možno usuzovat, že má i lepší vliv na kardiální prognózu i gastrointestinální symptomy (průjmy, nauzea, plynatost).

Přestože byl migalastat schválen u pacientů s Fabryho chorobou a ovlivnitelnou mutací, nebyla jasně definována kritéria, u kterých pacientů a v jaké fázi onemocnění léčbu zahájit. Jak se shodli italští experti, léčbu migalastatem je možné zahájit u klasické formy Fabryho choroby ještě předtím, než se objeví její příznaky. U žen a mužů s neklasickou, mírnější formou je lepší zahájit léčbu až po nástupu příznaků nebo orgánových změn.

Pacienti s mutací ovlivnitelnou migalastatem tvoří 35–50 % všech nemocných s Fabryho chorobou. Byly zjištěny i diskrepance u některých pacientů mezi in vitro ovlivněním aktivity enzymu u některých mutací a výrazně nižší účinností u pacientů. Migalastat proniká i hematoencefalickou bariérou. Pacienti s Fabryho chorobou častěji trpí i postižením centrální nervové soustavy, nejčastěji ischemickými cévními mozkovými příhodami danými akumulací GL-3 v endotelu malých mozkových cév. Až v 80 % případů jsou doloženy změny v bílé mozkové hmotě. Tyto změny nejsou ovlivnitelné ERT a u těchto pacientů by mohl migalastat významně ovlivnit neurologickou prognózu. Bohužel ve výše zmíněných studiích byl pouze jeden pacient s manifestní neurologickou symptomatologií.

Určitě je nutné vyhodnocení působení migalastatu u většího počtu pacientů a jsou potřeba názory dalších odborníků na jasnější indikační kritéria podávání migalastatu u Fabryho choroby.

LITERATURA

1. Schiffmann R, Bichet DG, Benjamin E, et al. The migalastat GLP-HEK assay is the gold standard for determining amenability in patients with Fabry disease. *Mol Genet Metab Rep* 2019;20:100494.
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.
3. Hughes DA, Nicholls K, Shankar SP, et al. Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomized phase III ATTRACT study. *J Med Genet* 2017;54:288–296.