

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Galafold 123 mg capsule rigide

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula contiene migalastat cloridrato equivalente a 123 mg di migalastat.  
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida.

Capsula rigida, dimensione 2 (6,4 x 18,0 mm), con un cappuccio blu opaco e un corpo bianco opaco su cui è stampata la scritta "A1001" in nero, contenente una polvere da bianca a marrone chiaro.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Galafold è indicato per il trattamento a lungo termine negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 16 anni, con una diagnosi accertata di malattia di Fabry (carenza dell' $\alpha$ -galattosidasi A) e caratterizzati da una mutazione suscettibile (vedere le tabelle del paragrafo 5.1).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Galafold deve essere iniziato e monitorato da medici specialisti con esperienza nella diagnosi e nel trattamento della malattia di Fabry. Galafold non è indicato per l'uso concomitante con la terapia enzimatica sostitutiva (vedere paragrafo 4.4).

#### Posologia

Il regime posologico raccomandato negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 16 anni è migalastat 123 mg (1 capsula) a giorni alterni e alla stessa ora.

#### Dose dimenticata

Galafold non deve essere assunto per due giorni consecutivi. Se la dose viene completamente dimenticata nel giorno di somministrazione, il paziente dovrà assumere la dose dimenticata di Galafold solo se sono trascorse al massimo 12 ore dal normale orario di assunzione della dose. Se sono trascorse più di 12 ore, il paziente deve riprendere l'assunzione di Galafold nel giorno e all'ora di assunzione successivi, in base al programma di assunzione a giorni alterni.

#### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Galafold nei bambini di età compresa tra 0 e 15 anni non è stata ancora stabilita. Non ci sono dati disponibili.

## Popolazioni speciali

### *Popolazione anziana*

Non è necessario un aggiustamento della dose in base all'età (vedere paragrafo 5.2).

### *Compromissione renale*

Galafold è controindicato in pazienti con malattia di Fabry che hanno un GFR (tasso di filtrazione glomerulare) stimato inferiore a 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (vedere paragrafo 5.2).

### *Compromissione epatica*

Non è necessario un aggiustamento della dose di Galafold in pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2).

## Modo di somministrazione

Per uso orale. Poiché l'esposizione a Galafold diminuisce di circa il 40% in caso di assunzione con il cibo, almeno 2 ore prima e 2 ore dopo l'assunzione di Galafold non si devono consumare alimenti, in modo da restare a digiuno per almeno 4 ore. In questo arco di tempo, è possibile consumare liquidi chiari, incluse le bibite gassate. Per garantire benefici ottimali per il paziente, Galafold deve essere assunto a giorni alterni alla stessa ora.

Le capsule devono essere deglutite intere. Le capsule non devono essere divise, rotte o frantumate.

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Nei pazienti che hanno iniziato o che sono passati alla terapia con Galafold si consiglia di monitorare periodicamente la funzione renale, i parametri ecocardiografici e i marker biochimici (ogni 6 mesi). In caso di deterioramento clinico significativo è necessario eseguire ulteriori valutazioni cliniche oppure considerare la sospensione del trattamento con Galafold.

Galafold non è indicato in pazienti con mutazioni non suscettibili (vedere paragrafo 5.1).

Non è stata riscontrata una riduzione della proteinuria in pazienti trattati con Galafold.

L'uso di Galafold non è raccomandato in pazienti con severa insufficienza renale, definita da un tasso di filtrazione glomerulare stimato inferiore a 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup> (vedere paragrafo 5.2).

Dati limitati suggeriscono che la somministrazione concomitante di una dose singola di Galafold e di una infusione della terapia enzimatica sostitutiva standard accresca l'esposizione all'agalsidasi fino a 5 volte. Questo studio indica inoltre che l'agalsidasi non ha alcun effetto sulla farmacocinetica di migalastat. L'uso concomitante di Galafold con la terapia enzimatica sostitutiva non è indicato.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Dati *in vitro* suggeriscono che migalastat non è un induttore di CYP1A2, 2B6 o 3A4. Inoltre, migalastat non è un inibitore o un substrato di CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A4/5. Migalastat non è un substrato per MDR1 o BCRP né un inibitore dei trasportatori di efflusso umani BCRP, MDR1 o BSEP. In aggiunta, migalastat non è un substrato per MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3 o OCT2 né è un inibitore dei trasportatori di captazione umani OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 o MATE2-K.

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### Donne in età fertile/contraccezione per gli uomini e le donne

Galafold non è raccomandato in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

### Gravidanza

I dati relativi all'uso di Galafold in donne in gravidanza sono limitati. Nei conigli è stata riscontrata tossicità per lo sviluppo solo a dosi tossiche per la madre (vedere paragrafo 5.3). Galafold non è raccomandato durante la gravidanza.

### Allattamento

Non è noto se Galafold sia secreto nel latte materno umano. Tuttavia, si è visto che migalastat viene escreto nel latte materno dei ratti. Di conseguenza, non si esclude il rischio di esposizione a migalastat del neonato durante l'allattamento con latte materno. Si deve decidere se interrompere l'allattamento con latte materno o interrompere la terapia con Galafold, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

### Fertilità

Gli effetti di Galafold sulla fertilità nell'uomo non sono stati studiati. Nei ratti maschi un'infertilità transitoria e completamente reversibile è stata associata al trattamento con migalastat a tutte le dosi valutate. È stata riscontrata la completa reversibilità dopo 4 settimane dalla sospensione della dose. Simili conclusioni sono state osservate in fase pre-clinica, in seguito a trattamento con altri iminozuccheri (vedere paragrafo 5.3). Migalastat non ha avuto effetti sulla fertilità dei ratti femmine.

## 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Galafold non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

## 4.8 Effetti indesiderati

### Riassunto del profilo di sicurezza

La reazione avversa più comune era la cefalea, che è stata riscontrata in circa il 10% dei pazienti che hanno ricevuto Galafold.

### Tabella delle reazioni avverse

Le frequenze sono definite in base ai seguenti parametri: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), non comune (da  $\geq 1/1\ 000$  a  $< 1/100$ ), raro (da  $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1\ 000$ ), molto raro ( $< 1/10\ 000$ ) e non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Per ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di frequenza, secondo la classificazione per sistemi e organi.

**Tabella 1: Reazioni avverse segnalate con Galafold negli studi clinici**

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune
Disturbi psichiatrici		Depressione
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Parestesia Capogiri Ipoestesia
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigini
Patologie cardiache		Palpitazioni

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea Epistassi
Patologie gastrointestinali		Diarrea Nausea Dolore addominale Stipsi Bocca secca Bisogno urgente di defecare Dispepsia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea Prurito
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Spasmi muscolari Mialgia Torcicollo Dolore alle estremità
Patologie renali e urinarie		Proteinuria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Affaticamento Dolore
Esami diagnostici		Aumento della creatinfosfochinasi nel sangue Peso aumentato

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

#### **4.9 Sovradosaggio**

In caso di sovradosaggio, si consiglia di sottoporsi alle cure mediche di base. La cefalea e i capogiri erano le reazioni avverse più comuni riportate con dosi di Galafold fino a 1250 mg e 2000 mg, rispettivamente.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: prodotti vari per l'apparato gastrointestinale e il metabolismo, codice ATC: A16AX14

La malattia di Fabry è una patologia da accumulo lisosomiale progressivo legata al cromosoma X che colpisce sia i maschi che le femmine. La malattia di Fabry causa mutazioni del gene *GLA* provocando una carenza dell'enzima lisosomiale  $\alpha$ -galattosidasi A ( $\alpha$ -Gal A) necessario per il metabolismo del substrato glicosfingolipidico (ad es., GL-3, liso-Gb<sub>3</sub>). La ridotta attività di  $\alpha$ -Gal A è, quindi, associata all'accumulo progressivo di substrato in organi e tessuti vulnerabili, che comporta la morbilità e la mortalità associate alla malattia di Fabry.

## Meccanismo d'azione

Alcune mutazioni di *GLA* possono provocare la produzione di forme di  $\alpha$ -Gal A mutanti, instabili e piegate in modo anomalo. Migalastat è una proteina chaperone farmacologica progettata per stabilire legami ad alta affinità, selettivi e reversibili, con i siti attivi di alcune forme mutanti di  $\alpha$ -Gal A, i cui genotipi sono definiti come mutazioni suscettibili. Il legame con migalastat stabilizza queste forme mutanti di  $\alpha$ -Gal A nel reticolo endoplasmatico e facilita il loro corretto traffico verso i lisosomi. Una volta nei lisosomi, la dissociazione di migalastat ripristina l'attività di  $\alpha$ -Gal A, inducendo il catabolismo di GL-3 e dei relativi substrati.

Le mutazioni di *GLA* suscettibili e non suscettibili mediante trattamento con Galafold sono elencate nella tabella 2 e nella successiva tabella 3, rispettivamente. Inoltre, gli operatori sanitari possono controllare le mutazioni di *GLA* all'indirizzo [www.galafoldamenabilitytable.com](http://www.galafoldamenabilitytable.com).

I cambiamenti dei nucleotidi elencati rappresentano potenziali cambiamenti nella sequenza di DNA che risultano nella mutazione degli amminoacidi. La mutazione degli amminoacidi (cambiamento nella sequenza della proteina) è più rilevante quando determina suscettibilità. In caso di doppia mutazione sullo stesso cromosoma (maschi e femmine), il paziente è suscettibile se la doppia mutazione è presente in corrispondenza di una voce della tabella 2 (ad es. D55V/Q57L). Se la doppia mutazione è presente in cromosomi differenti (solo nelle femmine), il paziente è suscettibile se una delle due mutazioni singole è presente nella tabella 2.

**Tabella 2: mutazioni suscettibili a Galafold (migalastat)**

Cambio di nucleotide	Cambio di nucleotide	Cambio di sequenza proteica
c.7C>G	c.C7G	L3V
c.8T>C	c.T8C	L3P
c.[11G>T; 620A>C]	c.G11T/A620C	R4M/Y207S
c.37G>A	c.G37A	A13T
c.37G>C	c.G37C	A13P
c.43G>A	c.G43A	A15T
c.44C>G	c.C44G	A15G
c.53T>G	c.T53G	F18C
c.58G>C	c.G58C	A20P
c.59C>A	c.C59A	A20D
c.65T>G	c.T65G	V22G
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
c.98A>G	c.A98G	D33G
c.100A>C	c.A100C	N34H
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
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
c.108G>C o c.108G>T	c.G108C o c.G108T	L36F

**Tabella 2: mutazioni suscettibili a Galafold (migalastat)**

Cambio di nucleotide	Cambio di nucleotide	Cambio di sequenza proteica
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
c.124A>G	c.A124G	M42V
c.125T>A	c.T125A	M42K
c.125T>C	c.T125C	M42T
c.125T>G	c.T125G	M42R
c.126G>A 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>C; 158A>T]	c.A157C/A158T	N53L
c.157A>G	c.A157G	N53D
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>A	c.G167A	C56Y
c.167G>T	c.G167T	C56F
c.170A>T	c.A170T	Q57L
c.175G>A	c.G175A	E59K
c.178C>A	c.C178A	P60T
c.178C>T	c.C178T	P60S
c.179C>T	c.C179T	P60L
c.196G>A	c.G196A	E66K
c.197A>G	c.A197G	E66G
c.207C>A 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
c.218C>T	c.C218T	A73V
c.227T>C	c.T227C	M76T
c.239G>A	c.G239A	G80D
c.239G>T	c.G239T	G80V
c.247G>A	c.G247A	D83N
c.253G>A	c.G253A	G85S
c.[253G>A; 254G>A]	c.G253A/G254A	G85N
c.[253G>A; 254G>T; 255T>G]	c.G253A/G254T/T255G	G85M
c.254G>A	c.G254A	G85D
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

**Tabella 2: mutazioni suscettibili a Galafold (migalastat)**

Cambio di nucleotide	Cambio di nucleotide	Cambio di sequenza proteica
c.289G>C	c.G289C	A97P
c.290C>T	c.C290T	A97V
c.305C>T	c.C305T	S102L
c.311G>T	c.G311T	G104V
c.316C>T	c.C316T	L106F
c.320A>G	c.A320G	Q107R
c.322G>A	c.G322A	A108T
c.326A>G	c.A326G	D109G
c.334C>G	c.C334G	R112G
c.335G>A	c.G335A	R112H
c.337T>A	c.T337A	F113I
c.337T>C 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
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
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
c.431G>A	c.G431A	G144D
c.431G>T	c.G431T	G144V
c.434T>C	c.T434C	F145S
c.436C>T	c.C436T	P146S
c.437C>G	c.C437G	P146R
c.454T>C	c.T454C	Y152H
c.454T>G	c.T454G	Y152D
c.455A>G	c.A455G	Y152C
c.466G>A	c.G466A	A156T
c.466G>T	c.G466T	A156S
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.496_497delinsTC	c.496_497delinsTC	L166S
c.496C>G	c.C496G	L166V
c.[496C>G; 497T>G]	c.C496G/T497G	L166G
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



**Tabella 2: mutazioni suscettibili a Galafold (migalastat)**

Cambio di nucleotide	Cambio di nucleotide	Cambio di sequenza proteica
c.539T>G	c.T539G	L180W
c.540G>C o c.540G>T	c.G540C o c.G540T	L180F
c.548G>A	c.G548A	G183D
c.548G>C	c.G548C	G183A
c.550T>A	c.T550A	Y184N
c.551A>G	c.A551G	Y184C
c.553A>G	c.A553G	K185E
c.559_564dup	c.559_564dup	p.M187_S188dup
c.559A>G	c.A559G	M187V
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.567G>C o c.567G>T	c.G567C o c.G567T	L189F
c.572T>A	c.T572A	L191Q
c.581C>T	c.C581T	T194I
c.584G>T	c.G584T	G195V
c.586A>G	c.A586G	R196G
c.593T>C	c.T593C	I198T
c.595G>A	c.G595A	V199M
c.596T>C	c.T596C	V199A
c.596T>G	c.T596G	V199G
c.599A>G	c.A599G	Y200C
c.602C>A	c.C602A	S201Y
c.602C>T	c.C602T	S201F
c.608A>T	c.A608T	E203V
c.609G>C o c.609G>T	c.G609C o c.G609T	E203D
c.611G>T	c.G611T	W204L
c.613C>A	c.C613A	P205T
c.613C>T	c.C613T	P205S
c.614C>T	c.C614T	P205L
c.619T>C	c.T619C	Y207H
c.620A>C	c.A620C	Y207S
c.623T>G	c.T623G	M208R
c.628C>T	c.C628T	P210S
c.629C>T	c.C629T	P210L
c.638A>G	c.A638G	K213R
c.638A>T	c.A638T	K213M
c.640C>T	c.C640T	P214S
c.641C>T	c.C641T	P214L
c.643A>G	c.A643G	N215D
c.644A>G	c.A644G	N215S
c.[644A>G; 937G>T]	c.A644G/G937T	N215S/D313Y
c.644A>T	c.A644T	N215I
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

**Tabella 2: mutazioni suscettibili a Galafold (migalastat)**

Cambio di nucleotide	Cambio di nucleotide	Cambio di sequenza proteica
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.712A>G	c.A712G	S238G
c.713G>A	c.G713A	S238N
c.716T>C	c.T716C	I239T
c.717A>G	c.A717G	I239M
c.720G>C o c.720G>T	c.G720C o c.G720T	K240N
c.724A>G	c.A724G	I242V
c.724A>T	c.A724T	I242F
c.725T>A	c.T725A	I242N
c.725T>C	c.T725C	I242T
c.728T>G	c.T728G	L243W
c.729G>C 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 o c.761-763del	c.760_762delGTT o c.761_763del	p.V254del
c.769G>C	c.G769C	A257P
c.770C>G	c.C770G	A257G
c.770C>T	c.C770T	A257V
c.772G>C o c.772G>A	c.G772C o c.G772A	G258R
c.773G>T	c.G773T	G258V
c.776C>A	c.C776A	P259Q
c.776C>G	c.C776G	P259R
c.776C>T	c.C776T	P259L
c.779G>A	c.G779A	G260E
c.779G>C	c.G779C	G260A
c.781G>A	c.G781A	G261S
c.781G>C	c.G781C	G261R
c.781G>T	c.G781T	G261C
c.788A>G	c.A788G	N263S
c.790G>T	c.G790T	D264Y
c.794C>T	c.C794T	P265L
c.800T>C	c.T800C	M267T
c.805G>A	c.G805A	V269M
c.806T>C	c.T806C	V269A
c.809T>C	c.T809C	I270T
c.810T>G	c.T810G	I270M

**Tabella 2: mutazioni suscettibili a Galafold (migalastat)**

Cambio di nucleotide	Cambio di nucleotide	Cambio di sequenza proteica
c.811G>A	c.G811A	G271S
c.[811G>A; 937G>T]	c.G811A/G937T	G271S/D313Y
c.812G>A	c.G812A	G271D
c.823C>G	c.C823G	L275V
c.827G>A	c.G827A	S276N
c.829T>G	c.T829G	W277G
c.831G>T 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
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
c.851T>C	c.T851C	M284T
c.860G>T	c.G860T	W287L
c.862G>C	c.G862C	A288P
c.866T>G	c.T866G	I289S
c.868A>C o c.868A>T	c.A868C o c.A868T	M290L
c.869T>C	c.T869C	M290T
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
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
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
c.899T>C	c.T899C	L300P
c.901C>G	c.C901G	R301G
c.902G>A	c.G902A	R301Q
c.902G>C	c.G902C	R301P
c.902G>T	c.G902T	R301L
c.907A>T	c.A907T	I303F
c.908T>A	c.T908A	I303N
c.911G>A	c.G911A	S304N
c.911G>C	c.G911C	S304T
c.919G>A	c.G919A	A307T
c.922A>G	c.A922G	K308E
c.924A>T 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

**Tabella 2: mutazioni suscettibili a Galafold (migalastat)**

Cambio di nucleotide	Cambio di nucleotide	Cambio di sequenza proteica
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
c.946G>A	c.G946A	V316I
c.947T>G	c.T947G	V316G
c.950T>C	c.T950C	I317T
c.955A>T	c.A955T	I319F
c.956T>C	c.T956C	I319T
c.958A>C	c.A958C	N320H
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
c.964G>A	c.G964A	D322N
c.964G>C	c.G964C	D322H
c.966C>A o c.966C>G	c.C966A o c.C966G	D322E
c.967C>A	c.C967A	P323T
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.1013A>T	c.A1013T	E338V
c.1016T>A	c.T1016A	V339E
c.1027C>A	c.C1027A	P343T
c.1028C>T	c.C1028T	P343L
c.1033T>C	c.T1033C	S345P
c.1046G>C	c.G1046C	W349S
c.1055C>G	c.C1055G	A352G
c.1055C>T	c.C1055T	A352V
c.1061T>A	c.T1061A	I354K
c.1066C>G	c.C1066G	R356G
c.1066C>T	c.C1066T	R356W
c.1067G>A	c.G1067A	R356Q
c.1067G>C	c.G1067C	R356P
c.1072G>C	c.G1072C	E358Q
c.1073A>C	c.A1073C	E358A
c.1073A>G	c.A1073G	E358G
c.1074G>T 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

**Tabella 2: mutazioni suscettibili a Galafold (migalastat)**

Cambio di nucleotide	Cambio di nucleotide	Cambio di sequenza proteica
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.1139C>T	c.C1139T	P380L
c.1153A>G	c.A1153G	T385A
c.1168G>A	c.G1168A	V390M
c.1172A>C	c.A1172C	K391T
c.1184G>A	c.G1184A	G395E
c.1184G>C	c.G1184C	G395A
c.1192G>A	c.G1192A	E398K
c.1202_1203insGACTTC	c.1202_1203insGACTTC	p.T400_S401dup
c.1208T>C	c.T1208C	L403S
c.1225C>A	c.C1225A	P409T
c.1225C>G	c.C1225G	P409A
c.1225C>T	c.C1225T	P409S
c.1228A>G	c.A1228G	T410A
c.1229C>T	c.C1229T	T410I
c.1232G>A	c.G1232A	G411D
c.1234A>C	c.A1234C	T412P
c.1235C>A	c.C1235A	T412N
c.1253A>G	c.A1253G	E418G
c.1261A>G	c.A1261G	M421V

NP GAL 0719

Le mutazioni non suscettibili al trattamento con Galafold sono elencate nella tabella 3 sottostante.

Il termine NON NOTO nella colonna di “cambio di sequenza proteica” indica che i cambiamenti della sequenza proteica causati dalla mutazione non possono essere facilmente dedotti dai cambiamenti del nucleotide e devono essere determinati sperimentalmente. In questi casi, i punti interrogativi nelle parentesi allegate indicano che i cambiamenti forniti nel documento non sono stati confermati sperimentalmente e potrebbero non essere corretti.

**Tabella 3: Mutazioni non suscettibili a Galafold (migalastat)**

Cambio di nucleotide	Cambio di nucleotide	Cambio di sequenza proteica
c.1A>C o c.1A>T	c.A1C o c.A1T	M1L
c.1A>G	c.A1G	M1V
c.2T>A	c.T2A	M1K
c.2T>C	c.T2C	M1T
c.2T>G	c.T2G	M1R
c.3G>A o c.3G>T o c.3G>C	c.G3A o c.G3T o c.G3C	M1I
c.19G>T	c.G19T	E7X

**Tabella 3: Mutazioni non suscettibili a Galafold (migalastat)**

Cambio di nucleotide	Cambio di nucleotide	Cambio di sequenza proteica
c.41T>C	c.T41C	L14P
c.43G>C	c.G43C	A15P
c.44C>A	c.C44A	A15E
c.46C>G	c.C46G	L16V
c.47T>A	c.T47A	L16H
c.47T>C	c.T47C	L16P
c.47T>G	c.T47G	L16R
c.53T>C	c.T53C	F18S
c.56T>A	c.T56A	L19Q
c.56T>C	c.T56C	L19P
c.59C>T	c.C59T	A20V
c.61C>T	c.C61T	L21F
c.62T>C	c.T62C	L21P
c.62T>G	c.T62G	L21R
c.71G>A o c.72G>A	c.G71A o c.G72A	W24X
c.92C>T	c.C92T	A31V
c.109G>C	c.G109C	A37P
c.118C>G	c.C118G	P40A
c.118C>T	c.C118T	P40S
c.119C>A	c.C119A	P40H
c.119C>G	c.C119G	P40R
c.119C>T	c.C119T	P40L
c.127G>A	c.G127A	G43S
c.127G>C	c.G127C	G43R
c.128G>A	c.G128A	G43D
c.128G>T	c.G128T	G43V
c.131G>A o c.132G>A	c.G131A o c.G132A	W44X
c.132G>T o c.132G>C	c.G132T o c.G132C	W44C
c.134T>C	c.T134C	L45P
c.134T>G	c.T134G	L45R
c.136C>T	c.C136T	H46Y
c.137A>G	c.A137G	H46R
c.137A>T	c.A137T	H46L
c.[138C>G; 153G>T; 167G>T]	c.C138G/G153T/G167T	H46Q/M51I/C56F
c.139T>C o c.139T>A	c.T139C o c.T139A	W47R
c.139T>G	c.T139G	W47G
c.140G>A o c.141G>A	c.G140A o G141A	W47X
c.140G>T	c.G140T	W47L
c.141G>C o c.141G>T	c.G141C o c.G141T	W47C
c.142G>A	c.G142A	E48K
c.144G>T o c.144G>C	c.G144T o c.G144C	E48D
c.145C>A	c.C145A	R49S
c.145C>G	c.C145G	R49G
c.145C>T	c.C145T	R49C
c.146G>C	c.G146C	R49P
c.146G>T	c.G146T	R49L
c.148T>C o c.150C>G o c.150C>A	c.T148C o c.C150G o c.C150A	F50L
c.149T>G	c.T149G	F50C
c.154T>A o c.155G>C	c.T154A o c.G155C	C52S

**Tabella 3: Mutazioni non suscettibili a Galafold (migalastat)**

Cambio di nucleotide	Cambio di nucleotide	Cambio di sequenza proteica
c.154T>C	c.T154C	C52R
c.154T>G	c.T154G	C52G
c.155G>A	c.G155A	C52Y
c.155G>T	c.G155T	C52F
c.156C>A	c.C156A	C52X
c.156C>G	c.C156G	C52W
c.166T>A o c.167G>C	c.T166A o c.G167C	C56S
c.166T>G	c.T166G	C56G
c.168C>A	c.C168A	C56X
c.187T>A o c.188G>C	c.T187A o c.G188C	C63S
c.187T>C	c.T187C	C63R
c.188G>A	c.G188A	C63Y
c.194G>C (sito putativo di splicing)	c.G194C (sito putativo di splicing)	NON NOTO (S65T)
c.194G>T (sito putativo di splicing)	c.G194T (sito putativo di splicing)	NON NOTO (S65I)
c.196G>C	c.G196C	E66Q
c.[196G>C; 1061T>A]	c.G196C/T1061A	E66Q/I354K
c.202C>T	c.C202T	L68F
c.206T>C	c.T206C	F69S
c.208A>G	c.A208G	M70V
c.215T>G	c.T215G	M72R
c.218C>A	c.C218A	A73E
c.227T>G	c.T227G	M76R
c.228G>C o c.228G>A o c.228G>T	c.G228C o c.G228A o c.G228T	M76I
c.233C>G o c.233C>A	c.C233G o c.C233A	S78X
c.235G>T	c.G235T	E79X
c.241T>C o c.241T>A	c.T241C o c.T241A	W81R
c.242G>A o c.243G>A	c.G242A o c.G243A	W81X
c.242G>C	c.G242C	W81S
c.243G>T o c.243G>C	c.G243T o c.G243C	W81C
c.244A>T	c.A244T	K82X
c.256T>C	c.T256C	Y86H
c.256T>G	c.T256G	Y86D
c.257A>G	c.A257G	Y86C
c.258T>G o c.258T>A	c.T258G o c.T258A	Y86X
c.262T>G	c.T262G	Y88D
c.266T>A	c.T266A	L89H
c.266T>C	c.T266C	L89P
c.266T>G	c.T266G	L89R
c.268T>C	c.T268C	C90R
c.269G>A	c.G269A	C90Y
c.270C>A	c.C270A	C90X
c.274G>A	c.G274A	D92N
c.274G>C	c.G274C	D92H
c.274G>T	c.G274T	D92Y
c.275A>G	c.A275G	D92G
c.275A>T	c.A275T	D92V
c.277G>A	c.G277A	D93N

**Tabella 3: Mutazioni non suscettibili a Galafold (migalastat)**

Cambio di nucleotide	Cambio di nucleotide	Cambio di sequenza proteica
c.277G>T	c.G277T	D93Y
c.278A>G	c.A278G	D93G
c.278A>T	c.A278T	D93V
c.279C>G o c.279C>A	c.C279G o c.C279A	D93E
c.280T>A o c.281G>C	c.T280A o c.G281C	C94S
c.[280T>A; 281G>C]	c.T280A/G281C	C94T
c.280T>G	c.T280G	C94G
c.281G>A	c.G281A	C94Y
c.281G>T	c.G281T	C94F
c.283T>G	c.T283G	W95G
c.284G>A o c.285G>A	c.G284A o c.G285A	W95X
c.284G>C	c.G284C	W95S
c.284G>T	c.G284T	W95L
c.285G>T o c.285G>C	c.G285T o c.G285C	W95C
c.295C>T	c.C295T	Q99X
c.299G>A	c.G299A	R100K
c.299G>C	c.G299C	R100T
c.305C>G o c.305C>A	c.C305G o c.C305A	S102X
c.307G>C	c.G307C	E103Q
c.307G>T	c.G307T	E103X
c.317T>G	c.T317G	L106R
c.319C>T	c.C319T	Q107X
c.320A>T	c.A320T	Q107L
c.331C>T	c.C331T	Q111X
c.334C>A	c.C334A	R112S
c.334C>T	c.C334T	R112C
c.338T>C	c.T338C	F113S
c.347G>T	c.G347T	G116V
c.350T>G	c.T350G	I117S
c.355C>T	c.C355T	Q119X
c.358C>G	c.C358G	L120V
c.[358C>T; 359T>C]	c.C358T/T359C	L120S
c.359T>C	c.T359C	L120P
c.[359T>C; 361G>A]	c.T359C/G361A	L120P/A121T
c.361G>C	c.G361C	A121P
c.369T>G o c.369T>A	c.T369G o c.T369A	Y123X
c.371T>A	c.T371A	V124D
c.374A>C	c.A374C	H125P
c.[374A>T; 383G>A]	c.A374T/G383A	H125L/G128E
c.379A>T	c.A379T	K127X
c.386T>C	c.T386C	L129P
c.388A>G	c.A388G	K130E
c.389A>G	c.A389G	K130R
c.392T>A	c.T392A	L131Q
c.392T>C	c.T392C	L131P
c.394G>A o c.394G>C	c.G394A o c.G394C	G132R
c.395G>A	c.G395A	G132E
c.395G>C	c.G395C	G132A
c.398T>A	c.T398A	I133N
c.400T>C	c.T400C	Y134H



**Tabella 3: Mutazioni non suscettibili a Galafold (migalastat)**

Cambio di nucleotide	Cambio di nucleotide	Cambio di sequenza proteica
c.400T>G	c.T400G	Y134D
c.401A>C	c.A401C	Y134S
c.402T>G o c.402T>A	c.T402G o c.T402A	Y134X
c.406G>C	c.G406C	D136H
c.406G>T	c.G406T	D136Y
c.412G>A o c.412G>C	c.G412A o c.G412C	G138R
c.413G>A	c.G413A	G138E
c.416A>C	c.A416C	N139T
c.422C>A	c.C422A	T141N
c.422C>T	c.C422T	T141I
c.424T>C	c.T424C	C142R
c.425G>A	c.G425A	C142Y
c.426C>A	c.C426A	C142X
c.426C>G	c.C426G	C142W
c.427G>C	c.G427C	A143P
c.439G>A o c.439G>C	c.G439A o c.G439C	G147R
c.440G>A	c.G440A	G147E
c.442A>C o c.444T>A o c.444T>G	c.A442C o c.T444A o c.T444G	S148R
c.443G>A	c.G443A	S148N
c.453C>G o c.453C>A	c.C453G o c.C453A	Y151X
c.456C>A o c.456C>G	c.C456A o c.C456G	Y152X
c.463G>C	c.G463C	D155H
c.467C>A	c.C467A	A156D
c.469C>T	c.C469T	Q157X
c.484T>C o c.484T>A	c.T484C o c.T484A	W162R
c.485G>A o c.486G>A	c.G485A o c.G486A	W162X
c.485G>T	c.G485T	W162L
c.486G>C o c.486G>T	c.G486C o c.G486T	W162C
c.488G>T	c.G488T	G163V
c.491T>G	c.T491G	V164G
c.493G>T	c.G493T	D165Y
c.494A>T	c.A494T	D165V
c.497T>C	c.T497C	L166P
c.500T>A	c.T500A	L167Q
c.500T>C	c.T500C	L167P
c.502A>C	c.A502C	K168Q
c.503A>G	c.A503G	K168R
c.504A>C o c.504A>T	c.A504C o c.A504T	K168N
c.508G>A	c.G508A	D170N
c.508G>C	c.G508C	D170H
c.509A>G	c.A509G	D170G
c.509A>T	c.A509T	D170V
c.511G>C	c.G511C	G171R
c.511G>T	c.G511T	G171C
c.512G>A	c.G512A	G171D
c.514T>A o c.515G>C	c.T514A o c.G515C	C172S
c.514T>C	c.T514C	C172R
c.514T>G	c.T514G	C172G
c.515G>A	c.G515A	C172Y

**Tabella 3: Mutazioni non suscettibili a Galafold (migalastat)**

Cambio di nucleotide	Cambio di nucleotide	Cambio di sequenza proteica
c.515G>T	c.G515T	C172F
c.516T>G	c.T516G	C172W
c.519C>A o c.519C>G	c.C519A o c.C519G	Y173X
c.522T>A	c.T522A	C174X
c.523G>A	c.G523A	D175N
c.530T>A	c.T530A	L177X
c.547G>A (sito putativo di splicing)	c.G547A (sito putativo di splicing)	NON NOTO (G183S)
c.548G>T	c.G548T	G183V
c.550T>G	c.T550G	Y184D
c.552T>A o c.552T>G	c.T552A o c.T552G	Y184X
c.553A>T	c.A553T	K185X
c.557A>C	c.A557C	H186P
c.560T>G	c.T560G	M187R
c.572T>C	c.T572C	L191P
c.588A>T o c.588A>C	c.A588T o c.A588C	R196S
c.601T>C	c.T601C	S201P
c.604T>C	c.T604C	C202R
c.[604T>C; 644A>G]	c.T604C/A644G	p.C202R/N215S
c.605G>A	c.G605A	C202Y
c.606T>G	c.T606G	C202W
c.607G>A	c.G607A	E203K
c.610T>C o c.610T>A	c.T610C o c.T610A	W204R
c.611G>A o c.612G>A	c.G611A o G612A	W204X
c.612G>T o c.612G>C	c.G612T o c.G612C	W204C
c.614C>G	c.C614G	P205R
c.617T>C	c.T617C	L206P
c.620A>G	c.A620G	Y207C
c.626G>A	c.G626A	W209X
c.634C>T	c.C634T	Q212X
c.639G>A (sito putativo di splicing)	c.G639A (sito putativo di splicing)	NON NOTO
c.[644A>G; 811G>A]	c.A644G/G811A	N215S/G271S
c.[644A>G; 811G>A; 937G>T]	c.A644G/G811A/G937T	N215S/G271S/D313Y
c.648T>A o c.648T>G	c.T648A o c.T648G	Y216X
c.658C>T	c.C658T	R220X
c.661C>T	c.C661T	Q221X
c.666C>A o c.666C>G	c.C666A o c.C666G	Y222X
c.667T>C	c.T667C	C223R
c.667T>G	c.T667G	C223G
c.668G>A	c.G668A	C223Y
c.670A>G	c.A670G	N224D
c.674A>G	c.A674G	H225R
c.676T>C o c.676T>A	c.T676C o c.T676A	W226R
c.677G>A o c.678G>A	c.G677A o c.G678A	W226X
c.678G>T o c.678G>C	c.G678T o c.G678C	W226C
c.679C>T	c.C679T	R227X
c.680G>A	c.G680A	R227Q
c.680G>C	c.G680C	R227P
c.688G>A	c.G688A	A230T

**Tabella 3: Mutazioni non suscettibili a Galafold (migalastat)**

Cambio di nucleotide	Cambio di nucleotide	Cambio di sequenza proteica
c.691G>A	c.G691A	D231N
c.692A>G	c.A692G	D231G
c.692A>T	c.A692T	D231V
c.695T>G	c.T695G	I232S
c.700G>T	c.G700T	D234Y
c.701A>T	c.A701T	D234V
c.702T>G o c.702T>A	c.T702G o c.T702A	D234E
c.704C>A	c.C704A	S235Y
c.704C>G	c.C704G	S235C
c.704C>T	c.C704T	S235F
c.706T>C o c.706T>A	c.T706C o c.T706A	W236R
c.706T>G	c.T706G	W236G
c.707G>A o c.708G>A	c.G707A o c.G708A	W236X
c.707G>T	c.G707T	W236L
c.708G>C o c.708G>T	c.G708C o c.G708T	W236C
c.712A>C o c.714T>A o c.714T>G	c.A712C o c.T714A o c.T714G	S238R
c.718A>T	c.A718T	K240X
c.734G>A o c.735G>A	c.G734A o c.G735A	W245X
c.734G>T	c.G734T	W245L
c.739T>C	c.T739C	S247P
c.748C>T	c.C748T	Q250X
c.751G>T	c.G751T	E251X
c.755G>C	c.G755C	R252T
c.770C>A	c.C770A	A257D
c.778G>C o c.778G>A	c.G778C o c.G778A	G260R
c.782G>A	c.G782A	G261D
c.782G>T	c.G782T	G261V
c.784T>A o c.784T>C	c.T784A o c.T784C	W262R
c.785G>A o c.786G>A	c.G785A o c.G786A	W262X
c.785G>T	c.G785T	W262L
c.786G>C o c.786G>T	c.G786C o c.G786T	W262C
c.789T>A o c.789T>G	c.T789A o c.T789G	N263K
c.[790G>T; 805G>A]	c.G790T/G805A	D264Y/V269M
c.791A>C	c.A791C	D264A
c.791A>T	c.A791T	D264V
c.793C>T	c.C793T	P265S
c.794C>G	c.C794G	P265R
c.796G>A	c.G796A	D266N
c.796G>C	c.G796C	D266H
c.796G>T	c.G796T	D266Y
c.797A>C	c.A797C	D266A
c.797A>G	c.A797G	D266G
c.797A>T	c.A797T	D266V
c.798T>A o c.798T>G	c.T798A o c.T798G	D266E
c.800T>G	c.T800G	M267R
c.801G>A (sito putativo di splicing)	c.G801A (sito putativo di splicing)	NON NOTO (M267I)
c.803T>C	c.T803C	L268S
c.806T>A	c.T806A	V269E

**Tabella 3: Mutazioni non suscettibili a Galafold (migalastat)**

Cambio di nucleotide	Cambio di nucleotide	Cambio di sequenza proteica
c.[806T>G; 937G>T]	c.T806G/G937T	V269G/D313Y
c.808A>T	c.A808T	I270F
c.811G>T	c.G811T	G271C
c.812G>T	c.G812T	G271V
c.815A>G	c.A815G	N272S
c.816C>A o c.816C>G	c.C816A o c.C816G	N272K
c.817T>C o c.819T>A o c.819T>G	c.T817C o c.T819A o c.T819G	F273L
c.820G>A	c.G820A	G274S
c.820G>T	c.G820T	G274C
c.821G>T	c.G821T	G274V
c.823C>T	c.C823T	L275F
c.824T>A	c.T824A	L275H
c.826A>G	c.A826G	S276G
c.826A>T	c.A826T	S276C
c.830G>A o c.831G>A	c.G830A o c.G831A	W277X
c.834T>G o c.834T>A	c.T834G o c.T834A	N278K
c.835C>A	c.C835A	Q279K
c.835C>T	c.C835T	Q279X
c.836A>G	c.A836G	Q279R
c.837G>C o c.837G>T	c.G837C o c.G837T	Q279H
c.838C>T	c.C838T	Q280X
c.845C>A	c.C845A	T282N
c.847C>T	c.C847T	Q283X
c.848A>C	c.A848C	Q283P
c.848A>G	c.A848G	Q283R
c.853G>C	c.G853C	A285P
c.854C>A	c.C854A	A285D
c.859T>C o c.859T>A	c.T859C o c.T859A	W287R
c.859T>G	c.T859G	W287G
c.860G>A o c.861G>A	c.G860A o c.G861A	W287X
c.861G>C o c.861G>T	c.G861C o c.G861T	W287C
c.863C>A	c.C863A	A288D
c.865A>T	c.A865T	I289F
c.871G>C	c.G871C	A291P
c.874G>A	c.G874A	A292T
c.874G>C	c.G874C	A292P
c.875C>T	c.C875T	A292V
c.877C>G	c.C877G	P293A
c.877C>T	c.C877T	P293S
c.878C>A	c.C878A	P293H
c.878C>T	c.C878T	P293L
c.881T>G o c.881T>A	c.T881G o c.T881A	L294X
c.890C>G	c.C890G	S297C
c.890C>T	c.C890T	S297F
c.892A>C	c.A892C	N298H
c.894T>G o c.894T>A	c.T894G o c.T894A	N298K
c.896A>G	c.A896G	D299G
c.899T>A	c.T899A	L300H
c.901C>T	c.C901T	R301X

**Tabella 3: Mutazioni non suscettibili a Galafold (migalastat)**

Cambio di nucleotide	Cambio di nucleotide	Cambio di sequenza proteica
c.916C>T	c.C916T	Q306X
c.929T>G	c.T929G	L310R
c.931C>T	c.C931T	L311F
c.932T>C	c.T932C	L311P
c.932T>G	c.T932G	L311R
c.934C>T	c.C934T	Q312X
c.935A>C	c.A935C	Q312P
c.947T>A	c.T947A	V316E
c.949A>T	c.A949T	I317F
c.950T>A	c.T950A	I317N
c.950T>G	c.T950G	I317S
c.958A>T	c.A958T	N320Y
c.960T>G o c.960T>A	c.T960G o c.T960A	N320K
c.961C>G	c.C961G	Q321E
c.961C>T	c.C961T	Q321X
c.963_964GG>CA	c.G963C/G964A	Q321H/D322N
c.974G>A	c.G974A	G325D
c.979C>A	c.C979A	Q327K
c.980A>G	c.A980G	Q327R
c.982G>A o c.982G>C	c.G982A o c.G982C	G328R
c.982G>T	c.G982T	G328W
c.983G>A	c.G983A	G328E
c.983G>T	c.G983T	G328V
c.988C>T	c.C988T	Q330X
c.997C>T	c.C997T	Q333X
c.998A>G	c.A998G	Q333R
c.1012G>T	c.G1012T	E338X
c.1016T>G	c.T1016G	V339G
c.1018T>C o c.1018T>A	c.T1018C o c.T1018A	W340R
c.1019G>A o c.1020G>A	c.G1019A o c.G1020A	W340X
c.1019G>C	c.G1019C	W340S
c.1021G>A	c.G1021A	E341K
c.1021G>T	c.G1021T	E341X
c.1022A>G	c.A1022G	E341G
c.1023A>C o c.1023A>T	c.A1023C o c.A1023T	E341D
c.1024C>G	c.C1024G	R342G
c.1024C>T	c.C1024T	R342X
c.1025G>A	c.G1025A	R342Q
c.1025G>C	c.G1025C	R342P
c.1025G>T	c.G1025T	R342L
c.1031T>C	c.T1031C	L344P
c.1034C>G o c.1034C>A	c.C1034G o c.C1034A	S345X
c.1042G>C	c.G1042C	A348P
c.1045T>C o c.1045T>A	c.T1045C o c.T1045A	W349R
c.1046G>A o c.1047G>A	c.G1046A o c.G1047A	W349X
c.1048G>C	c.G1048C	A350P
c.1054G>C	c.G1054C	A352P
c.1055C>A	c.C1055A	A352D
c.1058T>G	c.T1058G	M353R
c.1065C>A o c.1065C>G	c.C1065A o c.C1065G	N355K

**Tabella 3: Mutazioni non suscettibili a Galafold (migalastat)**

Cambio di nucleotide	Cambio di nucleotide	Cambio di sequenza proteica
c.[1067G>A; 1078G>C]	c.G1067A/G1078C	R356Q/G360R
c.1069C>T	c.C1069T	Q357X
c.1072G>A	c.G1072A	E358K
c.1081G>A o c.1081G>C	c.G1081A o c.G1081C	G361R
c.1081G>T	c.G1081T	G361X
c.1088G>C	c.G1088C	R363P
c.1095T>A o c.1095T>G	c.T1095A o c.T1095G	Y365X
c.1115T>A	c.T1115A	L372Q
c.1115T>C	c.T1115C	L372P
c.1115T>G	c.T1115G	L372R
c.1117G>C	c.G1117C	G373R
c.1118G>A	c.G1118A	G373D
c.1124G>T	c.G1124T	G375V
c.1130C>A	c.C1130A	A377D
c.1132T>C	c.T1132C	C378R
c.1133G>A	c.G1133A	C378Y
c.1133G>C	c.G1133C	C378S
c.1144T>C	c.T1144C	C382R
c.1145G>A	c.G1145A	C382Y
c.1146C>G	c.C1146G	C382W
c.1147T>C o c.1149C>G o c.1149C>A	c.T1147C o c.C1149G o c.C1149A	F383L
c.1151T>A	c.T1151A	I384N
c.1153A>C	c.A1153C	T385P
c.1156C>T	c.C1156T	Q386X
c.1157A>C	c.A1157C	Q386P
c.1160T>C	c.T1160C	L387P
c.1163T>C	c.T1163C	L388P
c.1165C>G	c.C1165G	P389A
c.1166C>G	c.C1166G	P389R
c.1166C>T	c.C1166T	P389L
c.1187T>A	c.T1187A	F396Y
c.1192G>T	c.G1192T	E398X
c.1193A>C	c.A1193C	E398A
c.1196G>A o c.1197G>A	c.G1196A o c.G1197A	W399X
c.1196G>C	c.G1196C	W399S
c.1202C>G o c.1202C>A	c.C1202G o c.C1202A	S401X
c.1215T>A	c.T1215A	S405R
c.1217A>G	c.A1217G	H406R
c.1219A>G	c.A1219G	I407V
c.1220T>A	c.T1220A	I407K
c.1220T>G	c.T1220G	I407R
c.1228A>C	c.A1228C	T410P
c.1229C>A	c.C1229A	T410K
c.1241T>C	c.T1241C	L414S
c.1243C>T	c.C1243T	L415F
c.1244T>C	c.T1244C	L415P
c.1246C>T	c.C1246T	Q416X
c.1247_1248CT>AA	c.C1247A/T1248A	L417K
c.1247A>C	c.A1247C	Q416P

**Tabella 3: Mutazioni non suscettibili a Galafold (migalastat)**

Cambio di nucleotide	Cambio di nucleotide	Cambio di sequenza proteica
c.1250T>C	c.T1250C	L417P
c.1250T>G	c.T1250G	L417R
c.1288T>C	c.T1288C	X430Q
c.18delA	c.18delA	p.P6fs*114
c.26delA	c.26delA	p.H9Lfs*111
c.32delG	c.32delG	p.G11Afs*109
c.33delC	c.33delC	p.G11fs*109
c.34_42del	c.34_42del	p.C12_L14del
c.34_57del	c.34_57del	p.C12_L19del
c.35_47del	c.35_47del	p.C12Ffs*104
c.42_48delTGCGCTT	c.42_48delTGCGCTT	p.L14Sfs*12
c.58_72del	c.58_72del	p.A20_W24del
c.58_83del	c.58_83del	p.A20_G28delifs*2
c.85dupG	c.85dupG	p.A29Gfs*1
c.89delG	c.89delG	p.R30Kfs*89
c.123_126dupCATG	c.123_126dupCATG	p.G43Hfs*13
c.123delC	c.123delC	p.T41fs*79
c.124_125del	c.124_125del	p.M42Gfs*12
c.125_137del	c.125_137del	p.M42Tfs*74
c.134_138delTGCACinsGCTCG	c.134_138delTGCACinsGCTCG	L45R/H46S
c.147_148insCCC	c.147_148insCCC	p.49insP
c.147_148insCGC	c.147_148insCGC	p.R49ins
c.154delT	c.154delT	p.C52Afs*68
c.157_160delAACC	c.157_160delAACC	p.C52fs*67
c.162delT	c.162delT	p.L54fs*66
c.172delG	c.172delG	p.E58Kfs*61
c.181_182dupA	c.181_182dupA	p.D61Efs*5
c.184delT	c.184delT	p.S62Pfs*58
c.186delC	c.186delC	p.S62fs*58
c.210insT	c.210insT	p.E71X
c.214delA	c.214delA	p.M72Wfs*47
c.256delT	c.256delT	p.Y88Mfs*42
c.259_276del	c.259_276del	p.87_92del
c.267_268dupCT	c.267_268dupCT	p.C90Sfs*31
c.270delC	c.270delC	p.C90X
c.281_286delinsT	c.281_286delinsT	p.C94Ffs*26
c.290delC	c.290delC	p.A97Vfs*22
c.297_298del	c.297_298del	p.Q99fs*22
c.297_300delAAGA	c.297_300delAAGA	p.Q99fs*19
c.305delC	c.305delC	p.S102X
c.317_327del	c.317_327del	p.S102fs*16
c.323_324insCAGA	c.323_324insCAGA	p.D109Rfs*14
c.336del18	c.336del18	p.I13del6aa
c.354_368del	c.354_368del	p.Q119_Y123del
c.354_368del15	c.354_368del15	Q119_Y123del5
c.358del6	c.358del6	p.I20del2aa/L120H
c.363delT	c.363delT	p.A121fs*8
c.402delT	c.402delT	p.Y134X
c.409delG	c.409delG	p.V137Lfs*27
c.413dupG	c.413dupG	p.G138fs*2

**Tabella 3: Mutazioni non suscettibili a Galafold (migalastat)**

Cambio di nucleotide	Cambio di nucleotide	Cambio di sequenza proteica
c.421delA	c.421delA	p.T141Pfs*23
c.426dupC	c.426dupC	p.A143Rfs*13
c.428dupC	c.428dupC	p.G144Qfs*12
c.452delA	c.452delA	p.Y151Sfs*13
c.457_459del	c.457_459del	p.I53delD
c.477delT	c.477delT	p.F159Lfs*5
c.486_498del	c.486_498del	p.W162Cfs*1
c.512delG	c.512delG	p.G171Vfs*19
c.516insGAC	c.516insGAC	p.I52insD
c.520delT	c.520delT	p.C174Vfs*17
c.560delT	c.560delT	p.M187Sfs*3
c.568delG	c.568delG	p.A190Pfs*1
c.590delG	c.590delG	p.S197Tfs*42
c.606delT	c.606delT	p.C202Wfs*37
c.613_621del	c.613_621del	p.P205_207del
c.614delC	c.614delC	p.P205Lfs*34
c.618_619del	c.618_619del	p.L206fs*24
c.621dupT	c.621dupT	p.M208Yfs*24
c.646delT	c.646delT	p.Y216Ifs*23
c.646dupT	c.646dupT	p.Y216Lfs*15
c.650_663dup14	c.650_663dup14	p.Q221fs*23
c.672_673ins37	c.672_673ins37	p.H225Tfs*18
c.674_732del	c.674_732del	p.H225Lfs*5
c.678delG	c.678delG	p.A230Lfs*9
c.700_702del	c.700_702del	p.D234del
c.715_717del	c.715_717del	p.D239del
c.716dupT	c.716dupT	p.I239fs*10
c.718_719del	c.718_719del	p.K240Efs*8
c.719delA	c.719delA	p.K240Rfs*29
c.719dupA	c.719dupA	p.K240fs*9
c.722delG	c.722delG	p.S241Ifs*27
c.723dupT	c.723dupT	p.I242Yfs*8
c.732delC	c.732delC	p.D244fs*24
c.736_739delinsCAA	c.736_739delinsCAA	p.T246Qfs*21
c.741ins9	c.741ins9	p.P247ins3
c.744_745del	c.744_745del	p.F248Lfs*6
c.744delT	c.744delT	p.F248Lfs*20
c.746_747del	c.746_747del	p.N249Tfs*5
c.756delA	c.756delA	p.I253Vfs*14
c.759delT	c.759delT	p.I253Mfs*15
c.760dupG	c.760dupG	p.V254Gfs*1
c.761_762del	c.761_762del	p.V254Gfs*9
c.774_775del	c.774_775del	p.G258fx*5
c.777delA	c.777delA	p.P259fs*9
c.782dupG	c.782dupG	p.G261fs*3
c.802-2_802-3delCA	c.802-2_802-3delCA	NON NOTO
c.803_806delTAGT	c.803_806delTAGT	p.L268X
c.807delG	c.807delG	p.V269fs*12
c.833_845del	c.833_845del	p.W277fs*34
c.833delA	c.833delA	p.N278Ifs*3



**Tabella 3: Mutazioni non suscettibili a Galafold (migalastat)**

Cambio di nucleotide	Cambio di nucleotide	Cambio di sequenza proteica
c.833dupA	c.833dupA	p.N278Kfs*20
c.838_849del	c.838_849del	p.Q280_283del
c.841_844delGTAA	c.841_844delGTAA	p.Q280fs*34
c.842_844del	c.842_844del	p.V281AdeIT282
c.848_851delAGAT	c.848_851delAGAT	Q283Rfs*33
c.858_863delinsTTGG	c.858_863delinsTTGG	p.W287fs*9
c.863delC	c.863delC	p.A288Vfs*29
c.881delT	c.881delT	p.L294Yfs*22
c.891dupT	c.891dupT	p.N298X
c.892_893insT	c.892_893insT	p.N298Ifs*1
c.893_894insG	c.893_894insG	p.N298Kfs*1
c.902dupG	c.902dupG	p.R301fs*13
c.909_918del	c.909_918del	p.I303Mfx*10
c.914delC	c.914delC	p.P305Lfs*11
c.931delC	c.931delC	p.L311Ffs*5
c.931dupC	c.931dupC	p.L311Pfs*4
c.941_961del	c.941_961del	p.D315_Q321del
c.946_954dup	c.946_954dup	p.V316_A318dup
c.946_966del	c.946_966del	p.V316_D322del
c.946delG	c.946delG	p.V316X
c.950_954dupTTGCC	c.950_954dupTTGCC	p.A318fs*31
c.972delG	c.972delG	p.G325Afs*21
c.974dupG	c.974dupG	p.G325fs*7
c.986delA	c.986delA	p.Y329Sfs*18
c.988delC	c.988delC	p.Q330Sfs*17
c.994delA	c.994delA	p.R332Dfs*15
c.994dupA	c.994dupA	p.R332Kfs*5
c.996_999del	c.996_999del	p.R332fs*14
c.997dupC	c.997dupC	p.Q333Pfs*5
c.1011_1029del	c.1011_1029del	p.F337fs*4
c.1017_1020delins24	c.1017_1020delins24	p.V339fs*7
c.1017_1027del	c.1017_1027del	p.V339fs*5
c.1021delG	c.1021delG	p.E341Nfs*6
c.1025delG	c.1025delG	p.R342Hfs*5
c.1028delC	c.1028delC	p.343Lfs*3
c.1029_1030delITC	c.1029_1030delITC	p.P343fs*29
c.1030_1031insT	c.1030_1031insT	p.L344fs*30
c.1033_1034del	c.1033_1034del	p.S345Rfs*28
c.1037delG	c.1037delG	p.G346Afs*1
c.1040dupT	c.1040dupT	p.L347Ffs*27
c.1041dupA	c.1041dupA	p.L347fs*27
c.1042dupG	c.1042dupG	p.A348Gfs*26
c.1043_1044insG	c.1043_1044insG	p.A348fs*26
c.1049delC	c.1049delC	p.A350Vfs*1
c.1055_1056delICT	c.1055_1056delICT	p.A352Dfs*20
c.1055_1057dup	c.1055_1057dup	p.353insT
c.1057_1058del	c.1057_1058del	p.M353Dfs*20
c.1072_1074del	c.1072_1074del	p.358delE
c.1074_1075del	c.1074_1075del	p.E358Dfs*15
c.1077delT	c.1077delT	p.I359Mfs*31

**Tabella 3: Mutazioni non suscettibili a Galafold (migalastat)**

Cambio di nucleotide	Cambio di nucleotide	Cambio di sequenza proteica
c.1081_1100del	c.1081_1100del	p.G360fs*7
c.1086_1098del	c.1086_1098del	p.P362fs*24
c.1088delG	c.1088delG	p.R363Pfs*27
c.1091_1092del	c.1091_1092del	p.S364Lfs*9
c.1093dupT	c.1093dupT	p.Y365Lfs*9
c.1095delT	c.1095delT	p.Y365X
c.1096_1100del	c.1096_1100del	p.Y365fs*7
c.1102delG	c.1102delG	p.A368Qfs*21
c.1102delGinsTTATAC	c.1102delGinsTTATAC	p.A368delinsFYfs*23
c.1114_1115insTCCC	c.1114_1115insTCCC	p.G373Pfs*1
c.1122_1125del	c.1122_1125del	p.K374fs*15
c.1123_1175del	c.1123_1175del	p.G375_R392del
c.1124_1129del	c.1124_1129del	G375_V376del
c.1129_1140dup	c.1129_1140dup	A377_P380dup
c.1139delC	c.1139delC	p.380Lfs*10
c.1145_1149del	c.1145_1149del	p.C382Yfs*14
c.1146_1148del	c.1146_1148del	p.383delF
c.1151_1152delinsAT	c.1151_1152delinsAT	p.I384N
c.1156_1157del	c.1156_1157del	p.Q386Afs*10
c.1167dupT	c.1167dupT	p.P389fs*9
c.1168insT	c.1168insT	p.V390fs*9
c.1176_1179del	c.1176_1179del	p.R392Sfs*1
c.1177_1178del	c.1177_1178del	p.K393Afs*4
c.1181_1183dup	c.1181_1183dup	L394_G395insV
c.1181_1192del	c.1181_1192del	p.L394_E398delinsQ
c.1187delT	c.1187delT	p.F396Sfs*7
c.1187dupT	c.1187dupT	p.F396fs*2
c.1188delC	c.1188delC	p.F396fs*7
c.1193_1196delAATG	c.1193_1196delAATG	p.E398Gfs*3
c.1201dupT	c.1201dupT	p.S401Ffs*49
c.1202dupC	c.1202dupC	p.R402Kfs*48
c.1208delT	c.1208delT	p.L403X
c.1208ins21	c.1208ins21	NON NOTO
c.1209_1211del	c.1209_1211del	p.404delR
c.1223delA	c.1223delA	p.N408Ifs*9
c.1226_1231del	c.1226_1231del	p.409_410delinsR
c.1235_1236del	c.1235_1236del	p.T412Sfs*37
c.1277_1278del	c.1277_1278del	p.K426Rfs*23
c.1281_1282insCTTA	c.1281_1282insCTTA	p.L429Ifs*21
c.1284_1287del	c.1284_1287del	p.L428Ffs*23
g.941_5845del	c.1-179_369+577del	p.?(Exon1_2del)
g.2594_10904dup	c.195-2500_999+197dup	NON NOTO
g.2934_6378del	c.194+1561_370-891del	NON NOTO (E66_Y123del; del Exon2?)
g.2979_6442del	c.194+1606_369+1174del	NON NOTO (E66_Y123del; del Exon2)

**Tabella 3: Mutazioni non suscettibili a Galafold (migalastat)**

Cambio di nucleotide	Cambio di nucleotide	Cambio di sequenza proteica
g.3260_6410del	c.194+1887_370-859del	NON NOTO (E66_Y123del; del Exon2?)
g.3396_6012del	c.194+2023_370-1257del	NON NOTO (E66_Y123del; del Exon2?)
g.3422_6041delinsCG	c.194+2049_369+773del2620insCG	NON NOTO
g.5052_5079del28	g.5052_5079del28	NON NOTO
g.5106_5919delins231	c.207_369+651del814ins231	NON NOTO (del Exon2?)
g.5271_9366del4096insT	c.369+3_639+954del3129insT	NON NOTO (del Exon3 e 4?)
g.6009_9741del	c.369+741_640-390del	NON NOTO (del Exon3 e 4?)
g.6547_9783del	c.369+1279_640-348del	NON NOTO (del Exon3 e 4?)
g.6736_11545del	c.370-533_c.1290+277del	NON NOTO (del Exon3_7?)
g.7086_7487del	c.370-183_547+41del	NON NOTO (del Exon3?)
g.[10237_11932del; 11933_12083inv; 12084_12097del]	g.10237_11932del/11933_12083inv/12084_12097del	NON NOTO
g.>5.5kdel fino a 3UTR	c.?_?del	NON NOTO (delExon3_3'UTR?)
g.?_?del	c.?_?	NON NOTO (del Exon1_2?)
g.?_?del	c.195-?_547+?del	NON NOTO (del Exon2_3?)
g.?_?del	c.?_?del	NON NOTO (del Exon5_7?)
g.?_?dup	c.?_?dup	NON NOTO (Exon2_4dup?)
IVS1+2T>C	c.194+2T>C	NON NOTO
IVS1+39delAT	c.194+39delAT	NON NOTO
IVS1-1G>A	c.195-1G>A	NON NOTO
IVS1-1G>T	c.195-1G>T	NON NOTO
IVS1-2A>G	c.195-2A>G	NON NOTO
IVS1-2A>G; IVS1-49T>C	c.195-2A>G/195-49T>C	NON NOTO
IVS2+1G>A	c.369+1G>A	NON NOTO
IVS2+1G>T	c.369+1G>T	NON NOTO
IVS2+2T>G	c.369+2T>G	NON NOTO
IVS2-2A>G	c.370-2A>G	NON NOTO
IVS3+1G>A	c.547+1G>A	NON NOTO
IVS3+1G>C	c.547+1G>C	NON NOTO
IVS3+1G>T	c.547+1G>T	NON NOTO
IVS3-1G>A	c.548-1G>A	NON NOTO
IVS3-1G>C	c.548-1G>C	NON NOTO
IVS3-1G>T	c.548-1G>T	NON NOTO

**Tabella 3: Mutazioni non suscettibili a Galafold (migalastat)**

Cambio di nucleotide	Cambio di nucleotide	Cambio di sequenza proteica
IVS3-2A>G	c.548-2A>G	NON NOTO
IVS3-162A>T	c.548-162A>T	NON NOTO
IVS4+1G>A	c.639+1G>A	NON NOTO
IVS4+1G>C	c.639+1G>C	NON NOTO
IVS4+4A>T	c.639+4A>T	NON NOTO
IVS4+861C>T	c.639+861C>T	NON NOTO
IVS4+919G>A	c.639+919G>A	NON NOTO
IVS4-1G>A	c.640-1G>A	NON NOTO
IVS4-1G>T	c.640-1G>T	NON NOTO
IVS4-2A>T	c.640-2A>T	NON NOTO
IVS4-3C>G	c.640-3C>G	NON NOTO
IVS4-4A>C	c.640-4A>C	NON NOTO
IVS4-11T>A	c.640-11T>A	NON NOTO
IVS4-859C>T	c.640-859C>T	NON NOTO
IVS5+1G>T	c.801+1G>T	NON NOTO
IVS5+2T>C	c.801+2T>C	NON NOTO
IVS5+3A>G	c.801+3A>G	NON NOTO
IVS5+3A>T	c.801+3A>T	NON NOTO
IVS5+4A>G	c.801+4A>G	NON NOTO
IVS5-2A>G	c.802-2A>G	NON NOTO
IVS6+1G>T	c.999+1G>T	NON NOTO
IVS6+2T>C	c.999+2T>C	NON NOTO
IVS6-1G>A	c.1000-1G>A	NON NOTO
IVS6-1G>C	c.1000-1G>C	NON NOTO
IVS6-2A>G	c.1000-2A>G	NON NOTO
IVS6-2A>T	c.1000-2A>T	NON NOTO
IVS6-10G>A; IVS6-22C>T	c.1000-10G>A/1000-22C>T	NON NOTO

NP GAL 0719

Non tutte le mutazioni sono state testate.

#### Effetti farmacodinamici

Il trattamento con Galafold negli studi di farmacodinamica di fase 2 ha provocato, in genere, aumenti dell'attività di  $\alpha$ -Gal A endogena nei globuli bianchi, nella pelle e nei reni per la maggior parte dei pazienti. Nei pazienti con mutazioni suscettibili i livelli di GL-3 tendevano a diminuire nelle urine e nei capillari interstiziali dei reni.

#### Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e sicurezza clinica di Galafold sono state valutate in due studi pivotal di fase 3 e in due studi di estensione in aperto (OLE). Tutti i pazienti hanno ricevuto il dosaggio raccomandato di 123 mg di Galafold a giorni alterni.

Il primo studio di fase 3 (ATTRACT) era uno studio di confronto attivo in aperto, randomizzato che valutava l'efficacia e la sicurezza di Galafold rispetto alla terapia enzimatica sostitutiva (ERT) (agalsidasi beta, agalsidasi alfa) in 52 pazienti maschi e femmine con malattia di Fabry che avevano ricevuto l'ERT prima dell'ingresso nello studio e con mutazioni suscettibili (studio su pazienti pretrattati con ERT). Lo studio era articolato in due periodi: durante il primo periodo (18 mesi) i pazienti pretrattati con ERT sono stati randomizzati al passaggio da ERT a Galafold oppure al

proseguimento della ERT. Il secondo periodo era un'estensione in aperto facoltativa della durata di 12 mesi, in cui tutti i soggetti hanno ricevuto Galafold.

Il secondo studio di fase 3 (FACETS) era uno studio controllato verso placebo, di 6 mesi in doppio cieco, randomizzato, (fino al mese 6) seguito da un periodo di 18 mesi in aperto che valutava l'efficacia e la sicurezza di Galafold in 50 pazienti maschi e femmine con malattia di Fabry e mutazioni suscettibili, che non avevano mai assunto la ERT o che avevano ricevuto la ERT in precedenza ma l'avevano sospesa per almeno 6 mesi (studio su pazienti non trattati con ERT).

Il primo studio OLE (AT1001-041) ha incluso pazienti provenienti da studi di fase 2 e fase 3 ed è stato completato. Il periodo di esposizione medio alla dose commercializzata di Galafold da 123 mg a giorni alterni nei pazienti che hanno completato lo studio AT1001-041 era pari a 3,57 ( $\pm$  1,23) anni (n=85). L'esposizione massima era pari a 5,6 anni.

Il secondo studio OLE (AT1001-042) ha incluso pazienti trasferiti sia dallo studio OLE AT1001-041 sia direttamente dallo studio di fase 3 ATTRACT ed è attualmente in corso.

#### *Funzionalità renale*

Nello studio condotto su pazienti pretrattati con ERT, la funzionalità renale è rimasta stabile fino a 18 mesi di trattamento con Galafold. Il tasso di variazione annualizzato medio del eGFR<sub>CKD-EPI</sub> era -0,40 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (95% CI: -2,272, 1,478; n=34) nel gruppo Galafold rispetto a -1,03 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (95% CI: -3,636, 1,575; n=18) nel gruppo ERT. Il tasso medio annualizzato di variazione del eGFR<sub>CKD-EPI</sub> rispetto al basale in pazienti trattati per 30 mesi con Galafold era di -1,72 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (95% CI: -2,653, -0,782; n=31).

Nello studio condotto su pazienti non trattati con ERT e nell'estensione in aperto, la funzionalità renale è rimasta stabile per un periodo massimo di 5 anni di trattamento con Galafold. Dopo una media di 3,4 anni di trattamento, il tasso di variazione annualizzato medio del eGFR<sub>CKD-EPI</sub> era -0,74 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (95% CI: -1,89, 0,40; n=41). Non sono state osservate differenze cliniche significative durante il periodo iniziale di 6 mesi controllato verso placebo.

#### *Indice di massa ventricolare sinistra (LVMI)*

Nello studio su pazienti pretrattati con ERT, è stata riscontrata una riduzione statisticamente significativa dell'indice LVMI ( $p < 0,05$ ) dopo 18 mesi di trattamento con Galafold. I valori al basale erano 95,3 g/m<sup>2</sup> per il braccio Galafold e 92,9 g/m<sup>2</sup> per il braccio ERT e la variazione media rispetto al basale dell'indice LVMI al Mese 18 era pari a -6,6 (95% CI: -11,0, -2,1; n=31) per Galafold e -2,0 (95% CI: -11,0, 7,0; n=13) per ERT. La variazione dal valore basale al mese 18 nell'indice LVMI (g/m<sup>2</sup>) in pazienti con ipertrofia ventricolare sinistra (femmine con LVMI basale  $> 95$  g/m<sup>2</sup> e maschi con LVMI basale  $> 115$  g/m<sup>2</sup>) era -8,4 (95% CI: -15,7, 2,6; n=13) per migalastat e 4,5 (95% CI: -10,7, 18,4; n=5) per ERT. Dopo 30 mesi di trattamento con Galafold, la variazione media dal valore basale nell'indice LVMI era di -3,8 (95% CI: -8,9, 1,3; n=28) e la variazione media dal valore basale nell'indice LVMI in pazienti con ipertrofia ventricolare sinistra al basale era di -10,0 (95% CI: -16,6, -3,3; n=10).

Nello studio su pazienti non trattati con ERT, Galafold ha prodotto una riduzione statisticamente significativa del LVMI ( $p < 0,05$ ); la variazione media dell'indice LVMI dal valore basale ai mesi 18-24 era -7,7 (95% CI: -15,4, -0,01; n=27). In seguito, nello studio di estensione, la variazione media dell'indice LVMI dal valore basale al mese 36 era -8,3 (95% CI: -17,1, 0,4; n=25) e al mese 48 era -9,1 (95% CI: -20,3, 2,0; n=18). La variazione media dell'indice LVMI dal valore basale ai mesi 18-24, in pazienti con ipertrofia ventricolare sinistra al basale (femmine con LVMI basale  $> 95$  g/m<sup>2</sup> o maschi con LVMI basale  $> 115$  g/m<sup>2</sup>) era -18,6 (95% CI: -38,2, 1,0; n=8). In seguito, nello studio di estensione, la variazione media dell'indice LVMI dal valore basale in pazienti con ipertrofia ventricolare sinistra al basale al mese 36 era -30,0 (95% CI: -57,9, -2,2; n=4) e al mese 48 era 33,1 (CI: -60,9, -5,4; n=4). Non sono state osservate differenze cliniche significative nell'indice LVMI durante il periodo basale di 6 mesi controllato verso placebo.

### *Substrato della malattia*

Nello studio su pazienti pretrattati con ERT, i livelli plasmatici di liso-Gb<sub>3</sub> sono leggermente aumentati, pur rimanendo bassi, in pazienti con mutazioni suscettibili trattati con Galafold per la durata dello studio (30 mesi), I livelli plasmatici di liso-Gb<sub>3</sub> sono rimasti bassi anche in pazienti in terapia con ERT fino a 18 mesi.

Nello studio su pazienti non trattati, Galafold ha mostrato riduzioni statisticamente significative delle concentrazioni plasmatiche di liso-Gb<sub>3</sub> e delle inclusioni GL-3 dei capillari interstiziali dei reni in pazienti con mutazioni suscettibili. I pazienti randomizzati a Galafold nella fase 1 hanno dimostrato una riduzione maggiore e statisticamente significativa ( $\pm$ SEM) della deposizione media di GL-3 nei capillari interstiziali ( $-0,25 \pm 0,10$ ; -39%) al mese 6 rispetto al placebo ( $+0,07 \pm 0,13$ ; +14%) ( $p=0,008$ ). Anche i pazienti randomizzati a placebo nella fase 1 e passati a Galafold al mese 6 (fase 2) hanno dimostrato riduzioni statisticamente significative delle inclusioni GL-3 dei capillari interstiziali al mese 12 ( $-0,33 \pm 0,15$ ; -58%) ( $p=0,014$ ). Sono state osservate riduzioni di tipo qualitativo dei livelli di GL-3 in più tipi di cellule renali: podociti, cellule mesangiali e cellule endoteliali glomerulari, rispettivamente, dopo 12 mesi di trattamento con Galafold.

### *Risultati clinici compositi*

Nello studio su pazienti pretrattati con ERT, l'analisi di un risultato clinico composito costituito da eventi renali, cardiaci, cerebrovascolari o decesso ha mostrato che la frequenza degli eventi riscontrata era del 29% per il gruppo di trattamento con Galafold rispetto al 44% per il gruppo ERT nell'arco di 18 mesi. La frequenza degli eventi nei pazienti trattati con Galafold nell'arco di 30 mesi (32%) era simile a quella del periodo di 18 mesi.

### *Risultato riportato dai pazienti - Scala di valutazione dei sintomi gastrointestinali*

Nello studio su pazienti non trattati con ERT, le analisi della scala di valutazione dei sintomi gastrointestinali hanno dimostrato che il trattamento con Galafold era associato a miglioramenti statisticamente significativi ( $p<0,05$ ) rispetto al placebo dal valore basale al mese 6 per i pazienti con sintomi al basale per quanto riguarda la diarrea e relativamente al reflusso. Durante l'estensione in aperto, sono stati osservati miglioramenti statisticamente significativi ( $p<0,05$ ) dal basale per quanto riguarda la diarrea e l'indigestione, con tendenza al miglioramento relativamente alla stipsi.

### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Galafold in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica in terapia per la malattia di Fabry (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

La biodisponibilità assoluta (AUC) di una dose singola di migalastat cloridrato di 150 mg per via orale o di una dose singola di infusione di 150 mg di 2 ore era circa del 75%. Dopo una singola dose di una soluzione di 150 mg di migalastat cloridrato per via orale, il tempo per il raggiungimento del picco di concentrazione plasmatica era di circa 3 ore. L'esposizione plasmatica a migalastat ( $AUC_{0-\infty}$ ) e la  $C_{max}$  hanno dimostrato aumenti proporzionali alla dose, per dosi di migalastat cloridrato da 50 mg a 1 250 mg per via orale.

Migalastat somministrato con un pasto ad alto contenuto di grassi oppure un'ora prima di un pasto ad alto contenuto di grassi o leggero oppure un'ora dopo un pasto leggero ha prodotto riduzioni significative dal 37% al 42% nell'esposizione totale media a migalastat ( $AUC_{0-\infty}$ ) e riduzioni dal 15% al 40% nell'esposizione di picco media a migalastat ( $C_{max}$ ) rispetto allo stato di digiuno. Vedere paragrafo 4.2.

## Distribuzione

In volontari sani il volume di distribuzione ( $V_z/F$ ) di migalastat in seguito a dosi singole crescenti per via orale (25-675 mg migalastat HCl) variava da 77 a 133 L, indicando la buona distribuzione nei tessuti e il valore maggiore rispetto all'acqua corporea totale (42 litri). Non è stato riscontrato alcun legame evidente alle proteine plasmatiche dopo la somministrazione di [ $^{14}\text{C}$ ]-migalastat cloridrato nell'intervallo di concentrazione compreso tra 1 e 100  $\mu\text{M}$ .

## Biotrasformazione

In base a dati in vivo migalastat è un substrato per UGT, rappresentando una via di eliminazione minore. Migalastat non è un substrato per la glicoproteina-P (P-gP) *in vitro* e si ritiene improbabile che migalastat sia soggetto a interazioni farmaco-farmaco con il citocromo P450s. Uno studio farmacocinetico condotto su volontari maschi sani con 150 mg [ $^{14}\text{C}$ ]-migalastat HCl ha rivelato che il 99% della dose radiomarcata riscontrata nel plasma era costituito da migalastat invariato (77%) e metaboliti coniugati con 3-O-glucoronide deidrogenato, da M1 a M3 (13%). Il 9% circa della radioattività totale non è stato assegnato.

## Eliminazione

Uno studio di farmacocinetica condotto su volontari maschi sani con 150 mg [ $^{14}\text{C}$ ]-migalastat cloridrato ha rivelato che circa il 77% della dose radiomarcata è stata ritrovata nelle urine. Il 55% della dose è stata escreta come migalastat invariato e il 4% come metaboliti combinati M1, M2 e M3. Circa il 5% della radioattività totale del campione proveniva da componenti non assegnati. Circa il 20% della dose radiomarcata totale è stato escreto nelle feci, e l'unico componente misurato era il migalastat invariato.

In seguito a dosi singole ascendenti per via orale (25-675 mg migalastat cloridrato), non sono state riscontrate tendenze per la clearance, CL/F. Alla dose di 150 mg la CL/F era approssimativamente da 11 a 14 L/ora. In seguito alla somministrazione delle stesse dosi, l'emivita di eliminazione media ( $t_{1/2}$ ) variava tra 3 e 5 ore circa.

## Popolazioni speciali

### Pazienti con compromissione renale

Galafold non è stato studiato in pazienti con malattia di Fabry con GFR inferiore a 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. In uno studio a dose singola con Galafold in soggetti non-Fabry con insufficienza renale di vario grado, le esposizioni erano maggiori di 4,3 volte in quelli con compromissione renale severa (< 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>).

### Pazienti con compromissione epatica

Non sono stati condotti studi in soggetti con compromissione epatica. Sulla base delle vie metaboliche e delle vie di escrezione non si prevede che una funzionalità epatica ridotta possa influenzare la farmacocinetica di migalastat.

### Anziani (> 65 anni)

Gli studi clinici su Galafold hanno incluso un piccolo numero di pazienti di età pari o superiore a 65 anni. L'effetto dell'età è stato valutato in un'analisi farmacocinetica della popolazione sulla clearance di migalastat nel plasma, nella popolazione dello studio su pazienti non trattati con ERT. La differenza nella clearance tra i pazienti con malattia di Fabry di età  $\geq 65$  e quelli di età < 65 anni era del 20%, ma non è stata considerata clinicamente significativa.

## Sesso

Le caratteristiche farmacocinetiche di migalastat non erano significativamente diverse tra maschi e femmine sia nei volontari sani sia nei pazienti con malattia di Fabry.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Gli studi non clinici suggeriscono che non vi siano pericoli specifici per l'uomo associati al trattamento con migalastat, sulla base degli studi a dose singola e a dose ripetuta, con l'eccezione di infertilità transitoria e completamente reversibile nei ratti maschi. L'infertilità associata al trattamento con migalastat è stata riportata per esposizioni clinicamente rilevanti. È stata riscontrata la completa reversibilità dopo 4 settimane dalla sospensione della dose. Conclusioni simili sono state riscontrate in fase preclinica, in seguito a trattamento con altri iminozuccheri. Nello studio sulla tossicità embrio-fetale nel coniglio, sono stati osservati esiti tra cui morte embrio-fetale, riduzione del peso fetale medio, ossificazione ritardata e incidenze lievemente aumentate di anomalie scheletriche minori solo con dosi associate a tossicità materna.

In uno studio sulla cancerogenicità su ratti di 104 settimane è stata rilevata un'incidenza aumentata di adenoma degli isolotti pancreatici nei maschi, a dosi 19 volte maggiori rispetto all'esposizione (AUC) alla dose clinicamente efficace. Questo adenoma è un tumore spontaneo comune in ratti maschi nutriti *a volontà*. In assenza di riscontri analoghi nelle femmine, in assenza di riscontri in una batteria di test di genotossicità, in assenza di riscontri nello studio di cancerogenicità con ratti Tg.rasH2 e in assenza di reperti pancreatici preneoplastici in roditori o scimmie, questa osservazione nei ratti maschi non si considera legata al trattamento e la sua rilevanza per l'uomo è sconosciuta.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Contenuto della capsula

Amido (mais) pregelatinizzato  
Magnesio stearato

#### Involucro della capsula

Gelatina  
Titanio diossido (E171)  
Indigotina (E132)

#### Inchiostro da stampa

Gommalacca  
Ossido di ferro nero  
Potassio idrossido

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

4 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede condizioni di conservazione a particolari temperature. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.



## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister di PVC / PCTFE / PVC/Al.  
Confezione di 14 capsule.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Amicus Therapeutics UK Ltd  
Phoenix House,  
Oxford Road,  
Tatling End,  
Gerrards Cross,  
Buckinghamshire  
SL9 7AP  
Regno unito  
tel: +44 1753 888 567  
fax +44 1753 437 192  
e-mail [info@amicusrx.co.uk](mailto:info@amicusrx.co.uk)

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/15/1082/001

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

26 maggio 2016

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

GG mese AAAA

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

## ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate  
Portadown, Craigavon  
BT63 5UA  
Regno Unito

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti definiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).