

Michał NOWICKI

Klinika Nefrologii, Hipertensjologii,
Transplantologii i Chorób Wewnętrznych,
Centralny Szpital Kliniczny, Uniwersytet
Medyczny w Łodzi

Słowa kluczowe:

- enzymatyczna terapia zastępcza
- choroba Fabry'ego
- agalzydaza
- pegunigalzydaza alfa

Key words:

- enzyme replacement therapy
- Fabry disease
- agalsidase
- pegunigalsidase alfa

Nowe możliwości enzymatycznej terapii zastępczej w chorobie Fabry'ego – pegunigalzydaza alfa

Pegunigalzydaza alfa to nowa postać enzymatycznej terapii zastępczej do długotrwałego stosowania u dorosłych pacjentów z chorobą Fabry'ego, wprowadzona do Unii Europejskiej i Stanów Zjednoczonych w maju 2023 roku. Substancja czynna tego leku stanowi koniugat rekombinowanego, ludzkiego enzymu alfa-galaktozydazy A, z glikolem polietylenowym (pegylowany enzym). Zastosowana modyfikacja wydłuża okres półtrwania leku we krwi oraz może zmniejszać immunogenność, przy zachowaniu równoważnej skuteczności w porównaniu z dotychczasowymi terapiami. W artykule omówiono właściwości farmakologiczne pegunigalzydazy alfa oraz przedstawiono wyniki badań klinicznych porównujących ten nowy lek z wcześniejszymi terapiami tj. agalzydazą alfa i beta.

(NEFROL DIAL POL 2023; 27: 80-84)

New possibilities of enzyme replacement therapy for Fabry disease – pegunigalsidase alfa

Pegunigalsidase alfa is a new enzyme replacement therapy indicated for long-term treatment of adult patients with Fabry disease, introduced to the European Union and the United States in May 2023. The active ingredient is a recombinant human enzyme alpha-galactosidase A conjugated with polyethylene glycol (pegylated enzyme). This modification extended the half-life of the drug in the blood and aimed to reduce its immunogenicity, while maintaining equivalent effectiveness compared to earlier regimens. The article reviews the pharmacological properties of pegunigalsidase alfa and presents the results of comparative clinical trials with earlier enzyme treatments with agalsidase alfa and beta.

(POL NEPHROL DIAL 2023; 27: 80-84)

Wstęp

Choroba Fabry'ego to ciężka, wrodzona, postępująca choroba metaboliczna uwarunkowana genetycznie, której istotą jest brak lub znaczne zmniejszenie aktywności enzymu alfa-galaktozydazy A (α -Gal-A). Choroba ta jest dziedziczona jako cecha dominująca sprzężona z płcią. W prawidłowych warunkach, enzym ten rozkłada w ludzkich komórkach związki lipidowe, w tym globotriaosyloceramid (Gb3). Jeśli tak się nie dzieje, Gb3 i inne pokrewne glikosfingolipidy ulegają spichrzeniu w li-

zosomach, powodując szereg nieprawidłowości w różnych tkankach i narządach, zwłaszcza w nerkach, sercu i układzie naczyniowo-mózgowym. Dodatkowo zajęty jest najczęściej obwodowy układ nerwowy, co objawia się napadowymi epizodami bólowymi i zaburzeniami czucia [1].

Oprócz leczenia objawowego w chorobie Fabry'ego obecnie stosowane są dwie kategorie leków objętych zarazem w naszym kraju refundacją, tj. enzymatyczna terapia zastępcza (ETZ) z użyciem agalzydazy beta (Fabrazyme) i agalzydazy

Deklaracja konfliktu interesów:

Honoraria za wykłady: Sanofi, Takeda, Amicus, Pfizer, Astellas, Swiss Pharma, Travere, Chiesi.

Udział w sympozjach/konferencjach: Sanofi, Amicus, Takeda.

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. med. Michał Nowicki
Klinika Nefrologii, Hipertensjologii, Transplantologii
i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
ul. Pomorska 251, 92-213 Łódź
tel. +48 42 201 44 00, fax +48 42 201 44 01
e-mail: michal.nowicki@umed.lodz.pl

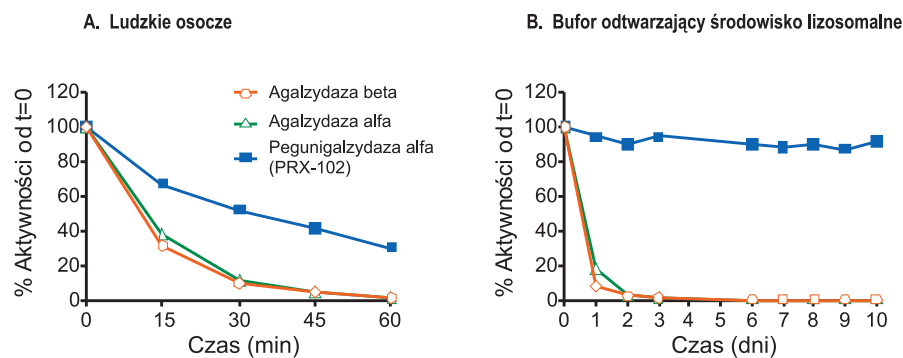
alfa (Replagal) [1] oraz podawany doustnie farmakologiczny szaparon o nazwie migalastat (Galafold) [2]. Agalzydaza beta (podawana we wlewie dożylnym w dawce 1,0 mg/kg raz na dwa tygodnie) [3] i agalzydaza alfa (podawana we wlewie dożylnym w dawce 0,2 mg/kg co drugi tydzień) [4] są dopuszczone do obrotu w Unii Europejskiej, a ten pierwszy lek także w Stanach Zjednoczonych. ETZ jest najszerzej stosowaną i skuteczną metodą leczenia zaburzeń spichrzenia lizosomalnego i jest odpowiednia w przypadku różnych typów mutacji chorobotwórczych. Agalzydaza zarówno beta, jak i alfa wykazały w badaniach klinicznych korzystne działanie, szczególnie w zakresie zachowania czynności nerek.

Pegunigalzydaza alfa (PRX-102, Elfabrio) jest niedawno zarejestrowanym produktem leczniczym do enzymatycznej terapii zastępczej w chorobie Fabry'ego [5, 6]. Jest to chemicznie modyfikowany ludzki enzym, alfa-galaktozydaza A (α -Gal-A), wytwarzany metodą rekombinacji DNA w komórkach tytoniu szlachetnego (komórki BY2 *Nicotiana tabacum*). Zastosowana chemiczna modyfikacja, tzw. pegylacja, zwiększa stabilność produktu, wydłuża jego okres półtrwania w porównaniu z dotychczasowymi terapiami, a także może zmniejszać immunogenność [6].

Charakterystyka farmakologiczna

Pegunigalzydaza alfa – rekombinowana i pegylowana postać ludzkiej α -Gal-A, jest stosowana w celu uzupełnienia biologicznej aktywności tego enzymu u dorosłych pacjentów z chorobą Fabry'ego, wykazujących niedostateczną aktywność bądź brak aktywności α -Gal-A.

Farmakologiczny efekt ETZ polega na obniżaniu nadmiernego stężenia glikosfingolipidów (Gb-3, lyso-Gb-3) w krwiobiegu i przeciwdziałaniu ich odkładaniu się w komórkach typowo zajmowanych w tej chorobie układów i narządów, czyli serca i naczyń, układu nerwowego i nerek [7].



Rycina 1

Stabilność in vitro pegunigalzydazy alfa, agalzydazy beta i algalzydazy alfa. Stabilność określano jako pozostałą aktywność badanych enzymów w kolejnych punktach czasowych procesu hydrolizy syntetycznego substratu (4-MU-Gal), w ludzkim osoczu (A) oraz w buforze odtwarzającym środowisko lizosomalne (B).

Zmodyfikowane na podstawie: Kizhner T et al. *Mol Genet Metab.* 2015 Feb;114(2):259-67

Modyfikacja chemiczna jaką zastosowano w produkcji pegunigalzydazy alfa polega na kowalencyjnym połączeniu cząsteczki glikolu polietylenowego (PEG, śr. m. cząsteczkowa 2000 Da) z dwoma podjednostkami białkowymi enzymu, tworząc w ten sposób pegylowany dimer. Potencjalne korzyści z takiej modyfikacji polegają na zwiększeniu stabilności chemicznej produktu, w tym w środowisku ludzkiego osocza po podaniu dożylnym, a także w kwaśnym pH, naśladującym środowisko wnętrza lizosomów, czyli docelowego miejsca działania enzymu (Rycina 1) [8].

Okres półtrwania pegunigalzydazy jest znacznie wydłużony w porównaniu do dotychczas dostępnych ETZ i wynosi ok. 80 h [5], w porównaniu z ≤ 2 h w przypadku agalzydazy beta [3] i alfa [4].

W badaniach *in vitro* jak i w zwierzęcych modelach choroby Fabry'ego, pegunigalzydaza alfa wykazywała zdolność hydrolizy substratów dla α -Gal-A ze skutecznością podobną, a w niektórych przypadkach nawet zwiększoną (badanie z użyciem syntetycznego substratu), w porównaniu do wcześniej dostępnych leków – agalzydazy beta i alfa [6].

Użycie pegylowanego enzymu zwiększa ekspozycję na lek w tkankach docelowych (przechodzenie leku do lizosomów) oraz zmniejsza jego immunogenność. Ten ostatni efekt spowodowany jest najpraw-

dopodobniej maskowaniem determinant antygenowych (epitopów) enzymu, przez cząsteczki glikolu polietylenowego [9].

Immunogenność pegunigalzydazy alfa

Ocena immunogenności pegunigalzydazy alfa obejmowała m. in. badanie powinowactwa przeciwciał poliklonalnych, skierowanych przeciwko ludzkiej α -Gal-A, jakie przeprowadzono z użyciem reprezentatywnej puli próbek surowicy [10]. Próbkę pozyskano od 49 pacjentów, u których przeciwciała rozwinęły się w trakcie leczenia dostępnymi wcześniej terapiami enzymatycznymi (przeciwciała przeciwlkowe, anti-drug antibodies – ADA). Wykazano, że ADA mają średnio 1,8-krotnie mniejsze powinowactwo do pegunigalzydazy alfa, w porównaniu z powinowactwem do agalzydazy beta i alfa [10]. W badaniu tym stwierdzono także, że nie wszystkie powstałe wcześniej ADA rozpoznają agalzydazę alfa. Ponieważ wszystkie trzy enzymy stosowane w ETZ mają tę samą sekwencję aminokwasową ludzkiego enzymu, obecność przeciwciał specyficznych dla agalzydazy alfa i beta wydaje się mało prawdopodobna. Można raczej założyć obecność epitopów zamaskowanych przez pegylację.

Obserwacja ta jest zgodna z wcześniejszymi badaniami innych enzymów wykazującymi, że pegy-

lacja zmniejsza immunogenność białek, poprzez tworzenie „otoczki” wokół enzymu, maskującej determinanty antygenowe [11].

Badania kliniczne

Program badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo pegunigalzydazy alfa obejmował 142 pacjentów [5], a najdłuższy okres obserwacji wynosił 72 miesiące [12].

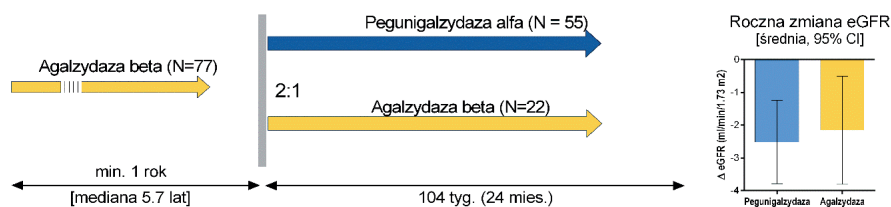
W odniesieniu do wydolności czynnościowej nerek, miarą skuteczności leczenia w tych badaniach była zmiana szybkości rocznego spadku oszacowanej na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy wskaźnika przesączania kłębuszkowego (eGFR), wyliczanego wg powszechnie stosowanego wzoru Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) (<https://www.kidney.org/content/ckd-epi-creatinine-equation-2021>).

Badanie BALANCE

Badanie kliniczne III fazy BALANCE, było prospektywnym, podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniem (NCT02795676), obejmującym dorosłych pacjentów z rozpoznaną chorobą Fabry’ego, leczonych wcześniej agalzydazą beta [13, 14]. Kryterium kwalifikacji chorych obejmowało co najmniej roczny okres wcześniejszego podawania agalzydazy beta (średni czas leczenia wynosił 5,7 roku) oraz roczną szybkość spadku eGFR o co najmniej 2 ml/min/1,73 m². Pacjentów randomizowano w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej pegunigalzydazę alfa lub kontynuujących leczenie agalzydazą beta. Obydwa leki podawano w tej samej dawce (1 mg/kg mc we wlewie dożylnym), co 2 tygodnie przez okres 104 tygodni.

Łącznie do tego badania zrandomizowano 77 pacjentów w wieku 18 do 60 lat (mediana wieku 46 lat), spośród których 47 (61%) stanowili mężczyźni. Czterdziestu jeden (53%) pacjentów miało fenotyp klasyczny. Mediana wyjściowego eGFR wynosiła 75 ml/min/1,73 m².

Badanie miało wykazać równoważność (*non-inferiority*) pegunigal-



Rycina 2

Schemat badania III fazy BALANCE. Średnioroczny spadek eGFR liczony dla 24-miesięcznego okresu leczenia pegunigalzydazą alfa / agalzydazą beta.

zydazy alfa względem agalzydazy beta, w odniesieniu do skuteczności terapii, mierzonej zmianą średniej rocznej szybkości spadku eGFR, będącego pierwszorzędnym punktem końcowym. Średni spadek eGFR mierzony w okresie 24 miesięcy wyniósł -2,51 i -2,15 ml/min/1,73 m²/rok, odpowiednio dla pegunigalzydazy alfa i agalzydazy beta (Rycina 2). Różnica pomiędzy terapiami była nieznamienna i wyniosła -0,36 ml/min/1,73 m² (95% CI: -2,44; 1,73 [5, 6].

Reakcje związane z podaniem wlewu wystąpiły u 21,2% pacjentów otrzymujących pegunigalzydazę alfa i u 24% pacjentów leczonych agalzydazą beta. Liczba zdarzeń wynosiła odpowiednio 13 (0,5 zdarzenia/100 wlewów) w grupie pegunigalzydazy alfa i 51 (4 zdarzenia/100 wlewów) w grupie agalzydazy beta.

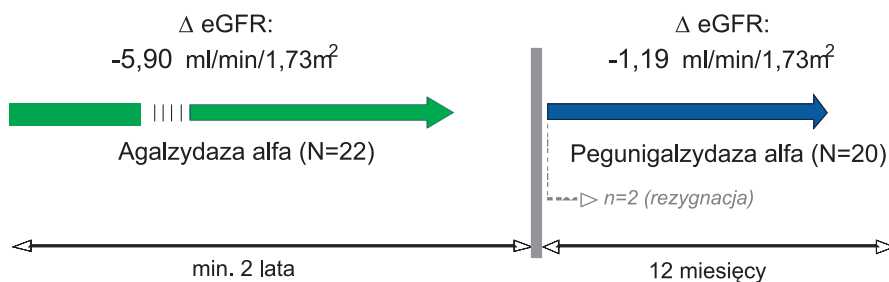
Podsumowując, w badaniu BALANCE pegunigalzydaza alfa w porównaniu do agalzydazy beta wykazała równoważną skuteczność, mierzoną na podstawie szybkości spadku eGFR w ciągu 2 lat. Pegunigalzydaza alfa charakteryzowała się przy tym mniejszą częstością występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem oraz

łagodnych i umiarkowanych reakcji związanych z wlewem niż aktywny komparator [14].

Badanie BRIDGE

BRIDGE było prospektywnym, otwartym badaniem klinicznym III fazy (NCT 03018730), którego celem była ocena bezpieczeństwa i skuteczności 12-miesięcznego leczenia pegunigalzydazą alfa (1 mg/kg co 2 tygodnie) u dorosłych pacjentów z chorobą Fabry’ego, którzy byli wcześniej leczeni agalzydazą alfa (0,2 mg/kg co 2 tygodnie) przez ≥ 2 lata (Rycina 3) [15].

Do badania zakwalifikowano 22 pacjentów w wieku 18 do 60 lat (średnia 34,8 ± 11,9), w tym 15 (68%) mężczyzn. Wyjściowe eGFR w badanej grupie wynosiło 82,5 ± 23,4 ml/min/1,73 m², a wyjściowe osoczowe stężenie lyso-Gb3 wynosiło 38,3 ± 41,2 nmol/l. Przed zmianą terapii, uśredniony roczny spadek eGFR wynosił -5,90 ± 1,34 ml/min/1,73 m². Po 12 miesiącach leczenia pegunigalzydazą alfa tempo spadku eGFR zmniejszyło się do -1,19 ± 1,77 ml/min/1,73 m² (*p*=0,051; test *t* dla prób zależnych), czemu towarzyszyło 31% zmniejszenie średniego stężenia lizo-Gb3 w osoczu.



Rycina 3

Schemat badania III fazy BRIDGE i średni roczny spadek eGFR (Δ eGFR) w przebiegu badania.

U 7 spośród 20 pacjentów (35%) w trakcie leczenia pegunigalzydą alfa stwierdzono dodatnio miano przeciwciał p-lekowych w klasie IgG, przy czym u 2 pacjentów były one już obecne przed zmianą leczenia. Spośród 5 (25%) pacjentów, u których przeciwciała pojawiły się *de novo*, w 3 przypadkach, reakcja immunologiczna miała charakter przejściowy. Zmiany eGFR były podobne w grupie pacjentów z pojawieniem się przeciwciał jak i bez nich (poprawa odpowiednio o $+5,47 \pm 3,03$ i $+4,29 \pm 3,14$ ml/min/1,73m²), co sugeruje, że nie miały one wpływu na zmiany filtracji kłębuszkowej.

Podsumowując, wyniki badania BRIDGE wykazały, że zmiana stosowanego leku z agalzydą alfa na pegunigalzydę alfa, wiązała się z uzyskaniem mniejszych osoczowych stężeń wskaźników aktywności choroby Fabry'ego (Gb3 i lyso-Gb3) oraz podobną lub lepszą czynnością nerek niż na początku badania. Oznacza to, że pegunigalzydą alfa mogłaby stanowić skuteczną i bezpieczną nową opcję leczenia osób z chorobą Fabry'ego, w tym tych, które przyjmowały w przeszłości agalzydę alfa.

Otwarte, 6-letnie badanie skuteczności i bezpieczeństwa

Niniejsze badanie miało charakter otwartego, 6-letniego przedłużenia wcześniejszego 12-miesięcznego badania II fazy, w której uczestniczyło 15 pacjentów leczonych *de novo* pegunigalzydą alfa [12]. Główne punkty końcowe badania były związane z bezpieczeństwem leku i obejmowały działania niepożądane, w tym reakcje związane z dożylnym wlewem leku oraz pojawienie się przeciwciał przeciwekowych (IgG).

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi było zmęczenie (8/15 pacjentów, 53%), ból okolicy kręgosłupa (6/15 pacjentów, 40%) oraz nudności, zakażenia górnych dróg oddechowych, ból głowy, parestezje, wymioty, wyspka i kaszel (każdy z powyższych objawów u 5/15 [33%] pacjentów).

Czterech pacjentów miało też przejściowo dodatni wynik na obec-

ność przeciwciał przeciwekowych w klasie IgG.

Profil bezpieczeństwa pegunigalzydą alfa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi pegunigalzydą alfa były reakcje związane z dożylnym wlewem leku, zgłoszone u 6,3% pacjentów, a następnie nadwrażliwość i osłabienie zgłoszone przez 5,6% pacjentów [5].

W badaniach klinicznych u 5 pacjentów (3,5%) wystąpiła ciężka reakcja, którą uznano za związaną ze stosowaniem leku. Cztery z tych zdarzeń wystąpiły po pierwszym wlewie leku i miały charakter reakcji IgE-zależnej (skurcz oskrzeli, nadwrażliwość). Objawy te ustąpiły w ciągu 24 godzin [5].

Status rejestracyjny i podsumowanie

W maju 2023 roku Europejska Agencja Leków dopuściła pegunigalzydą alfa (Elfabrio, Chiesi Farmaceutici, Parma, Włochy) do stosowania w krajach Unii Europejskiej i w tym samym miesiącu amerykańska FDA zatwierdziła rejestrację tego leku w Stanach Zjednoczonych. W obu przypadkach lek dopuszczony został do stosowania u pacjentów dorosłych, jako że badania kliniczne pacjentów pediatrycznych są nadal w toku [6, 16]. W październiku br. Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej Wielkiej Brytanii (NICE) zaopiniował stosowanie pegunigalzydą alfa w leczeniu choroby Fabry'ego. Stwierdzono, że pegunigalzydą alfa jest podobnie skuteczna klinicznie i tak samo tolerowana jak dotychczasowe terapie stosowane w ramach Narodowej Służby Zdrowia (NHS), a przy tym jest tańsza. W związku z powyższym, Komitet Opiniujący wydał pozytywną rekomendację dla stosowania i refundacji pegunigalzydą alfa u dorosłych pacjentów z chorobą Fabry'ego [17].

Z dotychczas zebranych danych klinicznych wynika, że pegunigalzydą alfa wykazuje równoważną funkcjonalność z obecnie dostępnymi ETZ, charakteryzuje się doskona-

łą stabilnością i wydłużonym okresem półtrwania w krążeniu. Z tych względów stanowi alternatywę w leczeniu choroby Fabry'ego.

Piśmiennictwo:

1. Nowicki M, Bazan-Socha S, Błażejewska-Hyzorek B et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease in Poland: a position statement. *Pol Arch Intern Med.* 2020 Jan 31;130(1):91-97. doi: 10.20452/pamw.15117. Epub 2019 Dec 20. PMID: 31868861.
2. Nowicki M, Bazan-Socha S, Błażejewska-Hyzorek B et al. Polish Fabry Disease Collaborative Group. A review and recommendations for oral chaperone therapy in adult patients with Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2024 Jan 18;19(1):16. doi: 10.1186/s13023-024-03028-w.
3. Komisja Europejska. 2023. Charakterystyka produktu leczniczego Fabrazyme. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fabrazyme-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 24.01.2024]
4. Komisja Europejska. 2023. Charakterystyka produktu leczniczego Replagal. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161006136213/anx_136213_pl.pdf [dostęp 14.12.2023]
5. Komisja Europejska. 2023. Charakterystyka produktu leczniczego Elfabrio. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230504158981/anx_158981_pl.pdf [dostęp 14.12.2023]
6. European Medicines Agency. (2023). Assessment report - Elfabrio. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/elfabrio-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp 14.12.2023]
7. Food and Drug Administration. 2023. Full Prescribing Information – Elfabrio. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/761161s000lbl.pdf [dostęp 14.12.2023]
8. Kizhner T, Azulay Y, Hainrichson M et al. Characterization of a chemically modified plant cell culture expressed human α -Galactosidase-A enzyme for treatment of Fabry disease. *Mol Genet Metab.* 2015 Feb;114(2):259-67. doi: 10.1016/j.ymgme.2014.08.002. Epub 2014 Aug 10. PMID: 25155442
9. Ruderfer I, Shulman A, Kizhner T et al. Development and Analytical Characterization of Pegunigalsidase Alfa, a Chemically Cross-Linked Plant Recombinant Human α -Galactosidase-A for Treatment of Fabry

- Disease. *Bioconjug Chem.* 2018 May 16;29(5):1630-1639. doi: 10.1021/acs.bioconjchem.8b00133. Epub 2018 May 3. PMID: 29698600.
10. **Lenders M, Pollmann S, Terlinden M, Brand E.** Pre-existing anti-drug antibodies in Fabry disease show less affinity for pegunigalsidase alfa. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2022 Jul 31;26:323-330. doi: 10.1016/j.omtm.2022.07.009. PMID: 35990747; PMCID: PMC9379515.
 11. **Abuchowski A, McCoy JR, Palczuk NC et al.** Effect of covalent attachment of polyethylene glycol on immunogenicity and circulating life of bovine liver catalase. *J Biol Chem.* 1977 Jun 10;252(11):3582-6. PMID: 16907.
 12. **Hughes D, Gonzalez D, Maegawa G et al.** Long-term safety and efficacy of pegunigalsidase alfa: A multicenter 6-year study in adult patients with Fabry disease. *Genet Med.* 2023 Aug 24:100968. doi: 10.1016/j.gim.2023.100968. Epub ahead of print. PMID: 37634127.
 13. **Bernat J, Wallace E, Goker-Alpan O et al.** Head-to-head trial of pegunigalsidase alfa vs agalsidase beta in Fabry disease: Phase 3 randomized, double-blind, BALANCE Study 2-year results. *Genetics in Medicine Open (2023)* 1, 1000015. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.gimo.2023.100015>
 14. **Wallace EL, Goker-Alpan O, Wilcox WR et al.** Head-to-head trial of pegunigalsidase alfa versus agalsidase beta in patients with Fabry disease and deteriorating renal function: results from the 2-year randomised phase III BALANCE study. *J Med Genet.* 2023 Nov 8:jmg-2023-109445. doi: 10.1136/jmg-2023-109445. Epub ahead of print. PMID: 37940383.
 15. **Linhart A, Dostálová G, Nicholls K et al.** Safety and efficacy of pegunigalsidase alfa in patients with Fabry disease who were previously treated with agalsidase alfa: results from BRIDGE, a phase 3 open-label study. *Orphanet J Rare Dis.* 2023 Oct 21;18(1):332. doi: 10.1186/s13023-023-02937-6. PMID: 37865771; PMCID: PMC10589982.
 16. Food and Drug Administration. 2023. Multidiscipline review: Elfabrio, APPLICATION NUMBER:761161Orig1s000. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2023/761161Orig1s000MultidisciplineR.pdf [dostęp 14.12.2023]
 17. National Institute for Health and Care Excellence. 2023. Pegunigalsidase alfa for treating Fabry disease. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta915> [dostęp 14.12.2023]