

Многоцентровое открытое исследование II фазы для оценки безопасности и эффективности ISU303 (агалсидазы бета) у пациентов с болезнью Фабри

Soojin Hwang, MD, PhD_a, Beom Hee Lee, MD, PhD_{a,b}, Woo-Shik Kim, MD, PhD_c, Dae-Seong Kim, MD, PhD_d, Chong Kun Cheon, MD, PhD_e, Chang Hwa Lee, MD, PhD_f, Yunha Choi, MD_a, Jin-Ho Choi, MD, PhD_a, Ja Hye Kim, MD, PhD_a, Han-Wook Yoo, MD, PhD_{a,b,*}

Абстракт

Исходная информация: Причиной болезни Фабри (БФ) является дефицит активности лизосомального фермента α -галактозидазы А (α -Gal A), что приводит к отложению глоботриаозилцерамида (Gb3) в тканях. В настоящее время в лечении БФ применяется ферментная заместительная терапия (ФЗТ). В данной работе мы приводим результаты оценки эффективности и безопасности новой агалсидазы бета ISU303 при БФ.

Методы: 10 пациентов (7 мужчин, 3 женщины) были включены в исследование и получали ISU303 в дозе 1 мг/кг каждые две недели в течение 6 месяцев. Первичной конечной точкой была нормализация уровня Gb3 в плазме крови. Вторичными конечными точками были изменения концентрации Gb3 в моче по сравнению с исходным уровнем и уровень глоботриаозилсфингозина (lyso-Gb3) в плазме и моче. До и после введения препарата проводились эхокардиография, анализы для оценки функции почек и оценка качества жизни, связанной с болью. Также проводились оценка безопасности, включая основные показатели жизнедеятельности, лабораторные анализы, электрокардиографию, скрининговые тесты на антитела и нежелательные явления при каждом посещении.

Результаты: Через 22 недели лечения уровень Gb3 в плазме и моче снизился в среднем на $4,01 \pm 1,29$ мкг/мл (диапазон 2,50–5,70) ($P = 0,005$) и $1,12 \pm 1,98$ мкг/мг Сг. (диапазон 0,04–5,65) ($P = 0,017$) соответственно. Однако статистически значимых различий в уровнях lyso-Gb3 в плазме и моче не наблюдалось. По эхокардиографии изменений также не было. В отношении функции почек и качества жизни, связанного с болью, были отмечены улучшения, но клинической значимости у этих изменений не было. Серьезных нежелательных явлений зарегистрировано не было. Только у 1 пациента во время исследования сформировались антитела к препарату без нейтрализующей активности.

Заключение: Это исследование показало эффективность и безопасность ISU303. Применение ISU303 в значительной степени привело к снижению уровней Gb3 в плазме и моче у пациентов с БФ. Эти результаты свидетельствуют о том, что ISU303 безопасен и эффективен и может быть альтернативой ФЗТ при БФ.

Сокращения: ПЛА = антитела к препарату, α -Gal A = α -галактозидаза А, AUClast = последняя измеряемая концентрация, Cmax = максимальная концентрация лекарственного препарата, oCKF = оцененная скорость клубочковой фильтрации, ФЗТ = ферментная заместительная терапия, БФ = болезнь Фабри, Gb3 = глоботриаозилцерамид, lyso-Gb3 = глоботриаозилсфингозин, ЭСО = экспертный совет организации, ИМЛЖ = индекс массы левого желудочка, МПЛП = модифицированная популяция начавших лечение пациентов, ФК = фармакокинетика, ПП = совокупность пациентов без нарушений протокола, t1/2 = период полувыведения, Tmax = время достижения Cmax

Ключевые слова: агалсидаза бета, ферментная заместительная терапия, болезнь Фабри

1. Введение

Болезнь Фабри (БФ, OMIM №301500) — это редкая X-сцепленная лизосомная болезнь накопления, вызванная мутациями в гене *GLA*, кодирующем α -галактозидазу А (α -Gal A). Функциональный дефицит α -Gal A приводит к накоплению гликофинголипидов, включая глоботриаозилцерамид (Gb3) и глоботриаозилсфингозин (lyso-Gb3) в клетках, что приводит к повреждению тканей и прогрессированию полиорганной недостаточности, включая почки, сердце и нервную систему.^[1]

У авторов нет конфликта интересов, о котором должно быть заявлено.

Это исследование было поддержано «ИСУ Абкисс Ко.», Соннам, Корея. Авторы заявляют об отсутствии сведений, подлежащих раскрытию.

Все данные, полученные или проанализированные в ходе этого исследования, включены в эту опубликованную статью [и ее дополнительные информационные файлы].

^aОтделение педиатрии, Детская больница Медицинского центра Асан, Медицинский колледж Университета Ульсан, Сеул, Корея, ^bМедико-генетический центр, Детская больница Медицинского центра Асан, Медицинский колледж Университета Ульсан, Сеул, Корея, ^cКафедра внутренних болезней, Медицинский колледж Университета Кён Хи, Сеул, Корея, ^dКафедра неврологии, Госпиталь Янсан Пусанского национального университета, Медицинский факультет Пусанского национального университета, Янсан, Корея, ^eКафедра педиатрии, Госпиталь Янсан Пусанского национального университета, Медицинский факультет Пусанского национального университета, Янсан, Корея, ^fОтделение внутренних болезней, Медицинский центр Университета Ханьян, Сеул, Корея.

Распространенность БФ, являющейся X-сцепленным заболеванием, оценивается от 1 на 40 000 до 1 на 117 000 мужчин.^[2,3] Классическая БФ, которая в основном поражает мужчин с отсутствием активности α -Gal A, развивается в раннем детстве и имеет тяжелые клинические проявления. Часто у пациентов имеется симптоматика поражения множества органов и систем, включая акропарестезии, гипогидроз, ангиокератомы, помутнение роговицы, потерю слуха и прогрессирование до почечной недостаточности, сердечно-сосудистых заболеваний и инсульта.^[4,5] БФ также

*Автор для направления корреспонденции: Хан-Вук Ю, отделение педиатрии, Детская больница Медицинского центра Асан, 88 Олимпик-ро 43-гил, Сонгпа-гу, Сеул 05505, Корея (e-mail: hwyoo@amc.seoul.kr).

Авторское право © 2022 Автор (авторы). Опубликовано компанией «Уолтерс Клувер Хэлс, Инк.»

Настоящая статья размещена в открытом доступе и распространяется на условиях лицензии Creative Commons «С указанием авторства» 4.0 (CCBY), которая разрешает неограниченное использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии надлежащего указания оригинальной работы.

Пример цитирования настоящей статьи: Хан С, Ли БХ, Ким В-Ш, Ким Д-С, Чен ЧК, Ли ЧХ, Чой Ю, Чой Дж-Х, Ким ДжХ, Ю Х-В. Многоцентровое открытое исследование фазы II для оценки безопасности и эффективности ISU303 (агалсидазы бета) у пациентов с болезнью Фабри. Медицина 2022;101:37(е30345).

Получено: 2 марта 2022 г. / Получено в окончательном виде: 20 июня 2022 г. / Принято к публикации: 22 июня 2022 г.

<http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000030345>

встречается у женщин в классической или неклассической формах.^[9] Для неклассической формы БФ характерны позднее начало и относительно благоприятный фенотип, что связано со снижением с некоторым сохранением активности α -Gal A.^[2,8]

Ферментная заместительная терапия (ФЗТ) рекомбинантным человеческим α -Gal A значительно уменьшает накопление Gb3/Iyso-Gb3 и улучшает клинические исходы БФ.^[9,10] Для лечения одобрены два препарата: агалсидаза альфа (Реплагал®; «Шайер Хьюман Дженетикс Терапис АБ», Дандерид, Швеция) и агалсидаза бета (Фабразим®; «Джензайм Корпорейшн», Кембридж, Массачусетс). Эффективность и безопасность ФЗТ были подтверждены многочисленными исследованиями.^[11] Кроме того, фармакологический шаперон мигаластат (Галафолд®; «Амикус Терапевтикс», Крэнбери, Нью-Джерси) также изучался для применения у пациентов с БФ с восприимчивыми мутациями.^[12] Однако эти препараты все еще требуют определения оптимального времени начала лечения, дозы, терапевтических целей и, кроме того, имеют высокую стоимость.

Другая форма агалсидазы бета, ISU303, недавно была разработана «ИСУ Абксис» (Соннам, Корея). ISU303 производится по технологии рекомбинантной ДНК в клеточной линии яичников китайского хомяка (СНО) таким же образом, как и Фабразим®.^[13] Оба фермента имеют почти идентичные структуры, которые представляют собой гликопротеины, содержащие остатки сиаловой кислоты и маннозо-6-фосфата. Они связывают рецептор манноза-6-фосфата и активируют один и тот же сигнальный путь, а потому имеют сходные физико-химические, биологические и фармацевтические свойства.^[14] Клиническое исследование фазы I с участием 18 здоровых испытуемых подтвердило хорошую переносимость и безопасность ISU303.^[15] В этом исследовании мы приводим результаты клинического исследования фазы II для оценки эффективности и безопасности ISU303 у 10 корейских пациентов с БФ.

2. Методы

2.1. Дизайн исследования

Это многоцентровое открытое исследование фазы II было проведено для оценки эффективности, безопасности и фармакокинетики (ФК) ISU303 у пациентов с БФ. Критерии включения в исследование были следующие: диагноз БФ, подтвержденный анализом активности α -Gal A или мутации гена G4A; возраст > 16 лет; наличие более одного симптома, вызванного БФ. Критерии исключения: заместительная почечная терапия или трансплантация почки; гиперчувствительность к агалсидазе бета; критическое заболевание, не связанное с БФ; беременность или грудное вскармливание; лечение исследуемым препаратом в течение 30 дней до включения. Исследуемый препарат ISU303 представляет собой рекомбинантную человеческую α -галактозидазу, полученную из линии клеток СНО с использованием технологии рекомбинантной ДНК. Структурные, физико-химические и биологические характеристики ISU303 аналогичны агалсидазе бета (Фабразим®), одобренной Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США в 2003 году. В ходе клинического исследования фазы I изначальную дозу ISU303 1 мг/кг постепенно увеличивали, что позволило подтвердить его безопасность и переносимость. От всех пациентов было получено письменное информированное согласие. Подходящим по критериям пациентам, независимо от времени приема пищи, вводили ISU303 в дозе 1 мг/кг путем внутривенной инфузии каждые 2 недели в течение 6 месяцев. ISU303 восстанавливали в 500 мл физиологического раствора и затем вводили со скоростью 15 мг/ч в течение 4-6 часов. Это исследование было одобрено экспертными советами организации (ЭСО) каждой больницы (Медицинский центр Асан, ЭСО № 2012-0079; Медицинский колледж Университета Кён Хи, ЭСО № КМС IRB 1203-04; Больница Янсан Пусанского национального университета, ЭСО № 02-2012-004; Медицинский центр Университета Ханьян, ЭСО № НУН 2012-02-013) и проводилось в соответствии с принципами Надлежащей клинической практики и в соответствии с принципами Хельсинкской декларации.

2.2. Оценки эффективности

В исследовании было запланировано 14 посещений: скрининг (посещение 0), введение препарата (посещения 1-12, каждые 2 недели; недели 0-22) и посещение для завершения исследования (неделя 24).

Первичную эффективность оценивали по тому, достигался ли установленный уровень Gb3 в плазме крови и поддерживался ли он в пределах нормы или меньше на 22-й неделе. Вторичные показатели эффективности включали изменения в других биомаркерах (моча Gb3, Iyso-Gb3) и клинических исходах (функция сердца и почек, боль и качество жизни) от исходного уровня до 22 недели. Измерение Gb3 и Iyso-Gb3 проводили с использованием валидированного метода жидкостной хроматографии-тандемной масс-спектрометрии. Также были проведены эхокардиография и анализ суточной мочи. Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали с помощью уравнения СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration - Сотрудничество в области эпидемиологии хронических заболеваний почек). Интенсивность боли измеряли с помощью краткого опросника оценки боли Мак-Гилла. Качество жизни оценивали с помощью опросника SF-36 и дневника симптомов пациента.

2.3. Оценки безопасности

При каждом посещении проводилась оценка безопасности, включая нежелательные явления, основные показатели жизнедеятельности, физикальный осмотр и лабораторные анализы (общий и биохимический анализы сыворотки крови, анализ мочи). ПЛА и нейтрализующую активность измеряли на неделях 0, 4, 10, 16 и 22. Для скрининга ПЛА (иммуноглобулин G) в сыворотке крови пациентов с БФ использовали иммуноферментные планшеты с покрытием агалсидазой бета (Фабразим, «Санофи Джензайм», Кембридж, Массачусетс), как описано ранее.^[15] Для оценки нейтрализующей активности был проведен тест на сывороточное ингибирование α -Gal. Этот анализ основан на гидролизе субстрата 4-метилумбеллиферил- α -D-галактопи-ранозид («Сигма», Сент-Луис, Миссури) до 4-метилумбеллиферона, согласно ранее представленному описанию с небольшими изменениями.^[16]

2.4. Фармакокинетика

Для анализа ФК образцы крови отбирали перед введением (0 часов), через 1, 3, 5 часов во время инфузии и через 6, 6,5, 7, 8, 10 часов после начала инфузии. Анализ кривой зависимости концентрации и времени в крови проводился с использованием линейных и логарифмически-линейных моделей. ФК ISU303 определяли методом некомпартментарного анализа с использованием программы Phoenix WinNonlin версии 6.3 («Фарсайт», Калифорния, США). Были рассчитаны следующие параметры ФК: площадь под кривой от времени введения дозы до последней измеряемой концентрации (AUC_{last}), максимальная концентрация препарата (C_{max}), время достижения C_{max} , период полувыведения и клиренс в сыворотке крови. Кроме того, значения C_{max} и AUC_{last} были скорректированы с учетом дозы по сравнению с результатами ФК клинического исследования фазы I.^[15]

2.5. Статистический анализ

Описательная статистика представлена в виде средних значений \pm стандартное отклонение. Для оценки параметров использовался критерий знаковых рангов Уилкоксона. Все тесты были двусторонними, значение $P < 0,05$ (95% достоверности) считалось статистически значимым. Анализы проводились с помощью SPSS версии 27.0.

3. Результаты

10 корейских пациентов с БФ были зачислены в 4 исследовательских центра в Южной Корее. Все пациенты были оценены по первичным конечным точкам по крайней мере один раз и включены в группу анализа эффективности и безопасности. Однако только 9 пациентов завершили все процедуры исследования, поскольку 1 пациентка была исключена из-за неожиданной беременности. Анализ эффективности был проведен в модифицированной популяции начавших лечение пациентов (МПЛП) и совокупности пациентов без нарушений протокола (ПП) (Рис. 1). Ниже представлены результаты с использованием данных анализа группы МПЛП.

3.1. Исходные характеристики пациентов

В таблице 1 представлены демографические и исходные характеристики. Из 10 пациентов с БФ 7 были мужского пола, 3 - женского. Средний возраст на момент начала лечения составлял 33 ± 12 лет (диапазон 21-56), а средний возраст на момент постановки диагноза

составлял 29 ± 13 лет (диапазон 16–53). Восемь пациентов ранее получали ФЗТ препаратом Фабразим® в течение $4,6 \pm 3,2$ лет (диапазон 1–9). Другим 2 пациентам был поставлен новый диагноз, и



Рисунок 1. Ход проведения исследования.

они начали лечение препаратом ISU303. У всех пациентов были выявлены мутации гена GLA. с.1235_1236del (p.Thr412Serfs*38) и с.861G>A (p.Trp287*) были повторно обнаружены у 2 пациентов соответственно. У девяти пациентов было подтверждено снижение активности α -Gal A в лейкоцитах или плазме, тогда как у оставшейся 1 пациентки (пациент № 10) измерение не проводилось. Классические фенотипы у 8 пациентов (7 мужчин, 1 женщина) имели раннее начало и характеризовались полиорганным поражением (пациенты № 1–4 и 6–9). Как правило, у пациентов с раннего детства имелись невропатическая боль и признаки дисфункции вегетативной нервной системы, такие как акропарестезия и гипогидроз, которые прогрессировали до полиорганного поражения, включая сердце (гипертрофия левого желудочка и аритмии) и почки (протеинурия и снижение скорости клубочковой фильтрации). Случаи с неклассическим фенотипом у 2 женщин (пациенток № 5 и 10) имели позднее начало и менее тяжелые клинические проявления. В целом наиболее распространенными симптомами были акропарестезия (9/10 пациентов) и гипогидроз (8/10 пациентов), связанные с поражением нервной системы. Гипертрофия левого желудочка наблюдалась у 4 пациентов, а явная протеинурия была обнаружена у 5 пациентов. В начале лечения среднее значение Gb3 в плазме составляло $8,1 \pm 1,6$ мкг/мл (норма - <9,9), а уровень Gb3 в моче составлял $1,4 \pm 2,4$ мкг/мг Сг. (норма - <0,9). Среднее значение lyso-Gb3 составило $20,02 \pm 14,29$ нг/мл в плазме (норма - <1,74), в то время как lyso-Gb3 в моче не был обнаружен (норма - не обнаружено) ни у одного из пациентов.

3.2. Эффективность ISU303

3.2.1. Уровень Gb3 в плазме. Первичной конечной точкой в нашем исследовании было достижение нормального диапазона Gb3 в плазме крови через 22 недели лечения ISU303. Среднее значение Gb3 в плазме крови на исходном уровне составляло $8,1 \pm 1,6$ мкг/мл (диапазон 6,00–11,0); оно значительно снизилось до $4,09 \pm 1,36$ мкг/мл (диапазон 2,20–6,00) после 22 недель лечения ($P = 0,005$). 95% доверительный интервал для среднего значения Gb3 в плазме составил 3,21 и 5,06 мкг/мл (Таблица 2). Этот результат был в нормальном диапазоне (ниже 9,9 мкг/мл), что подтвердило эффективность ISU303 (Рис. 2). Кроме того, среднее значение Gb3 в плазме крови составляло $8,33 \pm 1,51$ мкг/мл (диапазон 7,10–11,0) на исходном уровне и снизилось до $4,26 \pm 1,33$ мкг/мл (диапазон 2,20–6,00) на 22 неделе в группе анализа ПП ($P = 0,008$).

3.2.2. Уровень Gb3 в моче, lyso-Gb3 в плазме и моче. На фоне лечения средний уровень Gb3 в моче снизился с $1,38 \pm 2,44$ мкг/мг Сг. (диапазон 0,05–7,37) до $0,27 \pm 0,52$ мкг/мг Сг. (диапазон 0,02–1,72), что соответствует нормальному диапазону - ниже 0,90 мкг/мг Сг. ($P = 0,11$). Средний уровень lyso-Gb3 в плазме снизился с $20,02 \pm 14,29$ мкг/мл (диапазон 0,00–46,66) на исходном уровне до $18,03 \pm 16,13$ мкг/мл (диапазон 0,00–54,32) на 22-й неделе ($P = 0,13$). Также не было отмечено статистически значимых изменений в содержании lyso-Gb3 в моче. Среднее значение составило $0,00 \pm 0,00$ мкг/мг Сг. в исходном

состоянии и $0,88 \pm 2,78$ мкг/мг Сг. (диапазон 0,00–8,80) на 22-й неделе ($P = 1,00$) (Таблица 3).

3.2.3. Функция сердца. Функция сердца оценивалась с помощью эхокардиографии. Результаты эхокардиографии представлены в Таблице 4. С исходного уровня до недели 22 статистически значимых изменений индекса массы левого желудочка (ИМЛЖ) и толщины задней стенки левого желудочка не наблюдалось. Среднее значение ИМЛЖ составило $107,66 \pm 63,31$ г/м² (диапазон 52,68–275,10), а затем осталось неизменным на уровне $111,66 \pm 61,74$ г/м² (диапазон 48,44–265,40) после 22 недель лечения ($P = 0,63$). Толщина задней стенки левого желудочка в результате лечения также не изменилась. Среднее значение ТЗСЛЖД составило $11,85 \pm 6,00$ мм (диапазон 8,00–7,00) в исходном состоянии, которое не было существенно изменено до $11,77 \pm 5,27$ мм (диапазон 8,00–26,00) на 22 неделе ($P = 0,63$).

3.2.4. Функция почек. Измеряли суточную экскрецию белка с мочой и оцененную скорость клубочковой фильтрации (оСКФ) (Таблица 5). Исходно протеинурия наблюдалась у 5 пациентов, без статистически значимых различий в зависимости от лечения. Среднее значение составило $419,67 \pm 651,18$ мг/сут (диапазон 32,60–2029,70) на исходном уровне и $576,81 \pm 894,98$ мг/сут (диапазон 32,60–2029,70) на 22-й неделе ($P = 0,49$). Среднее значение оСКФ имело тенденцию к увеличению с $107,00 \pm 28,42$ мл/мин/1,73 м² (диапазон 68,00–159,00) до $116,33 \pm 29,77$ мл/мин/1,73 м² (диапазон 77,00–163,00) без значимости ($P = 0,34$).

3.2.5. Интенсивность боли и качество жизни. Оценки боли и связанного с ней качества жизни при БФ описаны в Таблице 6. Результаты обследования с помощью краткой формы оценки боли Мак-Гилла, дневника симптомов пациента и оценки по шкале SF-36 не выявили значимых изменений после лечения. Что касается тяжести боли, средний общий балл краткой формы оценки боли Мак-Гилла снизился с $13,10 \pm 11,48$ (диапазон 0,00–40,00) на исходном уровне до $9,80 \pm 7,58$ (диапазон 0,00–28,00) на 22-й неделе ($P = 0,19$). Оценки по дневнику симптомов пациента также снизились с $7,70 \pm 4,62$ (диапазон 0,00–15,00) до $7,30 \pm 4,11$ (диапазон 0,00–13,00) ($P = 0,63$). Эти результаты свидетельствуют о том, что на фоне лечения у пациентов имеется тенденция к уменьшению выраженности боли. Однако качество жизни пациентов, использовавших шкалу SF-36, было неизменным. Средний общий балл составил $60,59 \pm 16,57$ (диапазон 35,43–88,57) на исходном уровне и $60,93 \pm 18,42$ (диапазон 31,86–88,57) на 22-й неделе ($P = 0,84$).

3.3. Безопасность

Серьезных нежелательных явлений в данном исследовании зарегистрировано не было. Также не возникло никаких нежелательных явлений, которые могли бы привести к прекращению лечения. У девяти пациентов наблюдались нежелательные явления, в общей сложности в 43 случаях (Таблица 7). Среди зарегистрированных нежелательных явлений в 10 случаях у 4 пациентов они были связаны с лекарственным препаратом (40%). Наиболее частыми были общие расстройства, включая прехию и озноб, а также расстройства нервной системы. Все события имели легкую или умеренную степень тяжести.

У 5 из 10 пациентов исходно уже были антитела к препарату (ПЛА), в трех случаях с нейтрализующей активностью. Во время лечения появление ПЛА без нейтрализующей активности наблюдалось у 1 пациента на неделе 10 (Таблица 8). ПЛА без нейтрализующей активности, по-видимому, не оказывали существенного влияния на безопасность и эффективность ISU303.

3.4. Фармакокинетика ISU303

Результаты анализа ФК ISU303 представлены в Таблице 9. После однократной внутривенной инфузии ISU303 в дозе 1 мг/кг в дозе 15 мг/ч среднее значение C_{max} составило $290,5 \pm 128,1$ мЕд/мл (диапазон 171,5–601,3), а медиана времени до достижения C_{max} составила 5 часов (диапазон 1–8). Среднее значение AUC_{last}, сывороточный клиренс и период полувыведения составили $1048,6 \pm 569,1$ ч·мЕд/мл, $77,5 \pm 17,9$ мл/ч/кг и $1,13 \pm 0,34$ ч соответственно. Однако у 2 из 3 пациентов, у которых уже имелись ПЛА с нейтрализующей активностью на

Таблица 1

Демографические данные пациентов и исходные характеристики (n = 10).

№	Пол	Возраст (лет)	Рост (см)	Масса тела (кг)	Возраст на момент постановки диагноза (лет)	Генотип	Активность α-Gal A (нмоль/ч/мг)	Клинические симптомы	ФЗТ в анамнезе	Продолжительность ФЗТ (лет)	Уровень				
											Уровень Gb3 в плазме (мкг/мл)	Gb3 в моче (мкг/мг Cr.)	ИМЛЖ (г/м ²)	Протеинурия (мг/сут)	oСКФ (мл/мин/1,73 м ²)
1	М	49	171,1	67,5	46	c.966C>G (p.Asp322Glu)	Лейкоциты 0,72	ГЛЖ, блокада правой ножки пучка Гиса, акропарестезия, гипогидроз, непереносимость тепла, псориаз, помутнение роговицы, шум в ушах, потеря слуха, вестибулярное головокружение	Фабразим	3	11	0,09	275,1	90	94
2	М	28	165,9	78,4	19	c.1235_1236del (p.Thr412Serfs*38)	Плазма 0	ГЛЖ, брадикардия, АВ-блокада 1-й степени, протеинурия, акропарестезия, гипогидроз, непереносимость тепла, ангиокератома, катаракта, шум в ушах	Фабразим	9	7,2	0,33	127,3	2029,7	90
3	М	23	176,6	61,6	16	c.1235_1236del (p.Thr412Serfs*38)	Лейкоциты 0	Брадикардия, WPW-синдром, акропарестезия, гипогидроз, непереносимость тепла, воронковидная кератопатия, близорукость с астигматизмом, шум в ушах	Фабразим	7	7,5	0,13	92,11	60	121
4	М	21	174,4	63	16	c.426C>G (p.Cysl42Trp)	Лейкоциты 0	Брадикардия, акропарестезия, гипогидроз, ангиокератома, близорукость	Фабразим	5	7,5	0,1	80,2	110,1	134
5	Ж	44	154,7	74,2	44	c.928C>G (p.Leu31OVal)	Лейкоциты 31,6	Протеинурия, акропарестезия, гипогидроз, ангиокератома, потеря слуха	-	0	7,8	0,05	81,5	32,6	94
6	М	26	168	60	24	c.861G>A (p.Trp287')	Лейкоциты 3	Акропарестезия, гипогидроз	Фабразим	1	10,8	7,37	76,5	52	109
7	М	23	167	56	21	c.861G>A (p.Trp287')	Лейкоциты 2,4	Протеинурия, акропарестезия, гипогидроз	Фабразим	1	8,5	4,09	645,5	235	159
8	М	32	172	74,9	24	c.982G>A (p.Gly328Arg)	Плазма 0,01	ГЛЖ, протеинурия	Фабразим	7	7,1	0,54	104,4	1123,2	74
9	Ж	28	161,2	49,4	27	c.676T>G (p.Trp226Gly)	Плазма 0,12	Протеинурия, акропарестезия, гипогидроз	-	0	6	1,08	52,7	286	127
10	Ж	56	165,8	71,9	53	c.611-11T>A	Н/Д	ГЛЖ, фибрилляция предсердий, протеинурия, акропарестезия, помутнение роговицы	Фабразим	1	7,6	0,06	121,4	178,1	68

Нормальный диапазон активности α-Gal A в лейкоцитах > 37 нмоль/ч/мг; в плазме > 4 ммоль/ч/мг. ГЛЖ (гипертрофия левого желудочка) определялась как ИМЛЖ (индекс массы левого желудочка) > 95 г/м² у женщин и >115 г/м² у мужчин. Протеинурия определялась как уровень белка в моче >150 мг/сут. pСКФ = расчетная скорость клубочковой фильтрации, ФЗТ = ферментная заместительная терапия, Gb3 = глоботриаозилцерамид, Н/Д = нет данных, WPW = синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта.

Таблица 2

Уровень Gb3 в плазме (мкг/мл).

Посещение	n	Среднее ± СО	Изменение*	Значение P
Исходный уровень	10	8,10 ± 1,60		
4 нед.	10	3,39 ± 0,67	-4,71 ± 1,51	0,005
10 нед.	9	3,56 ± 0,91	-4,78 ± 1,53	0,008
16 нед.	9	3,63 ± 0,62	-4,70 ± 1,68	0,008
22 нед.	10	4,09 ± 1,36	-4,01 ± 1,29	0,005

Gb3 = глоботриаозилцерамид.

* Изменение значения через 22 нед. по сравнению с исходным уровнем.

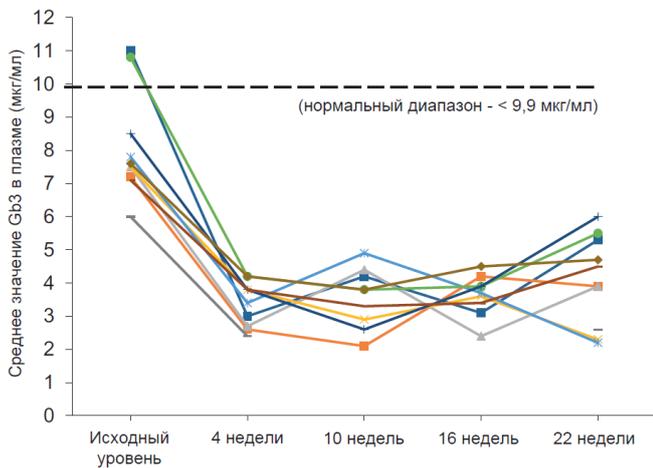


Рисунок 2. Изменение уровня Gb3 в плазме в динамике. Индивидуальные данные пациента и диапазон нормы (n = 10). Gb3 = глоботриаозилцерамид.

исходном уровне, наблюдались совершенно иные паттерны ФК. Так, у одного пациента (пациент № 6) не наблюдалось увеличения концентрации препарата во время инфузии; увеличение было отмечено только через 8 часов. У другого пациента (пациент № 7) имелось 2 пиковых значения концентрации через 8 и 10 часов после инфузии.

4. Обсуждение

В настоящей работе отражены результаты многоцентрового открытого исследования фазы II по оценке эффективности и безопасности ISU303 у пациентов с БФ. Лечение ISU303 статистически значимо снижало уровень Gb3 в плазме крови и сопровождалось переносимыми нежелательными явлениями в течение периода наблюдения. Кроме того, препарат стабилизировал прогрессирование заболевания в отношении функции сердца и почек, и выраженности болевого синдрома.

В ходе первичного анализа эффективности авторы попытались определить, снижал ли ISU303 уровень Gb3 в плазме крови во время лечения. По результатам наблюдалось статистически значимое снижение уровня Gb3 в плазме крови как в группах анализа МПЛП, так и ПП (P < 0,01). У всех пациентов уровень Gb3 в плазме крови достиг нормального значения на 4-й неделе и стабилизировался на 22-й неделе. Этот результат продемонстрировал эффективность ISU303 и как минимум аналогичную эффективность предыдущей ФЗТ.

Из-за небольшого числа пациентов с редкими заболеваниями в исследуемую популяцию вошли 8 пациентов, которые были переведены с предыдущей ФЗТ (Фабразим®), и 2 пациента, не получавших лечение. Независимо от статуса предыдущего лечения, было доказано, что общая эффективность ISU303 снижает уровень Gb3 в плазме крови у пациентов с БФ, как описано выше. Во время лечения не наблюдалось статистически значимых различий в уровне Gb3 в плазме крови между подгруппой пациентов, сменивших терапию, и подгруппой, ранее не получавших лечения. В группе смены терапии средний исходный уровень Gb3 в плазме крови составил 8,40 ± 1,60 мкг/мл (диапазон 7,10–11,00) и статистически значимо снизился до 4,51 ± 1,16 мкг/мл (диапазон 2,30–6,00) на 22-й неделе (P = 0,012). Среднее содержание Gb3 в плазме крови в группе,

Уровень Gb3 в моче, lyso-Gb3 в плазме и моче.

	n	Среднее ± СО			Значение P
		Исходный уровень	22 нед.	Изменение*	
Уровень Gb3 в моче (мкг/мг Cr.) (нормальный диапазон - <0,9)	10	1,38 ± 2,44	0,27 ± 0,52	-1,12 ± 1,98	0,017
Уровень lyso-Gb3 в плазме (мкг/мл) (нормальный диапазон - <1,74)	10	20,02 ± 14,29	18,03 ± 16,13	-1,99 ± 4,05	0,128
Уровень lyso-Gb3 в моче (мкг/мг Cr.) (нормальный диапазон - не обнаружено)	10	0,00 ± 0,00	0,88 ± 2,78	0,88 ± 2,78	1,00

Gb3 = глоботриаозилцерамид.

*Изменение значения через 22 нед. по сравнению с исходным уровнем.

Таблица 4

Эхокардиографические измерения.

	n	Среднее ± СО			Значение P
		Исходный уровень	22 нед.	Изменение*	
ВРЛЖ (мм)	10	46,98 ± 8,70	48,99 ± 4,61	2,02 ± 9,10	0,945
ТЗСЛЖд (мм)	10	11,85 ± 6,00	11,77 ± 5,27	-0,99 ± 2,18	0,625
ТМЖПд (мм)	10	9,93 ± 4,68	9,66 ± 4,70	-0,27 ± 1,65	0,906
ИМЛЖ (г/м ²)	10	107,66 ± 63,31	111,66 ± 61,74	4,00 ± 13,44	0,625
ФВЛЖ (%)	10	67,22 ± 6,06	68,20 ± 6,00	0,98 ± 6,40	0,555

ТМЖПд = толщина межжелудочковой перегородки в диастолу, ФВЛЖ = фракция выброса левого желудочка, ВРЛЖ = внутренний размер левого желудочка, ИМЛЖ = индекс массы левого желудочка, ТЗСЛЖд = толщина задней стенки левого желудочка в диастолу.

*Изменение значения через 22 нед. по сравнению с исходным уровнем.

Таблица 5

Исследование функции почек.

	n	Среднее ± СО			Значение P
		Исходный уровень	22 нед.	Изменение*	
Протеинурия (мг/сутки)	10	419,67 ± 651,18	576,81 ± 984,98	157,14 ± 379,45	0,492
рСКФ (мл/мин/1,73м ²)	10	107,00 ± 28,42	116,33 ± 29,77	5,00 ± 16,78	0,344

рСКФ = расчетная скорость клубочковой фильтрации.

*Изменение значения через 22 нед. по сравнению с исходным уровнем.

ранее не получавшей лечения, составило 6,90 ± 1,27 мкг/мл (диапазон 6,00–7,80) на исходном уровне и 2,40 ± 0,28 мкг/мл (диапазон 2,20–2,60) на 22-й неделе (P = 0,180).

Что касается других параметров эффективности, средний уровень Gb3 в моче снизился до нормального уровня через 22 недели лечения (P = 0,17). Lyso-Gb3 также имел тенденцию к снижению уровня в плазме (P = 0,13). Lyso-Gb3 в моче не обнаруживался у всех пациентов в начале исследования. Однако только у 1 пациентки, вышедшей из исследования из-за беременности, на 22-й неделе было обнаружено 0,88 ± 2,78 мкг/мг Cr lyso-Gb3 в моче. Это может быть объяснено тем фактом, что физиологический стресс, такой как беременность, временно усугубляет тяжесть заболевания при БФ. Недавние исследования показали, что lyso-Gb3 тесно связан с тяжестью заболевания и может быть полезным диагностическим маркером при БФ. Уровни lyso-Gb3 в плазме и моче был статистически значимо повышены у пациентов с симптомами БФ.^[12,18] ФЗТ также значительно снизила уровень lyso-Gb3 в плазме, но ее влияние на уровень lyso-Gb3 в моче все еще обсуждается.^[19,21]

Таблица 3

Таблица 6

Боль и качество жизни.

	n	Среднее ± СО			Изменение*	Значение P
		Исходный уровень	22 нед.			
Краткая форма Мак-Гилла	10	13,10 ± 11,48	9,80 ± 7,58	-3,30 ± 6,62	0,186	
Анкета оценки боли						
Дневник симптомов пациента	10	7,70 ± 4,62	7,30 ± 4,11	-0,40 ± 2,41	0,625	
Опросник о состоянии здоровья SF 36	10	60,59 ± 16,57	60,93 ± 18,42	0,34 ± 9,94	0,840	

*Изменение значения через 22 нед. по сравнению с исходным уровнем.

Таблица 7**Нежелательные лекарственные реакции.**

	ISU303 (n = 10)			
	n [случаи]			
	Легкая степень	Умеренная степень		
Общее количество нежелательных явлений	9 [43]			
Общее количество нежелательных лекарственных реакций	4 [10]			
Нарушения со стороны нервной системы	2 [3]			
Головокружение	1 [1]	-	-	1 [1]
Дисгевзия	1 [1]	1 [1]	-	-
Сонливость	1 [1]	-	-	1 [1]
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	1 [1]			
Рвота	1 [1]	1 [1]	-	-
Общие расстройства	2 [5]			
Пирексия	1 [4]	1 [4]	-	-
Озноб	1 [1]	1 [1]	-	-
Нарушения со стороны кожи	1 [1]			
Зуд	1 [1]	1 [1]	-	-

ФЗТ снижает выраженность клинических проявлений после снижения уровня Gb3 у пациентов с БФ.^[22] Клинический ответ на ФЗТ может отличаться в зависимости от тяжести заболевания и наличия поражения органов в начале лечения. В настоящем исследовании функция сердца и почек на фоне терапии ISU303 оставалась стабильной. У 4 из 10 пациентов уже имелась гипертрофия левого желудочка от легкой до тяжелой, о наличии которой судили по ИМЛЖ в начале исследования, и никаких статистически значимых изменений на 22-й неделе не наблюдалось (P = 0,63), как и в предыдущих исследованиях^[23, 24]. У пяти пациентов была обнаружена явная протеинурия, которая соответствовала норме или легкому нарушению функции почек по оценке рСКФ на исходном уровне. На 22-й неделе протеинурия и значения рСКФ не изменились статистически значимо. Ни у одного из пациентов не было зарегистрировано прогрессирования почечной дисфункции. Влияние агалсидазы бета на выраженность протеинурии и значения рСКФ варьировало в зависимости от наличия протеинурии на исходном уровне и стадий хронической болезни почек, которые могли либо не изменять, либо уменьшали наклон кривой снижения рСКФ.^[24, 25] Кроме того, качество жизни, связанное с болью, имело тенденцию к улучшению на протяжении исследования. Эти результаты согласуются с предыдущими исследованиями.^[26-28]

Ранее в клиническом исследовании фазы I с участием здоровых добровольцев были изучены безопасность и фармакокинетика ISU303. Препарат хорошо переносился в дозах до 1 мг/кг.^[15] В этом исследовании все пациенты получали ISU303 в дозе 1 мг/кг в виде внутривенной инфузии раз в две недели в течение 6 месяцев. Лечение переносилось без серьезных нежелательных явлений, как и в клиническом исследовании фазы I. Наиболее частой нежелательной лекарственной реакцией была пирексия у 1 пациента в 4 случаях. Также встречались сонливость, головокружение, дисгевзия, рвота, озноб и зуд у 1 пациента в 1 случае. Большинство случаев были легкими и излечимыми. Кроме того, только у 1 пациента после 10 недель лечения вновь появились ПЛА без нейтрализующей активности.

Период полувыведения и клиренс в этом исследовании составили 1,13 часа и 77,5 мл/ч/кг, что несколько ниже, чем у здоровых людей (1,46 часа и 80,4 мл/ч/кг соответственно). Это несоответствие,

Таблица 8**Противолекарственные антитела.**

	Исходный уровень	ISU303 (n = 10)			
		4 нед.	10 нед.	16 нед.	22 нед.
Образование антител (нейтрализующие антитела)	5 (3)	5 (3)	6 (3)	6 (3)	6 (3)

Таблица 9**Фармакокинетические параметры.**

	ISU303 1 мг/кг					
	C _{max} (мЕд/мл)	T _{max} (ч)	AUC _{last} (ч·мЕд/мл)	CL (мл/ч/кг)	t _{1/2} (ч)	
n	10	10	10	8*	8*	
среднее	290,5	4,6	1048,6	77,5	1,13	
СО	128,1	1,9	569,1	17,9	0,34	
мин.	171,5	1,0	472,5	51,9	0,92	
медиан						
a	238,7	5,0	941,5	74,1	1,02	
макс.	601,3	8,0	2530,5	104,1	1,96	

AUC_{last} = площадь под кривой от момента введения дозы до последней измеряемой концентрации, C_{max} = максимальная концентрация препарата, CL = сывороточный клиренс, БФ = болезнь Фабри, T_{max} = время достижения C_{max}, t_{1/2} = период полувыведения.

* ФК параметры не рассчитывались у 2 пациентов с нейтрализующими ПЛА (пациент № 6 и 7).

вероятно, было связано с состоянием функции почек у пациентов с БФ. Однако эти различия не были клинически значимыми. Что касается ФК анализа, концентрация ISU303 в плазме постоянно увеличивалась в течение периода инфузии. ФК профиль ISU303 был подобен таковому у здоровых людей с небольшими отличиями. Средние значения C_{max} и AUC_{last} были выше, чем у здоровых добровольцев (290,5 мЕд/мл в сравнении с 195,9 мЕд/мл, 1048,6 ч*мЕд/мл в сравнении с 940,0 ч*мЕд/мл соответственно).

Интересно, что нейтрализующие ПЛА могут влиять на ФК ISU303. У двух пациентов, ранее проходивших ФЗТ с использованием препарата Фабразим® и имеющих нейтрализующие антитела, наблюдалось замедленное увеличение концентрации в плазме и увеличение времени достижения максимальной концентрации ISU303. Эти различия могут быть обусловлены взаимодействием с ПЛА или индивидуальными различиями в органном и внутриклеточном метаболизме. Кроме того, нейтрализующие ПЛА обладали ингибирующей функцией посредством прямого связывания агалсидазы бета или модулирования ее сигнального пути, что, вероятно, приводило к неблагоприятному влиянию на ФК и эффективность.^[29] Предыдущие исследования показали, что типы и дозы ФЗТ например, агалсидаза альфа и агалсидаза бета) имели разные риски и влияние на развитие ПЛА при БФ.^[30] Клиническое значение ПЛА при БФ все еще находится в стадии изучения. В этом клиническом исследовании значительного влияния ПЛА на первичную эффективность ISU303 не наблюдалось.

Это исследование имеет ряд ограничений. Выборка пациентов была небольшой, а соотношение полов неравномерным. Большинство пациентов ранее уже получали ФЗТ с помощью препарата Фабразим®, и только 2 пациентки ранее не получали лечения. Период исследования был относительно коротким. В будущие исследования необходимо включать больше пациентов и планировать более длительный период изучения.

До настоящего времени ФЗТ, применяемая для лечения редких наследственных метаболических заболеваний, включая болезнь Фабри, Гоше и болезнь Помпе, была очень дорогой.^[31] Препарат, очень похожий и сравнимый с оригинальным биологическим лекарством, может снизить стоимость и улучшить доступность лечения для пациентов. Это одновременно позволило сэкономить на долгосрочных затратах на здравоохранение и облегчить разработку новых препаратов.^[32-33] Разработка ISU303 может обеспечить возможности лечения по более низкой цене для пациентов с БФ во многих странах. Больше пациентов с БФ могут выбрать лечение ISU303 клинически эквивалентным агалсидазе бета (Фабразим®), что может улучшить результаты лечения пациентов. Однако следует учитывать, что эти

альтернативные препараты часто сопровождаются опасностью нарушения патентных прав и снижением качества. Как только биоаналоги будут внедрены в практику, они должны подлежать тщательному мониторингу для обеспечения качества, безопасности и эффективности. [34]

5. Заключение

Это исследование показало, что применение ISU303 привело к нормализации уровня Gb3 в плазме и стабилизации клинических исходов, включая функцию почек и сердца и качество жизни. Кроме того, ISU303 хорошо переносился всеми участниками исследования. Таким образом, мы ожидаем, что ISU303 будет сравним с оригинальной агалсидазой бета и станет вариантом лечения пациентов с БФ.

Выражение благодарности

Мы благодарим пациентов за участие в этом исследовании.

Использованная литература

- [1] Desnick RJ, Brady R, Barranger J, et al. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med.* 2003; 138:338-46.
- [2] Scriver CR. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease.* 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001.
- [3] Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, et al. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA.* 1999; 281:249-54.
- [4] Zarate YA, Hopkin RJ. Fabry's disease. *Lancet.* 2008; 372:1427-35.
- [5] Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2010; 5:30.
- [6] Wilcox WR, Oliveira JP, Hopkin RJ, et al. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry Registry. *Mol Genet Metab.* 2008; 93:112-28.
- [7] Choi JH, Lee BH, Heo SH, et al. Clinical characteristics and mutation spectrum of GLA in Korean patients with Fabry disease by a nationwide survey: underdiagnosis of late-onset phenotype. *Medicine (Baltim).* 2017; 96: e7387.
- [8] Lee BH, Heo SH, Kim GH, et al. Mutations of the GLA gene in Korean patients with Fabry disease and frequency of the E66Q allele as a functional variant in Korean newborns. *J Hum Genet.* 2010; 55:512-7.
- [9] Schiffmann R, Murray GJ, Treco D, et al. Infusion of alpha-galactosidase A reduces tissue globotriaosylceramide storage in patients with Fabry disease. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000; 97:365-70.
- [10] Desnick RJ. Enzyme replacement therapy for Fabry disease: lessons from two alpha-galactosidase A orphan products and one FDA approval. *Expert Opin Biol Ther.* 2004; 4:1167-76.
- [11] Pisani A, Visciano B, Roux GD, et al. Enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: state of the art and review of the literature. *Mol Genet Metab.* 2012; 107:267-75.
- [12] Markham A. Migalastat: first global approval. *Drugs.* 2016; 76:1147-52.
- [13] Ioannou YA, Bishop DF, Desnick RJ. Overexpression of human alpha-galactosidase A results in its intracellular aggregation, crystallization in lysosomes, and selective secretion. *J Cell Biol.* 1992; 119:1137-50.
- [14] Eng CM, Banikazemi M, Gordon RE, et al. A phase 1/2 clinical trial of enzyme replacement in fabry disease: pharmacokinetic, substrate clearance, and safety studies. *Am J Hum Genet.* 2001; 68:711-22.
- [15] Kim CO, Oh ES, Park MS. First-in-human study with new recombinant agalsidase beta (ISU303) in healthy subjects. *J Clin Pharmacol.* 2014; 54:675-81.
- [16] Linthorst GE, Hollak CE, Donker-Koopman WE, et al. Enzyme therapy for Fabry disease: neutralizing antibodies toward agalsidase alpha and beta. *Kidney Int.* 2004; 66:1589-95.
- [17] Aerts JM, Groener JE, Kuiper S, et al. Elevated globotriaosylsphingosine is a hallmark of Fabry disease. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008; 105:2812-7.
- [18] Rombach SM, Dekker N, Bouwman MG, et al. Plasma globotriaosylsphingosine: diagnostic value and relation to clinical manifestations of Fabry disease. *Biochim Biophys Acta.* 2010; 1802:741-8.
- [19] van Breenen MJ, Rombach SM, Dekker N, et al. Reduction of elevated plasma globotriaosylsphingosine in patients with classic Fabry disease following enzyme replacement therapy. *Biochim Biophys Acta.* 2011; 1812:70-6.
- [20] Goker-Alpan O, Gambello MJ, Maegawa GH, et al. Reduction of plasma globotriaosylsphingosine levels after switching from agalsidase alfa to agalsidase beta as enzyme replacement therapy for fabry disease. *JIMD Rep.* 2016; 25:95-106.
- [21] Effraimidis G, Feldt-Rasmussen U, Rasmussen AK, et al. Globotriaosylsphingosine (lyso-Gb3) and analogues in plasma and urine of patients with Fabry disease and correlations with long-term treatment and genotypes in a nationwide female Danish cohort. *J Med Genet.* 2021; 58:692-700.
- [22] Germain DP, Arad M, Burlina A, et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in female patients with Fabry disease - a systematic literature review by a European panel of experts. *Mol Genet Metab.* 2019; 126:224-35.
- [23] Germain DP, Weidemann F, Abiose A, et al. Analysis of left ventricular mass in untreated men and in men treated with agalsidase-beta: data from the Fabry Registry. *Genet Med.* 2013; 15:958-65.
- [24] Kim JH, Lee BH, Hyang Cho J, et al. Long-term enzyme replacement therapy for Fabry disease: efficacy and unmet needs in cardiac and renal outcomes. *J Hum Genet.* 2016; 61:923-9.
- [25] Warnock DG, Ortiz A, Mauer M, et al. Renal outcomes of agalsidase beta treatment for Fabry disease: role of proteinuria and timing of treatment initiation. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27:1042-9.
- [26] Hiltz MJ, Brys M, Marthol H, et al. Enzyme replacement therapy improves function of C-, Adelta-, and Abeta-nerve fibers in Fabry neuropathy. *Neurology.* 2004; 62:1066-72.
- [27] Eto Y, Ohashi T, Utsunomiya Y, et al. Enzyme replacement therapy in Japanese Fabry disease patients: the results of a phase 2 bridging study. *J Inher Metab Dis.* 2005; 28:575-83.
- [28] Watt T, Burlina AP, Cazzorla C, et al. Agalsidase beta treatment is associated with improved quality of life in patients with Fabry disease: findings from the Fabry Registry. *Genet Med.* 2010; 12:703-12.
- [29] Heo SH, Kang E, Kim YM, et al. Fabry disease: characterization of the plasma proteome pre- and post-enzyme replacement therapy. *J Med Genet.* 2017; 54:771-80.
- [30] Lenders M, Brand E. Mechanisms of neutralizing anti-drug antibody formation and clinical relevance on therapeutic efficacy of enzyme replacement therapies in Fabry disease. *Drugs.* 2021; 81:1969-81.
- [31] Farhat F, Torres A, Park W, et al. The concept of biosimilars: from characterization to evolution—a narrative review. *Oncologist.* 2018; 23:346-52.
- [32] Dutta B, Huys I, Vulto AG, et al. Identifying key benefits in european off-patent biologics and biosimilar markets: it is not only about price! *BioDrugs.* 2020; 34:159-70.
- [33] McCamish M, Woollett G. Worldwide experience with biosimilar development. *MAbs.* 2011; 3:209-17.
- [34] Schellekens H. How similar do "biosimilars" need to be? *Nat Biotechnol.* 2004; 22:1357-9.