

**MÉTODOS DE TRATAMIENTO DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE
FABRY QUE TIENEN INSUFICIENCIA RENAL**

CAMPO TÉCNICO

5 **[0001]** Los principios y realizaciones de la presente
 invención se refieren en general al uso de chaperonas
 farmacológicas para el tratamiento de enfermedad de Fabry,
 particularmente en pacientes con grados variables de
 insuficiencia renal.

10 **[0002]** ANTECEDENTES

 Muchas enfermedades humanas son el resultado
 de mutaciones que provocan cambios en la secuencia de
 aminoácidos de una proteína que reduce su estabilidad y puede
 evitar que se pliegue de forma correcta. Las proteínas
15 generalmente se pliegan en una región específica de la célula
 conocida como el retículo endoplásmico o RE. La célula tiene
 mecanismos de control de calidad que aseguran que las
 proteínas se plieguen en la forma tridimensional correcta
 antes de que puedan partir del RE hacia el destino apropiado
20 en la célula, proceso al que generalmente se hace referencia
 como tráfico de proteínas. Las proteínas con plegamiento
 erróneo generalmente se eliminan por los mecanismos de
 control de calidad luego de retenerse inicialmente en el RE.
 En determinados casos, las proteínas con plegamiento erróneo
25 pueden acumularse en el RE antes de eliminarse. La retención
 de proteínas con plegamiento erróneo en el RE interrumpe su
 tráfico apropiado y la actividad biológica reducida
 resultante puede conducir a una función celular deficiente
 y finalmente a una enfermedad. Además, la acumulación de
30 proteínas con plegamiento erróneo en el RE puede conducir a

diversos tipos de tensión en las células, lo cual también puede contribuir a la disfunción celular y la enfermedad.

[0003]

Dichas mutaciones pueden llevar a trastornos de almacenamiento lisosómico (LSD), que se caracterizan por deficiencias de enzimas lisosómicas debido a mutaciones en los genes que codifican las enzimas lisosómicas. La enfermedad resultante provoca la acumulación patológica de sustratos de esas enzimas, que incluyen lípidos, hidratos de carbono y polisacáridos. Aunque existen muchos diferentes genotipos mutantes asociados con cada LSD, muchas de las mutaciones son mutaciones de sentido erróneo que pueden llevar a la producción de una enzima menos estable. Estas enzimas menos estables a veces se degradan prematuramente por el sistema de degradación asociado al RE. Esto produce la deficiencia de la enzima en el lisosoma y la acumulación patológica de sustrato. Dichas enzimas mutantes se citan en ocasiones en la técnica pertinente como "mutantes de plegamiento" o "mutantes conformacionales".

[0004]

La enfermedad de Fabry es una LSD provocada por una mutación en el gen GLA, que codifica la enzima α -galactosidasa A (α -Gal A). La α -Gal A se requiere para el metabolismo de glicoesfingolípidos. La mutación provoca que el sustrato globotriaosilceramida (GL-3) se acumule en diversos tejidos y órganos. Los varones con enfermedad de Fabry son hemiciotos porque los genes de la enfermedad están codificados en el cromosoma X. Se estima que la enfermedad de Fabry afecta a 1 de 40,000 y 60,000 varones, y se produce menos frecuentemente en mujeres.

[0005]

Hay varios enfoques para el tratamiento de la enfermedad de Fabry. Una terapia aprobada para el tratamiento

de la enfermedad de Fabry es la terapia de reemplazo enzimático (ERT), que típicamente implica la infusión intravenosa de una forma purificada de la correspondiente proteína de tipo salvaje. 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®; Sanofi Genzyme Corporation). Sin embargo, la ERT tiene diversos inconvenientes. Una de las principales complicaciones con la ERT es la rápida degradación de la proteína infundida, que conduce a la necesidad de numerosas infusiones de alta dosis, costosas. La ERT tiene diversas advertencias adicionales, tales como dificultades con la generación a gran escala, purificación y almacenamiento de la proteína correctamente plegada; obtención de proteína nativa glicosilada; generación de una respuesta inmunitaria anti-proteína; e incapacidad de la proteína para cruzar la barrera hematoencefálica para mitigar las patologías del sistema nervioso central (es decir, baja biodisponibilidad). Además, la enzima de reemplazo no puede penetrar en el corazón o el riñón en cantidades suficientes para reducir la acumulación de sustrato en los podocitos renales o miocitos cardíacos, que aparecen predominantemente en la patología de Fabry.

[0006] Otro método para el tratamiento de algunas deficiencias enzimáticas implica al uso de inhibidores de moléculas pequeñas para reducir la producción del sustrato natural de proteínas de enzima deficientes, mejorando de este modo la patología. Este método de "reducción de sustrato" se ha descrito específicamente para una clase de alrededor de 40 LSD que incluyen trastornos de almacenamiento

de glicosfingolípidos. Las pequeñas moléculas inhibidoras propuestas para emplear como terapia son específicas para inhibir las enzimas implicadas en la síntesis de glucolípidos, reducir la cantidad de glucolípidos celulares que ha de ser metabolizada por la enzima deficiente.

[0007] Un tercer enfoque par al tratamiento de la enfermedad de Fabry ha sido el tratamiento con las denominadas chaperonas farmacológicas (PC). Dichas PC incluyen inhibidores de molécula pequeña de α -Gal A, que se pueden unir a la α -Gal A para aumentar la estabilidad tanto de la enzima mutante como la tipo natural correspondiente.

[0008] Uno de los problemas con los tratamientos actuales es la dificultad en el tratamiento de pacientes que presentan insuficiencia renal, lo que es muy común en pacientes con Fabry y progresa con la enfermedad. En promedio, se tarda aproximadamente entre 10 y 20 años hasta que los pacientes disminuyen desde la función renal normal hasta insuficiencia renal grave, aunque algunos países han informado una reducción aún más rápida. Según algunas estimaciones, aproximadamente el 10% de los pacientes con Fabry que reciben ERT pueden tener insuficiencia renal moderada. Otro 25% de los varones y 5% de las mujeres que reciben ERT tienen una tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) de menos de 30, correspondiente a insuficiencia renal grave o incluso insuficiencia renal. De estos, aproximadamente la mitad tiene alteración renal grave, y aproximadamente la mitad están en diálisis.

[0009] Desafortunadamente, la insuficiencia renal progresará a pesar del tratamiento de ERT. Un paciente que tiene una eGFR de 30 se puede deteriorar hasta al punto de

necesitar diálisis en de dos a cinco años. Aproximadamente el 30% de los pacientes que recibieron ERT terminarán en diálisis o necesitarán un trasplante de riñón, dependiendo del inicio de la ERT. Si se inicia la ERT más temprana, la función renal se puede conservar más, pero el comienzo de la ERT se puede retrasar porque la enfermedad de Fabry es poco frecuente y, a menudo, mal diagnosticada.

[0010] Adicionalmente, y como se discutió anteriormente, la ERT a menudo no penetra suficientemente los riñones como para reducir la acumulación de sustrato y permitiendo, de este modo, un mayor daño durante la progresión de la enfermedad. Con el tratamiento PC, a menudo los riñones son los que depuran el fármaco del cuerpo, y la insuficiencia renal puede afectar a la farmacocinética y/o a la farmacodinámica del fármaco. Por lo tanto, todavía subsiste la necesidad de un tratamiento para pacientes con Fabry que tienen insuficiencia renal.

SUMARIO

[0011] Diversos aspectos de la presente invención se refieren al tratamiento de pacientes con Fabry que tienen insuficiencia renal y/o proteinuria elevada usando migalastat. Tal tratamiento puede incluir estabilizar la función renal, reducir el índice masa ventricular izquierda (LVMI), reducir globotriaosilesfingosina en plasma (liso-Gb₃) y/o aumentar la actividad de α -Gal A en el paciente.

[0012] Un aspecto de la presente invención se refiere a un método para el tratamiento de enfermedad de Fabry en un paciente que tiene insuficiencia renal, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad

eficaz de migalastat o sal del mismo a una frecuencia de una vez cada dos días. En una o más formas de realización, la cantidad eficaz es de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 150 mg de equivalente de base libre (FBE, por sus siglas en inglés).

[0013] En una o más realizaciones, el paciente tiene insuficiencia renal leve o moderada.

[0014] En una o más realizaciones, el paciente tiene insuficiencia renal leve.

[0015] En una o más realizaciones, el paciente tiene insuficiencia renal moderada.

[0016] En una o más realizaciones, el paciente tiene insuficiencia renal grave.

[0017] En una o más formas de realización, el paciente es un paciente tratado previamente con ERT.

[0018] En una o más formas de realización, el paciente es un paciente no tratado previamente con ERT.

[0019] En una o más realizaciones, el paciente tiene un nivel de proteinuria de menos de 100 mg/24 h antes de iniciar la administración del migalastat o sal del mismo.

[0020] En una o más realizaciones, el paciente tiene un nivel de proteinuria de 100 a 1,000 mg/24 h antes de iniciar la administración del migalastat o sal del mismo.

[0021] En una o más realizaciones, el paciente tiene un nivel de proteinuria de más de 1,000 mg/24 h antes de iniciar la administración del migalastat o sal del mismo.

[0022] En una o más realizaciones, el migalastat o sal del mismo mejora la actividad de α -Gal A en el paciente. En una o más realizaciones, la actividad de α -Gal A es actividad de α -Gal A de glóbulos blancos (WBC) .

[0023] En una o más realizaciones, la administración del migalastat o sal del mismo es eficaz para reducir LVMi en el paciente.

[0024] En una o más realizaciones, la administración del migalastat o sal del mismo es eficaz para estabilizar liso-Gb₃ en plasma en el paciente.

[0025] En una o más realizaciones, la administración del migalastat o sal del mismo es eficaz para estabilizar la funcional renal en el paciente.

[0026] En una o más formas de realización, la cantidad eficaz es de aproximadamente 123 mg FBE.

[0027] En una o más formas de realización, la cantidad eficaz es de aproximadamente 123 mg de la base libre de migalastat.

[0028] En una o más formas de realización, la sal de migalastat es clorhidrato de migalastat.

[0029] En una o más formas de realización, la cantidad eficaz es de aproximadamente 150 mg de clorhidrato de migalastat.

[0030] En una o más formas de realización, el migalastat o sal del mismo está en 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.

[0031] En una o más realizaciones, el migalastat o sal del mismo se administra durante por lo menos 28 días.

[0032] En una o más realizaciones, el migalastat o sal del mismo se administra durante por lo menos 6 meses.

[0033] En una o más realizaciones, el migalastat o sal del mismo se administra durante por lo menos 12 meses.

[0034] Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de migalastat para estabilizar la función renal de un paciente diagnosticado con enfermedad de Fabry y que tiene insuficiencia renal. En diversas realizaciones, el método comprende administrar al paciente de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 150 mg FBE de migalastat o sal del mismo a una frecuencia de una vez cada dos días.

[0035] En una o más realizaciones, el paciente tiene insuficiencia renal leve o moderada.

[0036] En una o más realizaciones, el paciente tiene insuficiencia renal leve.

[0037] En una o más realizaciones, el paciente tiene insuficiencia renal moderada.

[0038] En una o más realizaciones, el paciente tiene insuficiencia renal grave.

[0039] En una o más formas de realización, el paciente es un paciente tratado previamente con ERT.

[0040] En una o más formas de realización, el paciente es un paciente no tratado previamente con ERT.

[0041] En una o más realizaciones, el paciente tiene un nivel de proteinuria de menos de 100 mg/24 h antes de iniciar la administración del migalastat o sal del mismo.

[0042] En una o más realizaciones, el paciente tiene un nivel de proteinuria de 100 a 1,000 mg/24 h antes de iniciar la administración del migalastat o sal del mismo.

[0043] En una o más realizaciones, el paciente tiene un nivel de proteinuria de más de 1,000 mg/24 h antes de iniciar la administración del migalastat o sal del mismo.

[0044] En una o más realizaciones, el migalastat o sal del mismo potencia la actividad de α -Gal A.

[0045] En una o más formas de realización, la cantidad eficaz es de aproximadamente 123 mg FBE.

5 **[0046]** En una o más formas de realización, la cantidad eficaz es de aproximadamente 123 mg de la base libre de migalastat.

[0047] En una o más formas de realización, la sal de migalastat es clorhidrato de migalastat.

10 **[0048]** En una o más formas de realización, la cantidad eficaz es de aproximadamente 150 mg de clorhidrato de migalastat.

[0049] En una o más formas de realización, el migalastat o sal del mismo está en 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.

[0050] En una o más realizaciones, el migalastat o sal del mismo se administra durante por lo menos 28 días.

20 **[0051]** En una o más realizaciones, el migalastat o sal del mismo se administra durante por lo menos 6 meses.

[0052] En una o más realizaciones, el migalastat o sal del mismo se administra durante por lo menos 12 meses.

[0053] En una o más realizaciones, la administración de la cantidad eficaz del migalastat o sal del mismo a un grupo de pacientes que tienen insuficiencia renal leve o moderada proporciona una tasa anualizada media de cambio en $eGFR_{CKD-EPI}$ de más de $-1.0 \text{ mL/min/1.73 m}^2$.

25 **[0054]** En una o más realizaciones, la administración de la cantidad eficaz del migalastat o sal del mismo a un

30

grupo de pacientes que tienen insuficiencia renal leve proporciona una tasa anualizada media de cambio en $\text{eGFR}_{\text{CKD-EPI}}$ de más de $-1.0 \text{ mL/min/1.73 m}^2$.

[0055] En una o más realizaciones, la administración de la cantidad eficaz del migalastat o sal del mismo a un grupo de pacientes que tienen insuficiencia renal moderada proporciona una tasa anualizada media de cambio en $\text{eGFR}_{\text{CKD-EPI}}$ de más de $-1.0 \text{ mL/min/1.73 m}^2$.

[0056] Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de migalastat para estabilizar liso-Gb₃ en plasma en un paciente diagnosticado con enfermedad de Fabry y que tiene insuficiencia renal. En diversas realizaciones, el método comprende administrar al paciente de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 150 mg FBE de migalastat o sal del mismo a una frecuencia de una vez cada dos días.

[0057] En una o más realizaciones, el paciente tiene insuficiencia renal leve o moderada.

[0058] En una o más realizaciones, el paciente tiene insuficiencia renal leve.

[0059] En una o más realizaciones, el paciente tiene insuficiencia renal moderada.

[0060] En una o más realizaciones, el paciente tiene insuficiencia renal grave.

[0061] En una o más formas de realización, el paciente es un paciente tratado previamente con ERT.

[0062] En una o más formas de realización, el paciente es un paciente no tratado previamente con ERT.

[0063] En una o más realizaciones, el paciente tiene un nivel de proteinuria de menos de 100 mg/24 h antes de iniciar la administración del migalastat o sal del mismo.

[0064] En una o más realizaciones, el paciente tiene un nivel de proteinuria de 100 a 1,000 mg/24 h antes de iniciar la administración del migalastat o sal del mismo.

[0065] En una o más realizaciones, el paciente tiene un nivel de proteinuria de más de 1,000 mg/24 h antes de iniciar la administración del migalastat o sal del mismo.

[0066] En una o más realizaciones, el migalastat o sal del mismo potencia la actividad de α -Gal A.

[0067] En una o más formas de realización, la cantidad eficaz es de aproximadamente 123 mg FBE.

[0068] En una o más formas de realización, la cantidad eficaz es de aproximadamente 123 mg de la base libre de migalastat.

[0069] En una o más formas de realización, la sal de migalastat es clorhidrato de migalastat.

[0070] En una o más formas de realización, la cantidad eficaz es de aproximadamente 150 mg de clorhidrato de migalastat.

[0071] En una o más formas de realización, el migalastat o sal del mismo está en 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.

[0072] En una o más realizaciones, el migalastat o sal del mismo se administra durante por lo menos 28 días.

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

[0074] En una o más realizaciones, el migalastat o sal del mismo se administra durante por lo menos 12 meses.

[0075] En una o más realizaciones, la administración de la cantidad eficaz del migalastat o sal del mismo a un grupo de pacientes no tratados previamente con ERT que tienen insuficiencia renal moderada proporciona una reducción media de liso-Gb₃ en plasma de al menos aproximadamente 5 nmol/L después de 24 meses de la administración del migalastat o sal del mismo.

[0076] Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de migalastat para reducir LVMi en un paciente diagnosticado con enfermedad de Fabry y que tiene insuficiencia renal. En diversas realizaciones, el método comprende administrar al paciente de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 150 mg FBE de migalastat o sal del mismo a una frecuencia de una vez cada dos días.

[0077] En una o más realizaciones, el paciente tiene insuficiencia renal leve o moderada.

[0078] En una o más realizaciones, el paciente tiene insuficiencia renal leve.

[0079] En una o más realizaciones, el paciente tiene insuficiencia renal moderada.

[0080] En una o más realizaciones, el paciente tiene insuficiencia renal grave.

[0081] En una o más formas de realización, el paciente es un paciente tratado previamente con ERT.

[0082] En una o más formas de realización, el paciente es un paciente no tratado previamente con ERT.

[0083] En una o más realizaciones, el paciente tiene un nivel de proteinuria de menos de 100 mg/24 h antes de iniciar la administración del migalastat o sal del mismo.

[0084] En una o más realizaciones, el paciente tiene un nivel de proteinuria de 100 a 1,000 mg/24 h antes de iniciar la administración del migalastat o sal del mismo.

[0085] En una o más realizaciones, el paciente tiene un nivel de proteinuria de más de 1,000 mg/24 h antes de iniciar la administración del migalastat o sal del mismo.

[0086] En una o más realizaciones, el migalastat o sal del mismo potencia la actividad de α -Gal A.

[0087] En una o más formas de realización, la cantidad eficaz es de aproximadamente 123 mg FBE.

[0088] En una o más formas de realización, la cantidad eficaz es de aproximadamente 123 mg de la base libre de migalastat.

[0089] En una o más formas de realización, la sal de migalastat es clorhidrato de migalastat.

[0090] En una o más formas de realización, la cantidad eficaz es de aproximadamente 150 mg de clorhidrato de migalastat.

[0091] En una o más formas de realización, el migalastat o sal del mismo está en 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.

[0092] En una o más realizaciones, el migalastat o sal del mismo se administra durante por lo menos 28 días.

[0093] En una o más realizaciones, el migalastat o sal del mismo se administra durante por lo menos 6 meses.

[0094] En una o más realizaciones, el migalastat o sal del mismo se administra durante por lo menos 12 meses.

[0095] En una o más realizaciones, la administración de la cantidad eficaz del migalastat o sal del mismo a un grupo de pacientes no tratados previamente con ERT que tienen insuficiencia renal moderada proporciona una reducción media de LVMi de al menos aproximadamente 2 g/m² tras 24 meses de la administración del migalastat o sal del mismo.

[0096] En una o más realizaciones, la administración de la cantidad eficaz del migalastat o sal del mismo a un grupo de pacientes tratados previamente con ERT que tienen insuficiencia renal moderada proporciona una reducción media de LVMi de al menos aproximadamente 2 g/m² tras 18 meses de la administración del migalastat o sal del mismo.

[0097] Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de migalastat para aumentar la actividad de α -Gal A de WBC en un paciente diagnosticado con enfermedad de Fabry y que tiene insuficiencia renal. En diversas realizaciones, el método comprende administrar al paciente de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 150 mg FBE de migalastat o sal del mismo a una frecuencia de una vez cada dos días.

[0098] En una o más realizaciones, el paciente tiene insuficiencia renal leve o moderada.

[0099] En una o más realizaciones, el paciente tiene insuficiencia renal leve.

[00100] En una o más realizaciones, el paciente tiene insuficiencia renal moderada.

[00101] En una o más realizaciones, el paciente tiene insuficiencia renal grave.

[00102] En una o más formas de realización, el paciente es un paciente tratado previamente con ERT.

[00103] En una o más formas de realización, el paciente es un paciente no tratado previamente con ERT.

5 **[00104]** En una o más realizaciones, el paciente tiene un nivel de proteinuria de menos de 100 mg/24 h antes de iniciar la administración del migalastat o sal del mismo.

[00105] En una o más realizaciones, el paciente tiene un nivel de proteinuria de 100 a 1,000 mg/24 h antes de
10 iniciar la administración del migalastat o sal del mismo.

[00106] En una o más realizaciones, el paciente tiene un nivel de proteinuria de más de 1,000 mg/24 h antes de iniciar la administración del migalastat o sal del mismo.

15 **[00107]** En una o más formas de realización, la cantidad eficaz es de aproximadamente 123 mg FBE.

[00108] En una o más formas de realización, la cantidad eficaz es de aproximadamente 123 mg de la base libre de migalastat.

20 **[00109]** En una o más formas de realización, la sal de migalastat es clorhidrato de migalastat.

[00110] En una o más formas de realización, la cantidad eficaz es de aproximadamente 150 mg de clorhidrato de migalastat.

25 **[00111]** En una o más formas de realización, el migalastat o sal del mismo está en 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.

30 **[00112]** En una o más realizaciones, el migalastat o sal del mismo se administra durante por lo menos 28 días.

[00113] En una o más realizaciones, el migalastat o sal del mismo se administra durante por lo menos 6 meses.

[00114] En una o más realizaciones, el migalastat o sal del mismo se administra durante por lo menos 12 meses.

5 **[00115]** En una o más realizaciones, la administración de la cantidad eficaz del migalastat o sal del mismo a un grupo de pacientes no tratados previamente con ERT que tienen insuficiencia renal moderada proporciona un aumento medio en la actividad de α -Gal A de WBC de al menos aproximadamente
10 1 4 MU/h/mg tras 24 meses de la administración del migalastat o sal del mismo.

[00116] En una o más realizaciones, la administración de la cantidad eficaz del migalastat o sal del mismo a un grupo de pacientes tratados previamente con ERT que tienen
15 insuficiencia renal moderada proporciona un aumento medio en la actividad de α -Gal A de WBC de al menos aproximadamente 1 4 MU/h/mg tras 18 meses de la administración del migalastat o sal del mismo.

[00117] Otro aspecto de la presente invención se
20 refiere al uso de migalastat para estabilizar la función renal en un paciente diagnosticado con enfermedad de Fabry y que tiene proteinuria elevada. En diversas realizaciones, el método comprende administrar al paciente de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 150 mg FBE de
25 migalastat o sal del mismo a una frecuencia de una vez cada dos días.

[00118] En una o más realizaciones, el paciente tiene insuficiencia renal leve o moderada.

[00119] En una o más realizaciones, el paciente tiene
30 insuficiencia renal leve.

[00120] En una o más realizaciones, el paciente tiene insuficiencia renal moderada.

[00121] En una o más realizaciones, el paciente tiene insuficiencia renal grave.

5 **[00122]** En una o más formas de realización, el paciente es un paciente tratado previamente con ERT.

[00123] En una o más formas de realización, el paciente es un paciente no tratado previamente con ERT.

10 **[00124]** En una o más realizaciones, el paciente tiene un nivel de proteinuria de 100 a 1,000 mg/24 h antes de iniciar la administración del migalastat o sal del mismo.

[00125] En una o más realizaciones, el paciente tiene un nivel de proteinuria de más de 1,000 mg/24 h antes de iniciar la administración del migalastat o sal del mismo.

15 **[00126]** En una o más realizaciones, el migalastat o sal del mismo potencia la actividad de α -Gal A.

[00127] En una o más formas de realización, la cantidad eficaz es de aproximadamente 123 mg FBE.

20 **[00128]** En una o más formas de realización, la cantidad eficaz es de aproximadamente 123 mg de la base libre de migalastat.

[00129] En una o más formas de realización, la sal de migalastat es clorhidrato de migalastat.

25 **[00130]** En una o más formas de realización, la cantidad eficaz es de aproximadamente 150 mg de clorhidrato de migalastat.

[00131] En una o más formas de realización, el migalastat o sal del mismo está en 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.

[00132] En una o más realizaciones, el migalastat o sal del mismo se administra durante por lo menos 28 días.

5 **[00133]** En una o más realizaciones, el migalastat o sal del mismo se administra durante por lo menos 6 meses.

[00134] En una o más realizaciones, el migalastat o sal del mismo se administra durante por lo menos 12 meses.

10 **[00135]** En una o más realizaciones, la administración de la cantidad eficaz del migalastat o sal del mismo a un grupo de pacientes que tienen un nivel de proteinuria de 100 a 1,000 mg/24 h antes de iniciar la administración del migalastat o sal del mismo proporciona una tasa anualizada media de cambio en eGFR_{CKD-EPI} de más de -2.0 mL/min/1.73 m².

15 **[00136]** En una o más realizaciones, la administración de la cantidad eficaz del migalastat o sal del mismo a un grupo de pacientes que tienen un nivel de proteinuria de más de 1,000 mg/24 h antes de iniciar la administración del migalastat o sal del mismo proporciona una tasa anualizada media de cambio en eGFR_{CKD-EPI} de más de -5.0 mL/min/1.73 m².

20 **[00137]** Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método para el tratamiento de la enfermedad de Fabry en un paciente que tiene proteinuria elevada, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad eficaz de migalastat o sal del mismo a una frecuencia de una vez cada dos días. En una o más formas de realización, la cantidad eficaz es de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 150 mg FBE.

[00138] En una o más realizaciones, el paciente tiene insuficiencia renal leve o moderada.

[00139] En una o más realizaciones, el paciente tiene insuficiencia renal leve.

5 **[00140]** En una o más realizaciones, el paciente tiene insuficiencia renal moderada.

[00141] En una o más realizaciones, el paciente tiene insuficiencia renal grave.

10 **[00142]** En una o más formas de realización, el paciente es un paciente tratado previamente con ERT.

[00143] En una o más formas de realización, el paciente es un paciente no tratado previamente con ERT.

15 **[00144]** En una o más realizaciones, el paciente tiene un nivel de proteinuria de 100 a 1,000 mg/24 h antes de iniciar la administración del migalastat o sal del mismo.

[00145] En una o más realizaciones, el paciente tiene un nivel de proteinuria de más de 1,000 mg/24 h antes de iniciar la administración del migalastat o sal del mismo.

20 **[00146]** En una o más realizaciones, el migalastat o sal del mismo potencia la actividad de α -Gal A.

[00147] En una o más formas de realización, la cantidad eficaz es de aproximadamente 123 mg FBE.

25 **[00148]** En una o más formas de realización, la cantidad eficaz es de aproximadamente 123 mg de la base libre de migalastat.

[00149] En una o más formas de realización, la sal de migalastat es clorhidrato de migalastat.

30 **[00150]** En una o más formas de realización, la cantidad eficaz es de aproximadamente 150 mg de clorhidrato de migalastat.

[00151] En una o más formas de realización, el migalastat o sal del mismo está en 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.

[00152] En una o más realizaciones, el migalastat o sal del mismo se administra durante por lo menos 28 días.

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

[00154] En una o más realizaciones, el migalastat o sal del mismo se administra durante por lo menos 12 meses.

[00155] En una o más realizaciones, la administración de la cantidad eficaz del migalastat o sal del mismo a un grupo de pacientes que tienen un nivel de proteinuria de 100 a 1,000 mg/24 h antes de iniciar la administración del migalastat o sal del mismo proporciona una tasa anualizada media de cambio en $eGFR_{CKD-EPI}$ de más de $-2.0 \text{ mL/min/1.73 m}^2$.

[00156] En una o más realizaciones, la administración de la cantidad eficaz del migalastat o sal del mismo a un grupo de pacientes que tienen un nivel de proteinuria de más de 1,000 mg/24 h antes de iniciar la administración del migalastat o sal del mismo proporciona una tasa anualizada media de cambio en $eGFR_{CKD-EPI}$ de más de $-5.0 \text{ mL/min/1.73 m}^2$.

[00157] A continuación, se enumeran diversas realizaciones. Se entenderá que las realizaciones que se enumeran a continuación se pueden combinar no sólo como se enumeran a continuación, sino también en otras combinaciones adecuadas de acuerdo con el alcance de la invención.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[00158] La Figura 1A muestra las concentraciones en plasma de migalastat para pacientes sin Fabry con grados variables de insuficiencia renal como una función de CL_{CR} ;

[00159] La Figura 1B muestra las concentraciones en plasma de migalastat para pacientes sin Fabry con grados variables de insuficiencia renal como una función del tiempo tras la dosis;

[00160] La Figura 1C muestra al área bajo la curva (AUC) para pacientes sin Fabry con grados variables de insuficiencia renal;

[00161] La Figura 2 muestra la concentración de migalastat como una función del tiempo para pacientes que tienen insuficiencia renal de moderada a grave;

[00162] La Figura 3 muestra la correlación entre $AUC_{0-\infty}$ y concentración de migalastat después de 48 horas para pacientes sin Fabry con grados variables de insuficiencia renal;

[00163] La Figura 4 muestra la concentración en plasma de migalastat después de 48 horas como una función de $eGFR_{MDRD}$ para pacientes sin Fabry con grados variables de insuficiencia renal y dos pacientes con Fabry con insuficiencia renal;

[00164] La Figura 5 muestra $AUC_{0-\infty}$ en plasma para pacientes sin Fabry con grados variables de insuficiencia renal y dos pacientes con Fabry con insuficiencia renal;

[00165] Las Figuras 6A-D muestran mediana simulada y concentración de migalastat observada frente al tiempo para sujetos normales, con insuficiencia renal grave, leve y moderada, respectivamente;

[00166] Las Figuras 7A-D muestran $C_{\max}$, AUC, $C_{\min}$ y C_{48} simulados, respectivamente, para sujetos normales, con insuficiencia renal leve, moderada y grave;

[00167] Las Figuras 8A-D muestran la predicción del estado estacionario para Q_{oD} para sujetos normales, con insuficiencia renal grave, leve, y moderada, respectivamente;

[00168] Las Figuras 9A-D muestran $C_{\max}$, AUC, $C_{\min}$ y C_{48} , respectivamente, para sujetos normales, con insuficiencia renal leve, moderada y grave;

[00169] Las Figuras 10A-B muestran los diseños de estudio para dos estudios que investigan el uso de migalastat en pacientes con Fabry;

[00170] La Figura 11 muestra la tasa anualizada de cambio de $eGFR_{CKD-EPI}$ para pacientes con Fabry con terapia con migalastat que tienen función renal normal e insuficiencia renal leve y moderada;

[00171] Las Figuras 12A-B muestran la tasa anualizada de cambio de $eGFR_{CKD-EPI}$ y $mGFR_{iohexol}$, respectivamente, para pacientes con Fabry con terapia con migalastat y ERT que tienen función renal normal e insuficiencia renal;

[00172] La Figura 13 muestra la tasa anualizada de cambio de $eGFR_{CKD-EPI}$ para pacientes con Fabry con terapia con migalastat y ERT que tienen función renal normal e insuficiencia renal leve y moderada;

[00173] La Figura 14A-E muestra la secuencia de ADN completa del gen GLA tipo natural humano (SEQ ID NO: 1); y

[00174] La Figura 15 muestra la proteína de GLA tipo natural (SEQ ID NO: 2).

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[00175] Antes de describir varias realizaciones ejemplificativas de la invención, se debe sobreentender que la invención no se limita a los detalles de construcción o pasos de proceso expuestos en la siguiente descripción. La invención puede presentar otras realizaciones y se puede practicar o llevar a cabo de varias formas.

[00176] Se ha descubierto sorprendentemente que la terapia con migalastat estabiliza la función renal , reduce LVMi, reduce liso-Gb₃ en plasma y aumenta la actividad de α -Gal A de WBC en pacientes con Fabry con insuficiencia renal leve y moderada. Por consiguiente, diversos aspectos de la presente invención se refieren a regímenes de dosificación particulares de migalastat para pacientes con Fabry que tienen insuficiencia renal. Migalastat es una chaperona farmacológica usada en el tratamiento de enfermedad de Fabry. Esta chaperona farmacológica se elimina del cuerpo generalmente por los riñones. Sin embargo, los pacientes que tienen insuficiencia renal (un problema común para pacientes con Fabry) pueden no ser capaces de eliminar el migalastat del cuerpo, y no se sabía previamente cómo los pacientes con enfermedad de Fabry e insuficiencia renal responderían a la terapia con migalastat. Debido a que las chaperonas farmacológicas son también inhibidores, el equilibrio de los efectos inhibidores y potenciadores de enzimas de las chaperonas farmacológicas tales como migalastat es muy difícil. Además, debido a las complejas interacciones entre la enfermedad de Fabry y la función renal, y a la falta de conocimiento sobre la función de una chaperona farmacológica, la dosificación de migalastat para pacientes con Fabry con

insuficiencia renal es difícil de determinar sin datos clínicos significativos y/o modelado informático.

[00177] Por consiguiente, aspectos de la presente invención se refieren a métodos de tratamiento de pacientes con Fabry que tienen insuficiencia renal y/o proteinuria elevada usando migalastat o una sal del mismo, tal como estabilizando la función renal, reduciendo LVMi, reduciendo liso-Gb₃ en plasma y/o aumentando la actividad de α -Gal A en el paciente.

[00178] En una o más realizaciones, el método comprende administrar al paciente de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 150 mg de FBE de migalastat o sal del mismo a una frecuencia de una vez cada dos días. El paciente puede tener insuficiencia renal leve, moderada o grave. En una o más realizaciones, el paciente tiene insuficiencia renal leve o moderada. En realizaciones específicas, el paciente tiene insuficiencia renal leve. En otras realizaciones específicas, el paciente tiene insuficiencia renal moderada.

[00179] Definiciones

[00180] Los términos utilizados en la presente descripción generalmente tienen los significados habituales que se les dan en la técnica, dentro del contexto de la presente invención y en el contexto específico en el que se emplea cada término. A continuación, o en cualquier otra parte en la memoria descriptiva, se describen algunos términos o expresiones para proporcionar una orientación adicional para el especialista para describir las composiciones y métodos de la invención y cómo producirlos y utilizarlos.

[00181] El término "enfermedad de Fabry" se refiere a un error congénito ligado al cromosoma X del catabolismo de los glicosfingolípidos 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 glicosfingolípidos relacionados en los lisosomas del endotelio vascular del corazón, riñones, piel y otros tejidos. Otro sustrato de la enzima es la globotriaosilesfingosina plasmática ("plasma liso-Gb₃").

[00182] 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. Un portador suele ser diagnosticado la enfermedad de Fabry.

[00183] 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. El paciente puede ser humano o animal.

[00184] 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 hemicígotos de hombre y mujeres portadoras con la misma prevalencia, aunque las mujeres suelen verse afectadas con menor intensidad.

[00185] 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.

[00186] 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.

[00187] 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 la α -Gal A, que incluye intrones y exones, está disponible en el No. de Acceso GenBank X14448.1 y se muestra en la SEQ ID NO: 1 y las Figuras 14A-E. La enzima α -Gal A humana consta de 429 aminoácidos y está disponible en los Nos. de Acceso GenBank X14448.1 y U78027.1 y se muestra en la SEQ ID NO: 2 y la Figura 15.

[00188] El término "proteína mutante" incluye una proteína que tiene una mutación en el gen que codifica la proteína que resulta en la incapacidad de la proteína para lograr una conformación estable bajo condiciones normalmente presentes en el ER. El no poder adoptar una configuración estable hace que una cantidad sustancial de la enzima sea degradada, en vez 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.

[00189] Como se emplea en la presente en una realización, el término "α-Gal A mutante" incluye una α-Gal A que presenta una mutación en el gen que codifica α-Gal A que provoca la incapacidad de la enzima para adoptar una conformación estable en las condiciones que suele presentar el RE. El no poder adoptar una configuración estable hace que una cantidad sustancial de la enzima sea degradada, en vez de ser transportada al lisosoma.

[00190] Tal como se utiliza en la presente, el término "chaperona farmacológica específica" ("SPC") o "chaperona farmacológica" ("PC") se refiere a cualquier molécula que incluye una molécula pequeña, proteína, péptido, ácido nucleico, hidratos de carbono, etc., que se une específicamente a una proteína y tiene uno o más de los siguientes efectos: (i) aumenta la formación de una conformación molecular estable de la proteína; (ii) induce el tráfico de la proteína desde el ER hasta otra localización celular, preferiblemente una localización celular nativa, es decir, evita la degradación asociada a ER de la proteína; (iii) previene la agregación de proteínas mal plegadas; y/o (iv) restaura o mejora por lo menos la función y/o actividad de tipo natural parcial a la proteína. Un compuesto que se une específicamente, por ejemplo, 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.

[00191] 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 . La 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 lo tanto, la cantidad de inhibición enzimática depende de la concentración de inhibidor, la concentración de sustrato y las afinidades relativas del inhibidor y el sustrato por el sitio activo.

[00192] 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, RMN y semejantes. El sitio activo para la α -Gal A es el sitio de unión al sustrato. El sitio activo para la α -Gal A es el sitio de unión al sustrato.

[00193] 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).

[00194] 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. Un aumento en la hidrólisis es indicativo de una mayor actividad de α -Gal A.

5 **[00195]** 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.

10 **[00196]** 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, que se incorpora a la presente por referencia en su totalidad.

15 **[00197]** Los ejemplos no taxativos de mejoras en los marcadores sustitutos para la enfermedad de Fabry divulgados en US 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 liso-Gb₃ en plasma; reducción de la hipertrofia cardíaca (en especial del

20
25
30

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 neurosensorial de frecuencia alta, pérdida progresiva de la audición, sordera súbita o tinnitus. Las mejoras en síntomas neurológicos incluyen la prevención del ataque isquémico transitorio (AIT) o accidente cerebrovascular; y mejoría del dolor neuropático que se manifiesta como acroparestesia (ardor u hormigueo en las extremidades). Otro tipo de marcador clínico que puede ser evaluado por la enfermedad de Fabry es la prevalencia de manifestaciones cardiovasculares perjudiciales. Los signos y síntomas de la enfermedad de Fabry relacionados con el corazón comunes incluyen hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad valvular (especialmente prolapso de la válvula mitral y/o regurgitación), arteriopatía coronaria prematura, angina, infarto de miocardio, trastornos de conducción, arritmias, insuficiencia cardíaca congestiva.

[00198] Como se usa en la presente, la frase "estabilizar la función renal" y términos similares, entre otras cosas, se refieren a reducir la declinación de la función renal y/o restituir la función renal. Debido a que se espera que los pacientes con enfermedad de Fabry no tratada tengan disminuciones significativas de la función

renal, las mejoras sobre la tasa de deterioro de la función renal y/o las mejoras de la función renal demuestran un beneficio de la terapia con migalastat como se describe en la presente. En particular, la estabilización de la función renal se puede manifestar en un paciente de Fabry, independientemente de la gravedad de la función renal y de si ha sido tratado o no con ERT, mediante una mejora de la función renal o un retraso de la velocidad del deterioro de la función renal cuando se compara con un paciente análogo no tratado con una terapia de la presente invención, por ejemplo, tanto como 0.2 mL/min/1.73 m² para una población de pacientes en particular. Una ventaja del método de tratamiento divulgado en la presente en comparación con la ausencia de tratamiento (ausencia de tratamiento con chaperona o ERT) o el tratamiento con ERT es que los pacientes de Fabry tratados con la presente invención presentan un declive menor o nulo en su función renal. Por ejemplo, se pueden observar mejoras con el tratamiento con ERT inicialmente, pero la función renal de los pacientes tratados con ERT experimenta un declive precipitado después de los dos o tres años iniciales de la terapia, similar al grado de declive observado antes del tratamiento con ERT. Por el contrario, la terapia descrita en la presente elimina la GL-3 lisosoma de forma más eficiente y se ha mostrado que suscita una mejora en los pacientes (por ejemplo, remítase al Ejemplo 5) que no se espera que mejoren, por ejemplo, en un paciente que ha sido tratado con ERT. Se espera que los datos clínicos obtenidos hasta la fecha utilizando la terapia descrita en la presente proporcionen mejoras continuadas en los resultados de los pacientes incluso después de dos años

posteriores al tratamiento. Por tanto, en algunas realizaciones, un paciente tratado con la terapia descrita en la presenta continúa estabilizando la función renal durante más de dos años después del tratamiento (por ejemplo, mejorando una velocidad de filtración glomerular (GFR) o retrasando la velocidad de declive de una GFR en el paciente).

[00199] "Insuficiencia renal" se refiere a un paciente que tiene un GFR menor de 90 mL/min/1.73m². Dos de las ecuaciones más comúnmente utilizadas para calcular un índice de filtración glomerular estimado (eGFR) a partir de la creatinina en suero son la ecuación de Colaboración de Epidemiología de Enfermedad Renal Crónica (CKD-EPI) y ecuación de Estudio de la Modificación de la Dieta en Enfermedad Renal (MDRD), que se denominan como eGFR_{CKD-EPI} y eGFR_{MDRD}, respectivamente. La gravedad de la enfermedad renal crónica se ha definido en seis etapas:

- a. (Etapa 0) Función renal normal - valor de GFR por encima de 90 mL/min/1.73 m² y sin proteinuria;
- b. (Etapa 1) - valor de GFR por encima de 90 mL/min/1.73 m² con evidencia de daño renal; (Etapa 2) (leve) - valor de GFR de 60 a 89 mL/min/1.73 m² con evidencia de daño renal;
- c. (Etapa 3) (moderada) - valor de GFR de 30 a 59 mL/min/1.73 m²;
- d. (Etapa 4) (grave) - valor de GFR de 15 a 29 mL/min/1.73 m²;
- e. (Etapa 5) insuficiencia renal - valor de GFR menor de 15 mL/min/1.73 m².

[00200] "Proteinuria elevada" se refiere a niveles de proteína en orina que están por encima del intervalo normal. El intervalo normal de proteína en orina es de 0-150 mg al día, de modo que la proteinuria elevada son niveles de proteína en orina de aproximadamente 150 mg al día.

[00201] Tal como se usa en la presente, la frase "estabilizar liso-Gb₃ en plasma" y términos similares se refieren a reducir el aumento en liso-Gb₃ en plasma y/o reducir liso-Gb₃ en plasma. Puesto que se espera que los pacientes con Fabry sin tratar tengan aumentos significativos en liso-Gb₃ en plasma, las mejoras en la tasa de acumulación de liso-Gb₃ en plasma y/o las mejoras en liso-Gb₃ en plasma demuestran un beneficio de la terapia con migalastat tal como se describe en la presente.

[00202] La dosis que consigue una o más de las respuestas mencionadas anteriormente es una "dosis terapéuticamente eficaz".

[00203] La expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a entidades moleculares y composiciones que pueden ser toleradas fisiológicamente y que generalmente no producen 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 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

administra el compuesto. Dichos portadores farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, tales como agua y aceites. Se emplean preferentemente como portadores agua o soluciones salinas acuosas y soluciones acuosas de dextrosa y glicerol, particularmente para soluciones inyectables. Se describen vehículos farmacéutico adecuados en "Remington's Pharmaceutical Sciences" de E. W. Martin, 18a edición, o en otras ediciones.

[00204] 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 enzima. La proteína administrada puede obtenerse de fuentes naturales o mediante expresión recombinante (como se describe 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 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, placenta o leche animal, o de plantas.

[00205] Como se emplea en la presente, el término "aislado" significa que el material de referencia se retira del entorno en el que normalmente se encuentra. De este modo, un material biológico aislado puede carecer de componentes celulares, es decir, 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 en un gel, un

ADNc o un fragmento de restricción. En otra realización, un ácido nucleico aislado se escinde preferentemente del cromosoma en el que se puede encontrar y más preferentemente ya no está unido a regiones no reguladoras y no codificantes, ni a otros genes, ubicados en el extremo 5' o en el extremo 3' del gen contenido por la molécula de ácido nucleico aislada cuando se encuentra en el cromosoma. En otra realización más, el ácido nucleico aislado carece de uno o más intrones. Los ácidos nucleicos aislados incluyen secuencias insertadas en plásmidos, cósmidos, cromosomas artificiales y similares. Así pues, en una realización específica, un ácido nucleico recombinante es un ácido nucleico aislado. Una proteína aislada puede asociarse con otras proteínas o ácidos nucleicos, o ambos, con los cuales se asocia en la célula, o con membranas celulares si es una proteína asociada a membrana. Un orgánulo, célula o tejido aislado se extrae del sitio anatómico en el cual se encuentra en un organismo. Un material aislado puede que esté purificado, pero no es necesario que lo esté.

[00206] Los términos "aproximadamente" y "alrededor de" generalmente significarán un grado de error aceptable para la cantidad medida dada la naturaleza o precisión de las medidas. Los grados de error ilustrativos habituales están dentro del 20 por ciento (%), preferentemente dentro del 10% y más preferentemente dentro del 5% de un valor o intervalo 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 o 5 veces y más preferiblemente dentro de 2

veces un valor dado. Las cantidades numéricas dadas en la presente son aproximadas a menos que se indique lo contrario, lo que significa que el término "aproximadamente" o "alrededor de" puede inferirse cuando no se indique expresamente.

[00207] 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 solo provee tanto de migalastat como 123 mg de la forma base libre de migalastat. Se espera que otras sales tengan factores de conversión diferentes, dependiendo del peso molecular de la sal.

[00208] El término "migalastat" abarca la base libre de migalastat o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, migalastat HCl), a menos que se indique específicamente lo contrario.

[00209] Enfermedad de Fabry

[00210] 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 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 el plasma, y conduce a los síntomas y las secuelas que limitan la vida en la enfermedad de Fabry, incluyendo 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.

[00211] 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 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 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.

[00212] 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.

[00213] Las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Fabry abarcan un amplio espectro de gravedad y se correlacionan en líneas generales con los niveles de α -GAL residual de un paciente. La mayoría de pacientes tratados actualmente se denominan pacientes con enfermedad de Fabry clásica, la mayoría de los cuales son varones. 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 gravedad 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 una serie 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 enfermedad de Fabry, a la que se hace referencia como enfermedad de Fabry de inicio tardío, tienden a tener niveles más altos de α -GAL residual que los pacientes con la enfermedad de Fabry clásica. 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

progresiva. Además, la enfermedad de Fabry de inicio tardío también se puede presentar en la forma de accidentes cerebrovasculares de causa desconocida.

[00214] Los pacientes con Fabry tienen un deterioro progresivo de los riñones, y los pacientes no tratados 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 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.

[00215] Debido a que la enfermedad de Fabry puede provocar empeoramiento progresivo de la función renal, es importante entender la farmacocinética (PK) de agentes terapéuticos potenciales en individuos con insuficiencia renal y en particular para agentes terapéuticos que son predominantemente depurados mediante excreción renal. El deterioro de la función renal puede conducir a la acumulación del agente terapéutico a niveles que se convierten en tóxicos.

[00216] Debido a que la enfermedad de Fabry es poco común, implica múltiples órganos, tiene una franja de aparición etaria amplia y es heterogénea, un diagnóstico adecuado supone un reto. Es poco conocida entre los profesionales sanitarios y los diagnósticos erróneos son frecuentes. El diagnóstico de la enfermedad de Fabry se 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 mujeres, el diagnóstico supone un reto aún mayor ya que la identificación enzimática de mujeres portadoras es menos fiable 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.

[00217] Las formas mutantes de α -galactosidasa A consideradas como susceptibles a migalastat se definen como que 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 natural cuando la forma mutante de α -galactosidasa A se expresa en células HEK-293 (mencionado como el "ensayo de HEK") de acuerdo con el ensayo *in vitro* validado por las buenas prácticas de laboratorio (GLP) (Ensayo de susceptibilidad a HEK GLP o Migalastat). Dichas mutaciones también se conocen en la presente como mutaciones "susceptibles al ensayo con HEK".

[00218] 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

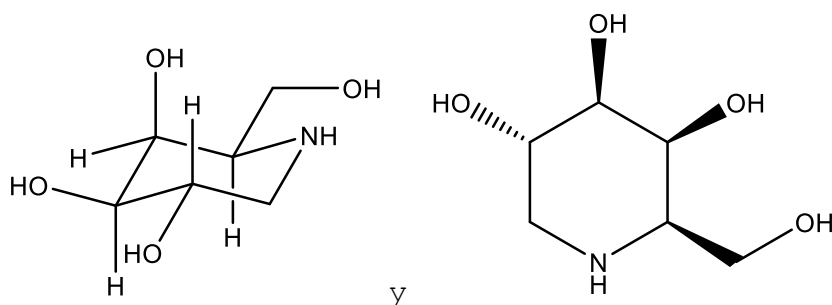
(por ejemplo, migalastat). En este ensayo, se crean construcciones de ADNc. Las correspondientes formas mutantes de α -Gal A se expresan de manera transitoria en células HEK-293. Las células se incuban luego en $\pm$ migalastat (entre 17 nM y 1 mM) por entre 4 y 5 días. Después se miden los niveles de 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 que responden a un PC (por ejemplo migalastat) que utilizan estos métodos se enumeran en la Patente de los EE.UU. N°: 8,592,362, que se incorpora a la presente por referencia en su totalidad.

[00219] Chaperonas farmacológicas

[00220] 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. De este modo, al aumentar la cantidad de enzima en el lisosoma, se espera que aumente la hidrólisis de los sustratos enzimáticos. La teoría original detrás de esta

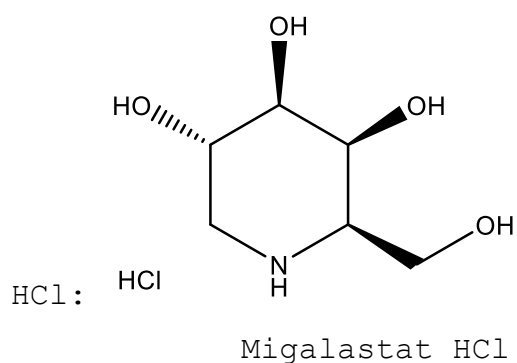
estrategia fue la siguiente: puesto que la proteína enzima mutante es inestable en el ER (Ishii et al., *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 1996; 220: 812-815), la proteína enzimática se retarda en la vía de transporte normal (RE → aparato de Golgi → endosomas → lisosoma) y se degrada prematuramente. Por lo tanto, un compuesto que se une a una enzima mutante y aumenta su estabilidad puede servir como "chaperona" para la enzima y puede aumentar la cantidad que puede salir del RE y trasladarse hacia los lisosomas. Además, debido a que el plegamiento y el tráfico de algunas proteínas naturales es incompleto, degradándose hasta un 70% de algunas proteínas naturales en algunos casos antes de llegar a su ubicación celular final, pueden utilizarse las chaperonas para estabilizar enzimas naturales y aumentar la cantidad de enzima que puede salir del RE y trasladarse a los lisosomas.

[00221] En una o más formas de realización, la chaperona farmacológica comprende migalastat o una sal del mismo. El compuesto migalastat, también conocido como 1-desoxigalactonojirimicina (1-DGJ) o (2R,3S,4R,5S)-2-(hidroximetil) piperdina-3,4,5-triol es un compuesto que tiene la siguiente fórmula química:



Base libre de migalastat

[00222] Tal como se describe en la presente, las sales farmacéuticamente aceptables de migalastat también pueden usarse en la presente invención. Cuando se usa una sal de migalastat, la dosificación de la sal se ajustará de manera que la dosis de migalastat recibida por el paciente sea equivalente a la cantidad que debería haber recibido si se hubiese usado la base libre de migalastat. Un ejemplo de una sal farmacéuticamente aceptable de migalastat es migalastat



[00223] 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 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. Además de la Tabla 1 a continuación, las mutaciones susceptibles de ensayo HEK también se pueden encontrar en el resumen de las características de producto y/o información de prescripción para GALAFOLDTM en varios países en los que GALAFOLDTM está aprobado para el uso, o en la página web www.galadoldamenabilitytable.com, cada uno de los cuales se incorpora por la presente por referencia en su totalidad.

Tabla 1

Cambio de nucleótido	Cambio de nucleótido	Cambio en la secuencia de proteína
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

Tabla 1

	Cambio de nucleótido	Cambio de nucleótido	Cambio en la secuencia de proteína
5	c.44C>G	c.C44G	A15G
	c.53T>G	c.T53G	F18C
	c.58G>C	c.G58C	A20P
	c.59C>A	c.C59A	A20D
10	c.70T>C o c.70T>A	c.T70C o c.T70A	W24R
	c.70T>G	c.T70G	W24G
	c.72G>C o c.72G>T	c.G72C o c.G72T	W24C
	c.95T>C	c.T95C	L32P
	c.97G>T	c.G97T	D33Y
15	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 o c.102T>A	c.T102G o c.T102A	N34K
20	c.103G>C o c.103G>A	c.G103C o 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
25	c.108G>C o c.108G>T	c.G108C o c.G108T	L36F
	c.109G>A	c.G109A	A37T
	c.110C>T	c.C110T	A37V
	c.122C>T	c.C122T	T41I
	c.124A>C o c.124A>T	c.A124C o c.A124T	M42L
30	c.124A>G	c.A124G	M42V

Tabla 1

5

10

15

20

25

30

Cambio de nucleótido	Cambio de nucleótido	Cambio en la secuencia de proteína
c.125T>A	c.T125A	M42K
c.125T>C	c.T125C	M42T
c.125T>G	c.T125G	M42R
c.126G>A o c.126G>C o c.126G>T	c.G126A o c.G126C o c.G126T	M42I
c.137A>C	c.A137C	H46P
c.142G>C	c.G142C	E48Q
c.152T>A	c.T152A	M51K
c.153G>A o c.153G>T o c.153G>C	c.G153A o c.G153T o c.G153C	M51I
c.157A>G	c.A157G	N53D
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

Tabla 1

	Cambio de nucleótido	Cambio de nucleótido	Cambio en la secuencia de proteína
5	c.197A>G	c.A197G	E66G
	c.207C>A o c.207C>G	c.C207A o c.C207G	F69L
	c.214A>G	c.A214G	M72V
	c.216G>A o c.216G>T o c.216G>C	c.G216A o c.G216T o c.G216C	M72I
10	c.218C>T	c.C218T	A73V
	c.227T>C	c.T227C	M76T
	c.239G>A	c.G239A	G80D
	c.247G>A	c.G247A	D83N
15	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
20	c.261G>C o c.261G>T	c.G261C o c.G261T	E87D
	c.265C>T	c.C265T	L89F
	c.272T>C	c.T272C	I91T
	c.288G>A o c.288G>T o c.288G>C	c.G288A o c.G288T o c.G288C	M96I
25	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
30	c.322G>A	c.G322A	A108T

Tabla 1

	Cambio de nucleótido	Cambio de nucleótido	Cambio en la secuencia de proteína
5	c.326A>G	c.A326G	D109G
	c.334C>G	c.C334G	R112G
	c.335G>A	c.G335A	R112H
	c.337T>A	c.T337A	F113I
10	c.337T>C o c.339T>A o c.339T>G	c.T337C o c.T339A o c.T339G	F113L
	c.352C>T	c.C352T	R118C
	c.361G>A	c.G361A	A121T
	c.368A>G	c.A368G	Y123C
15	c.373C>T	c.C373T	H125Y
	c.374A>T	c.A374T	H125L
	c.376A>G	c.A376G	S126G
	c.383G>A	c.G383A	G128E
	c.399T>G	c.T399G	I133M
20	c.404C>T	c.C404T	A135V
	c.408T>A o c.408T>G	c.T408A o c.T408G	D136E
	c.416A>G	c.A416G	N139S
	c.419A>C	c.A419C	K140T
	c.427G>A	c.G427A	A143T
25	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
30	c.454T>C	c.T454C	Y152H

Tabla 1

5

10

15

20

25

30

Cambio de nucleótido	Cambio de nucleótido	Cambio en la secuencia de proteína
c.455A>G	c.A455G	Y152C
c.466G>A	c.G466A	A156T
c.467C>T	c.C467T	A156V
c.471G>C o c.471G>T	c.G471C o 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 o c.525C>A	c.C525G o 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

Tabla 1

	Cambio de nucleótido	Cambio de nucleótido	Cambio en la secuencia de proteína
5	c.560T>C	c.T560C	M187T
	c.561G>T o c.561G>A o c.561G>C	c.G561T o c.G561A o c.G561C	M187I
	c.572T>A	c.T572A	L191Q
	c.581C>T	c.C581T	T194I
10	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
15	c.596T>G	c.T596G	V199G
	c.599A>G	c.A599G	Y200C
	c.602C>T	c.C602T	S201F
	c.602C>A	c.C602A	S201Y
	c.608A>T	c.A608T	E203V
20	c.609G>C o c.609G>T	c.G609C o 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
25	c.620A>C	c.A620C	Y207S
	c.623T>G	c.T623G	M208R
	c.628C>T	c.C628T	P210S
	c.629C>T	c.C629T	P210L
30	c.638A>G	c.A638G	K213R

Tabla 1

5

10

15

20

25

30

Cambio de nucleótido	Cambio de nucleótido	Cambio en la secuencia de proteína
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 o c.687T>G	c.T687A o c.T687G	F229L
c.695T>C	c.T695C	I232T
c.713G>A	c.G713A	S238N
c.716T>C	c.T716C	I239T
c.720G>C o c.720G>T	c.G720C o c.G720T	K240N
c.724A>G	c.A724G	I242V

Tabla 1

5

10

15

20

25

30

Cambio de nucleótido	Cambio de nucleótido	Cambio en la secuencia de proteína
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 o c.729G>T	c.G729C o 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 o c.747C>A	c.C747G o c.C747A	N249K
c.749A>C	c.A749C	Q250P
c.749A>G	c.A749G	Q250R
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 o c.772G>A	c.G772C o 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

Tabla 1

	Cambio de nucleótido	Cambio de nucleótido	Cambio en la secuencia de proteína
5	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
10	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
15	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
20	c.829T>G	c.T829G	W277G
	c.831G>T o c.831G>C	c.G831T o c.G831C	W277C
	c.832A>T	c.A832T	N278Y
	c.835C>G	c.C835G	Q279E
	c.838C>A	c.C838A	Q280K
25	c.840A>T o c.840A>C	c.A840T o c.A840C	Q280H
	c.844A>G	c.A844G	T282A
	c.845C>T	c.C845T	T282I
	c.850A>G	c.A850G	M284V
30	c.851T>C	c.T851C	M284T

Tabla 1

	Cambio de nucleótido	Cambio de nucleótido	Cambio en la secuencia de proteína
5	c.860G>T	c.G860T	W287L
	c.862G>C	c.G862C	A288P
	c.866T>G	c.T866G	I289S
	c.868A>C o c.868A>T	c.A868C o c.A868T	M290L
	c.869T>C	c.T869C	M290T
10	c.870G>A o c.870G>C o c.870G>T	c.G870A o c.G870C o c.G870T	M290I
	c.871G>A	c.G871A	A291T
	c.877C>A	c.C877A	P293T
	c.881T>C	c.T881C	L294S
15	c.884T>G	c.T884G	F295C
	c.886A>G	c.A886G	M296V
	c.886A>T o c.886A>C	c.A886T o c.A886C	M296L
	c.887T>C	c.T887C	M296T
20	c.888G>A o c.888G>T o c.888G>C	c.G888A o c.G888T o c.G888C	M296I
	c.893A>G	c.A893G	N298S
	c.897C>G o c.897C>A	c.C897G o c.C897A	D299E
	c.898C>T	c.C898T	L300F
25	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
30	c.907A>T	c.A907T	I303F

Tabla 1

	Cambio de nucleótido	Cambio de nucleótido	Cambio en la secuencia de proteína
5	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
10	c.924A>T o c.924A>C	c.A924T o 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
15	c.935A>G	c.A935G	Q312R
	c.936G>T o c.936G>C	c.G936T o 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
20	c.946G>A	c.G946A	V316I
	c.947T>G	c.T947G	V316G
	c.950T>C	c.T950C	I317T
	c.955A>T	c.A955T	I319F
25	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 o c.963G>T	c.G963C o c.G963T	Q321H
30	c.964G>A	c.G964A	D322N

Tabla 1

5

10

15

20

25

30

Cambio de nucleótido	Cambio de nucleótido	Cambio en la secuencia de proteína
c.964G>C	c.G964C	D322H
c.966C>A o c.966C>G	c.C966A o c.C966G	D322E
c.968C>G	c.C968G	P323R
c.973G>A	c.G973A	G325S
c.973G>C	c.G973C	G325R
c.978G>C o c.978G>T	c.G978C o 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
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

Tabla 1

5

10

15

20

25

30

Cambio de nucleótido	Cambio de nucleótido	Cambio en la secuencia de proteína
c.1072G>C	c.G1072C	E358Q
c.1073A>C	c.A1073C	E358A
c.1073A>G	c.A1073G	E358G
c.1074G>T o c.1074G>C	c.G1074T o 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

Tabla 1

Cambio de nucleótido	Cambio de nucleótido	Cambio en la secuencia de proteína
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

[00224] Función renal en pacientes con Fabry

[00225] El deterioro progresivo de la función renal es una complicación grave de la enfermedad de Fabry. Por ejemplo, los pacientes asociados con un fenotipo clásico de Fabry presentan insuficiencia renal progresiva que puede requerir con el tiempo diálisis o trasplante renal.

[00226] Un menudo método utilizado con frecuencia en la técnica para evaluar la función renal es GFR. Generalmente, la GFR es el volumen de fluido filtrado desde los capilares glomerulares renales en la cápsula de Bowman por unidad de tiempo. Clínicamente, las estimaciones de la GFR se realizan con base en la depuración de la creatinina del suero. La GFR se puede estimar al recolectar orina para determinar la cantidad de creatinina que se elimina de la sangre durante un intervalo de tiempo dado. La edad, tamaño

del cuerpo y género también se pueden tener en cuenta. Cuanto menor sea el número de GFR, el daño renal es más avanzado.

[00227]

Algunos estudios indican que los pacientes no tratados experimentan un descenso promedio de la GFR entre 7.0 y 18.9 mL/min/1.73 m² por año, mientras que los pacientes que reciben ERT pueden experimentar un descenso promedio de la GFR entre 2.0 y 2.7 mL/min/1.73 m² por año, aunque puede haber más rápida disminución en los pacientes con proteinuria más significativa o con enfermedad renal crónica más grave.

Una tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) se calcula a partir de la creatinina en suero utilizando una ecuación trazable de espectrometría de masas de dilución de isótopos (IDMS). Dos de las ecuaciones más comúnmente utilizadas para la estimación de la tasa de filtración glomerular (GFR) de creatinina en suero son la ecuación de Colaboración de Epidemiología de Enfermedad Renal Crónica (CKD-EPI) y ecuación de Estudio de la Modificación de la Dieta en Enfermedad Renal (MDRD). Las ecuaciones de estudio MDRD y CKD-EPI incluyen variables para edad, género y raza, que pueden permitir a los proveedores observar que la CKD está presente a pesar de una concentración de creatinina en suero que parece caer dentro o solo por encima del intervalo de referencia normal.

[00228]

La ecuación CKD-EPI utiliza una "ranura" de pendiente 2 para modelar la relación entre la GFR y la creatinina en suero, edad, sexo y raza. La ecuación CKD-EPI se expresa como una sola ecuación:

$$\text{GFR} = 141 \times \min(S_{\text{Cr}}/\kappa, 1)^{\alpha} \times \max(S_{\text{Cr}}/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{edad}} \times 1.018 [\text{si es mujer}] \times 1,159 [\text{si es negro}]$$

en la que:

S_{cr} es creatinina en suero en mg/dL,
 κ es 0.7 para mujeres y 0.9 para hombres,
 α es -0.329 para mujeres y -0.411 para hombres,
min indica el mínimo de S_{cr}/κ o 1, y
5 max indica el máximo de S_{cr}/κ o 1.

[00229] La siguiente es la ecuación de Estudio MDRD trazable IDMS (para los métodos de creatinina calibrados a un método de referencia IDMS):

$GFR \text{ (mL/min/1.73 m}^2\text{)} = 175 \times (S_{cr})^{-1.154} \times (\text{Edad})^{-0.203} \times (0.742$
10 $\text{si es mujer}) \times (1.212 \text{ si es afroamericano})$

[00230] La ecuación no requiere las variables de peso o altura porque los resultados se notifican normalizados a un área de superficie corporal de 1.73 m², que es un área de la superficie de adulto promedio aceptado. La ecuación se ha
15 validado extensamente en poblaciones caucásicas y afroamericanas entre las edades de 18 y 70 con deterioro de la función renal ($eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) y ha demostrado un buen rendimiento para pacientes con todas las causas comunes de la enfermedad de riñón.

[00231] Un método para la estimación de la tasa de depuración de creatinina (eC_{cr}) es utilizando la ecuación de Cockcroft-Gault, que a su vez estima la GFR en mL/min:

Depuración de creatinina (mL/min) = $[(140 - \text{edad}) \times \text{Masa (Kg)}] \div 72 \times \text{creatinina en suero (mg/dL)}$

25 $[\ast \text{ multiplicado por } 0.85 \text{ si es mujer}]$

[00232] La ecuación de Cockcroft-Gault es la ecuación sugerida para uso por la Administración de Fármacos y Alimentos para estudios de deterioro renal. Es común que la depuración de creatinina calculada por la fórmula de
30 Cockcroft-Gault se normalice para un área de superficie

corporal de 1.73 m². Por lo tanto, esta ecuación se puede expresar como la eGFR estimada en mL/min/1.73 m². El rango normal de la GFR, ajustado por área de superficie corporal, es de 100-130 mL/min/1.73 m² en los hombres y 90-120 mL/min/1.73 m² en mujeres menores de 40 años.

[00233] La gravedad de la enfermedad renal crónica se ha definido en seis etapas (véase también la Tabla 2): (Etapa 0) función renal normal - GFR por encima de 90 mL/min/1.73 m² y no proteinuria; (Etapa 1) - GFR por encima de 90 mL/min/1.73 m² con evidencia de daño renal; (Etapa 2) (leve) - GFR de 60 a 89 mL/min/1.73 m² con evidencia de daño renal; (Etapa 3) (moderado) - GFR de 30 a 59 mL/min/1.73 m²; (Etapa 4) (grave) - GFR de 15 a 29 mL/min/1.73 m²; (Etapa 5) insuficiencia renal - GFR menor de 15 mL/min/1.73 m². La Tabla 2 a continuación muestra las diversas etapas de la enfermedad renal con los niveles de FG correspondientes.

Tabla 2:

Estadio de enfermedad renal crónica	Nivel de GFR (mL/min/1.73 m ²)
Estadio 1 (normal)	≥ 90
Estadio 2 (leve)	60 - 89
Estadio 3 (moderado)	30 - 59
Estadio 4 (grave)	15 - 29
Estadio 5 (insuficiencia)	< 15

renal)	
--------	--

[00234] Dosificación, formulación y administración

[00235] Uno o más de los regímenes de dosificación descritos aquí son particularmente adecuados para pacientes con Fabry quienes tienen algún grado de insuficiencia renal. Varios estudios han investigado el uso de 150 mg de clorhidrato de migalastat cada dos días (QOD) en pacientes con Fabry. Un estudio fue un ensayo de 24 meses, incluyendo un periodo de doble ciego de 6 meses, controlado por placebo, en 67 pacientes no tratados previamente con ERT. Otro estudio fue un ensayo de 18 meses, controlado por principio activo en 57 pacientes tratados previamente con ERT con una extensión de etiqueta abierta de 12 meses (OLE). Ambos estudios incluyeron pacientes que tenían una tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) de $\geq 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$. Por consiguiente, ambos estudios incluyeron pacientes con Fabry con función renal normal así como pacientes con insuficiencia renal leve y moderada, pero ningún estudio incluyó pacientes con insuficiencia renal grave.

[00236] Los estudios de tratamiento con migalastat de pacientes con Fabry establecieron que 150 mg de clorhidrato de migalastat cada dos días ralentizaron la progresión de la enfermedad tal como se muestra mediante marcadores sustitutos.

[00237] Por tanto, 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.

[00238] La cantidad eficaz de migalastat o una sal del mismo puede estar en el rango entre aproximadamente 100 mg FBE y aproximadamente 150 mg FBE. Las dosis ejemplificativas incluyen aproximadamente 100 mg FBE, aproximadamente 105 mg FBE, aproximadamente 110 mg FBE, aproximadamente 115 mg FBE, aproximadamente 120 mg FBE, aproximadamente 123 mg FBE, aproximadamente 125 mg FBE, aproximadamente 130 mg FBE, aproximadamente 135 mg FBE, aproximadamente 140 mg FBE, aproximadamente 145 mg FBE o aproximadamente 150 mg FBE.

[00239] Nuevamente, 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 con una frecuencia de una vez 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.

[00240] En diferentes formas de realización, la cantidad eficaz es de aproximadamente 122 mg, aproximadamente 128 mg, aproximadamente 134 mg, aproximadamente 140 mg, aproximadamente 146 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 152 mg, aproximadamente 159 mg, aproximadamente 165 mg, aproximadamente 171 mg, aproximadamente 177 mg o aproximadamente 183 mg de clorhidrato de migalastat.

[00241] En consecuencia, en varias formas de realización, la terapia con migalastat incluye administrar 123 mg de FBE con una frecuencia de una vez cada dos días, tal como 150 mg de clorhidrato de migalastat cada dos días.

[00242] La administración de migalastat o sal de mismo puede efectuarse por un período de tiempo determinado. En una o más formas de realización, el migalastat o sal del mismo se administra durante un periodo de al menos 28 días, tal como al menos 30, 60 o 90 días o al menos 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 16, 20, 24, 30 o 36 meses o al menos 1, 2, 3, 4 o 5 años. En varias formas de realización, la terapia con migalastat es una terapia a 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 o 36 meses o por lo menos 1, 2, 3, 4 o 5 años.

[00243] Para la administración de migalastat o sal del mismo de acuerdo con la presente invención se lo puede incluir en una 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 mg de clorhidrato de migalastat o una dosis equivalente de migalastat o una sal del mismo distinta de la sal clorhidrato.

[00244] En algunas formas de realización, la PC (por ejemplo, migalastat o una sal del mismo) se administra por 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.

[00245] En una o más formas de realización, 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 cápsulas o de líquidos, o en una solución para inyecciones acuosa estéril. En otras formas de realización, se proporciona la PC en forma de 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.

[00246] 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 sílice); desintegrantes (por ejemplo, almidón de papa o almidón glicolado de sodio); o agentes humectantes (por ejemplo, laurilsulfatos de sodio). Estos comprimidos se pueden recubrir mediante métodos muy conocidos en la técnica. Los preparados líquidos para la administración oral pueden formularse como, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones, o pueden presentarse como un producto seco para su reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de usarlo. 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 de solución amortiguadora, 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.

[00247] 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 extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida de modo que pueda administrarse a través de una jeringa con facilidad. Debe ser estable en las condiciones de elaboración y almacenamiento, y debe preservarse contra la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El portador puede ser un disolvente o medio de dispersión que contenga, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol, y similares), mezclas apropiadas de los mismos y aceites vegetales. La fluidez adecuada se puede mantener, por ejemplo, utilizando un recubrimiento tal como lecitina, manteniendo el tamaño de partícula requerido en el caso de una dispersión y utilizando surfactantes. La prevención de la acción de microorganismos puede lograrse con varios agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, alcohol bencílico, ácido sórbico y similares. En muchos casos, será razonable incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares o cloruro de sodio. La absorción prolongada de las composiciones inyectables se puede provocar mediante el uso en las composiciones de agentes que demoran la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

[00248] 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 diferentes principios activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y los demás ingredientes necesarios de entre los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación preferidos son el secado al vacío y la técnica de liofilización, los cuales proporcionan un polvo del principio activo junto con cualquier ingrediente deseado adicional a partir de la solución estéril filtrada previamente de estos.

[00249] La formulación puede contener un excipiente. Los excipientes farmacéuticamente aceptables que se pueden incluir en la formulación son reguladores tales como regulador de citrato, regulador de fosfato, regulador de acetato, regulador de bicarbonato, aminoácidos, urea, alcoholes, ácido ascórbico y fosfolípidos; proteínas, tales como albúmina de suero, 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 otro aminoácidos; y lípidos. Los sistemas tamponadores para su uso con las formulaciones incluyen tampones citrato; acetato; bicarbonato; y fosfato. El tampón fosfato es una forma de realización preferida.

[00250] 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, intracerebral, intradérmica, intracraneal, intraespinal, intraventricular, intratecal, intracisternal, intracapsular, intrapulmonar, intranasal, transmucosa, transdérmica o por inhalación.

5 **[00251]** 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
10 reservorio que es externo (por ejemplo, una bolsa i.v.) o interno (por ejemplo, un implante bioerosionable).

[00252] Las formas de realización relacionadas con formulaciones farmacéuticas y la administración pueden combinarse con cualquiera de las otras formas de realización
15 de la invención, por ejemplo las formas de realización relacionadas con métodos para tratar pacientes con enfermedad de Fabry, métodos para tratar pacientes con enfermedad de Fabry no tratados previamente con ERT, métodos para reducir la GL-3 renal, métodos para estabilizar la
20 función renal, métodos para reducir los valores de LVM o LVMi, métodos para reducir los valores de liso-Gb₃ en el plasma y/o métodos para tratar síntomas gastrointestinales (por ejemplo, diarrea), métodos para potenciar α -Gal A en un
25 paciente con diagnóstico o que se sospecha que tiene enfermedad de Fabry, uso de una chaperona farmacológica para α -Gal A en la fabricación de un medicamento para tratar un paciente diagnosticado con la enfermedad de Fabry o a una chaperona farmacológica para α -Gal A para su uso para tratar 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.

[00253]

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 LSD 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).

[00254]

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.

[00255] Estabilización de la función renal

[00256] Los regímenes de dosificación descritos en la presente pueden estabilizar la función renal en pacientes con Fabry con grados variables de insuficiencia renal. En una o más realizaciones, a un paciente con Fabry que tiene insuficiencia renal se le administran de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 150 mg de FBE de migalastat o sal del mismo a una frecuencia de una vez cada dos días. En una o más realizaciones, al paciente se le administran 123 mg de FBE de migalastat o sal del mismo, tal como 123 mg de migalastat o 150 mg de clorhidrato de migalastat cada dos días. En una o más realizaciones, el paciente tiene insuficiencia renal leve o moderada. En realizaciones específicas, el paciente tiene insuficiencia renal leve. En otras realizaciones específicas, el paciente tiene insuficiencia renal moderada. El paciente puede haberse tratado previamente con ERT o no haberse tratado previamente con ERT.

[00257] La administración de migalastat puede efectuarse por un período de tiempo determinado. En una o más realizaciones, el migalastat se administra durante por lo menos 28 días, tal como por lo menos 30, 60 o 90 días o por lo menos 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 16, 20 o 24 meses o por lo menos 1, 2, 3, 4 o 5 años. En diversas realizaciones, la terapia con migalastat es terapia con migalastat a largo plazo de por lo menos 6 meses, tal como por lo menos 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 16, 20 o 24 meses o por lo menos 1, 2, 3, 4, o 5 años.

[00258] La terapia con migalastat puede reducir la disminución de la función renal para 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 proporciona un cambio anualizado en $\text{GFR}_{\text{CKD-EPI}}$ para un paciente que es mayor de (es decir, más positivo que) $-5.0 \text{ mL/min/1.73 m}^2/\text{año}$, tal como mayor de $-4.5, -4.0, -3.5, -3.0, -2.5, -2.0, -1.5, -1.0, -0.9, -0.8, -0.7, -0.6, -0.5, -0.4, -0.3, -0.2, -0.1$ o incluso mayor de $0 \text{ mL/min/1.73 m}^2/\text{año}$. En una o más formas de realización, la terapia con migalastat proporciona un cambio anualizado en $\text{mGFR}_{\text{iohexol}}$ para un paciente con más de $-5.0 \text{ mL/min/1.73 m}^2/\text{año}$, tal como mayor de $-4.5, -4.0, -3.5, -3.0, -2.5, -2.0, -1.5, -1.0, -0.9, -0.8, -0.7, -0.6, -0.5, -0.4, -0.3, -0.2, -0.1$ o incluso mayor de $0 \text{ mL/min/1.73 m}^2/\text{año}$. Por consiguiente, la terapia con migalastat puede reducir la disminución o incluso mejorar la función renal del paciente. Estos índices de cambio anualizados se pueden medir durante un período de tiempo específico, tal como durante 6 meses, 12 meses, 18 meses, 24 meses, 30 meses, 36 meses, 48 meses o 60 meses.

[00259]

La terapia con migalastat puede reducir la disminución en la función renal para un grupo de pacientes con Fabry, tales como subpoblaciones de pacientes con Fabry que tienen grados variables de insuficiencia renal. En una o más realizaciones, la terapia con migalastat proporciona una tasa anualizada media de cambio en $\text{eGFR}_{\text{CKD-EPI}}$ en pacientes con Fabry que tienen insuficiencia renal leve, moderada o grave que es mayor de $-5.0 \text{ mL/min/1.73 m}^2/\text{año}$, tal como mayor de $-4.5, -4.0, -3.5, -3.0, -2.5, -2.0, -1.5, -1.0, -0.9, -0.8, -0.7, -0.6, -0.5, -0.4, -0.3, -0.2, -0.1$ o incluso mayor de $0 \text{ mL/min/1.73 m}^2/\text{año}$. En una o más realizaciones, la terapia con migalastat proporciona una tasa anualizada media

de cambio en $\text{mGFR}_{\text{iohexol}}$ en pacientes que tienen insuficiencia renal leve, moderada o grave que es mayor de $-5.0 \text{ mL/min/1.73 m}^2/\text{año}$, tal como mayor de $-4.5, -4.0, -3.5, -3.0, -2.5, -2.0, -1.5, -1.0, -0.9, -0.8, -0.7, -0.6, -0.5, -0.4, -0.3, -0.2, -0.1$ o incluso mayor de $0 \text{ mL/min/1.73 m}^2/\text{año}$. Estas tasas anualizadas medias de cambio pueden medirse a lo largo de un periodo de tiempo específico, tal como a lo largo de 6 meses, 12 meses, 18 meses, 24 meses, 30 meses, 36 meses, 48 meses o 60 meses.

Masa ventricular izquierda

[00260] Los regímenes de dosificación que se describen en la presente pueden mejorar 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 $+8.0 \text{ g/m}^2/\text{año}$ (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.

[00261] La terapia con migalastat puede reducir el aumento del LVMi en un paciente con Fabry en comparación con el mismo 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/m^2 , tal como menor o igual a aproximadamente $-0.5, -1, -1.5, -2, -2.5, -3, -3.5, -4, -4.5, -5, -5.5, -6, -7, -8, -9, -10, -11, -12,$

-13, -14, -15, -16, -17, -18, -19 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, 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. En una o más realizaciones, el paciente tiene insuficiencia renal leve o moderada. En realizaciones específicas, el paciente tiene insuficiencia renal leve. En otras realizaciones específicas, el paciente tiene insuficiencia renal moderada. El paciente puede haberse tratado previamente con ERT o no haberse tratado previamente con ERT.

[00262] 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 diversas realizaciones, la disminución promedio en el grupo de pacientes tratados previamente con ERT tras 18 meses de administración de migalastat o una sal del mismo es de al menos aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 g/m².

[00263] En una o más realizaciones, la terapia con migalastat proporciona una disminución promedio de LVMi en un grupo de pacientes tratados previamente con ERT que tienen insuficiencia renal moderada de por lo menos aproximadamente 1 g/m² tras 18 meses de administración de migalastat o una sal del mismo. En diversas realizaciones, la disminución promedio en el grupo de pacientes tratados previamente con ERT tras 18 meses de administración de migalastat o una sal

del mismo es de al menos aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 g/m².

[00264] 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 24 meses de administración de migalastat o una sal del mismo. En diversas realizaciones, la disminución promedio en el grupo de pacientes no tratados previamente con ERT tras 24 meses de administración de migalastat o una sal del mismo es de al menos aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 g/m².

[00265] En una o más realizaciones, la terapia con migalastat proporciona una disminución promedio de LVMi en un grupo de pacientes no tratados previamente con ERT que tienen insuficiencia renal moderada de por lo menos aproximadamente 1 g/m² tras 24 meses de administración de migalastat o una sal del mismo. En diversas realizaciones, la disminución promedio en el grupo de pacientes no tratados previamente con ERT tras 24 meses de administración de migalastat o una sal del mismo es de al menos aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 g/m².

[00266] La referencia a lo largo de esta especificación a "una realización", "ciertas realizaciones", "diversas realizaciones", "una o más realizaciones" o "una realización" significa que un rasgo, estructura, material o característica descrita en relación con la realización se incluye en por lo menos una realización de la invención. Por lo tanto, las apariciones de las frases tales como "en una o más realizaciones," "en ciertas realizaciones", "en diversas realizaciones", "en una realización" o "en una

realización" en diversos lugares en toda esta especificación no están necesariamente refiriéndose a la misma realización de la invención. Además, los rasgos, estructuras, materiales o características particulares se pueden combinar de cualquier forma adecuada en una o más realizaciones.

[00267] Aunque la invención se ha descrito en la presente haciendo referencia a realizaciones particulares, se debe sobreentender que estas realizaciones son meramente ilustrativas de los principios y aplicaciones de la presente invención. Será evidente para los expertos en la técnica que se pueden realizar varias modificaciones y variaciones en el método y el aparato de la presente invención sin alejarse de la naturaleza y el alcance de la invención. De este modo, se pretende que la presente invención incluya modificaciones y variaciones que se encuentren dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas y sus equivalentes.

[00268] Las patentes, solicitudes de patente, publicaciones, descripciones de productos, y protocolos se citan a lo largo de esta solicitud, cuyas divulgaciones se incorporan a la presente a modo de referencia en su totalidad para todos los fines.

EJEMPLOS

[00269] Ejemplo 1: Farmacocinética de Migalastat en pacientes sin Fabry con insuficiencia renal

[00270] Se realizó un ensayo clínico para estudiar la farmacocinética y seguridad de HCl de migalastat en sujetos no Fabry con insuficiencia renal. Una dosis única de 150 mg de HCl de migalastat se administró a sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y grave, y la función renal normal. La eGFR se estimó por la ecuación de Cockcroft-

Gault por la Guía de la FDA para los estudios de insuficiencia renal.

[00271] Los voluntarios se inscribieron en dos cohortes estratificados para la función renal calculada utilizando la ecuación de Cockcroft-Gault para la depuración de creatinina (CL_{CR}). Los sujetos fueron asignados a los grupos con base en un CL_{CR} previsto en el cribado que se calcula utilizando la ecuación de Cockcroft-Gault. Para cada sujeto, los siguientes parámetros de PK de migalastat en plasma se determinaron mediante análisis no compartimental con software WinNonlin® (Pharsight Corporation, Versión 5.2).

C_{max} concentración máxima observada

t_{max} tiempo hasta concentración máxima

AUC_{0-t} área bajo la curva de concentración-tiempo a partir de hora 0 hasta la última concentración medible, calculada utilizando la regla trapezoidal lineal para concentraciones crecientes y la regla logarítmica para concentraciones decrecientes

$AUC_{0-\infty}$ área bajo la curva de concentración-tiempo extrapolada hasta al infinito, calculada utilizando la fórmula:

$$AUC_{0-\infty} = AUC_{0-t} + C_t / \lambda_z$$

donde C_t es la última concentración medible y λ_z es la constante de velocidad de eliminación terminal aparente

λ_z constante de velocidad de eliminación terminal aparente, donde λ_z es la magnitud de la pendiente de la regresión lineal de la concentración logarítmica contra el perfil del tiempo durante la fase terminal

$t_{1/2}$ vida media de eliminación terminal aparente (cuando sea posible), donde

$$t_{1/2} = (\ln 2) / \lambda_z$$

CL/F depuración oral, calculado como dosis/AUC_{0-∞}

5 Vd/F volumen oral de distribución, calculada como dosis/AUC_{0-∞}· λ_z

C₄₈ concentración a las 48 horas después de dosis

[00272] Los parámetros farmacocinéticos determinados fueron: área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC) desde el tiempo cero hasta la última concentración medible después de la dosis (AUC_{0-t}) y extrapolarse hasta el infinito (AUC_{0-∞}), concentración observada máxima (C_{max}), tiempo hasta C_{max} (t_{max}), concentración a las 48 horas después de la dosis (C₄₈), semivida de eliminación terminal ($t_{1/2}$), depuración oral (CL/F) y constante de velocidad de eliminación terminal aparente (λ_z).

10

15

[00273] Los sujetos de estudio fueron definidos como que tiene insuficiencia renal si la depuración de creatinina (CL_{CR}) fue de menos de 90 mL/min (es decir CL_{CR} <90 mL/min) como se determinó utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault. Los sujetos se agruparon de acuerdo con el grado de disfunción renal: leve (CL_{CR} ≥60 y <90 mL/min), moderado (CL_{CR} ≥30 y <60 mL/min) o grave (CL_{CR} ≥15 y <30 mL/min)

20

[00274] Las farmacocinéticas de migalastat en plasma y orina se han estudiado en voluntarios sanos y pacientes con Fabry con función renal levemente afectada a normal. En los estudios de dosis única, el migalastat tenía una tasa moderada de absorción que alcanzó concentraciones máximas en aproximadamente 3 horas (rango, de 1 a 6 horas) después de administración oral sobre el rango de dosis estudiado. Los

25

30

valores medios de $C_{\max}$ y AUC_{0-t} aumentan de una manera proporcional a la dosis después de dosis orales de 75 mg a 1250 mg de migalastat. Las vidas medias de eliminación media ($t_{1/2}$) variaron de 3.04 a 4.79 horas. Los porcentajes medios de la dosis recuperada en la orina de dosis evaluadas en el estudio de la dosis única ascendente (SAD) fueron 32.2%, 43.0%, 49.3% y 48.5% para grupos de dosis de 25 mg, 75 mg, 225 mg, y 675 mg, respectivamente. En estudios de dosis múltiples ascendentes, sólo se observó acumulación mínima de migalastat en plasma. En un estudio TQT, el migalastat fue negativo para efecto sobre la repolarización cardiaca en dosis únicas de 150 mg y 1250 mg dosis (Johnson et al., Clin Pharmacol Drug Dev. Abril de 2013, 2 (2): 120-32).

[00275] En este estudio de insuficiencia renal con dosis única realizado en sujetos no Fabry, las concentraciones en plasma de dosis única de HCl de migalastat de 150 mg aumentó con el aumento del grado de insuficiencia renal en comparación con sujetos con función renal normal. Después de una dosis oral única de 150 mg de HCl de migalastat, significa que la $AUC_{0-\infty}$ de migalastat en plasma aumentó en los sujetos con insuficiencia renal leve, moderada o grave por 1.2 veces, 1.8 veces, y 4.5 veces, respectivamente, en comparación con sujetos de control sanos. Los aumentos de valores $AUC_{0-\infty}$ de migalastat en plasma fueron estadísticamente significativos en sujetos con insuficiencia renal moderada o grave, pero no en sujetos con insuficiencia renal leve después de administración de dosis única en comparación con los sujetos con función renal normal. El migalastat $t_{\max}$ se retrasó ligeramente en el grupo grave; $C_{\max}$ no se aumentó a través de cualquiera de los

grupos después de una dosis oral única de HCl de migalastat de 150 mg en sujetos con diferentes grados de insuficiencia renal en comparación con sujetos de control sanos. Los niveles de migalastat C_{48} en plasma se elevaron en los sujetos con insuficiencia renal moderada (predominantemente de sujetos con $CrCl < 50$ mL/min) y grave en comparación con sujetos de control sanos. La $t_{1/2}$ de migalastat en plasma aumentó a medida que el grado de insuficiencia renal aumento (media aritmética [min, max: 6.4 [3.66, 9.47], 7.7 [3.81, 13.8], 22.2 [6.74, 48.3], y 32.3 [24.6, 48.0] h) en sujetos con función renal normal y aquellos con insuficiencia renal leve, moderada o grave, respectivamente. La CL/F media disminuyó con el aumento del grado de falla renal y varió de 12.1 a 2.7 L/h de insuficiencia renal leve a grave (Johnson et al., American College of Clinical Pharmacology 4.4 (2015): 256-261).

[00276] La depuración de migalastat disminuyó con el aumento de insuficiencia renal, lo que resulta en aumentos de HCl de migalastat en plasma $t_{1/2}$, $AUC_{0-\infty}$, y C_{48} en comparación con sujetos con función renal normal. La incidencia de eventos adversos fue comparable en todos los grupos de función renal.

[00277] Después de una dosis oral única de 150 mg de HCl de migalastat aumenta la exposición en plasma (expresado como AUC_{0-t}) cuando aumente el grado de insuficiencia renal. La Figura 1A muestra un aumento en valores AUC_{0-t} cuando se reducen valores CL_{CR} . La Figura 1B muestra los perfiles de concentración de migalastat-tiempo en plasma (SE) medio para cada grupo de función renal. Los valores BLQ se introdujeron como cero y se incluyen en el cálculo de las medias.

[00278] Como se demuestra en la Figura 1C, cuando la insuficiencia renal empeora, aumentan los valores AUC_{0-t} de migalastat en plasma de una manera no lineal. Los resultados demostraron que, cuando la insuficiencia renal empeoró, disminuyó la depuración de migalastat plasma, lo que resulta en $t_{1/2}$ prolongado, los valores C_{48} más altos, y una mayor exposición en plasma total ($AUC_{0-\infty}$), en particular en sujetos con insuficiencia renal grave. El migalastat se excreta principalmente sin cambios en la orina. Por lo tanto, un aumento en la exposición de migalastat en plasma es consistente con el empeoramiento de insuficiencia renal.

[00279] Conclusiones: La depuración de migalastat en plasma disminuye a medida que aumenta al grado de deterioro renal.

[00280] Un resumen de los resultados de PK se muestran en la Tabla 3 a continuación.

Tabla 3

PK		Grupo de función renal			
Parámetro	Unidades	Normal (N = 8)	Leve (N = 8)	Moderada (N = 8)	Grave (N = 8)
AUC_{0-t}	(ng · h/mL)	12306 (27.9)	14389 (31.1)	22126 (42.8)	53070 (27.0)
$AUC_{0-\infty}$	(ng · h/mL)	12397 (27.7)	14536 (30.7)	22460 (42.2)	56154 (24.9)
$C_{m\acute{a}x}$	(ng/mL)	2100 (26.0)	2191 (28.8)	1868 (32.1)	2078 (45.5)
$t_{m\acute{a}x}$	(h)	2.50 (1.50, 3.00)	2.50 (1.50, 4.00)	3.00 (1.50, 4.00)	4.27 (3.00, 8.00)

$t_{1/2}$	(h)	6.42 (1.93)	7.66 (3.02)	22.2 (14.2)	32.3 (7.35)
CL/F	(l/h)	12.1 (27.7)	10.3 (30.7)	6.68 (42.2)	2.67 (24.9)
C_{48}	(ng/mL)	5.70 (3.63)	9.34 (7.57)	64.5 (68.1)	334 (126)

Ejemplo 2: Múltiples simulaciones de dosis en sujetos con insuficiencia renal

[00281] En el estudio de insuficiencia renal del Ejemplo 1, se observaron aumentos consistentes en el área bajo la curva (AUC) y la concentración mínima de migalastat a las 48 horas de dosis posterior después de dosificación QOD (C_{48}) de 2 a 4 veces en eGFR valores ≤ 35 mL/min en relación con los sujetos con función renal normal.

[00282] Una población PK modelo fue desarrollada para predecir la exposición y el tiempo por encima de IC_{50} en pacientes con Fabry con diversos grados de insuficiencia renal. Este ejemplo proporciona simulaciones por ordenador de dosificación de sujetos por insuficiencia renal del Ejemplo 1. El supuesto clave fue la exposición caracterizada en sujetos sin Fabry con insuficiencia renal es la misma que en pacientes con Fabry con insuficiencia renal. El programa de software fue WinNonlin versión 5.2 o superior. Las condiciones del modelo se describen a continuación. 11 sujetos que tenían $eGFR_{Cockcroft-Gault}$ ajustado a BSA ≤ 35 mL/min/1.73 m² se incluyeron en el ejercicio de modelado; 3 tenían insuficiencia renal moderada, pero tenían ≥ 30 mL/min/1.73 m² y ≤ 35 mL/min/1.73 m², y 8 tenían ≥ 14 mL/min/1.73 m² y < 30 mL/min/1.73 m². El estado estacionario se asumió por la séptima dosis.

[00283] Un modelo de 2 compartimientos se utilizó para estimar V_d y las constantes de velocidad de eliminación a partir de datos de una sola dosis. Estas estimaciones se introducen en cada régimen de simulación de dosis molecular.

[00284] La Figura 2 muestra las gráficas de simulación media para el régimen de dosificación de 150 mg de migalastat HCl QOD. La Tabla 4 a continuación muestra las exposiciones y proporciones de acumulación.

[00285] La Figura 3 muestra AUC frente a C_{48} del Ejemplo 1. Esta gráfica de barras proporciona una correlación visual de concentración de AUC a C_{48} a través de todos los niveles de la función renal, y demuestra que los dos valores se correlacionan bien visualmente.

Tabla 4

Sujeto	Grupo de función renal	BSA-Adj eGFR- Cockcroft- Gault (mL/min/1.73m ²)	AUC _{0-48h}	R _{ac48h}
1	Moderado (≥ 30 - ≤ 35)	35.3	31920	1.12
2	Moderado (≥ 30 - ≤ 35)	35.0	35320	1.17
3	Moderado (≥ 30 - ≤ 35)	32.2	17507	1.12
4	Grave (< 30)	18.4	59178	1.42
5	Grave (< 30)	17.0	44124	1.21
6	Grave (< 30)	20.6	37409	1.28
7	Grave (< 30)	15.8	41687	1.54
8	Grave (< 30)	21.9	45790	1.29
9	Grave (< 30)	29.3	56331	1.17
10	Grave (< 30)	14.4	23732	1.45
11	Grave (< 30)	24.4	39012	1.26
Media geométrica		22.9	37256	1.27
CV%		33.8	33.4	11.1

Ejemplo 3: Farmacocinética de Migalastat en pacientes con Fabry con insuficiencia renal

[00286] El modelado por ordenador anterior proporciona escenarios para la exposición de migalastat en plasma, pero no tiene en cuenta la insuficiencia renal en pacientes con Fabry. Es decir, los datos no incluye el componente farmacodinámico (plasma liso-GB₃). Por lo tanto, se evaluaron dos pacientes con Fabry con insuficiencia renal. Un paciente (P1) tenía insuficiencia renal moderada, mientras que el otro paciente (P2) tenía insuficiencia renal grave. La tabla 5 a continuación muestra la concentración de migalastat en plasma para P1 en comparación con un estudio de pacientes con Fabry no tratados previamente con ERT y sujetos con deficiencias moderadas del estudio de insuficiencia renal del ejemplo 1. Se presentan dos conjuntos de mediciones de la concentración de migalastat tomadas con 6 meses de diferencia, y el paciente había sido tratado previamente con migalastat. La Tabla 6 muestra información similar para P2, excepto en comparación con los pacientes severamente deteriorados del estudio de la insuficiencia renal de estudio del Ejemplo 1. El estudio sin tratamiento previo con ERT se llevó a cabo en pacientes con Fabry con mutaciones susceptibles donde la población PK se realizó a partir de muestras de sangre escasas. La comparación con los resultados del estudio sin tratamiento previo con ERT permite la comparación de PK en población de Fabry con sobre todo pacientes normales, pero algunos pacientes con Fabry leve y algunos moderadamente deteriorados. Ninguno de los pacientes del estudio sin tratamiento previo con ERT tenía

insuficiencia renal grave debido a que estos pacientes fueron excluidos del estudio.

Tabla 5

Hora Nominal	Tiempo (h)	Conc. de migala- stat (ng/mL)	Conc. de migalastat 6 meses después (ng/mL)	Comparación con la PK del estudio sin tratamiento previo con ERT	Comparación con deficiencia moderada del ejemplo 1
0	Antes de la dosis	19.9	36.4	8.70	64.5 (105.6%)
3	3 horas después	1620	2160	1180 (31.0%)	1868 (29.7%)
24	24 horas después	168	211	-	239 (85.1%)
48	48 horas después	41.8	62.4	8.70	64.5 (105.6%)

Tabla 6

Hora Nomi nal	Tiempo Texto	Ocasión	Concentración con migalastat (ng/mL)	Comparación con la PPK del estudio sin tratamiento previo con ERT	Comparación con deficiencia grave del ejemplo 1
---------------------	-----------------	---------	---	---	---

2	2h	1	564	-	1549 (59.3%)
48	48h	1	322	8.70	334 (38.2%)
24	24h	2	569	-	770 (26.5%)
48	48h	2	260	8.70	334 (38.2%)

[00287] Como se ve de la Tabla 5, la concentración C_{48} , aunque aumenta en un 49%, sigue siendo similar a la de los sujetos no Fabry del Ejemplo 1 con insuficiencia renal moderada. C_{max} se ha incrementado en 33%, pero sigue siendo similar al del Ejemplo 1. C_{24} es similar al Ejemplo 1 para insuficiencia renal moderada. $eGFR_{MDRD}$ también permanece dentro del rango de deterioro moderado (32 mL/min).

[00288] Los porcentajes en paréntesis son coeficientes de variación, que son relativamente altos, lo que corresponde a la variabilidad en las concentraciones de tiempo 0h o 48h. Este resultado se debe probablemente al hecho de que la mitad de los sujetos del Ejemplo 1 con insuficiencia renal moderada tenía bajas concentraciones y la mitad de ellas altas concentraciones.

[00289] Las concentraciones a las 48 horas son mayores que a las 0 horas para P1 (tercera y cuarta columnas), pero para una persona con deterioro moderado del Ejemplo 1, la concentración a las 48 horas es la misma que a las 0 horas. Esto se debe a que las muestras de sangre separadas se tomaron en los tiempos 0 y 48 en P1. Sin embargo, las salidas de simulación de modelado de dosis repetidas a

partir de datos de una sola dosis se utilizaron en el Ejemplo 1, por lo tanto, los valores son uno en el mismo.

[00290] Pueden observarse tendencias similares a partir de la Tabla 6. En consecuencia, las Tablas 5 y 6 confirman la farmacocinética similar de migalastat en Fabry y pacientes no Fabry que tienen insuficiencia renal similar.

[00291] La figura 4 muestra las concentraciones en plasma mínimas de migalastat de los pacientes con Fabry (C₄₈) versus el estudio de insuficiencia renal del ejemplo 1. La Figura 5 muestra las exposiciones de estudio de deficiencia renal media (SD) frente a paciente con Fabry estimados AUC. Como se ve en la figura, P1 y P2 siguieron la tendencia general de los resultados del estudio insuficiencia renal en pacientes sin Fabry.

[00292] La Tabla 7 a continuación muestra la liso-GB₃/eGFR para P1.

Tabla 7

<u>Visitas</u>	<u>Liso-Gb₃</u> <u>(nM/L)</u>	<u>eGFR (MDRD),</u> <u>IDMS</u> <u>trazable</u>
Visita a los 18 meses	11.1	42
Visita a los 24 meses	13.1	37
Visita a los 30 meses	10.8	No disponible
Visita a los 34 meses	9.3	32

[00293] A pesar de la continua disminución de la función renal a eGFR de 32 mL/min/1.73 m², liso-GB₃ en plasma no ha mostrado cambios clínicamente relevantes de visitas anteriores, y las concentraciones en plasma de migalastat son similares a aquellas observadas en pacientes no Fabry con insuficiencia renal moderada.

[00294] Este estudio demuestra que la insuficiencia renal y las tendencias farmacocinéticas en pacientes con Fabry se correlaciona con las tendencias de los pacientes no Fabry.

Ejemplo 4: Las simulaciones adicionales sobre sujetos con insuficiencia renal

[00295] Este ejemplo proporciona simulaciones adicionales informáticas de dosificación de migalastat de los sujetos con insuficiencia renal del Ejemplo 1.

[00296] Las Figuras 6A-D muestran mediana simulada y concentración de migalastat observada frente al tiempo en sujetos normales, con insuficiencia renal grave, leve y moderada, respectivamente; La Tabla 8 a continuación muestra los datos:

Tabla 8

Función de Grupo Renal (CL _{CR} intervalo mL/min), N	C_{max}^a (ng/mL)	AUC_{0-∞}^a (hr*ng/mL)	Razón de AUC	t_{1/2}^c (hr)
Normal (≥90), 8	2270 (3 7.6)	12808 (3 1.3)	–	6.2 (1. 6)
Leve (≥60-<90), 8	2278 (2 2.5)	15359 (2 5.2)	1.2	8.0 (2. 8)

Moderado (≥ 30 - < 60), 8	2058 (4 7.1)	23897 (3 8.9)	1.9	23.0 (1 3.3)
Grave (< 30), 4	2122 (2 9.1)	61208 (2 3.1)	4.8	32.5 (2. 4)

a Media geométrica (CV%)

c media (SD)

[00297] Las Figuras 7A-D muestran $C_{\max}$, AUC, $C_{\min}$ y C_{48} simuladas, respectivamente, para sujetos normales, con insuficiencia renal leve, moderada y grave;

[00298] Figuras 8A-D muestran la predicción de estado estacionario para QOD. La línea discontinua es el valor medio del estudio QT. Las Figuras 9A-D muestran $C_{\max}$, AUC, $C_{\min}$ y C_{48} , respectivamente, para la misma simulación.

Ejemplo 5: Resultados clínicos de la terapia con Migalastat en pacientes con Fabry con insuficiencia renal y/o proteinuria elevada

[00299] Tal como se describió anteriormente, se realizaron varios estudios usando 150 mg de clorhidrato de migalastat cada dos días (QOD) en pacientes con Fabry. Un estudio fue un ensayo de 24 meses, incluyendo un periodo de doble ciego de 6 meses, controlado por placebo, en 67 pacientes no tratados previamente con ERT. El otro estudio fue un ensayo de 18 meses, controlado por principio activo en 57 pacientes tratados previamente con ERT con una extensión de etiqueta abierta de 12 meses (OLE). Tanto los estudios con tratamiento previo con ERT como sin tratamiento previo con ERT incluyeron pacientes con Fabry que tenían una eGFR de ≥ 30 mL/min/1.73m². Los diseños de estudio para estos estudios se muestran en las Figuras 10A-B.

[00300] En el estudio con tratamiento previo con ERT, los parámetros de eficacia primaria fueron los cambios anualizados ($\text{mL/min/1.73m}^2/\text{año}$) desde el nivel inicial hasta 18 meses GFR medida usando depuración de iohexol ($\text{mGFR}_{\text{iohexol}}$) y eGFR usando la fórmula de Colaboración de Epidemiología de Enfermedad Renal Crónica (CKD-EPI) ($\text{eGFR}_{\text{CKD-EPI}}$). También se calculó el cambio anualizado en eGFR que utiliza la Modificación de la Dieta en Enfermedad Renal ($\text{eGFR}_{\text{MDRD}}$).

[00301] En el estudio sin tratamiento previo con ERT, el parámetro de eficacia primaria fue inclusiones de GL-3 por capilaridad intersticial de riñón. También se evaluó la función renal mediante $\text{mGFR}_{\text{iohexol}}$, $\text{eGFR}_{\text{CKD-EPI}}$ y $\text{eGFR}_{\text{MDRD}}$.

[00302] Un análisis *a posteriori* de datos del estudio sin tratamiento previo con ERT examinó la tasa anualizada de cambio de $\text{eGFR}_{\text{CKD-EPI}}$ en subgrupos basándose en eGFR en el nivel inicial para pacientes susceptibles con insuficiencia renal moderada (de 30 a $<60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$), insuficiencia renal leve (de 60 a $<90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) función renal normal ($\geq 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$). La tasa anualizada de cambio de $\text{eGFR}_{\text{CKD-EPI}}$ desde el nivel inicial hasta 18/24 meses se muestra en la Figura 11. Tal como puede observarse a partir de la Figura 11, los pacientes con insuficiencia renal moderada tenían una tasa anualizada de cambio media $\pm$ EEM de $\text{eGFR}_{\text{CKD-EPI}}$ de $-0.7 \pm 3.97 \text{ mL/min/1.73 m}^2/\text{año}$, los pacientes con insuficiencia renal leve tenían una tasa anualizada media de cambio de $\text{eGFR}_{\text{CKD-EPI}}$ de $-0.8 \pm 1.01 \text{ mL/min/1.73 m}^2/\text{año}$ y los pacientes con función renal normal tenían una tasa anualizada media de cambio de $\text{eGFR}_{\text{CKD-EPI}}$ de $0.2 \pm 0.90 \text{ mL/min/1.73 m}^2/\text{año}$. Estos datos muestran que se observó una estabilización de la

función renal con tratamiento con migalastat independientemente de eGFR de nivel inicial.

[00303]

Un análisis *a posteriori* de datos del estudio con tratamiento previo con ERT examinó la tasa anualizada de cambio de eGFR_{CKD-EPI} y mGFR_{iohexol} en subgrupos basándose en eGFR en el nivel inicial para pacientes con insuficiencia renal leve/moderada (de 30 a <90 mL/min/1.73 m²) y función renal normal (≥90 mL/min/1.73 m²). Las tasas anualizadas de cambio desde el nivel inicial hasta los 18 meses para pacientes con terapia con migalastat (pacientes con mutaciones susceptibles) y ERT se muestran en las Figuras 12A-B para eGFR_{CKD-EPI} y mGFR_{iohexol}, respectivamente. Tal como puede observarse a partir de la Figura 12A, los pacientes con función renal normal tenían una tasa anualizada media de cambio de eGFR_{CKD-EPI} de -0.4 mL/min/1.73 m²/año con terapia con migalastat y de -1.03 mL/min/1.73 m²/año con ERT. Los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada tenían una tasa anualizada media de cambio de eGFR_{CKD-EPI} de -3.33 mL/min/1.73 m²/año con terapia con migalastat y de -9.05 mL/min/1.73 m²/año con ERT. Tal como puede observarse a partir de la Figura 12B, los pacientes con función renal normal tenían una tasa anualizada media de cambio de mGFR_{iohexol} de -4.35 mL/min/1.73 m²/año con terapia con migalastat y de -3.24 mL/min/1.73 m²/año con ERT. Los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada tenían una tasa anualizada media de cambio de mGFR_{iohexol} de -3.51 mL/min/1.73 m²/año con terapia con migalastat y de -7.96 mL/min/1.73 m²/año con ERT. Estos datos muestran que la terapia con migalastat y ERT tenían efectos favorables

comparables sobre la función renal usando ambos métodos de GFR.

[00304] Otro análisis a posteriori de datos del estudio sin tratamiento previo con ERT examinó la tasa anualizada de cambio de $eGFR_{CKD-EPI}$ en subgrupos basándose en $eGFR$ en el nivel inicial para pacientes con insuficiencia renal moderada (de 30 a <60 mL/min/1.73 m²), insuficiencia renal leve (de 60 a <90 mL/min/1.73 m²) función renal normal (≥ 90 mL/min/1.73 m²). Las tasas anualizadas de cambio desde el nivel inicial hasta los 18 meses para pacientes con terapia con migalastat (pacientes con mutaciones susceptibles) y ERT se muestran en la Figura 13. Tal como puede observarse a partir de la Figura 13, los pacientes con función renal normal tenían una tasa anualizada media de cambio de $eGFR_{CKD-EPI}$ de -2.0 ± 0.57 mL/min/1.73 m²/año con terapia con migalastat y de -2.1 ± 1.60 mL/min/1.73 m²/año con ERT. Los pacientes con insuficiencia renal leve tenían una tasa anualizada de cambio media $\pm$ EE de $eGFR_{CKD-EPI}$ de -0.2 ± 1.25 mL/min/1.73 m²/año con terapia con migalastat y de -7.3 ± 6.01 mL/min/1.73 m²/año con ERT. Los pacientes con insuficiencia renal moderada tenían una tasa anualizada de cambio media $\pm$ EE de $eGFR_{CKD-EPI}$ de -4.5 ± 2.68 mL/min/1.73 m²/año con terapia con migalastat y de 1.3 mL/min/1.73 m²/año con ERT. Estos datos muestran que migalastat estabilizó la función renal independientemente de si el paciente tenía función renal normal o insuficiencia renal leve. Aunque el número de pacientes con insuficiencia renal moderada incluidos en este análisis es de dos (en comparación con tres para el estudio sin tratamiento previo con ERT), los

datos apoyan la eficacia de migalastat cuando se administra a pacientes con alguna forma de insuficiencia renal.

[00305] Un análisis adicional de datos de estos estudios examinó un cambio anualizado en $eGFR_{CKD-EPI}$, LVMi, actividad de α -Gal A de WBC y niveles de liso-Gb₃ en plasma basándose en la función renal en el nivel inicial. Los resultados para cada subgrupo renal se muestran en la tabla 9 a continuación con los subgrupos del estudio sin tratamiento previo con ERT basados en $eGFR_{MDRD}$ y los subgrupos del estudio con tratamiento previo con ERT basados en mGFRiohexol.

Tabla 9

Tratamiento	Subgrupo renal	Cambio desde el nivel inicial, media $\pm$ EE [n]			
	Cambio anualizado en $eGFR_{CKD-EPI}$ mL/min/1.73 m ²	LVMi, g/m ²	Actividad de α -Gal A de WBC, 4MU/h/mg (varones solo)	liso-Gb ₃ en plasma, nmol/L (DE en lugar de EE)	
No tratados con ERT					
Migalastat $\rightarrow$ Migalastat 0-24 meses	De 30 a <60	+3.2 $\pm$ 1.1 [2]	-5.5 $\pm$ 10.0 [2]	+1.4 [1]	-29.0 (41.5) [2]
	≥ 60	-0.7 $\pm$ 0.6 [20]	-9.2 $\pm$ 5.8	+1.6 $\pm$ 1.5	-7.7 (24.5)

			[14]	[3]	[14]
Placebo→ Migalastat 6-24 meses	De 30 a <60	-2.8 ± 2.8 [2]	-21.0 ±14.1 [2]	+4.0 ±3.0 [2]	—
	≥60	+0.1 ± 0.7 [17]	-3.2 ±5.6 [10]	+5.2 1.4 [5]	-20.0 (28.7) [13]
Tratados con ERT					
Migalastat 0-18 meses	De 30 a <60	-4.2 ± 2.7 [2]	-10.2 ±2.4 [2]	+4.6 ±2.3 [2]	+0.5 (0.6) [3]
	≥60	-0.4 ± 0.8 [32]	-4.8 ±2.3 [24]	+5.5 ±1.4 [12]	1.9 (5.8) [28]

[00306] Tal como puede observarse a partir de la tabla 9, en el estudio sin tratamiento previo con ERT, liso-Gb3 en plasma y LVMi disminuyeron y la actividad de α -Gal A de WBC aumentó con migalastat en el mes 24 en ambos subgrupos renales. Además, independientemente de la función renal, en el estudio sin tratamiento previo con ERT, hubo una reducción en las inclusiones de GL-3 en capilares intersticiales de riñón desde el mes 6 con migalastat (eGFR <60 mL/min/1.73 m², -0.39, n=3; eGFR ≥60 mL/min/1.73 m², -0.30, n=22) pero no placebo (<60, 0.04, n=2; ≥60, 0.07, n=18). La tabla 9 también muestra que, en el estudio con tratamiento previo con ERT, LVMi disminuyó, la actividad de α -Gal A de WBC aumentó y liso-Gb3 permaneció bajo y estable durante 18 meses de tratamiento con migalastat en ambos subgrupos renales. La Tabla 9 también muestra que la función renal estaba estabilizada en pacientes con una eGFR inicial ≥ 60

mL/min/1.73 m² tanto en el estudio sin tratamiento previo con ERT como en el estudio con tratamiento previo con ERT. Estos datos apoyan adicionalmente la eficacia de migalastat cuando se administra a pacientes con alguna forma de insuficiencia renal.

[00307] Además de los estudios descritos anteriormente, otros pacientes también recibieron terapia con migalastat en otros estudios tales como estudios de hallazgo de la dosis y/o estudios de extensión a largo plazo. Los pacientes que completaron algunos de los estudios podrían elegirse para continuar con migalastat HCl 150 mg de etiqueta abierta cada dos días en un estudio de extensión diferenciado.

[00308] 12 pacientes que completaron múltiples estudios se analizaron adicionalmente. Se usó regresión lineal para calcular la tasa anualizada de cambio en eGFR_{CKD-EPI} desde el nivel inicial. En el momento de este análisis, el tiempo medio con migalastat para estos 12 pacientes era de 8.2 (desviación estándar [DE], 0.83) años, la mediana del tiempo con tratamiento era de 8.4 (intervalo, 6.3-9.3) años, y 11 pacientes recibieron migalastat HCl 150 mg QOD durante ≥17 meses. La demografía de nivel inicial para estos 12 pacientes se muestra en la tabla 10 a continuación:

Tabla 10

Paciente	Edad (años)	Sexo	eGFR (mL/min/1.73 m ²)
1	37	M	100.9
2	39	M	114.4
3	42	M	87.1

4	49	M	84.4
5	24	M	126.2
6	39	M	121.7
7	55	M	92.0
8	47	M	135.7
9	62	F	90.1
10	59	F	76.4
11	36	F	100.6
12	43	F	116.0
Media (DE)	44.3 (10.7)	--	103.8 (18.7)
Mediana (mín, máx)	42.5 (24, 62)	--	100.8 (76, 136)

[00309] El cambio anualizado en $\text{eGFR}_{\text{CKD-EPI}}$ para estos pacientes se muestra en la tabla 11 a continuación:

Tabla 11

Paciente	Tasa anualizada de cambio en $\text{eGFR}_{\text{CKD-EPI}}$, $\text{mL/min/1.72 m}^2 \text{ a}$
1	-0.853
2	0.584
3	-2.838
4	0.488
5	0.001
6	-2.179
7	-0.704
8	-1.09
9	-0.443
10	0.219

11	-0.342
12	-0.871
Media (IC del 95%)	-0.67 (-1.32, -0.02)

^aIncluye toda la duración del tratamiento con migalastat, incluyendo periodos en los que los pacientes recibieron diversos regímenes de dosificación de migalastat y periodos en los que los pacientes recibieron migalastat HCl 150 mg cada dos días

[00310] Tal como puede observarse a partir de la Tabla 11, entre estos 12 pacientes, la función renal permaneció estable (cambio medio anualizado en $eGFR_{CKD-EPI}$, -0.67 mL/min/1.72 m² [IC del 95% -1.32, -0.02]) durante todo el periodo de tratamiento con migalastat (exposición media, 8.2 años). La función renal también permaneció estable (cambio medio anualizado en $eGFR_{CKD-EPI}$, 0.24 mL/min/1.72 m² [IC del 95% CI -1.7, 2.2]) en un análisis de los 11 pacientes que recibieron migalastat HCL 150 mg QOD durante ≥ 17 meses (exposición media, 4-5 años). Los desenlaces renales para estos 11 pacientes basándose en el sexo y los niveles de proteinuria en el nivel inicial se muestran en la tabla 12 a continuación:

Tabla 12

Sexo	Categoría de proteína en orina de 24 horas en el nivel inicial (mg/24 h) ^a	n	Tasa anualizada de cambio en eGFR _{CKD-EPI} , mL/min/1.73 m ² , Media (IC del 95%)
Todas	Todas	11	+0.3 [-1.7, 2.2]
Varones	<100	3	+0.4 [-4.1, 4.9]
Varones	100-1000	4	+2.4 [-4.0, 8.8]
Mujeres	<100	2	-1.6 [-2.4, -0.9]
Mujeres	100-1000	2	-1.7 [-2.0, -1.3]

[00311] Estos resultados muestran que se demostró la estabilización de la función renal en pacientes masculinos y femeninos con enfermedad de Fabry y mutaciones susceptibles tratados con migalastat durante hasta 9 años. Se observaron los efectos a lo largo de un amplio intervalo de proteinuria en el nivel inicial.

[00312] Se realizó otro análisis sobre pacientes que participaron en múltiples estudios para el uso de migalastat. Se calcularon la tasa de cambio anualizada en eGFR_{CKD-EPI} y el eGFR_{MDRD} para pacientes basándose en la proteinuria en el nivel inicial (<100, 100-1000, >1000 mg/24 h). Se analizaron un total de 52 pacientes con mutaciones susceptibles no tratados previamente con ERT que recibieron migalastat HCl

150 mg QOD durante ≥ 17 meses. La Tabla 13 a continuación muestra la proteinuria inicial y la duración del tratamiento con migalastat para estos pacientes.

Tabla 13

	Masculinos		Femeninos	
Proteína en orina de 24 h de nivel inicial, mg/24 h	n	Duración, años, Mediana (min, max)	n	Duración, años, Mediana (min, max)
<100	3	4.8 (4.8, 4.8)	9	4.2 (2.0, 5.3)
100-1000	16	4.3 (1.5, 4.9)	19	3.5 (1.5, 5.0)
>1000	2	3.6 (3.0, 4.3)	3	3.7 (1.5, 4.1)

[00313] Como se puede observar a partir de la Tabla 13, la mayoría de los pacientes (67%) tenían niveles de proteinuria de entre 100-1000 mg/24 h en el momento inicial; un 23% de los pacientes tenían niveles de proteinuria <100 mg/24 h, y un 10% tenían niveles >1000 mg/24 h. La mediana de la duración del tratamiento osciló desde 3.5 hasta 4.8 años (máximo, 5.3 años) entre los subgrupos de proteinuria inicial.

El cambio en la media anualizada en $eGFR_{CKD-EPI}$ con el tratamiento con migalastat por la proteinuria inicial para estos pacientes se muestra en la Tabla 14 a continuación.

Tabla 14

	Masculinos		Femeninos	
Proteína en orina de 24 h de nivel inicial, mg/24 h	n	Tasa de cambio de $eGFR_{CKD-EPI}$ anualizada, mL/min/1.73 m ² , Media (EE)	n	Tasa de cambio de $eGFR_{CKD-EPI}$ anualizada, mL/min/1.73 m ² , Media (EE)
<100	3	0.4 (1.0)	9	-0.9 (0.4)

100-1000	16	0.2 (0.8)	19	-0.3 (1.0)
>1000	2	-5.1 (0.1)	3	-2.2 (1.3)

Como se puede observar a partir de la Tabla 14, la eGFR_{CKD-EPI} permaneció estable en la mayoría de los pacientes con proteinuria inicial $\leq$ 1000 mg/24 h durante el tratamiento con migalastat. Se observaron declives en eGFR_{CKD-EPI} en los pacientes con niveles de proteinuria >1000 mg/24 h en el momento inicial.

[00314] Se compararon los resultados para eGFR_{MDRD} con los cambios en eGFR_{MDRD} notificados en la bibliografía para pacientes sin tratar con enfermedad de Fabry (cohorte de historia natural; Schiffmann R et al. Nephrol Dial Transplant. 2009;24:2102-11) y se muestran en la Tabla 15 a continuación:

Tabla 15

	Varones		Mujeres	
Proteína en orina de 24 h de nivel inicial, mg/24 h	n	Tasa de cambio de eGFR anualizada, mL/min/m ² , Media (EEM)	n	Tasa de cambio de eGFR anualizada, mL/min/m ² , Media (EEM)
Cohorte de migalastat				
<100	3	1.2 (1.2)	9	-0.9 (0.5)
100-1000	16	0.9 (1.0)	19	1.3 (1.5)
>1000	2	-4.3 (0.1)	3	-1.7 (1.1)
Cohorte de historia natural (Schiffmann et al. 2009)				
<100	18	-1.6 (1.5)	7	-0.6 (2.6)
100-1000	21	-3.3 (1.8)	17	-2.2 (2.2)

>1000	22	-6.9 (1.5)	5	-4.6 (2.3)
-------	----	------------	---	------------

[00315] Tal como se muestra en la Tabla 15, el cambio anualizado medio en eGFR fue menor globalmente en pacientes tratados con migalastat frente a lo observado en la cohorte de historia natural a través de las categorías de proteinuria. Mientras que la eGFR media disminuyó en todos los subgrupos sin tratar, se observaron aumentos con migalastat en pacientes con proteinuria de nivel inicial <100 mg/24 h (varones) y 100-1000 mg/24 h (varones y mujeres). Independientemente del tratamiento, la eGFR disminuyó en pacientes con proteinuria de nivel inicial >1000 mg/24 h; sin embargo, los pacientes tratados con migalastat tenían menores disminuciones en comparación con la cohorte de historia natural. Por tanto, el tratamiento con migalastat a largo plazo estaba asociado generalmente con función renal estable en pacientes con enfermedad de Fabry y mutaciones susceptibles, independientemente de los niveles de proteinuria en el nivel inicial.

[00316] Las patentes y literatura científica referidas en la presente establecen el conocimiento que se encuentra disponible para aquellos con experiencia en el arte. Todas las Patentes de los Estados Unidos y Solicitudes de Patentes de los Estados Unidos publicadas o no publicadas que se citan en la presente se incorporan a modo de referencia. Todas las patentes y solicitudes de patente extranjeras publicadas citadas en la presente se incorporan a la presente a modo de referencia. Todas las demás referencias, documentos, manuscritos y literatura científica publicada que se citan en la presente se incorporan a la presente a modo de referencia.

[00317] Aunque esta invención se ha presentado y descrito particularmente con referencia a formas de realización preferidas de la misma, las personas con experiencia en el arte comprenderán que se pueden efectuar diversos cambios en la forma y detalles de las mismas sin apartarse del alcance de la invención indicado por las reivindicaciones adjuntas.

[00318] 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.