

Switch terapeutico da agalsidase alfa a pegunigalsidase alfa nella malattia di Fabry: dati ad 1 anno di trattamento dallo studio BRIDGE

Rossi S^{1*}, Linhart A², Dostalova G², Nicholls K³, West M⁴, Tondel C⁵, Jovanovic A⁶, Giraldo P⁷, Vujkovic B⁸, Hiwot T⁹, Almon E¹⁰, Alon S¹⁰, Szlaifer M¹⁰, Chertkoff R¹⁰, Hughes D¹¹

* Presentatore e non coinvolto tra gli autori dell'abstract originale

¹Chiesi Italia S.p.A. Italia, Parma, Italy, ²General University Hospital and Charles, Czech Republic, ³The Royal Melbourne Hospital, Parkville, Australia, ⁴Dalhousie University, Halifax, Canada, ⁵Haukeland University Hospital, Bergen, Norway, ⁶Salford Royal, Salford, United Kingdom, ⁷Hospital de Dia Quironsalud, Zaragoza, Spain, ⁸General Hospital Slovenj, Gradec, Slovenia, ⁹University Hospitals Birmingham NHS, Birmingham, United Kingdom, ¹⁰Protalix Biotherapeutics, Carmiel, Israel, ¹¹LSDU, London, United Kingdom

Introduzione

- I pazienti con malattia di Fabry (FD) mancano dell'attività dell'enzima lisosomiale α -galattosidasi A, portando all'accumulo sistemico di globotriaosilceramide (Gb3). Ciò si traduce in una vasta gamma di problemi clinici, tra cui malattia renale cronica, neuropatia periferica, ictus precoce o attacco ischemico transitorio, malattia cardiovascolare ad esordio precoce e sintomi gastrointestinali¹. Gli obiettivi terapeutici², in termini di malattia renale nei pazienti con malattia di Fabry, comprendono miglioramenti nella velocità di filtrazione glomerulare stimata e nei livelli di proteinuria.
- Sebbene le terapie enzimatiche sostitutive (ERT) attualmente disponibili forniscano alcuni benefici nella malattia di Fabry, rimangono importanti bisogni clinici ancora non soddisfatti per cui vi è la necessità di alternative terapeutiche più efficaci³. Pegunigalsidase alfa è una forma innovativa PEGhilata dell'enzima alfa-galattosidasi A in via di sviluppo per il trattamento della FD che offre vantaggi nella farmacocinetica rispetto agli attuali trattamenti^{4,5}.

Metodi e Materiali

BRIDGE (NCT03018730) è uno studio switch-over di fase 3 in aperto, disegnato per valutare efficacia e sicurezza di pegunigalsidase alfa (1 mg/Kg ogni 2 settimane) in pazienti adulti con FD in precedenza trattati con agalsidase alfa per almeno 2 anni. Dopo 12 mesi, i pazienti possono continuare in uno studio di estensione

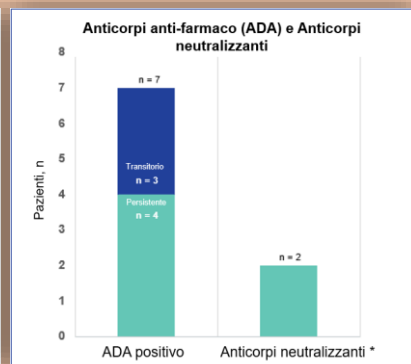
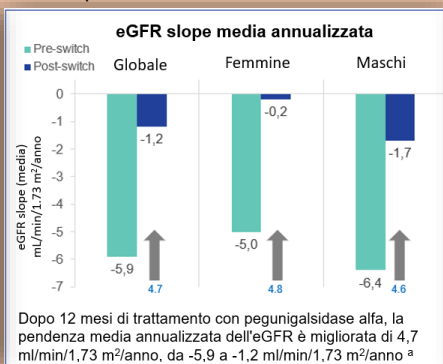
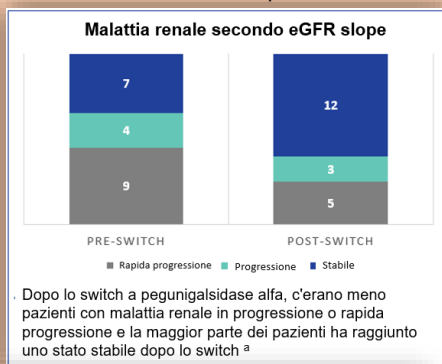


Endpoint principali

- TEAE (treatment-emergent adverse events)
- Anticorpi anti-Pegunigalsidase alfa
- eGFR
- Lyso-Gb₃ plasmatica ed urinaria, Gb₃ plasmatica

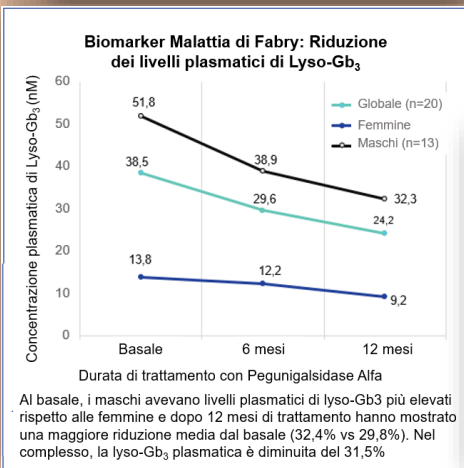
Risultati

20 dei 22 pazienti arruolati hanno completato 12 mesi di trattamento e sono stati inclusi nell'analisi di efficacia.



^a Secondo una dichiarazione di consenso di esperti europei sugli obiettivi terapeutici, il trattamento con ERT dovrebbe mirare a mantenere o ridurre la eGFR slope annuale a meno di 3 ml/min/1,73 m²/anno per i pazienti stabili e in progressione. Per i pazienti con progressione renale rapida, l'obiettivo è rallentare la diminuzione (a meno di 5 ml/min/1,73 m²/anno) o diminuire la progressione di oltre il 50%

*ADA neutralizzanti testati solo in pazienti con una risposta anticorpale IgG positiva.



TEAEs	Pazienti, n (%)	Eventi, n
Totale	21 (95.5)	127
Moderatamente severo	19 (86.4)	123
Molto comuni (riportati in ≥ 3 pazienti)		
Nasofaringite	7 (31.8)	9
Nasofaringite	5 (22.7)	5
Mal di testa	3 (13.6)	3
Dispnea		
Severo	4 (18.2)	4
Mononucleosi	1 (4.5)	1
Infezione urinaria	1 (4.5)	1
Ipersensibilità Tipo I	2 (9.1)	2
Reazioni infusioni-correlate	5 (22.7)	9
Reazioni sito iniezione	3 (13.6)	4
Eventi fatali	0	0

- 7 su 20 pazienti (35%) sono risultati ADA positivi almeno ad un timepoint (4 con positività persistente e 3 con positività transitoria).
- Solo i pazienti con ADA preesistenti (n = 2) sono risultati positivi per gli anticorpi neutralizzanti
- In totale ci sono stati 127 TEAEs in 21 su 22 pazienti (95.5%), molti dei quali (86.4%) da lieve a moderato in severità. Si sono verificati 4 TEAEs severi (3.1%) in 4 pazienti (18.2%), con interruzione del trattamento in 2 di questi pazienti (9.1%)

Conclusioni

I dati suggeriscono un potenziale beneficio di pegunigalsidase alfa su funzione renale in pazienti con FD precedentemente trattati con agalsidase alfa. Nessun grave problema di sicurezza segnalato

Studio sponsorizzato da Protalix

Reference

- Felis A et al. Kidney Int Rep. 2020;5:407-413.
- Wanner C et al. Mol Genet Metab. 2018;124:189-203
- Schaefer RM et al. Drugs. 2009;69:2179-2205.
- Kizhner T et al. Mol Genet Metab. 2015;114:259-267.
- Ruderfer I et al. Bioconjug Chem. 2018;29:1630-1639.

Disclosure: Dr Rossi è dipendente full-time di Chiesi Italia SpA. Dr Linhart: fee da relatore da Takeda e fee da relatore e consulente da Sanofi Genzyme. Dr Dostalova: fee e supporto per viaggi e congressi da Sanofi Genzyme, Takeda, Amicus e Protalix Biotherapeutics; supporto per viaggi da Greenovation Tietech BmbH. Dr Nicholls: grant e fee per studi clinici da Genzyme Sanofi e Takeda; fee per studi clinici da Amicus, Idorsia e Protalix. Dr West: grant da Protalix; patent terapia genica da AvroBio; patent per panel biomarcatore cardiaci. Dr Tondel: supporto per viaggi e congressi e investigatore principale in studi clinici sponsorizzati da Protalix, Sanofi Genzyme, Shire, Amicus, Freeline e AvroBio. Dr Jovanovic: grant da Amicus; fee da consulente e relatore da Takeda, Sanofi Genzyme e Amicus. Dr Giraldo: fee da Sanofi Genzyme, Shire/Takeda, Amicus e Pfizer. Dr Vujkovic: fee per letture, supporto per viaggi e congressi da Greenovation Biotech, Shire, Sanofi Genzyme e Takeda; membro del EU Fabry Registry Advisory Board supportato da Sanofi Genzyme. Dr Hiwot: Niente da dichiarare. Dr Almon: Niente da dichiarare. Dr Alon: dipendente a tempo pieno di Protalix Ltd. Dr Szlaifer: dipendente a tempo pieno di Protalix Ltd. Dr Chertkoff: Niente da dichiarare. Dr Hughes: fee da consulente e relatore da Amicus, Takeda, Sanofi, Freeline e Protalix.