RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MEIO HOSPITALAR

DCI **– migalastate**

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	PVH	PVH com IVA	Titular de AIM
5685052	**Galafold**	Blister - 14 unidade(s), Cápsula, doseadas a 123 mg	*	*	**Amicus Therapeutics UK, Ltd.**

* Os preços foram comunicados aos Hospitais do Serviço Nacional de Saúde

Data do relatório: 22/01/2018

Data de autorização de utilização: 04/12/2017

Duração da autorização de utilização – 2 anos

Estatuto quanto à dispensa – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita, alínea a) do Artigo 118º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto

Medicamento órfão: Sim ☐ Não ☒

Classificação Farmacoterapêutica: 11.4.3 Outros produtos

Código ATC: A16AX Various alimentary tract and metabolism products

Indicações Terapêuticas constantes do RCM: Galafold é indicado para o tratamento de longa duração de adultos e adolescentes a partir dos 16 anos, com diagnóstico confirmado de doença de Fabry (deficiência de α-galactosidase A) e que possuam uma mutação suscetível (consultar os quadros na secção 5.1).

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação - todas as indicações aprovadas (vide secção anterior).

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida - todas as indicações para as quais foi solicitada avaliação (vide secção anterior).

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação atualizada, consultar o Infomed.

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

O medicamento Galafold (migalastate) demonstrou equivalência terapêutica face aos comparadores selecionados, a agalsidase alfa e a agalsidase beta, no *"tratamento de longa duração de adultos e adolescentes a partir dos 16 anos, com diagnóstico confirmado de doença de Fabry (deficiência de α-galactosidase A) e que possuam uma mutação suscetível".*

O tratamento com o medicamento Galafold apresenta custos inferiores ao do comparador selecionado e, portanto, vantagem económica versus essa alternativa.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

Propriedades farmacológicas	A doença de Fabry é uma doença progressiva de armazenamento lisossomal associada ao cromossoma X que afeta homens e mulheres. As mutações no gene GLA que causam a doença de Fabry resultam numa deficiência da enzima lisossomal α-galactosidase A (α-Gal A), a qual é necessária para o metabolismo dos substratos glicoesfingolípidos (e.g., GL-3, liso-Gb3). A atividade reduzida da α-Gal A está, por conseguinte, associada à acumulação progressiva do substrato em órgãos e tecidos vulneráveis, conduzindo à morbilidade e mortalidade associadas à doença de Fabry. Determinadas mutações GLA podem resultar na produção de formas mutantes com enrolamentos anormais e instáveis de α-Gal A. O migalastate é um *chaperone* farmacológico desenhado para se ligar de forma seletiva e reversível, com elevada afinidade para sítios ativos de determinadas formas mutantes da α-Gal A, cujos genótipos são referidos como mutações suscetíveis. A ligação do migalastate estabiliza estas formas mutantes da α-Gal A no retículo endoplasmático e facilita o seu transporte adequado para os lisossomas. Quando nos lisossomas, a dissociação do migalastate repõe a atividade da α-Gal A, conduzindo ao catabolismo de GL-3 e substratos relacionados. Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.
Comparador selecionado	Agalsidase alfa, concentrado para solução para perfusão, 1 mg/ml Agalsidase beta, pó para solução para perfusão Os comparadores selecionados cumprem os seguintes requisitos: - São utilizado habitualmente na prática clínica; - Estão validados para a respetiva indicação/população por evidência científica em relação à sua eficácia e segurança; - As duas enzimas, agalsidase alfa e beta têm apresentado o mesmo custo/doente/ano, daí serem selecionadas as 2 opções como comparadores; - A dosagem e o intervalo de administração estão de acordo com o RCM; - São habitualmente utilizados como as opções terapêuticas para a doença de Fabry.
Valor terapêutico acrescentado	Equivalência terapêutica O estudo FACETS é um estudo randomizado, de fase 3, em dupla ocultação, que incluiu 67 doentes com doença de Fabry, e que comparou hidrocloreto de migalastate 150 mg em dias alternados (n=34) com placebo (n=33) durante 6 meses (Fase 1),

seguido de uma fase de extensão aberta, em monobraço com migalastate, durante 6 a 12 meses (Fase 2), e depois mais um ano adicional.

O *endpoint* primário foi a percentagem de doentes com resposta, definida como uma redução igual ou superior a 50% no número de inclusões de globotriaosilceramido (GL3) por capilar intersticial do rim entre o *baseline* e os 6 meses. Contudo, uma alteração ao protocolo alterou esta análise estatística para a variação média entre o *baseline* e os 6 meses no número de inclusões de GL-3 por capilar intersticial nos doentes com mutações apropriadas. A mudança para uma análise contínua deveu-se ao facto de o GL-3 capilar basal observado nos dois grupos ter sido inferior ao esperado e, simultaneamente, ser 50% mais elevado nos doentes randomizados para o migalastate do que no grupo placebo. Como consequência do desequilíbrio basal no GL-3 capilar entre os dois grupos, seria necessário uma menor redução absoluta no grupo placebo para atingir o *endpoint* primário (redução igual ou inferior a 50%). Os *endpoints* secundários compararam o efeito do migalastate com o placebo nos níveis urinários de GL-3, função renal, proteinuria e segurança. As alterações em relação ao *baseline* eram consideradas significativas se os intervalos de confiança a 95% não incluíssem zero ou se os valores de p fossem inferiores a 0,05.

Na Fase 1 (primeiros 6 meses em dupla ocultação) as análises de eficácia utilizaram a população *intention-to-treat*. O tratamento a que os doentes estiveram alocados durante a Fase 1 permaneceu oculto para participantes, investigadores, e patologistas, durante a Fase 2 /estudo de extensão aberto.

O critério de inclusão incluía doentes com idade entre 16 e 74 anos, com doença de Fabry geneticamente confirmada, com uma mutação GLA que podia responder ao migalastate ("suscetível"), tinham um filtrado glomerular (GFR) superior a 30 mL/minuto por 1,73 m2 de superfície corporal, e tinham um nível de Gl-3 urinário pelo menos 4 vezes o limite superior do normal. O critério de resposta era um aumento (*in vitro*) na atividade da alfa-galactosidase A igual ou superior a 1,2 vezes o valor basal e um aumento absoluto na alfa-galactosidase A (*wild type*) igual ou superior a 3% após incubação com 10 µM de migalastate, no *in vitro assay* em *human embryonic kidney-293 cells* (HEK). A concentração de 10 µM de migalastate usada no teste HEK é a Cmáx de migalastate no plasma de doentes com doença de Fabry após uma dose única oral de 150 mg de migalastate HCl.

Baseados nos resultados do teste HEK, foram randomizados 67 doentes (população ITT). Durante o decurso do estudo, o teste HEK foi validado por Boas Práticas Laboratoriais *(Good Laboratory Practice* [GLP]-validated). Antes de desocultar os dados da Fase 1, as mutações GLA dos 67 doentes aleatorizados foram testados

CERTIFICAÇÃO DE SISTEMAS NP EN ISO 9001:2008 SGS

utilizando o GLP HEK *assay (Migalastat "Amenability" Assay*) utilizando os mesmos critérios utilizados para o HEK *assay*. Dezassete dos 67 doentes aleatorizados não cumpriram os critérios de suscetibilidade com o GLP HEK *assay*. Na sequência, o plano estatístico foi alterado, de forma que as análises de eficácia da Fase 2 e do período de extensão aberto (dos 6 aos 24 meses) incluíram apenas os doentes com mutações suscetíveis utilizando o teste GLP HEK *assay* (n=50; população ITT-suscetível). O teste HEK GLP-validado é semelhante ao anterior teste HEK, mas inclui 4 modificações para aumentar o nível de controlo de qualidade, rigor, precisão e consistência.

Os doentes foram submetidos a uma biópsia renal basal, e aos 6 e 12 meses. O número de inclusões GL-3 por capilar intersticial renal foi avaliado quantitativamente em 300 capilares (utilizando o *Barisoni Lipid Inclusion Scoring System*) por 3 patologistas independentes que desconheciam o tratamento a que o doente estava alocado. Foi feita a média dos valores de cada biópsia. Os mesmos 3 patologistas avaliaram as alterações de GL-3 nos podocitos, células endoteliais, células mesangiais, e esclerose glomerular. O *endpoint* primário foi avaliado em 60 doentes (89,6%) que dispunham de biópsia renal basal e aos 6 meses. As análises de eficácia entre os 6 e os 24 meses (Fase 2 e período de extensão) foram avaliadas em 50 doentes.

A função renal foi medida pela depuração do iohexol e foi estimada utilizando a fórmula *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (eGFRCKD-EPI), tendo sido calculada a variação anualizada.

Foram realizados ecocardiogramas que foram avaliados centralmente, sendo o ecocardiograma da visita basal do período de extensão utilizado com a última avaliação. A leitura central foi feita por pessoas sem conhecimento do tratamento a que o doente esteve alocado.

Patient-reported outcomes foram avaliados com as escalas *Gastrointestinal Symptom Rating Scale*, SF-36, e o componente de gravidade da dor do *Brief Pain Inventory-Short Form.*

As características basais dos doentes não estavam equilibradas entre grupos. No grupo placebo, os doentes eram mais velhos (idade média: 45 vs 40 anos), tinham mais tempo de diagnóstico (anos desde o diagnóstico: 7,1 vs 5,7 anos), usavam mais IECAs ou ARAs (36% vs 18%), mais doentes tinham feito terapêutica de substituição enzimática prévia (36% vs 15%), e menos doentes tinham uma mutação suscetível baseada no teste GLP HEK (67 vs 82%). Os doentes no grupo do migalastate apresentavam basalmente um GL-3 capilar 50% mais elevado do que no grupo

CERTIFICAÇÃO DE SISTEMAS NP EN ISO 9001:2008 SGS

placebo.

Nos 50 doentes com genótipos com mutações suscetíveis, 60% (migalastate 64,4%; placebo 54,5%) tinham mutações associadas com o fenótipo clássico da doença de Fabry, 2% (migalastate 3,5%; placebo 0%) tinham mutações associadas com o fenótipo não clássico, 6% (migalastate 9,1%; placebo 3,5%) tinham mutações associadas com ambos os fenótipos, e 32% (migalastate 36,4%; placebo 28,6%) tinham mutações que ainda não foram classificadas.

Na Tabela 3 apresenta-se a gravidade basal da doença por sexo, na população ITT-suscetível (50 doentes):

Grupo tratamento		Doença de Fabry ≥2 orgãos	Atividade da α-Gal leucócitos (em relação ao normal)	
			<1%	<3%
Migalastate	Masc	9/9 (100%)	4/7 (57%)	6/7 (86%)
	Fem	18/19 (95%)	NA	NA
Placebo	Masc	9/9 (100%)	3/9 (33%)	6/9 (67%)
	Fem	11/13 (85%)	NA	NA

Tabela 3: Gravidade basal da doença por sexo, na população ITT-suscetível (50 doentes)

Em relação ao *endpoint* primário, tiveram resposta 13 de 32 doentes (41%) no grupo do migalastate, e 9 de 32 doentes (28%) no grupo placebo (p=0,30). A variação mediana, em relação ao *baseline*, no GL-3 capilar intersticial foi de -40,8% no grupo do migalastate, e -5,6% no grupo placebo (p=0,10). A diferença entre grupos, nas médias de variação (entre o *baseline* e o mês 6) na percentagem de capilares intersticiais sem inclusões GL-3 foi de 7,3 pontos percentuais a favor do migalastate (p=0,04).

Nos 50 doentes com genótipos com mutações suscetíveis, não se observaram diferenças entre grupos na variação do GFR (estimada ou medida) entre o *baseline* e o mês 6.

Nos 50 doentes com genótipos com mutações suscetíveis, não se observaram diferenças entre grupos na variação da proteinúria de 24 h entre o *baseline* e o mês 6.

Basalmente, não se observaram diferenças entre grupos no índice de massa ventricular esquerda (IMVE). Não se observaram diferenças entre grupos na variação do IMVE entre o basal e o mês 6.

Os eventos adversos mais frequentes foram cefaleias (migalastate 12/34 [35%]; ERT 7/33 [21%]) e nasofaringite (migalastate 6/34 [18%]; ERT 2/33 [6%]).

O estudo ATTRACT é um estudo randomizado, de fase 3, aberto, que incluiu 60 doentes com doença de Fabry e mutações suscetíveis, tratados previamente com terapêutica de substituição enzimática (agalsidase alfa 0,2 mg/Kg e agalsidase beta 1,0 mg/Kg), que foram aleatorizados (numa relação 1,5:1) para receber migalastate HCl 150 mg em dias alternados (n= 36) ou para continuarem terapêutica de substituição enzimática (n=24) durante 18 meses, seguido de uma fase de extensão com migalastate durante 12 meses.

O estudo incluiu doentes com idades entre 16 e 74 anos, com doença de Fabry geneticamente confirmada, que tinham iniciado terapêutica de substituição enzimática há pelo menos 12 meses, com uma mutação GLA suscetível, e tinham um filtrado glomerular (GFR) superior a 30 mL/minuto/1,73 m2 de superfície corporal.

O critério de resposta era um aumento (*in vitro*) na atividade da alfa-galactosidase A igual ou superior a 1,2 vezes o valor basal e um aumento absoluto na alfa-galactosidase A (*wild type*) igual ou superior a 3% após incubação com 10 µM de migalastate, no teste *in vitro* em *human embryonic kidney-293 cells* (HEK). A concentração de 10 µM de migalastate usada no teste HEK é a Cmáx de migalastate no plasma de doentes com doença de Fabry após uma dose única oral de 150 mg de migalastate HCl.

O *outcome* primário foi a variação do filtrado glomerular (GFR) anualizada entre o *baseline* e o mês 18, utilizando o GFR estimado usando a fórmula da *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (eGFRCKD-EPI), e o GFR medido pela depuração do iohexol (mGFRiohexol).

O estudo teve um *outcome* clínico composto exploratório que incluiu as seguintes condições:

- Redução do eGFRCKD-EPI igual ou superior a 15 mL/min/1,73 m^2 em relação ao basal (com eGFRCKD-EPI inferior a 90 mL/min/1,73 m^2);
- Aumento na proteinúria de 24 h igual ou superior a 33% e superior ou igual a 300 mg em relação ao basal;
- Enfarte do miocárdio;
- Angina instável;

CERTIFICAÇÃO DE SISTEMAS NP EN ISO 9001:2008 SGS

Arritmia sintomática de novo necessitando de terapêutica anti-arritmica, cardioversão direta, ou implantação de pacemaker ou desfibrilhador;
- Insuficiência cardíaca congestiva classe II/IV NYHA;
- Acidente vascular cerebral ou acidente isquémico transitório.

Foram feitos ecocardiogramas no *baseline* e aos 18 meses, e as medições foram feitas centralmente com ocultação dos tratamentos a que os doentes estavam alocados.
O tamanho da amostra foi baseado em dados da literatura que referem que a diminuição anual no filtrado glomerular utilizando a depuração do iohexol no grupo de terapêutica de substituição hormonal (ERT) era entre 2 e 4 mL/min/1,73 m^2 com um desvio padrão de 7,5 a 8,5 mL/min/1,73 m^2. A demonstração de comparabilidade entre o migalastate e a ERT implicava o cumprimento de 2 critérios: 1) uma diferença entre grupos na variação anualizada do eGFRCKD-EPI e do mGFRiohexol, utilizando a média dos mínimos quadrados, inferior a 2,2 min/1,73 m^2/ano; e 2) mais de 50% de sobreposição nos intervalos de confiança a 95%. A empresa defende que a utilização destes 2 critérios fornece uma comparação semelhante a uma análise de não inferioridade tradicional.
As avaliações de eficácia foram realizadas em todos os doentes com mutações suscetíveis que receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo e que tinham disponível uma medição do GFR basal e no *follow up*. A avaliação de segurança foi feita na população randomizada que recebeu pelo menos uma dose da medicação de estudo.
Baseados nos resultados do teste HEK, foram randomizados 60 doentes (população ITT). Durante o decurso do estudo, o teste HEK foi validado por Boas Práticas Laboratoriais *(Good Laboratory Practice* [GLP]-validated). O teste HEK GLP-validado é semelhante ao anterior teste HEK, mas inclui 4 modificações para aumentar o nível de controlo de qualidade, rigor, precisão e consistência. Nos 57 doentes tratados foram testadas as mutações GLA suscetíveis utilizando o teste GLP HEK *(Migalastat "Amenability" Assay*), com os mesmos critérios utilizados para o
teste HEK. Cinquenta e três dos 57 doentes tratados (migalastate 34; ERT 19) cumpriram os critérios de suscetibilidade com o teste GLP HEK. Os 4 doentes com mutações não suscetíveis foram excluídos das análises de eficácia primária, mas foram incluídos nas análises de segurança. Entre as semanas 16 e 51, 5 doentes aleatorizados, todos com mutações suscetíveis, saíram do estudo por retirarem o consentimento (migalastate 2/36 [5,6%]; ERT 3/21 [14,3%]). Cinquenta e dois doentes (migalastate 34; ERT 18) completaram 18 meses de estudo.

CERTIFICAÇÃO DE SISTEMAS NP EN ISO 9001:2008 SGS

Os doentes do grupo do migalastate eram em média 4 anos mais velhos (50,5 vs 46,3 anos), tinham um diagnóstico de doença de Fabry há menos tempo (10,2 vs 13,4 anos). As restantes características estavam equilibradas entre grupos, incluindo a percentagem de doentes com mutação GLA suscetível. Os doentes que mudaram para migalastate estavam medicados com ERT há 3,1 anos. Os doentes que permaneceram na ERT estavam medicados com ERT há 3,8 anos. Cerca de 88% dos doentes apresentava doença de Fabry em 2 ou mais órgãos ou sistemas.

O migalastate e a ERT tiveram efeitos comparáveis na função renal (Tabela 4):

Tabela 4: Variação anualizada do GFR

	Migalastate média±SEM (IC95%) n=34	ERT média±SEM (IC95%) n=18	Diferença entre grupos <2,2 min/1,73 m²/ano	>50% sobreposição nos IC95%
$eGFR_{CKD-EPI}$	-0,40±0,93 (-2,27 a 1,48)	-1,03±1,19 (-3,64 a 1,58)	Sim	Sim
$mGFR_{iohexol}$	-4,35±1,64 (-7,65 a -1,06)	-3,24±2,27 (-7,81 a 1,33)	Sim	Sim

No grupo do migalastate, o índice de massa ventricular esquerda diminuiu, do *baseline* para o mês 18, de -6,6 g/m^2 (IC95% -11,0 a -2,2), e no grupo ERT diminuiu de -2g/m^2 (IC95% -11,0 a 7,0).

Durante os 18 meses de tratamento, a percentagem de doentes que apresentaram o *endpoint* composto (eventos cardíacos, renais ou cerebrovasculares) foi de 29% no grupo do migalastate e de 44% no grupo da ERT (p=0,36). Ver Tabela 5.

Tabela 5: *Outcome* clínico composto (população mITT)

Componente	Migalastate (n=34)	ERT (n=18)
Renal	8 (24%) ↑proteinúria (6), ↓GFR (2)	6 (33%) ↑proteinúria (4), ↓GFR (3)
Cardíaco	2 (6%) Dor torácica	3 (17%) Insuficiência cardíaca, dispneia, arritmia
SNS	0 (0%)	0 (0%)
Morte	0 (0%)	0 (0%)
Global	10 (29%)	8 (44%)

Ocorreram eventos adversos em 94% dos doentes no grupo de migalastate, e em 95% no grupo ERT. Eventos adversos graves ocorreram em 19% dos doentes no grupo do migalastate, e em 33% dos doentes no grupo ERT. Nenhum doente descontinuou

	tratamento por eventos adversos. Não se observou qualquer morte. Os eventos adversos mais frequentes no grupo do migalastate e no grupo ERT foram, respetivamente, nasofaringite (33% vs 33%) e cefaleias (25% e 24%).

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

Termos de comparação	Custo Médio de Tratamento Anual
Tipo de análise	Análise de minimização de custos
Vantagem económica	Foi realizada uma análise de minimização de custos para a demonstração da vantagem económica de Galafold (DCI: Migalastate) face às alternativas comparadoras (Agalsidase alfa e Agalsidase beta). Da análise efetuada, selecionou-se o comparador final, o Agalsidase beta, por ter um custo médio de tratamento anual inferior. O custo médio de tratamento anual com Galafold (DCI: Migalastate) demonstrou ser inferior ao custo médio de tratamento anual com Agalsidase beta, conforme legislação em vigor.

4. CONDIÇÕES CONTRATUAIS

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o INFARMED I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Resumo das características do medicamento Galafold

CERTIFICAÇÃO DE SISTEMAS NP EN ISO 9001:2008 SGS