



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC SOCIETY OF NEPHROLOGY

25^ο Πανελλήνιο
Συνέδριο

ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΑΣ

W W W . 2 5 P S N . G R

ΜΕΓΑΡΟ
ΔΙΕΘΝΕΣ
ΣΥΝΕΔΡΙΑΚΟ
ΚΕΝΤΡΟ

19-21 ΙΟΥΝΙΟΥ 2024

A Θ Η Ν Α

Νόσος Fabry: Νεφρική Προσβολή και Νεότερα Δεδομένα

Ελένη Κάψια

Επιμελήτρια Α' Νεφρολογίας
Κλινική Νεφρολογίας και Μεταμόσχευσης Νεφρού,
Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Γ.Ν.Αθηνών «Λαϊκό»

Δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων

Για την παρούσα ομιλία έχω λάβει τιμητική αμοιβή από την Chiesi Hellas AEBE

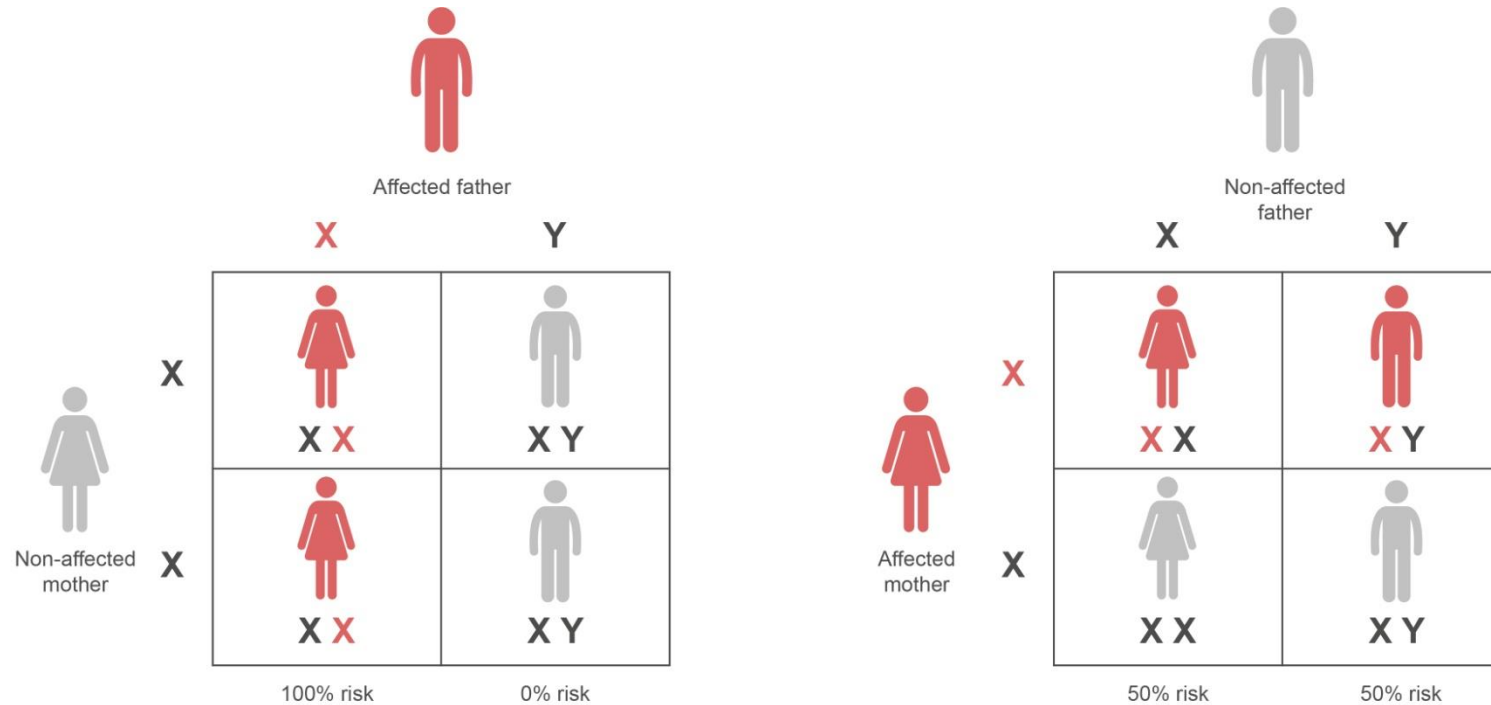
Νόσος Fabry (FD)

Η νόσος Fabry είναι ένα εξελικτικό X-φυλοσύνδετο λυσοσωμικό αθροιστικό νόσημα, το οποίο:

- οφείλεται σε μεταλλάξεις στο γονίδιο της α-γαλακτοσιδάσης (GLA) που οδηγούν σε ανεπάρκεια ή απουσία του λυσοσωμικού ενζύμου α-γαλακτοσιδάση A (α-GAL A)
- οδηγεί στη συσσώρευση γλυκοσφιγγολιπιδίων, κυρίως του globotriaosylceramide (**Gb3**), στα λυσοσώματα διαφόρων τύπων κυττάρων

Κληρονομικότητα νόσου Fabry

- Οι **άνδρες** προσβάλλονται πιο συχνά και πιο σοβαρά από τις γυναίκες.
- Η πιθανότητα κληρονομικής μεταβίβασης της νόσου εξαρτάται από το εάν ο προσβεβλημένος γονέας είναι ο πατέρας ή η μητέρα.



Επιδημιολογία Νόσου Fabry

- Προσβάλλει **1:40.000 – 1:60.000** άρρενες
- Ο κλασικός φαινότυπος απαντάται σε **1:37.000** άρρενα νεογνά
- Ο όψιμης έναρξης φαινότυπος απαντάται σε κάποιους πληθυσμούς μέχρι και σε **1:1.500 - 1:4.000** άρρενες
- Ο επιπολασμός της νόσου στις γυναίκες δεν είναι γνωστός



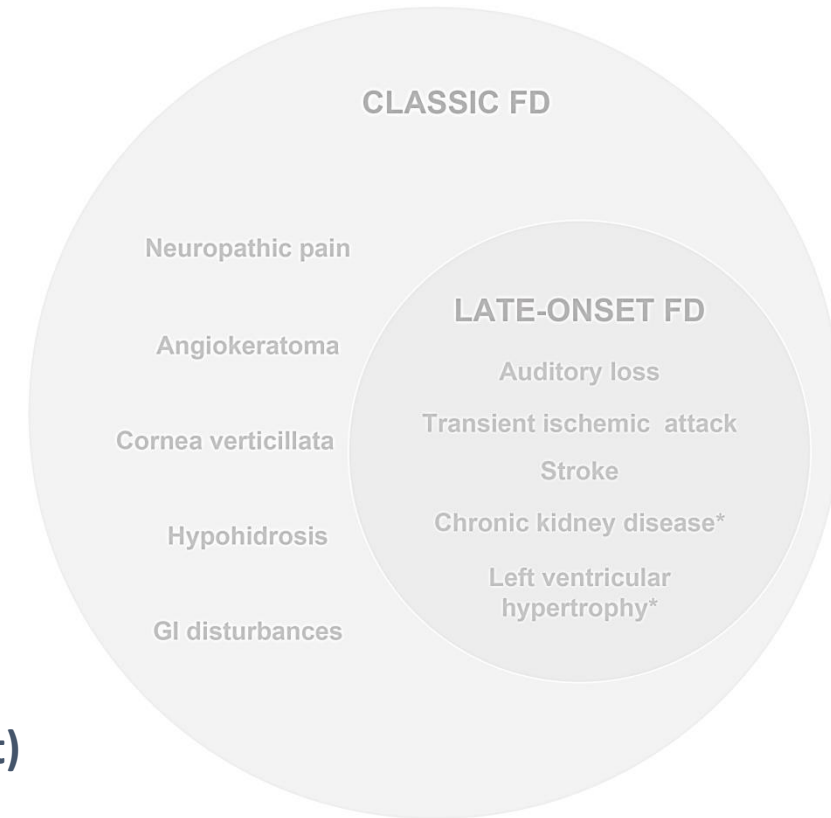
Κλινικοί φαινότυποι νόσου Fabry

Κλασικός φαινότυπος

- τα συμπτώματα εμφανίζονται κατά την **παιδική ή εφηβική** ηλικία
- προσβάλλονται **πολλά συστήματα**
- χαρακτηρίζεται από τα τυπικά συμπτώματα της νόσου (**νευροπαθητικός πόνος, αγγειοκερατώματα, στροβιλοειδής κερατοπάθεια, υποϊδρωσία, διαταραχές ΓΕΣ**).
- χαρακτηρίζεται από **πολύ αυξημένα επίπεδα lyso-Gb3**

Μη κλασικός ή όψιμης έναρξης φαινότυπος

- τα συμπτώματα εμφανίζονται κατά την **4^η-6^η δεκαετία**
- συχνά περιορίζονται στους νεφρούς (**renal variant**) ή στην καρδιά (**cardiac variant**)
- τα **τυπικά συμπτώματα** της νόσου είναι συνήθως **απόντα**
- τα επίπεδα **lyso-Gb3** μπορεί να είναι **μετρίως αυξημένα ή και φυσιολογικά**



Ortiz, A. Molecular Genetics and Metabolism 2018;123:416–427

McCafferty E.H. Drugs 2019;79(5):543–554

Scheidt W.V.O.N. The New England Journal of Medicine 1991;324(6):395–399

Nance C.S. Arch Neurol 2006;63(3):453-7

Germain D.P. Fabry disease 2010 1–49

Nakao S. Kidney International 2003;64(3):801–807

Nakao S. New England Journal of Medicine 1995;333(5):288–293.

Νόσος Fabry

Διαγνωστικά κριτήρια

RESEARCH

Open Access

Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document

Marieke Biegstraaten^{1*}, Reynir Arngrímsson², Frederic Barbey³, Lut Boks⁴, Franco Cecchi⁵, Patrick B Deegan⁶, Ulla Feldt-Rasmussen⁷, Tarekegn Geberhiwot⁸, Dominique P Germain⁹, Chris Hendriksz¹⁰, Derralynn A Hughes¹¹, Ilkka Kantola¹², Nesrin Karabul¹³, Christine Lavery⁴, Gabor E Linthorst¹, Atul Mehta¹¹, Erica van de Mheen¹⁴, João P Oliveira¹⁵, Rossella Parini¹⁶, Uma Ramaswami¹⁷, Michael Rudnicki¹⁸, Andreas Serra¹⁹, Claudia Sommer²⁰, Gere Sunder-Plassmann²¹, Einar Svarstad²², Annelies Sweeb¹⁴, Wim Terry²³, Anna Tylki-Szymanska²⁴, Camilla Tøndel²⁵, Bojan Vujkovic²⁶, Frank Weidemann²⁷, Frits A Wijburg²⁸, Peter Wolfson²⁹ and Carla EM Hollak¹

Definite diagnosis of FD

Males

GLA mutation

+

AGAL-A deficiency of $\leq 5\%$ of mean reference value in leukocytes

+

A or B or C

A

≥ 1 characteristic FD sign/symptom (Fabry neuropathic pain, cornea verticillata or clustered angiokeratoma)*

B

an increase of plasma (lyso)Gb3 (within range of males with definite FD diagnosis)

C

a family member with a definite FD diagnosis carrying the same GLA mutation

Females

GLA mutation

+

normal or deficient AGAL-A in leukocytes

+

Νεφροπάθεια Fabry

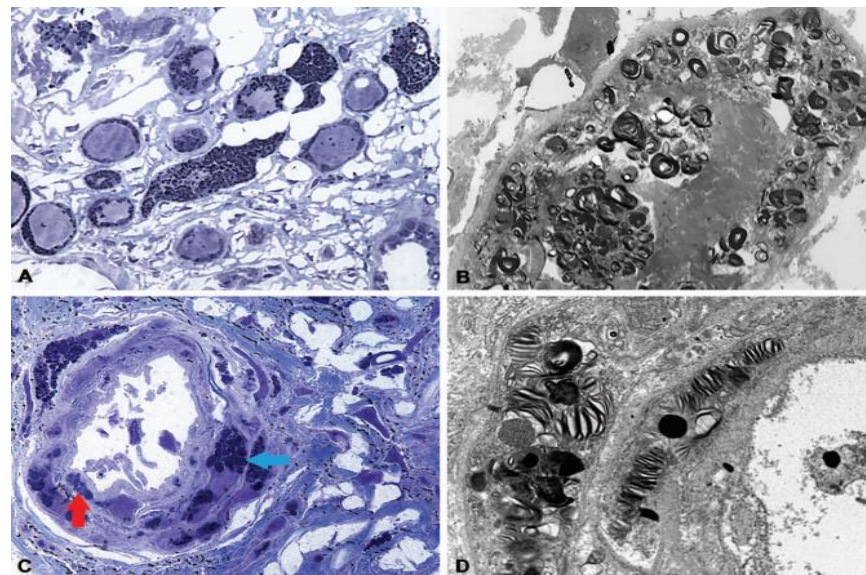
▪ Epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) και ίνωση

- Μεταβολίτες των σφιγγολιπιδίων, ιδίως το **lyso-Gb3**, προσελκύουν προϊνωτικούς παράγοντες, όπως ο TGF-β
- Η **ATII** φαίνεται να συμμετέχει μέσω αγγειοσύσπασης και της προφλεγμονώδους και προϊνωτικής της δράσης
- Η εκτεταμένη ίνωση ευθύνεται για την αντίσταση σε ERT

▪ Οξειδωτικό stress

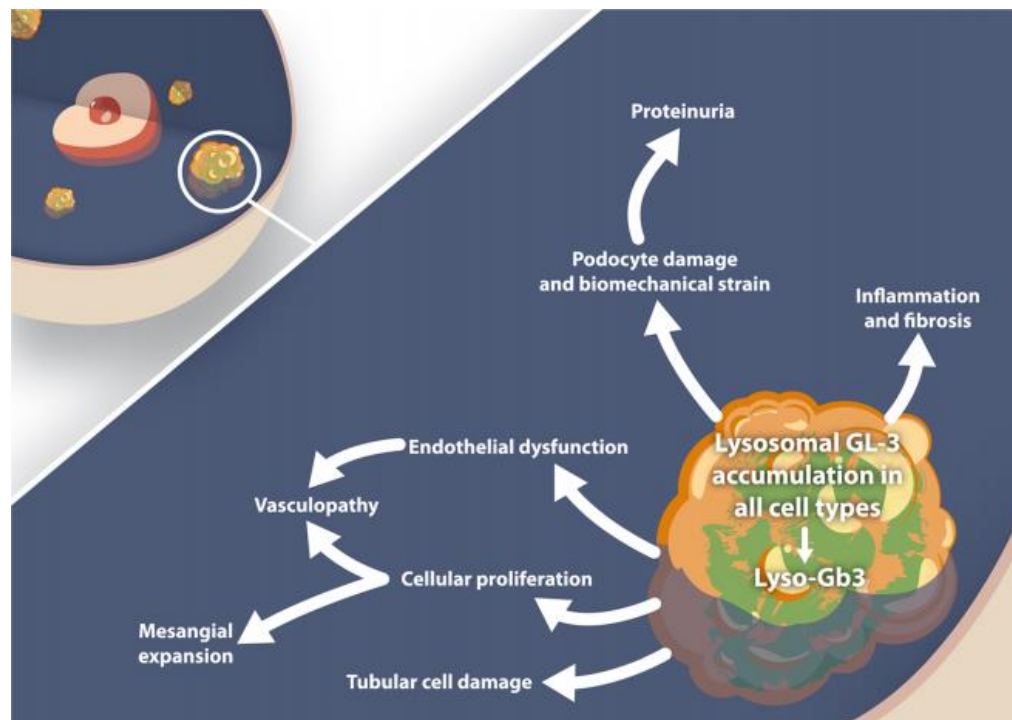
- Διαταραχή λειτουργίας αναπνευστικής αλυσίδας μιτοχονδρίων
- Μειωμένη δραστηριότητα NOS → μειωμένη παραγωγή NO → αύξηση ROS
- Βασικός παθογενετικός μηχανισμός της αγγειοπάθειας της νόσου
- ERT δεν εξαλείφει το οξειδωτικό stress επαρκώς

▪ Διαταραχές της αυτοφαγίας



Νεφροπάθεια Fabry

- **Πρώιμη** ανίχνευση εναποθέσεων γλυκοσφιγγολιπιδίων σε παιδιά παρά τη φυσιολογική νεφρική λειτουργία
- Βλάβη **ποδοκυττάρων** πριν την εμφάνιση κλινικών συμπτωμάτων από τους νεφρούς
- Εναποθέσεις σφιγγολιπιδίων σε **ενδοθηλιακά** κύτταρα είναι υπεύθυνες για την **εμφάνιση ισχαιμικής νεφροπάθειας** και την εξέλιξη της νεφρικής νόσου



Νεφρικές εκδηλώσεις νόσου Fabry

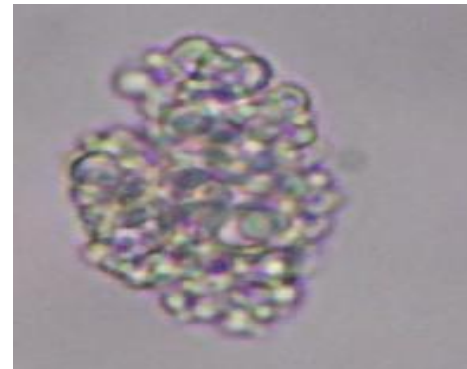
Πρωτεϊνουρία

- Στο **44-54%** των ανδρών και στο **33-41%** των ετερόζυγων γυναικών
- **Ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για εξέλιξη νεφρικής νόσου**
- Σπειραματικής προέλευσης (αλβουμίνη, τρανσφερίνη, κολλαγόνο IV, IgG)
 - πρώιμος και ευαίσθητος δείκτης νεφρικής προσβολής
 - συνήθως τη 2^η-3^η δεκαετία ζωής
- Σωληναριακής προέλευσης
 - α1-μικροσφαιρίνη, β2-μικροσφαιρίνη, πρωτεΐνη συνδέουσα τη ρετινόλη

Νεφρικές εκδηλώσεις νόσου Fabry

▪ Μικροσκόπηση ιζήματος ούρων

- Επιθηλιακά κύτταρα γεμάτα με γλυκοσφιγγολιπίδια με τη μορφή «σταυρού Μάλτας» στο πολωμένο φως
- Άπω σωληναριακά επιθηλιακά κύτταρα με συσσώρευση Gb3 (mulberry cells)
- Ποδοκυτταρία (προηγείται της πρωτεϊνουρίας)



Νεφρικές εκδηλώσεις νόσου Fabry

- **Cr ορού, eGFR**
 - Αρχικά ↑ eGFR λόγω υπερδιήθησης
 - Ετήσια έκπτωση eGFR 3-12 ml/min σε άνδρες, 1-3 ml/min σε γυναίκες
 - ΧΝΝΤΣ την 3^η-5^η δεκαετία στους άνδρες
 - Ρυθμός έκπτωσης νεφρικής λειτουργίας ποικίλλει ακόμα και μεταξύ μελών της ίδιας οικογένειας που φέρουν την ίδια μετάλλαξη
 - Ο ρυθμός εξέλιξης της νεφρικής νόσου εξαρτάται από:
 - Τον βαθμό έλλειψης της α-γαλακτοσιδάσης
 - Την αρχική πρωτεϊνουρία
 - Το αρχικό eGFR
 - Το φύλο
- **Αρτηριακή υπέρταση** σε προχωρημένη νεφρική νόσο
- **Παραπυελικές κύστες** νεφρών

Ενδείξεις έναρξης θεραπείας



Contents lists available at ScienceDirect

Molecular Genetics and Metabolism

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ymgme

Minireview

Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients

Alberto Ortiz^{a,c}, Dominique P. Germain^b, Robert J. Desnick^c, Juan Politei^d, Michael Mauer^e, Alessandro Burlina^f, Christine Eng^g, Robert J. Hopkin^h, Dawn Laneyⁱ, Aleš Linhart^j, Stephen Waldek^k, Eric Wallace^l, Frank Weidemann^m, William R. Wilcox^l

Biegstraeten et al. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2015) 10:36
DOI 10.1186/s13023-015-0253-6



RESEARCH

Open Access

Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document

Marieke Biegstraeten^{1*}, Reynir Arngrímsson², Frederic Barbey³, Lut Boks⁴, Franco Cecchi⁵, Patrick B Deegan⁶, Ulla Feldt-Rasmussen⁷, Tarekegn Geberhiwo⁸, Dominique P Germain⁹, Chris Hendriksz¹⁰, Derralynn A Hughes¹¹, Ilkka Kantola¹², Nesrin Karabul¹³, Christine Lavery⁴, Gabor E Linthorst¹, Atul Mehta¹¹, Erica van de Mheen¹⁴, João P Oliveira¹⁵, Rossella Parini¹⁶, Uma Ramaswami¹⁷, Michael Rudnicki¹⁸, Andreas Serra¹⁹, Claudia Sommer²⁰, Gere Sunder-Plassmann²¹, Einar Svarstad²², Annelies Sweeb¹⁴, Wim Terry²³, Anna Tytki-Szymanska²⁴, Camilla Tøndel²⁵, Bojan Vujkovic²⁶, Frank Weidemann²⁷, Frits A Wijburg²⁸, Peter Woolfson²⁹ and Carla EM Hollak¹

Recommendations for initiation of ERT in adult male and female patients with classic or later-onset mutations, or *GLA* VUS.

Adult patient population	Recommendation for the initiation of ERT
Classic Fabry mutation	
<ul style="list-style-type: none">● Male patient, symptomatic or asymptomatic● Female patient, symptomatic	<ul style="list-style-type: none">● ERT should be considered and is appropriate in all patients at any age of presentation^a● Signs/symptoms suggesting major organ involvement, warranting initiation of ERT<ul style="list-style-type: none">- neuropathic pain, pain crises, Fabry disease neuropathy- <u>proteinuria/albuminuria NOT attributable to other causes, evidence of renal impairment (may require renal biopsy if isolated)</u>- stroke or TIA- symptomatic cardiac disease not due to other causes (dyspnea, palpitations, syncope, chest pain)- recurrent diarrhea, chronic, disabling GI dysfunction (excluding alternative causes)- exercise intolerance and impaired sweating● ERT should be considered if there is laboratory, histological, or imaging evidence of injury to the kidney, heart, or the CNS<ul style="list-style-type: none">- renal disease: decreased GFR (< 90 mL/min/1.73 m² adjusted for age > 40 years [GFR category ≥ G2], persistent albuminuria > 30 mg/g [albuminuria category A2 or A3]), <u>podocyte foot process effacement or glomerulosclerosis on renal biopsy, moderate or severe GL-3 inclusions in a range of renal cell types</u>- silent strokes, cerebral white matter lesions (on brain MRI)- asymptomatic cardiac disease (cardiomyopathy or arrhythmia, cardiac fibrosis on contrast cardiac MRI)● ERT should also be considered if a skewed X chromosome inactivation pattern with predominant expression of the mutant <i>GLA</i> allele with or without very low α-Gal A activity have been demonstrated in the presence of signs and symptoms of disease
Later-onset Fabry mutation or missense <i>GLA</i> VUS	
<ul style="list-style-type: none">● Male and female patients	<ul style="list-style-type: none">● ERT should be considered and is appropriate if there is <u>laboratory, histological, or imaging evidence of injury to the kidney, heart, or the CNS, as detailed above, even in the absence of typical Fabry symptoms. The abnormalities should be attributable to Fabry disease; this may require histological assessment or biochemical evidence of GL-3 accumulation</u>● The advice of an expert in genetics and management of Fabry disease should be sought for interpretation of the pathogenicity of any VUS● Individuals with well characterized benign <i>GLA</i> polymorphisms should not be treated with ERT● In the absence of demonstrable Fabry disease-related tissue pathology or clinical symptoms, ERT may not be appropriate, particularly in heterozygous female patients. These patients should be monitored regularly by a multidisciplinary care team

Θεραπευτικοί στόχοι στη νεφροπάθεια Fabry



Contents lists available at ScienceDirect

Molecular Genetics and Metabolism

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ymgme

Review

European expert consensus statement on therapeutic goals in Fabry disease

Christoph Wanner^{a,*}, Michael Arad^b, Ralf Baron^c, Alessandro Burlina^d, Perry M. Elliott^e, Ulla Feldt-Rasmussen^f, Victor V. Fomin^g, Dominique P. Germain^h, Derralynn A. Hughesⁱ, Ana Jovanovic^j, Ilkka Kantola^k, Aleš Linhart^l, Renzo Mignani^m, Lorenzo Monserratⁿ, Mehdi Namdar^o, Albina Nowak^p, João-Paulo Oliveira^q, Alberto Ortiz^r, Maurizio Pieroni^s, Marco Spada^t, Anna Tyłki-Szymańska^u, Camilla Tøndel^v, Miguel Viana-Baptista^w, Frank Weidemann^x, Max J. Hilz^y

Therapeutic renal goals for patients with Fabry disease.

Patient subgroup	Therapeutic goals
eGFR (mL/min/1.73 m²) No kidney involvement ^a	<ul style="list-style-type: none">● eGFR should be maintained in an age-appropriate normal range^a [87]. Avoid eGFR loss● eGFR should be maintained in an age-appropriate normal range^a [87]
Mild kidney involvement, eGFR at normal levels ^a or hyperfiltration (eGFR > 90 mL/min/1.73 m ²)	<ul style="list-style-type: none">● Prevent progression of eGFR loss and stabilize eGFR level
Mild-to-moderate kidney function impairment, mild eGFR decreases (eGFR 60–90 mL/min/1.73 m ²)	<ul style="list-style-type: none">● Prevent progression of eGFR loss to delay/avoid ESKD
Moderate-to-severe kidney function impairment, mild-to-moderate eGFR decreases (eGFR 45–59 mL/min/1.73 m ²)	<ul style="list-style-type: none">● Prevent progression of eGFR loss to delay/avoid ESKD
Moderate-to-severe eGFR decreases (eGFR 30–44 mL/min/1.73 m ²)	<ul style="list-style-type: none">● Decrease the slope of eGFR as much as possible; delay the progression to ESKD
Severe eGFR decreases (eGFR 15–29 mL/min/1.73 m ²)	<ul style="list-style-type: none">● Provide optimal renal replacement therapy by dialysis or kidney transplantation, maintain ERT to avoid damage to heart and CNS
ESKD	<ul style="list-style-type: none">● Suggest and encourage kidney transplantation before dialysis (from a living donor when possible) to prevent impact on other organs
Albuminuria (mg/g) General: all patients	<ul style="list-style-type: none">● Keep albuminuria levels as low as possible● Normalize/stabilize albuminuria
Mild-to-moderate kidney function impairment; albuminuria levels: < 30 mg/g (< 3 mg/mmol)	<ul style="list-style-type: none">● Normalize/stabilize albuminuria
Albuminuria levels: 30–300 mg/g (3–30 mg/mmol)	<ul style="list-style-type: none">● Reduce levels to < 300 mg/g (30 mg/mmol)
Albuminuria levels: > 300 mg/g (> 30 mg/mmol)	<ul style="list-style-type: none">● Slow progression of albuminuria
Moderate-to-severe kidney function impairment	

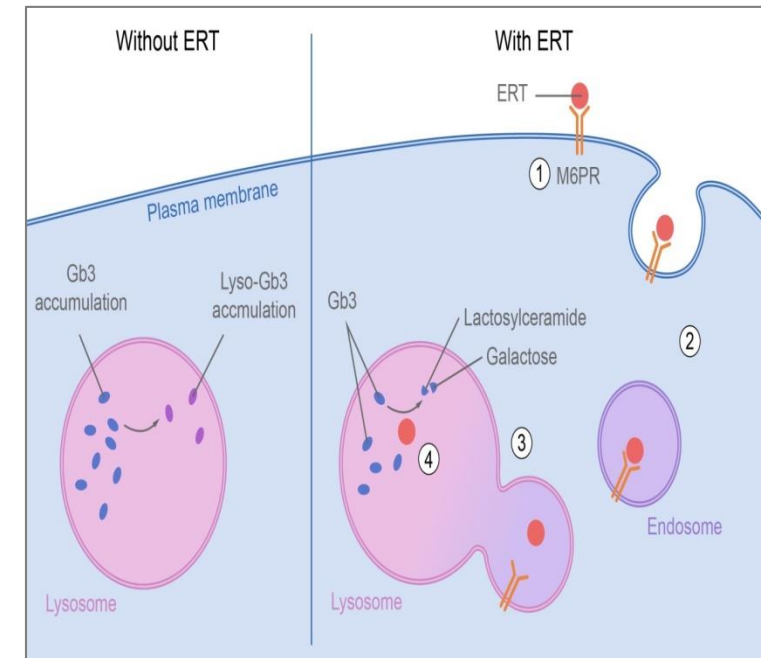
✓ Σταθεροποίηση GFR όταν ο ρυθμός μείωσης είναι $\leq 1\text{-}3\text{ ml/min/1.73m}^2/\text{έτος}$

✓ Εξέλιξη νεφρικής νόσου όταν ο ρυθμός μείωσης του GFR είναι $> 3\text{ ml/min/1.73m}^2/\text{έτος}$

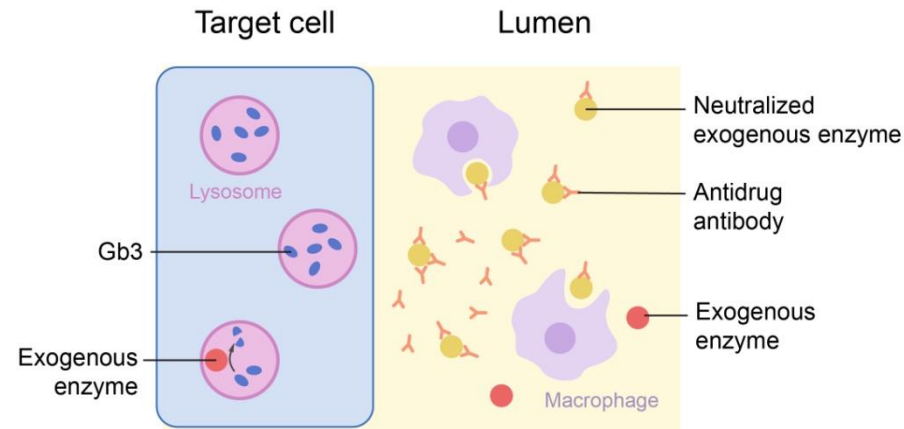
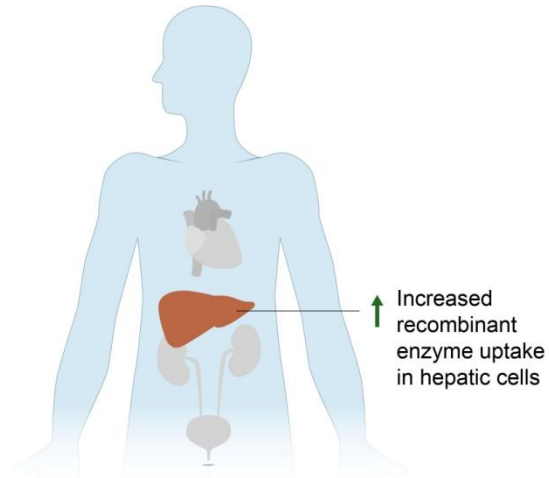
✓ Ταχεία εξέλιξη νεφρικής νόσου όταν ο ρυθμός μείωσης του GFR είναι $> 5\text{ ml/min/1.73m}^2/\text{έτος}$

Enzyme Replacement Therapy (ERT)

- **Αγασιδάση άλφα, αγασιδάση βήτα**
- Καθυστέρηση της εξέλιξης της νεφρικής και καρδιακής βλάβης
- Δεν έχει παρατηρηθεί η αναμενόμενη αποτελεσματικότητα ως προς ορισμένες παραμέτρους της νόσου όπως:
 - ✓ Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια
 - ✓ Αρρυθμίες
 - ✓ Νευροπαθητικός πόνος
 - ✓ Συμπτώματα από το ΓΕΣ
 - ✓ Ποιότητα ζωής (QoL) των ασθενών



Περιορισμοί ERT



Infusion Calendar						
1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28
29	30	31				

■ Biweekly Infusions

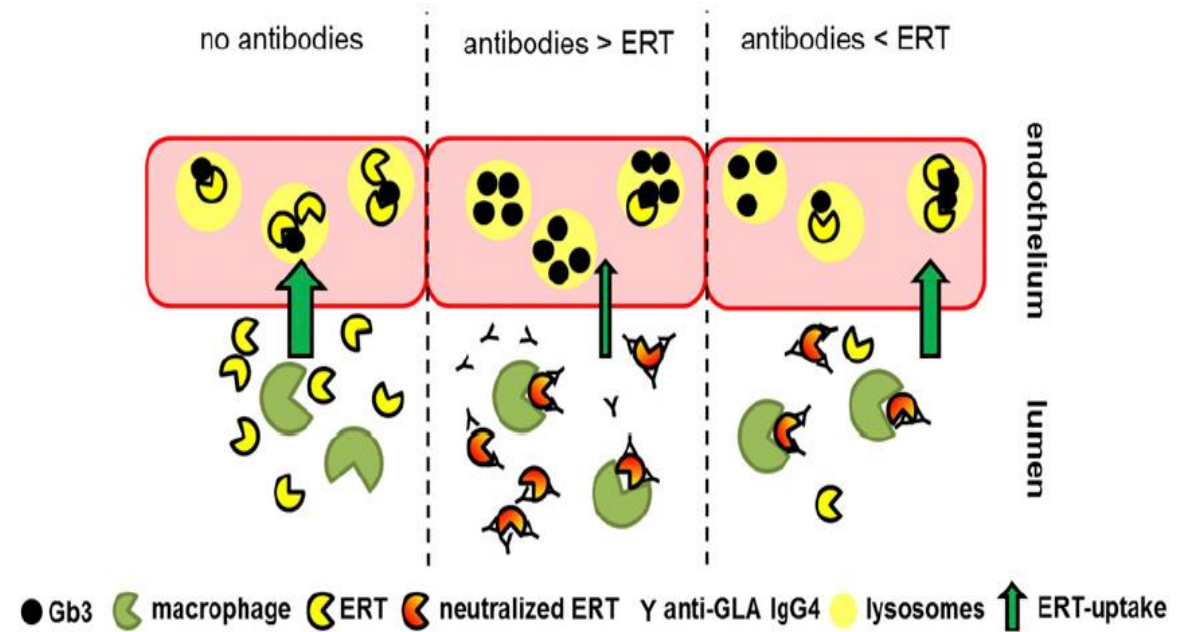
1 Μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα

2 Ανοσογονικότητα: δημιουργία εξουδετερωτικών αντισωμάτων (ADA)

3 Μικρός χρόνος ημίσειας ζωής → μειωμένη θεραπευτική κάλυψη μεταξύ εγχύσεων

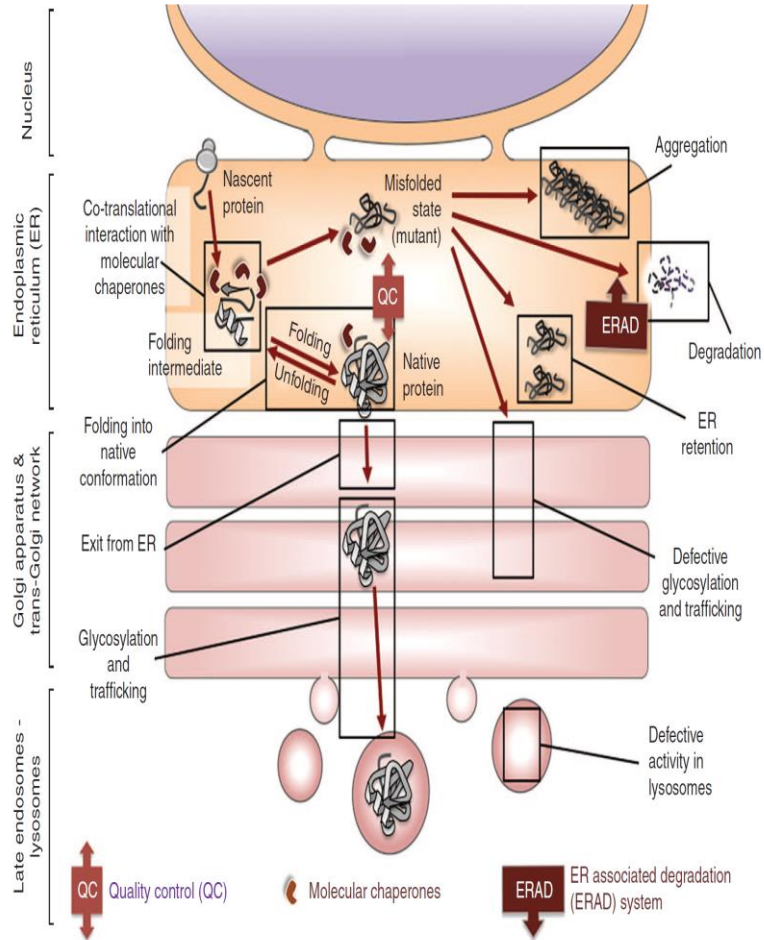
Επιπτώσεις δημιουργίας ADAs

- ADAs έναντι ERT δημιουργούνται στα πλαίσια μιας ανοσιακής απόκρισης και σχηματίζουν συμπλέγματα με ERT
- ADAs, ιδίως σε υψηλούς τίτλους, **επηρεάζουν την κάθαρση του Gb3** στα ενδοθηλιακά κύτταρα και στο πλάσμα
- Εξουδετερωτικά ADAs **μειώνουν το θεραπευτικό αποτέλεσμα της ERT** και επηρεάζουν δυσμενώς την έκβαση της καρδιακής και νεφρικής νόσου



Μοριακοί Συνοδοί Αναδίπλωσης (Chaperones)

migalastat



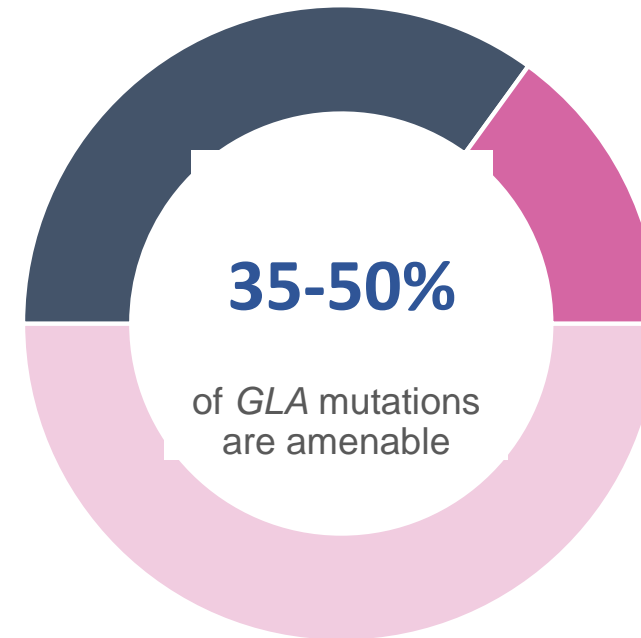
- 1 Οι μοριακοί συνοδοί αναδίπλωσης προσδένονται σε δυσλειτουργικές μορφές α-γαλακτοσιδάσης A.
- 2 Σταθεροποιούν τις μεταλλαγμένες/δυσλειτουργικές πρωτεΐνες και εμποδίζουν την αποδόμησή τους στο ενδοπλασματικό δίκτυο επιτρέποντας τη μετακίνησή τους προς τα λυσοσώματα.
- 3 Εντός του λυσοσώματος, οι μοριακοί συνοδοί αποδεσμεύονται από την α-γαλακτοσιδάση A λόγω του όξινου pH και των υψηλών συγκεντρώσεων υποστρώματος.
- 4 Απελευθερώνεται το ενεργό μέρος της α-γαλακτοσιδάσης A επιτρέποντας την αποδόμηση και κάθαρση του Gb3.

Μοριακοί Συνοδοί Αναδίπλωσης (Chaperones) migalastat

- Από του στόματος φάρμακα
- Μεγαλύτερη βιοδιαθεσιμότητα από α- και β-αγαλσιδάση
- Μεγαλύτερος χρόνος ημίσειας ζωής από α- και β-αγαλσιδάση
- Σταθεροποίηση νεφρικής λειτουργίας
- Βελτίωση καρδιακών παραμέτρων (LVMI)

Περιορισμοί μοριακών συνοδών αναδίπλωσης

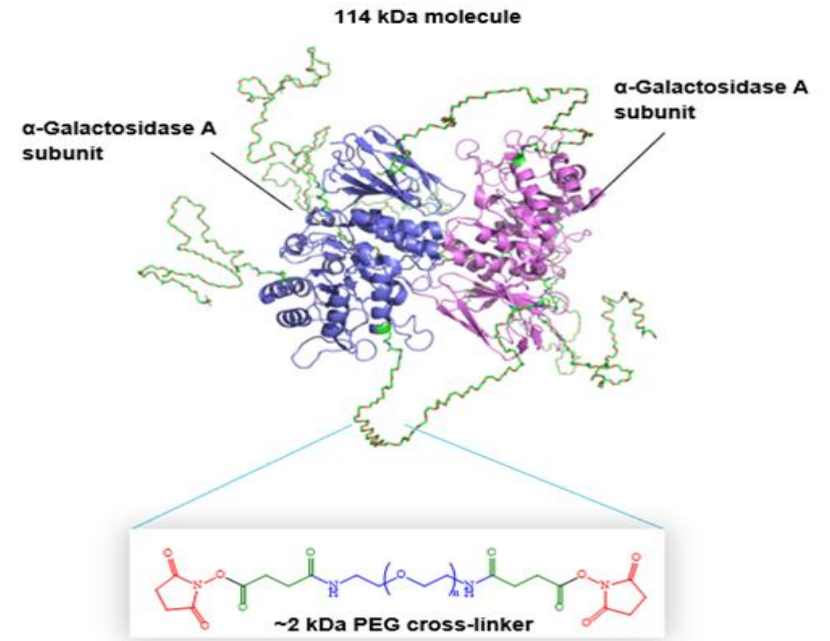
- Ενδείκνυνται MONO για ασθενείς με επιδεκτικές μεταλλάξεις του γονιδίου GLA (amenable mutations).
- Μεταξύ των ασθενών Fabry, εκτιμάται ότι μόνο το 35-50% έχουν επιδεκτικές μεταλλάξεις για τις οποίες η θεραπεία με μοριακό συνοδό θα είναι αποτελεσματική.
- Ενδείκνυνται για ασθενείς με $GFR > 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$



Pegunigalsidase alfa

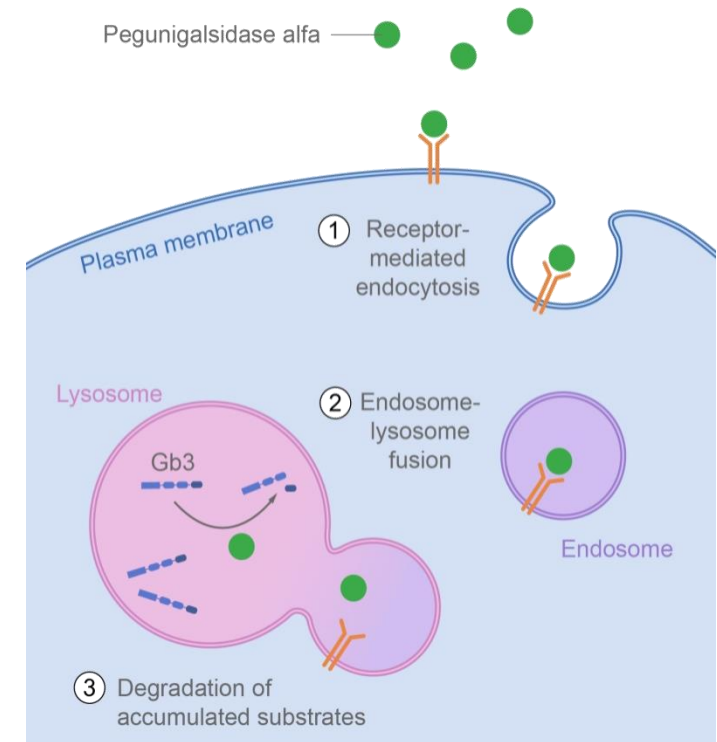
Νέας γενιάς ERT

- Η Pegunigalsidase alfa είναι μια νέα ανασυνδυασμένη **πεγκυλιωμένη** μορφή ανθρώπινης α-γαλακτοσιδάσης Α.
- Η πεγκυλίωση είναι μια καθιερωμένη μέθοδος **βελτίωσης της φαρμακοκινητικής και της βιοδιαθεσιμότητας** φαρμάκων αλλά και **μείωσης της ανοσογονικότητάς** τους.
- Η Pegunigalsidase alfa παράγεται από το φυτό *Nicotiana benthamiana tobacco*.



Μηχανισμός δράσης Pegunigalsidase alfa

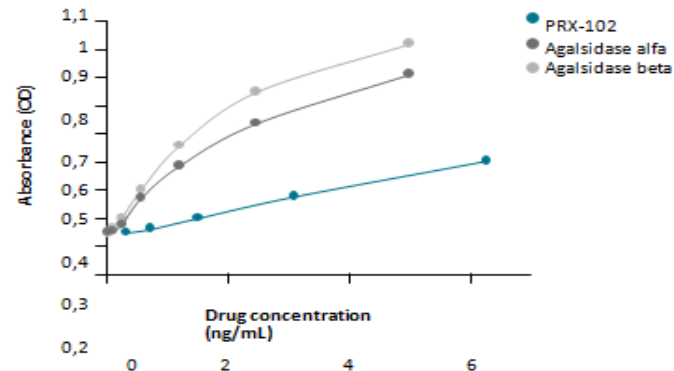
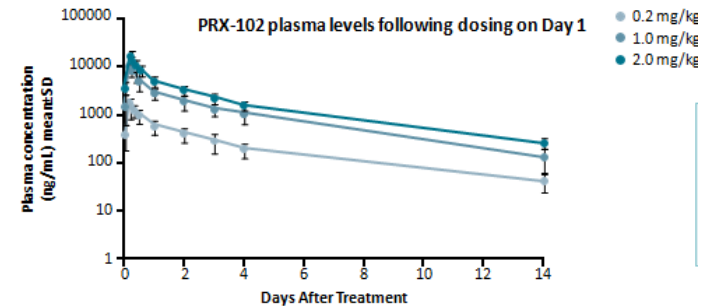
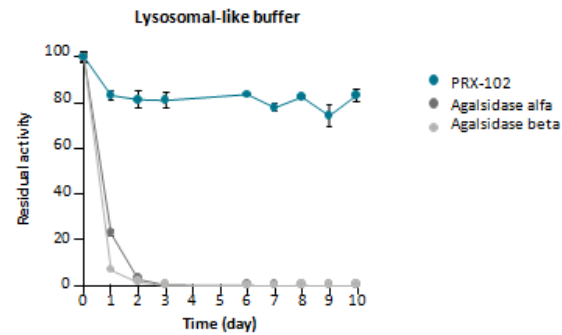
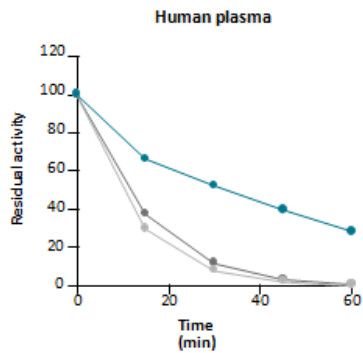
- ① Μετά την ενδοφλέβια έγχυση, η pegunigalsidase alfa εισέρχεται μέσω ενδοκύττωσης εντός των κυττάρων. Λόγω της φυτικής της προέλευσης, δεν διαθέτει M6P μόρια στην επιφάνειά της και, άρα, η ενδοκύττωσή της δεν μεσολαβείται από M6P υποδοχείς (όπως συμβαίνει με την α - και β -αγαλσιδάση).
- ② Εντός του κυττάρου, η pegunigalsidase alfa φτάνει στα λυσοσώματα όπου εκτελεί τη δραστηριότητα της α -Gal A.
- ③ Εντός των λυσοσωμάτων, η pegunigalsidase alfa διασπά και απομακρύνει τα συσσωρευμένα σφιγγολιπίδια (**Gb3**).



Διαφορές Pegunigalsidase alfa με α- και β-αγαλσιδάση

Η υπεροχή της Pegunigalsidase alfa έναντι των κλασικών ERT έγκειται σε:

- Μεγαλύτερη σταθερότητα του μορίου
- Μεγαλύτερο χρόνος ημίσειας ζωής
- Μεγαλύτερη βιοδιαθεσιμότητα
- Μειωμένη ανοσογονικότητα



RESEARCH

Open Access

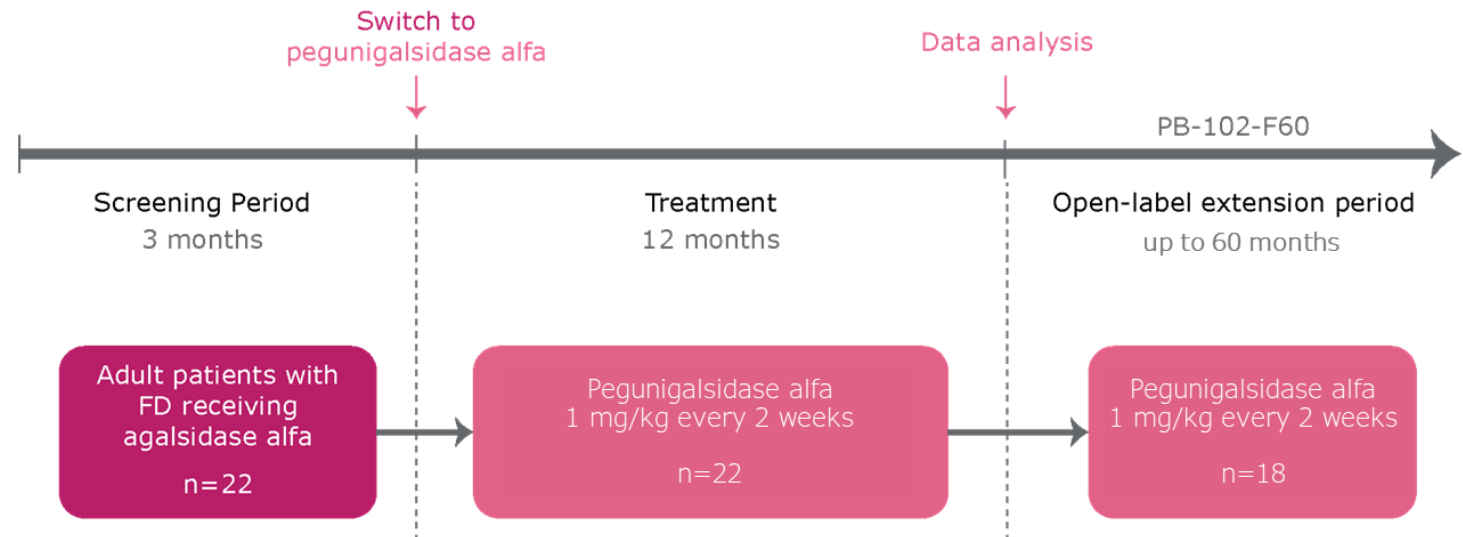


Safety and efficacy of pegunigalsidase alfa in patients with Fabry disease who were previously treated with agalsidase alfa: results from BRIDGE, a phase 3 open-label study

Aleš Linhart^{1*}, Gabriela Dostálová¹, Kathy Nicholls², Michael L. West³, Camilla Tøndel^{4,5}, Ana Jovanovic⁶, Pilar Giraldo⁷, Bojan Vujkovic⁸, Tarekegn Geberhiwot⁹, Einat Brill-Almon¹⁰, Sari Alon¹⁰, Raul Chertkoff¹⁰, Rossana Rocco¹¹ and Derralynn Hughes¹²

BRIDGE Study Design

Inclusion Criteria
• Adult patients with FD (18-60 years)
• $eGFR_{CKD-EPI} \geq 40$ mL/min/1.73 m ² at screening visit
• Treatment with agalsidase alfa for at least 2 years and on a stable dose (>80% labeled dose/kg) for at least 6 months
• Availability of at least 2 historical serum creatinine evaluations since starting agalsidase alfa treatment collected no more than 2 years before enrollment





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

Aleš Linhart^{1*}, Gabriela Dostálová¹, Kathy Nicholls², Michael L. West³, Camilla Tøndel^{4,5}, Ana Jovanovic⁶, Pilar Giraldo⁷, Bojan Vujkovic⁸, Tarekn Geberhiwot⁹, Einat Brill-Almon¹⁰, Sari Alon¹⁰, Raul Chertkoff¹⁰, Rossana Rocco¹¹ and Derralynn Hughes¹²

BRIDGE Study Baseline Characteristics: Efficacy Population

Parameters	Overall	Female	Male
Patients, n	20	7	13
Age, years	45.8 (2.2)	46.7 (4.7)	45.2 (2.5)
Age started ERT, years	36.6 (2.4)	39.4 (4.4)	35.1 (2.9)
Patients with significant proteinuria, n (UPCR ≥ 500 mg/g)	4	0	4
eGFR, mL/min/1.73 m ²	79.5 (4.9)	86.1 (6.7)	75.9 (6.6)
Annualized slope with agalsidase alfa ~2 years, including eGFR baseline; mL/min/1.73 m ²	-5.9 (1.3)	-5.0 (1.7)	-6.4 (1.9)
Patients treated with ACEi / ARB, n	11	4	7
Plasma lyso-Gb ₃ , nmol/L (normal: ≤ 2.4 nmol/L)	38.5 (9.7)	13.8 (2.3)	51.8 (13.6)
Plasma Gb ₃ , nmol/L (normal: ≤ 4961 nmol/L)	6076 (444)	5468.3 (708.6)	6403.2 (565.2)
^a Urine lyso-Gb ₃ , nmol/L	58.4 (12.1)	45.4 (11.8)	66 (17.9) ^b

Values shown as mean (standard error) unless otherwise stated. Data are a subset of collected baseline characteristics.

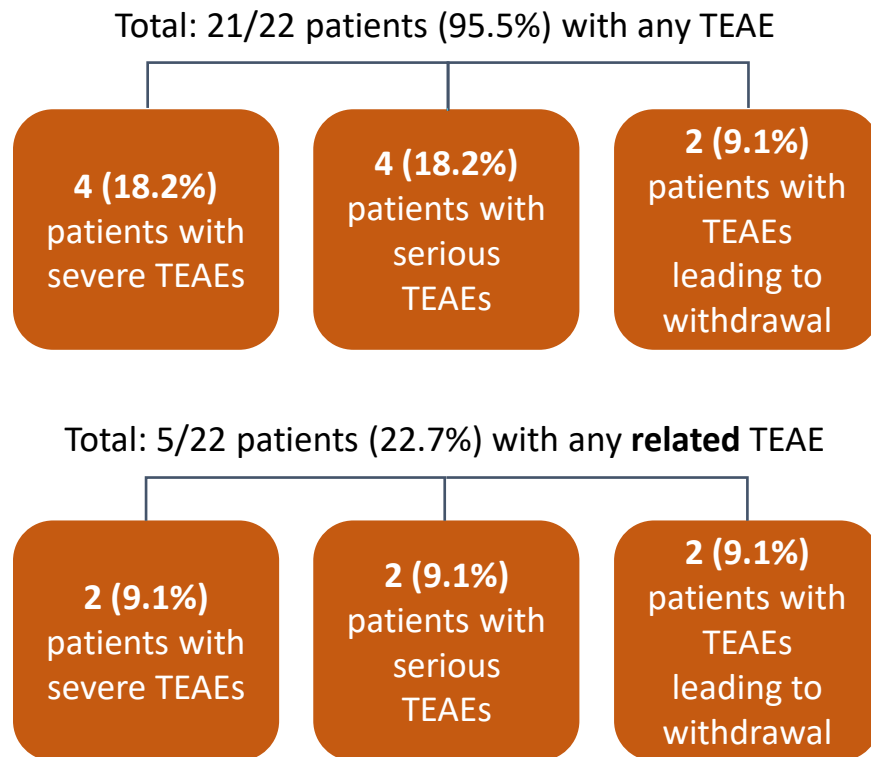
^aUrine lyso-Gb₃ (N= 19 patients; n=12 males).

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

Aleš Linhart^{1*}, Gabriela Dostálová¹, Kathy Nicholls², Michael L. West³, Camilla Tøndel^{4,5}, Ana Jovanovic⁶, Pilar Giraldo⁷, Bojan Vujkovic⁸, Tarekgn Geberhiwot⁹, Einat Brill-Almon¹⁰, Sari Alon¹⁰, Raul Chertkoff¹⁰, Rossana Rocco¹¹ and Derralynn Hughes¹²

BRIDGE Study Results

Safety Outcomes - TEAEs



TEAEs	Patients, n (%)	Events, n
Total	21 (95.5)	127
Moderate severity	19 (86.4)	123
Most common (reported in ≥3 patients)		
Nasopharyngitis	7 (31.8)	9
Headache	5 (22.7)	5
Dyspnea	3 (13.6)	3
Severe	4 (18.2)	4
Infectious mononucleosis	1 (4.5)	1
Urinary tract infection	1 (4.5)	1
Type-I hypersensitivity*	2 (9.1)	2
Infusion-related reaction	5 (22.7)	9
Injection-site reaction	3 (13.6)	4
Fatal	0	0



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

Aleš Linhart^{1*}, Gabriela Dostálová¹, Kathy Nicholls², Michael L. West³, Camilla Tøndel^{4,5}, Ana Jovanovic⁶, Pilar Giraldo⁷, Bojan Vujkovic⁸, Tarekegn Geberhiwot⁹, Einat Brill-Almon¹⁰, Sari Alon¹⁰, Raul Chertkoff¹⁰, Rossana Rocco¹¹ and Derralynn Hughes¹²

BRIDGE Study Results Safety Outcomes - IRRs

- 5 Patients (22.7%, all men) experienced 9 IRRs.
- Most (7/9; 78%) IRRs were non-serious, mild, and resolved.
- There were 2 SAEs of Type I hypersensitivity reaction.
 - Both patients were IgE-positive at baseline.

Sex	IRR Severity Classification	Visit Number	IRR description	IRRs, n
Male	Mild	4	Itching / rash pruritus	5
		5	Erythema	
		9	Pruritus	
		10	IRR	
Male ^a	Serious adverse event (severe)	1	Type 1 IgE-mediated hypersensitivity reaction	1
Male ^a	Serious adverse event (severe)	1	Type 1 IgE-mediated hypersensitivity reaction	1
Male	Mild	20	Nasal congestion	1
Male	Mild	19	Dizziness	1
Total, n				9
Total IRR incidence, %				23%

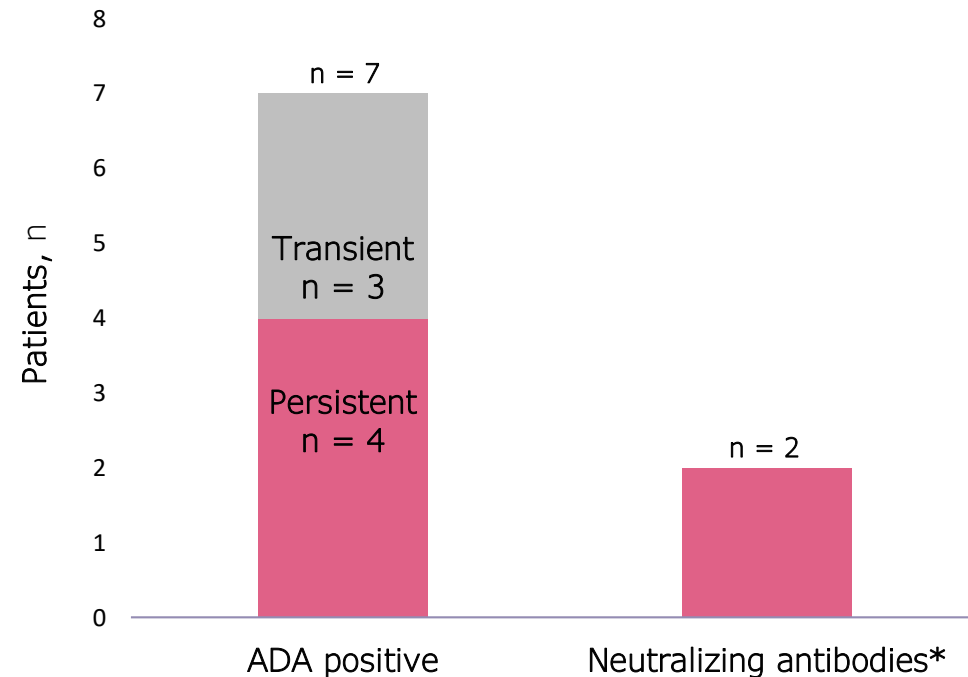


Safety and efficacy of pegunigalsidase alfa in patients with Fabry disease who were previously treated with agalsidase alfa: results from BRIDGE, a phase 3 open-label study

Aleš Linhart^{1*}, Gabriela Dostálová¹, Kathy Nicholls², Michael L. West³, Camilla Tøndel^{4,5}, Ana Jovanovic⁶, Pilar Giraldo⁷, Bojan Vujkovic⁸, Tarekegn Geberhiwot⁹, Einat Brill-Almon¹⁰, Sari Alon¹⁰, Raul Chertkoff¹⁰, Rossana Rocco¹¹ and Derralynn Hughes¹²

BRIDGE Study Results Safety Outcomes - ADAs

- 7 out of 20 (**35%**) of patients had a **positive ADA** status at some time point during BRIDGE.
- Out of these 7 patients, 4 (**20%**) had a **persistent positive status**, and the other 3 (**15%**) had a **transient positive status**.
- Only **2 patients**, who had pre-existing ADAs, were **positive for neutralizing antibodies**.



Development of ADAs and neutralizing antibodies over 12 months.

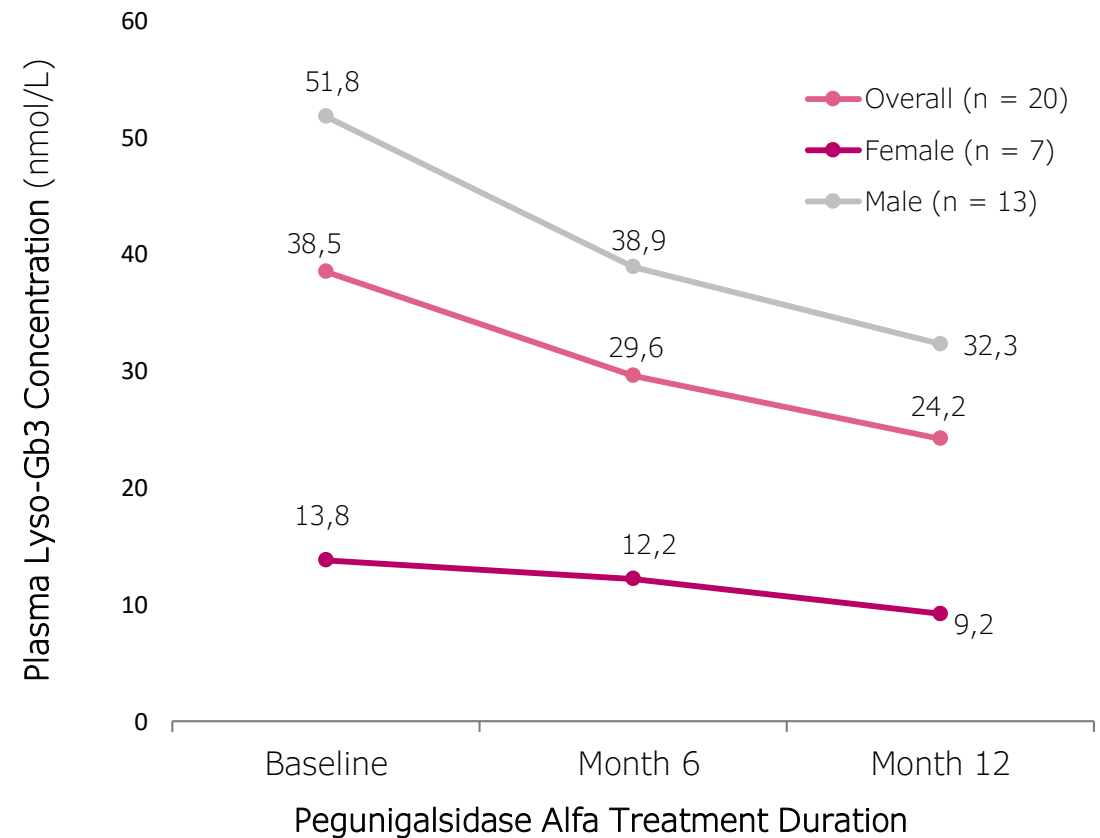
Safety and efficacy of pegunigalsidase alfa in patients with Fabry disease who were previously treated with agalsidase alfa: results from BRIDGE, a phase 3 open-label study

Aleš Linhart^{1*}, Gabriela Dostálová¹, Kathy Nicholls², Michael L. West³, Camilla Tøndel^{4,5}, Ana Jovanovic⁶, Pilar Giraldo⁷, Bojan Vujkovic⁸, Tarekgn Geberhiwot⁹, Einat Brill-Almon¹⁰, Sari Alon¹⁰, Raul Chertkoff¹⁰, Rossana Rocco¹¹ and Derralynn Hughes¹²

BRIDGE Study Results

Plasma Lyso-Gb3

- **Plasma lyso-Gb₃ concentrations were reduced by 31.5%** from a baseline measure of 38.5 nmol/L to 24.2 nmol/L with treatment at **month 12**.
- Males had higher plasma lyso-Gb₃ levels at baseline (51.8 nmol/L) than females (13.8 nmol/L). At month 12, **males showed greater relative mean reductions from baseline with treatment (32.4% for males vs. 29.8% for females)**.



RESEARCH

Open Access



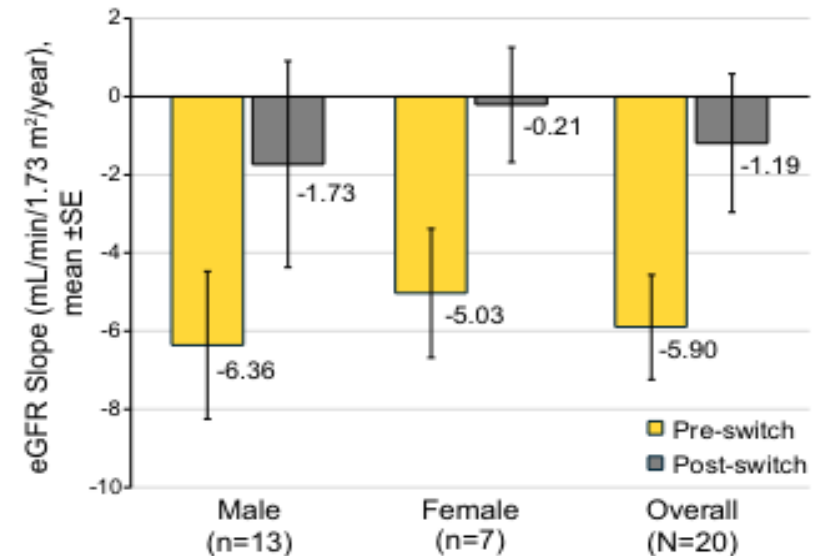
Safety and efficacy of pegunigalsidase alfa in patients with Fabry disease who were previously treated with agalsidase alfa: results from BRIDGE, a phase 3 open-label study

Aleš Linhart^{1*}, Gabriela Dostálová¹, Kathy Nicholls², Michael L. West³, Camilla Tøndel^{4,5}, Ana Jovanovic⁶, Pilar Giraldo⁷, Bojan Vujkovic⁸, Tarekegn Geberhiwot⁹, Einat Brill-Almon¹⁰, Sari Alon¹⁰, Raul Chertkoff¹⁰, Rossana Rocco¹¹ and Derralynn Hughes¹²

BRIDGE Study Results

Mean Annualized eGFR Slope

- After one year of treatment with pegunigalsidase alfa, the mean annualized eGFR slope improved by 4.7 mL/min/1.73m²/year (baseline eGFR slope^a was -5.9 mL/min/1.73m²/year).



^aAssessment of baseline eGFR slope was not centralized and was assessed at each clinical trial site per their standard of care and respective methodologies.²

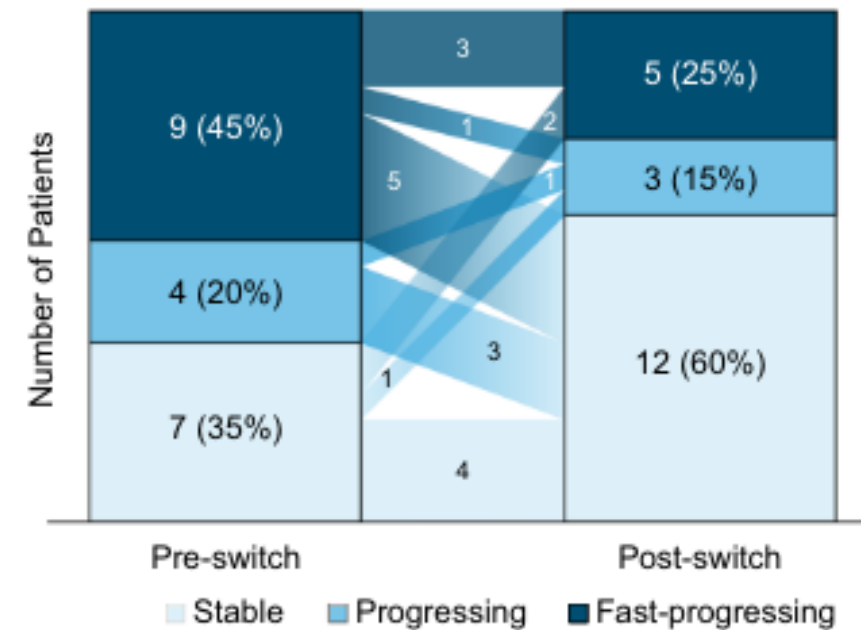


Safety and efficacy of pegunigalsidase alfa in patients with Fabry disease who were previously treated with agalsidase alfa: results from BRIDGE, a phase 3 open-label study

Aleš Linhart^{1*}, Gabriela Dostálová¹, Kathy Nicholls², Michael L. West³, Camilla Tøndel^{4,5}, Ana Jovanovic⁶, Pilar Giraldo⁷, Bojan Vujkovic⁸, Tarekegn Geberhiwot⁹, Einat Brill-Almon¹⁰, Sari Alon¹⁰, Raul Chertkoff¹⁰, Rossana Rocco¹¹ and Derralynn Hughes¹²

BRIDGE Study Results Mean Annualized eGFR Slope

- According to their historical eGFR data, 7 patients started with stable KD, 4 patients had progressing KD, and 9 patients had fast progressing KD.
- Of the 20 patients who completed 12 months of pegunigalsidase alfa treatment, the number of patients with stable KD increased to 12, while the number of patients with progressing and fast progressing KD decreased.



Fast-progressing: eGFR slope < -5 mL/min/1.73 m² /year
Progressing: eGFR slope ≥ -5 to < -3 mL/min/1.73 m² /year
Stable: eGFR slope ≥ -3 mL/min/1.73 m² /year

Σύνοψη αποτελεσμάτων μελέτης BRIDGE

- **12μηνιαία θεραπεία με regunigalsidase alfa μετά αλλαγή από agalsidase alfa οδήγησε σε:**
 - Βελτίωση μέσου ετησιοποιημένου **eGFR slope** από **-5.9** σε **-1.2 mL/min/1.73m²/έτος**
 - **Μείωση του αριθμού** των ασθενών με **μέτρια ή ταχεία εξέλιξη της νεφρικής νόσου** και αύξηση του αριθμού των ασθενών με **σταθερό ρυθμό εξέλιξης της νεφρικής νόσου**
 - **Βελτίωση των επιπέδων lyso-Gb3** στο πλάσμα μετά 12 μήνες θεραπείας στους **άνδρες** και **βελτίωση ή σταθεροποίηση** των επιπέδων στις **γυναίκες**

- Τα περισσότερα **ανεπιθύμητα συμβάντα** σχετιζόμενα με τη θεραπεία ήταν **ήπιας ή μέτριας βαρύτητας**, με **2 ασθενείς (9.1%)** να διακόπτουν τη θεραπεία λόγω αντίδρασης υπερευαισθησίας

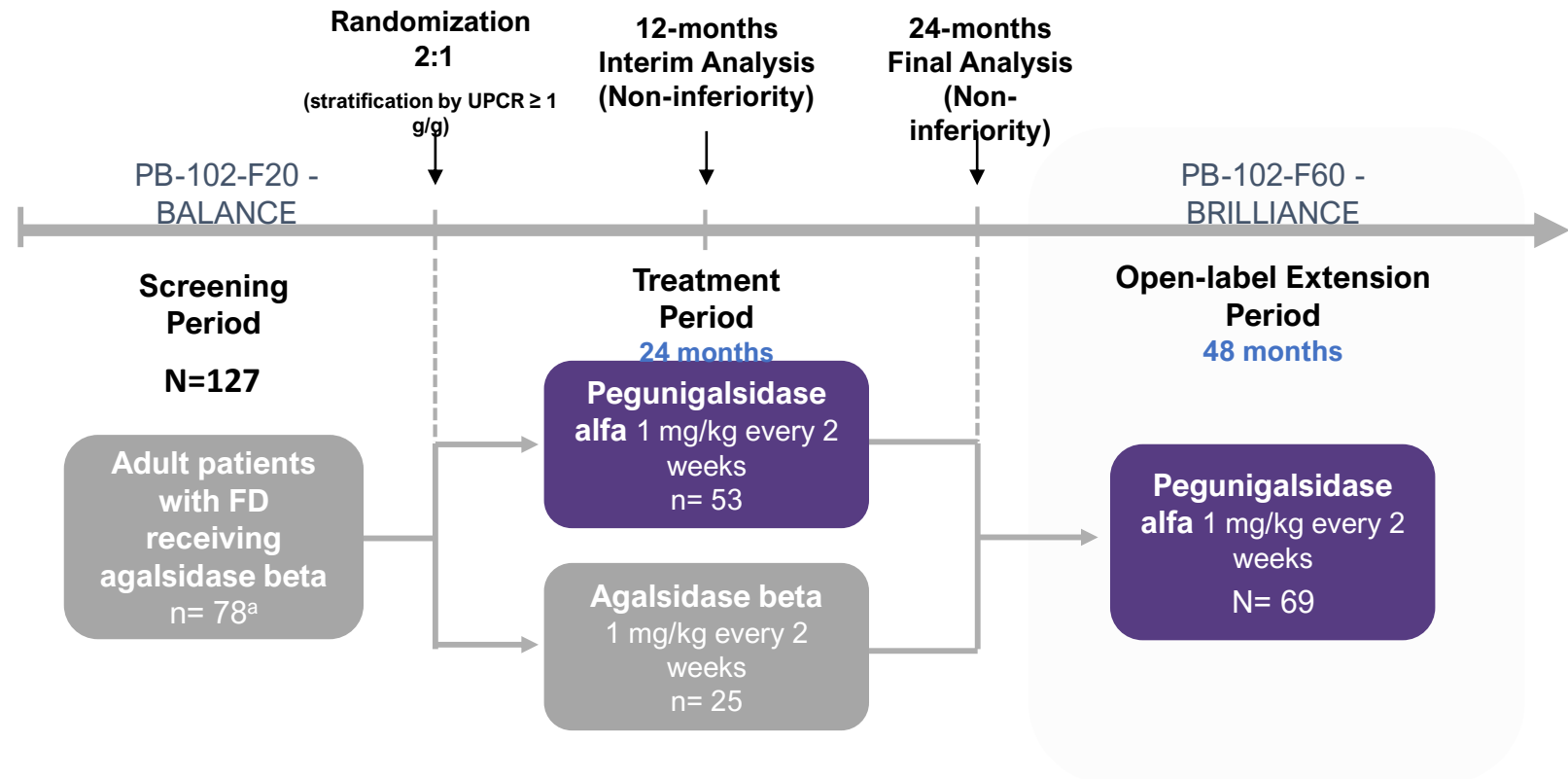
Original research

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

BALANCE Study Design

Inclusion Criteria

- Symptomatic adult patients with FD (**18-60 years**)
- Screening $eGFR_{CKD-EPI}$ **40 to 120 mL/min/1.73 m²**
- Linear $eGFR$ **slope** more negative than **-2 mL/min/1.73 m²/year**
- Treatment with agalsidase beta (1 mg/kg) every other week for at least one year and at least 80% compliance over the last 6 months



^a1 Patient withdrew consent prior to the first dose.

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

Baseline Characteristics

		Pegunigalsidase alfa N = 52	Agalsidase beta N = 25	P-Value	
Age	Mean (SD)	43.9 (10.2)	45.2 (9.6)	0.60	
Gender: M	n (%)	29 (56%)	18 (72%)	0.19	
F		23 (44%)	7 (28%)		
eGFR	Mean (SD)	73.5 (20.2)	74.2 (21)	0.89	
	Median	73.5	74.9	0.82	
	Min-Max	30.2, 125.9	34.1, 107.6		
eGFR Slope	Mean (SD)	-8.0 (6.6)	-8.3 (4.3)	0.86	
	Median	-6.7	-7.8	0.37	
	Min-Max	-30.5, 6.3	-20.3, -2.8		
Plasma Lyso Gb3	Mean (SD)	26.2 (27.3)	32.1 (35.4)	0.47	
	Median	15.2	17.6	0.58	
	Min-Max	0.8, 143.9	2.1, 142		
FD Class^a: Classic	n (%)	27 (52%)	14 (56%)	0.74	
	Non Classic	25 (48%)	11 (44%)		
UPCR: < 0.5		36 (69%)	20 (80%)	0.52	
	0.5-1	n (%)	9 (17%)		2 (8%)
	> 1		7 (13%)		3 (12%)
ADA: Positive	n (%)	18 (34.6%)	8 (32%)	0.82	
	Negative	34 (65.4%)	17 (68%)		
Previous agalsidase beta exposure (mo)	Mean (SD)	65.0 (48)	77.3 (41.3)	0.25	

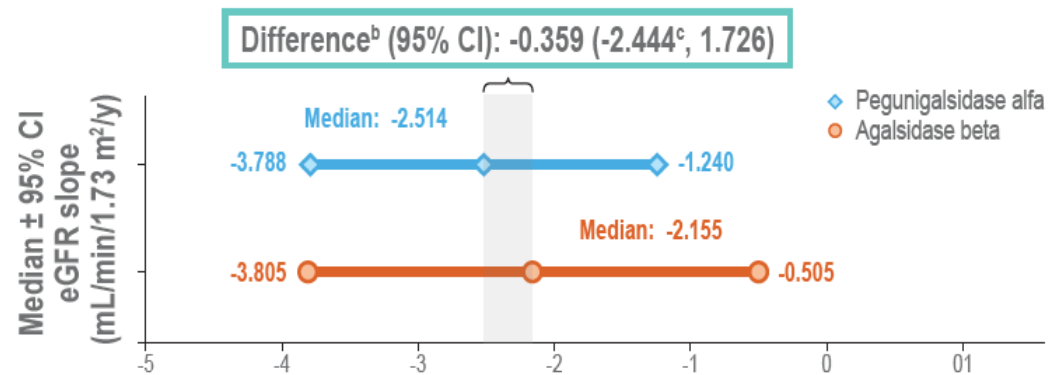
■ Ο πληθυσμός της μελέτης είχε προχωρημένη νόσο συνολικά.

■ >4 προσβεβλημένα όργανα στις γυναίκες , >5 προσβεβλημένα όργανα στους άνδρες.

Original research

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

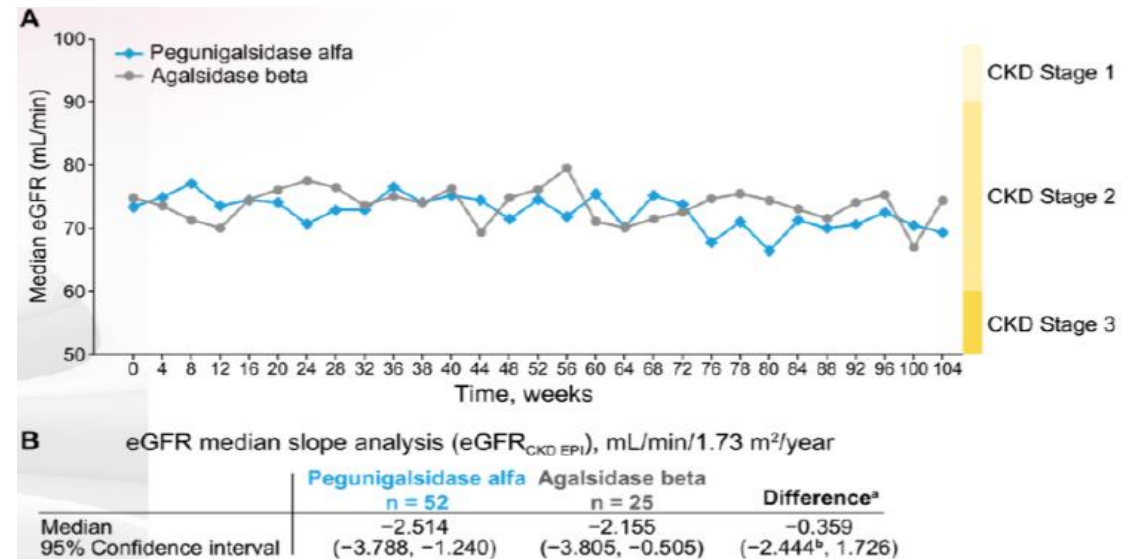
- **Prespecified non-inferiority margin:** median treatment difference in eGFR slope between pegunigalsidase alfaPA vs agalsidase beta: $\geq -3.0 \text{ mL/min/1.73 m}^2/\text{year}$
- **At 2 years,** difference in median eGFR slope between PA vs AB was $-0.36 \text{ mL/min/1.73 m}^2/\text{year}$, with the lower bound of the CI (95% CI: $-2.44, 1.73$) **meeting prespecified non-inferiority margin.**



^aTo determine noninferiority, the annualized median eGFR slopes were analyzed by quantile regression using SAS PROC QUANTREG to obtain the corresponding 95% CI; noninferiority was declared if the lower bound of the CI for the treatment difference (pegunigalsidase alfa – agalsidase beta) was $\geq -3.0 \text{ mL/min/1.73 m}^2/\text{year}$; ^b(Pegunigalsidase alfa) – (agalsidase beta);

^cValue above the predefined noninferiority margin.

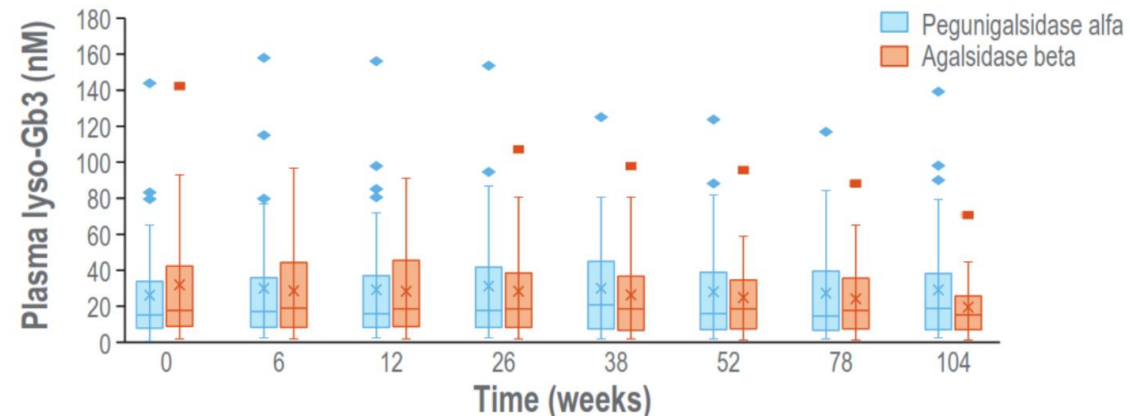
CI, confidence interval; eGFR, estimated glomerular filtration rate.



Original research

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

- The **plasma lyso-Gb3 median change from baseline was stable** within pegunigalsidase alfa (1.15 nM) and agalsidase beta (-1.50 nM).
- **Levels were similar between groups** throughout the study period.



Box and whiskers represent the median and quartiles, with outliers as diamonds and squares for PA and agalsidase beta, respectively. 'X' represents the mean. Lyso-Gb3 = globotriaosylsphingosine

Original research

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

Safety and tolerability

Variable	Pegunigalsidase alfa			Agalsidase beta		
	Male (n=29)	Female (n=23)	Overall (n=52)	Male (n=18)	Female (n=7)	Overall (n=25)
Any TEAE*						
Patient, n (%)	25 (86)	22 (96)	47 (90)	18 (100)	6 (86)	24 (96)
Events, n (rate [†])	294 (545)	267 (605)	561 (572)	329 (922)	77 (549)	406 (817)
TEAE related to drug						
Patient, n (%)	15 (52)	6 (26)	21 (40)	9 (50)	2 (29)	11 (44)
Events, n (rate [†])	33 (61)	9 (20)	42 (43)	55 (154)	21 (150)	76 (153)
Serious TEAE related to drug						
Patient, n (%)	1 (3)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Events, n (rate [†])	1 (2)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
TEAE leading to withdrawal						
Patient, n (%)	2 (7)	0 (0)	2 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Events, n (rate [†])	2 (4)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Related TEAE leading to withdrawal						
Patient, n (%)	1 (3)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Events, n (rate [†])	1 (2)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Any infusion-related reactions						
Patient, n (%)	9 (31)	2 (9)	11 (21)	5 (28)	1 (14)	6 (24)
Events, n (rate [†])	11 (0.8)	2 (0.2)	13 (0.5)	33 (4)	18 (5)	51 (4)
Mild or moderate infusion-related reactions						
Patient, n (%)	9 (31)	2 (9)	11 (21)	5 (28)	1 (14)	6 (24)
Events, n (rate [†])	10 (0.7)	2 (0.2)	12 (0.5)	33 (4)	18 (5)	51 (4)
Severe infusion-related reactions						
Patient, n (%)	1 (3)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Events, n (rate [†])	1 (0.1)	0 (0)	1 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

TEAEs include infusion-related reactions (defined as TEAEs beginning during or within 2 hours of infusion whose causality was assessed as definitely, probably or possibly treatment-related; those excluded injection site reactions, which were considered procedure-related).

*Per 100 exposure-years.

†Per 100 infusions.

TEAE, treatment-emergent adverse event.

Immunogenicity

Proportion of patients with **neutralising antibodies**:

- decline from **33% to 15%** with **pegunigalsidase alfa**
- decline from **28% to 26%** with **agalsidase beta**

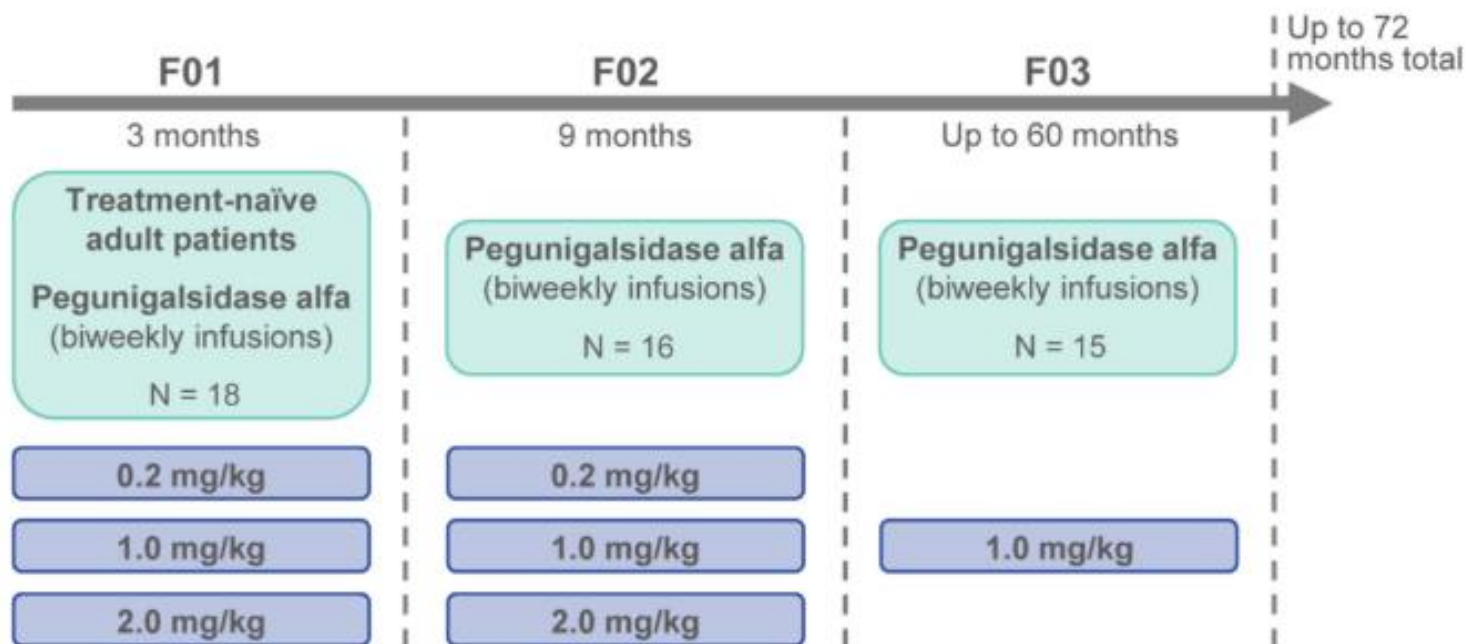
Proportion of patients with **de novo ADAs**:

- **6%** with **pegunigalsidase alfa**
- **12%** with **agalsidase beta**

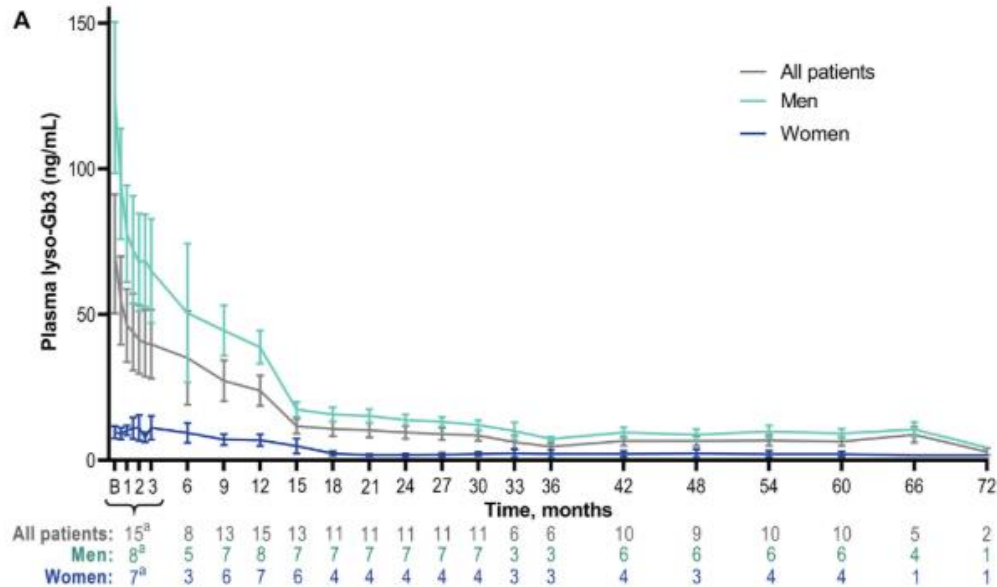
Σύνοψη αποτελεσμάτων μελέτης BALANCE

- Η Pegunigalsidase alfa απέδειξε τη μη κατωτερότητά της συγκριτικά με την agalsidase beta ως προς τον διάμεσο ετησιοποιημένο ρυθμό μεταβολής του eGFR (eGFR slope).
- Δεν αναδείχθηκαν νέα σήματα κινδύνου.
 - Ο ρυθμός των ανεπιθύμητων ενεργειών σχετιζόμενων με το φάρμακο (TEAEs) ήταν 4 φορές χαμηλότερος με την pegunigalsidase alfa συγκριτικά με την agalsidase beta.
 - Η συχνότητα εμφάνισης ADA ήταν μικρότερη με την pegunigalsidase alfa (12%) συγκριτικά με την agalsidase beta (20%).
 - Ο ρυθμός αντιδράσεων σχετιζόμενων με την έγχυση (IRRs) ήταν 8 φορές μικρότερος με την pegunigalsidase alfa συγκριτικά με την agalsidase beta.
 - Η μελέτη δεν ήταν σχεδιασμένη για να συγκρίνει την ανοχή του φαρμάκου δεδομένου ότι οι ασθενείς βρίσκονταν ήδη για κατά μέσο όρο 6 έτη σε θεραπεία με agalsidase beta και είναι γνωστό ότι IRRs εμφανίζονται μέσα στα πρώτα 2 έτη θεραπείας με ERT. Ωστόσο, η μη αύξησή τους μετά την έναρξη pegunigalsidase alfa συντείνει σε ένα ευνοϊκό προφίλ ασφάλειας της pegunigalsidase alfa.

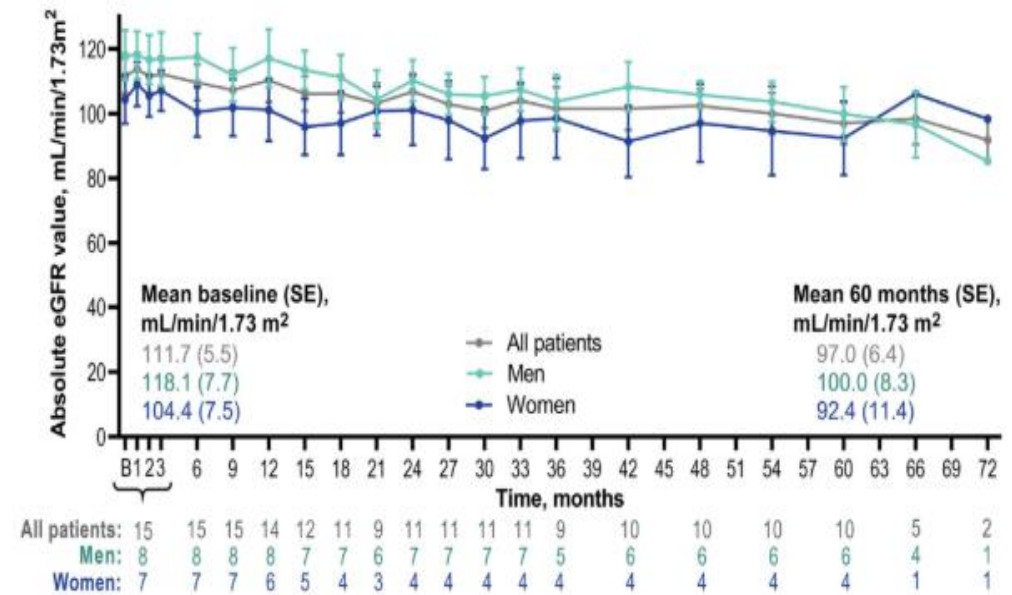
Long-term safety and efficacy of pegunigalsidase alfa: A multicenter 6-year study in adult patients with Fabry disease



Long-term safety and efficacy of pegunigalsidase alfa: A multicenter 6-year study in adult patients with Fabry disease



83.3% reduction from baseline in plasma lyso-Gb3 after 60 months



The calculated mean (SE; median) annualized eGFR slopes up to 72 months were:

- **-1.6** (0.8; -1.5) mL/min/1.73 m² /y for **all patients**
- **-2.4** (0.9; -2.8) mL/min/1.73 m² /y for **males**
- **-0.7** (1.3; -1.3) mL/min/1.73 m² /y for **females**

**Long-term safety and efficacy of pegunigalsidase alfa:
A multicenter 6-year study in adult patients with
Fabry disease**



- Επιβεβαιώθηκε το καλό προφίλ ασφάλειας και ανοχής της pegunigalsidase alfa.
- Παροδική εμφάνιση ADAs σε <math><1/3</math> των ασθενών.
- Σταθεροποίηση καρδιακών παραμέτρων (LVM, LVMI, LVEF).
- Βελτίωση ή σταθεροποίηση MSSSI (Mainz Severity Score Index) και BPI-SF (Short-Form Brief Pain Inventory).

On May 2023, pegunigalsidase alfa was approved by US FDA and EMA
as an ERT for the treatment of FD.

“
1 έτος
από την
έγκριση
”

“
11χώρες
όπου
κυκλοφορεί
”

“
180+
ασθενείς σε
θεραπεία
”

Συμπεράσματα

- Η νόσος Fabry είναι μια **σπάνια, κληρονομική, πολυστηματική** νόσος που επηρεάζει δυσμενώς την **επιβίωση** των ασθενών αλλά και την **ποιότητα της ζωής** τους.
- Στόχος των διαφόρων θεραπευτικών παραγόντων είναι η **καθυστέρηση της εξέλιξης της βλάβης** των οργάνων-στόχων και η **βελτίωση των συμπτωμάτων** της νόσου.
- Η αποτελεσματικότητα των θεραπειών προϋποθέτει την **έγκαιρη έναρξή** τους και, ως εκ τούτου, την **έγκαιρη διάγνωση** της νόσου.
- Η θεραπευτική μας φαρέτρα εμπλουτίζεται με νέα φάρμακα, όπως η **pegunigalsidase alfa**, μια πεγκυλιωμένη μορφή ανθρώπινης α-γαλακτοσιδάσης Α, η οποία απέδειξε ότι:
 - Μειώνει τα επίπεδα **lyso-Gb3**
 - Έχει μικρό βαθμό ανοσογονικότητας
 - Επιβραδύνει την εξέλιξη της νεφρικής νόσου
 - Έχει καλό προφίλ ασφάλειας και ανοχής
 - Διατηρεί το θεραπευτικό της όφελος είτε ως αρχική θεραπεία είτε μετά από αλλαγή από θεραπεία με κλασική ERT

