Erreurs innées du métabolisme de l'adulte

CA 293

Évaluation clinique de la gravité de la maladie chez les patients atteints de la maladie de Fabry traités par pégunigalsidase alfa : une analyse intégrée

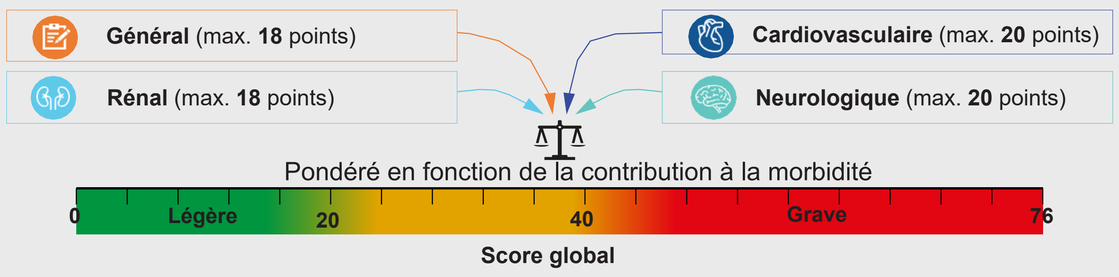
Derralynn Hughes,[1] Aleš Linhart,[2] Eric L. Wallace,[3] William R. Wilcox,[4] Chester B. Whitley,[5] Bojan Vujkovac,[6] Irene Koulinska,[7] Giovanni Piotti,[7] Raul Chertkoff,[8] Sari Alon,[8] Anat Sakov,[9] Antonio Pisani,[10] John A. Bernat[11]

[1]Lysosomal Disorders Unit, Royal Free London NHS Foundation Trust and University College London, Londres, R.-U. ; [2]Charles University and General University Hospital in Prague, Prague, République tchèque ; [3]The University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL, États-Unis ; [4]Department of Human Genetics, Emory University School of Medicine, Atlanta, GA, États-Unis ; [5]Advanced Therapies Program, M Health Fairview, University of Minnesota, Minneapolis, MN, États-Unis ; [6]Department of Internal Medicine, General Hospital Slovenj Gradec, Slovenj Gradec, Slovénie ; [7]Chiesi USA, Inc., Boston, MA, États-Unis ; [8]Protalix Biotherapeutics, Carmiel, Israël ; [9]DataSights, Haifa, Israël ; [10]Department of Public Health, Universita degli Studi di Napoli Federico II, Napoli, Italie ; [11]University of Iowa Health Care, Iowa City, IA, États-Unis

Introduction

- La pégunigalsidase alfa est un traitement enzymatique substitutif (TES) approuvé pour les adultes atteints de la maladie de Fabry (MF), avec des biomarqueurs et des bénéfices cliniques démontrés dans un programme d'essais cliniques portant sur plus de 140 patients[1–4]
  - Chez les patients naïfs de traitement, la pégunigalsidase alfa a entraîné une réduction de 68 % des inclusions rénales péritubulaires capillaires Gb3, une diminution des taux plasmatiques de lyso-Gb3 et a permis de maintenir un DFGe stable[2]
  - Parmi les patients qui sont passés d'un TES antérieur à la pégunigalsidase alfa, la plupart ont présenté une variation positive de leur pente médiane annualisée du DFGe ; en outre, les concentrations plasmatiques de lyso-Gb3 ont été réduites (antécédent d'agalsidase alfa) ou stables (antécédent d'agalsidase bêta)[3,4]
- Bien que la fonction rénale soit un critère d'évaluation principal de l'efficacité typique dans les essais sur la MF, l'indice de score de gravité de Mainz (Mainz Severity Score Index, MSSI) fournit des données évaluées par le médecin évaluant la gravité globale de la maladie, comprenant des facteurs au-delà de la fonction rénale[5]

Indice de score de sévérité de Mainz (Mainz Severity Score Index, MSSI)[5]
Sévérité de 24 signes et symptômes de la MF



Objectif

- Afin d'évaluer l'évolution clinique de la maladie en réponse au traitement par pégunigalsidase alfa, nous avons analysé la variation du score MSSI sur 24 mois à l'aide des données d'essais cliniques groupées provenant de patients naïfs de TES et de patients ayant déjà reçu un TES (passage d'un traitement à un autre)

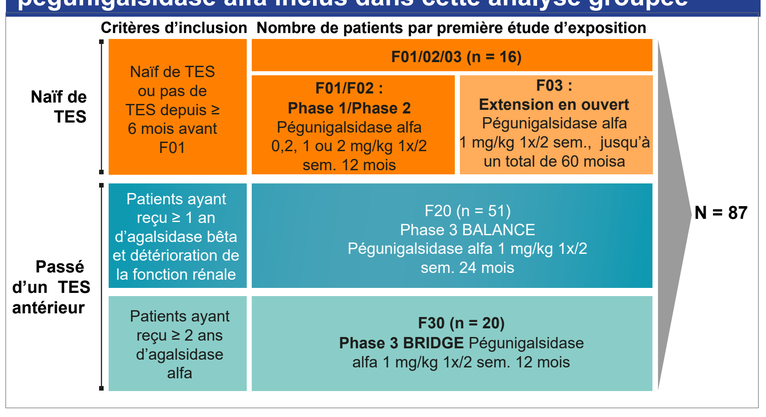
Principaux points à retenir

- **Les patients qui sont passés d'un autre TES antérieur à la pégunigalsidase alfa présentaient des scores MSSI légers/modérés stables, qui se sont maintenus pendant 12 mois, puis ont eu tendance à s'améliorer entre 12 et 24 mois**
- **Les patients naïfs de TES ont présenté une réduction de la gravité de la maladie lors du traitement par pégunigalsidase alfa dans les essais cliniques**
- **Dans cette étude, la plupart des patients présentaient des scores MSSI stables et 11 % (9/80) présentaient une amélioration dans une catégorie MSSI 12 mois après l'instauration du traitement par pégunigalsidase alfa**

Méthodes

- Les données du MSSI tirées de patients traités par pégunigalsidase alfa provenant de trois essais cliniques et d'une étude d'extension ont été évaluées et stratifiées en fonction du statut du TES antérieur (**Figure 1**) [1–4, 6]
- Les données ont été recueillies à l'entrée dans l'étude, puis tous les 6 mois pendant une durée maximale de 24 mois
- Étant donné que des scores MSSI plus élevés indiquent une maladie plus grave, un changement négatif indique une réduction de la gravité de la maladie
- La variation du score MSSI par domaine clinique (cardiovasculaire, neurologique, rénal et général) a également été évaluée

Figure 1. Aperçu des essais cliniques sur la pégunigalsidase alfa inclus dans cette analyse groupée



F01, NCT01678898; F02, NCT01769001; F03, NCT01981720; F20 BALANCE, NCT02795676; F30 BRIDGE, NCT03018730
Tous les patients de F01/F02 qui sont passés à F03 sont restés ou sont passés à 1 mg/kg 1x/2 sem

Résultats

- 87 patients ont été inclus dans cette analyse

Naïfs de TES n = 16	Changement de TES n = 71
9 hommes	41 hommes
3 AAM+	25 AAM+

- À l'entrée dans l'étude, la plupart des patients présentaient des scores MSSI globaux légers (< 20) ou modérés (≥ 20 – ≤ 40) (44,8 % [n = 39] et 50,6 % [n = 44], respectivement)
- Les proportions de patients ayant obtenu des scores MSSI légers ou modérés étaient similaires à l'entrée dans l'étude en fonction du statut du TES antérieur (**Figure 2**)
  - Seuls 4 patients (4,6 %) présentaient un score MSSI sévère (> 40) à l'entrée dans l'étude ; les 4 patients avaient changé de TES (alpha agalsidase antérieure [n = 1] ; agalsidase bêta antérieure [n = 3])
  - Parmi les patients présentant un score MSSI sévère, les anomalies les plus fréquentes à l'inclusion pour les domaines général, cardiovasculaire, neurologique et rénal étaient la cornée verticillée (4/4, 100 % ; 1 point) ; les anomalies à l'ECG (4/4, 100 % ; 2 points) ; la fatigue et une activité réduite (4/4, 100 % ; 1 point chacun) ; et dysfonctionnement tubulaire/FG faible ou clairance de la créatinine (3/4, 75 % ; 8 points), respectivement
- La proportion de patients atteints d'une maladie bénigne au Mois 12 du traitement par pégunigalsidase alfa par rapport à l'entrée dans l'étude a augmenté chez les patients naïfs de TES, tandis qu'elle est restée stable chez les patients ayant changé de TES (**Figure 3**)

Figure 2. Gravité de la maladie chez les patients naïfs de TES et chez les patients ayant changé de TES à l'entrée dans l'étude

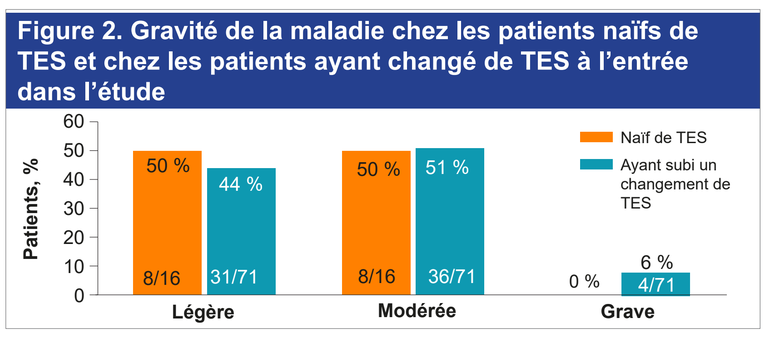
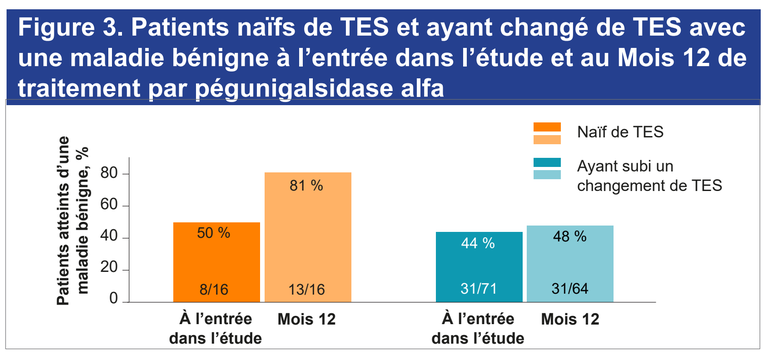
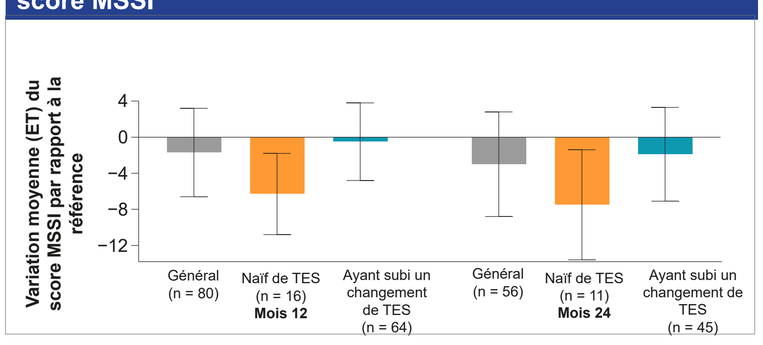


Figure 3. Patients naïfs de TES et ayant changé de TES avec une maladie bénigne à l'entrée dans l'étude et au Mois 12 de traitement par pégunigalsidase alfa



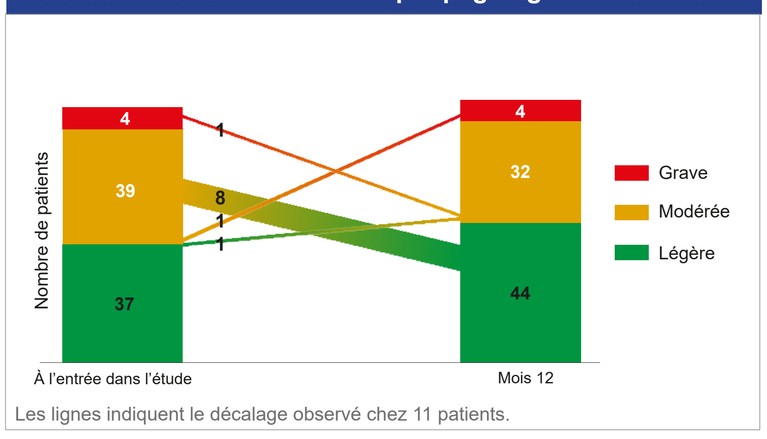
- La variation moyenne globale (ET) du score MSSI entre l'entrée dans l'étude (CFB) et le mois 12 était de -1,7 (4,9), montrant une tendance à la réduction de la gravité, avec une amélioration chez les patients naïfs de TES (-6,3 [4,5]) et une stabilité chez les patients ayant changé de TES (globalement : -0,5 [4,3] ; agalsidase bêta à la pégunigalsidase alfa : -0,3 [4,4] ; agalsidase alfa à pégunigalsidase alfa : -1.0 [4.2]) (**Figure 4**)
- Parmi les 56 patients ayant des données à 24 mois, une amélioration a été observée chez les patients naïfs de TES et chez les patients ayant changé de TES, avec un score moyen MSSI (ET) CFB de -7,5 (6,1) et -1,9 (5,2), respectivement (tous les patients ayant changé de TES avaient déjà reçu de l'agalsidase bêta)

Figure 4. Variation par rapport à l'entrée dans l'étude du score MSSI



- Au mois 12, la catégorie de gravité du MSSI est restée la même chez 69 patients et a changé chez 11 patients : 9/80 (11 %) se sont améliorés et 2/80 (2,5 %) se sont aggravés (**Figure 5**)

Figure 5. Variations de la catégorie de gravité de la maladie MSSI au mois 12 du traitement par pégunigalsidase alfaa



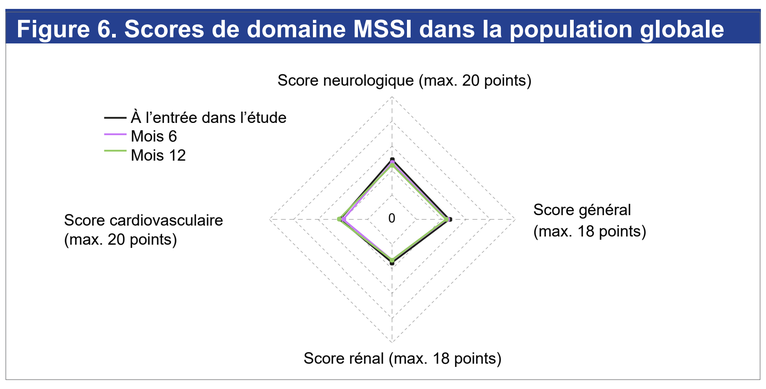
Les lignes indiquent le décalage observé chez 11 patients.

- Les deux patients présentant une aggravation de leur MSSI étaient des hommes atteints de la MF classique et étaient AAM+ à l'entrée dans l'étude
  - Chez les deux patients, les domaines général et rénal du MSSI sont restés inchangés, et les domaines cardiologique et neurologique se sont aggravés

Domaines du MSSI

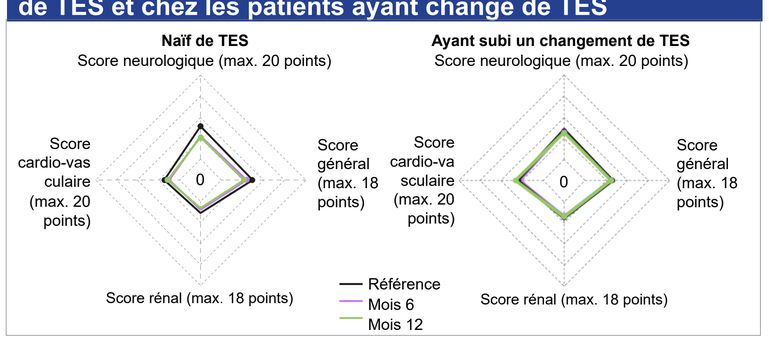
- Les domaines du MSSI ont montré une amélioration par rapport à l'entrée dans l'étude dès le mois 6 du traitement par pégunigalsidase alfa. La population globale intégrée est restée relativement stable jusqu'au mois 12 (**Figure 6**)

Figure 6. Scores de domaine MSSI dans la population globale



- Lorsqu'elle a été examinée en fonction de l'exposition antérieure à un TES, la cohorte de changement de TES est restée stable, tandis que les patients naïfs de TES présentaient des améliorations des scores MSSI au mois 6 et au mois 12 dans les quatre domaines (**Figure 7**)
  - Parmi les patients naïfs de TES, des améliorations plus importantes ont été observées dans les domaines général et neurologique, avec des CFB moyennes (ET) à 12 mois de -1,9 (2,2) et -2,6 (2,5), respectivement, par rapport aux CFB moyennes de -0,8 (1,5) pour le domaine cardiovasculaire et de -1,0 (1,8) pour le domaine rénal.

Figure 7. Scores de domaine MSSI chez les patients naïfs de TES et chez les patients ayant changé de TES



Reconnaissance et financement : les auteurs remercient les patients et leurs familles pour leur participation au programme d'essais cliniques. Chiesi USA, Inc. est le promoteur de cette étude et l'a financée. Protalix Biotherapeutics est le promoteur des essais cliniques/extensions. La rédaction médicale a été assurée par M. Connolly, PhD, d'Oxford PharmaGenesis Inc., Newtown, Pennsylvanie, États-Unis et a été financée par Chiesi USA, Inc.

Divulgations : DH a reçu des honoraires de conférencier de la part d'Amicus Therapeutics, Freeline, Idorsia Pharmaceuticals, Protalix Biotherapeutics, Sanofi, et Takeda. **AL** a reçu des honoraires de consultant et de conférencier de la part d'Amicus Therapeutics, Chiesi, Sanofi, Takeda, et 4DMT. **ELW** a conclu des accords de conseils et/ou reçu des subventions de la part d'Amicus, Chiesi, Idorsia Pharmaceuticals, Natera, Protalix Biotherapeutics, Sangamo, Sanofi, Uniqure, Walking Fish Therapeutics, et 4DMT. **WRW** a participé ou participe actuellement dans des essais cliniques et/ou des registres auprès d'Alexion, Amicus, BioMarin, Chiesi, Freeline, Idorsia, Orphazyme, Pfizer, Protalix, Sanofi, Sangamo, Takeda et 4DMT. Il a reçu des honoraires d'Alexion, d'Amicus, de BioMarin, de Sanofi, de Spark et de Takeda, et des fonds de recherche d'Amicus et de Takeda. **CBW** déclare que tout remboursement des frais engagés pour la réalisation de cet essai clinique a été versé à l'Université du Minnesota. **BV** a reçu des honoraires, des frais de déplacement et d'hébergement de la part de Amicus, Chiesi, Greenovation Biotech GmbH, Sanofi, Swixx, et Takeda et est membre du comité consultatif européen du registre de la maladie de Fabry, commandité par Sanofi. **IK** et **GP** sont des employés à temps plein de Chiesi USA, Inc. **RC** et **SA** étaient des employés à temps plein de Protalix Biotherapeutics au moment de la conduite de l'étude et de l'analyse et sont actuellement des consultants auprès de Protalix Biotherapeutics. **AS** était un consultant rémunéré de Protalix Biotherapeutics au moment de la conduite de l'étude et de l'analyse et est actuellement un consultant rémunéré de Chiesi USA, Inc. **AP** a reçu des frais de déplacement et des subventions d'Amicus, de Chiesi, de Sanofi et de Takeda. **JAB** reçoit un soutien à la recherche de la part d'Avrobio, BioMarin Pharmaceutical, Chiesi Farmaceutici, Denali Therapeutics, Idorsia Pharmaceuticals, Pfizer, Protalix Biotherapeutics, Sangamo Therapeutics, Sanofi, Takeda, Travere Therapeutics et a participé à des comités consultatifs pour Mirum Pharmaceuticals.

Références

1. ELFABRIO (pégunigalsidase alfa-iwxj) pour injection par voie intraveineuse. Informations de prescription. Mai 2023. Chiesi États-Unis, Inc.
2. Schiffmann R et al. *J Inherit Metab Dis*. 2019;42(3):534–544.
3. Linhart A et al. *Orphanet J Rare Dis*. 2023;18(1):332.
4. Wallace EL et al. *J Med Genet*. 2024;61(6):520–530.
5. Beck M. *Acta Paediatr Suppl*. 2006;95(451):43–46.
6. Hughes D et al. *Genetics in Medicine*. 2023;25(12):100968.

Abréviations : AAM, anticorps anti-médicament ; CFB, variation par rapport à l'entrée dans l'étude ; DFGe, débit de filtration glomérulaire estimé ;
1x/2 sem, toutes les 2 semaines ; TES, traitement enzymatique substitutif ; GB3, globotriaosylcéramide ; FG, filtration glomérulaire ; MF, maladie de Fabry ;
lyso-Gb3, globotriaosylsphingosine ; MSSI, indice de gravité de Mainz ; ET, écart-type.

10.11.12. DÉCEMBRE 2025 91e CONGRÈS I PALAIS DES CONGRÈS SNFMI TOURS #SNFMI