

# ANALYSE DER RENALEN UND KARDIALEN OUTCOMES BEI MÄNNLICHEN TEILNEHMERN IN FOS (FABRY OUTCOME SURVEY), DIE DIE EET MIT AGALSIDASE ALFA VOR ODER NACH DEM 18. LEBENSJAHR BEGONNEN HABEN\*

**Titel:** Analysis of Renal and Cardiac Outcomes in Male Participants in the Fabry Outcome Survey Starting Agalsidase Alfa Enzyme Replacement Therapy Before and After 18 Years of Age | **Autoren:** PARINI, R., PINTOS-MORELL, G., HENNERMANN, JB., HSU, T-R., KARABUL, N., KALAMPOKI, V., GUREVICH, A. und RAMASWAMI, U. im Namen der FOS-Investigatoren | **Quelle:** Drug Des Devel Ther. 2020.14.2149–2158 |

## ZIELSTELLUNG

Analyse der Bedeutung eines frühzeitigen Beginns einer Enzyersatztherapie (EET) mit REPLAGAL (Agalsidase alfa) auf den Verlauf der Morbus Fabry Erkrankung.

## METHODIK

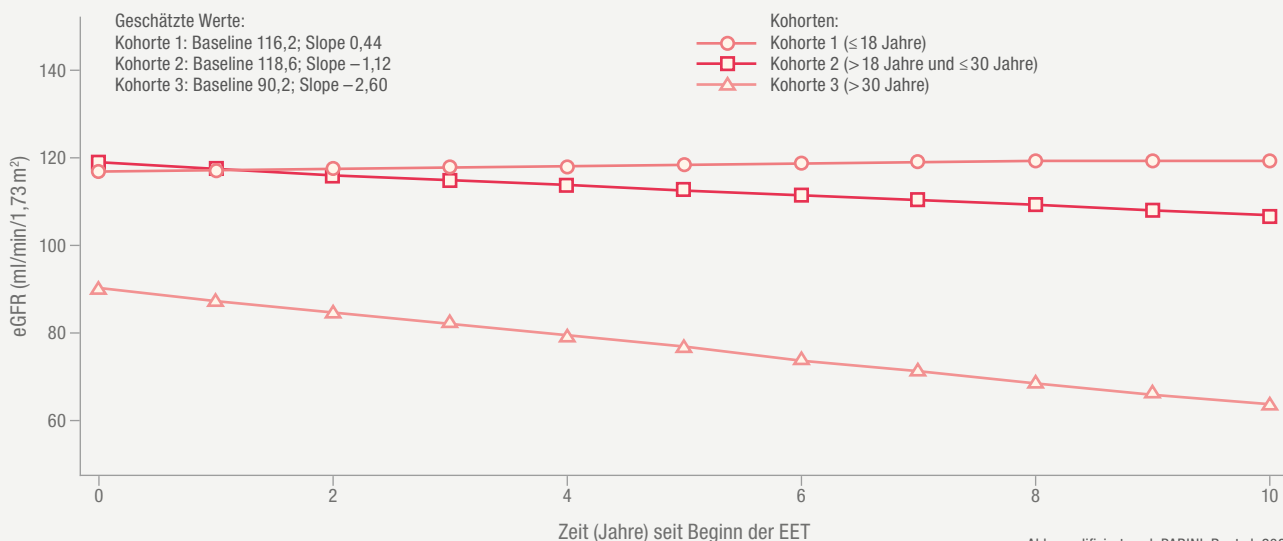
- Aus der Kohorte der insgesamt 560 männlichen Fabry-Patienten wurden anhand des Alters bei Beginn der EET drei Kohorten für eine retrospektive Auswertung identifiziert:
  - Kohorte 1: EET-Beginn  $\leq 18$  Jahre (n = 151)
  - Kohorte 2: EET-Beginn  $> 18$  Jahre und  $\leq 30$  Jahre (n = 155)
  - Kohorte 3: EET-Beginn  $> 30$  Jahre (n = 254)
- Untersuchte Parameter (Auswahl):
  - eGFR
  - Proteinurie
  - LVMI

## ERGEBNISSE NIERE

- eGFR (Abb. 1)
  - Kohorte 1 (n = 55): jährliche Veränderung:  $+0,44 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  ( $p = 0,313$ )
  - Kohorte 2 (n = 84): jährliche Veränderung:  $-1,12 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  ( $p < 0,001$ )
  - Kohorte 3 (n = 117): jährliche Veränderung:  $-2,60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  ( $p < 0,001$ )
- Proteinurie
  - Kohorte 1 (n = 42): jährliche Veränderung:  $+12,06 \text{ mg/Tag}$  ( $p = 0,358$ )
  - Kohorte 2 (n = 45): jährliche Veränderung:  $+14,68 \text{ mg/Tag}$  ( $p = 0,188$ )
  - Kohorte 3 (n = 91): jährliche Veränderung:  $+34,1 \text{ mg/Tag}$  ( $p < 0,001$ )



## Geschätzte Regressionslinien der eGFR über die Zeit anhand des Alters bei Beginn der EET



## ERGEBNISSE HERZ



- LVMI (Abb. 2)
  - Kohorte 1 (n=31): jährliche Veränderung:  $-0,17 \text{ g/m}^{2,7}$  ( $p=0,490$ )
  - Kohorte 2 (n=38): jährliche Veränderung:  $+0,11 \text{ g/m}^{2,7}$  ( $p=0,588$ )
  - Kohorte 3 (n=56): jährliche Veränderung:  $+0,59 \text{ g/m}^{2,7}$  ( $p=0,001$ )

### Geschätzte Regressionslinien des LVMI über die Zeit anhand des Alters bei Beginn der EET

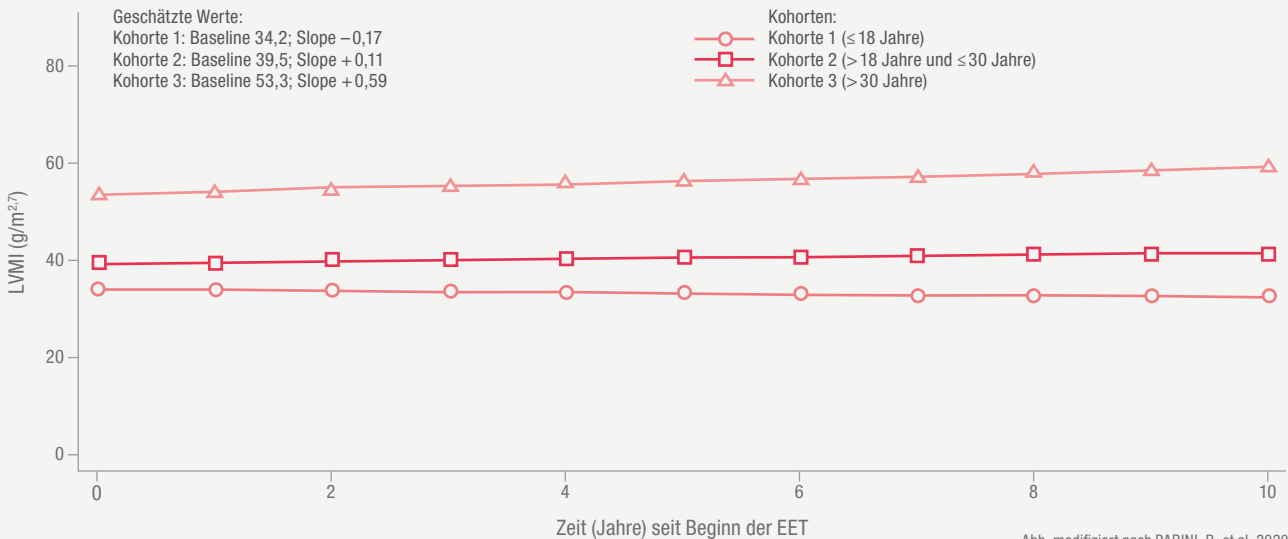


Abb. modifiziert nach PARINI, R. et al. 2020

## ZUSAMMENFASSUNG

- In Kohorte 1 wurden bei allen untersuchten Parametern keine wesentlichen Veränderungen gefunden.
- In Kohorte 2 blieben LVMI und Proteinurie stabil, die eGFR sank leicht ( $p < 0,001$ ).
- In Kohorte 3 kam es zu signifikanten Verschlechterungen bei eGFR, Proteinurie und LVMI.

## SCHLUSSFOLGERUNGEN

- Die renale und kardiale Krankheitsprogression scheint bei Patienten, die bereits in Kindheit oder jungem Erwachsenenalter mit der EET mit REPLAGAL beginnen, gemildert zu werden.
- **Diese Ergebnisse unterstützen die zunehmende Erkenntnis, dass mit einem frühzeitigen Therapiestart bei Morbus Fabry ein größerer klinischer Nutzen erreicht wird.**

EET: Enzyersatztherapie; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; LVMI: linksventrikulärer Massenindex.

\* Die Daten stammen aus einer multizentrischen, retrospektiven Analyse von Krankenakten im Rahmen der Beobachtungsstudie FOS, bei denen Verzerrungen und Störgrößen schwer zu kontrollieren sind und die von der Richtigkeit der schriftlichen Aufzeichnungen abhängen. Es fehlt eine Kontrollgruppe für einen Vergleich innerhalb des Registers. Die Patientenzahlen in allen drei Kohorten waren relativ klein. In Kohorte 3 sind aufgrund von fehlenden Werten die Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren. Da die Beobachtungszeit auf 10 Jahre beschränkt war, könnten einige männliche Patienten noch in einem Alter sein, wo die Auswirkungen auf Herz und Niere noch eher gering sind. Aufgrund limitierter Daten zur Genetik konnte keine Analyse zu Mutation/Phänotyp durchgeführt werden.

**REPLAGAL 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Wirkstoff:** Agalsidase alfa. **Zusammensetzung:** 1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 1 mg Agalsidase alfa\*. Sonstige Bestandteile: Mononatriumphosphat Monohydrat, Polysorbat 20, Natriumchlorid, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Langfristige Enzyersatztherapie bei Patienten mit bestätigter Diagnose des Morbus Fabry ( $\alpha$ -Galactosidase A-Mangel). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder sonstige Bestandteile. **Nebenwirkungen:** **Sehr häufig:** Ödem peripher; Kopfschmerz, Schwindelgefühl, neuropathischer Schmerz, Tremor, Hypästhesie, Parästhesie, Tinnitus; Palpitationen; Dyspnoe, Husten, Nasopharyngitis, Pharyngitis; Erbrechen, Übelkeit, Abdominalschmerz, Diarrhoe; Ausschlag; Arthralgie, Gliedmaßenschmerzen, Myalgie, Rückenschmerzen; Brustkorbschmerz, Schüttelfrost, Fieber, Schmerzen, Asthenie, Ermüdung. **Häufig:** Geschmacksstörung, Hypersomnie; Tränensekretion verstärkt; Tinnitus verschlimmert; Tachykardie, Vorhofflimmern; Hypertonie, Hypotonie, Rötung; Heiserkeit, Engegefühl des Halses, Rhinorrhoe; abdominale Beschwerden; Urtikaria, Erythem, Pruritus, Akne, Hyperhidrose; muskuloskeletale Beschwerden, periphere Schwellung, Gelenkschwellung; Überempfindlichkeit: Brustenge, Ermüdung verstärkt, Wärmegefühl, Kältegefühl, grippeähnliche Erkrankung, Beschwerden, Unwohlsein. **Gelegentlich:** Parosmie; Kornealreflex abgeschwächt; Tachyarrhythmie; Sauerstoffsättigung erniedrigt, Sekretion im Rachenraum erhöht/klebrige Sekretion; angioneurotisches Ödem, Livedo reticularis; Gefühl der Schwere; anaphylaktische Reaktion; Ausschlag an der Injektionsstelle. **Häufigkeit nicht bekannt:** Myokardischämie, Herzinsuffizienz, ventrikuläre Extrasystolen. **Weitere Angaben:** s. Fach- und Gebrauchsinformation. **Verschreibungspflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer** Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch, Block 2 Miesian Plaza, 50 – 58 Baggot Street Lower, Dublin 2, D02 HW68, Irland **Stand der Information:** August 2022.

\*Agalsidase alfa ist das auf gentechnologischem Weg in einer menschlichen Zell-Linie produzierte menschliche Protein  $\alpha$ -Galactosidase A.



**REPLAGAL**<sup>®</sup>  
Agalsidase alfa