

STUDIENERGEBNISSE DER PATIENT:INNEN, DIE IM RAHMEN DER „CANADIAN FABRY DISEASE INITIATIVE“ BEHANDELT WURDEN

Titel: Outcomes of Patients Treated Through the Canadian Fabry Disease Initiative | **Autoren:** SIRRS, S., BICHET, D., CASEY, R., CLARKE, J., LEMOINE, K., DOUCETTE, S., WEST, M. im Namen der CFDI-Prüfärzte | **Quelle:** Mol Genet Metab. 2014.111(4).499–506 |

ZIELSTELLUNG

Nach einer 5-jährigen Beobachtung des Krankheitsverlaufs der Patient:innen im Rahmen der CFDI-Studie wurden folgende Zielsetzungen für eine Auswertung definiert:

- Auswertung der klinischen Therapieergebnisse der Patient:innen mit Morbus Fabry, die eine Enzymersatztherapie (EET) und eine Begleittherapie hinsichtlich ihrer kardiovaskulären Risikofaktoren erhielten
- Untersuchung, ob einige Patient:innen mit Morbus Fabry eventuell von einer EET profitieren würden, aber aufgrund der in Kanada geltenden evidenzbasierten Leitlinien zu Morbus Fabry von der EET ausgeschlossen wurden

METHODIK

Alle Kanadier im Alter von 5–85 Jahren mit bestätigtem Morbus Fabry waren für einen Einschluss in diese Studie geeignet und wurden hierbei einer von drei Kohorten zugeordnet:

Patient:inneneinschluss in die CFDI; von 362 liegen Patient:innendaten über einen Beobachtungszeitraum von 5 Jahren vor:

CFDI-Studie (n = 362)	
Kohorte 1a (n = 86)	<ul style="list-style-type: none">• Patient:innen, die schon vor Studienstart eine EET erhielten und deren Therapie mit demselben EET-Präparat fortgesetzt wurde• Die Patient:innen in dieser Kohorte waren zu einem größeren Anteil männlich und hatten ein weiter fortgeschrittenes Stadium der Erkrankung.
Kohorte 1b (n = 67)	<ul style="list-style-type: none">• Patient:innen, die therapienaiv bezüglich EET waren und die Kriterien für eine EET erfüllten; Randomisierung 1:1 auf REPLAGAL oder Agalsidase beta, Stratifizierung nach Geschlecht
Kohorte 1c (n = 209)	<ul style="list-style-type: none">• Patient:innen, die therapienaiv bezüglich EET waren und nicht die Kriterien zur EET erfüllten oder einer EET nicht zugestimmt hatten• Patient:innen in dieser Kohorte, die eine Indikation für eine EET entwickelten, wurde eine randomisierte Aufnahme in Kohorte 1b angeboten.°

- Zum CFDI-Studienprotokoll gehörten eine Begleittherapie zur Verringerung der kardiovaskulären Risikofaktoren, die Betreuung der Patient:innen in Zentren, die gezielte Anwendung der EET und die engmaschige Betreuung auch derjenigen Patient:innen, die keine EET erhalten.
- Die EET wurde alle 2 Wochen intravenös in der zugelassenen Dosierung verabreicht:
 - REPLAGAL 0,2 mg/kg Körpergewicht
 - Agalsidase beta[#] 1 mg/kg Körpergewicht
- Der primäre Endpunkt war ein zusammengesetzter klinischer Endpunkt, der aus renalen, kardiovaskulären und zerebrovaskulären Ereignissen bzw. Tod bestand.

EINSCHRÄNKUNGEN

- Es gab keine Placebo-Gruppe.
- Der Lieferengpass von Agalsidase beta reduzierte die statistische Power der Kohorte 1b.
- Kohorte 1b wurde nur nach Geschlecht stratifiziert und hatte keine statistische Power für Vergleiche zwischen den zwei verschiedenen EETs.
- Kohorte 1a enthielt überwiegend Männer mit fortgeschrittener Erkrankung.
- Die Studie hatte eine statistische Power, die nur für den Vergleich des zusammengesetzten Endpunktes zwischen Kohorte 1a und 1b ausreichte, aber nicht zum Vergleich von einzelnen klinischen Endpunkten.
- Die CFDI hatte keine ausreichende statistische Power, um Unterschiede zwischen den zwei EETs festzustellen.

ERGEBNISSE

- Bezüglich klinischer Endpunkte konnte während oder nach der 5-jährigen Therapie zwischen REPLAGAL 0,2 mg/kg (alle 2 Wochen) und Agalsidase beta 1,0 mg/kg (alle 2 Wochen) kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p=0,67$).
- Bezüglich des Erreichens des zusammengesetzten klinischen Endpunktes gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Patient:innen, die REPLAGAL 0,2 mg/kg (19,4 %) erhielten, und denen, die Agalsidase beta 1,0 mg/kg (13,3 %) erhielten ($p=0,57$).

Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung des zusammengesetzten klinischen Endpunktes für Patient:innen unter REPLAGAL und Agalsidase beta in Kohorte 1b

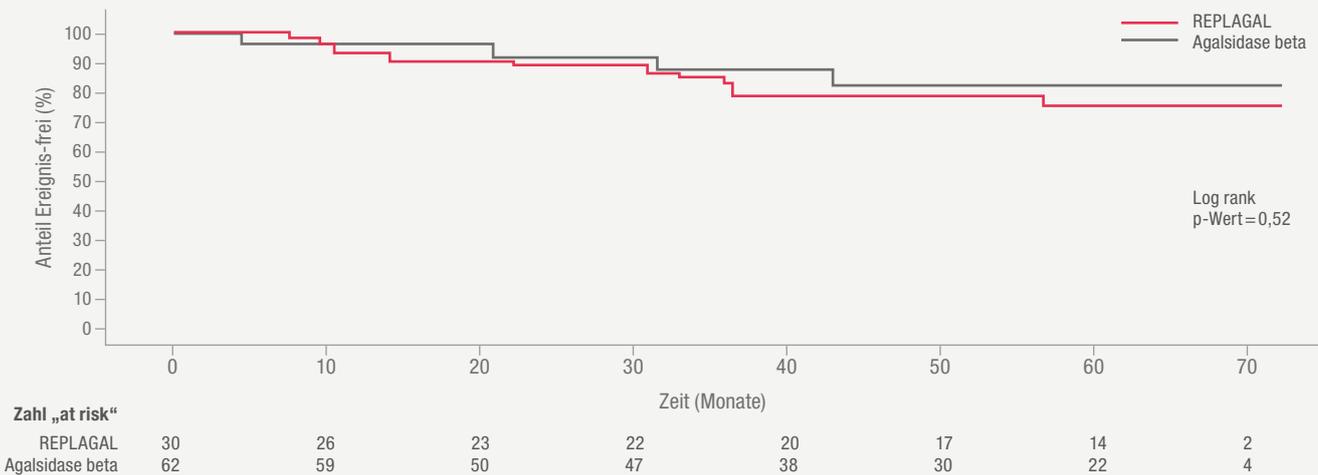


Abb. modifiziert nach SIRRS, S. et al. 2014

Das CFDI-Protokoll erwies sich als vorteilhaft zur Reduktion von Krankheitsereignissen bei Morbus Fabry. Eine frühzeitig begonnene EET resultierte in einer geringeren Zahl von klinischen Ereignissen.

- Ein frühzeitiger Beginn einer EET resultierte in beträchtlichen Kosteneinsparungen.
- Eine geringere Zahl von klinischen Ereignissen[#] wurde für Kohorte 1b berichtet (8,7 % kardiale Ereignisse, 7,8 % neurologische Ereignisse und 1,2 % Nierenersatztherapie) im Unterschied zu Kohorte 1a (26,7 % kardiale Ereignisse, 9,3 % neurologische Ereignisse und 4,2 % notwendige Nierenersatztherapie).
- Es wurden weniger Todesfälle[#] für Kohorte 1b ($n=1$; 1,1 %) vs. Kohorte 1a ($n=8$; 9,3 %) berichtet.

SCHLUSSFOLGERUNGEN

- Die CFDI-Studie ist die größte unabhängige Studie ($n=362$) an Patient:innen mit Morbus Fabry. Die hier dargestellten Ergebnisse repräsentieren die Ergebnisse nach 5 Jahren Beobachtungszeitraum.
- Eine frühzeitig begonnene EET war von Vorteil zur Reduktion von krankheitsbedingten Ereignissen bei Morbus Fabry und führte zu niedrigeren Raten von kardiovaskulären und renalen Ereignissen und Todesfällen.
- Das CFDI-Protokoll hat zu beträchtlichen Kosteneinsparungen bei der Behandlung von Morbus Fabry geführt.
- Ein statistischer Unterschied zwischen REPLAGAL und Agalsidase beta bezüglich klinischer Endpunkte konnte nicht festgestellt werden; beide wurden in dieser Studie in den zugelassenen Dosierungen verabreicht (REPLAGAL 0,2 mg/kg Körpergewicht 14-täglich und Agalsidase beta 1,0 mg/kg 14-täglich).

CFDI: Canadian Fabry Disease Initiative; EET: Enzyersatztherapie.

* Am Ende der Beobachtung waren 25 Patient:innen aus Kohorte 1c, die die Zugangskriterien zur EET erfüllten, in Kohorte 1b überführt worden (also insgesamt 178 mit EET behandelte Patient:innen); # Kohorte 1b hatte weniger klinische Ereignisse als Kohorte 1a; allerdings war dieser Wert nicht signifikant bei einer Prüfung auf mögliche Faktoren wie Alter, Geschlecht und Proteinurie beim Studienstart (bereinigte Hazard Ratio 1a vs. 1b 1,84; $p=0,09$).

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, Polysorbit 20, Natriumchlorid, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Langfristige Enzyersatztherapie bei Patienten mit bestätigter Diagnose des Morbus Fabry (α -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 α -Galactosidase A.



REPLAGAL
Agalsidase alfa