Erreurs innées du métabolisme de l'adulte

CA 294

Extension de l'intervalle entre les perfusions de pégunigalsidase alfa chez les patients atteints de la maladie de Fabry : résultats intermédiaires à cinq ans de l'étude BRIGHT51 en cours

John Bernat,[1] Myrl Holida,[1] Stephen Waldek,[2] William R. Wilcox,[3] Nicola Longo,[4] Ozlem Goker-Alpan,[5] Eric Wallace,[6] Patrick Deegan,[7] Camilla Tøndel,[8] François Eyskens,[9] Ulla Feldt-Rasmussen,[10] Derralynn Hughes,[11] Antonio Pisani,[12] Ankit Mehta,[13] Khan Nedd,[14] David G. Warnock,[6] Giovanni Piotti,[15] Meng Wang,[16] Einat Almon-Brill,[17] Sari Alon,[17] Raul Chertkoff,[17] Ales Linhart[18]

[1]University of Iowa Hospitals and Clinics, Iowa City, IA, États-Unis ; [2]University of Sunderland, Sunderland, R.-U. ; [3]Emory University School of Medicine, Atlanta, GA, États-Unis ; [4]University of Utah, Salt Lake City, UT, États-Unis ; [5]Lysosomal & Rare Disorders Research & Treatment Center, Fairfax, VA, États-Unis ; [6]University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL, États-Unis ; [7]Lysosomal Disorders Unit, Cambridge University, Cambridge, R.-U. ; [8]Haukeland University Hospital, Bergen, Norvège ; [9]Antwerp University Hospital UZA, Edegem, Belgique ; [10]Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Danemark ; [11]LSDU, Royal Free London NHS Foundation Trust, and University College London, London, R.-U. ; [12]Department of Public Health, University Federico II of Naples, Naples, Italie ; [13]Baylor University Medical Center, Dallas, TX, États-Unis ; [14]Infusion Associates, Grand Rapids, MI, États-Unis ; [15]Chiesi Farmaceutici S.p.A., Parma, Italie ; [16]Chiesi États-Unis, Inc., Boston, MA, États-Unis ; [17]Department of Product Development, Protalix Biotherapeutics, Carmiel, Israël ; [18]General University Hospital in Prague, Prague, République tchèque

Introduction

- Un traitement enzymatique substitutif (TES) pour la maladie de Fabry (MF) est actuellement administré toutes les 2 semaines (1x/2 sem) et peut améliorer l'évolution de la maladie[1–3]
- La pégunigalsidase alfa est un TES pégylé approuvé qui a été étudié dans sept essais cliniques chez plus de 140 patients
  - En raison de la PEGylation, la pégunigalsidase alfa présente une stabilité *in vitro* dans des conditions de type lysosome pendant au moins 10 jours[4]
  - La pégunigalsidase alfa a une demi-vie prolongée chez l'homme d'environ 80 heures par rapport à d'autres TES disponibles dans le commerce avec des demi-vies ≤ 2 heures[3,5]
- La stabilité et la demi-vie prolongée de la pégunigalsidase alfa par rapport aux autres TES[3,5] peuvent permettre un schéma posologique plus flexible chez les patients atteints de la MF (1 mg/kg 1x/2 sem ou 2 mg/kg toutes les 4 semaines [1x/4 sem], correspondant à la même dose mensuelle)
- L'essai de phase 3, en ouvert, BRIGHT, d'une durée de 1 an, a examiné des adultes atteints de MF cliniquement stables qui sont passés d'un autre TES (agalsidase alfa 0,2 mg/kg 1x/2 sem ou agalsidase bêta 1 mg/kg 1x/2 sem) à la pégunigalsidase alfa 2 mg/kg 1x/4 sem, et a constaté que le schéma posologique prolongé de la pégunigalsidase alfa était à la fois efficace et bien toléré[6]
- BRIGHT51 est une étude d'extension en ouvert à long terme pour les patients poursuivant le traitement par pégunigalsidase alfa dans l'étude BRIGHT

Objectif

- Examiner la sécurité d'emploi et l'efficacité à long terme de la pégunigalsidase alfa 2 mg/kg 1x/4 sem pendant un maximum de 5 ans de traitement chez des patients atteints de la MF inclus dans l'étude BRIGHT51

Méthodes

- L'étude BRIGHT51 (NCT03614234) a inclus des adultes atteints de MF poursuivant le traitement par pégunigalsidase alfa dans l'étude BRIGHT en ouvert (NCT03180840)
- Seuls les patients ayant terminé les 12 premiers mois de traitement dans l'étude BRIGHT ont été invités à continuer à recevoir de la pégunigalsidase alfa 2 mg/kg 1x/4 sem pendant quatre années supplémentaires au maximum dans l'étude BRIGHT51 (N = 29)
- Les critères d'inclusion pour BRIGHT étaient les suivants : adultes (de 18 à 60 ans) atteints de la MF, ≥ 3 ans de TES antérieur et sous dose stable (> 80 % de la dose indiquée/kg pendant ≥ 6 mois), et débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) ≥ 30 ml/min/1,73 m²
- Les critères d'exclusion pour BRIGHT étaient : une pente du DFGe plus négative que -2 ml/min/1,73 m²/an ; des antécédents d'insuffisance rénale aiguë dans les 12 mois précédant la sélection ; un rapport protéine/créatinine urinaire > 0,5 g/g et non traité par inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou antagoniste des récepteurs de l'angiotensine ; des antécédents de dialyse rénale ou de transplantation
- Les résultats sont rapportés entre l'entrée dans l'étude dans l'analyse intermédiaire de BRIGHT et BRIGHT51 (date limite de recueil des données : 31 décembre 2022 ; jusqu'à un total de 5 ans de traitement)

Résultats

Patients (Tableau 1)

- Sur 30 patients inclus dans l'étude BRIGHT, 29 inclus dans l'étude BRIGHT51 (un s'est retiré en raison d'un accident de voiture), ont reçu de la pégunigalsidase alfa 2 mg/kg 1x/4 sem et ont été inclus dans les analyses d'efficacité et de sécurité d'emploi
  - Trois patients sont passés à la pégunigalsidase alfa 1 mg/kg 1x/2 sem (un pendant BRIGHT ; deux pendant BRIGHT51) ; seules les données obtenues pendant que ces patients recevaient 2 mg/kg 1x/4 sem ont été incluses dans les analyses d'efficacité

Tableau 1. Caractéristiques des patients à l'entrée dans l'étude

Paramètre	Nombre total de patients (N = 29)
Âge, années, moyenne (ET)	40,9 (11,3)
Sexe, n (%)	
Homme	23 (79,3)
Femme	6 (20,7)
TES antérieur, n (%)	
Agalsidase alfa	7 (24,1)
Agalsidase bêta	22 (75,9)
Exposition moyenne (min, max) à un TES antérieur, années	
Agalsidase alfa	7,5 (2,2, 16,9)
Agalsidase bêta	8,8 (1,3, 18,4)
AAM+ à l'entrée dans l'étude, n (%)	9 (31,0)
DFGe médian (min, max), ml/min/1,73 m²	102,1 (30,3, 135,9)
Pente médiane (IQR) du DFGe à l'entrée dans l'étude, ml/min/1,73 m²/an	−1,06 (−3,11, 0,12)
Homme	−3,120 (−3,70, −1,39)
Femme	−0,644 (−2,63, 0,37)
DFGe > 120 ml/min/1,73 m², n (%)	5 (17,2)
Exposition moyenne (min, max) à la pégunigalsidase alfa, mois	50,9 (9,3, 60,8)

AAM, anticorps anti-médicament ; TES, traitement enzymatique substitutif ; IQR, intervalle interquartile ; max, maximum ; min, minimum ; ET, écart type.

DFGe médian dans le temps (Figure 1)

- Le DFGe médian (Q1, Q3) était de 102,14 (91,6, 110,0) ml/min/1,73 m² à l'entrée dans l'étude (n = 29)

Pente annualisée du DFGe (Figure 2)

- La pente globale médiane (intervalle interquartile [IQR]) du DFGe était de -2,2 (-2,9, -1,1) ml/ min/1,73 m²/an (calculée pendant le traitement, sur la base de toutes les évaluations post-traitement)
- La pente du DFGe était plus négative parmi :
  - patients de sexe masculin
  - patients avec un statut positif aux anticorps anti-médicament (AAM+) (quatre des neuf patients AAM+ avaient un DFGe initial > 120 ml/min/1,73 m²)
  - patients avec un DFGe à l'entrée dans l'étude > 120 ml/min/1,73 m²

Concentrations plasmatiques de globotriaosylsphingosine (lyso-Gb3) au fil du temps (Figure 3)

- Ceux-ci sont restés stables chez les femmes ; il y a eu une légère augmentation chez les hommes, qui n'a pas été considérée comme cliniquement significative
- Ceux-ci étaient plus élevés chez les patients qui étaient AAM+ à l'entrée dans l'étude par rapport aux patients qui étaient négatifs aux AAM (AAM-) à l'entrée dans l'étude

Événements cliniques de la maladie de Fabry (EFF)

- Cinq EFF (taux : 4,1 événements/100 années-patients) ont été présentées par 4/29 (13,8 %) patients (un AAM+ à l'entrée dans l'étude et trois AAM-) ; tous étaient des hommes atteints de la MF classique et tous présentaient une maladie cardiaque à l'entrée dans l'étude)
  - Un patient (AAM- à l'entrée dans l'étude) a présenté deux événements (fibrillation auriculaire et accident vasculaire cérébral) et avait des antécédents de troubles vasculaires ; deux patients (un AAM+, un AAM-) ont présenté un événement de fibrillation auriculaire et avaient des antécédents de troubles cardiaques ; et un patient (AAM-) a présenté un accident vasculaire cérébral et avait des antécédents d'accident vasculaire cérébral

Indice de gravité de la maladie et résultats rapportés par les patients

- Les résultats de l'indice de score de gravité de Mainz (Mainz Severity Score Index, MSSI), du questionnaire EuroQol à 5 dimensions et 5 niveaux (EQ-5D-5L) et de l'inventaire abrégé de la douleur (Brief Pain Inventory, BPI) sur la gravité de la douleur sont restés stables tout au long de l'étude

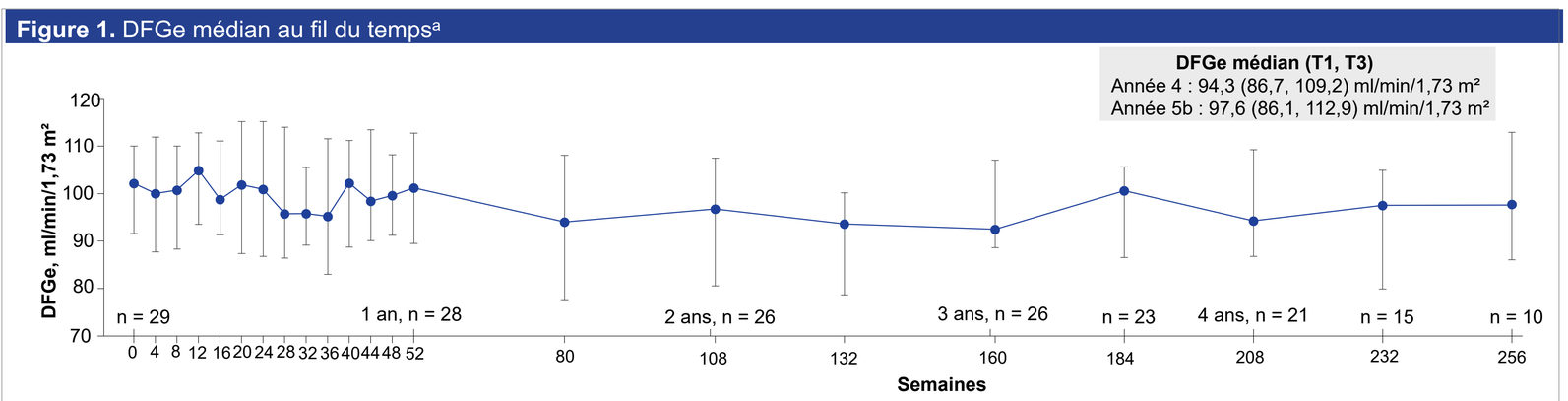
Sécurité d'emploi (Tableau 2)

- Moins de la moitié des patients ont présenté des événements indésirables émergeant du traitement (EIET ; 44,8 %), dont aucun n'était sévère ou grave

Réaction liée à la perfusion (RLP) et statut des AAM (Figure 4)

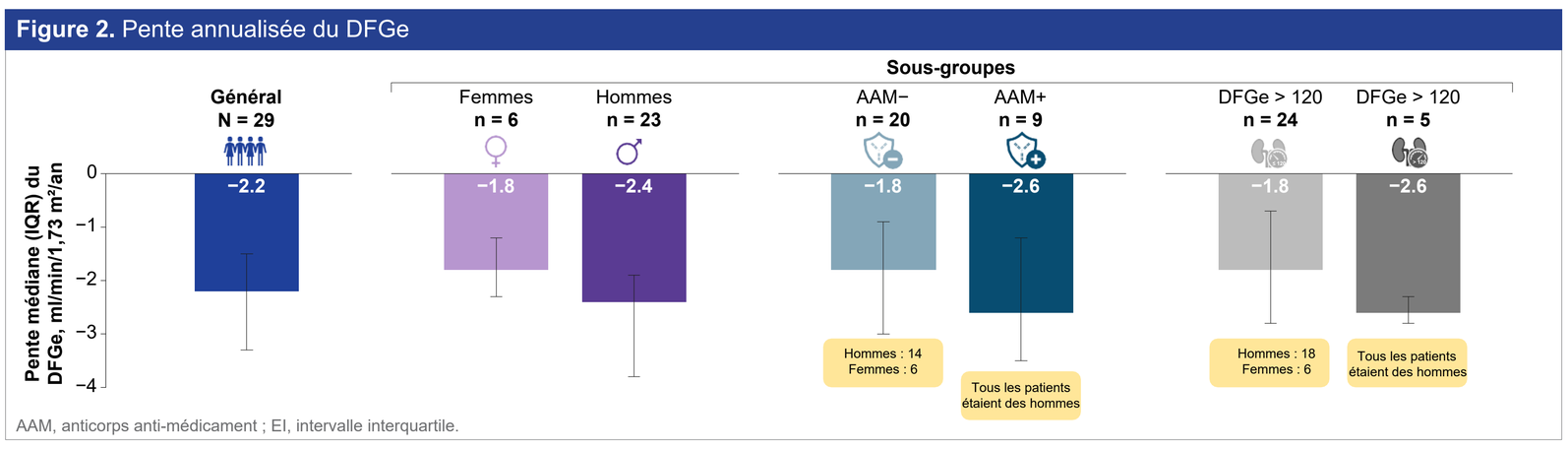
- La plupart des RLP (62,8 %) sont survenues au cours de la première année ; aucune n'était grave ou n'a entraîné de retrait

Figure 1. DFGe médian au fil du temps[a]



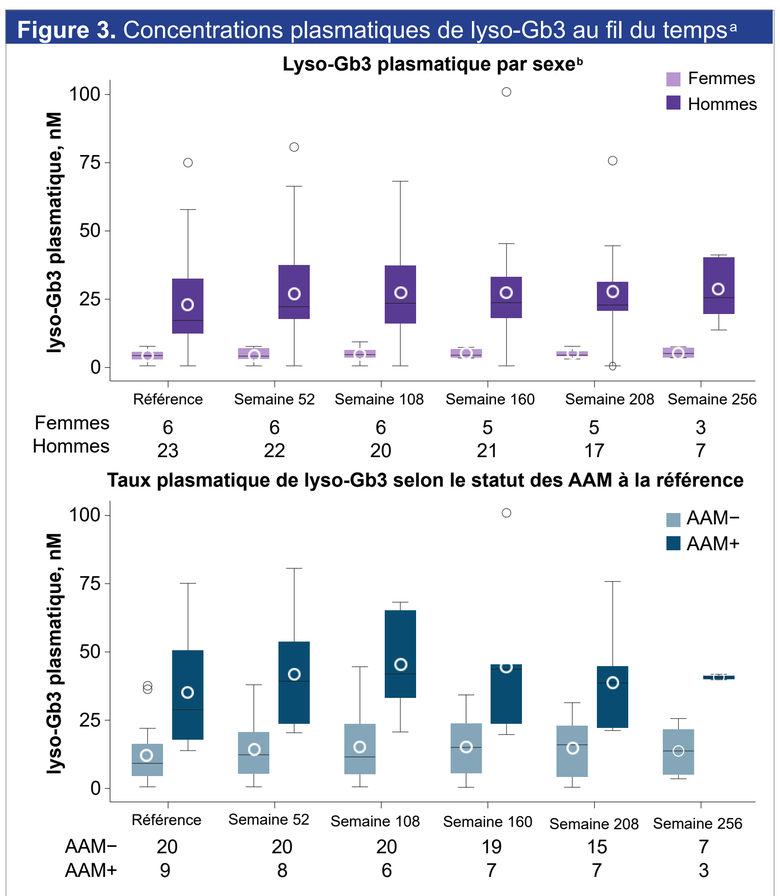
[a]En raison du faible nombre de patients avec des données aux visites au-delà de la Semaine 208 à la date limite de recueil des données, l'accent est mis sur la Semaine 208 et d'autres tendances doivent être évaluées avec prudence. [b]L'analyse était limitée par le faible nombre de patients atteignant cette étape thérapeutique. T, trimestre.

Figure 2. Pente annualisée du DFGe



AAM, anticorps anti-médicament ; EI, intervalle interquartile.

Figure 3. Concentrations plasmatiques de lyso-Gb3 au fil du temps[a]



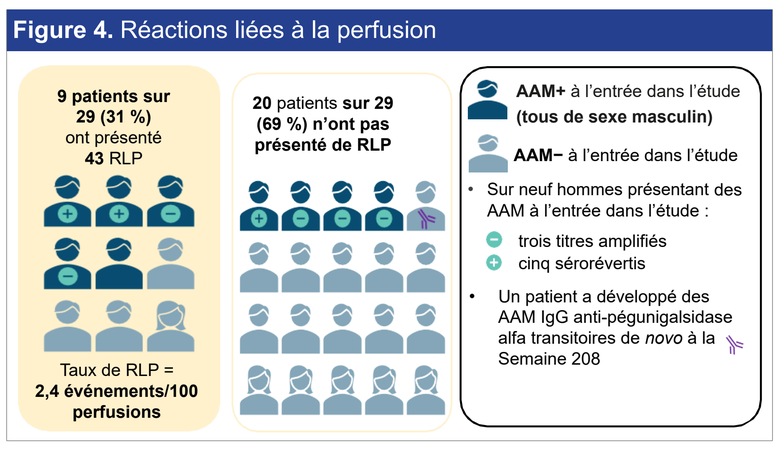
Les cases représentent les médianes et les quartiles, et les moustaches représentent la plage (min, max), avec des valeurs aberrantes sous forme de cercles bordés en noir ; le cercle blanc à l'intérieur de chaque case représente la moyenne. Aucune comparaison statistique n'a été effectuée.
[a]Des augmentations de la concentration plasmatique de lyso-Gb3 > 10 % et > 10 nM par rapport à l'entrée dans l'étude ont été considérées comme une aggravation du taux plasmatique de lyso-Gb3.
[b]Les cercles pour la valeur aberrante supérieure pour les concentrations plasmatiques de lyso-Gb3 provenaient du même patient masculin ; il est à noter qu'il avait déjà été traité par agalsidase bêta et qu'il était AAM+ à l'entrée dans l'étude et tout au long de l'étude pour les IgG. La valeur aberrante la plus faible à la Semaine 208 était un patient AAM- de sexe masculin.
AAM, anticorps anti-médicament ; IgG, immunoglobuline G ; lyso-Gb3, globotriaosylsphingosine.

Tableau 2. Événements indésirables émergeant du traitement

	Ensemble de sécurité d'emploi (N = 29)a	
	Patients, n (%) (0 – 100 %)	Événements, n (taux/100 années-patients)[b] (0 – 500)
Tout EIET[c]	28 (96,6)	477 (365,1)
Liés au traitement	13 (44,8)	51 (39,0)
EIET sévères[d]	6 (20,0)	10 (7,7)
Liés au traitement	0	0
EIET graves	9 (31,0)	15 (11,5)
Liés au traitement	0	0
EIET entraînant le retrait	0	0
EIET entraînant le décès	0	0

Les barres du tableau représentent la proportion de patients dans la première colonne et le taux/100 années-patients dans la deuxième colonne.
[a]L'un des 30 patients inclus dans l'étude BRIGHT n'a pas terminé l'étude et n'est pas passé à l'étude BRIGHT51. Le patient s'est retiré de l'étude en raison d'un accident de la route majeur non lié à la maladie de Fabry. [b]Taux pour 100 années-patients d'exposition (calculé en nombre d'événements × 100/ exposition à la pégunigalsidase alfa [en années]). [c]Les données comprennent tout événement indésirable survenant après le début de la première perfusion de pégunigalsidase alfa dans l'étude BRIGHT et dans le délai de l'effet médicamenteux résiduel (30 jours) après la dernière perfusion [d]La catégorie sévère comprend des événements qui ont été classés comme sévères ou très sévères, ayant des conséquences mettant en jeu le pronostic vital, ou fatals. Si la causalité est manquante, l'EIET est considéré comme lié au médicament à l'étude. Si la sévérité est manquante, l'EIET est considéré comme sévère. Si la gravité est manquante, l'EIET est considéré comme grave. EIET : événement indésirable émergeant du traitement.

Figure 4. Réactions liées à la perfusion



Conclusions

- La plupart des patients atteints de MF passant d'un autre TES 1x/2 sem à la pégunigalsidase alfa, à raison de 2 mg/kg 1x/4 sem, présentaient une fonction rénale stable sur le schéma posologique prolongé tout au long de la période de traitement à long terme
- Il a été démontré que le schéma thérapeutique préservait la stabilité de la maladie dans tous les critères d'évaluation de l'efficacité (y compris les concentrations plasmatiques de lyso-Gb3 et les scores MSSI, EQ-5D-5L et BPI)
- La pégunigalsidase alfa 2 mg/kg 1x/4 sem a montré une sécurité d'emploi et une tolérance continues chez des adultes stables atteints de la maladie de Fabry, étant donné que la plupart des patients n'ont présenté aucune RLP
  - Parmi les patients présentant une RLP, ces événements étaient d'intensité légère ou modérée
  - Aucun EIET grave ou sévère lié n'a été observé
- En raison de la petite taille de l'échantillon, d'autres études sont nécessaires pour confirmer l'effet de la pégunigalsidase alfa sur la fonction rénale, en particulier chez les hommes et/ou les patients AAM+

Divulgations : JB reçoit un soutien à la recherche de la part d'Avrobio, BioMarin Pharmaceutical, Chiesi Farmaceutici, Idorsia Pharmaceuticals, Pfizer, Protalix Biotherapeutics, Sangamo Therapeutics, Sanofi, Takeda, Travere Therapeutics et a participé à des comités consultatifs pour Mirum Pharmaceuticals. **MH** a reçu des honoraires liés aux intervenants de Protalix et a participé ou est actuellement impliqué dans des essais cliniques auprès de Avrobio, Idorsia, Protalix, Sanofi et Sangamo (aucun financement direct n'est reçu au titre de ces essais tels qu'ils sont dirigés par l'établissement). **SW** a été consultant rémunéré auprès de Protalix. **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 Sanofi, de Spark et de Takeda ; et des fonds de recherche d'Amicus et de Takeda. **NL** reçoit un soutien à la recherche et a participé à des comités consultatifs pour Amicus, Astellas, Avrobio, BioMarin Pharmaceutical, Homology, Horizon, Moderna, Pfizer, Protalix Biotherapeutics, PTC Biotherapeutics, Reneo, Sanofi, Takeda et Ultragenyx (pas de financements directs, ils sont destinés à l'établissement). **OG-A** a mené des recherches sous contrat, a reçu des honoraires de consultant et/ou a participé à des comités consultatifs avec Amicus, Avrobio, Freeline, Genentech, Protalix, Sangamo, Sanofi, Takeda et 4DMT. **EW** a conclu des accords de conseils et/ou reçu des subventions de la part de Amicus, Chiesi, Idorsia, Natera, Protalix, Sanofi, et 4DMT. **PD** a été un consultant rémunéré auprès de Sanofi ; a reçu des honoraires d'intervenant de Sanofi et Takeda ; et a participé à un comité consultatif avec Protalix. **CT** a reçu des honoraires, des frais de déplacement et/ou a participé en tant qu'investigateur à des études cliniques subventionnées par AceLink, Amicus, Freeline, Idorsia, Protalix, Sanofi, et Takeda. **FE** a reçu une subvention pour déplacements, des honoraires de conférencier et de consultant pour des comités consultatifs, et a participé en tant qu'investigateur à des études cliniques subventionnées par Amicus, Sanofi et Takeda. **UF-R** a reçu des honoraires, des subventions pour déplacements et/ou a participé en tant qu'investigateur à des études cliniques subventionnées par Amicus, Freeline, Protalix, Sanofi et Takeda. **DH** a reçu des honoraires au titre de conférencier et de consultant pour des comités consultatifs de la part de Freeline, Protalix, Sangamo, Sanofi et Takeda, administrés par l'intermédiaire de consultants de l'University College de Londres, et utilisés en partie pour soutenir la recherche dans les maladies de surcharge lysosomale. **AP** a reçu des subventions pour déplacements et des subventions d'Amicus, de Chiesi, de Sanofi et de Takeda. **AM** a reçu un soutien non financier de la part de Chiesi Pharmaceuticals pendant la conduite de l'étude ; des honoraires personnels de la part d'AstraZeneca, de Bayer Pharmaceuticals et de Janssen Pharmaceuticals, en dehors du travail soumis. **KN** n'a rien à divulguer. **DGW** 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 Sanofi, de Spark et de Takeda ; et des fonds de recherche d'Amicus et de Takeda. **GP** est un employé à temps plein de Chiesi Farmaceutici S.p.A. **MW** est un employé à temps plein de Chiesi États-Unis, Inc. **AL** a reçu des honoraires de conseil et d'intervenant d'Amicus Therapeutics, de Chiesi, de Sanofi et de Takeda. **EBA** et **RC** étaient employés à temps plein de Protalix Biotherapeutics au moment de la conduite de l'étude et sont maintenant consultants pour Protalix Biotherapeutics. **SA** est un employé à temps plein de Protalix Biotherapeutics.
Remerciements : les chercheurs souhaitent remercier les participants à l'étude et leurs aidants. Cette analyse intermédiaire sur l'extension en ouvert de l'étude BRIGHT51 a été commanditée par Protalix Biotherapeutics et Chiesi Farmaceutici S.p.A. Le soutien à la rédaction médicale a été fourni par Oxford PharmaGenesis Inc., Newtown, PA, États-Unis, et financé par Chiesi États-Unis, Inc..

Références

1. Takeda Pharmaceuticals. Replagal® (agalsidase alfa) injectable, par voie intraveineuse. Résumé des caractéristiques du produit. Septembre 2022. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product- information/replagal-epar-product-information_en.pdf (Consulté le 13 janvier 2025)
2. Genzyme Corporation Fabrazyme® (agalsidase bêta) injectable, par voie intraveineuse. Informations de prescription. Juillet 2024. Disponible sur : https://products.sanofi.us/fabrazyme/fabrazyme.pdf (consulté le 13 janvier 2025)
3. Chiesi États-Unis, Inc. Elfabrio® (pégunigalsidase alfa-iwxj) injectable, par voie intraveineuse. Informations de prescription. Mai 2023. Disponible sur : https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/761161s000lbl. pdf (Consulté le 13 janvier 2025)
4. Kizhner T *et al. Mol Genet Metab.* 2015;114:259–267
5. Schiffmann R *et al. J Inherit Metab Dis.* 2019;42:534–544
6. Holida M *et al. J Inherit Metab Dis.* 9 oct. 2024. (En ligne avant impression) DOI : 10.1002/jimd.12795.

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