

**TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE FABRY EN PACIENTES NO
TRATADOS Y TRATADOS PREVIAMENTE CON ERT**

CAMPO TÉCNICO

5 **[0001]** Los principios y las formas de realización de la presente invención se relacionan en general con el uso de chaperonas farmacológicas para el tratamiento de trastornos de almacenamiento lisosómico, en particular con el uso de migalastat para el tratamiento de la enfermedad de Fabry.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 **[0002]** La enfermedad de Fabry es un error congénito ligado al cromosoma X, progresivo, del metabolismo de los glicoesfingolípidos causado por una deficiencia en la enzima α -galactosidasa A (α -Gal A) lisosómica como resultado de mutaciones en el gen α -Gal A (GLA). A pesar de ser un
15 trastorno ligado al cromosoma X, las mujeres pueden expresar grados variables de manifestaciones clínicas. La enfermedad de Fabry es una enfermedad rara con una incidencia estimada de entre 1 en 40,000 hombres y 1 en 117,000 en la población general. Aún más, hay variantes de un fenotipo de inicio
20 tardío de la enfermedad de Fabry que pueden estar subdiagnosticados, ya que no se presentan con los clásicos signos y síntomas. Esto, y el examen en recién nacidos de la enfermedad de Fabry, sugieren que la incidencia real de la enfermedad de Fabry puede ser mayor que la estimada
25 actualmente.

[0003] Si permanecen sin tratamiento, se reduce la esperanza de vida de los pacientes con Fabry y habitualmente mueren en la cuarta o quinta década de vida debido a una enfermedad vascular que afecta a los riñones, el corazón y/o
30 el sistema nervioso central. La deficiencia enzimática conduce a la acumulación intracelular del sustrato, la

globotriaosilceramida (GL-3) en el endotelio vascular y los tejidos viscerales en todo el cuerpo. El deterioro gradual de la función renal y el desarrollo de azotemia, debido a la deposición de glicosfingolípidos, habitualmente se produce en la tercera a quinta décadas de vida, pero pueden aparecer tan temprano como en la segunda década. Se observan lesiones renales tanto en pacientes hemicigotas (hombres) como heterocigotas (mujeres).

[0004] La enfermedad cardíaca resultante de la enfermedad de Fabry se observa en la mayoría de los hombres y en muchas mujeres. Los hallazgos cardíacos tempranos incluyen agrandamiento ventricular izquierda, compromiso de válvulas y anomalías de conducción. La insuficiencia mitral es la lesión valvular más frecuente que típicamente está presente en la infancia o adolescencia. Las manifestaciones cerebrovasculares son primariamente el resultado del compromiso de vasos pequeños multifocales y pueden incluir trombosis, ataques isquémicos transitorios, isquemia y aneurisma de arterias basílicas, ataques cerebrovasculares, hemiplegia, hemianestesia, afasia, trastornos laberínticos o hemorragias cerebrales. La edad promedio del comienzo de las manifestaciones cerebrovasculares es de 33.8 años. El cambio de personalidad y los comportamientos psicóticos se pueden manifestar con la edad creciente.

[0005] El tratamiento aprobado actualmente por la FDA para la enfermedad de Fabry es una terapia de reemplazo enzimático (ERT). En la actualidad hay dos productos de α -Gal A disponibles para el tratamiento de la enfermedad de Fabry: la agalsidasa alfa (Replagal®, Shire Human Genetic Therapies) y la agalsidasa beta (Fabrazyme®; Genzyme Corporation). Estas dos formas de la ERT intentan compensar

la actividad inadecuada de α -Gal A del paciente con una forma recombinante de la enzima, administrada por vía intravenosa. Aunque la ERT es eficaz en muchas situaciones, el tratamiento también tiene sus limitaciones. No se ha demostrado si la ERT disminuye el riesgo de accidentes cerebrovasculares, el músculo cardíaco responde lentamente y la eliminación de GL-3 de algunos de los tipos celulares de los riñones es limitada. Algunos pacientes también desarrollan reacciones inmunológicas a la ERT.

10 **[0006]** Por lo tanto, persiste una necesidad de terapias para el tratamiento de la enfermedad de Fabry.

RESUMEN

[0007] Varios aspectos de la presente invención se relacionan con el tratamiento de la enfermedad de Fabry en los pacientes tratados y no tratados previamente con ERT usando migalastat.

[0008] Un aspecto de la presente invención se refiere a un método para reducir el índice de masa ventricular izquierda (LVMI) en un paciente tratado previamente con ERT que padece la enfermedad de Fabry, donde dicho método comprende administrar al paciente una formulación que comprende una cantidad eficaz de migalastat o una sal del mismo cada dos días, en donde la cantidad eficaz es de aproximadamente 123 mg de equivalentes de base libre (FBE).

20 **[0009]** En una o más formas de realización, el paciente tiene una hipertrofia ventricular izquierda (LVH) antes de iniciar la administración del migalastat o una sal del mismo.

[0010] En una o más formas de realización, el migalastat o una sal del mismo mejora la actividad de α -Gal A.

[0011] En una o más formas de realización, al paciente se le administran aproximadamente 123 mg de la base libre de migalastat cada dos días.

5 [0012] En una o más formas de realización, al paciente se le administran aproximadamente 150 mg de clorhidrato de migalastat cada dos días.

[0013] En una o más formas de realización, la formulación comprende una forma de dosificación oral. En una o más formas de realización, la forma de dosificación oral comprende un
10 comprimido, una cápsula o una solución.

[0014] En una o más formas de realización, el migalastat o una sal del mismo se administra durante por lo menos 18 meses.

15 [0015] En una o más formas de realización, el migalastat o una sal del mismo se administra durante por lo menos 30 meses.

[0016] En una o más formas de realización, la administración de migalastat o una sal del mismo provee una disminución promedio del LVMI en un grupo de pacientes
20 tratados previamente con ERT de por lo menos aproximadamente 5 g/m² después de 18 meses de administración de migalastat o una sal del mismo. En una o más formas de realización, la administración de migalastat o una sal del mismo provee una disminución promedio del LVMI en un grupo de pacientes
25 tratados previamente con ERT de aproximadamente 6.6 g/m² después de 18 meses de administración de migalastat o una sal del mismo.

[0017] En una o más formas de realización, la administración de migalastat o una sal del mismo provee una
30 disminución promedio del LVMI en un grupo de pacientes tratados previamente con ERT de por lo menos aproximadamente

2 g/m² después de 30 meses de administración de migalastat o una sal del mismo. En una o más formas de realización, la administración de migalastat o una sal del mismo provee una disminución promedio del LVMI en un grupo de pacientes
5 tratados previamente con ERT de aproximadamente 3.8 g/m² después de 30 meses de administración de migalastat o una sal del mismo.

[0018] En una o más formas de realización, la administración de migalastat o una sal del mismo provee una
10 disminución promedio del LVMI en un grupo de pacientes tratados previamente con ERT con una LVH de por lo menos aproximadamente 5 g/m² después de 30 meses de administración de migalastat o una sal del mismo. En una o más formas de realización, la administración de migalastat o una sal del
15 mismo provee una disminución promedio del LVMI en un grupo de pacientes tratados previamente con ERT con una LVH de aproximadamente 9 g/m² después de 30 meses de administración de migalastat o una sal del mismo.

[0019] Otro aspecto de la presente invención se refiere
20 a un método para reducir el LVMI en un paciente no tratado previamente con ERT que sufre de la enfermedad de Fabry, donde dicho método comprende administrar al paciente una formulación que comprende una cantidad eficaz de migalastat o una sal del mismo cada dos días, en donde la cantidad
25 eficaz es de aproximadamente 123 mg de FBE.

[0020] En una o más formas de realización, el paciente presentaba LVH antes de iniciar la administración del migalastat o una sal del mismo.

[0021] En una o más formas de realización, el migalastat
30 o una sal del mismo mejora la actividad de α -Gal A.

[0022] En una o más formas de realización, al paciente se le administran aproximadamente 123 mg de la base libre de migalastat cada dos días.

5 [0023] En una o más formas de realización, al paciente se le administran aproximadamente 150 mg de clorhidrato de migalastat cada dos días.

[0024] En una o más formas de realización, la formulación comprende una forma de dosificación oral. En una o más formas de realización, la forma de dosificación oral comprende un
10 comprimido, una cápsula o una solución.

[0025] En una o más formas de realización, el migalastat o una sal del mismo se administra durante por lo menos 18 meses.

[0026] En una o más formas de realización, el migalastat
15 o una sal del mismo se administra durante por lo menos 30 meses.

[0027] En una o más formas de realización, la administración de migalastat o una sal del mismo provee una disminución promedio del LVMi en un grupo de pacientes no
20 tratados previamente con ERT de por lo menos aproximadamente 5 g/m² después de 18 a 24 meses de administración de migalastat o una sal del mismo. En una o más formas de realización, la administración de migalastat o una sal del mismo provee una disminución promedio del LVMi en un grupo
25 de pacientes no tratados previamente con ERT de aproximadamente 7.7 g/m² después de 18 a 24 meses de administración de migalastat o una sal del mismo.

[0028] En una o más formas de realización, la administración de migalastat o una sal del mismo provee una
30 disminución promedio del LVMi en un grupo de pacientes no tratados previamente con ERT de por lo menos aproximadamente

10 g/m² después de 30 a 36 meses de administración de migalastat o una sal del mismo. En una o más formas de realización, la administración de migalastat o una sal del mismo provee una disminución promedio del LVMi en un grupo de pacientes no tratados previamente con ERT de aproximadamente 17 g/m² después de 30 a 36 meses de administración de migalastat o una sal del mismo.

[0029] En una o más formas de realización, la administración de migalastat o una sal del mismo provee una disminución promedio del LVMi en un grupo de pacientes tratados previamente con ERT con una LVH de por lo menos aproximadamente 15 g/m² después de 30 a 36 meses de administración de migalastat o una sal del mismo. En una o más formas de realización, la administración de migalastat o una sal del mismo provee una disminución promedio del LVMi en un grupo de pacientes no tratados previamente con ERT con una LVH de aproximadamente 20.8 g/m² después de 30 a 36 meses de administración de migalastat o una sal del mismo.

[0030] Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método para normalizar el LVMi en un paciente que sufre de la enfermedad de Fabry, donde dicho método comprende administrar al paciente una formulación que comprende una cantidad eficaz de migalastat o una sal del mismo cada dos días, en donde la cantidad eficaz es de aproximadamente 123 mg de FBE.

[0031] En una o más formas de realización, el paciente presentaba LVH antes de iniciar la administración del migalastat o una sal del mismo.

[0032] En una o más formas de realización, el migalastat o una sal del mismo mejora la actividad de α -Gal A.

[0033] En una o más formas de realización, al paciente se le administran aproximadamente 123 mg de la base libre de migalastat cada dos días.

5 [0034] En una o más formas de realización, al paciente se le administran aproximadamente 150 mg de clorhidrato de migalastat cada dos días.

[0035] En una o más formas de realización, la formulación comprende una forma de dosificación oral. En una o más formas de realización, la forma de dosificación oral comprende un
10 comprimido, una cápsula o una solución.

[0036] En una o más formas de realización, el migalastat o una sal del mismo se administra durante por lo menos 18 meses.

15 [0037] En una o más formas de realización, el migalastat o una sal del mismo se administra durante por lo menos 30 meses.

[0038] Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método para normalizar el LVMi en un paciente tratado previamente con ERT que sufre de la enfermedad de Fabry,
20 donde dicho método comprende administrar al paciente una formulación que comprende una cantidad eficaz de migalastat o una sal del mismo cada dos días, en donde la cantidad eficaz es de aproximadamente 123 mg de FBE.

[0039] En una o más formas de realización, el paciente
25 presentaba LVH antes de iniciar la administración del migalastat o una sal del mismo.

[0040] En una o más formas de realización, el migalastat o una sal del mismo mejora la actividad de α -Gal A.

30 [0041] En una o más formas de realización, al paciente se le administran aproximadamente 123 mg de la base libre de migalastat cada dos días.

[0042] En una o más formas de realización, al paciente se le administran aproximadamente 150 mg de clorhidrato de migalastat cada dos días.

5 [0043] En una o más formas de realización, la formulación comprende una forma de dosificación oral. En una o más formas de realización, la forma de dosificación oral comprende un comprimido, una cápsula o una solución.

10 [0044] En una o más formas de realización, el migalastat o una sal del mismo se administra durante por lo menos 18 meses.

[0045] En una o más formas de realización, el migalastat o una sal del mismo se administra durante por lo menos 30 meses.

15 [0046] En una o más formas de realización, la administración de migalastat o una sal del mismo provee una disminución promedio del LVMI en un grupo de pacientes tratados previamente con ERT de por lo menos aproximadamente 5 g/m² después de 18 meses de administración de migalastat o una sal del mismo. En una o más formas de realización, la
20 administración de migalastat o una sal del mismo provee una disminución promedio del LVMI en un grupo de pacientes tratados previamente con ERT de aproximadamente 6.6 g/m² después de 18 meses de administración de migalastat o una sal del mismo.

25 [0047] En una o más formas de realización, la administración de migalastat o una sal del mismo provee una disminución promedio del LVMI en un grupo de pacientes tratados previamente con ERT de por lo menos aproximadamente 2 g/m² después de 30 meses de administración de migalastat o
30 una sal del mismo. En una o más formas de realización, la administración de migalastat o una sal del mismo provee una

disminución promedio del LVMI en un grupo de pacientes tratados previamente con ERT de aproximadamente 3.8 g/m² después de 30 meses de administración de migalastat o una sal del mismo.

5 **[0048]** En una o más formas de realización, la administración de migalastat o una sal del mismo provee una disminución promedio del LVMI en un grupo de pacientes tratados previamente con ERT con una LVH de por lo menos aproximadamente 5 g/m² después de 30 meses de administración
10 de migalastat o una sal del mismo. En una o más formas de realización, la administración de migalastat o una sal del mismo provee una disminución promedio del LVMI en un grupo de pacientes tratados previamente con ERT con una LVH de aproximadamente 9 g/m² después de 30 meses de administración
15 de migalastat o una sal del mismo.

[0049] Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método para normalizar el LVMI en un paciente no tratado previamente con ERT que sufre de la enfermedad de Fabry, donde dicho método comprende administrar al paciente una
20 formulación que comprende una cantidad eficaz de migalastat o una sal del mismo cada dos días, en donde la cantidad eficaz es de aproximadamente 123 mg de FBE.

[0050] En una o más formas de realización, el paciente presentaba LVH antes de iniciar la administración del
25 migalastat o una sal del mismo.

[0051] En una o más formas de realización, el migalastat o una sal del mismo mejora la actividad de α -Gal A.

[0052] En una o más formas de realización, al paciente se le administran aproximadamente 123 mg de la base libre de
30 migalastat cada dos días.

[0053] En una o más formas de realización, al paciente se le administran aproximadamente 150 mg de clorhidrato de migalastat cada dos días.

[0054] En una o más formas de realización, la formulación
5 comprende una forma de dosificación oral. En una o más formas de realización, la forma de dosificación oral comprende un comprimido, una cápsula o una solución.

[0055] En una o más formas de realización, el migalastat o una sal del mismo se administra durante por lo menos 18
10 meses.

[0056] En una o más formas de realización, el migalastat o una sal del mismo se administra durante por lo menos 30 meses.

[0057] En una o más formas de realización, la
15 administración de migalastat o una sal del mismo provee una disminución promedio del LVMi en un grupo de pacientes no tratados previamente con ERT de por lo menos aproximadamente 5 g/m² después de 18 a 24 meses de administración de migalastat o una sal del mismo. En una o más formas de
20 realización, la administración de migalastat o una sal del mismo provee una disminución promedio del LVMi en un grupo de pacientes no tratados previamente con ERT de aproximadamente 7.7 g/m² después de 18 a 24 meses de administración de migalastat o una sal del mismo.

[0058] En una o más formas de realización, la
25 administración de migalastat o una sal del mismo provee una disminución promedio del LVMi en un grupo de pacientes no tratados previamente con ERT de por lo menos aproximadamente 10 g/m² después de 30 a 36 meses de administración de
30 migalastat o una sal del mismo. En una o más formas de realización, la administración de migalastat o una sal del

mismo provee una disminución promedio del LVMI en un grupo de pacientes no tratados previamente con ERT de aproximadamente 17 g/m² después de 30 a 36 meses de administración de migalastat o una sal del mismo.

5 **[0059]** En una o más formas de realización, la administración de migalastat o una sal del mismo provee una disminución promedio del LVMI en un grupo de pacientes no tratados previamente con ERT con una LVH de por lo menos aproximadamente 15 g/m² después de 30 a 36 meses de
10 administración de migalastat o una sal del mismo. En una o más formas de realización, la administración de migalastat o una sal del mismo provee una disminución promedio del LVMI en un grupo de pacientes no tratados previamente con ERT con una LVH de aproximadamente 20.8 g/m² después de 30 a 36 meses
15 de administración de migalastat o una sal del mismo.

[0060] Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método para reducir la GL-3 en los podocitos de un paciente que sufre de la enfermedad de Fabry, donde dicho método comprende administrar al paciente una formulación que
20 comprende una cantidad eficaz de migalastat o una sal del mismo cada dos días, en donde la cantidad eficaz es de aproximadamente 123 mg de FBE.

[0061] En una o más formas de realización, el migalastat o una sal del mismo mejora la actividad de la α -Gal A.

25 **[0062]** En una o más formas de realización, al paciente se le administran aproximadamente 123 mg de la base libre de migalastat cada dos días.

[0063] En una o más formas de realización, al paciente se le administran aproximadamente 150 mg de clorhidrato de
30 migalastat cada dos días.

[0064] En una o más formas de realización, la formulación comprende una forma de dosificación oral. En una o más formas de realización, la forma de dosificación oral comprende un comprimido, una cápsula o una solución.

5 [0065] En una o más formas de realización, el migalastat o una sal del mismo se administra durante por lo menos 6 meses.

[0066] En una o más formas de realización, el paciente es un paciente no tratado previamente con ERT.

10 [0067] En una o más formas de realización, el paciente es un paciente tratado previamente con ERT.

[0068] Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método para reducir el volumen de los podocitos en un paciente que sufre de la enfermedad de Fabry, donde dicho
15 método comprende administrar al paciente una formulación que comprende una cantidad eficaz de migalastat o una sal del mismo cada dos días, en donde la cantidad eficaz es de aproximadamente 123 mg de FBE.

[0069] En una o más formas de realización, el migalastat
20 o una sal del mismo mejora la actividad de α -Gal A.

[0070] En una o más formas de realización, al paciente se le administran aproximadamente 123 mg de la base libre de migalastat cada dos días.

[0071] En una o más formas de realización, al paciente se
25 le administran aproximadamente 150 mg de clorhidrato de migalastat cada dos días.

[0072] En una o más formas de realización, la formulación comprende una forma de dosificación oral. En una o más formas de realización, la forma de dosificación oral comprende un
30 comprimido, una cápsula o una solución.

[0073] En una o más formas de realización, el migalastat o una sal del mismo se administra durante por lo menos 6 meses.

5 [0074] En una o más formas de realización, la administración de migalastat o una sal del mismo provee una reducción promedio del volumen de los podocitos en un grupo de pacientes no tratados previamente con ERT de por lo menos aproximadamente 30% después de 6 meses de administración de migalastat o una sal del mismo.

10 [0075] En una o más formas de realización, la administración de migalastat o una sal del mismo provee una reducción promedio del volumen de los podocitos en un grupo de pacientes no tratados previamente con ERT de aproximadamente 47% después de 6 meses de administración de
15 migalastat o una sal del mismo.

[0076] En una o más formas de realización, el paciente es un paciente no tratado previamente con ERT.

[0077] En una o más formas de realización, el paciente es un paciente tratado previamente con ERT.

20 [0078] Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método para reducir el volumen de inclusiones de GL-3 por podocito en un paciente que sufre de la enfermedad de Fabry, donde dicho método comprende administrar al paciente una formulación que comprende una cantidad eficaz de
25 migalastat o una sal del mismo cada dos días, en donde la cantidad eficaz es de aproximadamente 123 mg de FBE.

[0079] En una o más formas de realización, el migalastat o una sal del mismo mejora la actividad de α -Gal A.

30 [0080] En una o más formas de realización, al paciente se le administran aproximadamente 123 mg de la base libre de migalastat cada dos días.

[0081] En una o más formas de realización, al paciente se le administran aproximadamente 150 mg de clorhidrato de migalastat cada dos días.

5 [0082] En una o más formas de realización, la formulación comprende una forma de dosificación oral. En una o más formas de realización, la forma de dosificación oral comprende un comprimido, una cápsula o una solución.

10 [0083] En una o más formas de realización, el migalastat o una sal del mismo se administra durante por lo menos 6 meses.

[0084] En una o más formas de realización, la administración de migalastat o una sal del mismo provee una reducción promedio del volumen de inclusiones de GL-3 por podocito en un grupo de pacientes no tratados previamente
15 con ERT de por lo menos aproximadamente 30% después de 6 meses de administración de migalastat o una sal del mismo.

[0085] En una o más formas de realización, la administración de migalastat o una sal del mismo provee una reducción promedio del volumen de inclusiones de GL-3 por
20 podocito en un grupo de pacientes no tratados previamente con ERT de aproximadamente 50% después de 6 meses de administración de migalastat o una sal del mismo.

[0086] En una o más formas de realización, el paciente es un paciente no tratado previamente con ERT.

25 [0087] En una o más formas de realización, el paciente es un paciente tratado previamente con ERT.

[0088] Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método de tratamiento de la enfermedad de Fabry en un paciente tratado previamente con ERT, donde dicho método
30 comprende administrar al paciente una formulación que comprende una cantidad eficaz de migalastat o una sal del

mismo cada dos días, en donde la cantidad eficaz es de aproximadamente 123 mg de FBE, y en donde la administración de la formulación reduce la masa ventricular izquierda (LVM).

5 **[0089]** En una o más formas de realización, el paciente tiene una hipertrofia ventricular izquierda (LVH) antes de iniciar la administración del migalastat o una sal del mismo.

[0090] En una o más formas de realización, el migalastat o una sal del mismo mejora la actividad de α -Gal A.

10 **[0091]** En una o más formas de realización, al paciente se le administran aproximadamente 123 mg de la base libre de migalastat cada dos días.

[0092] En una o más formas de realización, al paciente se le administran aproximadamente 150 mg de clorhidrato de migalastat cada dos días.

15 **[0093]** En una o más formas de realización, la formulación comprende una forma de dosificación oral. En una o más formas de realización, la forma de dosificación oral comprende un comprimido, una cápsula o una solución.

[0094] En una o más formas de realización, el migalastat o una sal del mismo se administra durante por lo menos 18 meses.

[0095] En una o más formas de realización, el migalastat o una sal del mismo se administra durante por lo menos 30 meses.

25 **[0096]** En una o más formas de realización, la administración de migalastat o una sal del mismo provee una disminución promedio del LVMI en un grupo de pacientes tratados previamente con ERT de por lo menos aproximadamente 5 g/m² después de 18 meses de administración de migalastat o
30 una sal del mismo. En una o más formas de realización, la administración de migalastat o una sal del mismo provee una

disminución promedio del LVMI en un grupo de pacientes tratados previamente con ERT de aproximadamente 6.6 g/m² después de 18 meses de administración de migalastat o una sal del mismo.

5 **[0097]** En una o más formas de realización, la administración de migalastat o una sal del mismo provee una disminución promedio del LVMI en un grupo de pacientes tratados previamente con ERT de por lo menos aproximadamente 2 g/m² después de 30 meses de administración de migalastat o
10 una sal del mismo. En una o más formas de realización, la administración de migalastat o una sal del mismo provee una disminución promedio del LVMI en un grupo de pacientes tratados previamente con ERT de aproximadamente 3.8 g/m² después de 30 meses de administración de migalastat o una
15 sal del mismo.

[0098] En una o más formas de realización, la administración de migalastat o una sal del mismo provee una disminución promedio del LVMI en un grupo de pacientes tratados previamente con ERT con una LVH de por lo menos
20 aproximadamente 5 g/m² después de 30 meses de administración de migalastat o una sal del mismo. En una o más formas de realización, la administración de migalastat o una sal del mismo provee una disminución promedio del LVMI en un grupo de pacientes tratados previamente con ERT con una LVH de
25 aproximadamente 9 g/m² después de 30 meses de administración de migalastat o una sal del mismo.

[0099] Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método de tratamiento de la enfermedad de Fabry en un paciente no tratado previamente con ERT, donde dicho método
30 comprende administrar al paciente una formulación que comprende una cantidad eficaz de migalastat o una sal del

mismo cada dos días, en donde la cantidad eficaz es de aproximadamente 123 mg de FBE, y en donde la administración de la formulación reduce la LVM del paciente.

5 **[00100]** En una o más formas de realización, el paciente presentaba LVH antes de iniciar la administración del migalastat o una sal del mismo.

[00101] En una o más formas de realización, el migalastat o una sal del mismo mejora la actividad de α -Gal A.

10 **[00102]** En una o más formas de realización, al paciente se le administran aproximadamente 123 mg de la base libre de migalastat cada dos días.

[00103] En una o más formas de realización, al paciente se le administran aproximadamente 150 mg de clorhidrato de migalastat cada dos días.

15 **[00104]** En una o más formas de realización, la formulación comprende una forma de dosificación oral. En una o más formas de realización, la forma de dosificación oral comprende un comprimido, una cápsula o una solución.

20 **[00105]** En una o más formas de realización, el migalastat o una sal del mismo se administra durante por lo menos 18 meses.

[00106] En una o más formas de realización, el migalastat o una sal del mismo se administra durante por lo menos 30 meses.

25 **[00107]** En una o más formas de realización, la administración de migalastat o una sal del mismo provee una disminución promedio del LVMi en un grupo de pacientes no tratados previamente con ERT de por lo menos aproximadamente 5 g/m² después de 18 a 24 meses de administración de
30 migalastat o una sal del mismo. En una o más formas de realización, la administración de migalastat o una sal del

mismo provee una disminución promedio del LVMI en un grupo de pacientes no tratados previamente con ERT de aproximadamente 7.7 g/m² después de 18 a 24 meses de administración de migalastat o una sal del mismo.

5 **[00108]** En una o más formas de realización, la administración de migalastat o una sal del mismo provee una disminución promedio del LVMI en un grupo de pacientes no tratados previamente con ERT de por lo menos aproximadamente 10 g/m² después de 30 a 36 meses de administración de migalastat o una sal del mismo. En una o más formas de
10 realización, la administración de migalastat o una sal del mismo provee una disminución promedio del LVMI en un grupo de pacientes no tratados previamente con ERT de aproximadamente 17 g/m² después de 30 a 36 meses de
15 administración de migalastat o una sal del mismo.

[00109] En una o más formas de realización, la administración de migalastat o una sal del mismo provee una disminución promedio del LVMI en un grupo de pacientes tratados previamente con ERT con una LVH de por lo menos
20 aproximadamente 15 g/m² después de 30 a 36 meses de administración de migalastat o una sal del mismo. En una o más formas de realización, la administración de migalastat o una sal del mismo provee una disminución promedio del LVMI en un grupo de pacientes no tratados previamente con ERT con
25 una LVH de aproximadamente 20.8 g/m² después de 30 a 36 meses de administración de migalastat o una sal del mismo.

[00110] Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método de tratamiento de la enfermedad de Fabry, donde dicho método comprende administrar al paciente que lo
30 necesita una formulación que comprende una cantidad eficaz de migalastat o una sal del mismo cada dos días, en donde la

cantidad eficaz es de aproximadamente 123 mg de FBE y en donde la administración de la formulación normaliza el LVMi del paciente.

5 **[00111]** En una o más formas de realización, el paciente presentaba LVH antes de iniciar la administración del migalastat o una sal del mismo.

[00112] En una o más formas de realización, el migalastat o una sal del mismo mejora la actividad de α -Gal A.

10 **[00113]** En una o más formas de realización, al paciente se le administran aproximadamente 123 mg de la base libre de migalastat cada dos días.

[00114] En una o más formas de realización, al paciente se le administran aproximadamente 150 mg de clorhidrato de migalastat cada dos días.

15 **[00115]** En una o más formas de realización, la formulación comprende una forma de dosificación oral. En una o más formas de realización, la forma de dosificación oral comprende un comprimido, una cápsula o una solución.

20 **[00116]** En una o más formas de realización, el migalastat o una sal del mismo se administra durante por lo menos 18 meses.

[00117] En una o más formas de realización, el migalastat o una sal del mismo se administra durante por lo menos 30 meses.

25 **[00118]** Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método de tratamiento de la enfermedad de Fabry en un paciente tratado previamente con ERT, donde dicho método comprende administrar al paciente una formulación que comprende una cantidad eficaz de migalastat o una sal del mismo cada dos días, en donde la cantidad eficaz es de
30

aproximadamente 123 mg de FBE, y en donde la administración de la formulación normaliza el LVMi del paciente.

[00119] En una o más formas de realización, el paciente presentaba LVH antes de iniciar la administración del migalastat o una sal del mismo.

[00120] En una o más formas de realización, el migalastat o una sal del mismo mejora la actividad de α -Gal A.

[00121] En una o más formas de realización, al paciente se le administran aproximadamente 123 mg de la base libre de migalastat cada dos días.

[00122] En una o más formas de realización, al paciente se le administran aproximadamente 150 mg de clorhidrato de migalastat cada dos días.

[00123] En una o más formas de realización, la formulación comprende una forma de dosificación oral. En una o más formas de realización, la forma de dosificación oral comprende un comprimido, una cápsula o una solución.

[00124] En una o más formas de realización, el migalastat o una sal del mismo se administra durante por lo menos 18 meses.

[00125] En una o más formas de realización, el migalastat o una sal del mismo se administra durante por lo menos 30 meses.

[00126] En una o más formas de realización, la administración de migalastat o una sal del mismo provee una disminución promedio del LVMi en un grupo de pacientes tratados previamente con ERT de por lo menos aproximadamente 5 g/m² después de 18 meses de administración de migalastat o una sal del mismo. En una o más formas de realización, la administración de migalastat o una sal del mismo provee una disminución promedio del LVMi en un grupo de pacientes

tratados previamente con ERT de aproximadamente 6.6 g/m² después de 18 meses de administración de migalastat o una sal del mismo.

[00127] En una o más formas de realización, la
5 administración de migalastat o una sal del mismo provee una
disminución promedio del LVMI en un grupo de pacientes
tratados previamente con ERT de por lo menos aproximadamente
2 g/m² después de 30 meses de administración de migalastat o
una sal del mismo. En una o más formas de realización, la
10 administración de migalastat o una sal del mismo provee una
disminución promedio del LVMI en un grupo de pacientes
tratados previamente con ERT de aproximadamente 3.8 g/m²
después de 30 meses de administración de migalastat o una
sal del mismo.

15 **[00128]** En una o más formas de realización, la
administración de migalastat o una sal del mismo provee una
disminución promedio del LVMI en un grupo de pacientes
tratados previamente con ERT con una LVH de por lo menos
aproximadamente 5 g/m² después de 30 meses de administración
20 de migalastat o una sal del mismo. En una o más formas de
realización, la administración de migalastat o una sal del
mismo provee una disminución promedio del LVMI en un grupo
de pacientes tratados previamente con ERT con una LVH de
aproximadamente 9 g/m² después de 30 meses de administración
25 de migalastat o una sal del mismo.

[00129] Otro aspecto de la presente invención se refiere
a un método de tratamiento de la enfermedad de Fabry en un
paciente no tratado previamente con ERT, donde dicho método
comprende administrar al paciente una formulación que
30 comprende una cantidad eficaz de migalastat o una sal del
mismo cada dos días, en donde la cantidad eficaz es de

aproximadamente 123 mg de FBE, y en donde la administración de la formulación normaliza el LVMi del paciente.

[00130] En una o más formas de realización, el paciente presentaba LVH antes de iniciar la administración del migalastat o una sal del mismo.

[00131] En una o más formas de realización, el migalastat o una sal del mismo mejora la actividad de α -Gal A.

[00132] En una o más formas de realización, al paciente se le administran aproximadamente 123 mg de la base libre de migalastat cada dos días.

[00133] En una o más formas de realización, al paciente se le administran aproximadamente 150 mg de clorhidrato de migalastat cada dos días.

[00134] En una o más formas de realización, la formulación comprende una forma de dosificación oral. En una o más formas de realización, la forma de dosificación oral comprende un comprimido, una cápsula o una solución.

[00135] En una o más formas de realización, el migalastat o una sal del mismo se administra durante por lo menos 18 meses.

[00136] En una o más formas de realización, el migalastat o una sal del mismo se administra durante por lo menos 30 meses.

[00137] En una o más formas de realización, la administración de migalastat o una sal del mismo provee una disminución promedio del LVMi en un grupo de pacientes no tratados previamente con ERT de por lo menos aproximadamente 5 g/m² después de 18 a 24 meses de administración de migalastat o una sal del mismo. En una o más formas de realización, la administración de migalastat o una sal del mismo provee una disminución promedio del LVMi en un grupo

de pacientes no tratados previamente con ERT de aproximadamente 7.7 g/m² después de 18 a 24 meses de administración de migalastat o una sal del mismo.

[00138] En una o más formas de realización, la administración de migalastat o una sal del mismo provee una disminución promedio del LVMi en un grupo de pacientes no tratados previamente con ERT de por lo menos aproximadamente 10 g/m² después de 30 a 36 meses de administración de migalastat o una sal del mismo. En una o más formas de realización, la administración de migalastat o una sal del mismo provee una disminución promedio del LVMi en un grupo de pacientes no tratados previamente con ERT de aproximadamente 17 g/m² después de 30 a 36 meses de administración de migalastat o una sal del mismo.

[00139] En una o más formas de realización, la administración de migalastat o una sal del mismo provee una disminución promedio del LVMi en un grupo de pacientes no tratados previamente con ERT con una LVH de por lo menos aproximadamente 15 g/m² después de 30 a 36 meses de administración de migalastat o una sal del mismo. En una o más formas de realización, la administración de migalastat o una sal del mismo provee una disminución promedio del LVMi en un grupo de pacientes no tratados previamente con ERT con una LVH de aproximadamente 20.8 g/m² después de 30 a 36 meses de administración de migalastat o una sal del mismo.

[00140] Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método de tratamiento de la enfermedad de Fabry, donde dicho método comprende administrar a un paciente que lo necesita una formulación que comprende una cantidad eficaz de migalastat o una sal del mismo cada dos días, en donde la cantidad eficaz es de aproximadamente 123 mg de FBE y en

donde la administración de la formulación reduce la GL-3 de podocitos en el paciente.

[00141] En una o más formas de realización, el migalastat o una sal del mismo mejora la actividad de la α -Gal A.

5 **[00142]** En una o más formas de realización, al paciente se le administran aproximadamente 123 mg de la base libre de migalastat cada dos días.

[00143] En una o más formas de realización, al paciente se le administran aproximadamente 150 mg de clorhidrato de
10 migalastat cada dos días.

[00144] En una o más formas de realización, la formulación comprende una forma de dosificación oral. En una o más formas de realización, la forma de dosificación oral comprende un comprimido, una cápsula o una solución.

15 **[00145]** En una o más formas de realización, el migalastat o una sal del mismo se administra durante por lo menos 6 meses.

[00146] En una o más formas de realización, el paciente es un paciente no tratado previamente con ERT.

20 **[00147]** En una o más formas de realización, el paciente es un paciente tratado previamente con ERT.

[00148] Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método de tratamiento de la enfermedad de Fabry, donde dicho método comprende administrar a un paciente que lo
25 necesita una formulación que comprende una cantidad eficaz de migalastat o una sal del mismo cada dos días, en donde la cantidad eficaz es de aproximadamente 123 mg de FBE y en donde la administración de la formulación reduce el volumen de podocitos en el paciente.

30 **[00149]** En una o más formas de realización, el migalastat o una sal del mismo mejora la actividad de α -Gal A.

[00150] En una o más formas de realización, al paciente se le administran aproximadamente 123 mg de la base libre de migalastat cada dos días.

5 [00151] En una o más formas de realización, al paciente se le administran aproximadamente 150 mg de clorhidrato de migalastat cada dos días.

[00152] En una o más formas de realización, la formulación comprende una forma de dosificación oral. En una o más formas de realización, la forma de dosificación oral comprende un
10 comprimido, una cápsula o una solución.

[00153] En una o más formas de realización, el migalastat o una sal del mismo se administra durante por lo menos 6 meses.

[00154] En una o más formas de realización, la
15 administración de migalastat o una sal del mismo provee una reducción promedio del volumen de los podocitos en un grupo de pacientes no tratados previamente con ERT de por lo menos aproximadamente 30% después de 6 meses de administración de migalastat o una sal del mismo.

20 [00155] En una o más formas de realización, la administración de migalastat o una sal del mismo provee una reducción promedio del volumen de los podocitos en un grupo de pacientes no tratados previamente con ERT de aproximadamente 47% después de 6 meses de administración de
25 migalastat o una sal del mismo.

[00156] En una o más formas de realización, el paciente es un paciente no tratado previamente con ERT.

[00157] En una o más formas de realización, el paciente es un paciente tratado previamente con ERT.

30 [00158] Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método de tratamiento de la enfermedad de Fabry, donde

dicho método comprende administrar a un paciente que lo necesita una formulación que comprende una cantidad eficaz de migalastat o una sal del mismo cada dos días, en donde la cantidad eficaz es de aproximadamente 123 mg de FBE y en
5 donde la administración de la formulación reduce el volumen de inclusiones de GL-3 por podocito en el paciente.

[00159] En una o más formas de realización, el migalastat o una sal del mismo mejora la actividad de α -Gal A.

[00160] En una o más formas de realización, al paciente se
10 le administran aproximadamente 123 mg de la base libre de migalastat cada dos días.

[00161] En una o más formas de realización, al paciente se le administran aproximadamente 150 mg de clorhidrato de migalastat cada dos días.

15 **[00162]** En una o más formas de realización, la formulación comprende una forma de dosificación oral. En una o más formas de realización, la forma de dosificación oral comprende un comprimido, una cápsula o una solución.

[00163] En una o más formas de realización, el migalastat
20 o una sal del mismo se administra durante por lo menos 6 meses.

[00164] En una o más formas de realización, la administración de migalastat o una sal del mismo provee una reducción promedio del volumen de inclusiones de GL-3 por
25 podocito en un grupo de pacientes no tratados previamente con ERT de por lo menos aproximadamente 30% después de 6 meses de administración de migalastat o una sal del mismo.

[00165] En una o más formas de realización, la administración de migalastat o una sal del mismo provee una
30 reducción promedio del volumen de inclusiones de GL-3 por podocito en un grupo de pacientes no tratados previamente

con ERT de aproximadamente 50% después de 6 meses de administración de migalastat o una sal del mismo.

[00166] En una o más formas de realización, el paciente es un paciente no tratado previamente con ERT.

- 5 **[00167]** En una o más formas de realización, el paciente es un paciente tratado previamente con ERT.

DESCRIPCIÓN BREVE DE LAS FIGURAS

[00168] Otras características de la presente invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción escrita y las figuras adjuntas, en donde:

[00169] En las Figuras 1A-E se muestra la secuencia de ADN completa del gen de GLA de tipo salvaje humana (SEQ ID N°: 1).

15 **[00170]** En la Figura 2 se muestra la proteína α -Gal A de tipo salvaje (SEQ ID N°: 2).

[00171] En la Figura 3 se muestran los cambios promedio del LVMi con respecto al nivel basal después de 6/12, 18/24 y 30/36 meses de terapia con migalastat, como se describe en el Ejemplo 1.

20 **[00172]** En la Figura 4 se muestran (A) los cambios individual en el volumen de inclusiones de GL-3 por podocito a partir del nivel basal después de 6 meses de tratamiento con migalastat; (B) los glomérulos de un paciente con la enfermedad de Fabry al nivel basal y (C) después de 6 meses de tratamiento, como se describe en el Ejemplo 1.

25 **[00173]** En la Figura 5 se muestran (A) los cambios individuales en volumen de podocitos con respecto al nivel basal después de 6 meses de tratamiento con migalastat; (B) la correlación entre el volumen de podocitos y el volumen de inclusiones en podocitos después de 6 meses de tratamiento; 30 (C) la fracción de volumen de las inclusiones GL-3 en

podocitos (volumen de inclusiones en podocitos/volumen de podocitos) al nivel basal y después de 6 meses de tratamiento, como se describe en el Ejemplo 1.

[00174] En la Figura 6 se muestra (A) el ancho promedio del proceso podocitario en pacientes con la enfermedad de Fabry al nivel basal o después de 6 meses de tratamiento con migalastat en comparación con 9 controles sanos; (B) la correlación entre los cambios en el ancho del proceso podocitario y los cambios en el volumen de inclusiones de GL-3 por podocito, como se describe en el Ejemplo 1.

[00175] En la Figura 7 se muestran (A) los cambios individuales en la liso-Gb3 en plasma con respecto al nivel basal y después de 6 meses de tratamiento con migalastat; comparaciones individuales entre los cambios de liso-Gb3 en plasma con (B) los cambios en la fracción del volumen de las inclusiones de GL-3 en podocitos y (C) los cambios del volumen de inclusiones de GL-3, como se describe en el Ejemplo 1.

[00176] En la Figura 8 se muestran comparaciones independientes del cambio de la proteínas en orina de 24 horas con (A) el cambio de la fracción del volumen de inclusiones de GL-3 en podocitos y (B) el volumen de inclusiones de GL-3, como se describe en el Ejemplo 1.

[00177] En la Figura 9 se muestran los niveles de GL-3 en orina en pacientes femeninos bajo una terapia con migalastat, como se describe en el Ejemplo 3.

[00178] En la Figura 10 se muestran los niveles de GL-3 en orina en pacientes masculinos bajo una terapia con migalastat, como se describe en el Ejemplo 3.

30 DESCRIPCIÓN DETALLADA

[00179] Antes de describir algunos ejemplos de formas de realización de la invención, se comprenderá que la invención no se limita a los detalles de construcción o los pasos de proceso indicados en la siguiente descripción. La invención
5 puede comprender otras formas de realización y se puede practicar o conducir de diversas maneras.

[00180] Diversos aspectos de la presente invención se refieren a regímenes de dosificación para la administración de chaperonas farmacológicas, tal como migalastat, en el
10 tratamiento de la enfermedad de Fabry. En una o más formas de realización, los regímenes de dosificación de migalastat mejoran uno o más parámetros cardíacos y/o uno o más parámetros renales de un paciente.

15 Definiciones

[00181] Los términos usados en esta descripción tienen en general el significado conocido comúnmente en el arte, dentro del contexto de esta invención y en el contexto específico donde se utiliza cada término. Más adelante, o en otra parte
20 de la descripción, se describen determinados términos con el fin de proveerle lineamientos adicionales al que practicará la invención al describir las composiciones y los métodos de la invención y la manera de elaborarlas y usarlas.

[00182] El término "enfermedad de Fabry" se refiere a un
25 error congénito ligado al cromosoma X del catabolismo de los glicoesfingolípidos debido a una actividad lisosómica deficiente de la α -Gal A. Este defecto causa acumulación del sustrato globotriaosilceramida ("GL-3", también conocida como Gb3 o ceramida trihexósido) y glicoesfingolípidos
30 relacionados en los lisosomas del endotelio vascular del corazón, riñones, piel y otros tejidos.

[00183] El término "enfermedad de Fabry atípica" se refiere a pacientes con manifestaciones primariamente cardíacas debido a la deficiencia de α -Gal A, es decir, una acumulación progresiva de GL-3 en las células del miocardio que conduce a un agrandamiento significativo del corazón, en particular del ventrículo izquierdo.

[00184] Una "portadora" es una mujer que tiene un cromosoma X con un gen de α -Gal A defectuoso y un cromosoma X con el gen normal y en quien la inactivación del cromosoma X del alelo normal está presente en uno o más tipos celulares. La portadora a menudo es diagnosticada con la enfermedad de Fabry.

[00185] Un "paciente" se refiere a un sujeto que ha sido diagnosticado o que está sospechado de padecer una enfermedad particular. El paciente puede ser un humano o un animal.

[00186] Un "paciente con Fabry" se refiere a un individuo que ha sido diagnosticado o que está sospechado de padecer la enfermedad de Fabry y que tiene un gen α -Gal A mutado como se define adicionalmente más adelante. Los marcadores característicos de la enfermedad de Fabry se pueden presentar en hombres hemicigotas y mujeres portadoras con la misma prevalencia, aunque típicamente las mujeres son afectadas con menor severidad.

[00187] El término "paciente no tratado previamente con ERT" se refiere a un paciente con Fabry que nunca ha recibido una ERT o que no ha recibido una ERT durante por lo menos 6 meses antes de iniciar una terapia con migalastat.

[00188] El término "paciente tratado previamente con ERT" se refiere a un paciente con Fabry que estaba recibiendo una ERT inmediatamente antes de comenzar una terapia con migalastat. En algunas formas de realización, el paciente

tratado previamente con ERT ha recibido una ERT durante por lo menos 12 meses inmediatamente antes de comenzar una terapia con migalastat.

[00189] La α -galactosidasa A (α -Gal A) humana se refiere a una enzima codificada por el gen de la GLA humana. La secuencia de ADN completa de α -Gal A, que incluye intrones y exones, se encuentra disponible en GenBank, Acceso N°: X14448.1 y se muestra en la SEQ ID N°: 1 y en las Figuras 1A-E. La enzima α -Gal A humana consiste en 429 aminoácidos y se encuentra disponible en GenBank, Acceso N°: X14448.1 y U78027.1 y se muestra en la SEQ ID N°: 2 y la Figura 2.

[00190] El término "proteína mutante" incluye una proteína que tiene una mutación en el gen que codifica la proteína que dará como resultado la incapacidad de la proteína para lograr una conformación estable en las condiciones que normalmente se observan en el retículo endoplasmático. La imposibilidad para lograr una conformación estable da como resultado la degradación de una cantidad sustancial de la enzima, en lugar de ser transportada al lisosoma. Una mutación tal a veces se conoce como un "mutante de conformación". Dichas mutaciones incluyen, pero en un sentido no taxativo, mutaciones de sentido erróneo, y supresiones e inserciones en-marco.

[00191] Según se usa en la presente, en una forma de realización, el término " α -Gal A mutante" incluye una α -Gal A que tiene una mutación en el gen que codifica la α -Gal A que da como resultado la incapacidad de la enzima para lograr una conformación estable en las condiciones que normalmente se observa en el retículo endoplasmático. La imposibilidad para lograr una conformación estable da como resultado la

degradación de una cantidad sustancial de la enzima, en lugar de ser transportada al lisosoma.

[00192] Según se usa en la presente, el término "chaperona farmacológica" ("PC") se refiere a cualquier molécula que incluye una molécula pequeña, una proteína, un péptido, un ácido nucleico, un carbohidrato, etc. que se une específicamente a una proteína y presenta uno o más de los siguientes efectos: (i) mejora la formación de una conformación molecular estable de la proteína; (ii) induce el tránsito de la proteína desde el retículo endoplasmático hasta otra ubicación celular, preferiblemente una ubicación celular nativa, es decir, impide la degradación asociada con el retículo endoplasmático de la proteína; (iii) impide la agregación de proteínas mal plegadas; y/o (iv) restablece o mejora por lo menos una función y/o actividad parcial de tipo salvaje de la proteína. Un compuesto que se une específicamente, por ejemplo, a α -Gal A, significa que se une y ejerce un efecto de chaperona sobre la enzima y no a un grupo genérico de enzimas relacionadas o no relacionadas. Más específicamente, este término no se refiere a chaperonas endógenas, tal como BiP, o a agentes no específicos que han demostrado una actividad de chaperona no específica contra varias proteínas, tal como glicerol, DMSO o agua deuterada, es decir, chaperonas químicas. En una o más formas de realización de la presente invención, la PC puede ser un inhibidor competitivo reversible.

[00193] Un "inhibidor competitivo" de una enzima puede hacer referencia a un compuesto que se parece estructuralmente a la estructura química y la geometría molecular del sustrato de la enzima para unirse a la enzima en aproximadamente la misma ubicación que el sustrato. Por

consiguiente, el inhibidor compite por el mismo sitio activo que la molécula de sustrato, aumentando así la K_m . Una inhibición competitiva habitualmente es reversible si hay suficientes moléculas de sustrato disponibles como para desplazar el inhibidor, es decir, los inhibidores competitivos se pueden unir reversiblemente. Por ende, la cantidad de inhibición de la enzima depende de la concentración del inhibidor, la concentración del sustrato y las afinidades relativas del inhibidor y del sustrato por el sitio activo.

[00194] Según se usa en la presente, el término "se une específicamente" se refiere a la interacción de una chaperona farmacológica con una proteína tal como α -Gal A, específicamente, una interacción con los residuos de aminoácidos de la proteína que participan directamente en el contacto de la chaperona farmacológica. Una chaperona farmacológica se une específicamente a una proteína blanco, por ejemplo, α -Gal A, para ejercer su efecto de chaperona sobre la proteína y no sobre un grupo genérico de proteínas relacionadas o no relacionadas. Los residuos de aminoácidos de una proteína que interactúa con cualquier chaperona farmacológica dada puede estar, o no, dentro del "sitio activo" de la proteína. La unión específica se puede evaluar mediante ensayos de unión de rutina o mediante estudios estructurales, por ejemplo, cocrystalización, NMR y semejantes. El sitio activo para la α -Gal A es el sitio de unión al sustrato.

[00195] Una "actividad de α -Gal A deficiente" se refiere a una actividad de α -Gal A en las células de un paciente que se encuentra por debajo del rango normal en comparación con la actividad (usando los mismos métodos) en individuos

normales que no padecen o están sospechados de padecer Fabry o cualquier otra enfermedad (en especial una enfermedad sanguínea).

[00196] Según se usa en la presente, los términos "mejorar la actividad de α -Gal A" o "aumentar la actividad de α -Gal A" se refieren a aumentar la cantidad de α -Gal A que adopta una conformación estable en una célula que está en contacto con una chaperona farmacológica específica de la α -Gal A, con relación a la cantidad en una célula (preferiblemente del mismo tipo celular o la misma célula, por ejemplo, en un momento anterior) que no estuvo en contacto con la chaperona farmacológica específica de la α -Gal A. Este término también se refiere a aumentar el tránsito de α -Gal A hacia el lisosoma en una célula que estuvo en contacto con una chaperona farmacológica específica de la α -Gal A, con relación al tránsito de la α -Gal A que no estuvo en contacto con la chaperona farmacológica específica de la proteína. Estos términos se refieren a ambas α -Gal A de tipo salvaje y mutante. En una forma de realización, el aumento de la cantidad de α -Gal A en la célula se mide mediante medición de la hidrólisis de un sustrato artificial en lisados de células que fueron tratadas con la PC. Un aumento en la hidrólisis es indicativo de una mayor actividad de α -Gal A.

[00197] El término "actividad de α -Gal A" se refiere a la función fisiológica normal de una α -Gal A de tipo salvaje en una célula. Por ejemplo, la actividad de α -Gal A incluye la hidrólisis de GL-3.

[00198] Un "respondedor" es un individuo que fue diagnosticado con un trastorno de almacenamiento lisosómico tal como, por ejemplo, la enfermedad de Fabry, o que está sospechado de padecerlo, cuyas células presentan una

actividad de α -Gal A suficientemente aumentada, respectivamente, y/o un alivio de los síntomas o una mejora en los marcadores sustitutos, como respuesta al contacto con una PC. Los ejemplos no taxativos de mejoras en los marcadores sustitutos para Fabry comprenden liso-GB3 y los que se divulgan en la publicación de la Solicitud de Patente de los EE.UU. N°: US 2010/0113517.

[00199] Los ejemplos no taxativos de mejoras en los marcadores sustitutos para la enfermedad de Fabry divulgados en U.S. 2010/0113517 incluyen aumentos en los niveles o la actividad de α -Gal A en células (por ejemplo, fibroblastos) y tejidos; reducciones de la acumulación de GL-3; concentraciones en plasma disminuidas de homocisteína y la molécula de adhesión de células vasculares-1 (VCAM-1); acumulación disminuida de GL-3 en las células del miocardio y los fibrocitos valvulares; reducción de globotriaosilesfingosina (liso-Gb3) en plasma; reducción de la hipertrofia cardíaca (en especial del ventrículo izquierdo), alivio de una insuficiencia valvular, y arritmias; alivio de una proteinuria; concentraciones reducidas en orina de lípidos tales como CTH, lactosilceramida, ceramida, y concentraciones aumentadas en orina de glucosilceramida y esfingomielina; la ausencia de cuerpos de inclusión laminados (cuerpos Zebra) en las células del epitelio glomerular; mejoras en la función renal; mitigación de la hipohidrosis; ausencia de angioqueratomas; y mejoras en las anomalías auditivas tales como pérdida de la audición sensorineural de frecuencia alta, pérdida progresiva de la audición, sordera súbita o tinnitus. Las mejoras de los síntomas neurológicos incluyen prevención de un ataque isquémico transitorio (TIA) o accidente

cerebrovascular; y alivio del dolor neuropático que se manifiesta como una acroparaestesia (sensación quemante u hormigueo en las extremidades). Otro tipo de marcador clínico que puede ser evaluado por la enfermedad de Fabry es la
5 prevalencia de manifestaciones cardiovasculares perjudiciales.

[00200] Según se usa en la presente, el término "normalización del LVMI" se refiere a reducir el LVMI de un paciente desde un rango superior al normal hasta un rango
10 normal. El rango normal del LVMI para una mujer es de 43-95 g/m² y el rango normal del LVMI para un hombre es de 49-115 g/m². Por lo tanto, la normalización del LVMI para un paciente femenino comprende reducir el LVMI de >95 g/m² a dentro del rango de 43-95 g/m², y la normalización del LVMI
15 para un paciente masculino comprende reducir el LVMI de >115 g/m² a dentro del rango de 49-115 g/m².

[00201] La frase "farmacéuticamente aceptable" se refiere a entidades moleculares y composiciones que son fisiológicamente tolerables y típicamente no producen
20 reacciones adversas cuando se administran a un ser humano. En algunas formas de realización, según se usa en la presente, el término "farmacéuticamente aceptable" significa que está aprobado por la agencia reguladora del gobierno federal o de un gobierno estatal, o que está indicado en la
25 Farmacopea de los EE.UU. o en otra farmacopea reconocida en general, como aceptable para usar en animales, y más particularmente en seres humanos. El término "vehículo" con referencia a un vehículo farmacéutico se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo con el cual se
30 administra el compuesto. Dichos vehículos farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, tales como agua y aceites.

Preferiblemente se emplea agua o soluciones acuosas, soluciones salinas y dextrosa acuosa y soluciones de glicerol como vehículos, en particular para soluciones inyectables. Se describen vehículos farmacéutico adecuados en

5 "Remington's Pharmaceutical Sciences" de E. W. Martin, 18a edición, o en otras ediciones.

[00202] El término "terapia de reemplazo enzimático" o "ERT" se refiere a la introducción de una enzima purificada no nativa en un individuo que tiene una deficiencia de dicha

10 enzima. La proteína administrada se puede obtener de fuentes naturales o mediante expresión recombinante (como se describirá con mayor detalle más adelante). El término también se refiere a la introducción de una enzima purificada en un individuo que por lo demás requiere o se puede

15 beneficiar con la administración de una enzima purificada, por ejemplo, que sufre de una insuficiencia enzimática. La enzima introducida puede ser una enzima recombinante purificada, producida *in vitro*, o una proteína purificada a partir de un tejido o fluido aislado, tal como, por ejemplo,

20 placenta o leche animal, o de plantas.

[00203] Según se usa en la presente, el término "aislado" significa que el material de referencia se retira del ambiente en el cual se encuentra normalmente. Por consiguiente, un material biológico aislado puede estar

25 libre de componentes celulares, es decir, los componentes de las células en las cuales se encuentra o se produce el material. En el caso de moléculas de ácido nucleico, un ácido nucleico aislado incluye un producto de PCR, una banda de ARNm sobre un gel, un ADNc o un fragmento de restricción. En

30 otra forma de realización, un ácido nucleico aislado preferiblemente se recorta del cromosoma en el cual se lo

puede encontrar, y más preferiblemente ya no está unido a regiones no reguladoras, no codificantes o a otros genes, ubicados corriente arriba o abajo con respecto al gen contenido por la molécula de ácido nucleico aislado cuando se encuentra en el cromosoma. En aún otra forma de realización, al ácido nucleico aislado le falta uno o más intrones. Los ácidos nucleicos aislados incluyen secuencias insertadas en plásmidos, cósmidos, cromosomas artificiales y semejantes. Por consiguiente, en una forma de realización específica, un ácido nucleico recombinante es un ácido nucleico aislado. Una proteína aislada puede estar asociada con otras proteínas o ácidos nucleicos, o ambos, con los cuales se asocia en la célula, o con membranas celulares si se trata de una proteína asociada a membrana. El organelo, la célula o el tejido aislado se retiran del sitio anatómico en el cual se encuentra en un organismo. El material aislado puede estar purificado, pero no necesariamente es así.

[00204] Los términos "alrededor de" y "aproximadamente" significan en general un grado aceptable de error para la cantidad medida dada la naturaleza o precisión de las mediciones. Típicamente, los ejemplos de grados de error se encuentran dentro del 20 por ciento (%), preferiblemente dentro del 10% y más preferiblemente dentro del 5% de un valor o rango de valores dado. Como alternativa, y en particular en los sistemas biológicos, los términos "alrededor de" y "aproximadamente" pueden significar valores que se encuentran dentro de un orden de magnitud, preferiblemente dentro de 10 ó 5 veces y más preferiblemente dentro de 2 veces un valor dado. Las cantidades numéricas indicadas en la presente son aproximadas a menos que se definan de otra manera, lo que significa que el término

"alrededor de" o "aproximadamente" puede ser inferido cuando no se indica expresamente.

Enfermedad de Fabry

- 5 **[00205]** La enfermedad de Fabry es un trastorno del almacenamiento lisosómico ligado al cromosoma X raro, progresivo y devastador. Las mutaciones en el gen GLA da como resultado una deficiencia de la enzima lisosómica, α -Gal A, que es necesaria para el metabolismo de los
- 10 glicosfingolípidos. Con un comienzo temprano en la vida, la reducción de la actividad de α -Gal A da como resultado una acumulación de glicosfingolípidos, que incluyen GL-3 y liso-Gb3 en plasma, y conduce a los síntomas y las secuelas que limitan la vida de la enfermedad de Fabry, incluyendo
- 15 dolor, síntomas gastrointestinales, insuficiencia renal, cardiomiopatía, eventos cerebrovasculares y mortalidad temprana. El comienzo temprano de la terapia y del tratamiento de por vida ofrece la oportunidad de demorar el progreso de la enfermedad y prolongar la esperanza de vida.
- 20 **[00206]** La enfermedad de Fabry abarca un espectro de severidad y edad de comienzo de la enfermedad, aunque tradicionalmente se ha dividido en 2 fenotipos principales, "clásico" y "de inicio tardío". El fenotipo clásico se ha atribuido primariamente a hombres con una actividad no
- 25 detectable a baja de α -Gal A y un comienzo más temprano de manifestaciones renales, cardíacas y/o cerebrovasculares. El fenotipo de inicio tardío se ha atribuido primariamente a hombres con una mayor actividad residual de α -Gal A y un comienzo más tardío de estas manifestaciones de la
- 30 enfermedad. Las mujeres portadoras heterocigotas típicamente expresan el fenotipo de inicio tardío pero dependiendo del

patrón de inactivación del cromosoma X también pueden expresar el fenotipo clásico.

[00207] Se han identificado más de 800 mutaciones de GLA que son causales de la enfermedad de Fabry. Aproximadamente un 60% son mutaciones de sentido erróneo, que dan como resultado sustituciones de aminoácidos individuales en la enzima α -Gal A. Las mutaciones de GLA de sentido erróneo a menudo dan como resultado la producción de formas plegadas anormalmente e inestables de la α -Gal A y la mayoría de ellas está asociada con el fenotipo clásico. Los mecanismos de control de calidad celulares normales en el retículo endoplasmático bloquean el tránsito de estas proteínas anormales a los lisosomas y las buscan para degradarlas y eliminarlas de manera prematura. Muchas de las formas mutantes de sentido erróneo son blancos de migalastat, una chaperona farmacológica específica de α -Gal A.

[00208] Las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Fabry abarcan un amplio espectro de severidad y se correlacionan más o menos con los niveles residuales de α -Gal A del paciente. La mayoría de los pacientes tratados actualmente se conoce como pacientes con Fabry clásicos, siendo la mayoría de ellos hombres. Estos pacientes experimentan la enfermedad en varios órganos, que incluyen riñones, corazón y cerebro, donde los primeros síntomas de la enfermedad aparecen en la adolescencia y típicamente progresa su severidad hasta la muerte en la cuarta o quinta década de vida. Numerosos estudios recientes sugieren que hay un gran número de hombres y mujeres no diagnosticados que presentan un rango de los síntomas de la enfermedad de Fabry, tal como una función cardíaca o renal deteriorada y accidentes cerebrovasculares, que habitualmente aparecen por

primera vez en la edad adulta. Los individuos con este tipo de la enfermedad de Fabry, conocido como enfermedad de Fabry de inicio tardío, tienden a presentar niveles residuales de α -Gal A más altos que los pacientes con una Fabry clásica.

5 Los individuos con la enfermedad de Fabry de inicio tardío típicamente experimentan los primeros síntomas de la enfermedad en la adultez, y a menudo los síntomas de la enfermedad están centrados en un solo órgano, tal como agrandamiento del ventrículo izquierdo o insuficiencia renal
10 progresiva. Además, la enfermedad de Fabry de inicio tardío también se puede presentar en la forma de accidentes cerebrovasculares de causa desconocida.

[00209] Los pacientes con Fabry tienen un deterioro progresivo de los riñones, y los pacientes no tratados
15 presentan un deterioro renal de etapa terminal alrededor de la quinta década de vida. La deficiencia en la actividad de α -Gal A conduce a la acumulación de GL-3 y glicosfingolípidos relacionados en muchos tipos celulares que incluyen las células del riñón. La GL-3 se acumula en
20 los podocitos, las células epiteliales y las células tubulares del túbulo distal y el asa de Henle. El deterioro de la función renal se puede manifestar como proteinuria y un índice de filtración glomerular reducido.

[00210] Dado que la enfermedad de Fabry es rara, comprende
25 múltiples órganos, tiene un amplio rango de inicio de edades y es heterogénea, un diagnóstico apropiado constituye un desafío. El conocimiento es bajo entre los profesionales del cuidado de la salud y son frecuentes los diagnósticos erróneos. El diagnóstico de la enfermedad de Fabry se
30 confirma muy a menudo sobre la base de una actividad disminuida de la α -Gal A en plasma o de leucocitos

periféricos (GB) una vez que el paciente está sintomático, acoplado con un análisis mutacional. En las mujeres, el diagnóstico es aún más desafiante dado que la identificación enzimática de las mujeres portadoras es menos confiable debido a la inactivación aleatoria del cromosoma X en algunas células de las portadoras. Por ejemplo, algunas portadoras obligadas (hijas de los hombres clásicamente afectados) tienen actividades de la enzima α -Gal A que varían en un rango entre actividades normales y muy bajas. Dado que los vehículos pueden tener una actividad normal de la enzima α -Gal A en leucocitos, solamente la identificación de una mutación en α -Gal A mediante pruebas genéticas provee una identificación y/o diagnóstico precisos de la portadora.

[00211] Se considera que las formas mutantes de α -Gal A son susceptibles a migalastat lo cual se define porque muestran un aumento relativo (+10 μ M de migalastat) de ≥ 1.20 veces y un aumento absoluto (+ 10 μ M de migalastat) de $\geq 3.0\%$ de tipo salvaje (WT) cuando la forma mutante de α -Gal A es expresada en células HEK-293 (conocido como el "ensayo HEK") de acuerdo con un ensayo *in vitro* validado por las normas de Buena Práctica de Laboratorio (GLP) (Ensayo de GLP HEK o susceptibilidad a Migalastat). Dichas mutaciones también se conocen en la presente como mutaciones "susceptibles al ensayo con HEK".

[00212] Los métodos de examen previos evalúan la mejora en la enzima antes de comenzar el tratamiento. Por ejemplo, se ha utilizado un ensayo usando células HEK-293 en los ensayos clínicos para predecir si una mutación dada responderá al tratamiento con la chaperona farmacológica (por ejemplo, migalastat). En este ensayo, se crean construcciones de ADNc. Las correspondientes formas mutantes de α -Gal A se expresan

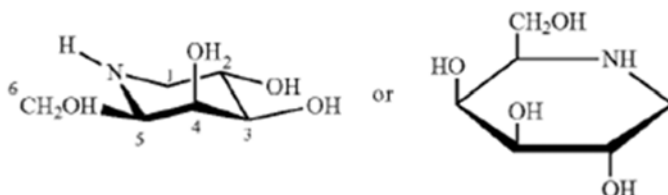
de manera transitoria en células HEK-293. Las células se incuban luego en $\pm$ migalastat (entre 17 nM y 1 mM) por entre 4 y 5 días. Después se miden los niveles de α -Gal A en lisados celulares usando un sustrato fluorogénico sintético (4-MU- α -Gal) o mediante transferencia Western. Esto se ha realizado para mutaciones conocidas de sentido erróneo o pequeñas de inserción/supresión en marco que causan enfermedades. Las mutaciones que se han identificado previamente como sensibles a PC (por ejemplo, migalastat) usando estos métodos se enumeran en la Patente de los EE.UU. N°: 8.592.362.

Chaperonas farmacológicas

[00213] La unión de los inhibidores de enzimas de moléculas pequeñas asociadas con LSD puede aumentar la estabilidad de la enzima mutante y también de la correspondiente enzima de tipo salvaje (véase las Patentes de los EE.UU. N°: 6,274,597; 6,583,158; 6,589,964; 6,599,919; 6,916,829 y 7,141,582, todas incorporadas en la presente a modo de referencia). En particular, la administración de derivados de molécula pequeña de glucosa y galactosa, que son inhibidores competitivos específicos, selectivos de varias enzimas lisosómicas blanco, aumentaba eficazmente la estabilidad de las enzimas en células *in vitro* y, por consiguiente, aumentaba el tránsito de las enzimas al lisosoma. Por consiguiente, con el aumento de la cantidad de enzima en el lisosoma, se espera que aumente la hidrólisis de los sustratos de la enzima. La teoría original que sustenta esta estrategia es: dado que la proteína enzimática mutante es inestable en el retículo endoplasmático (Ishii *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 1996; 220: 812-815), la proteína

enzimática se retrasa en la vía de transporte normal (retículo endoplasmático → aparato de Golgi → endosomas → lisosoma) y luego se degrada prematuramente. Por ende, un compuesto que se une y aumenta la estabilidad de una enzima mutante, puede servir como una "chaperona" para la enzima y aumentar la cantidad que puede salir del retículo endoplasmático y moverse a los lisosomas. Además, debido a que el plegado y tránsito de algunas proteínas de tipo salvaje son incompletos, donde en algunos casos se degradará hasta un 70% de algunas proteínas de tipo salvaje antes de alcanzar su ubicación celular final, las chaperonas se pueden usar para estabilizar las enzimas de tipo salvaje y aumentar la cantidad de enzima que puede salir del retículo endoplasmático y transitar a los lisosomas.

[00214] En una o más formas de realización, la chaperona farmacológica comprende migalastat o una sal del mismo. Según se usa en la presente, "migalastat" se refiere a (2R,3S,4R,5S)-2-(hidroximetil)piperidin-3,4,5-triol, y también se conoce como 1-desoxigalactonojirimicina y es conocido bajo el nombre comercial Galafold™. En formas de realización adicionales, la chaperona farmacológica comprende la sal clorhidrato de migalastat. Migalastat presenta la siguiente estructura:



[00215] Según se usa en la presente, el término "equivalente de base libre" o "FBE" se refiere a la cantidad de migalastat presente en el migalastat o una sal del mismo.

En otras palabras, el término "FBE" significa ya sea una cantidad de base libre de migalastat, o la cantidad equivalente de la base libre de migalastat que es provista por una sal de migalastat. Por ejemplo, debido al peso de la sal clorhidrato, 150 mg de clorhidrato de migalastat solamente provee tanto como 123 mg de migalastat como la forma de base libre de migalastat. Otras sales tendrán diferentes factores de conversión, dependiendo del peso molecular de la sal.

10 **[00216]** El migalastat es una iminoazúcar de bajo peso molecular y es un análogo de la galactosa terminal de la GL-3. Se ha demostrado en estudios farmacológicos *in vitro* e *in vivo* que el migalastat actúa como una chaperona farmacológica, que se une de manera selectiva y reversible, con gran afinidad, al sitio activo de la α -Gal A de tipo salvaje (WT) y formas mutantes específicas de α -Gal A, cuyos genotipos se conoce como mutaciones susceptibles del ensayo HEK. La unión del migalastat estabiliza estas formas mutantes de α -Gal A en el retículo endoplasmático facilitando su tránsito apropiado a los lisosomas donde la disociación del migalastat permite que la α -Gal A reduzca el nivel de GL-3 y otros sustratos. Aproximadamente el 30-50% de los pacientes con la enfermedad de Fabry tienen mutaciones susceptibles al ensayo HEK; la mayoría de ellas está asociada con el fenotipo clásico de la enfermedad. En la siguiente Tabla 1 se ofrece un listado que incluye por lo menos aquellas mutaciones que son susceptibles al ensayo HEK. En una o más formas de realización, si hay una mutación doble en el mismo cromosoma (hombres y mujeres), se considera que dicho paciente es susceptible al ensayo HEK si la mutación doble está presente en una entrada en la Tabla 1 (por ejemplo, D55V/Q57L). En

algunas formas de realización, si hay una mutación doble en cromosomas diferentes (solamente en mujeres) se considera que dicho paciente es susceptible al ensayo HEK si cualquiera de las mutaciones individuales está presente en la Tabla 1.

Tabla 1: Mutaciones susceptibles

Cambio de nucleótido	Cambio de nucleótido	Cambio de secuencia proteica
c.7C>G	c.C7G	L3V
c.8T>C	c.T8C	L3P
c.[11G>T; 620A>C]	c.G11T/A620C	R4M/Y207S
c.37G>A	c.G37A	A13T
c.37G>C	c.G37C	A13P
c.43G>A	c.G43A	A15T
c.44C>G	c.C44G	A15G
c.53T>G	c.T53G	F18C
c.58G>C	c.G58C	A20P
c.59C>A	c.C59A	A20D
c.70T>C ó c.70T>A	c.T70C ó c.T70A	W24R
c.70T>G	c.T70G	W24G
c.72G>C ó c.72G>T	c.G72C ó c.G72T	W24C
c.95T>C	c.T95C	L32P
c.97G>T	c.G97T	D33Y
c.98A>G	c.A98G	D33G
c.100A>G	c.A100G	N34D
c.101A>C	c.A101C	N34T
c.101A>G	c.A101G	N34S
c.102T>G ó c.102T>A	c.T102G ó c.T102A	N34K
c.103G>C ó c.103G>A	c.G103C ó c.G103A	G35R
c.104G>A	c.G104A	G35E
c.104G>T	c.G104T	G35V
c.107T>C	c.T107C	L36S
c.107T>G	c.T107G	L36W
c.108G>C ó c.108G>T	c.G108C ó c.G108T	L36F
c.109G>A	c.G109A	A37T
c.110C>T	c.C110T	A37V
c.122C>T	c.C122T	T41I
c.124A>C ó c.124A>T	c.A124C ó c.A124T	M42L
c.124A>G	c.A124G	M42V
c.125T>A	c.T125A	M42K
c.125T>C	c.T125C	M42T
c.125T>G	c.T125G	M42R
c.126G>A ó c.126G>C ó c.126G>T	c.G126A ó c.G126C ó c.G126T	M42I
c.137A>C	c.A137C	H46P
c.142G>C	c.G142C	E48Q
c.152T>A	c.T152A	M51K
c.153G>A ó c.153G>T ó c.153G>C	c.G153A ó c.G153T ó c.G153C	M51I
c.157A>G	c.A157G	N53D

Cambio de nucleótido	Cambio de nucleótido	Cambio de secuencia proteica
c.[157A>C; 158A>T]	c.A157C/A158T	N53L
c.160C>T	c.C160T	L54F
c.161T>C	c.T161C	L54P
c.164A>G	c.A164G	D55G
c.164A>T	c.A164T	D55V
c.[164A>T; 170A>T]	c.A164T/A170T	D55V/Q57L
c.167G>T	c.G167T	C56F
c.167G>A	c.G167A	C56Y
c.170A>T	c.A170T	Q57L
c.175G>A	c.G175A	E59K
c.178C>A	c.C178A	P60T
c.178C>T	c.C178T	P60S
c.179C>T	c.C179T	P60L
c.196G>A	c.G196A	E66K
c.197A>G	c.A197G	E66G
c.207C>A ó c.207C>G	c.C207A ó c.C207G	F69L
c.214A>G	c.A214G	M72V
c.216G>A ó c.216G>T ó c.216G>C	c.G216A ó c.G216T ó c.G216C	M72I
c.218C>T	c.C218T	A73V
c.227T>C	c.T227C	M76T
c.239G>A	c.G239A	G80D
c.247G>A	c.G247A	D83N
c.253G>A	c.G253A	G85S
c.254G>A	c.G254A	G85D
c.[253G>A; 254G>A]	c.G253A/G254A	G85N
c.[253G>A; 254G>T; 255T>G]	c.G253A/G254T/T255G	G85M
c.261G>C ó c.261G>T	c.G261C ó c.G261T	E87D
c.265C>T	c.C265T	L89F
c.272T>C	c.T272C	I91T
c.288G>A ó c.288G>T ó c.288G>C	c.G288A ó c.G288T ó c.G288C	M96I
c.289G>C	c.G289C	A97P
c.290C>T	c.C290T	A97V
c.305C>T	c.C305T	S102L
c.311G>T	c.G311T	G104V
c.316C>T	c.C316T	L106F
c.322G>A	c.G322A	A108T
c.326A>G	c.A326G	D109G
c.334C>G	c.C334G	R112G
c.335G>A	c.G335A	R112H
c.337T>A	c.T337A	F113I
c.337T>C ó c.339T>A ó c.339T>G	c.T337C ó c.T339A ó c.T339G	F113L
c.352C>T	c.C352T	R118C
c.361G>A	c.G361A	A121T
c.368A>G	c.A368G	Y123C
c.373C>T	c.C373T	H125Y
c.374A>T	c.A374T	H125L
c.376A>G	c.A376G	S126G

Cambio de nucleótido	Cambio de nucleótido	Cambio de secuencia proteica
c.383G>A	c.G383A	G128E
c.399T>G	c.T399G	I133M
c.404C>T	c.C404T	A135V
c.408T>A ó c.408T>G	c.T408A ó c.T408G	D136E
c.416A>G	c.A416G	N139S
c.419A>C	c.A419C	K140T
c.427G>A	c.G427A	A143T
c.431G>A	c.G431A	G144D
c.431G>T	c.G431T	G144V
c.434T>C	c.T434C	F145S
c.436C>T	c.C436T	P146S
c.437C>G	c.C437G	P146R
c.454T>C	c.T454C	Y152H
c.455A>G	c.A455G	Y152C
c.466G>A	c.G466A	A156T
c.467C>T	c.C467T	A156V
c.471G>C ó c.471G>T	c.G471C ó c.G471T	Q157H
c.484T>G	c.T484G	W162G
c.493G>C	c.G493C	D165H
c.494A>G	c.A494G	D165G
c.[496C>G; 497T>G]	c.C496G/T497G	L166G
c.496C>G	c.C496G	L166V
c.496_497delinsTC	c.496_497delinsTC	L166S
c.499C>G	c.C499G	L167V
c.506T>C	c.T506C	F169S
c.511G>A	c.G511A	G171S
c.520T>C	c.T520C	C174R
c.520T>G	c.T520G	C174G
c.525C>G ó c.525C>A	c.C525G ó c.C525A	D175E
c.539T>G	c.T539G	L180W
c.540G>C	c.G540C	L180F
c.548G>C	c.G548C	G183A
c.548G>A	c.G548A	G183D
c.550T>A	c.T550A	Y184N
c.551A>G	c.A551G	Y184C
c.553A>G	c.A553G	K185E
c.559A>G	c.A559G	M187V
c.559_564dup	c.559_564dup	p.M187_S188dup
c.560T>C	c.T560C	M187I
c.561G>T ó c.561G>A ó c.561G>C	c.G561T ó c.G561A ó c.G561C	M187I
c.572T>A	c.T572A	L191Q
c.581C>T	c.C581T	T194I
c.584G>T	c.G584T	G195V
c.586A>G	c.A586G	R196G
c.593T>C	c.T593C	I198T
c.595G>A	c.G595A	V199M
c.596T>C	c.T596C	V199A
c.596T>G	c.T596G	V199G
c.599A>G	c.A599G	Y200C

Cambio de nucleótido	Cambio de nucleótido	Cambio de secuencia proteica
c.602C>T	c.C602T	S201F
c.602C>A	c.C602A	S201Y
c.608A>T	c.A608T	E203V
c.609G>C ó c.609G>T	c.G609C ó c.G609T	E203D
c.613C>A	c.C613A	P205T
c.613C>T	c.C613T	P205S
c.614C>T	c.C614T	P205L
c.619T>C	c.T619C	Y207H
c.620A>C	c.A620C	Y207S
c.623T>G	c.T623G	M208R
c.628C>T	c.C628T	P210S
c.629C>T	c.C629T	P210L
c.638A>G	c.A638G	K213R
c.638A>T	c.A638T	K213M
c.640C>T	c.C640T	P214S
c.641C>T	c.C641T	P214L
c.643A>G	c.A643G	N215D
c.644A>G	c.A644G	N215S
c.644A>T	c.A644T	N215I
c.[644A>G; 937G>T]	c.A644G/G937T	N215S/D313Y
c.646T>G	c.T646G	Y216D
c.647A>G	c.A647G	Y216C
c.655A>C	c.A655C	I219L
c.656T>A	c.T656A	I219N
c.656T>C	c.T656C	I219T
c.659G>A	c.G659A	R220Q
c.659G>C	c.G659C	R220P
c.662A>C	c.A662C	Q221P
c.671A>C	c.A671C	N224T
c.671A>G	c.A671G	N224S
c.673C>G	c.C673G	H225D
c.683A>G	c.A683G	N228S
c.687T>A ó c.687T>G	c.T687A ó c.T687G	F229L
c.695T>C	c.T695C	I232T
c.713G>A	c.G713A	S238N
c.716T>C	c.T716C	I239T
c.720G>C ó c.720G>T	c.G720C ó c.G720T	K240N
c.724A>G	c.A724G	I242V
c.724A>T	c.A724T	I242F
c.725T>A	c.T725A	I242N
c.725T>C	c.T725C	I242T
c.728T>G	c.T728G	L243W
c.729G>C ó c.729G>T	c.G729C ó c.G729T	L243F
c.730G>A	c.G730A	D244N
c.730G>C	c.G730C	D244H
c.733T>G	c.T733G	W245G
c.740C>G	c.C740G	S247C
c.747C>G ó c.747C>A	c.C747G ó c.C747A	N249K
c.749A>C	c.A749C	Q250P
c.749A>G	c.A749G	Q250R

Cambio de nucleótido	Cambio de nucleótido	Cambio de secuencia proteica
c.750G>C	c.G750C	Q250H
c.758T>C	c.T758C	I253T
c.758T>G	c.T758G	I253S
c.760-762delGTT	c.760_762delGTT	p.V254del
c.769G>C	c.G769C	A257P
c.770C>G	c.C770G	A257G
c.772G>C ó c.772G>A	c.G772C ó c.G772A	G258R
c.773G>T	c.G773T	G258V
c.776C>G	c.C776G	P259R
c.776C>T	c.C776T	P259L
c.779G>A	c.G779A	G260E
c.779G>C	c.G779C	G260A
c.781G>A	c.G781A	G261S
c.781G>C	c.G781C	G261R
c.781G>T	c.G781T	G261C
c.788A>G	c.A788G	N263S
c.790G>T	c.G790T	D264Y
c.794C>T	c.C794T	P265L
c.800T>C	c.T800C	M267T
c.805G>A	c.G805A	V269M
c.806T>C	c.T806C	V269A
c.809T>C	c.T809C	I270T
c.810T>G	c.T810G	I270M
c.811G>A	c.G811A	G271S
c.[811G>A; 937G>T]	c.G811A/G937T	G271S/D313Y
c.812G>A	c.G812A	G271D
c.823C>G	c.C823G	L275V
c.827G>A	c.G827A	S276N
c.829T>G	c.T829G	W277G
c.831G>T ó c.831G>C	c.G831T ó c.G831C	W277C
c.832A>T	c.A832T	N278Y
c.835C>G	c.C835G	Q279E
c.838C>A	c.C838A	Q280K
c.840A>T ó c.840A>C	c.A840T ó c.A840C	Q280H
c.844A>G	c.A844G	T282A
c.845C>T	c.C845T	T282I
c.850A>G	c.A850G	M284V
c.851T>C	c.T851C	M284T
c.860G>T	c.G860T	W287L
c.862G>C	c.G862C	A288P
c.866T>G	c.T866G	I289S
c.868A>C ó c.868A>T	c.A868C ó c.A868T	M290L
c.869T>C	c.T869C	M290T
c.870G>A ó c.870G>C ó c.870G>T	c.G870A ó c.G870C ó c.G870T	M290I
c.871G>A	c.G871A	A291T
c.877C>A	c.C877A	P293T
c.881T>C	c.T881C	L294S
c.884T>G	c.T884G	F295C
c.886A>G	c.A886G	M296V

Cambio de nucleótido	Cambio de nucleótido	Cambio de secuencia proteica
c.886A>T ó c.886A>C	c.A886T ó c.A886C	M296L
c.887T>C	c.T887C	M296T
c.888G>A ó c.888G>T ó c.888G>C	c.G888A ó c.G888T ó c.G888C	M296I
c.893A>G	c.A893G	N298S
c.897C>G ó c.897C>A	c.C897G ó c.C897A	D299E
c.898C>T	c.C898T	L300F
c.899T>C	c.T899C	L300P
c.901C>G	c.C901G	R301G
c.902G>C	c.G902C	R301P
c.902G>A	c.G902A	R301Q
c.902G>T	c.G902T	R301L
c.907A>T	c.A907T	I303F
c.908T>A	c.T908A	I303N
c.911G>A	c.G911A	S304N
c.911G>C	c.G911C	S304T
c.919G>A	c.G919A	A307T
c.922A>G	c.A922G	K308E
c.924A>T ó c.924A>C	c.A924T ó c.A924C	K308N
c.925G>C	c.G925C	A309P
c.926C>T	c.C926T	A309V
c.928C>T	c.C928T	L310F
c.931C>G	c.C931G	L311V
c.935A>G	c.A935G	Q312R
c.936G>T ó c.936G>C	c.G936T ó c.G936C	Q312H
c.937G>T	c.G937T	D313Y
c.[937G>T; 1232G>A]	c.G937T/G1232A	D313Y/G411D
c.938A>G	c.A938G	D313G
c.946G>A	c.G946A	V316I
c.947T>G	c.T947G	V316G
c.950T>C	c.T950C	I317T
c.955A>T	c.A955T	I319F
c.956T>C	c.T956C	I319T
c.959A>T	c.A959T	N320I
c.962A>G	c.A962G	Q321R
c.962A>T	c.A962T	Q321L
c.963G>C ó c.963G>T	c.G963C ó c.G963T	Q321H
c.964G>A	c.G964A	D322N
c.964G>C	c.G964C	D322H
c.966C>A ó c.966C>G	c.C966A ó c.C966G	D322E
c.968C>G	c.C968G	P323R
c.973G>A	c.G973A	G325S
c.973G>C	c.G973C	G325R
c.978G>C ó c.978G>T	c.G978C ó c.G978T	K326N
c.979C>G	c.C979G	Q327E
c.980A>T	c.A980T	Q327L
c.983G>C	c.G983C	G328A
c.989A>G	c.A989G	Q330R
c.1001G>A	c.G1001A	G334E
c.1010T>C	c.T1010C	F337S

Cambio de nucleótido	Cambio de nucleótido	Cambio de secuencia proteica
c.1012G>A	c.G1012A	E338K
c.1016T>A	c.T1016A	V339E
c.1027C>A	c.C1027A	P343T
c.1028C>T	c.C1028T	P343L
c.1033T>C	c.T1033C	S345P
c.1046G>C	c.G1046C	W349S
c.1055C>G	c.C1055G	A352G
c.1055C>T	c.C1055T	A352V
c.1061T>A	c.T1061A	I354K
c.1066C>G	c.C1066G	R356G
c.1066C>T	c.C1066T	R356W
c.1067G>A	c.G1067A	R356Q
c.1067G>C	c.G1067C	R356P
c.1072G>C	c.G1072C	E358Q
c.1073A>C	c.A1073C	E358A
c.1073A>G	c.A1073G	E358G
c.1074G>T ó c.1074G>C	c.G1074T ó c.G1074C	E358D
c.1076T>C	c.T1076C	I359T
c.1078G>A	c.G1078A	G360S
c.1078G>T	c.G1078T	G360C
c.1079G>A	c.G1079A	G360D
c.1082G>A	c.G1082A	G361E
c.1082G>C	c.G1082C	G361A
c.1084C>A	c.C1084A	P362T
c.1085C>T	c.C1085T	P362L
c.1087C>T	c.C1087T	R363C
c.1088G>A	c.G1088A	R363H
c.1102G>A	c.G1102A	A368T
c.1117G>A	c.G1117A	G373S
c.1124G>A	c.G1124A	G375E
c.1153A>G	c.A1153G	T385A
c.1168G>A	c.G1168A	V390M
c.1172A>C	c.A1172C	K391T
c.1184G>A	c.G1184A	G395E
c.1184G>C	c.G1184C	G395A
c.1192G>A	c.G1192A	E398K
c.1202_1203insGACTTC	c.1202_1203insGACTTC	p.T400_S401dup
c.1208T>C	c.T1208C	L403S
c.1225C>G	c.C1225G	P409A
c.1225C>T	c.C1225T	P409S
c.1225C>A	c.C1225A	P409T
c.1228A>G	c.A1228G	T410A
c.1229C>T	c.C1229T	T410I
c.1232G>A	c.G1232A	G411D
c.1235C>A	c.C1235A	T412N
c.1253A>G	c.A1253G	E418G
c.1261A>G	c.A1261G	M421V

Dosificación, formulación y administración

[00217] En una o más formas de realización, al paciente con Fabry se le administra migalastat o una sal del mismo a una frecuencia de una vez cada dos días (también indicado

como "QOD"). En varias formas de realización, las dosis que se describen en la presente están referidas al clorhidrato de migalastat o una dosis equivalente de migalastat o una sal del mismo distinta de la sal clorhidrato. En algunas formas de realización, estas dosis se refieren a la base libre de migalastat. En formas de realización alternativas, estas dosis se refieren a una sal de migalastat. En formas de realización adicionales, la sal de migalastat es clorhidrato de migalastat. La administración de migalastat o una sal de migalastat se indica como "terapia con migalastat" en la presente.

[00218] Cabe destacar que 150 mg de clorhidrato de migalastat es equivalente a 123 mg de la forma de base libre de migalastat. Por consiguiente, en una o más formas de realización, la dosis es de 150 mg de clorhidrato de migalastat o una dosis equivalente de migalastat o una sal del mismo distinta de la sal clorhidrato, que se administra con una frecuencia de una vez cada dos días. Como se mencionó precedentemente, esta dosis se denomina 123 mg de FBE de migalastat. En formas de realización adicionales, la dosis es de 150 mg de clorhidrato de migalastat administrado cada dos días. En otras formas de realización, la dosis es de 123 mg de la base libre de migalastat administrada a una frecuencia de una vez cada dos días.

[00219] Por lo tanto, en varias formas de realización, la terapia con migalastat incluye administrar 123 mg de FBE cada dos días, tal como 150 mg de clorhidrato de migalastat cada dos días.

[00220] La administración de migalastat puede efectuarse por un período de tiempo determinado. En una o más formas de realización, el migalastat se administra durante por lo menos

28 días, tal como por lo menos 30, 60 ó 90 días o por lo menos 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 16, 20, 24, 30 ó 36 meses o por lo menos 1, 2, 3, 4 ó 5 años. En varias formas de realización, la terapia con migalastat es una terapia a
5 largo plazo con migalastat de por lo menos 6 meses, tal como por lo menos 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 16, 20, 24, 30 ó 36 meses o por lo menos 1, 2, 3, 4 ó 5 años.

[00221] Para la administración de migalastat de acuerdo con la presente invención se lo puede incluir en una
10 formulación adecuada para cualquier ruta de administración, pero preferiblemente se administra en una forma de dosificación oral tal como un comprimido, una cápsula o una solución. A modo de ejemplo, al paciente se le administrarán cápsulas por vía oral, cada una de las cuales contiene 150
15 mg de clorhidrato de migalastat o una dosis equivalente de migalastat o una sal del mismo distinta de la sal clorhidrato.

[00222] En algunas formas de realización, la PC (por ejemplo, migalastat o una sal del mismo) se administra por
20 vía oral. En una o más formas de realización, la PC (por ejemplo, migalastat o una sal del mismo) se administra mediante inyección. La PC puede estar acompañada de un vehículo farmacéuticamente aceptable, lo cual puede depender del método de administración.

25 **[00223]** En una forma de realización de la invención, la PC (por ejemplo, migalastat o una sal del mismo) se administra como una monoterapia, y se puede encontrar en una forma adecuada para cualquier ruta de administración, que incluye por ejemplo, por vía oral en la forma de comprimidos o
30 cápsulas o de líquidos, en una solución para inyecciones acuosa estéril o en un polvo liofilizado seco que se agregará

a la formulación de la enzima de reemplazo durante o inmediatamente después de la reconstitución para prevenir la agregación *in vitro* de la enzima antes de la administración.

[00224] Cuando la PC (por ejemplo, migalastat o una sal del mismo) se formula para su administración por vía oral, los comprimidos o las cápsulas se pueden preparar utilizando medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes de unión (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); rellenos (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o fosfato ácido de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílica); desintegrantes (por ejemplo, almidón de papa o almidón glicolado de sodio); o agentes humectantes (por ejemplo, laurilsulfatos de sodio). Los comprimidos se pueden recubrir utilizando métodos bien conocidos en el arte. Las preparaciones líquidas para una administración por vía oral pueden tomar la forma, por ejemplo, de soluciones, jarabes o suspensiones, o se pueden presentar como un producto seco para su reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Dichas preparaciones líquidas se pueden preparar utilizando medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables, tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasas hidrogenadas comestibles); agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina o acacia); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendra, ésteres oleosos, alcohol etílico o aceites vegetales fraccionados); y conservantes (por ejemplo, metil o propil-p-hidroxibenzoatos o ácido sórbico). Las preparaciones también pueden contener sales amortiguadoras, agentes saborizantes, colorantes y

edulcorantes, según corresponda. Las preparaciones para una administración por vía oral se pueden formular adecuadamente para obtener una liberación controlada del compuesto chaperona activo.

- 5 **[00225]** Las formulaciones farmacéuticas de la PC (por ejemplo, migalastat o una sal del mismo) adecuadas para un uso parenteral/inyectable generalmente incluyen soluciones acuosas estériles (cuando son solubles en agua) o dispersiones y polvos estériles para la preparación
- 10 extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida hasta el grado que ofrezca un manejo fácil en jeringas. Debe ser estable en las condiciones de elaboración y almacenamiento y se puede preservar contra la
- 15 acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un solvente o un medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol y semejantes), mezclas adecuadas de los mismos y aceites
- 20 vegetales. Se puede mantener una fluidez apropiada, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño requerido de partícula en el caso de una dispersión y mediante el uso de agentes tensioactivos. La prevención de la acción de los
- 25 microorganismos se puede lograr con diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, alcohol bencílico, ácido sórbico y semejantes. En muchos casos será razonable incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares o cloruro de sodio. Se
- 30 puede lograr una absorción prolongada de las composiciones inyectables mediante el uso en las composiciones de agentes

que demoran la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

- [00226]** Las soluciones inyectables estériles se preparan mediante incorporación de la enzima purificada (si hubiera alguna) y la PC (por ejemplo, migalastat o una sal del mismo) en la cantidad requerida en el solvente apropiado con varios de los demás ingredientes enumerados antes, según necesidad, seguido por filtración o esterilización terminal. En general, las dispersiones se preparan incorporando los diversos ingredientes activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y los demás ingredientes requeridos entre los enumerados precedentemente. En el caso de los polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos preferidos de preparación comprenden técnicas de secado bajo vacío y liofilización que permiten obtener un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente adicional deseado a partir de una solución estéril filtrada previamente del mismo.
- [00227]** La formulación puede contener un excipiente. Los excipientes farmacéuticamente aceptables que se pueden incluir en la formulación son soluciones amortiguadoras tales como solución amortiguadora de citrato, solución amortiguadora de fosfato, solución amortiguadora de acetato y solución amortiguadora de bicarbonato, aminoácidos, urea, alcoholes, ácido ascórbico, fosfolípidos; proteínas, tales como albúmina sérica, colágeno y gelatina; sales tales como EDTA o EGTA, y cloruro de sodio; liposomas; polivinilpirrolidona; azúcares, tales como dextrano, manitol, sorbitol y glicerol; propilenglicol y polietilenglicol (por ejemplo, PEG-4000, PEG-6000);

glicerol; glicina u otros aminoácidos; y lípidos. Los sistemas amortiguadores para usar con las formulaciones incluyen soluciones amortiguadoras de citrato; acetato; bicarbonato; y fosfato. La solución amortiguadora de fosfato
5 es una forma de realización preferida.

[00228] La ruta de administración del compuesto chaperona puede ser oral o parenteral, que incluye la vía intravenosa, subcutánea, intraarterial, intraperitoneal, oftalmológica, intramuscular, bucal, rectal, vaginal, intraorbital,
10 intracerebral, intradérmica, intracraneal, intraespinal, intraventricular, intratecal, intracisternal, intracapsular, intrapulmonar, intranasal, transmucosa, transdérmica o por inhalación.

[00229] La administración de las formulaciones parenterales descritas previamente del compuesto chaperona puede ser mediante inyecciones periódicas de un bolo de la preparación, o se pueden administrar mediante una administración intravenosa o intraperitoneal desde un reservorio que es externo (por ejemplo, una bolsa i.v.) o
15 interno (por ejemplo, un implante bioerosionable).

[00230] Las formas de realización relacionadas con las formulaciones farmacéuticas y la administración se pueden combinar con cualquiera de las demás formas de realización de la invención, por ejemplo las formas de realización
25 relacionadas con métodos de tratamiento de pacientes con la enfermedad de Fabry, métodos de tratamiento de pacientes con la enfermedad de Fabry no tratados previamente con ERT, métodos de tratamiento de pacientes con la enfermedad de Fabry tratados previamente con ERT, métodos para reducir la
30 LVM, métodos para reducir el LVMi, métodos para normalizar el LVMi, métodos para reducir la GL-3 en podocitos, métodos

para reducir el volumen de podocitos, métodos para reducir el volumen de inclusiones de GL-3 en podocitos, métodos para aumentar la α -Gal A en un paciente diagnosticado o sospechado de padecer la enfermedad de Fabry, el uso de una chaperona farmacológica para α -Gal A en la elaboración de un medicamento para tratar un paciente diagnosticado con la enfermedad de Fabry o una chaperona farmacológica para α -Gal A para su uso en el tratamiento de un paciente diagnosticado con la enfermedad de Fabry así como las formas de realización relacionadas con mutaciones susceptibles, las PC y dosificaciones adecuadas del mismo.

[00231] En una o más formas de realización, la PC (por ejemplo, migalastat o una sal del mismo) se administra en combinación con una ERT. La ERT aumenta la cantidad de proteína mediante la introducción exógena una enzima de tipo salvaje o biológicamente funcional a modo de infusión. Esta terapia se ha desarrollado para muchos trastornos genéticos, que incluyen los trastornos de almacenamiento lisosómico tal como la enfermedad de Fabry, como se mencionó antes. Después de la infusión, se espera que la enzima exógena sea captada por los tejidos por medio de un mecanismo no específico o específico de receptores. En general, la eficacia de captación no es alta, y el tiempo de circulación de la proteína exógena es corto. Además, la proteína exógena es inestable y está sujeta a una rápida degradación intracelular así como tiene el potencial de provocar reacciones inmunológicas adversas con los tratamientos subsiguientes. En una o más formas de realización, la chaperona se administra al mismo tiempo que la enzima de reemplazo (por ejemplo, α -Gal A de reemplazo). En algunas formas de

realización, la chaperona se coformula con la enzima de reemplazo (por ejemplo, α -Gal A de reemplazo).

[00232] En una o más formas de realización, el paciente cambia de una ERT a una terapia con migalastat. En algunas formas de realización, se identifica un paciente con una ERT, se discontinúa la ERT del paciente y el paciente comienza a recibir una terapia con migalastat. La terapia con migalastat puede ser acorde con cualquiera de los métodos que se describen en la presente.

10

Índice de masa ventricular izquierda

[00233] Los regímenes de dosificación que se describen en la presente pueden mejorar la LVM o el LVMI en los pacientes con Fabry. La historia natural del LVMI y de la hipertrofia cardíaca en pacientes con Fabry no tratados independientemente del fenotipo (Patel, O'Mahony *et al.*, 2015) indica un aumento progresivo del LVMI de entre +4.07 y +8.0 g/m²/año (Kampmann, Linhart *et al.*, 2008; Wyatt, Henley *et al.*, 2012; Germain, Weidemann *et al.*, 2013). Dado que los pacientes con Fabry no tratados típicamente presentan un aumento del LVMI en el tiempo, tanto las disminuciones como el mantenimiento del LVMI son indicativos del beneficio de una terapia con migalastat. Como se describirá con mayor detalle más adelante en los Ejemplos, se ha encontrado en estudios de Fase 3 que la terapia con migalastat disminuye el LVMI en los pacientes no tratados y tratados previamente con ERT, observándose reducciones aún mayores en el LVMI en los pacientes con LVH al nivel basal. En estos estudios de Fase 3 también se encontró que la terapia con migalastat normaliza el LVMI en algunos pacientes con LVH. Por lo tanto, se puede utilizar una terapia con migalastat para tratar a

30

los pacientes con Fabry mediante una reducción de la LVM, una reducción del LVMI y/o la normalización del LVMI en pacientes con Fabry no tratados previamente con ERT y/o tratados previamente con ERT, inclusive pacientes con LVH.

5 **[00234]** En los estudios de Fase 3 de la terapia con migalastat se evaluó el LVMI, que es considerado una medida más precisa que LVM. Además, en los estudios de Fase 3, se condujeron ecocardiogramas localmente, pero los ecocardiogramas fueron leídos todos a nivel central por el mismo lector. El uso del mismo lector para leer centralmente
10 los ecocardiogramas mejora la precisión en comparación con una lectura local de los ecocardiogramas.

[00235] La terapia con migalastat puede reducir el aumento del LVMI en un paciente con Fabry en comparación con el mismo
15 paciente sin tratamiento con una terapia con migalastat. En una o más formas de realización, la terapia con migalastat provee un cambio en el LVMI de un paciente que es menor (es decir, más negativo) que 0 g/m², tal como menor o igual a aproximadamente -0.5, -1, -1.5, -2, -2.5, -3, -3.5, -4, -
20 4.5, -5, -5.5, -6, -7, -8, -9, -10, -11, -12, -13, -14, -15, -16, -17, -18, -19 o -20 g/m². En otros términos, en una o más formas de realización, la terapia con migalastat provee una reducción en el LVMI de más de 0 g/m², tales como reducciones de por lo menos aproximadamente 0.5, 1, 1.5, 2,
25 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó 20 g/m².

[00236] En una o más formas de realización, la terapia con migalastat provee una disminución promedio del LVMI en un grupo de pacientes tratados previamente con ERT de por lo
30 menos aproximadamente 1 g/m² después de 18 meses de administración de migalastat o una sal del mismo. En varias

formas de realización, la disminución promedio en el grupo de pacientes tratados previamente con ERT después de 18 meses de administración de migalastat o una sal del mismo es de por lo menos aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 g/m², tal como de aproximadamente 6.6 g/m².

[00237] En una o más formas de realización, la terapia con migalastat provee una disminución promedio del LVMi en un grupo de pacientes tratados previamente con ERT de por lo menos aproximadamente 1 g/m² después de 18 meses de administración de migalastat o una sal del mismo. En varias formas de realización, la disminución promedio en el grupo de pacientes tratados previamente con ERT después de 18 meses de administración de migalastat o una sal del mismo es de por lo menos aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ú 8 g/m², tal como de aproximadamente 8.4 g/m².

[00238] En una o más formas de realización, la terapia con migalastat provee una disminución promedio del LVMi en un grupo de pacientes tratados previamente con ERT de por lo menos aproximadamente 0.5 g/m² después de 30 meses de administración de migalastat o una sal del mismo. En varias formas de realización, la disminución promedio en el grupo de pacientes tratados previamente con ERT después de 30 meses de administración de migalastat o una sal del mismo es de por lo menos aproximadamente 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5 ó 4 g/m², tal como de aproximadamente 3.8 g/m².

[00239] En una o más formas de realización, la terapia con migalastat provee una disminución promedio del LVMi en un grupo de pacientes tratados previamente con ERT con una LVH de por lo menos aproximadamente 1 g/m² después de 30 meses de administración de migalastat o una sal del mismo. En varias formas de realización, la disminución promedio en el

grupo de pacientes tratados previamente con ERT con una LVH después de 30 meses de administración de migalastat o una sal del mismo es de por lo menos aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 8 ó 9 g/m², tal como de aproximadamente 9 g/m².

5 **[00240]** En una o más formas de realización, la terapia con migalastat provee una disminución promedio del LVMi en un grupo de pacientes no tratados previamente con ERT de por lo menos aproximadamente 1 g/m² después de 18 a 24 meses de administración de migalastat o una sal del mismo. En varias
10 formas de realización, la disminución promedio en el grupo de pacientes no tratados previamente con ERT después de 18 a 24 meses de administración de migalastat o una sal del mismo es de por lo menos aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7 g/m², tal como de aproximadamente 7.7 g/m².

15 **[00241]** En una o más formas de realización, la terapia con migalastat provee una disminución promedio del LVMi en un grupo de pacientes no tratados previamente con ERT con una LVH de por lo menos aproximadamente 1 g/m² después de 18 a 24 meses de administración de migalastat o una sal del mismo.
20 En varias formas de realización, la disminución promedio en el grupo de pacientes tratados previamente con una ERT con LVH después de 18 a 24 meses de administración de migalastat o una sal del mismo es de por lo menos aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 ó 18
25 g/m², tal como de aproximadamente 18.6 g/m².

[00242] En una o más formas de realización, la terapia con migalastat provee una disminución promedio del LVMi en un grupo de pacientes no tratados previamente con ERT de por lo menos aproximadamente 1 g/m² después de 30 a 36 meses de
30 administración de migalastat o una sal del mismo. En varias formas de realización, la disminución promedio en el grupo

de pacientes no tratados previamente con ERT después de 30 a 36 meses de administración de migalastat o una sal del mismo es de por lo menos aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 ó 17 g/m², tal como de
5 aproximadamente 17 g/m².

[00243] En una o más formas de realización, la terapia con migalastat provee una disminución promedio del LVMi en un grupo de pacientes no tratados previamente con ERT con una LVH de por lo menos aproximadamente 1 g/m² después de 30 a
10 36 meses de administración de migalastat o una sal del mismo. En varias formas de realización, la disminución promedio en el grupo de pacientes no tratados previamente con ERT con una LVH después de 30 a 36 meses de administración de migalastat o una sal del mismo es de por lo menos
15 aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó 20 g/m², tal como de aproximadamente 20.8 g/m².

GL-3 en podocitos y volumen de los podocitos

[00244] Los regímenes de dosificación que se describen en
20 la presente pueden mejorar uno o más parámetros relacionados con los podocitos en los pacientes con Fabry. Los pacientes con Fabry típicamente acumulan GL-3 en las células denominadas podocitos. Según se describirá con mayor detalle más adelante en los Ejemplos, un estudio de Fase 3 ha
25 encontrado que la terapia con migalastat reduce el volumen promedio de los podocitos y reduce el volumen de inclusiones promedio de GL-3 en los podocitos. Por lo tanto, se puede utilizar una terapia con migalastat para tratar a los pacientes con Fabry mediante una reducción de la GL-3 en
30 podocitos, una reducción del volumen de podocitos y/o una

reducción del volumen de inclusiones de GL-3 en los podocitos.

[00245] En el estudio de Fase 3 de la terapia con migalastat se evaluó la GL-3 en los podocitos de acuerdo con dos metodologías. Según la primera metodología, se condujo una comparación cualitativa de GL-3 de podocitos, como un abordaje cuantitativo confiable que no estaba disponible en el momento de este estudio. Los patólogos evaluaron imágenes digitales en paralelo de biopsias al nivel basal y postbasales (ciego para la asignación del tratamiento y fecha de visita), y clasificaron las biopsias por su contenido mayor, menor o igual de GL-3 en los podocitos. Cabe destacar, si se asignaba un puntaje de más o menos GL-3, entonces era indicativo que había un cambio visualmente evidente en la GL-3 entre el nivel basal y postbasal. Tres patólogos determinaron en una modalidad ciega si las biopsias apareadas tenían una cantidad "igual" de inclusiones de GL-3 en cada tipo celular o si uno de los miembros del par tenían "menos" o "más" inclusiones. Si 2 patólogos acordaban en "menos" o "más", se asignaba dicho valor acordado, de lo contrario permanecía una designación de "igual". Los resultados se resumieron como el porcentaje de muestras con aumentos, disminuciones o sin cambios en las inclusiones de GL-3 con relación al nivel basal.

[00246] Según la segunda metodología, se condujo un análisis *post-hoc* usando principios estereológicos para estimar los parámetros estructurales que incluyen el volumen de podocitos promedio, el volumen fraccionado de inclusiones de GL-3 en los podocitos y el volumen total de inclusiones de GL-3 por podocito. Estos principios estereológicos, que se basan en una geometría y estadística estocástica, están

diseñados para ser objetivos, eficientes y reproducibles. Se usaron las imágenes de microscopía electrónica (~30,000 x), tomadas de acuerdo con un método de muestreo sistemático, objetivo, uniforme, aleatorio de glomérulos para estimar el volumen fraccionado (Vv) de las inclusiones de GL-3 en podocitos [Vv(Inc/PC)]. Se superpusieron cuadrículas con las densidades de puntos apropiadas sobre las imágenes. Los parámetros se calcularon dividiendo el número de puntos de cuadrícula que son aciertos de inclusiones de GL-3 por el número de puntos de cuadrícula que son aciertos del citoplasma de podocitos glomerulares.

[00247] En una o más formas de realización, la terapia con migalastat puede reducir el volumen de podocitos en un paciente con Fabry en comparación con el mismo paciente sin tratamiento con terapia con migalastat. En una o más formas de realización, la terapia con migalastat reduce el volumen de podocitos en por lo menos aproximadamente 10%, tal como por lo menos aproximadamente 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 ó 50%.

[00248] En una o más formas de realización, la terapia con migalastat provee una reducción promedio del volumen de los podocitos en un grupo de pacientes no tratados previamente con ERT de por lo menos aproximadamente 10% después de 6 meses de administración de migalastat o una sal del mismo. En varias formas de realización, la reducción promedio en el grupo de pacientes no tratados previamente con ERT después de 6 meses de administración de migalastat o una sal del mismo es de por lo menos aproximadamente 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 ó 50%, tal como de aproximadamente 47%.

[00249] En una o más formas de realización, la terapia con migalastat puede reducir el volumen total de inclusiones de

GL-3 por podocito en un paciente con Fabry en comparación con el mismo paciente sin tratamiento con terapia con migalastat. En una o más formas de realización, la terapia con migalastat reduce el volumen de inclusiones de GL-3 en los podocitos en por lo menos aproximadamente 10%, tal como por lo menos aproximadamente 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 ó 50%.

[00250] En una o más formas de realización, la terapia con migalastat provee una reducción promedio del volumen total de inclusiones de GL-3 por podocito en un grupo de pacientes no tratados previamente con ERT en por lo menos aproximadamente 10% después de 6 meses de administración de migalastat o una sal del mismo. En varias formas de realización, la reducción promedio en el grupo de pacientes no tratados previamente con ERT después de 6 meses de administración de migalastat o una sal del mismo es de por lo menos aproximadamente 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 ó 50%, tal como de aproximadamente 50%.

EJEMPLOS

20 **EJEMPLO 1: Regímenes de dosificación para el tratamiento de pacientes con Fabry no tratados previamente con ERT usando clorhidrato de migalastat**

[00251] En este ejemplo se describe un estudio de Fase 3 de la terapia con migalastat en pacientes con Fabry no tratados previamente con ERT.

[00252] **Enrolamiento de pacientes.** Los pacientes elegibles tenían 16-74 años de edad y tenían la enfermedad de Fabry confirmada genéticamente; nunca habían recibido o no habían recibido ERT por ≥ 6 meses; tenían una mutación en GLA que dieron como resultado una proteína mutante capaz de responder a migalastat, basado en el ensayo en células 293 de riñón

embrionario humano (HEK) usado en el momento del enrolamiento; tenían un eGFR >30 ml/minuto/1.73 m² y tenían una GL-3 urinaria ≥ 4 veces el límite superior al normal.

[00253] **Diseño del estudio.** Después de las evaluaciones de elegibilidad-nivel basal (2 meses), los pacientes fueron asignados aleatoriamente a la Etapa 1: 6 meses de administración doble ciego de 150 mg clorhidrato de migalastat o placebo cada dos días. Todos los pacientes que completaban la Etapa 1 eran elegibles para recibir migalastat como etiqueta abierta en la Etapa 2 (meses 6-12) y luego por un año adicional (meses 13-24). El objetivo primario fue comparar el efecto de migalastat con el placebo sobre la GL-3 de riñón evaluado mediante calificación histológica de la cantidad de inclusiones en los capilares intersticiales después de 6 meses de tratamiento. Los objetivos secundarios de la Etapa 1 fueron comparar el efecto de migalastat con el placebo sobre los niveles de GL-3 en orina sobre la función renal, las proteínas en orina de 24 horas y sobre la seguridad y tolerabilidad. Los objetivos terciarios fueron la función cardíaca, los resultados informados por los pacientes, los análisis exploratorios de riñón y la actividad de α -Gal A en glóbulos blancos. Los que completaron el estudio eran elegibles para su enrolamiento en el estudio de extensión de etiqueta abierta por hasta 5 años.

[00254] **Evaluación de la histología de riñones.** Cada paciente fue sometido a una biopsia de riñón basal, así como biopsias de riñón que se repitieron a los 6 y 12 meses. Se evaluó cuantitativamente la cantidad de inclusiones de GL-3 por capilar intersticial del riñón por paciente al nivel basal, y a los 6 y 12 meses en 300 capilares lo cual fue realizado por 3 patólogos independientes ciegos para el

tratamiento y visita. Todos los valores de cada biopsia individual de un tiempo dado fueron promediados antes de realizar el análisis estadístico.

[00255] Los cambios de GL-3 en podocitos, células
5 endoteliales y células mesangiales, y la esclerosis glomerular, fueron evaluados cualitativamente por los mismos 3 patólogos ciegos para tratamiento/visita.

[00256] **Globotriaosilceramida y globotriaosilesfingosina.**
Los valores de liso-Gb3 en plasma y GL-3 en orina de 24 horas
10 fueron analizados mediante cromatografía líquida-espectroscopía de masa usando un nuevo estándar interno estable marcado con isótopo, $^{13}\text{C}_6$ -liso-Gb3 (límite de cuantificación inferior: 0.200 ng/ml, 0.254 nmol/l).

[00257] **Evaluación de la función renal.** Los índices de
15 cambio anualizados (ml/min/1.73 m²/año) se calcularon usando la fórmula de la Colaboración de Epidemiología de la Enfermedad Renal Crónica [*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*]: eGFR_{CKD-EPI}) y la depuración medida de iohexol: mGFR_{iohexol}).

20 [00258] **Ecocardiografía.** Los valores de LVMi, espesor de pared posterior izquierda, diastólico, espesor del septo interventricular, diastólico y otros parámetros fueron evaluados en una evaluación centralizada, ciega.

[00259] **Resultados informados por los pacientes.** Los
25 resultados informados por los pacientes se evaluaron usando la Escala de Clasificación de Síntomas Gastrointestinales (GSRS), Forma abreviada 36v2TM y el Componente de Severidad del Dolor del Inventario Breve del Dolor.

[00260] **Análisis de la seguridad y eventos adversos.** Los
30 pacientes randomizados que reciben ≥ 1 dosis se incluyeron en el análisis de seguridad, que comprendía signos vitales,

exámenes físicos, electrocardiogramas, laboratorio clínico y eventos adversos.

[00261] Análisis estadísticos para el sustrato GL-3 de capilares intersticiales de riñón.

El punto de valoración primario de la Etapa 1 (6 meses) (población ITT con biopsias basales, n = 64) fue la proporción de pacientes en los grupos de migalastat y placebo con una reducción $\geq 50\%$ de las inclusiones de GL-3 por capilar intersticial. Se evaluaron otros dos puntos de valoración de la Etapa 1 (población ITT modificada: pacientes randomizados con biopsias apareadas del nivel basal y del mes 6; n = 60): porcentaje de cambio en las inclusiones de GL-3 por capilar intersticial y porcentaje de capilares intersticiales con cero inclusiones de GL-3.

[00262] Los análisis de eficacia para las inclusiones de GL-3 por capilar intersticial y otros puntos de valoración preespecificados en la Etapa 2 (meses 6-12) y en la extensión de etiqueta abierta (meses 12-24) se basaron en la población de intención de tratamiento modificada (mITT), que consiste en los pacientes randomizados con la enzima mutante α -Gal A que mostró ser adecuada para el tratamiento con migalastat mediante el ensayo validado; n = 50).

Resultados

[00263] Características basales. Se asignaron aleatoriamente sesenta y siete pacientes (16-74 años de edad; 64% de mujeres) con una α -Gal A mutante potencialmente reactiva (población ITT). En la Tabla 2 se proveen las características basales de los 50 pacientes de la población ITT con una α -Gal A mutante adecuada. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los parámetros basales.

Tabla 2: Características basales

Parámetro	Grupo de tratamiento		Total (N = 50)
	Migalastat HCl (N = 28)	Placebo para migalastat HCl (N = 22)	
Edad (año) (n)	28	22	50
Media ± DE	41.5±13	45.1±8.0	43.1±11
Mediana	37.0	45.5	45.0
Peso (kg) (n)	28	22	50
Media ± DE	72.6±15.35	76.1±16.52	74.1±15.81
Mediana	72.3	74.0	72.8
N° de años de diagnóstico de la enfermedad de Fabry (n)	28	21	49
Media ± DE	5.6±6.89	7.3±8.80	6.3±7.73
Mediana	4.1	4.1	4.1
N° de pacientes tratados previamente con ERT (>6 meses antes del nivel basal) (%)	4 (14.3%)	7 (31.8%)	11 (22.0%)
Uso de ACEi/ARB/Ri al nivel basal			
Sí (%)	9 (32.1%)	12 (54.5%)	21 (42.0%)
No (%)	19 (67.9%)	10 (45.5%)	29 (58.0%)

Proteinuria >150 mg/24 h (%)	17 (60.7%)	18 (81.8%)	35 (70.0%)
Proteinuria >300 mg/24 h (%)	8 (28.6%)	11 (50.0%)	19 (38.0%)
Proteinuria >1000 mg/24 h (%)	3 (10.7%)	3 (13.6%)	6 (12.0%)
mGFR^{Iohexol} (ml/min/1.73 m²) (n)	27	21	48
Media ± DE	79.95±30.9	83.12±22.8	81.34±27.5
Mediana	84.90	82.20	83.40
eGFR_{CKD-EPI} (ml/min/1.73 m²)	28	22	50
Media ± DE	94.4±27.0	90.6±17.1	92.7±23.0
Mediana	96.6	93.5	94.0
Liso-Gb₃ (n)	18	13	31
Media (nmol/l) ± DE	47.3±62	41.9±39	45.0±53

[00264] Los informes publicados de los fenotipos clínicos asociados con los genotipos de pacientes con las mutaciones adecuadas (n = 50) indican que 30 (60%) tenían mutaciones asociadas con el fenotipo clásico de la enfermedad de Fabry, uno (2%) con el fenotipo no clásico, tres (6%) con ambos fenotipos y 16 (32%) no clasificados aún. Se encontró una actividad residual en WBC de α -Gal A <3% en 14 de 16 (87%) hombres; 29 de 31 (94%) hombres y mujeres presentaron niveles elevados de liso-Gb₃ en plasma y 47 de 50 (94%) hombres y mujeres presentaron enfermedad de sistemas de múltiples órganos.

[00265] Migalastat y GL-3 en capilares intersticiales del riñón. En el análisis de resultados primarios a los 6 meses

(ITT), 13 de 32 pacientes (41%) tratados con migalastat y 9 de 32 (28%) pacientes tratados con placebo lograron una respuesta ($\geq 50\%$ de reducción de las inclusiones de GL-3 por capilar intersticial) ($p = 0.30$). La mediana de cambios de la GL-3 en el capilar intersticial con respecto al nivel basal era de -40.8% para migalastat versus -5.59% para el placebo ($p = 0.097$). La diferencia promedio para el cambio en % de capilares intersticiales con cero inclusiones de GL-3 era de 7.3% a favor de migalastat ($p = 0.042$).

10 **[00266]** En los análisis de la Etapa 1 (6 meses *post hoc*) y la Etapa 2 (12 meses preespecificados) (población mITT-adecuada; $n = 45$), se asociaron los 6 meses de migalastat con una reducción significativamente mayor de GL-3 en el capilar intersticial ($\pm$ EEM) en comparación con el placebo:

15 -0.250 ± 0.103 versus $+0.071 \pm 0.126$; $p = 0.008$. La reducción de la GL-3 en el capilar intersticial a los 6 meses permaneció estable después de 6 meses de tratamiento adicionales. Se observó una reducción significativa de la GL-3 en el capilar intersticial ($\pm$ EEM) a los 12 meses en

20 pacientes que cambiaron de placebo a migalastat a los 6 meses (-0.330 ± 0.152 ; $p = 0.014$). Los pacientes con una α -Gal A mutante que no era adecuada para una terapia con migalastat de acuerdo con el ensayo validado no mostraron ningún efecto del tratamiento sobre la GL-3 en el capilar intersticial.

25 **[00267] Migalastat y GL-3 en células glomerulares.** Sobre la base de las evaluaciones cualitativas de 23 biopsias de riñón, después de 12 meses de migalastat, los pacientes con una α -Gal A mutante reactiva mostraron disminuciones de GL-3 en podocitos glomerulares (5 de 23 biopsias; 22%), células

30 endoteliales (6 de 23 biopsias; 26%) y células mesangiales

(11 de 23 biopsias; 48%). Ninguna de las muestras mostraron aumentos; las muestras restantes no mostraron cambios.

[00268] Migalastat y niveles de Liso-Gb3 en plasma. Los seis meses de migalastat (mITT-adecuada) se asociaron con una reducción significativa en los niveles de Liso-Gb3 en plasma en comparación con el placebo ($p = .0033$). La Liso-Gb3 en plasma permaneció estable sin una reducción adicional después de otros 6 meses de migalastat. Se encontró una reducción significativa en la liso-Gb3 en plasma en los pacientes (ITT-adecuada) que cambiaron de placebo a migalastat entre los 6 y 12 meses ($p < 0.0001$). Los niveles plasmáticos en los pacientes con una α -Gal A mutante que no era adecuada permanecieron sin cambios.

[00269] Migalastat y sustrato GL-3 en orina. En los pacientes con una α -Gal A mutante adecuada, los cambios promedio en la concentración del sustrato GL-3 en orina de 24 horas ($\pm$ EEM) para migalastat y placebo (nivel basal al mes 6) fueron: -361 ± 169 (a 555 ± 151) y -147 ± 217 (a 1017 ± 218) ng/mg de creatinina, respectivamente ($p = 0.44$).

[00270] Migalastat y la función renal. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los brazos de migalastat y placebo en los cambios de $eGFR_{CKD-EPI}$ o $mGFR_{iohexol}$ desde el nivel basal hasta el mes 6 (mITT-adecuada).

[00271] En los pacientes a los cuales se les realizó un seguimiento por hasta 24 meses de migalastat (mITT-adecuada), los cambios anualizados en $eGFR_{CKD-EPI}$ y $mGFR_{iohexol}$ ($\pm$ EEM) fueron de -0.30 ± 6.6 y -1.51 ± 1.33 ml/min/1.73 m², respectivamente. El género masculino y una mayor proteinuria basal se asociaron con un mayor índice de descenso anual. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los niveles basales o los cambios con respecto al nivel

basal entre los grupos de tratamiento para la proteínas en orina de 24 horas.

[00272] Migalastat y los parámetros ecocardiográficos. Al nivel basal, el índice de masa ventricular izquierda era comparable entre los grupos sin diferencias significativas en la Etapa 1.

[00273] En los pacientes (ITT-adecuada) que recibieron migalastat por hasta 24 meses, se observó una disminución estadísticamente significativa en el índice de masa ventricular izquierda (LVMI) global ($p < 0.05$ basado en el IC del 95% que no incluye 0) con una tendencia hacia una mayor reducción en los pacientes con una hipertrofia de VI basal. En la Tabla 3 se muestran los cambios derivados por ecocardiografía en el LVMI desde el nivel basal hasta el mes 18/24 para los pacientes de la ITT-adecuada.

Tabla 3: Cambios en el LVMI (ITT-adecuada)

Pacientes con una α -Gal A mutante adecuada ¹	Nivel basal ² Media $\pm$ EEM (g/m ²)	Cambio desde el nivel basal al mes 18/24 ³ Media $\pm$ EEM (IC del 95%)
Todas	96.5 $\pm$ 5.0 n = 44	-7.69 $\pm$ 3.7 (-15.4, -0.009) ⁴ n = 27
Pacientes con LVH al nivel basal	138.9 $\pm$ 11 n = 11	-18.6 $\pm$ 8.3 (-38.2, 1.04) n = 8
LVMI, índice de masa ventricular izquierda (g/m ²): Normal: 43-95 (mujer), 49-115 (hombre); ¹ Incluye pacientes con un ECHO basal y postbasal, que recibieron migalastat por $\geq$ 18-meses.		

Pacientes con una α -Gal A mutante adecuada ¹	Nivel basal ² Media $\pm$ EEM (g/m ²)	Cambio desde el nivel basal al mes 18/24 ³ Media $\pm$ EEM (IC del 95%)
---	---	---

²El mes 6 se usó como nivel basal para pacientes con placebo que cambiaron a migalastat; se usó el nivel basal si no había mes 6.

³El nivel basal del estudio de extensión se usó como mes 18/24.

⁴Diferente, estadísticamente significativo, con respecto al nivel basal basado en los IC del 95% no superpuestos con 0; $p < 0.05$

- [00274] El espesor de la pared septal interventricular disminuyó en $0.061 \text{ cm} \pm 0.051$ (5.2%) con respecto al nivel basal ($1.17 \text{ cm} \pm 0.057$) (IC del 95%: -1.67, 0.045); el espesor de la pared ventricular posterior izquierda era estable por hasta 24 meses. Los cambios en el índice de masa ventricular izquierda se correlacionaban con cambios en IVSWT ($R^2 = 0.26$, $p = 0.006$) pero no con los cambios en el espesor de la pared ventricular posterior izquierda ($R^2 = 0.06$, $p = 0.230$).
- 10 [00275] El LVMi continuó disminuyendo durante los 30/36 meses de tratamiento con migalastat en una extensión de este estudio, con un cambio promedio con respecto al nivel basal de -17.0 g/m^2 ([IC del 95% -26.2, -7.9]; $n = 15$)]. En los pacientes con una LVH basal ($n = 11$), el cambio con respecto al nivel basal era mayor y estadístico, -20.8 g/m^2 [-IC del 95% -57.9, -2.2]. Los cambios en el LVMi desde nivel basal hasta después de 6/12, 18/24 y 30/36 meses de terapia con migalastat se muestran en la Figura 3. En la extensión del
- 15

estudio a 30/36 meses, el 82% (9/11) y el 46% (5/11) de los pacientes con LVH al nivel basal mostraron reducciones y normalizaciones del LVMi, respectivamente.

5 **[00276] Escala de calificación de los síntomas gastrointestinales.** Los síntomas gastrointestinales mejoraron en 3 de 5 dominios (diarrea, reflujo, indigestión) en pacientes de la ITT-adecuada, tratados con migalastat, como se muestra más adelante en la Tabla 4.

10 **[00277]** Para el dominio de diarrea, entre el nivel basal y el mes 6 (Etapa 1), había una disminución estadísticamente significativa ($p = 0.03$; ITT-adecuada); también se observó una disminución no significativa en los pacientes de la ITT-adecuada con síntomas basales ($p = 0.06$). Se encontraron cambios estadísticamente significativas durante los 24 meses
15 en los pacientes de la ITT-adecuada y en los pacientes de la ITT-adecuada con síntomas basales ($p < 0.05$, basado en el IC del 95% que no incluye 0).

[00278] Hubo una mejora estadísticamente significativa en el dominio de reflujo en la Etapa 1 en los pacientes de la
20 ITT-adecuada con síntomas basales ($p = 0.047$). Se encontraron cambios estadísticamente significativos durante los 24 meses en el dominio de indigestión para los pacientes de la ITT-adecuada y para los pacientes de la ITT-adecuada con síntomas basales ($p < 0.05$ basado en el IC del 95% que no incluye 0).
25 Había una tendencia hacia mejoras en el dominio de constipación.

Tabla 4: Cambios en la escala de clasificación de los síntomas gastrointestinales¹ (ITT-adecuada)

Dominio GSRS	Diarrea		Reflujo		Indigestión		Constipación		Dolor abdominal	
Grupo de tratamiento	Migalastat	Placebo	Migalastat	Placebo	Migalastat	Placebo	Migalastat	Placebo	Migalastat	Placebo
Valores basales promedio (n)										
Todos los pacientes	2.3 (28)	2.1 (22)	1.4 (28)	1.4 (22)	2.5 (28)	2.4 (22)	1.9 (28)	2.0 (22)	2.1 (28)	2.3 (22)
Pacientes con síntomas al BL	3.2 (17)	3.1 (11)	2.1 (10)	2.6 (6)	2.8 (23)	2.7 (19)	2.5 (17)	2.4 (15)	2.4 (22)	2.9 (15)
Cambio del nivel basal al mes 6 (Etapa 1, doble ciego)										
Todos los pacientes	-0.3* ²	+0.2	-0.1	+0.2	-0.1	-0.1	+0.1	+0.2	0.0	0.0
Pacientes con síntomas al BL	-0.6	+0.2	-0.6* ³	+0.6	-0.2	-0.2	+0.2	+0.1	-0.1	-0.1
Cambio del nivel basal (Migalastat) o Mes 6 (Placebo) al Mes 24 (Tratamiento con migalastat OLE)										
Todos los pacientes	-0.5 (-0.9, -0.1) * ⁴		-0.2 (-0.5, 0.2)		-0.4 (-0.7, -0.04) * ⁴		-0.4 (-0.7, +0.0) * ⁵		-0.2 (-0.5, +0.1)	
Pacientes con síntomas al BL	-1.0 (-1.5, -0.4) * ⁴		-0.6 (-1.5, 0.2)		-0.5 (-0.8, -0.06) * ⁴		-0.5 (-1.1, +0.0) * ⁵		-0.2 (-0.6, 0.1)	

*Indica cambios significativos o marginalmente significativos con respecto al nivel basal.

¹Medias por cuadrados mínimos para el cambio desde el nivel basal (BL) | ² $p = 0.03$ y ³ $p = 0.047$ usando ANCOVA | ⁴Estadísticamente significativo o ⁵Tendencia basada en el IC del 95% con un

5 límite superior de 0.

[00279] **Migalastat y GL-3 en podocitos.** Se estudiaron muestras de biopsias de riñón de pacientes masculinos con la enfermedad de Fabry no tratados previamente con ERT, con mutaciones GLA susceptibles a migalastat (N = 8), tomadas al nivel basal y nuevamente después de 6 meses de tratamiento con migalastat, mediante estereología por microscopía electrónica enmascarada no sesgada. La media $\pm$ DE del volumen total de inclusiones de GL-3 por podocito V(Inc/PC) de todos los pacientes disminuyó de $2568 \pm 1408 \mu\text{m}^3$ al nivel basal a $1282 \pm 792 \mu\text{m}^3$ después de 6 meses de migalastat ($p = 0.0182$), como se muestra en la Figura 4. Por consiguiente, la reducción del V(Inc/PC) era del 50% aproximadamente. Hubo una reducción correlacionada en el volumen promedio de podocitos de $6680 \pm 2835 \mu\text{m}^3$ al nivel basal a $3525 \pm 2084 \mu\text{m}^3$ ($p = 0.004$) después de 6 meses de migalastat ($r = 0.98$, $p = 0.00003$), como se muestra en la Figura 5. Por consiguiente, la reducción del volumen promedio de podocitos era del 47% aproximadamente. Estos hallazgos indican que el encogimiento citoplasmático de podocitos era proporcional a la pérdida de GL-3; por consiguiente, la fracción de volumen del citoplasma de podocitos atribuible a GL-3 no cambió significativamente. La magnitud de reducción del volumen de GL-3 en los podocitos después de migalastat se correlaciona con la mejora del ancho del proceso podocitario ($r = 0.82$, $p = 0.02$), como se muestra en la Figura 6. La liso-Gb3 promedio en plasma también disminuyó de $118 \pm 48 \text{ nM}$ al nivel basal a $75 \pm 42 \text{ nM}$ después de 6 meses de migalastat ($p = 0.0004$), como se muestra en la Figura 7. Esta disminución se correlacionaba con el porcentaje de reducción del volumen de GL-3 en los podocitos ($r = 0.79$, $p = 0.02$). Había una tendencia entre la

disminución del volumen de GL-3 en los podocitos y la proteinuria ($r = 0.69$, $p = 0.06$) después del tratamiento con migalastat durante 6 meses como se muestra en la Figura 8, pero no se observó asociación con el índice de filtración glomerular. En este estudio, se asoció el tratamiento con migalastat con una pérdida de inclusiones de GL-3 en podocitos en pacientes con la enfermedad de Fabry. El método cuantitativo sensible utilizado permite evaluar la eficacia del tratamiento para este importante tipo celular sobre un período de tiempo relativamente corto. Esta metodología también es más sensible que otras metodologías, que incluyen las metodologías utilizadas previamente en los estudios de Fase 2 y la primera metodología que se describió antes en este ejemplo con relación a la evaluación cualitativa de GL-3 en podocitos.

[00280] Seguridad y eventos adversos. Durante la Etapa 1, los eventos adversos emergentes por el tratamiento eran similares entre los grupos. Los eventos adversos con una mayor frecuencia en pacientes que reciben migalastat en comparación con placebo fueron cefalea (12/34 pacientes, 35%, versus 7/33 pacientes, 21%) y nasofaringitis (6/34 pacientes, 18%, versus 2/34, 6%). Los eventos adversos informados con mayor frecuencia en la Etapa 2 fueron cefalea (9/63 pacientes, 14%) y dolor relativo a los procedimientos (7/63 pacientes; 11%, relacionado con las biopsias de riñón) y, en la extensión de etiqueta abierta, proteinuria (9/57 pacientes; 16%), cefalea (6/57 pacientes; 11%) y bronquitis (6/57 pacientes; 11%). La mayoría de los eventos adversos eran de severidad leve o moderada. Ningún evento adverso condujo a la discontinuación de migalastat.

[00281] Seis pacientes experimentaron eventos adversos severos durante la Etapa 1 (2: migalastat; 4: placebo), 5 durante la Etapa 2 y 11 durante la extensión de etiqueta abierta. El investigador evaluó dos eventos adversos severos 5 como posiblemente relacionados con migalastat: fatiga y parestesia. Ambos se observaron en el mismo paciente entre los meses 12-24 y se resolvieron. No se informaron de eventos adversos severos individuales en >1 paciente. Dos pacientes discontinuaron el migalastat debido a eventos adversos 10 severos; se consideró que ninguno estaba relacionado con migalastat. No se notificó de ninguna muerte.

[00282] Se informó de proteinuria emergente del tratamiento en 9 pacientes (16%) entre los meses 12-24 y, en un caso, se consideró relacionado con migalastat. En 5 15 pacientes, los valores del mes 24 se encontraban en el mismo rango que el nivel basal. Tres pacientes con las mutaciones adecuadas mostraron una proteinuria basal evidente (>1 g/24-h), que aumentó en el transcurso de 24 meses. En 23/28 pacientes con una proteinuria basal <300 mg/24 h, las 20 proteínas en orina de 24 horas permaneció estable durante el tratamiento con migalastat.

[00283] No se observó progreso a enfermedad renal de etapa terminal, ni muertes cardíacas y ningún accidente cerebrovascular como se define en Banikazemi et al. Hubo un 25 solo caso de ataque isquémico transitorio, que no se consideró relacionado con migalastat.

[00284] Los análisis de signos vitales, hallazgos físicos, laboratorio y parámetros de ECG no revelaron ningún efecto clínicamente relevante de migalastat.

EJEMPLO 2: Regímenes de dosificación para el tratamiento de pacientes con Fabry tratados previamente con ERT usando clorhidrato de migalastat

[00285] En este ejemplo se describe un estudio de Fase 3
5 de la terapia con migalastat en pacientes con Fabry tratados previamente con ERT.

[00286] **Enrolamiento de pacientes.** Los pacientes elegibles tenían 16-74 años de edad y tenían la enfermedad de Fabry confirmada genéticamente; habían recibido una ERT
10 por ≥ 12 meses; tenían una mutación de GLA que dio como resultado una proteína mutante que respondería a migalastat, basado en el ensayo en células 293 de riñón embrionario humano (HEK) usado en el momento del enrolamiento; tenían un $\text{eGFR} \geq 30$ ml/minuto/1.73 m²; y tenían un nivel y régimen de
15 dosis de la ERT que había sido estable por al lo menos 3 meses.

[00287] **Diseño del estudio.** Después de las evaluaciones basales de elegibilidad, se asignaron aleatoriamente 57
pacientes a 18 meses de terapia con migalastat o ERT, seguido
20 por 12 meses de terapia con migalastat. El régimen de dosificación de migalastat era de 150 mg de clorhidrato de migalastat cada dos días. El objetivo primario fue comparar el efecto de migalastat con la ERT sobre la función renal evaluado con $\text{mGFR}_{\text{iohexol}}$ después de 18 meses de tratamiento.
25 Los objetivos secundarios fueron comparar el efecto de migalastat con la ERT sobre: la función renal (evaluada mediante eGFR y proteínas en orina de 24 horas); resultados clínicos compuestos (evaluados por el tiempo hasta la aparición de eventos renales, cardíacos, cerebrovasculares
30 o muerte); la función cardíaca (evaluada mediante

ecocardiografía) y los resultados informados por el paciente (dolor y calidad de vida).

Resultados

[00288] Migalastat y los parámetros ecocardiográficos. En este estudio de pacientes tratados previamente con ERT se encontró que la terapia con migalastat redujo el LVMi. Al mes 18, los cambios promedio con respecto al nivel basal fueron de -6.6 g/m^2 (IC del 95% $-11.0, -2.1$; $n = 31$) con migalastat y -2.0 g/m^2 (IC del 95% $-11.0, 7.0$; $n = 13$) con ERT. En pacientes con LVH al nivel basal, el cambio en el LVMi desde el nivel basal hasta el mes 18 era de -8.4 g/m^2 (IC del 95% $-15.7, 2.6$; $n = 13$) para migalastat y 4.5 g/m^2 (IC del 95% $-10.7, 18.4$; $n = 5$) para ERT.

[00289] Los pacientes tratados con migalastat continuaron mostrando reducciones del LVMi para el mes 30 (-3.8 g/m^2 [IC del 95% $-8.9, 1.3$]; $n = 30$). Se observaron reducciones mayores en los pacientes con una LVH basal ($n = 13$), con un cambio desde el nivel basal de -9.0 g/m^2 después de 30 meses de terapia con migalastat. Entre los pacientes con Fabry con LVH basal, el 85% (11/13) mostró reducciones y 31% (4/13) normalizaciones del LVMi después de 30 meses de terapia con migalastat.

EJEMPLO 3: Comparación de los regímenes de dosificación con migalastat para el tratamiento de la enfermedad de Fabry

[00290] En este ejemplo se describe una serie de estudios de Fase 2 de la terapia con migalastat en pacientes con Fabry.

[00291] Se exploró un rango de dosis y regímenes en cinco estudios de Fase 2 en 27 sujetos (18 hombres y 9 mujeres):

- Dosificación dos veces por día (BID) de 25, 100 y 250 mg de clorhidrato de migalastat;

- Dosificación una vez por día (QD) de 50 mg de clorhidrato de migalastat;
- Dosificación cada dos días (QOD) de 50, 150 y 250 mg de clorhidrato de migalastat; y
- 5 • Tres días con y cuatro días sin dosificación de 250 y 500 mg de clorhidrato de migalastat.

[00292] En todos los casos, se investigaron 9 combinaciones diferentes de cantidades de dosificación y programas de dosificación en estos estudios de Fase 2. La enfermedad de Fabry es una enfermedad genética rara, y debido a la población limitada de pacientes y el tamaño de la muestra del estudio para esta enfermedad huérfana, algunas de estas dosis y regímenes exploradas se compararon en o entre sujetos, en tanto otros se compararon entre estudios.

10 Estos cinco estudios de Fase 2 fueron diseñados para evaluar la seguridad, la farmacocinética y la farmacodinámica del clorhidrato de migalastat, con atención en las mediciones de la actividad de α -Gal A en glóbulos blancos (WBC) y reducción de GL-3 en orina para evaluar la eficacia de diferentes dosis y regímenes. La actividad de α -Gal A en WBC provee una medida repetible, mínimamente invasiva de magnitud del aumento de la actividad enzimática asociada con diferentes dosis de clorhidrato de migalastat, y se correlacionó con las mediciones invasiva, evaluados con menos frecuencia, de actividad enzimática en piel y riñón. La GL-3 en orina provee una medida repetible, mínimamente invasiva de la degradación de GL-3 en los lisosomas, el penúltimo paso en la vía de mecanismo de acción.

[00293] En estos estudios de Fase 2, 150 mg cada dos días (QOD) dieron como resultado las mayores reducciones de GL-3 en orina en los sujetos con mutaciones que responden a

30

migalastat y en general eran bien tolerados. Los niveles de GL-3 en orina para los regímenes QOD se muestran en las Figuras 9 y 10, y los 8 pacientes del régimen de 150 mg QOD y que tenían mutaciones susceptibles basado en el ensayo basado en células 293 HEK están indicados mediante las flechas.

[00294] En uno de los estudios de Fase 2, los pacientes recibieron clorhidrato de migalastat de acuerdo con el siguiente programa de dosificación: 25 mg BID durante las primeras dos semanas; 100 mg BID en las semanas 2-4; 200 mg BID en las semanas 4-6; 25 mg BID en las semanas 6-12; y una extensión opcional del estudio con una dosificación de 50 mg por día hasta la semana 96. Los resultados de GL-3 en orina de este estudio se muestran en la siguiente Tabla 5.

Tabla 5: GL-3 en orina

GL-3 total ^a en orina, pmol/nmol de PC								
	Nivel basal	Semana 2	Semana 4	Semana 6	Semana 12	Semana 24	Semana 48	Semana 96
Dosis AT100 1:	0	25 mg, BID	100 mg, BID	250 mg, BID	25 mg, BID	50 mg, QD	50 mg, QD	50 mg, QD
01-01	66.5	72.7	155.5	371.0	54.2	55.5	50.8	52.1
01-02	49.4	38.1	71.7	107.1	47.8	61.0	63.5	39.4
01-03	64.1	61.4	93.7	110.2	106.3	68.2	49.3	68.3
01-04	159.0	198.8	272.4	556.4	140.2	139.1	120.6	131.6
01-05	75.5	69.4						
01-06	851.9	1641.3	2062.3	1816.0	1914.0	1669.2	1750.6	2266.5
02-04	2212.3	3508.8	2625.8	1845.5	469.9	1435.0		
02-05	4091.0	2653.0	2575.9	1784.9	1368.9	1290.8		
03-05	457.7	800.5	619.7	984.6	1859.7		2647.6	2160.8

PC = fosfatidilcolina

^a El total representa la suma de las cinco isoformas medidas de GL-3.

[00295] La dosificación de dos veces al día a 25, 100 y 250 mg dieron como resultado aumentos en la actividad de α -Gal A. Se espera que el aumento de la actividad de α -Gal A tenga un efecto de tratamiento positivo (tal como una reducción de la acumulación del sustrato de la enzima, GL-3). Inesperadamente, en la Tabla 5 anterior se muestra que hubo aumentos de GL-3 en orina en la mayoría de los sujetos con el régimen BID, lo cual indica un posible efecto negativo. Este aumento de la GL-3 en orina posiblemente se debía al intervalo de dosis de frecuencia elevada. Cuando estos sujetos en un régimen BID eran cambiados a 50 mg por día, algunos pacientes mostraron reducciones en la GL-3 en orina, pero los resultados no eran consistentes entre todos los pacientes. Aunque la modelación farmacocinética indicaba que la dosis de 50 mg por día debería proporcionar valores mínimos de exposición por debajo de la IC₅₀ (es decir, por debajo de la inhibición), la GL-3 en orina no era reducida de manera tan consistente como era el caso con 150 mg QOD. Como se puede observar por comparación de las Figuras 9 y 10 con Tabla 5, 150 mg QOD proporcionaron caídas mucho mayores y más consistentes de la GL-3 en orina que una dosificación por día o dos veces por día.

[00296] En un estudio adicional se intentó explorar la posibilidad que una administración menos frecuente de dosis más altas de migalastat puede proporcionar una mayor reducción de sustrato que un régimen de 150 mg cada dos días. Los sujetos fueron cambiados de 150 mg de clorhidrato de migalastat QOD a 250 mg administrados una vez por día durante 3 días consecutivos (período "con fármaco"), seguido por 4

días sin dosificación (período "sin fármaco") durante 8 semanas y luego 500 mg (3 días con, 4 días sin) durante por lo menos 8 semanas. Unos pocos sujetos mostraron un aumento de los niveles de α -Gal A en WBC a las dosis más altas; sin embargo, algunos sujetos también mostraron signos de aumento de GL-3 en orina. Según se ilustra en la siguiente Tabla 6, la media y la mediana de los niveles de GL-3 en orina aumentaron después que los sujetos fueron cambiados de 150 mg QOD a 250 y 500 mg, en 3 días con y 4 días sin. La media y mediana de la GL-3 en orina volvieron a bajar cuando los sujetos eran cambiados nuevamente a 150 mg QOD. Además, unos pocos sujetos no toleraban las dosis más altas.

Tabla 6: GL-3 en orina

Resultados de GL-3 en orina del estudio Fab-205 (preliminar)		
--	--	--

DEP, Visita 1

n	12
Media (DE)	342.069 (531.1137)
Mediana	77.71
Mín, Máx	30.68, 1538.33

Todos sujetos susceptibles, 150 mg QOD
--

DEP, Visita 4

n	16
Media (DE)	520.027 (690.3037)
Mediana	168.85
Mín, Máx	28.96, 2503.34

Todos sujetos susceptibles después de cambiar a 3 con, 4 sin 250 mg durante 8 semanas

WO 2018/017721

91

PCT/US2017/042872

Visita 6

n

15

Media (DE)

937.733
(1502.4504)

Mediana

321.70

Mín, Máx

30.10, 5561.42

Todos sujetos
susceptibles
después de
cambiar a 3 con,
4 sin 500 mg
durante 8
semanas

Visita 10

n

13

Media (DE)

659.829
(1054.5852)

Mediana

278.06

Mín, Máx

41.68, 3976.42

Todos sujetos
susceptibles
después de 3
con, 4 sin 500
mg durante > año

Visita 14

n

11

Media (DE)

354.549
(483.1105)

Mediana

111.62

Mín, Máx

32.86, 1418.94

Todos sujetos
susceptibles
después de
cambiar
nuevamente a
150 mg QOD
durante 3 a 6
meses

Visita 18

n

11

Media (DE)

609.767
(782.6499)

Mediana

177.31

Todos sujetos
susceptibles
después de
volver a 150 mg

Mín, Máx

52.76, 2445.41

QOD durante > 1 año

[00297] Sobre la base de los resultados de estos estudios, la dosificación cada dos días provee beneficios inesperados que no están presentes con una dosificación diaria o de dos veces por día. En particular, la dosificación cada dos días dio como resultado las reducciones más consistentes de la GL-3 en orina en los sujetos con mutaciones que responden a migalastat. Aún más, muchos de los otros regímenes de dosificación en realidad conducen a aumentos de la GL-3 en orina. La dosificación cada dos días también conduce a una disminución más consistente de la GL-3 en orina que la dosificación de 3 días con y 4 días sin, y algunos de estos pacientes de los 3 días con y 4 días sin dosificación también mostraron un aumento de la GL-3 en orina. El retorno a los 150 mg QOD después de los 3 días con y 4 días sin dosificación disminuyó la media y la median de los niveles de GL-3 en orina.

[00298] Las formas de realización que se describen en la presente pretenden ser ilustrativas de las composiciones y los métodos de la presente y no pretenden limitar el alcance de la presente invención. Se incluirán las diversas modificaciones y cambios consistentes con la descripción como un todo y que son evidentes para el especialista en el arte. Las reivindicaciones adjuntas no serán limitadas por las formas de realización específicas indicadas en los Ejemplos, pero se les debería asignar la interpretación más amplia consistente con la descripción como un todo.

[00299] En esta solicitud se citan patentes, solicitudes de patente, publicaciones, descripciones de productos, N° de Acceso de GenBank y protocolos cuyas divulgaciones se

incorporan por completo en la presente a modo de referencia para todo fin.

[00300] Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.