AETSA | Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

Síntesis de evidencia: medicamentos

Diciembre 2016

Migalastat en el tratamiento de la enfermedad de Fabry

Eficacia y Seguridad

JUNTA DE ANDALUCIA
CONSEJERÍA DE SALUD

evaluación de tecnologías evaluación de medicamentos tecnologías emergentes guías de práctica clínica ayuda a la tom
decisiones evaluación de tecnologías evaluación de medicamentos tecnologías emergentes guías de práctica clínica ayu
la toma de decisiones evaluación de tecnologías evaluación de medicamentos tecnologías emergentes guías de práctica clí
ayuda a la toma de decisiones evaluación de tecnologías evaluación de medicamentos tecnologías emergentes guía
práctica clínica ayuda a la toma de decisiones evaluación de tecnologías evaluación de medicamentos tecnologías emerge
guías de práctica clínica ayuda a la toma de decisionesevaluación de tecnologías evaluación de medicamentos tecnolo

Índice

1. Medicamento/ Descripción/ Indicación autorizada.....2

2. Descripción de la enfermedad……..3

3. Tratamiento de referencia de la patología……...4

4. Evaluación de la eficacia y seguridad……6

4.1. Metodología……6

4.2. Resultados de eficacia y seguridad……7

4.3. Fortalezas y limitaciones de la evidencia……14

5. Puntos clave……..18

6. Referencias……..19

7. Anexos……...22

Los informes “síntesis de evidencia: medicamentos” proporcionan una revisión rápida de la evidencia sobre determinados fármacos que han recibido recientemente la autorización de comercialización en nuestro país. También, sobre fármacos comercializados con anterioridad para los que se aprueban nuevas indicaciones de uso. Se enfocan principalmente a medicamentos de ámbito hospitalario y tienen como objetivo, servir como herramienta de ayuda a profesionales y grupos implicados en la evaluación y posicionamiento terapéutico de estos fármacos

1. Medicamento/ Descripción/ Indicación autorizada

En Abril de 2016, migalastat (Galafold®) recibió la autorización de la *European Medicines Agency* (EMA)[1] para el tratamiento de pacientes mayores de 16 años con enfermedad de Fabry (deficiencia de α-galactosidasa A) con una mutación susceptible.

Tabla 1. Características del medicamento evaluado[2].

Nombre genérico. Nombre comercial. Código ATC.	Migalastat. Galafold®. Código ATC: no disponible.
Mecanismo de acción	Migalastat es una proteína chaperona farmacológica diseñada para unirse selectivamente y reversiblemente a ciertas formas mutantes de la enzima α-galactosidasa A (GLA), en pacientes con mutaciones GLA sensibles a migalastat (definido como mutaciones susceptibles). La unión de migalastat estabiliza la enzima facilitando así su paso a los lisosomas donde se restaura la actividad enzimática.
Indicación aprobada (Nombre de la agencia reguladora, fecha autorización)	Medicamento huérfano con autorización de comercialización bajo circunstancias excepcionales indicado como tratamiento a largo plazo de adultos y adolescentes de 16 años de edad y mayores con un diagnóstico confirmado de enfermedad de Fabry (deficiencia de α-galactosidasa A) y portadores de mutaciones susceptibles de responder al tratamiento. EMA, 01/04/16[1].
Posología recomendada	150 mg/día continuo.
Vía de administración	Vía oral.
Presentación	Cápsulas 150 mg.
Titular de la autorización de comercialización	Amicus Therapeutics.

2. Descripción de la enfermedad

La enfermedad de Fabry es una enfermedad rara metabólica de depósito lisosomal progresivo provocado por una actividad deficiente o ausente de la enzima GLA. Es una enfermedad hereditaria ligada al cromosoma X por lo que afecta más a hombres que a mujeres, y la manifestación de la enfermedad suele ser más severa. La deficiencia de GLA genera un depósito lisosómico de glucoesfingolípidos, principalmente globotriaosilceramida 3 (GL3) en el endotelio vascular y la musculatura lisa, responsable de la sintomatología de la enfermedad[3]. El GL3 es utilizado en el diagnóstico de la enfermedad al igual que globotriaosilesfingosina (liso-GB3), metabolito que explica en parte la sintomatología en pacientes heterocigóticas[4]. Estos dos metabolitos son utilizados también en el seguimiento de la enfermedad, sin embargo su repercusión en la sintomatología y evolución clínica aún es incierta[5]. En hombres la patología tiene dos formas de presentarse, la forma clásica, con menos del 1 % de actividad enzimática y con síntomas más severos, y la forma atípica, con actividad enzimática > 1 % y síntomas más leves. En mujeres suele presentarse de forma atípica y con sintomatología más leve[6,7].

Es la segunda enfermedad de depósito lisosomal más común tras la enfermedad de Gaucher, con una incidencia muy variable en los distintos estudios realizados y que está entre 1 de cada 117 000 - 476 000 nacidos vivos[3]. La prevalencia estimada es de 1:40 000 - 170 000 aunque se sospecha que pueda estar infraestimada debido a formas de aparición tardía. En presentaciones atípicas de la enfermedad se estima una prevalencia mayor que en la forma clásica de la misma[8,9]. Se calcula que actualmente hay en el mundo entre 8 000 – 10 000 personas afectadas por la enfermedad, mientras que en España hay censados actualmente 92 pacientes, aunque se estima que el número de afectados puede ser aproximadamente el doble[10,11].

La sintomatología inicial suele manifestarse en la infancia o adolescencia y cursa con dolor neuropático crónico con crisis agudas ocasionales, manifestaciones cutáneas como teleangiectasias y angioqueratoma, hipo o anhidrosis y microalbuminuria. A medida que la enfermedad progresa comienzan a aparecer síntomas renales más severos, principalmente proteinuria y fracaso renal, síntomas cardiacos (hipertrofia ventricular izquierda, cardiomiopatía y arritmias) y neurológicos (ictus). Suelen tener lugar hacia la tercera o cuarta década de vida y, en ausencia de tratamiento, producirán la muerte del paciente hacia la cuarta o quinta década de vida, siendo la patología renal la principal causa de fallecimiento. En mujeres los síntomas suelen ser menos específicos, más leves y tardíos, y el fallecimiento en ausencia de tratamiento suele llegar a edades más avanzadas (sexta o séptima década de vida)[6,7].

3. Tratamiento de referencia de la patología

Se realizó una búsqueda de guías de práctica clínica (GPC) (mayo 2016) publicadas en los últimos cinco años en las bases de datos *National Guideline Clearinghouse y Guidelines International Network* (GIN) y en *MEDLINE* (a través de *Pubmed).* En todos los casos se utilizaron términos libres.

Además, se buscaron en las webs de las siguientes organizaciones:
- Orphanet (http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php).
- *British Inherited Metabolic Diseases Group* (http://www.bimdg.org.uk/site/patients.asp).
- *National Organization for Rare Disorders* (http://nordphysicianguides.org).

En las GPC localizadas[12-14] se recomiendan fundamentalmente dos alternativas terapéuticas para el manejo de la patología: el tratamiento de soporte y la terapia de sustitución enzimática (TSE). La elección de una u otra dependerá fundamentalmente del sexo del paciente, de la forma de la enfermedad (clásica o atípica) y de la presencia de sintomatología y la gravedad de esta. La terapia de soporte consistirá en antiepilépticos útiles en el dolor neuropático; AINEs para las crisis de dolor; nefroprotectores (IECA, ARA II); fármacos para tratar la enfermedad cardiovascular (beta bloqueantes, calcioantagonistas, nitratos, IECA, ARA II, diuréticos, antiarrítmicos, cardiotónicos…); estatinas para la dislipemia; antiagregantes o anticoagulantes para la prevención de enfermedad cerebrovascular; láser de argón para las lesiones cutáneas y antidepresivos si fueran necesarios. En cuanto a la TSE en Europa existen dos medicamentos aprobados para la enfermedad de Fabry, agalsidasa alfa (Replagal®, Shire Human Genetic Therapies) y agalsidasa beta (Fabrazyme®, Genzyme). En EEUU solo está autorizada agalsidada beta[15,16]. A continuación se detalla el tratamiento de elección para la enfermedad de Fabry en cada una de las guías localizadas:

- **Recomendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: The European Fabry Working Group consensus document, 2015[12]:** Se hacen las siguientes recomendaciones en función del sexo y de la presentación de la enfermedad:
  - En varones mayores de 16 años con la forma clásica de la enfermedad se podría iniciar TSE incluso en ausencia de síntomas (grado de recomendación IIB).
  - En varones con la forma clásica, que aún no estén siendo tratados, varones con formas atípicas de la enfermedad y mujeres con la forma clásica, recomiendan iniciar tratamiento con TSE tan pronto se observe deterioro en alguno de los principales sistemas que suelen ser afectados por la enfermedad (renal, cardiaco, o sistema nervioso central) (grado de recomendación IA).
  - En mujeres con formas atípicas se indica que se podría iniciar tratamiento al observarse los primeros síntomas (grado de recomendación IIB).

- **Specialised services. Fabry disease standard operating procedure (adults and children). NHS UK, 2013[13]:** Se hacen las siguientes recomendaciones en función del sexo y la presentación de la enfermedad:
  - En varones con la presentación clásica de la enfermedad comenzar la TSE al diagnóstico (nivel de evidencia 1b, grado de recomendación A).
  - En mujeres y varones con presentación atípica se debería iniciar TSE cuando se detecte: afectación renal, cardiaca, cerebrovascular o dolor y/o síntomas gastrointestinales no controlados que alteren la calidad de vida del paciente (nivel de evidencia 1b, grado de recomendación A).

- **Consenso para el estudio y tratamiento de la enfermedad de Fabry. Fundación GETER, 2011[14]:** En este consenso, elaborado por el grupo de expertos en enfermedad de Fabry de la Fundación GETER, recomiendan tratar por igual a todos los pacientes, independientemente del sexo o presentación de la enfermedad. El tratamiento con TSE debería iniciarse cuando se detectara cualquiera de los siguientes síntomas: neuropatía dolorosa que altere la calidad de vida del paciente, nefropatía, cardiopatía, evidencia de enfermedad cerebrovascular o cualquier otro síntoma que altere la calidad de vida del paciente.

4. Evaluación de la eficacia y seguridad

4.1. Metodología

Para identificar la evidencia disponible sobre eficacia y seguridad se realizó una búsqueda manual (agosto 2016) en agencias reguladoras como la EMA y *Food and Drug Administration* (FDA) y en agencias de evaluación de tecnologías sanitarias como la Agencia Catalana de Información de la Salud, Evaluación y Calidad (AQuAS), *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *French National Authority for Health* (HAS), *Ludwig Boltzmann Institut* (LBI), *Institute for Quality and Efficiency in Health Care* (IQWIG), *National Centre for Pharmacoeconomics* (NCPE), *National Health Care Institute* (ZIN), *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU), *Norwegian Knowledge Center for the Health Services (NOKC), European Network for Health Technology Assessment* (EUnetHTA), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) y *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ). También se explorarán los buscadores de la Red Internacional de Agencias de ETS (*International Network of Agencies for HTA*, INAHTA). Se revisaron los documentos publicados en el último año.

No se localizó ningún informe para su adopción por lo que posteriormente se realizó una búsqueda para localizar los documentos publicados en los últimos dos años en las siguientes bases de datos: *The Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), *International Information Network on New and Emerging Health Technologies* (*EuroScan International Network*) y MEDLINE (a través de Pubmed). Se utilizaron los siguientes términos libres: *Fabry´s disease, migalastat.*

Igualmente, se buscó en los registros de estudios en desarrollo en las bases de datos de EudraCT, EU *Clinical Trials Register* (disponible en: https://www.clinicaltrialsregister.eu/) y del U.S. *National Institutes of Health* (disponible en: http://clinicaltrial.gov/).

Dos evaluadores realizaron la selección de los artículos, la lectura crítica, la extracción de datos y el análisis de los resultados.

Para evaluar la calidad metodológica de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) seleccionados se utilizó la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane[17].

En la siguiente tabla se especifican la población, el medicamento a evaluar, los comparadores óptimos, las variables de resultado y los diseños a considerar en la evaluación de la eficacia y seguridad.

Tabla 2. Pregunta de investigación mediante la utilización del modelo PICO (D)

*(**P**opulation, **I**ntervention, **C**omparator, **O**utcomes, Study **D**esign).*

Población	Pacientes adultos y adolescentes mayores de 16 años con diagnóstico confirmado de enfermedad de Fabry y que tengan una mutación en el gen GLA.
Intervención	Migalastat
Comparador (es) más apropiado (s)	• Agalsidasa alfa • Agalsidasa beta
Resultados de eficacia	• Mortalidad • Tasa de ocurrencia de eventos (eventos renales, cardiacos o cerebrovasculares) • Síntomas de enfermedad de Fabry • Función renal • Función cardiaca • Inclusiones de GL3 en los capilares intersticiales renales • Niveles de liso-GB3 plasmáticos • Calidad de vida
Resultados de seguridad	• Eventos adversos
Diseño	Informes de evaluación de tecnologías sanitarias, metanálisis en red, metanálisis tradicionales, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos pivotales [ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y estudios de intervención no aleatorizados (EINA), en el caso de que no existan ECA].

Comentarios:

- **Comparadores:**

Se han seleccionado agalsidasa alfa y agalsidasa beta en base a que son la terapia recomendada en las GPC localizadas, para los pacientes que requieren tratamiento adicional al tratamiento de soporte. En el caso de los pacientes que no requirieran TSE probablemente no sería recomendable utilizar migalastat.

4.2. Resultados de eficacia y seguridad

Se localizaron un total de 57 artículos (14 en *The Cochrane Library,* 1 en el CRD y 42 en *MEDLINE*). Uno de ellos cumplió los criterios de inclusión (1 ECA pivotal, FACETS).

Además se identificó un informe de evaluación de tecnologías sanitarias aún en proceso de elaboración:

- NICE: *Fabry disease – Migalastat [ID868]*[18]. Su publicación se prevé para noviembre de 2016.

Dado que no se localizaron revisiones sistemáticas o metanálisis y el informe localizado no cumplió los criterios de inclusión, para analizar los resultados de eficacia y seguridad se incluyeron: el ECA pivotal (FACETS, 2016)[19], para pacientes que no habían recibido TSE o que la habían recibido pero durante menos de 6 meses consecutivos; y los resultados que se pudieron extraer del informe EPAR[20] del otro

ECA pivotal (ATTRACT, 2016), que está pendiente de publicación, y que estudió el fármaco en pacientes previamente tratados con TSE durante al menos 12 meses. El informe EPAR[20] se empleó además para contrastar y completar la información de la publicación del ECA FACETS.

El programa de desarrollo clínico de migalastat incluye los siguientes estudios[20]:

- FAB-CL-201, 202, 203 y 204 (NCT00214500, NCT00283959, NCT00283933, NCT00304512): Estudios fase II prospectivos, abiertos, no comparativos, de búsqueda de dosis para evaluar la seguridad, farmacocinética y farmacodinámica de migalastat.
- FAB-CL-205 (NCT00526071): Estudio de extensión de los estudios FAB-CL-201, 202, 203 y 204, fase II, abierto, no comparativo, para evaluar la seguridad, farmacocinética y farmacodinámica de migalastat.
- AT1001-013 (NCT01196871): Estudio fase II, prospectivo, abierto para evaluar la interacción farmacocinética y farmacodinámica del uso concomitante de migalastat y agalsidasa alfa.
- AT1001-011 (FACETS) (NCT00925301): Estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, para evaluar la eficacia y seguridad de migalastat en pacientes *naïve* a la TSE.
- AT1001-012 (ATTRACT) (NCT01218659): Estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con comparador activo, para evaluar la eficacia y seguridad de migalastat en pacientes no *naïve a* la TSE.
- AT1001-041 (NCT01458119): Estudio de extensión de los estudios FAB-CL-205, AT1001-011 y AT1001-012, fase III, multicéntrico, no comparativo para evaluar la eficacia y seguridad a largo plazo de migalastat.
- AT1001-042 (NCT02194985): Estudio de extensión de los estudios AT1001-012 y AT1001-041, fase III, multicéntrico, no comparativo para evaluar la eficacia y seguridad a largo plazo de migalastat.

Para cada uno de los ECA en la primera tabla se muestran las características del estudio (tablas 3 y 6) y a continuación se describen los resultados de eficacia (tablas 4 y 7). Finalmente los resultados de seguridad se explicitan en las tablas 5 y 8.

ECA (Germain *et al.*, 2016)[19]. Pacientes previamente no tratados con TSE.

Tabla 3. Características del ECA AT1001-011.

Estudio	AT1001-011. FACETS
Diseño	Fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que se desarrolló en dos fases consecutivas. En la fase 1 los pacientes fueron aleatorizados 1:1 a recibir migalastat o placebo; esta fase tenía una duración de 6 meses. La fase 2 del estudio tuvo lugar desde el mes 7 al 12 y todos los pacientes, tanto grupo tratamiento como grupo control, recibieron migalastat de forma abierta (durante la fase 2 tanto pacientes como investigadores eran ciegos a la medicación recibida durante la fase 1). Tras esto los pacientes podían entrar en una fase abierta de extensión de 12 meses más. Tras la finalización de esta fase los pacientes podían entrar en un estudio de extensión (AT1001-041), en el que recibirían migalastat durante 12 meses más. Los pacientes se estratificaron en función del sexo.

Duración	Octubre 2009-Enero 2014.
Hipótesis	Superioridad.
Grupo migalastat (n=34)	Migalastat 150 mg/48 h.
Grupo Placebo (n=33)	-
Variables evaluadas	Variable principal: - Proporción de pacientes con respuesta renal a los 6 meses de tratamiento, definida como disminución mayor o igual al 50 % del número de inclusiones de GL3 en los capilares intersticiales renales. Variables secundarias: - Cambio en el número medio de inclusiones de GL3 en los capilares intersticiales renales. - Deposición de GL3 en los capilares intersticiales renales a los 6 meses. - Cambio en la TFG anualizada medida con iohexol ($mGFR_{iohexol}$) y las ecuaciones *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* ($eGFR_{CKD-EPI}$) y *Modification in diet in Renal Disease* ($eGFR_{MDRD}$) en 6 meses. - Variación del Índice de Masa Ventricular Izquierda (IMVI) a los 30 meses en el grupo tratamiento y a los 36 en el grupo placebo (Estudio de extensión). - Variación del nivel de liso-GB3 plasmático al final de la fase 1 (6 meses) con respecto al basal y al final de la fase 2 (12 meses) con respecto al nivel del fin de la fase 1. - Síntomas gastrointestinales de la enfermedad de Fabry a los 6 y 24 meses. - Calidad de vida. - Eventos adversos.
Descripción del análisis	No se realizó cálculo del tamaño muestral. Se realizó un análisis de eficacia en la población por intención de tratar modificada; que se componía de los pacientes aleatorizados con mutaciones susceptibles, que hubieran recibido al menos una dosis de tratamiento, y que se les hubiese realizado una biopsia renal basal y a los 6 meses. El análisis de la seguridad se llevó a cabo en los pacientes que recibieron al menos una dosis de fármaco. Se realizaron análisis de la variable principal de eficacia adicionales por intención de tratar y por protocolo. Para la comparación entre ambos grupos de la variable principal de eficacia se utilizó el test de Cochran-Mantel-Haenszel, con un valor de $p < 0,05$ necesario para probar la superioridad del tratamiento frente al control.
Criterios de Inclusión	Edad entre 16-74 años, enfermedad de Fabry con mutación GLA susceptible, aclaramiento de creatinina (ClCr) > 30 ml/min/1,73 m^2, no tratamiento previo con TSE o que este no se haya dado durante más de 6 meses consecutivos; nivel de GL3 urinario igual o mayor a 4 veces el límite superior del intervalo normal; si tratamiento con IECA o ARA II, no haber variado la dosis en las 4 semanas previas.
Criterios de Exclusión	En espera de un trasplante renal o diálisis; embarazo o lactancia, insuficiencia renal con ClCr < 30 ml/min/1,73 m^2, presentar alergia documentada a alguno de los excipientes de migalastat o a otros iminoazúcares (miglustat o miglitol), o estar recibiendo estos últimos; haber sido tratado con migalastat previamente, contraindicación a biopsia renal.
Características basales grupo migalastat (n=28) *vs.* placebo (n=22)	Edad. Media. Mediana (años): 41,5 *vs.* 45,1. 37 *vs.* 45,5. Peso. Media. Mediana (Kg): 72,6 *vs.* 76,1. 72,3 *vs.* 74. Tiempo desde diagnóstico de la enfermedad. Media. Mediana (años): 5,6 *vs.* 7,3. 4,1 *vs.* 4,1. Proteinuria > 150 mg/24h (%): 61 *vs.* 82. > 300 mg/24h (%): 29 *vs.* 50. > 1000 mg/24h (%): 11 *vs.* 14. ClCr. Media. Mediana (ml/min/1,73 m^2): 80,0 *vs.* 83,1. 84,9 *vs.* 82,2. Uso de IECA o ARA II de base (%): 32 *vs.* 55. Uso de TSE previo (%): 14 *vs.* 32. Niveles de liso GB3 (nmol/L): 47,3 *vs.* 41,1.
Características basales grupo	Tiempo desde diagnóstico de la enfermedad (años): 5,7 *vs*. 7,1. Proteinuria >150 mg/24h (%): 59 *vs.* 73.

migalastat (n = 34) vs. placebo (n = 33) **Fuente: EPAR**[20]	>300 mg/24h (%): 26 *vs.* 39. >1000 mg/24h (%): 9 *vs*. 9. Ratio albúmina urinaria/creatinina (mg/mmol): 18,83 *vs*. 26,71. ClCr. Media. Mediana (ml/min/1,73 m^2): 95,4 *vs*. 93,8. 97,4 *vs*. 98,1. Uso de IECA (%): 18 *vs*. 39. Uso de TRE previo (%): 15 *vs*. 36.
Seguimiento del tratamiento	El 94 % de los pacientes fue evaluable a los 6 meses de tratamiento, el 88 % tras 12 meses y el 84 % tras 18. Sin embargo este porcentaje disminuyó al 44 % en el mes 24.

Tabla 4. Resultados de eficacia del ECA AT1001-011.

	Migalastat (n = 34)	Placebo (n = 33)	Diferencia; *p*
Pacientes con disminución ≥ 50 % de inclusiones de GL3 en los capilares intersticiales renales (%)	40,6 (n = 32)	28,1 (n = 32)	12,4; *p* = ns
Deposición de GL3 en los capilares intersticiales renales (Media ± DS)†‡	-0,25 ± 0,1 (n = 25)	0,07 ± 0,13 (n = 20)	-0,26; *p* = 0,008
Cambio en el número de inclusiones de GL3 en capilares intersticiales renales (Media ± DS)*	8 ± 105,3	13 ± 90,5	-5; *p* = ns
Cambio en la TFG medida con $eGFR_{CKD-EPI}$ a los 6 meses (ml/min/1,73 m^2) (Media ± DS)*	1,8 ± 1,5	-0,3 ± 1,4	2,1; *p* = ns
Cambio en la TFG medida con $eGFR_{CKD-EPI}$ a los 18/24 meses (ml/min/1,73 m^2) (Media ± DS) (n = 41)*	-0,3 ± 0,66		NA
Variación del IMVI a los 18/24 meses (g/ m^2) [IC95%] (n = 27)†	-7,7 [-15,4 — (-0,01)]		*p* = ND
Variación del IMVI a los 18/24 meses (g/ m^2) en pacientes con hipertrofia del VI basal [IC95%] (n = 8)†	-18,6 [-38,1 — 1]		*p* = ND
Variación del IMVI a los 30/36 meses (g/ m^2) [IC 95 %] (n =15)*†	-17 [-26,2 — 7,9]		*p* = ND
Variación del IMVI a los 30/36 meses (g/ m^2) en pacientes con hipertrofia del VI basal [IC95%] (n = 4)*†	-30 [-57 — (-2,2)]		NA
Variación de niveles plasmáticos de liso-GB3 a los 6 meses (nmol/L) (Media ± DS)†	-11,2 ± 4,8 (n = 18)	0,58 ± 2,4 (n = 13)	-11,78; *p* = 0,0033
Variación de niveles plasmáticos de liso-GB3 entre 6-12 meses (Fase 2) (nmol/L) (Media ± DS)†	-	-15,5 ± 6,2 (n = 13)	(NA); *p* < 0,0001

*: Fuente EPAR. †Análisis en pacientes con mutación susceptible. ‡: Análisis *post-hoc*. IC: Intervalo de confianza. DS: Desviación estándar. GB3: Glotriaosilceramida 3. Liso-GB3: Globotriaosilesfingosina. ns: no significativo. NA: No aplicable. ND: No disponible.

En cuanto a los síntomas gastrointestinales al final de la fase 1 el grupo de migalastat solo fue superior a placebo en reducción de la diarrea, pero no lo fue en reducción del reflujo, indigestión, estreñimiento ni dolor abdominal. Al final de la fase de extensión (24 meses) migalastat sí consiguió reducir de forma significativa la diarrea, la indigestión y el estreñimiento con respecto al inicio del estudio.

Tabla 5. Resultados de seguridad del ECA AT1001-011 (Fase 1).

Parámetro	Migalastat (n = 34)		Placebo (n = 33)	
	n	%	n	%
Cualquier evento adverso	31	91	31	91
Eventos adversos atribuidos a la medicación del estudio	15	44	9	27
Cefalea	12	35	7	21
Nasofaringitis	6	18	2	6
Náuseas	4	12	2	6
Astenia	4	12	4	12
Pirexia	4	12	1	3
Parestesias	4	12	4	12
Dolor en extremidades	0	0	4	12

Los eventos adversos que se observaron con mayor frecuencia en el grupo de migalastat fueron cefalea y nasofaringitis.

En la fase 2 del estudio, en la que todos los pacientes se trataban con migalastat, la proporción de pacientes que sufrió al menos un evento adverso fue menor que en la fase 1 (79 %).

Se observaron eventos adversos graves en 7 pacientes en la fase 1 (5 en el grupo de migalastat y 2 en el grupo de placebo), 5 en la fase 2, y 11 en la fase de extensión (en estas 2 últimas fases todos los pacientes fueron tratados con migalastat). Dos de los eventos adversos graves se relacionaron con migalastat, fatiga y parestesia, ambos en el mismo paciente. Finalmente 2 pacientes tuvieron que discontinuar migalastat debido a un evento adverso, aunque ninguno de los eventos se atribuyó al fármaco de estudio.

No hubo casos de progresión a enfermedad terminal renal, muerte por causa cardiaca ictus o muertes de otra naturaleza a lo largo del estudio.

Calidad del ensayo:

En base a la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane, el ECA pivotal presenta riesgo de sesgo bajo para todos los dominios propuestos excepto en el dominio “otras fuentes de sesgo”. Ver Anexo I.

ECA pivotal ATTRACT (Fuente: EPAR). Pacientes previamente tratados con TSE durante 12 meses

Tabla 6. Características del ECA pivotal AT1001-012.

Estudio	AT1001-012. (ATTRACT)
Diseño	Fase III, multicéntrico, aleatorizado, abierto, controlado con comparador activo. Los pacientes fueron aleatorizados 1,5:1 a recibir migalastat, o continuar con la TSE con la que estaban siendo tratados antes de la aleatorización, durante 18 meses. Tras finalizar el estudio los pacientes podían acceder a un estudio de extensión (AT1001-041 o AT1001-042), en el que recibirían migalastat durante 12 meses. Los pacientes se estratificaron según sexo y proteinuria (menor o mayor de 100 mg/24h).

Duración	Diciembre 2010-Enero 2014.
Hipótesis	Ambos tratamientos serían comparables si se alcanzaba un cierto grado de similaridad en los resultados.
Grupo tratamiento (n = 36)	Migalastat 150 mg/48 h oral.
Grupo control (n = 24)	Agalsidasa alfa o agalsidasa beta IV según práctica clínica habitual.

Variables evaluadas	Variable principal:
	- Función renal expresada como:
	  - Variación en la tasa filtración glomerular (TFG) anualizada medida con $mGFR_{iohexol}$ en 18 meses.
	  - Variación en la TFG anualizada calculada con $eGFR_{CKD-EPI}$ en 18 meses.
	Variables secundarias:
	- Porcentaje de pacientes que sufrieron un evento renal, cardiaco, cerebrovascular o muerte a lo largo del estudio.
	- Variación del índice masa ventricular izquierda (IMVI) a los 18 meses.
	- Variación de niveles plasmáticos de liso-GB3 a los 18 meses.
	- Variación de la proteinuria a los 18 meses.
	- Calidad de vida.
	- Eventos adversos

Descripción del análisis	No se realizó cálculo del tamaño de muestra aunque se planeó un tamaño de muestra aproximado de 50 pacientes. Finalmente se aleatorizaron 60. Para el análisis de las variables de eficacia (principal y secundarias), se utilizó a la población por intención de tratar modificada (52 pacientes). Esta estaba compuesta por los pacientes aleatorizados con mutación susceptible, que hubieran recibido al menos una dosis de tratamiento, y que tuvieran una medición de filtración glomerular basal y post-basal. El análisis de la seguridad se llevó a cabo en los pacientes que recibieron al menos una dosis de fármaco. Se realizaron análisis de la variable principal de eficacia adicionales por intención de tratar y por protocolo. Ambos tratamientos se consideraron comparables si se daba más de un 50 % de solapamiento del intervalo de confianza al 95 %, y una diferencia menor a 2,2 ml/min/1,73 m^2 en la TFG anualizada entre ambos grupos.
Criterios de Inclusión	Edad entre 16-74 años, enfermedad de Fabry con mutación GLA, aclaramiento de creatinina ≥ 30 ml/min/1,73 m^2, tratamiento previo durante al menos 12 meses con TSE; si tratamiento con IECA o ARA II, no haber variado la dosis en las 4 semanas previas.
Criterios de Exclusión	En espera de un trasplante de órgano sólido, diálisis, enfermedad cardiaca inestable (Insuficiencia cardiaca clase II-IV de la NYHA, angina inestable, arritmia sintomática…), evento cardiovascular severo en los 3 meses previos (ataque isquémico transitorio, ictus, angina inestable o infarto de miocardio), embarazo o lactancia, contraindicación a iohexol; presentar alergia documentada a alguno de los excipientes de migalastat o a otros iminoazúcares (miglustat o miglitol), o estar recibiendo estos últimos.
Características basales (grupo Migalastat *vs.* Agalsidasa)	Edad (años) mediana: 54 *vs.* 48. Sexo (%): Mujeres 56 *vs.* 57. Proteinuria 24 h (mg) mediana: 129 *vs.* 108. $mGFR_{iohexol}$ (ml/min/1,73 m^2) mediana: 81,3 *vs.* 85,1. $eGFR_{CKD-EPI}$ (ml/min/1,73 m^2) mediana: 85,9 *vs.* 96,8. TSE en el momento de inclusión (%): - Agalsidasa alfa: 67 *vs.* 62 - Agalsidasa beta: 31 *vs.* 38. Tratamiento con IECA, ARA II o IR (%): 44 *vs.* 52. Sujetos con mutación susceptible (%): 90 *vs.* 93.
Seguimiento del tratamiento	El 91 % de los pacientes aleatorizados continuaban en tratamiento a los 18 meses del inicio del estudio. El seguimiento se realizó únicamente en los pacientes del grupo de migalastat. A los 30 meses del inicio del estudio continuaban todos excepto 3.

Tabla 7. Resultados de eficacia del ECA pivotal AT1001-012.

	Migalastat (n = 34)	Agalsidasa (n = 18)	Diferencia (superposición IC95%)
Función renal (TFG) (ml/min/1,73 m²)[IC95%] - $mGFR_{iohexol}$ - $eGFR_{CKD-EPI}$	 -4,35 [7,7 — 1,1] -0,40 [-2,3 — 1,5]	 -3,24 [7,8 — 1,3] -1,03 [-3,6 — 1,6]	 -1,11 (100) +0,63 (100)
Pacientes que sufrieron un evento (renal, cardiaco, cerebrovascular, muerte) (%)	29	44	-
Variación del IMVI a los 18 meses (g/ m²) (Media±DS)	-6,6 ± 12,1	-2 ± 14,9	-
Variación de la proteinuria a los 18 meses (mg/24h) [IC95%]	49,2 ± 199,5 [-20,4 — 188,8]	194,5 ± 690,8 [-173,6 — 562,6]	-
Variación de niveles plasmáticos de liso-GB3 a los 18 meses (nmol/L) [IC95%]	1,73 [-0,3 — 3,76]	-1,93 [-4,63 — 0,78]	-

TFG: Tasa de filtración glomerular. IC: intervalo de confianza. DS: Desviación estándar. $mGFR_{iohexol}$: Tasa filtración glomerular (TFG) anualizada medida con iohexol. $eGFR_{CKD-EPI}$: TFG anualizada valorada con la ecuación *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*. Liso-GB3: Globotriaosilesfingosina.

Se realizó un análisis *post-hoc* de subgrupos de la variable principal dividiendo a los pacientes en proteinuria basal ≥ o < de 100 mg/24 h. Se observó una ligera superioridad de migalastat sobre la TSE en el subgrupo con proteinuria < 100 mg/24 h, aunque debido al bajo número de pacientes los resultados no permiten sacar conclusiones definitivas.

Tabla 8. Resultados de seguridad del ECA AT1001-012.

Parámetro	Migalastat (n = 36)		Agalsidasa (n = 21)	
	n	%	n	%
Cualquier evento adverso	34	94	20	95
Nasofaringitis	12	33	7	33
Cefalea	9	25	5	24
Mareos	6	17	2	10
Síndrome pseudogripal	5	14	4	10
Dolor abdominal	5	14	2	10
Diarrea	5	14	2	10
Náuseas	5	14	2	10
Dolor lumbar	4	11	3	14
Infección del tracto respiratorio superior	4	11	1	5
Infección del tracto urinario	4	11	1	5
Tos	3	8	5	24
Vómitos	3	8	3	14
Sinusitis	3	8	3	14
Artralgia	3	8	2	10
Bronquitis	2	6	3	14
Edema periférico	2	6	2	10
Vértigo	1	3	2	10
Sequedad bucal	1	3	2	10
Gastritis	1	3	2	10
Dolor en extremidades	1	3	2	10
Disnea	1	3	2	10
Dolor causado por procedimientos del estudio	0	0	2	10

El evento adverso más frecuente para ambos grupos de tratamiento fue nasofaringitis, con un tercio de afectados en ambos grupos, seguido de cefalea, con 1 de cada 4 pacientes.

Los eventos adversos grado 3 o 4 ocurrieron más en el grupo de agalsidasa comparado con el grupo de migalastat (33 % *vs.* 19 % respectivamente). Ninguno de los pacientes tuvo que abandonar el tratamiento a causa de un evento adverso y no se describió ninguna muerte relacionada directamente con el tratamiento.

Calidad del ensayo:

No se pudo valorar la calidad del ensayo porque no se disponía de los datos necesarios para evaluar algunos de los dominios considerados en la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane.

4.3. Fortalezas y limitaciones de la evidencia

Migalastat se ha empleado en pacientes con enfermedad de Fabry, tanto *naïve* al tratamiento con TSE (estudio FACETS) como en pacientes que ya estaban siendo tratados con TSE (estudio ATTRACT).

El diseño de ambos estudios se puede considerar válido, ambos son comparativos, aleatorizados y, aunque el estudio ATTRACT sea abierto, el cegamiento hubiera supuesto una incomodidad innecesaria para los pacientes y debido a que la mayoría de las variables son analíticas, es poco probable que se vieran influenciadas por el no enmascaramiento. Esto sí podría haber afectado a la seguridad del fármaco.

La población en la que se ha ensayado el fármaco es demasiado pequeña para establecer conclusiones robustas, además no se hizo un cálculo del tamaño de muestra. Sin embargo, al tratarse de una enfermedad rara con una baja incidencia, el reclutamiento de un gran número de pacientes podría suponer un gasto en recursos y en tiempo inaceptables.

En relación al comparador en el estudio FACETS, placebo no parece el más adecuado, ya que en los pacientes que serían candidatos a migalastat, el tratamiento actual se basa en la TSE. En cuanto al estudio ATTRACT sí se utiliza la TSE como comparador. Aunque no se especifica el tipo de enzima utilizada (alfa o beta), ni el régimen de tratamiento (dosis, periodicidad), se puede considerar válido debido a la variabilidad que puede existir en la terapia (por ejemplo en EEUU no está aprobada agalsidasa alfa), y a la escasa incidencia de la patología.

En ambos estudios varias de las variables de eficacia son subrogadas. Además algunas de ellas ni siquiera han demostrado una relación directa con la mejora en la sintomatología o pronóstico de la enfermedad.

La variable principal de eficacia en el estudio FACETS, función renal, es medida como la disminución de las inclusiones de GL3 en los capilares intersticiales renales. La disminución

de las inclusiones de GL3 en el tejido renal no ha demostrado estar relacionada con la mejora de las manifestaciones clínicas ni la evolución de la enfermedad, por tanto su valor en la medida de la eficacia es discutible. Lo mismo ocurre con otras variables secundarias de este estudio, como la deposición de GL3 en los capilares renales o la medida de liso-GB3 plasmático[5]. Además en el estudio no se incluye ninguna variable dura como por ejemplo la variable combinada (evento cardiaco, renal, cerebrovascular o muerte), que sí se incluye en el estudio ATTRACT. Las variables con más valor desde el punto de vista clínico serían la variación de la TFG y del IMVI.

En el estudio ATTRACT la variable principal de eficacia (TFG), aun siendo una variable subrogada, es la que mejor refleja la eficacia del tratamiento a nivel renal en la enfermedad de Fabry[21]. Como se ha mencionado anteriormente, el deterioro de la función renal es la principal causa de morbimortalidad en la EF, por tanto la TFG también puede ser un buen predictor de la evolución general de la enfermedad. Para la medida de esta variable el aclaramiento de inulina es considerado el *gold standar,* sin embargo se requiere una infusión intravenosa para la realización, por lo que está casi en desuso tanto en investigación como en la práctica clínica habitual. Por tanto la medida de la TFG de forma directa a través del aclaramiento de iohexol, y de forma indirecta a través de la fórmula MDRD, es considerada válida. En cuanto a las variables secundarias la que más valor tiene es la variable combinada (evento cardiaco, renal, cerebrovascular o muerte), aunque no se hace una comparación entre ambos grupos.

En el estudio FACETS los pacientes del grupo de placebo eran algo mayores y presentaban signos de un mayor deterioro renal que el grupo de migalastat en la situación basal. La proporción de pacientes con proteinuria leve (< 1000 mg/24 h) era mayor en este grupo, así como el ratio albúmina urinaria/creatinina y el uso de IECA. Sin embargo esto no se vio reflejado en el aclaramiento de creatinina. Posiblemente sea porque el deterioro en ambos grupos era aún leve e insuficiente como para afectar considerablemente a este parámetro, que se suele ver más comprometido en fases más avanzadas de la enfermedad renal. Por tanto no es fácil dilucidar hasta qué punto podrían influir estas diferencias basales en los resultados finales.

En el estudio FACETS no se observó superioridad de migalastat con respecto a placebo en la variable principal de eficacia. Una de las posibles razones es que un 25 % de los pacientes analizados no tenían mutaciones susceptibles. Esto se debió a que la prueba confirmatoria de las mutaciones fue validada tras el inicio del estudio, así aunque figuraba como criterio de inclusión, varios de los pacientes fueron reclutados sin cumplir dicho criterio. Debido a esto se realizó un análisis de eficacia *post-hoc* en la población con mutaciones susceptibles. Para ello se empleó una de las variables secundarias (deposición de GL3 en los capilares intersticiales renales), muy similar a la variable principal. En este análisis migalastat sí demostró ser superior a placebo aunque la naturaleza *post-hoc* del análisis le resta robustez al resultado.

Se realizó además un análisis de subgrupos preespecificado de la variable principal en el estudio ATTRACT en función de la proteinuria basal. Su relevancia es limitada debido al bajo número de pacientes y a que no arrojó unas diferencias claras entre migalastat y la TSE.

En relación a la validez interna, la calidad del estudio FACETS se considera alta. La calidad del estudio ATTRACT no pudo ser evaluada totalmente aunque en principio no parece tener graves limitaciones metodológicas.

Respecto a la validez externa, los pacientes incluidos en los estudios FACETS y ATTRACT tienen características similares a los registrados en el *Fabry Outcome Survey* (tratados con agalsidasa alfa) y el *Fabry Registry* (tratados con agalsidasa beta)[22-23]. Por tanto los efectos observados pueden reflejar los resultados esperados cuando la intervención se aplique a la población de interés. Aunque el fármaco solo se ha utilizado en 6 pacientes mayores de 62 años y en 1 menor de 18 años, por lo que puede haber incertidumbre con la utilización en pacientes con edades más extremas.

A continuación, en las Tablas 9 y 10 se indican la aplicabilidad de la evidencia disponible y las lagunas de conocimiento detectadas a partir de la información evaluada sobre el fármaco.

Tabla 9. Aplicabilidad de la evidencia.

Dominio	Descripción de la aplicabilidad de la evidencia
Población	Pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad de Fabry y con mutaciones susceptibles entre 16 y 74 años. Se excluyó a pacientes con enfermedad renal moderada-grave (ClCr < 30 ml/min/1,73 m^2) y los pacientes con edades más extremas no estuvieron casi representados.
Intervención	La dosis empleada de migalastat coincide con la indicación autorizada en ficha técnica.
Comparadores	En el ECA pivotal de pacientes sin tratamiento previo con TSE, como comparador se ha empleado placebo. Para pacientes en tratamiento con TSE se ha empleado agalsidasa alfa o agalsidasa beta.
Resultados	Los resultados medidos no reflejan los beneficios clínicos más relevantes de la terapia con migalastat.
Entorno	El entorno geográfico y clínico del estudio pivotal refleja el entorno en el que la intervención será aplicada.

Tabla 10. Perfil y gaps de evidencia.

<table>
<tr><th colspan="6">Perfil de evidencia del fármaco</th></tr>
<tr><td colspan="6">Justificación para el uso del fármaco:
Migalastat es un fármaco que se ha aprobado para el tratamiento de la enfermedad de Fabry en pacientes entre 16 y 74 años tanto naïve como en tratamiento con TSE. Para estas indicaciones existen alternativas terapéuticas y la ventaja que puede aportar migalastat es servir como alternativa en pacientes en los que las alternativas terapéuticas no son eficaces y/o seguras y una mayor comodidad en la administración del fármaco con respecto a la terapia actual.</td></tr>
<tr><td colspan="6">Indicación del fármaco:
Tratamiento de pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad de Fabry y con mutaciones susceptibles entre 16 y 74 años</td></tr>
<tr><td colspan="2">Población
Pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad de Fabry y con mutaciones susceptibles entre 16 y 74 años</td><td colspan="2">Intervención
Migalastat</td><td colspan="2">Comparador/es
Agalsidasa alfa
Agalsidasa beta</td></tr>
<tr><td colspan="6">Diseños de los estudios:
Informes de evaluación de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas, metanálisis y ECA pivotales</td></tr>
<tr><td>Variable Resultado - 1</td><td>Variable Resultado- 2</td><td>Variable Resultado- 3</td><td>Variable Resultado- 4</td><td>Variable Resultado- 5</td><td>Variable Resultado- 6</td></tr>
</table>

Mortalidad	Proporción de eventos graves relacionados con la enfermedad (renal, cardiaco, cerebrovascu-lar)	Función renal (tasa de filtración glomerular)	Función cardiaca (Variación del IMVI)	Síntomas de enfermedad de Fabry	Eventos adversos
Gaps de evidencia					
Resultados de la evaluación					
Variable **R**esultado - 1	Variable **R**esultado-2	Variable **R**esultado- 3	Variable **R**esultado- 4	Variable **R**esultado - 5	Variable **R**esultado- 6
1 ECA: ATTRACT 0 muertes en ambos grupos.	1 ECA: ATTRACT 29 % migalastat *vs.* 44 % TSE	2 ECA: FACETS 1,8 ml/min/1,73 m^2 migalastat *vs.* -0,3 ml/min/1,73 m^2 placebo (*p* = ns) ATTRACT -4,35 ml/min/1,73 m^2 migalastat *vs.* -3,24 ml/min/1,73 m^2 TSE (comparables)	2 ECA: FACETS -7,7 g/m^2 *vs.* Estado basal (*p* = ND) ATTRACT -6,6 g/m^2 *vs.* -2 g/m^2 (*p* = ND)	1 ECA: FACETS (síntomas gastrointestinales) Superior a placebo en reducción de la diarrea, no en el resto de síntomas (reflujo, indigestión, estreñimiento, y dolor abdominal)	2 ECA: FACETS 91 % migalastat *vs.* 95 % placebo ATTRACT 94 % migalastat *vs.* 95 % TSE

5. Puntos clave

En pacientes entre 16 y 74 años no tratados previamente con terapia de sustitución enzimática de forma estable, migalastat no ha demostrado ser mejor que placebo en la variable principal de eficacia (proporción de pacientes que consiguen disminuir en más del 50 % las inclusiones GL3 en los capilares intersticiales renales). Esta, por otra parte, es una variable subrogada con discutible valor clínico. Además tampoco ha mostrado ser superior en la tasa de filtración glomerular. Esta variable, aunque analítica, sí mantiene una clara relación con la sintomatología clínica y la evolución de la enfermedad a nivel renal. En el resto de variables secundarias en las que se comparan ambos tratamientos (deposición de GL3 en los capilares intersticiales renales y variación de los niveles de lisoGB3), migalastat sí ha demostrado superioridad. Aunque de nuevo son variables subrogadas sin un beneficio claro en la clínica de la enfermedad.

En pacientes entre 16 y 74 años previamente tratados con terapia de sustitución enzimática de forma estable, migalastat ha demostrado ser comparable a la terapia de sustitución enzimática en la variable principal de eficacia, tasa de filtración glomerular. En estos pacientes se midió además una variable compuesta de especial relevancia clínica (pacientes que sufrieron un evento renal, cardiaco, cerebrovascular o muerte), con buenos resultados para migalastat, aunque ambos tratamientos no fueron comparados. El resto de variables de eficacia medidas tienen menos valor clínico que las mencionadas.

Respecto a la seguridad, el porcentaje de eventos adversos fue mayor para migalastat comparado con placebo y similar comparado con la terapia de sustitución enzimática. El fármaco es seguro y las reacciones adversas que produce son por lo general de poca gravedad, siendo las más frecuentes cefalea y nasofaringitis.

6. Referencias

1. European Medicines Agency (EMA). Summary of opinion. Galafold® (migalastat) [Internet]. Londres: EMA; 01/04/2016 [consultado 03.05.2016]. Galafold EMA/CHMP/220589/2016. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion__Initial_authorisation/human/004059/WC500203958.pdf

2. European Medicines Agency (EMA). Galafold®. Anexo 1. Ficha técnica o resumen de las características del producto. [Internet]. Londres: EMA; 2016 [consultado 09.06.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004059/WC500208434.pdf

3. Germain DP. Fabry disease. Orphanet J Rare Dis 2010 Nov 22; 5:30.

4. Politei JM. Actualización en el tratamiento de la enfermedad de Fabry: conceptos fisiopatológicos. Rev Neurol 2010; 51(9): 561-70.

5. El Dib RP, Nascimento P, Pastores GM. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabrydisease. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Feb 28(2):CD006663.

6. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. J Med Genet. 2001;38(11):750-60.

7. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. J Med Genet. 2001;38(11):769-75.

8. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lisosomal storage disorders. JAMA 1999;281(3):249–254.

9. Van der Tol L, Smid BE, Poorthuis BJHM, Biegstraaten M, Lekanne Deprez RH, Linthorst GE, et al. A systematic review on screening for Fabry disease: prevalence of individuals with genetic variants of unknown significance. J Med Genet. 2014;51(1):1–9.

10. Schraver J, Perrin A, Alvarez M, Larroque S, Lebru P. The Value of the Fabry Outcome Survey in Supporting the Fabry Disease Community in Identifying Scientific Publication Gaps. 7th European Conference on Rare Diseases & Orphan Products (ECRD), Berlin, Germany, May 8–10, 2014.

11. Barba Romero MÁ, Rivera Gallego A, Pintos Morell G; Grupo Español de Estudio del FOS. [Comparison of patients from a Spanish Registry of Fabry disease in two periods]. Med Clin (Barc). 2012;139(9): 379-84.

12. Biegstraaten M, Arngrimsson R, Barbey F, Boks L, Cecchi F, Deegan PB, et al. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. Orphanet J Rare Dis. 2015;10(1):36.

13. Hughes D, Brown D, Chakrapani A, Cleary M [et.al]. Adult Fabry disease standard operating procedures. January 2013 [internet] [consultado 08.07.2015]. URL: http://www.webarchive.org.uk/wayback/archive/20130328001844/http://www.specialisedservices.nhs.uk/library/23/SOP_for_Anderson_Fabry_disease.pdf

14. Garcia de Lorenzo A en nombre del grupo de enfermedad Fabry GETER. Consenso para el estudio y tratamiento de la enfermedad de Fabry. Fundación GETER. Med Clin (Barc). 2011 Jul 9;137(4):178-83.

15. European Medicines Agency (EMA). Replagal®. Anexo I. Ficha técnica o resumen de las características del producto [Internet]. Londres: EMA; 2015 [consultado 05.05.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000369/WC500053612.pdf

16. European Medicines Agency (EMA). Fabrazyme®. Anexo 1. Ficha técnica o resumen de las características del producto [Internet]. Londres: EMA; 2015. [consultado 05.05.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000370/WC500020547.pdf.

17. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews ofInterventions Version 5.1.0 [actualizado marzo 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. URL:http://www.cochrane-handbook.or

18. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Fabry disease – Migalastat [ID868] [Internet]. Londres: NICE; jan 2017 [consultado 05.05.2016]. URL: https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-hst10002

19. 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 Aug 11;375(6):545-55.

20. European Medicines Agency (EMA). Assessment report. Galafold® (migalastat). [Internet]. Londres: EMA; 01/04/2016 [consultado 09.06.2016]. Galafold EMEA/H/C/004059/0000. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR__Public_assessment_report/human/004059/WC500208435.pdf

21. Abdel-Kader Martín L, Castillo Muñoz MA. Herramientas para la evaluación de medicamentos para el tratamiento de los errores congénitos del metabolismo. Enfermedad de Anderson Fabry. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2010. [consultado 09.05.2016]. URL: http://www-csalud.dmsas.sda.sas.juntaandalucia.es/contenidos/nuevaaetsa/up/AETSA_ACOs_Guia_Completa_2012_octubre.pdf

22. Beck M, Hughes D, Kampmann C, Larroque S, Mehta A, Pintos-Morell G et al. Long-term effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: A Fabry Outcome Survey analysis. Mol Genet Metab Rep. 2015 Jun; 3:21-7.

23. Ortiz A, Abiose A, Bichet DG, Cabrera G, Charrow J, Germain DP et al. Time to treatment benefit for adult patients with Fabry disease receiving agalsidase β: data from the Fabry Registry. J Med Genet. 2016; 53(7): 495-502.

7. Anexos

Anexo I. Evaluación de la calidad metodológica de los estudios.

Evaluación del riesgo de sesgo de ensayos clínicos aleatorizados, según la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane[17]

Dominios	**Referencia:** Germain *et al*[19]
Generación adecuada de la secuencia de aleatorización	Riesgo de sesgo bajo
Ocultamiento adecuado de la asignación	Riesgo de sesgo bajo
Cegamiento de los pacientes y del personal	Riesgo de sesgo bajo
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Riesgo de sesgo bajo
Datos de resultado incompletos	Riesgo de sesgo bajo
Notificación selectiva de los resultados	Riesgo de sesgo bajo
Otras fuentes de sesgo	Riesgo de sesgo poco claro*
Para cada uno de los dominios evaluados el riesgo de sesgo puede clasificarse como bajo, alto o poco claro. Los criterios a considerar para la categorización del riesgo de sesgo en cada dominio se encuentran claramente descritos en el Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones [17]. *El riesgo de sesgo poco claro es debido a que el estudio fue financiado por los laboratorios fabricantes del fármaco, y a que 5 de los autores de la publicación donde se muestran los resultados, mantienen una relación laboral con alguno de los laboratorios.	