Migalastat para enfermedad de Fabry

Diciembre 2020

Documento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – Informe de Respuesta Rápida Nº 815

Migalastat para enfermedad de Fabry *

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario
☐ Alta	✓ Mayor ‡	☐ Favorable
☐ Moderada	☐ Considerable	☐ Incierto
✓ Baja†	☐ Menor	✓ No favorable §
☐ Muy baja / Nula	☐ Marginal/Nulo/Incierto/Negativo	

La información disponible no permite hacer una recomendación definitiva sobre su incorporación. Para la decisión se deberían valorar otros factores

Para ver el detalle sobre las definiciones de los dominios, sus categorías y la ponderación sumaria utilizada ver el Anexo I

* Recomendación: se elevó un nivel considerando la situación de que es un enfermedad rara y de que la valoración económica podría variar según el costo final de cada alternativa.

† Calidad de la evidencia baja debido a imprecisión, riesgo de sesgos y seguimiento a corto plazo.

‡ Beneficio neto mayor: se consideró el beneficio como una alternativa de equivalencia (*me too*) a la terapia de reemplazo enzimático,.

§ Costo-efectividad no favorable dado que al precio de lista es más costoso que la alternativa terapéutica y a que no sería costo-efectivo a este precio, ya que no lo fue en otros países.

CONCLUSIONES

Evidencia de baja calidad sugiere que migalastat para enfermedad de Fabry podría tener una eficacia similar que la terapia de reemplazo enzimático (TRE), lo cual implicaría un beneficio neto mayor debido principalmente a una reducción de las inclusiones lisosomales y a una mejoría en la función renal y la masa cardíaca. Además, migalastat representa un beneficio adicional debido a la facilidad de aplicación y comodidad del tratamiento oral en comparación con la infusión endovenosa cada dos semanas de la terapia de reemplazo enzimática. Sin embargo, existe incertidumbre debido a que la evidencia presenta imprecisión, riesgo de sesgos y seguimiento a corto plazo, aunque cabe destacar las dificultades que existen en la generación de evidencia en enfermedades raras y que requieren seguimiento prolongado como la enfermedad de Fabry.

La única guía de práctica clínica actualizada proveniente de Canadá, considera el uso de migalastat como una alternativa de la TRE en casos seleccionados, teniendo en cuenta la edad, severidad de la enfermedad, adherencia y complicaciones del tratamiento endovenoso. La mayoría de las políticas de cobertura de países de altos ingresos cubren esta tecnología como una alternativa al TRE, aunque en algunos casos solo bajo la condición de que el costo sea igual o menor que la alternativa terapéutica de reemplazo enzimático más barata para cada paciente; o que se logre un acuerdo de reducción de precio para asegurar su costo-efectividad en el contexto local. Por esta razón y porque el precio de lista de migalastat es superior al de sus comparadores activos, se consideró no favorable en la valoración económica, aunque esto podría variar si el precio de migalastat fuera igual o menor que la terapia de reemplazo más barata o si tuvieran una mala respuesta a los mismos, siempre que el médico y los pacientes lo consideren oportuno.

Este documento fue realizado por el Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) a pedido de las instituciones públicas, de la seguridad social y privadas de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS. **www.iecs.org.ar/consorcios.** Para citar este informe: Klappenbach R, Pichon-Riviere A, Alfie V, Rojas-Roque C, Augustovski F, García Martí S, Ciapponi A, Bardach A, Alcaraz A. ***Migalastat para enfermedad de Fabry.*** Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida Nº 815 Buenos Aires, Argentina. Diciembre 2020. ISSN 1668-2793. Disponible en www.iecs.org.ar.

MIGALASTAT FOR FABRY DISEASE

CONCLUSIONS

Low-quality evidence suggests that migalastat for Fabry disease might have a similar efficacy to that of enzyme replacement therapy, which would mean a greater net benefit, mainly due to a decrease in lysosomal inclusions and an improvement in kidney function and cardiac mass. In addition, migalastat shows an additional benefit because it is easy to administer and has the convenience of an oral treatment when compared with enzyme replacement therapy, which is administered as an intravenous infusion biweekly. However, there is uncertainty since the evidence is inaccurate, there is a risk of bias and a short follow-up period although it should be noted the difficulties in generating evidence on rare diseases that require prolonged follow-up such as Fabry disease.

The only updated clinical practice guideline from Canada, considers the use of migalastat as an alternative to enzyme replacement therapy for specific cases, taking into account age, disease severity, compliance and complications of intravenous treatment. Most coverage policies from high-income countries cover this technology as a treatment alternative to enzyme replacement therapy, although in some cases just under the condition that its cost should be equal to or less than the cheapest enzyme replacement therapy alternative for the patient; or if there is an agreement in place to reduce the price to guarantee its cost-effectiveness in the local setting. Because of this and because the list price of migalastat is more expensive than that of its active comparators, it was considered as non favorable in the economic assessment, although this might vary if the cost of migalastat were equal to or less than the cheapest enzyme replacement therapy or if they showed poor response to them, provided that the physician and the patients consider it appropriate.

To cite this document in English Klappenbach R, Pichon-Riviere A, Alfie V, Rojas-Roque C, Augustovski F, García Martí S, Ciapponi A, Bardach A, Alcaraz A. **Migalastat for fabry disease.** Health Technology Assessment, Rapid Response Report Nº 815, Buenos Aires, Argentina. December 2020. ISSN 1668-2793. Available in www.iecs.org.ar.

1. Contexto clínico

La enfermedad de Fabry (EF) es un trastorno metabólico hereditario producido por la deficiencia de la enzima alfa galactosidasa. La deficiencia de esta enzima provoca un acúmulo anormal de glucoesfingolípidos (principalmente globotriaosilceramida -Gb3-) dentro de los lisosomas de las células de todo el organismo, principalmente a nivel endotelial. Es una enfermedad rara, con una incidencia aproximada de uno de cada 117.000 nacidos vivos hombres; aunque las encuestas de cribado neonatal sugieren que podría ser mayor (hasta 1 en 3100). La EF se transmite con un patrón de herencia ligado al cromosoma X, de manera que los varones padecen la enfermedad. Las mujeres portadoras suelen tener pocos síntomas atribuibles a la enfermedad, pero en ocasiones pueden presentar una forma florida, debido a la inactivación no aleatoria del cromosoma X. [1]

Clínicamente, las personas afectadas se dividen en dos grupos, una forma clínica completa o clásica y una forma incompleta o tardía, según la ausencia o presencia de actividad residual de la enzima, respectivamente. En la forma clásica, existe afección multisistémica que suele comenzar en la infancia con dolor neuropático, dolor abdominal asociado a diarrea, mala-absorción, angioqueratomas, hipoacusia neurosensorial y córnea verticilada. Entre la tercera y cuarta década de la vida suelen aparecer las complicaciones severas como la insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca (evento coronario agudo, insuficiencia cardíaca, arritmias, hipertrofia ventricular) y la aparición progresiva de accidentes cerebrovasculares (ACV) isquémicos. Estas complicaciones representan las principales causas de morbi-mortalidad y son responsables de la reducción en la expectativa de vida entre los hombres y las mujeres afectadas (edad media de fallecimiento 50-57 y 70-72 años, respectivamente). En las formas incompletas con deficiencia enzimática parcial los síntomas suelen comenzar tardíamente, pudiendo presentar afectación cardíaca y renal pero ausencia de otras manifestaciones clínicas clásicas. La EF debe sospecharse cuando aparecen las características clínicas sugestivas o cuando aparecen las complicaciones (insuficiencia renal o cardíaca, ACV) sin una causa alternativa que las explique, particularmente en pacientes jóvenes o con antecedentes familiares compatibles. El diagnóstico puede hacerse, según el cuadro clínico, mediante la medición de la actividad de la enzima alfa-galactosidasa A (en varones), la detección de la mutación genética (en mujeres o en varones con actividad enzimática intermedia) o el análisis de inclusiones de Gb3 en biopsias de tejidos blanco (conjuntiva, piel y riñón).[1–3]

El tratamiento de la EF incluye el tratamiento de soporte y prevención de las complicaciones, como el uso de antiagregantes, antihipertensivos, estatinas y analgésicos para el dolor neuropático. Además, se dispone de las terapias específicas de reemplazo enzimático (TRE) y migalastat. El momento del inicio de la terapia específica (TRE o migalastat) es heterogéneo en las recomendaciones y varía según el sexo, la actividad enzimática, la sintomatología y la afección de órganos blanco. Mientras que los pacientes con Fabry clásico deben iniciar tratamiento lo antes posible, aquellos con la forma adulta incompleta está indicado el inicio ante la presencia de signos o síntomas característicos de la enfermedad o cuando se demuestre daño tisular activo en la biopsia renal y/o cardíaca.[4] La TRE se basa en la aplicación endovenosa cada dos semanas de agalasidasa alfa o beta, y sus resultados han demostrado un beneficio neto mayor, al disminuir considerablemente las inclusiones lisosomales y al mejorar la función renal y la masa cardíaca, entre otros beneficios.[5–7] Algunos criterios de discontinuación de la TRE son: incumplimiento >50% de infusiones, inasistencia regular a las visitas, reacciones a la infusión graves o potencialmente mortales persistentes que no responden a la profilaxis, solicitud del paciente, enfermedad renal en etapa terminal, sin opción de trasplante renal, en combinación con insuficiencia cardíaca avanzada, una esperanza de vida de <1 año, falta de respuesta durante 1 año cuando la única indicación de ERT es dolor neuropático mientras se recibe el máximo cuidados de apoyo.[8]

Se postula el uso de migalastat para pacientes con enfermedad de Fabry e indicación de tratamiento específico, ya sea como alternativa de administración más aceptable que la terapia de reemplazo enzimático o en pacientes con intolerancia o contraindicación a la misma.

2. Tecnología

Migalastat (Galafold®) es una molécula pequeña que actúa uniéndose de forma selectiva y reversible a ciertas formas mutantes y disfuncionales de alfa-galactosidasa A, mejorando su funcionalidad (chaperona). Estas mutaciones específicas se denominan mutaciones susceptibles de responder al migalastat. Por ello, para aplicar esta tecnología se requiere del diagnóstico de la mutación correspondiente; existen aproximadamente 269 mutaciones susceptibles de un total de 850 mutaciones evaluadas con el test de referencia. La proporción de pacientes con mutaciones susceptibles de tratamiento con migalastat es variable, aunque se estima entre el 35%-50% de los pacientes con EF.[3,9–11]

Migalastat está indicado en pacientes ≥16 años y su posología es de una cápsula de 123 mg en días alternos, a la misma hora del día, lejos de la ingesta. Es importante la adherencia al esquema de dosis para no afectar la eficacia del tratamiento. No está indicado para uso concomitante con TRE ni en pacientes con insuficiencia renal grave (filtración glomerular <30 ml/min/1,73m^2). Además de la ventaja en la vía de administración, se diferencia de la TRE en que no depende del peso del paciente, (permite una aproximación más precisa a la tasa de uso de la tecnología) y no requiere de la atención sanitaria al momento de su administración (menor uso de recursos del paciente y de la estructura sanitaria).

Migalastat se encuentra aprobado para esta indicación por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) en julio de 2019, por la Agencia de Medicamentos de Europa (EMA, del inglés *European Medicine Agency*) en 2016 y por la Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos (FDA, del inglés *Food and Drug Admisnitration*) en 2018, sin restricciones en relación al uso previo o no de TRE.[12–14]

3. Objetivo

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de migalastat para enfermedad de Fabry.

4. Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas, en buscadores genéricos de internet, y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), evaluaciones económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de diferentes sistemas de salud.

En PubMed se utilizó la estrategia de búsqueda que se detalla en el Anexo I.

En CRD (del inglés *Centre for Reviews and Dissemination- University of York*), en *Tripdatabase*, en los sitios web de financiadores de salud y de sociedades científicas, así como en los buscadores genéricos de internet se buscó con el nombre de la tecnología y sus sinónimos y/o la patología.

La evaluación y selección de los estudios identificados en la búsqueda bibliográfica fue realizada sobre la base de los criterios presentados en la Tabla 1. Se presenta en la Figura 1 del Anexo I el diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados.

La metodología utilizada en la matriz de valoración y sección de conclusiones se describe también en el Anexo I.

Tabla 1. Criterios de inclusión. Pregunta PICO

Población	Pacientes adultos (≥ 16 años) con enfermedad de Fabry por mutación tratable con migalastat e indicación de terapia específica.
Intervención	Migalastat
Comparador	Terapia de reemplazo enzimático (agalsidasa alfa y beta) Terapia de sostén (en caso de intolerancia o contraindicación a terapia de reemplazo enzimático)
Resultados (en orden decreciente de importancia)	Eficacia: muerte; eventos renales (diálisis, función renal), cardíacos (evento coronario agudo, insuficiencia cardíaca, arritmias, hipertrofia ventricular) o cerebrovasculares; inclusiones tisulares de GB3; calidad de vida, dolores neuropáticos, acroparestesia; marcadores bioquímicos de actividad enzimática. Seguridad: número de muertes asociadas al tratamiento, incidencia de eventos adversos graves, suspensión del tratamiento debido a eventos adversos.
Diseño	Revisiones sistemáticas y meta-análisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura.

5. Resultados

Se incluyeron dos ECAs, un estudio observacional, una GPC, un consenso de expertos, tres evaluaciones de tecnologías sanitarias, y 13 informes de políticas de cobertura de migalastat para enfermedad de Fabry.

5.1 Eficacia y seguridad

Migalastat comparada con terapia de reemplazo enzimático

Hughes y cols. publicaron en 2017 un ECA en el que aleatorizaron pacientes en tratamiento con TRE a recibir migalastat (n=34) o continuar con TRE (n=18).[15] El 56% eran mujeres, la media de edad fue 48,9 años, el 88% tenía más de un órgano afectado, el filtrado glomerular basal fue 82,8±2,6 ml/min/1,73m^2. A los 18 meses, no hubo diferencia en el desenlace combinado de muerte o eventos renales, cardiovasculares o cerebrovasculares (migalastat 29% versus TRE 44%; p=0,36). La tasa de filtrado glomerular fue similar entre los grupos (migalastat -0,40±0,93 versus placebo -1,03±1,29 ml/min/1,73m^2). El grupo migalastat mostró una reducción estadísticamente significativa desde el

basal en el índice de masa del ventrículo izquierdo (-6,6 g/m^2; IC95% −11,0 a -2,2), mientras que el grupo TRE no mostró diferencias significativas desde el basal (-2,0 g/m^2; IC95% -11,0 a 7,0). No encontraron diferencias en la escala de calidad de vida SF-36 ni en el inventario abreviado del dolor. No hubo diferencia en la tasa de eventos adversos (94% versus 95%); migalastat mostró menos eventos adversos serios que TRE (19% versus 33%), aunque ninguno de ellos estuvo presuntamente relacionado al tratamiento y no hubo discontinuación del tratamiento por eventos adversos en el estudio.

Migalastat comparado con placebo o sin comparador activo

Germain y cols. publicaron en 2016 un ECA de migalastat versus placebo en pacientes con enfermedad de Fabry.[16] El ECA tuvo un diseño doble ciego durante 6 meses, seguido de una segunda etapa de extensión abierta con seguimiento a 24 meses en donde el grupo placebo recibió migalastat. Incluyeron 50 pacientes (28 migalastat; 22 placebo) con enfermedad de Fabry, con una media de edad de 43 años, 64% mujeres, 6 años desde el diagnóstico, 22% de TRE previo, 94% con más de un órgano afectado, 87% con baja actividad enzimática, filtrado glomerular de 81,3±27,5 ml/min/1,73m^2. A los 6 meses, no hubo diferencias significativas en la tasa de filtrado glomerular, el índice de masa ventricular izquierda, calidad de vida (escala SF-36) ni en el inventario abreviado del dolor. Encontraron una diferencia clínicamente importante en el dominio de diarrea de la escala de síntomas gastrointestinales (GSRS, del inglés *Gastrointestinal Symtoms Rating Scale*; 5 dominios, 15 preguntas con escala Likert de 7 niveles [de sin malestar a malestar muy severo]; diferencia desde el basal en diarrea migalastat -0,3 versus placebo +0,2; p=0,03; diferencia mínima clínicamente importante reportado 0,33).[17] Con respecto a la inclusión de Gb3 en capilares de riñón, no hubo diferencia en el porcentaje de pacientes con respuesta al tratamiento, definida como una reducción ≥50% en el número de inclusiones (migalastat 41% versus placebo 28%; p=0,3), aunque encontraron una diferencia significativa en la media del cambio desde el basal de inclusiones en los capilares renales (migalastat -0,25±0,10 versus placebo 0,07±0,13; p=0,008). No hubo diferencia en la tasa de eventos adversos, y los eventos adversos serios se dieron en 5 pacientes del grupo migalastat y en 2 del grupo placebo, ninguno presuntamente asociado al tratamiento. En la fase de extensión abierta a 24 meses, encontraron una menor reducción del filtrado glomerular (medido -1,51±1,33 versus esperado -0,30±0.66 ml/min/1,73m^2) y del índice de masa ventricular (−7,7 g/m^2; IC95% -15,4 a -0,01).

Lenders y cols. publicaron en 2020 los resultados de una serie de casos prospectiva de pacientes con EF tratados con migalastat.[18] Incluyeron 58 pacientes, 48% mujeres, 58% con antecedente de TRE. Luego de 12 meses, encontraron una reducción en el índice de masa del ventrículo izquierdo (pre 108,6 versus post 98,4 g/m^2; diferencia -10,2; IC95% -5,3 a -15,2 g/m^2). Asimismo, encontraron una reducción inesperadamente alta de la función renal (pre 95,9 versus 89,0 mL/min/1,73 m^2; diferencia -6.9; IC95% -11,0 a -2,8 mL/min/1.73 m^2), lo cual no se descarta que podría deberse a modificadores de efecto, como la baja presión sistólica en aquellos con mayor reducción de la función renal. No hubo eventos en desenlaces clínicos renales, cardiovasculares o cerebrovasculares, así como tampoco eventos adversos serios.

5.2 Evaluaciones de tecnologías sanitarias

La Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud (CADTH, del inglés *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) publicó en 2018 una ETS sobre el uso de migalastat en EF.[19] Sobre la evidencia de eficacia de migalastat remarcan la importante incertidumbre relacionada con la imprecisión, riesgo de sesgos (desbalances en la línea de base y en la pérdida de seguimiento, medición de resultado), sesgo de reporte, seguimiento a corto plazo, pacientes con EF relativamente leves y de corta evolución. En la evaluación de costo-efectividad encontraron que migalastat fue dominante en

comparación con agalsidasa beta y no costo-efectivo (razón de costo-efectividad incremental de CAD 200.000 [dólares canadienses] por año de vida ajustado por calidad ganado) en comparación con agalsidasa alfa. Esta estimación, sin embargo, fue susceptible al análisis de sensibilidad, particularmente a los parámetros de eficacia de migalastat, a la disutilidad de las infusiones del TRE y al peso de los pacientes, que hacen variar el costo de TRE. También remarcan, a través de los comentarios de los pacientes, que la opción de un tratamiento por vía oral es importante ya que las infusiones causan intolerancia, eventos adversos, insumen tiempo y hacen que los pacientes y las familias acomoden sus esquemas de vida en torno a ellas. Concluyeron recomendando el uso de migalastat como alternativa de tratamiento específico, siempre y cuando su costo sea más bajo que el de la alternativa de TRE más barata.

El Instituto Nacional de Salud de Holanda (Zorginstituut Nederland) publicó en 2017 una evaluación sobre el uso de migalastat como alternativa a la TRE en EF.[20] Valoraron como evidencia de baja calidad sobre la equivalencia de eficacia en la función renal y calidad de vida entre migalastat y TRE, y de muy baja calidad sobre masa cardíaca, eventos carebrovasculares y dolor. Sobre las inclusiones de Gb3, remarcan que, aunque comparaciones indirectas sugieren que ambos tratamientos tienen un efecto reductor, su importancia clínica no está clara. Concluyen que migalastat tiene un valor terapéutico menor en comparación con TRE, debido a que los datos de eficacia son demasiado limitados para poder concluir con suficiente certeza que los efectos favorables de migalastat son comparables a los de TRE. Recomiendan no incluirlo en el sistema de prestaciones reembolsables.

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) publicó en 2016 una ETS sobre el uso de migalastat en EF.[21] Incluyó los mismos ECAs que en el presente informe. Consideraron que en pacientes tratados previamente con TRE de forma estable, migalastat ha demostrado ser comparable a la TRE en la variable principal de eficacia, tasa de filtración glomerular. Además, midió una variable compuesta de especial relevancia clínica (pacientes que sufrieron un evento renal, cardiaco, cerebrovascular o muerte), con buenos resultados para migalastat, aunque ambos tratamientos no fueron comparados. El resto de variables de eficacia medidas tienen menos valor clínico que las mencionadas.

5.3 Costos de la tecnología

Según el precio de venta al público, el costo anual de migalastat sería de ARS 30.489.909,72 (pesos argentinos), equivalentes a USD 357.648 (dólares estadounidenses).[22,23]

El costo de la terapia de reemplazo enzimática (sin contar costos de infusión y otros) varía según el peso del paciente y la droga. Según el precio de lista, el costo anual de agalsidasa beta sería entre ARS 17.063.568 (USD 199.574) para un paciente de 60 Kg y ARS 22.751.424 (USD 266.099) para uno de 80 Kg, mientras que para agalsidasa alfa sería entre ARS 24.108.216 (USD 281.967) para un paciente de 60 Kg y ARS 32.144.292 (USD 375.957) para uno de 80 Kg.[23]

5.4 Guías de práctica clínica y políticas de cobertura

A continuación, se detalla el contenido de las políticas de cobertura, guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas de diferentes países de Latinoamérica y el mundo. Para favorecer la comparación, se muestran sintéticamente en la Tabla 2.

La Iniciativa Canadiense para la Enfermedad de Fabry (CFDI, *Canadian Fabry Disease Initiative*) publicaron en 2019 una GPC sobre el manejo de la EF.[24] Como limitaciones de la evidencia sobre migalastat mencionan que los ECAs incluyeron pacientes con enfermedad muy leve, no incluyeron pacientes con proteinuria (factor de riesgo en EF) y el seguimiento es de corto plazo. Refieren que en la decisión de tratamiento entre TRE o migalastat (en pacientes con mutaciones susceptibles) debe

tenerse en cuenta: severidad de la enfermedad (ej. migalastat no está indicada en pacientes con <30 mL/min/1,73 m^2), adherencia del paciente al tratamiento endovenoso, edad (migalastat podría mostrar mayor adherencia en pacientes jóvenes), necesidad de aumentar la supervisión al iniciar un nuevo tratamiento.

Politei y cols. publicaron en 2018 una recomendación de expertos multidisciplinarios de Argentina sobre el manejo de la Enfermedad de Fabry.[4] Si bien no establecen recomendaciones en relación a migalastat, refieren que "los autores de estas recomendaciones declaran no tener a la fecha experiencia con el uso de este tratamiento, aún no registrado ni aprobado en el país", mientras que para la TRE "se disponen de 16 años de experiencia en Argentina."

Ortíz y cols. publicaron en 2018 una recomendación de expertos sobre el manejo de la EF.[25] La aprobación de migalastat en Europa y Canadá ocurrió cuando se estaba elaborando el documento. Sobre la evidencia de esta tecnología, refieren que los ECAs fueron realizados mayormente en mujeres y en pacientes con características no clásicas de la EF. Asimismo, mencionan que la evidencia sobre TRE es de mejor calidad y que la experiencia sobre el uso de migalastat entre los expertos participantes era limitada.

El Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia del Reino Unido (NICE, del inglés *National Institute for Health and Clinical Excellence*) publicó en 2017 una guía sobre el uso de migalastat para EF.[26] Evaluó la misma evidencia de eficacia, remarcando sus limitaciones e incertidumbres. En el análisis de costo-efectividad, el comité de evaluación notó gran incertidumbre sobre las asunciones y la información del modelo que no pudieron resolver luego de su revisión y que para el caso base dio una razón de costo-efectividad incremental de £2.619.232 por año de vida ajustado por calidad ganado, asumiendo el precio de lista de migalastat (£16.154), que es inferior al precio de lista actual de Argentina. Tomando en cuenta un descuento confidencial de precios y la escasa población elegible para este tratamiento (142 para Inglaterra), concluyeron que la inclusión de esta tecnología no tendría un alto impacto presupuestario. Considerando esto y las limitaciones y complicaciones asociadas a la infusión de TRE, el NICE recomienda el uso de migalastat como una opción alternativa a la TRE.

En Australia, si bien el Comité de Asesoría de Beneficios Farmacéuticos (PBAC, del inglés *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) no recomendó la inclusión de migalastat en 2017, esta tecnología fue luego incluida (junto con la TRE) en el Programa de Medicamentos que Salvan la Vida (LSDP, del inglés *Life Saving Drugs Program*) de tratamientos de alto costo para diez enfermedades raras.[27,28] Para ser elegibles de tratamiento con migalastat, los pacientes deben: tener las características clínicas apropiadas (mayor de 16 años, mutación susceptible, sin falla renal severa); no tener otra condición que afecte sustancialmente su expectativa de vida, y deben haber recibido TRE por al menos 12 meses o ser intolerantes a la misma. Además, para continuar recibiendo el tratamiento, los pacientes deben re-aplicar cada año y certificar que han cumplido con el esquema de tratamiento y que el tratamiento ha sido efectivo.

En Argentina, migalastat no se encuentra incluido en el Programa Médico Obligatorio (PMO) ni en el Sistema Único de Reintegros (SUR), mientras que la TRE sí se recupera por el SUR para pacientes varones (homocigotas) con actividad disminuida de la alfa galactosidasa en leucocitos o para mujeres (heterocigotas) con actividad disminuida de la alfa galactosidasa en leucocitos o confirmación diagnóstica molecular (mutación para el gen agalsidasa alfa), y que además presenten: manifestaciones renales; manifestaciones severas no renales, o sean hombres homocigotas, asintomáticos, con EF clásica.[29,30]

En el Anexo II se muestra un ejemplo de política de cobertura basado en la información relevada en este documento que podría servir de insumo en caso de que su institución decidiera brindar cobertura a esta tecnología.

Tabla 2: Resumen de las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas

	Financiador o Institución	País	Año	Migalastat para efermedad de Fabry
Políticas de Cobertura	**ARGENTINA**			
	Superintendencia de Servicios de Salud (PMO/SUR) (#)[29,30]	Argentina	2016	NM*
	OTROS PAÍSES DE LATINOAMÉRICA			
	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS[31]	Brasil	2020	NM
	Agência Nacional de Saúde Suplementar[32]	Brasil	2020	NM
	Garantías Explícitas en Salud (#)[33]	Chile	2016	NM*
	POS (#)[34]	Colombia	2020	NM*
	Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos CSG (#)[35]	México	2017	NM*
	Fondo Nacional de Recursos (#)[36]	Uruguay	2020	NM*
	OTROS PAÍSES			
	Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA)[37]	Alemania	2016	Sí
	Australian Government (#)[27]	Australia	2020	Sí
	Provincial Funding Summary (Ontario)[38]	Canadá	2020	Sí
	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)[19]	Canadá	2018	Sí (con descuento)
	Haute Autorité de Santé (HAS)[39]	Francia	2020	NM
	Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS)	EE.UU.	2020	NM
	Aetna[40]	EE.UU.	2020	Sí
	Anthem[41]	EE.UU.	2020	NM
	Cigna[42]	EE.UU.	2020	Sí
	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)[26]	Reino Unido	2017	Sí (con descuento)
Guías de práctica clínica	Canadian Fabry Disease Initiative[24]	Canadá	2019	Sí
	Consenso de expertos[4]	Argentina	2018	No
	Consenso de expertos[25]	Internacional	2018	No

Fuente: Elaboración propia en base a las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas. En aquellas celdas donde dice NM es porque la política relevada no hacía mención a la tecnología evaluada o no especifica la indicación para su utilización. En el caso de los listados positivos (#), se coloca "NM" en color rojo.*

Financiamiento: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida*: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (evaluaciones de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos. Esta evaluación fue realizada con base en la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a las circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado. Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.*

Proceso de Consulta Pública*. Con el objeto de que todos los actores relevantes puedan tener la posibilidad de contribuir, hay diferentes instancias de consulta pública: 1) Primera instancia: equipo IECS publica el inicio de cada documento en la web para que cualquiera envíe información durante nueve días corridos. 2) Segunda instancia: los actores involucrados tienen la posibilidad de realizar comentarios breves que consideren muy relevantes sobre la versión borrador preliminar durante un período de embargo de cinco días hábiles. Estos comentarios pueden ser publicados junto a la versión preliminar en un anexo. 3) Tercera instancia: los documentos se publican en forma preliminar abierta durante 90 días corridos, para que cualquier persona u organización pueda realizar comentarios o aportar información. Además, el equipo IECS identifica para cada tecnología una serie de organizaciones con mayor relación con la tecnología o problema de salud evaluado, a las que invita a participar activamente. Entre estas se encuentran sociedades científicas, sociedades de pacientes y la industria productora de la tecnología. Para este documento se identificaron las siguientes organizaciones relacionadas a la tecnología: Catalysis, Sanofi Genzyme, Asociación de Estudios y Difusión de Fabry y Enfermedades Lisosomales en Argentina, Sociedad Neurológica Argentina, Sociedad Argentina de Pediatría, Sociedad Argentina de Nefrología, Sociedad Argentina de Cardiología, Fundación GEISER, Federación Argentina de Enfermedades Poco Frecuentes, Alianza Lisosomal Argentina y a la Asociación Civil en Enfermos Lisosomales del Nordeste Argentino. Los eventuales aportes son evaluados y tenidos en cuenta para la elaboración de cada documento. El documento de ETS final es de exclusiva responsabilidad de los autores y del equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, quien incorporará eventuales modificaciones luego del proceso de consulta pública en el caso de considerarlo adecuado. La versión final del documento no implica que los actores invitados hayan realizado aportes o estén de acuerdo con el mismo.*

Informe de Respuesta Rápida

Migalastat para enfermedad de Fabry

Fecha de realización: Diciembre del 2020

ISSN 1668-2793

Si Ud. desea contactarnos por sugerencias, correcciones y/o modificaciones, puede comunicarse al Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria a través de los siguientes medios: Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. Mail: info@iecs.org.ar Formulario de contacto web: http://www.iecs.org.ar/contacto/

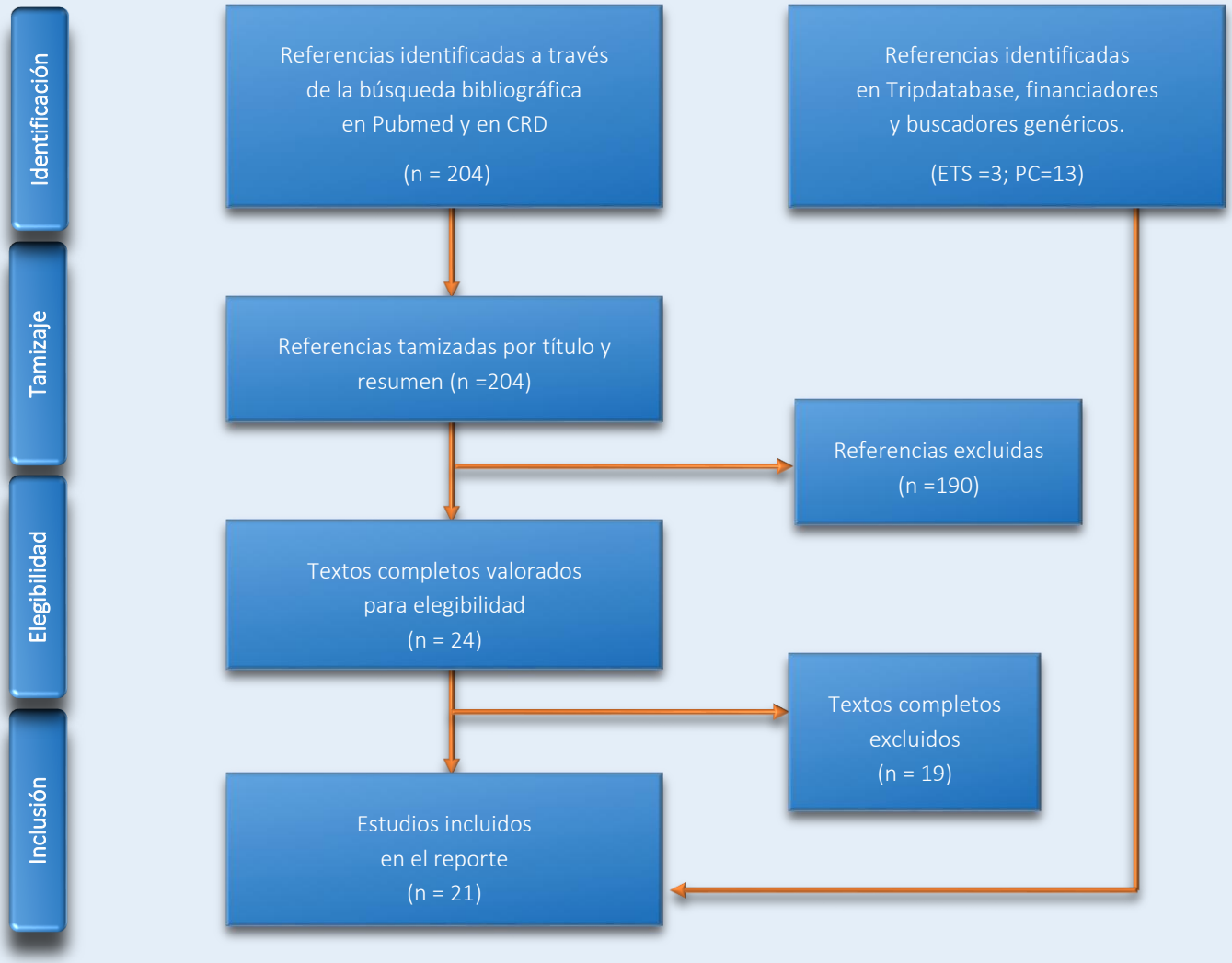
IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser utilizado libremente sólo con fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

Anexo I. METODOLOGÍA

La fecha de búsqueda de información fue hasta el 24/11/2020. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda:

migalastat [Supplementary Concept] OR Migalastat OR Galafold OR AT1001

Figura 1. Diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados



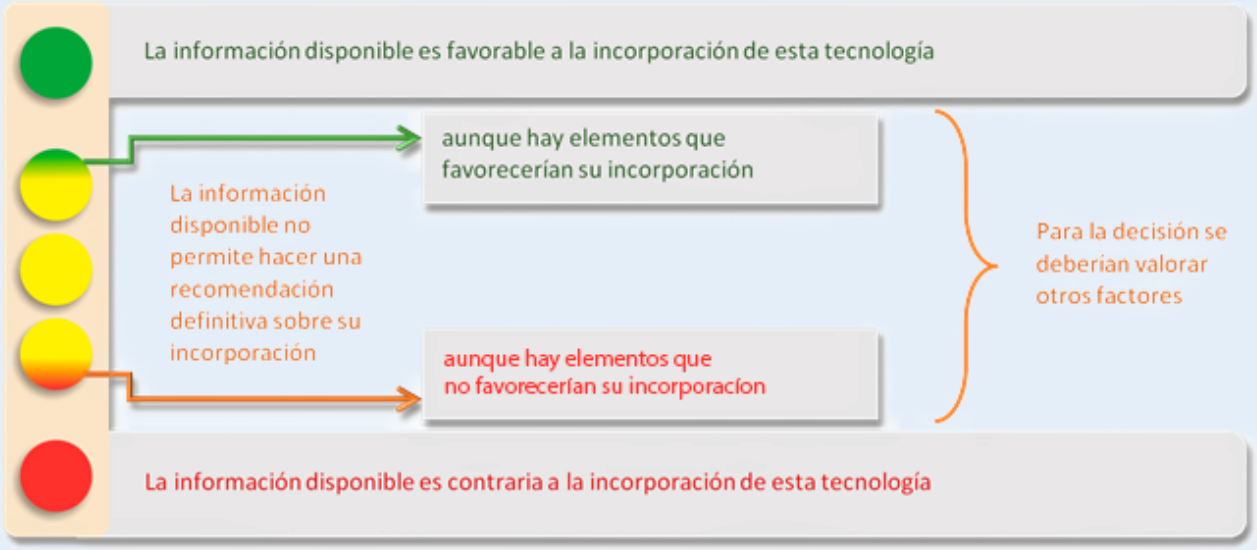
ETS, Evaluaciones de tecnologías sanitarias. GPC, Guías de práctica clínica. PC, políticas de cobertura.

Las conclusiones de este documento se acompañan de una matriz que categoriza los resultados finales en tres dominios:

1. **Calidad de la evidencia**, basada en la clasificación de GRADE (su sigla del inglés, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)
2. **Beneficio neto** (resultante del beneficio y los efectos adversos), basado en el sistema de clasificación de IQWiG (del alemán, *Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*)
3. **Costo-efectividad e impacto presupuestario**, basado en una clasificación desarrollada por IECS.

Las definiciones utilizadas en cada dominio pueden visualizarse en la Tabla 2.

La ponderación de los tres dominios en una única escala de colores fue realizada a través de una metodología de consenso; y se representa en la siguiente escala:



Otros factores a valorar para la toma de decisión: se hace referencia a otros tópicos no considerados en la matriz que pueden influenciar el proceso de decisión para la incorporación de la nueva tecnología. Estos valores son diferentes entre distintas instituciones. Algunos de los factores que suelen ser identificados como prioritarios para la incorporación de nuevas tecnologías son los siguientes:

- Carga de enfermedad elevada atribuible a la patología para la que se aplica la tecnología
- Equidad
- Intervenciones preventivas
- Requerimientos organizacionales y capacidad para alcanzar a toda la población objetivo
- Aspectos socio culturales
- Tecnologías que aplican a enfermedades huérfanas o poco prevalentes
- Población destinataria pediátrica o mujeres embarazadas

Tabla N. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas (A, B, C), y definición de cada estrato

A) Calidad de la evidencia	
Alta	Es muy improbable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Moderada	Es probable que futuras investigaciones puedan cambiar la estimación del efecto.
Baja	Es muy probable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Muy baja - Nula	Cualquier estimación del efecto es incierta.

La clasificación de la calidad de la evidencia está basada en GRADE (*Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. BMJ: British Medical Journal. 2008;336(7650):924-926*). La valoración de la calidad de la evidencia se realiza para la estimación central del beneficio neto. Diversos factores son tenidos en cuenta para valorar esta dimensión. En ocasiones, si existe un nivel de incertidumbre importante sobre esta estimación (como intervalo de confianza amplio) o dudas sobre la significancia clínica del beneficio neto, esto podría afectar la estimación de la calidad de la evidencia. A modo de ejemplo, si la estimación central, basada en estudios de alta calidad, muestra un beneficio neto clasificado como "Mayor" pero el IC 95% incluye una estimación del beneficio dentro del rango de "Considerable", esto podría hacer bajar la Calidad de evidencia de "Alta" a "Moderada".

B) Beneficio neto	
Mayor	▪ Sobrevida (RR ≤0,85) ó ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR ≤0,75)
Considerable	▪ Sobrevida (RR >0,85 y ≤ 0,95) ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR >0,75 y ≤0,90) ▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR ≤0,80)
Menor	▪ Sobrevida (RR >0,95 y < 1) ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR >0,90 y <1) ▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR >0,80 y ≤0,90) ▪ Otros beneficios relevantes para el paciente o el sistema de salud (ejemplos: facilidad de aplicación, comodidad del tratamiento, duración del tratamiento, menor impacto organizacional, menores días de internación)
Marginal - Nulo - Incierto - Negativo	▪ Los beneficios son insignificantes ó no hay beneficio ó el mismo es incierto ó hay perjuicio.

El beneficio neto es la resultante de los beneficios menos los daños atribuibles a la intervención.

La clasificación fue realizada por IECS en base la metodología propuesta por el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (*IQWiG Methods Resources. IQWiG General Methods. Cologne, Germany. 2015. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0082853/*). Estas estimaciones del beneficio son orientativas y son interpretadas en el contexto de otros factores como el beneficio neto medido en términos absolutos, relevancia clínica de los mismos o historia natural de la condición. Por ejemplo, un RR o HR para mortalidad <0,85 pero que implica una diferencia en sobrevida menor a tres meses podría ser interpretado como un beneficio neto "Considerable" o "Menor" en lugar de "Mayor".

(*continuación*). Tabla 2. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas, y definición de cada estrato	
C) Costo-efectividad e impacto presupuestario	
Favorable	▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-ahorrativo en Argentina **ó** ▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-efectivo* en Argentina y no representa un alto impacto presupuestario[§] **ó** ▪ Cumple simultáneamente las siguientes cuatro condiciones: 1) el costo incremental respecto a su comparador no es elevado[¥], 2) la población afectada es pequeña[£], 3) la relación entre el tamaño del beneficio neto y el costo sugiere que podría ser costo-efectivo, y 4) no representa un alto impacto presupuestario[§].
Incierto	No cumple criterios para Favorable o para No favorable (esto incluye intervenciones costo-efectivas con impacto presupuestario elevado).
No favorable	▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que no es costo-efectivo en Argentina **ó** ▪ Si bien no existe evidencia de adecuada calidad sobre su costo-efectividad en Argentina, hay suficientes elementos para pensar que NO sería costo-efectivo (por ejemplo el costo es alto en relación a su comparador y la relación entre el costo de la intervención y el tamaño del beneficio neto es claramente desfavorable –por ejemplo mayor a 3 PIB por año de vida o AVAC (año de vida ajustado por calidad); hay evidencia de que no es costo-efectivo en otros países; o fue explícitamente excluido de la cobertura de otros sistemas de salud por su impacto presupuestario y/o falta de costo-efectividad)

**Costo-efectivo*: *se considera que una tecnología es costo-efectiva para Argentina si existen estudios realizados para el país considerados de buena calidad que estimen valores igual o menor a 1 producto bruto interno (PBI) per cápita por año ganado o AVAC.*

[§]***Alto impacto presupuestario**: el impacto presupuestario anual esperado de incorporar la nueva tecnología es superior a 15 gastos anuales en salud per cápita cada 100.000 personas (representa un aumento en el gasto en salud superior al 0,015%).*

[¥]***Elevado costo incremental respecto a su comparador**: superior a un gasto anual per cápita en salud en Argentina, o superior a un 25% del monto anual que se considera como catastrófico para un hogar (según definición OMS, que considera gasto catastrófico a un gasto mayor al 40% de los gastos no básicos de un hogar).*

[£]***Población afectada pequeña**: hasta 15 casos cada 100.000 habitantes.*

Este documento fue realizado en base a la plantilla versión 02/2020. Para más información ver: www.iecs.org.ar/metodosETS

ANEXO II. EJEMPLO DE POLÍTICA DE COBERTURA: Migalastat para enfermedad de Fabry

Si su institución quisiera brindar cobertura a esta tecnología, este ejemplo que surge luego de analizar las principales políticas de cobertura identificadas en la confección de este documento, podría servir como insumo para la definición de la misma.



SEXO, GRUPO ETARIO, PATOLOGÍA, SUBTIPO/ESTADIO

Ej: Pacientes de 16 años o más, con diagnóstico de Enfermedad de Fabry y mutación susceptible de tratamiento con migalastat, sin enfermedad renal severa (filtración glomerular <30 ml/min/1,73m^2), que cumpla con los siguientes criterios:

- Indicación de terapia específica: enfermedad renal, o manifestaciones severas no renales, u hombres asintomáticos con diagnóstico de enfermedad de Fabry clásica**,**

En caso de que migalastat sea más costoso que la opción más barata de terapia de reemplazo enzimático, se agrega la siguiente condición:

- Terapia de reemplazo enzimático (TRE) con alguno de los siguientes: incumplimiento >50% de infusiones, inasistencia regular a las visitas, reacciones a la infusión graves o potencialmente mortales persistentes que no responden a la profilaxis, falta de respuesta durante 1 año cuando la única indicación de TRE es dolor neuropático mientras se recibe el máximo cuidados de apoyo.



DOSIS, TIEMPO, CRITERIOS DE MANTENIMIENTO Y DE SUSPENSIÓN

Dosis: una cápsula de 123 mg en días alternos, a la misma hora del día, lejos de la ingesta

Criterios de mantenimiento y suspensión (en forma anual): certificar que han cumplido con el esquema de tratamiento y que el tratamiento ha sido efectivo.



REQUISITOS PARA EVALUAR LA COBERTURA

- Historia clínica con inclusión de estudios complementarios que certifiquen el diagnóstico (basado en la disminución de la actividad de la enzima alfa galactosidasa en sangre) y la mutación.
- Fundamentación médica del uso de la medicación específica sobre la cual se solicita el reintegro con detalle de dosis utilizada, firmada y sellada por médico especialista tratante y el Auditor Médico del Agente del Seguro de Salud.
- Consentimiento informado.

BIBLIOGRAFÍA

1. AADELFA y GADYTEF, NEUMANN P, ANTONGIOVANNI N, et al. GUÍA PARA EL DIAGNÓSTICO, SEGUIMIENTO Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE FABRY. *Med (Buenos Aires)*. 2013;73(5).
2. González L, Augustovski F, Pichón-Riviere A, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A, López A R-AL. Terapia de reemplazo enzimático con agalsidasa alfa o beta para la enfermedad de Fabry. *Inf Respuesta Rápida N° 378*. Published online 2014. Accessed November 20, 2020. www.iecs.org.ar
3. Mauer M, Kopp JB, Schiffmann R. *Fabry Disease: Treatment and Prognosis*.; 2019. www.uptodate.com
4. Politei J ADAMA, V ASAOALA, N AMAPBMBPB, et al. Recomendaciones para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad de Fabry en Argentina. *Rev Nefrol Argentina*. 2018;16(2):1-29. Accessed November 24, 2020. http://www.nefrologiaargentina.org.ar/numeros/2018/volumen16_2/Articulo01_Junio.pdf
5. Germain DP, Arad M, Burlina A, et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in female patients with Fabry disease – A systematic literature review by a European panel of experts. *Mol Genet Metab*. 2019;126(3):224-235. doi:https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.09.007
6. Germain DP, Elliott PM, Falissard B, et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in male patients with Fabry disease: A systematic literature review by a European panel of experts. *Mol Genet Metab reports*. 2019;19:100454. doi:10.1016/j.ymgmr.2019.100454
7. Wanner C, Arad M, Baron R, et al. European expert consensus statement on therapeutic goals in Fabry disease. *Mol Genet Metab*. 2018;124(3):189-203. doi:https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.06.004
8. Biegstraaten M, Arngrímsson R, Barbey F, et al. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10(1):36. doi:10.1186/s13023-015-0253-6
9. Nowak A, Huynh-Do U, Krayenbuehl P-A, Beuschlein F, Schiffmann R, Barbey F. Fabry disease genotype, phenotype, and migalastat amenability: Insights from a national cohort. *J Inherit Metab Dis*. 2020;43(2):326-333. doi:10.1002/jimd.12167
10. Oommen S, Zhou Y, Meiyappan M, Gurevich A, Qiu Y. Inter-assay variability influences migalastat amenability assessments among Fabry disease variants. *Mol Genet Metab*. 2019;127(1):74-85. doi:10.1016/j.ymgme.2019.04.005
11. Lenders M, Stappers F, Niemietz C, et al. Mutation-specific Fabry disease patient-derived cell model to evaluate the amenability to chaperone therapy. *J Med Genet*. 2019;56(8):548-556. doi:10.1136/jmedgenet-2019-106005
12. Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Migalastat. Published 2019. Accessed November 21, 2020. http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/Julio_2019/Dispo_MSYDS_5842-19.pdf
13. Food and Drug Administration (FDA). Galafold. Published 2018. Accessed November 16, 2020. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/208623lbl.pdf
14. European Medicine Agency (EMA). Galafold. Published April 2016. Accessed November 16, 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/galafold-epar-public-assessment-report_en.pdf
15. Hughes DA, Nicholls K, Shankar SP, et al. Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomised phase III ATTRACT study. *J Med Genet*. 2017;54(4):288-296. doi:10.1136/jmedgenet-2016-104178
16. Germain DP, Hughes DA, Nicholls K, et al. Treatment of Fabry's Disease with the Pharmacologic Chaperone Migalastat. *N Engl J Med*. 2016;375(6 CC-Cystic Fibrosis and Genetic Disorders):545-555. doi:10.1056/NEJMoa1510198
17. Schiffmann R, Bichet DG, Jovanovic A, et al. Migalastat improves diarrhea in patients with Fabry disease: clinical-biomarker correlations from the phase 3 FACETS trial. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):68. doi:10.1186/s13023-018-0813-7
18. Lenders M, Nordbeck P, Kurschat C, et al. Treatment of Fabry's Disease With Migalastat: Outcome From a Prospective Observational Multicenter Study (FAMOUS). *Clin Pharmacol Ther*. 2020;108(2):326-337. doi:10.1002/cpt.1832
19. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Migalastat. Published March 1, 2018. Accessed November 22, 2020. https://www.cadth.ca/migalastat
20. Zorginstituut Nederland. Migalastat (Galafold®) for the treatment of Fabry's disease. Published 2017. Accessed November 22, 2020. https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2017/04/25/migalastat-gvs-advies
21. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA). Migalastat en el tratamiento de la enfermedad de Fabry. Published 2016. Accessed November 21, 2020.

https://www.aetsa.org/download/publicaciones/IS_-Migalastat_DEF.pdf
22. Banco de la Nación Argentina. Cotización de billetes. Published 2020. Accessed November 1, 2020. http://www.bna.com.ar/
23. Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Vademecum Nacional de Medicamentos. Accessed November 24, 2020. https://servicios.pami.org.ar/vademecum/views/consultaPublica/listado.zul
24. Canadian Fabry Disease Treatment Guidelines 2018. Published October 2019. Accessed November 16, 2020. https://garrod.ca/wp-content/uploads/2020/02/Canadian-Fabry-Treatment-Guidelines-2019-final.pdf
25. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, et al. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. *Mol Genet Metab*. 2018;123(4):416-427. doi:10.1016/j.ymgme.2018.02.014
26. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Migalastat for treating Fabry disease. Published February 2017. Accessed November 16, 2020. https://www.nice.org.uk/guidance/hst4
27. Department of Health - Australian Government. Life Saving Drugs Program. Accessed November 23, 2020. https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/lsdp-criteria
28. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). July 2017 - 1st time decisions not to recommend. Published July 2017. Accessed November 23, 2020. https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2017-07/first-time-decisions-not-to-recommend-2017-07-updated-february-2018.pdf
29. Superintendencia de Servicios de Salud (SSS). Programa Médico Obligatorio (PMO). Published 2004. Accessed October 22, 2020. https://www.sssalud.gob.ar/index.php?page=pmoprincipal
30. Superintendencia de Servicios de Salud (SSS). Sistema Único de Reintegros (SUR). Resolución 400/2016. Published 2016. Accessed September 22, 2020. https://www.boletinoficial.gob.ar/#!DetalleNorma/152932/null
31. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). CONITEC. Accessed October 22, 2020. http://conitec.gov.br/
32. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Búsqueda. Accessed September 22, 2020. http://www.ans.gov.br/
33. Ministerio de Salud de Chile. Garantías Explícitas en Salud (AUGE). Accessed October 22, 2020. http://www.supersalud.gob.cl/
34. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. POS Populi. Accessed October 22, 2020. https://pospopuli.minsalud.gov.co/PospopuliWeb/paginas/home.aspx
35. Consejo de Salubridad General de México (CSG). Cuadro básico y catálogo de medicamentos. Published 2017. Accessed November 23, 2020. http://www.csg.gob.mx/descargas/pdf/priorizacion/cuadro-basico/med/catalogo/2017/EDICION_2017_MEDICAMENTOS-FINAL.pdf
36. Fondo Nacional de Recursos Uruguay. Normativa de Cobertura. Accessed October 22, 2020. http://www.fnr.gub.uy/
37. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Migalastat. Published 2016. Accessed November 23, 2020. https://www.g-ba.de/beschluesse/2777/
38. Ministry of Health and Long-term Care. Exceptional Access Program (EAP). EAP Reimbursement Criteria for Frequently Requested Drugs. Published 2020. Accessed November 23, 2020. http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/docs/frequently_requested_drugs.pdf
39. Haute Autorité de Santé (HAS). Accessed September 22, 2020. http://www.has-sante.fr/
40. Aetna. Galafold. Published August 20, 2020. Accessed November 17, 2020. http://www.aetna.com/products/rxnonmedicare/data/2020/Specialty/ENDO/Galafold.html
41. Anthem. Medical Policies. Accessed November 22, 2020. https://www.anthem.com/
42. Cigna. Coverage Policies. Accessed November 22, 2020. https://cignaforhcp.cigna.com/