Società Medico Chirurgica di Ferrara dal 1846

RENDICONTO DELLE ADUNANZE MEDICO-CHIRURGICA DI FERRARA

Malattia di Fabry: esperienze a confronto

Le nuove frontiere terapeutiche: LO CHAPERONE

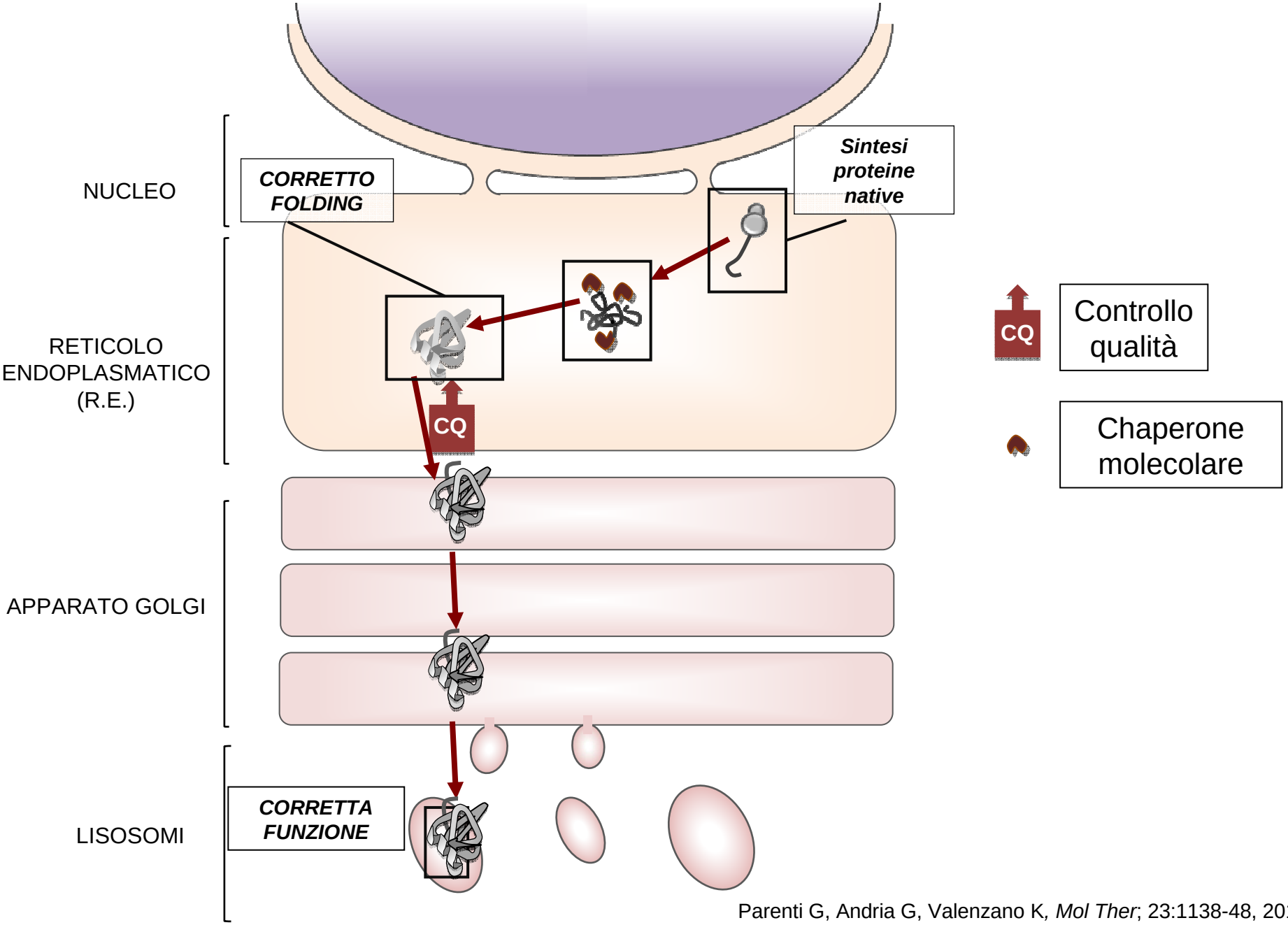
ILARIA TANINI

Unit Cardiomiopatie

Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, FIRENZE

cardiomiopatie@aou-careggi.toscana.it

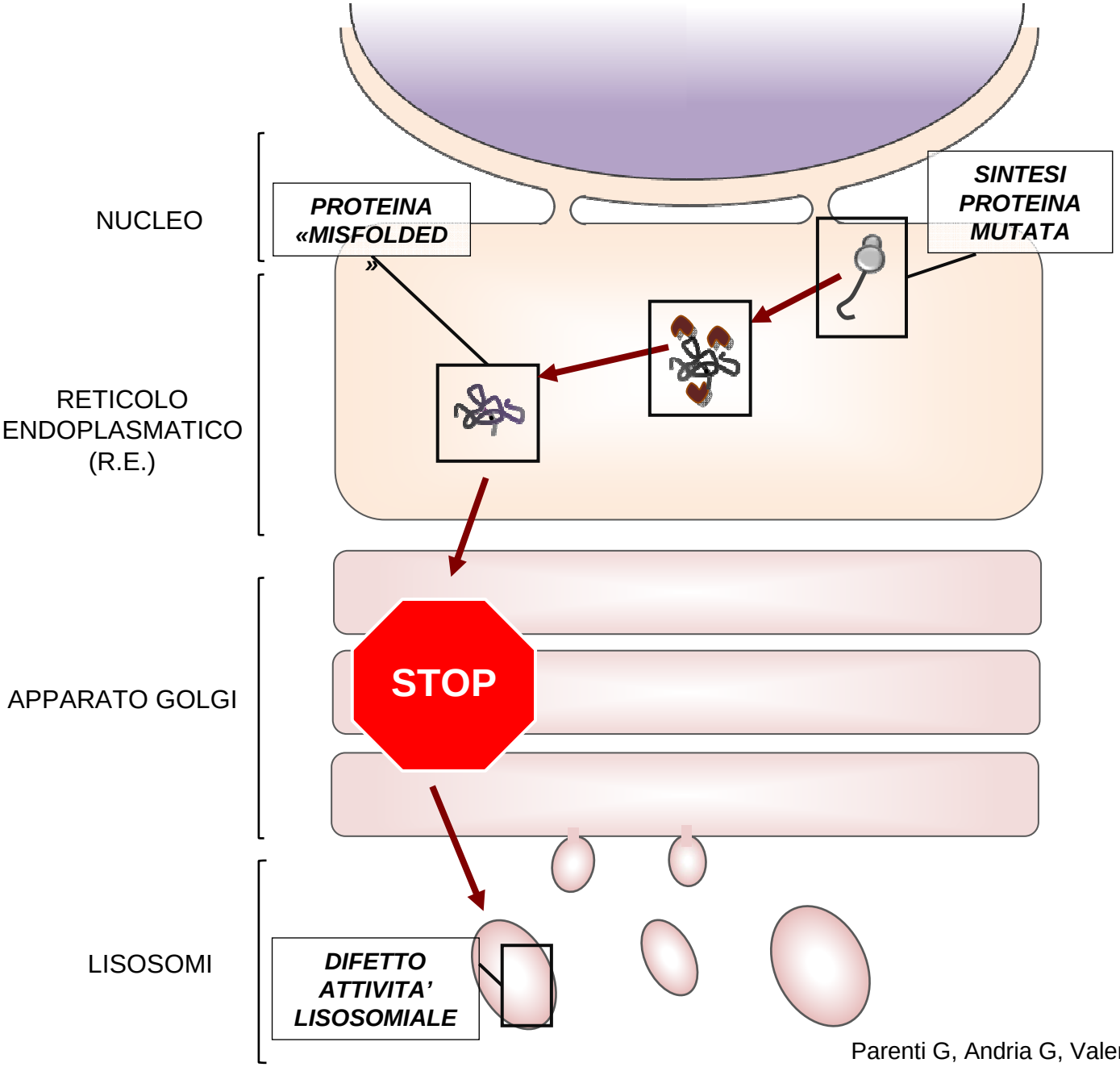
ilaria.tanini@gmail.com



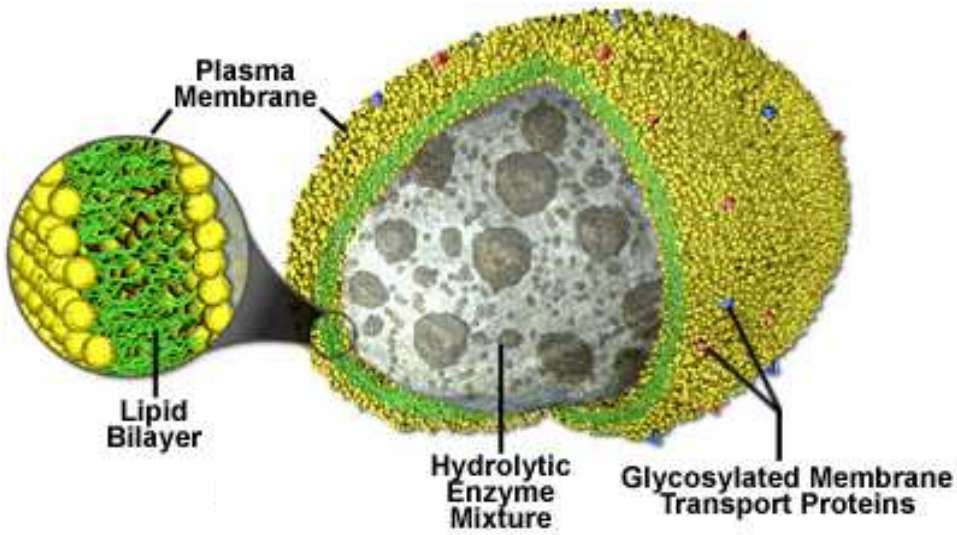
Parenti G, Andria G, Valenzano K, *Mol Ther*; 23:1138-48, 2015

Università degli Studi di Firenze

UNIT CARDIOMIOPATIE
Az.Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze



Parenti G, Andria G, Valenzano K, *Mol Ther*; 23:1138-48, 2015



ACCUMULO DI SUBSTRATO NEI LISOSOMI

MALATTIE LISOSOMIALI

ANDERSON-FABRY

Gaucher

Pompe

Mucopolisaccaridosi tipo IIIA-C-IVA-IVB

Niemann-Pick tipo A

GM1,2 gangliosidosi

Batten

Krabbe

a-Mannosidosi
Piknodisostosi

Deficit di a-N-acetilgalattosaminidasi

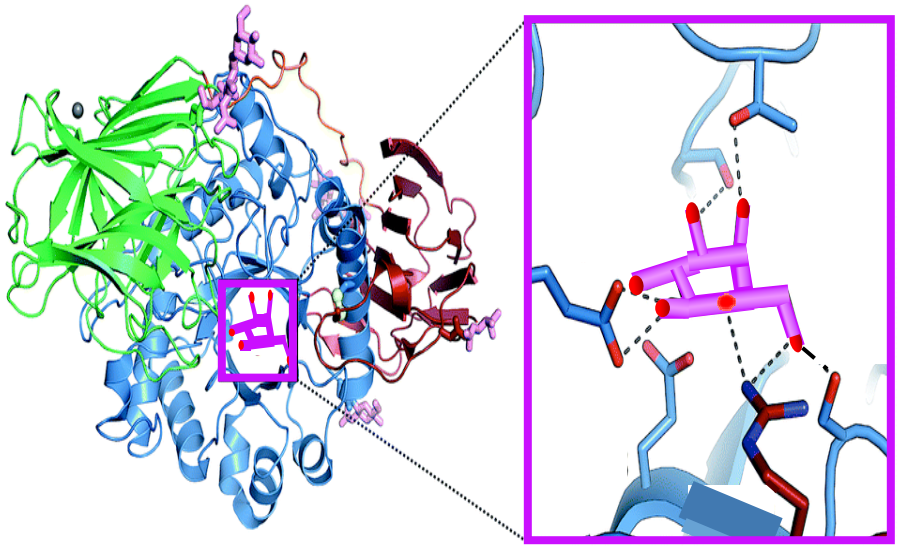
Parenti G, et al. *Future Med Chem.* 2014;6:1031-1045.

Università degli Studi di Firenze

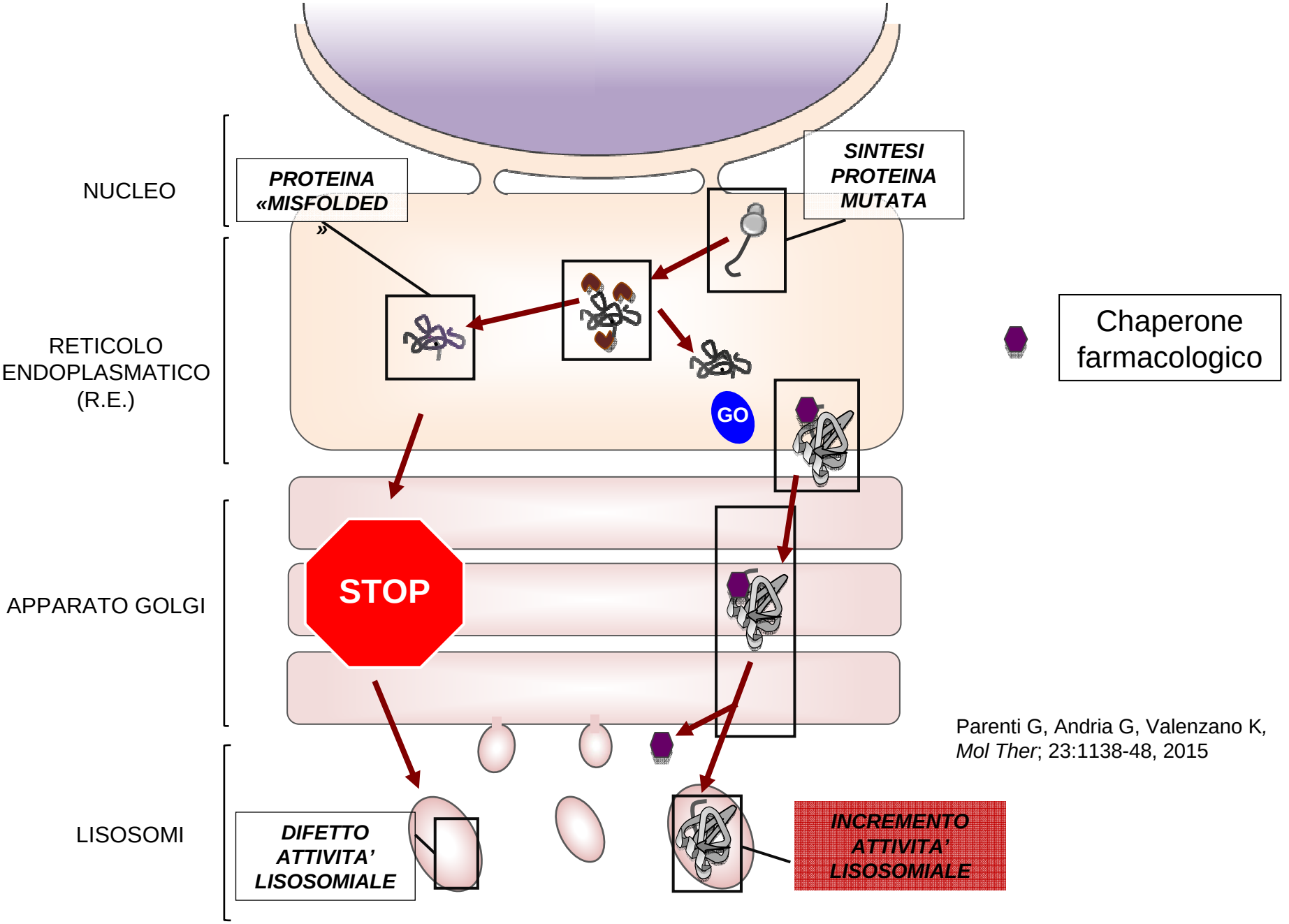
UNIT CARDIOMIOPATIE
Az.Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

CHAPERONE FARMACOLOGICO

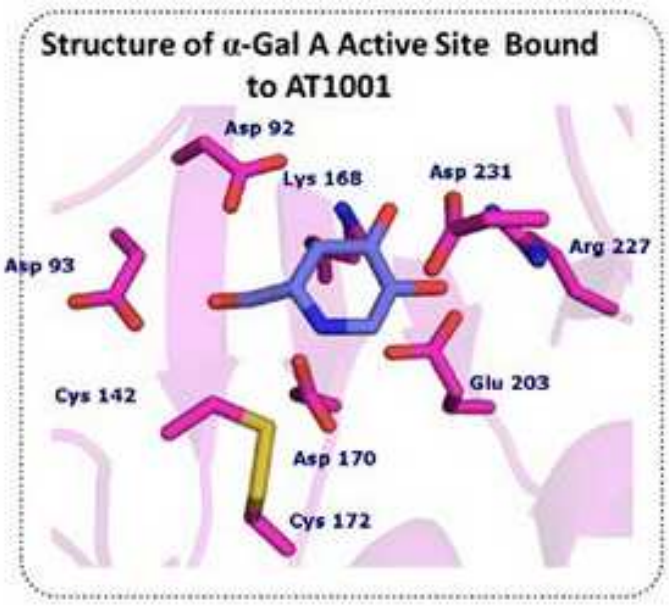
MOLECOLA DI PICCOLE DIMENSIONI CHE SI LEGA
ALLA PROTEINA CON **LEGAME SELETTIVO e REVERSIBILE**

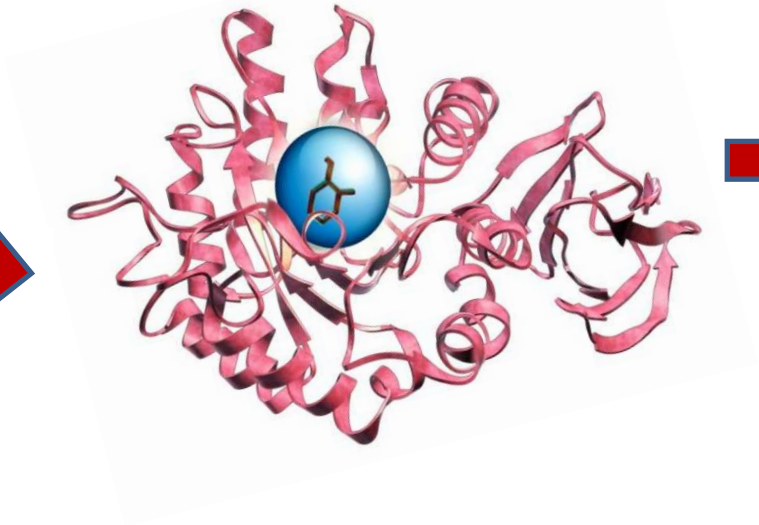


Hill et al, Chem Sci, 2015



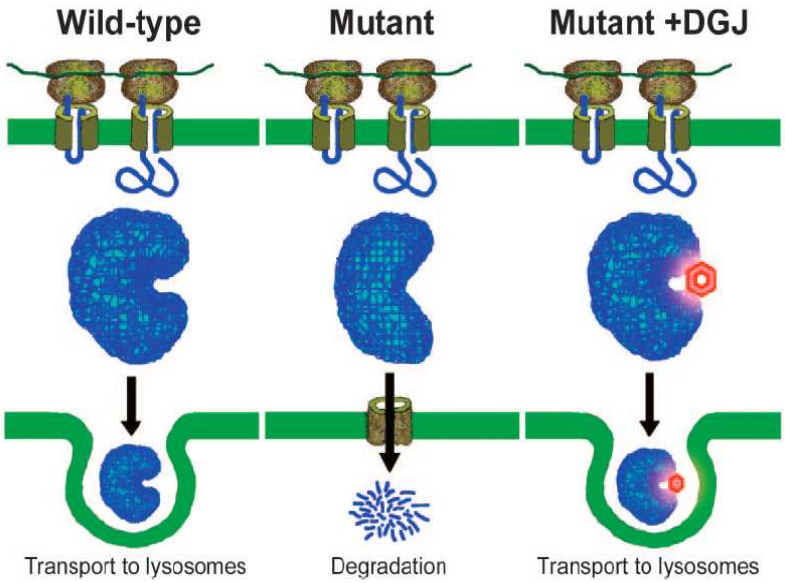
Parenti G, Andria G, Valenzano K, *Mol Ther*; 23:1138-48, 2015



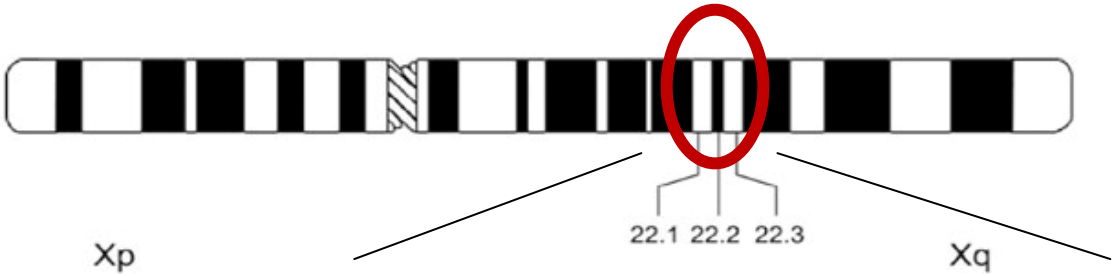


MIGALASTAT HCL

(1-deoxygalactonojirimycin DGJ, AT1001)



Ino H, Journal of Drug Assessment Vol. 2, 2013, 87–93
Hughes DA,Nicholls K, Shankar SP, et al. J Med Genet 2016



Regione codificante il gene GLA

~ 900 mutazioni identificate ed associate alla malattia di Fabry

MISSENSE (~ 60%)
delezione parziale (~18%)
nonsense (~10%)
inserzioni (~5%)
Splicing (~5%)
Altre (~2%)

Benjamin E et al. Genet Med. 2017 Apr;19(4):430-438.
Germain DP, Orphanet J Rare Dis 2010;5:30

AMENABILITY - SUSCETTIBILITA'

GLP- HEK ASSAY
(**G**ood **L**aboratory **P**ractice)

INCREMENTO ATTIVITÀ
alfa-GALATTOSIDASI A

RELATIVO: **≥ 1,2 volte rispetto al valore basale**

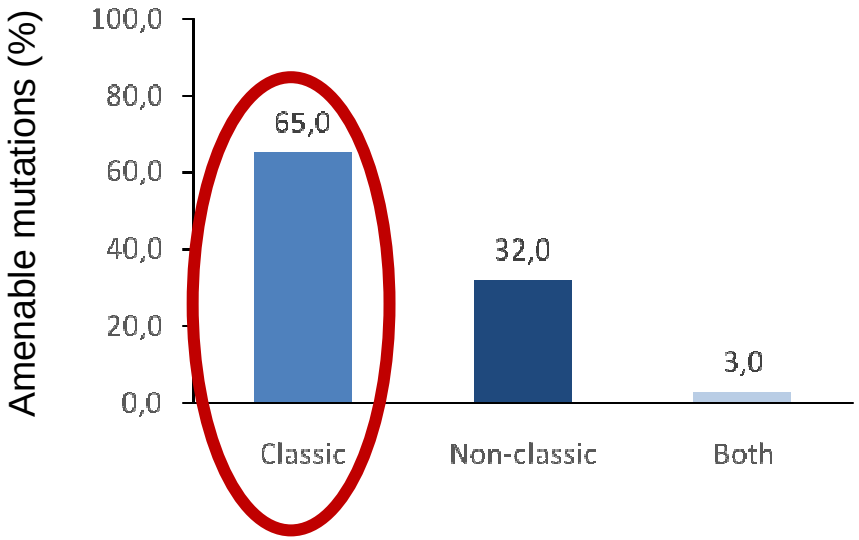
ASSOLUTO: **≥ 3% rispetto alla forma wild-type**

313 mutazioni GLA suscettibili (amenable)
35-50% della popolazione Fabry

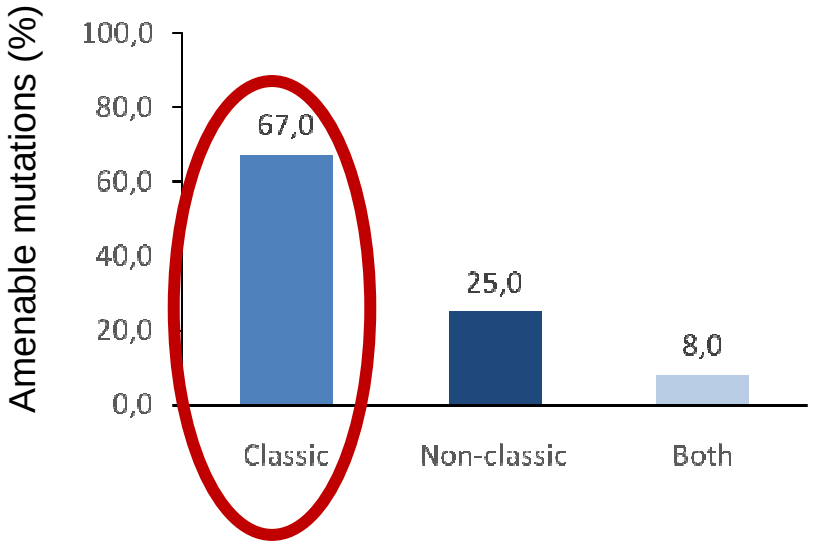
Benjamin E et al. Genet Med. 2017 Apr;19(4):430-438.
www.ema.europa.eu

SUSCETTIBILITÀ e FENOTIPO

Tutte le mutazioni suscettibili note



Mutazioni suscettibili negli studi clinici



Barlow C et al. *Mol Gen Metab* 2014;111:S24;
Benjamin E et al. Genet Med. 2017 Apr;19(4):430-438.

STUDI CLINICI PRINCIPALI

The FACETS Study
Fabry AT1001 Chaperone Efficacy, Therapeutics and Safety Study

THE ATTRACT STUDY
AT1001 Therapy Compared to Enzyme Replacement in Fabry Patients with AT1001-responsive Mutations: a Global Clinical Trial

CARATTERISTICHE DELLA POPOLAZIONE IN STUDIO

Coinvolgimento d'organo (baseline)	FACETS (%)	ATTRACT (%)
Multiorgano (≥ 2 organi coinvolti)	91	91
RENE	90	75
S.N.C.	54	50
CUORE	52	71

Feldt-Rasmussen U et Al., 13th Annual WORLDSymposium™; February 13-17, 2017; San Diego, CA, USA
Hughes DA, et al. J Med Genet 2016

- Fase 3
- Randomizzato, doppio cieco
- Migalastat vs placebo (6 mesi)
- 67 pazienti

The FACETS Study

Fabry AT1001 Chaperone Efficacy, Therapeutics and Safety Study

ENDPOINTS

Primario : **ACCUMULO RENALE GL-3**

Secondari: Funzione renale

Lyso-Gb3 plasmatico, GL3 urinario

Proteinuria 24 ore

Indice di massa ventricolo sinistro

Outcome clinico

SICUREZZA/EVENTI AVVERSI

Germain DP et al. N Engl J Med 2016;375:545–55 (and Supplementary Appendix)

FACETS: risultati a 12 mesi

GL-3 interstiziale

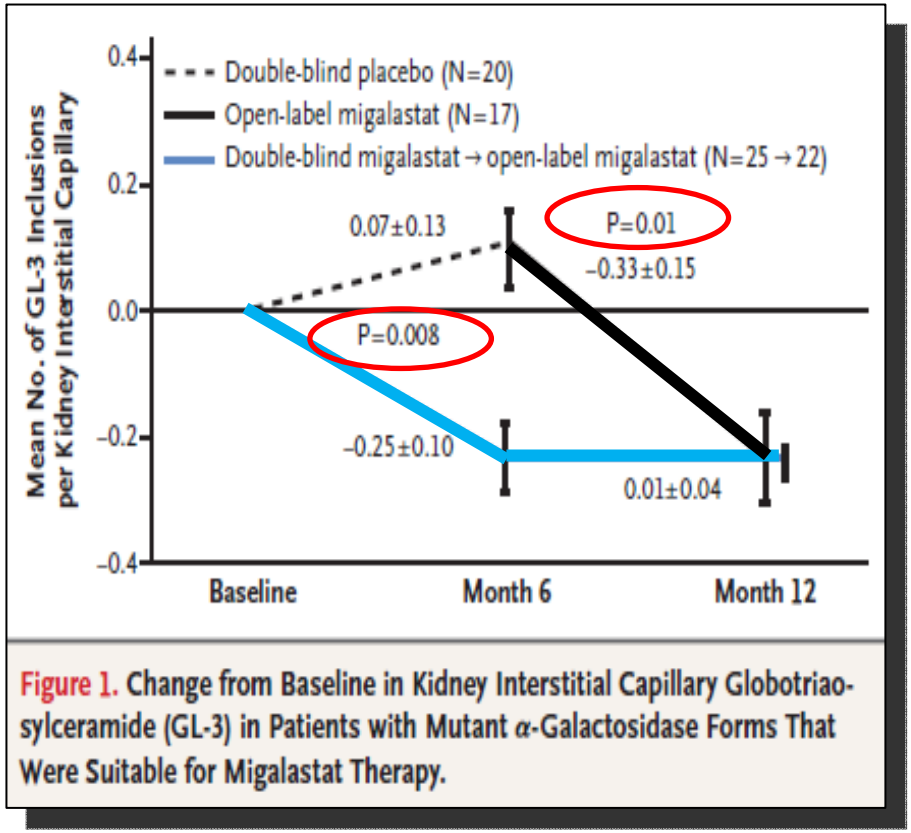


Figure 1. Change from Baseline in Kidney Interstitial Capillary Globotriaosylceramide (GL-3) in Patients with Mutant α-Galactosidase Forms That Were Suitable for Migalastat Therapy.

Lyso-Gb3 plasmatico

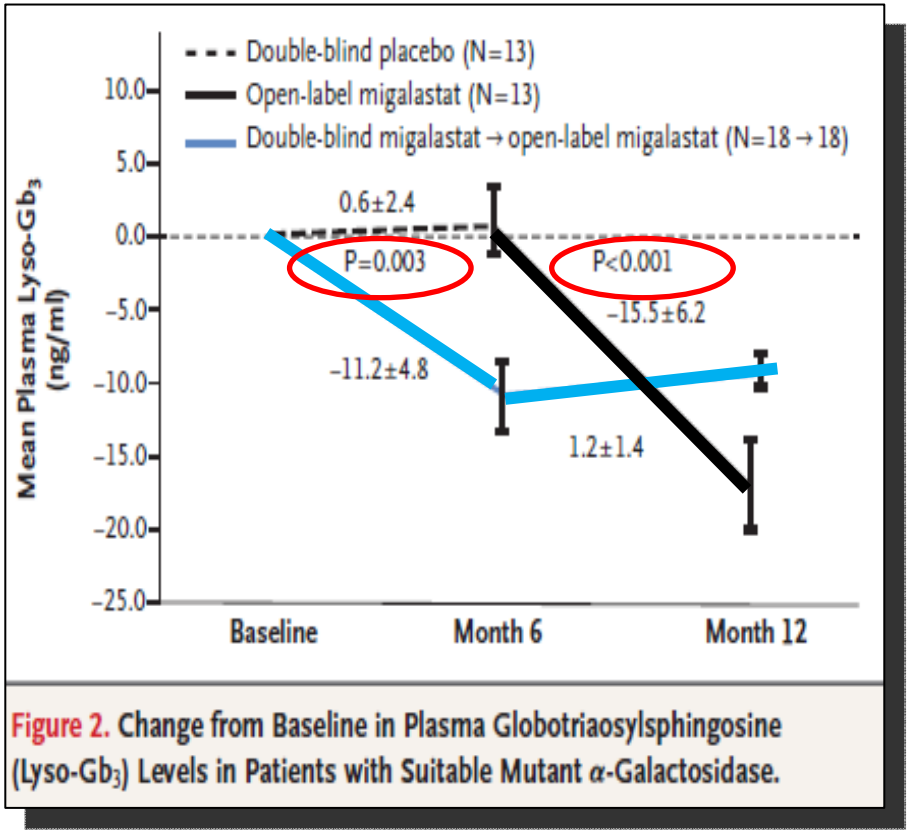


Figure 2. Change from Baseline in Plasma Globotriaosylsphingosine (Lyso-Gb_3) Levels in Patients with Suitable Mutant α-Galactosidase.

Germain DP et al. N Engl J Med 2016

FACETS:

funzione renale media a 36 mesi
(trial + estensione)

MIGALASTAT

Valore medio ± DS
(mL/min/1.73m^2/yr)

eGFR (CKD-EPI) -0.20 ±0.60

eGFR (MDRD) +0.63 ±0.08

PAZIENTI NON TRATTATI

Valore medio (mL/min/1.73m^2/yr)

eGFR (MDRD)
maschi - 2,9
femmine -1,0
(no ESRD*)

eGFR (MDRD)
maschi -3,8
femmine -3,1
(ESRD)

ESRD*=End Stage Renal Disease

Bichet DG , Germain DP on behalf of the FACETS investigators

- Fase 3
- Randomizzato, in aperto
- Migalastat vs ERT (18 mesi)
- 60 pazienti

THE ATTRACT STUDY

AT1001 Therapy Compared to Enzyme Replacement in Fabry Patients with AT1001-responsive Mutations: a Global Clinical Trial

ENDPOINTS

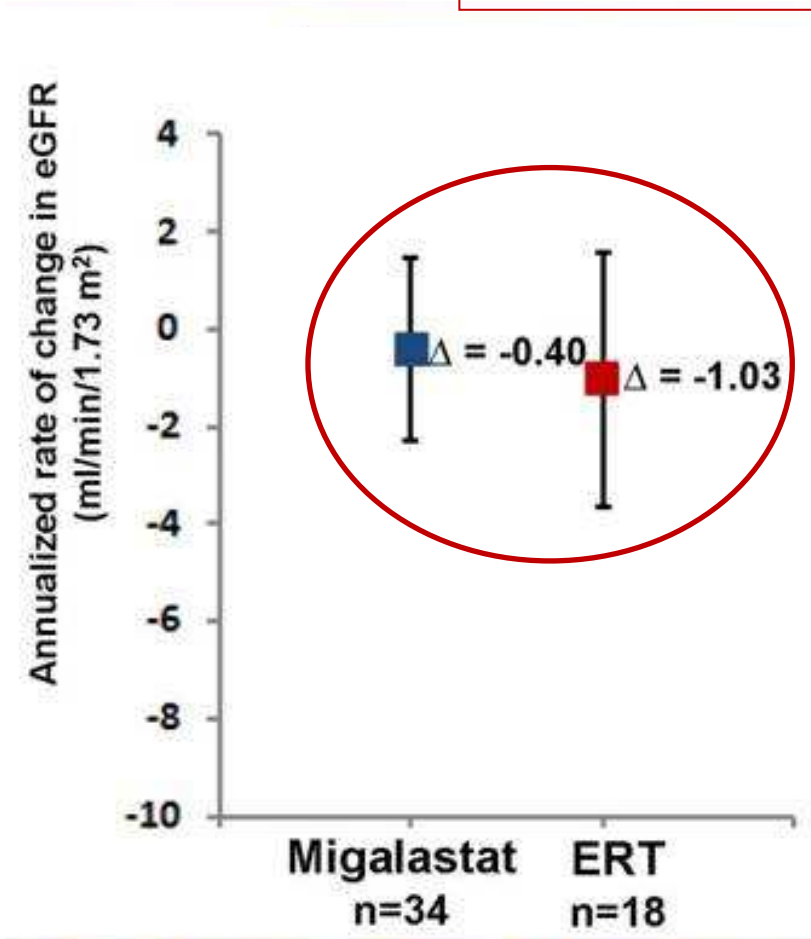
Primario: **FUNZIONE RENALE**

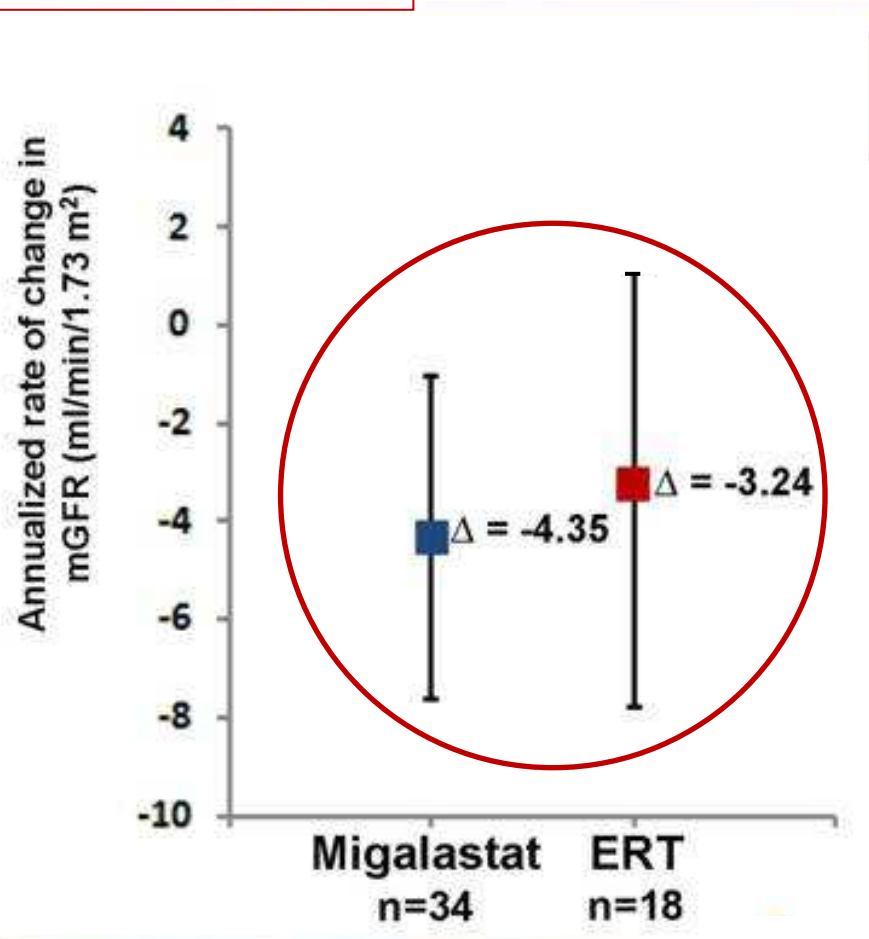
Secondari: Eventi clinici compositi
Indice di massa ventricolo sinistro
Lyso-Gb3 plasmatico

SICUREZZA/EVENTI AVVERSI

Hughes DA, Nicholls K, Shankar SP, et al. J Med Genet 2017;54:288–296

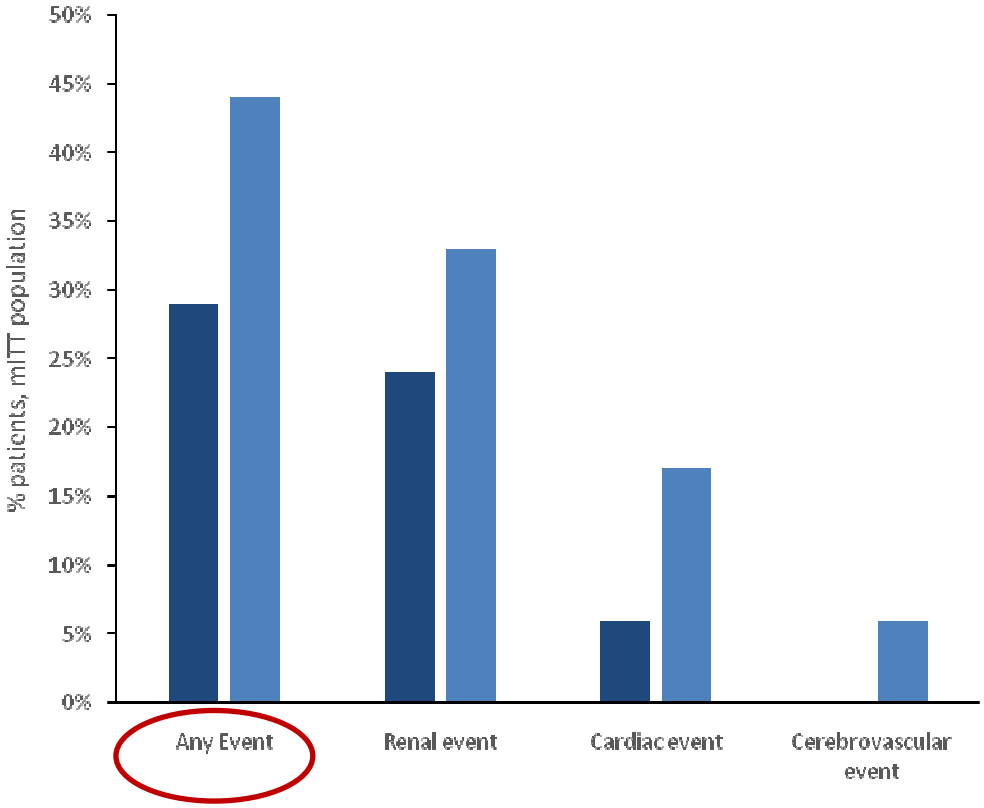
ATTRACT:
Funzione renale a 18 mesi





Hughes DA, et al. J Med Genet 2016

ATTRACT: Eventi clinici



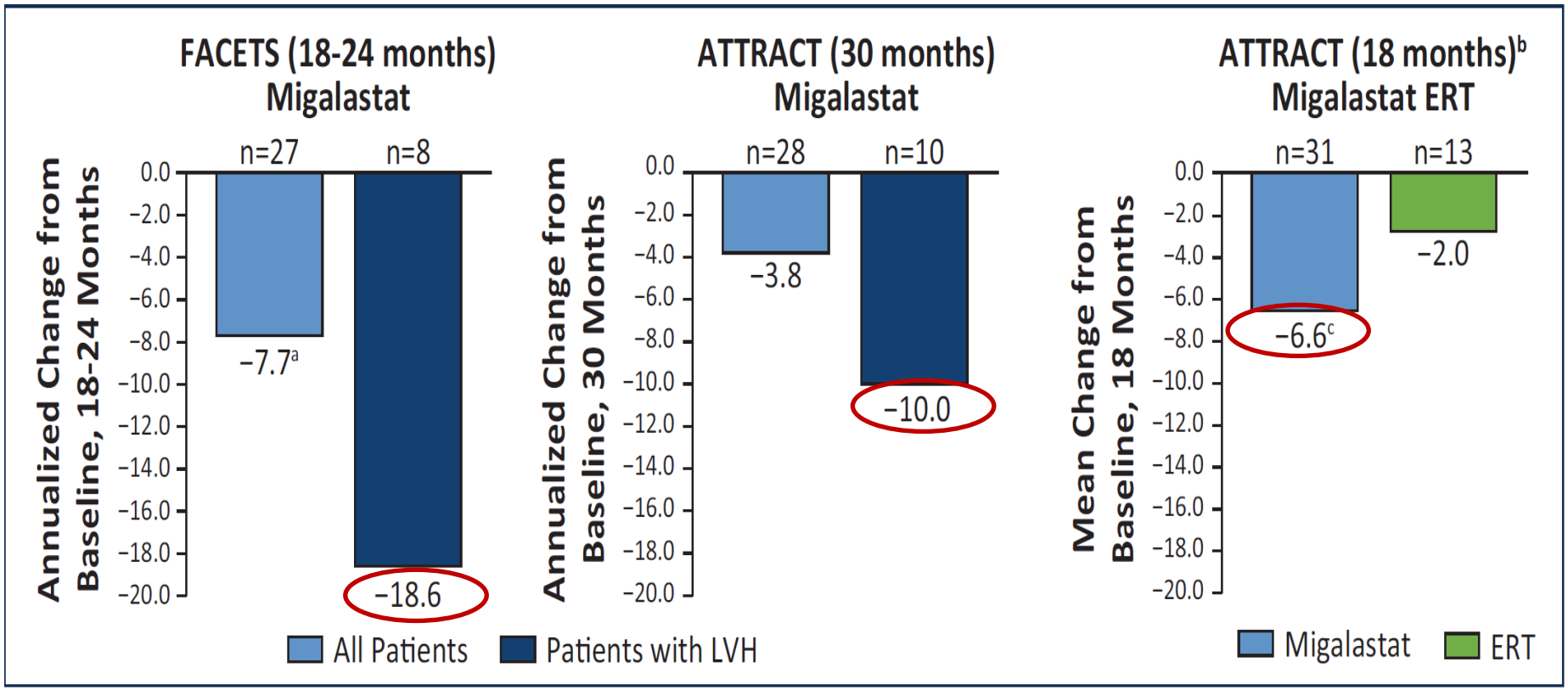
29% MIGALASTAT

vs

44% E.R.T.

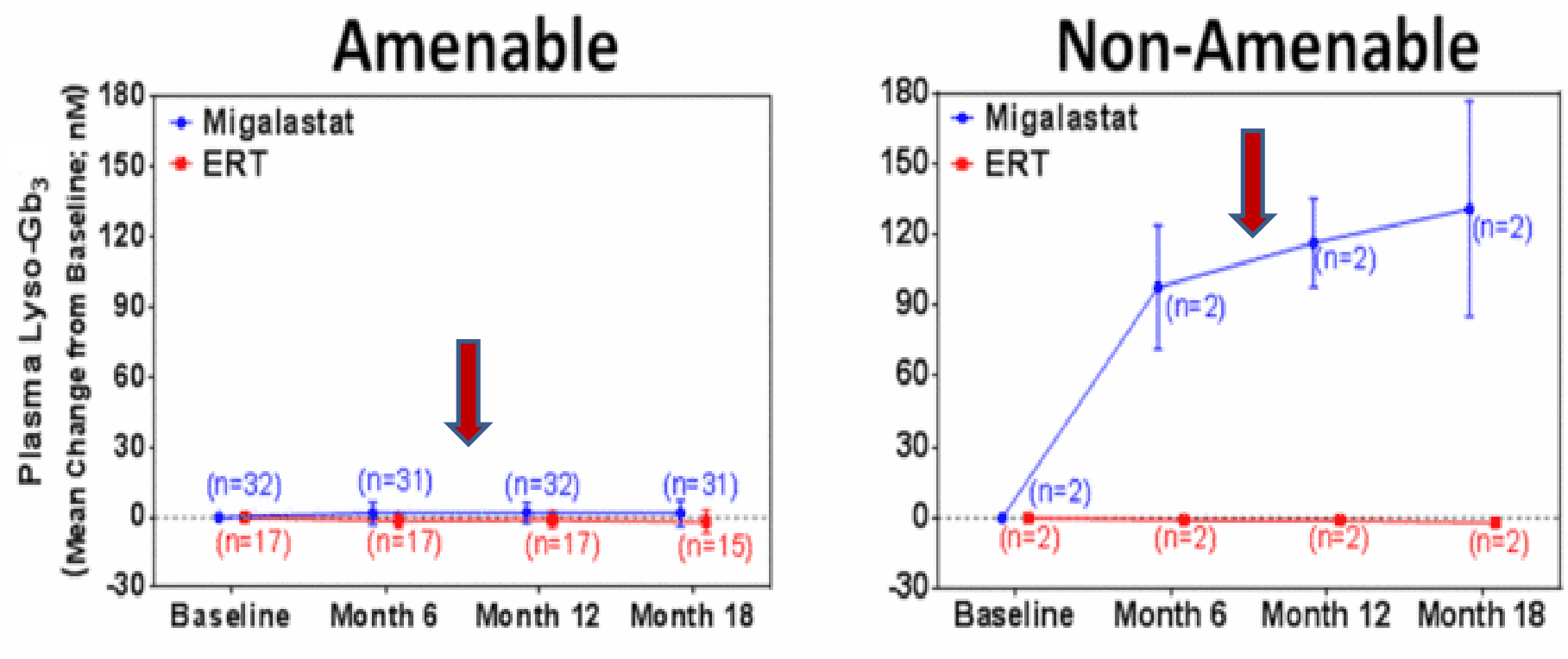
Hughes DA, Nicholls K, Shankar SP, et al. J Med Genet 2017;54:288–296

FACETS – ATTRACT:
Indice di massa ventricolo sinistro (LVMi)



Feldt-Rasmussen U et Al., 13th Annual WORLDSymposium™; February 13-17, 2017; San Diego, CA, USA

ATTRACT:
Lyso-Gb3 plasmatico a 18 mesi



Feldt-Rasmussen U et Al., 13th Annual WORLDSymposium™; February 13-17, 2017; San Diego, CA, USA
Benjamin et al , Genetics in Medicine 2016. doi:10.1038/gim.2016.122

FARMACOCINETICA

https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160526134799/anx_134799_it.pdf

ELEVATA BIODISPONIBILITA'

ELEVATO VOLUME DI DISTRIBUZIONE

NON IMMUNOGENICITA'

ELIMINAZIONE RENALE

INSUFFICIENZA RENALE

↑ 4 volte concentrazione plasmatica per gradi variabili di compromissione renale

Non evidenze scientifiche per eGFR ≤ 30ml/min/1,73 m^2

INSUFFICIENZA EPATICA

Eta' > 65 anni

SESSO

NON NECESSARIO AGGIUSTAMENTO DOSE

PRESCRIVIBILITA’

SERIE GENERALE

Spediz. abb. post. - art. 1, comma 1
Legge 27-02-2004, n. 46 - Filiale di Roma

Anno 158° - Numero 56

GAZZETTA UFFICIALE

DELLA REPUBBLICA ITALIANA

PARTE PRIMA — Roma - Mercoledì, 8 marzo 2017 — SI PUBBLICA TUTTI I GIORNI NON FESTIVI

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DELLA GIUSTIZIA - UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI - VIA ARENULA, 70 - 00186 ROMA
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO - VIA SALARIA, 691 - 00138 ROMA - CENTRALINO 06-85081 - LIBRERIA DELLO STATO PIAZZA G. VERDI, 1 - 00198 ROMA

La **Gazzetta Ufficiale, Parte Prima,** *oltre alla* **Serie Generale**, *pubblica cinque Serie speciali, ciascuna contraddistinta da autonoma numerazione:*

- **1ª Serie speciale:** *Corte costituzionale (pubblicata il mercoledì)*
- **2ª Serie speciale:** *Unione europea (pubblicata il lunedì e il giovedì)*
- **3ª Serie speciale:** *Regioni (pubblicata il sabato)*
- **4ª Serie speciale:** *Concorsi ed esami (pubblicata il martedì e il venerdì)*
- **5ª Serie speciale:** *Contratti pubblici (pubblicata il lunedì, il mercoledì e il venerdì)*

La **Gazzetta Ufficiale, Parte Seconda,** "Foglio delle inserzioni", *è pubblicata il martedì, il giovedì e il sabato*

(Serie Generale n.56 del 08-03-2017)

Classe di rimborsabilità A/PHT

PRESCRIZIONE:
Centri di riferimento per la cura delle malattie rare (RRL)

Società Medico Chirurgica di Ferrara dal 1846

RENDICONTO DELLE ADUNANZE MEDICO-CHIRURGICA DI FERRARA

Malattia di Fabry: esperienze a confronto

GRUPPO MULTIDISCIPLINARE MALATTIA ANDERSON-FABRY

UNIT CARDIOMIOPATIE
Centro riferimento per le cardiomiopatie e Malattia Anderson-Fabry
Iacopo Olivotto
Silvia Passantino
Ilaria Tanini
Benedetta Tomberli
Franco Cecchi

Katia Baldini (infermiera)
Alessia Tomberli (infermiera di ricerca)

Francesca Girolami (biologa)

NEFROLOGIA
Lino Cirami
Leonardo Caroti

NEUROLOGIA
Patrizia Nencini
Ilaria Romani

Università degli Studi di Firenze

aouc

UNIT CARDIOMIOPATIE
Az.Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze