Comparaisons indirectes du traitement par pegunigalsidase alfa par rapport à d'autres traitements pour l'indice de masse ventriculaire gauche dans la maladie de Fabry

Eric Wallace[1], Khashayar Azimpour[2], Caitlin Daly[3], Zijiao Yuan[4], Irene Koulinska[5]

[1] The University of Alabama at Birmingham, School of Medicine, Birmingham, AL, États-Unis ; [2] Chiesi, Woodbridge, ON, Canada ; [3] Cytel, Inc., Toronto, Canada ; [4] Cytel, Inc., Rotterdam, Pays-Bas ; [5] Chiesi, Boston, MA, États-Unis

Introduction

- La maladie de Fabry (MF) est un trouble rare du stockage lysosomal lié à l'X, causé par des mutations du gène de la galactosidase alpha, entraînant un déficit en α-galactosidase A (α-Gal A) et des complications multiviscérales[1,2]
- L'indice de masse ventriculaire gauche (iMVG) est un marqueur diagnostique et pronostique clé pour les complications liées à la MF, y compris les événements cardiaques et rénaux[3,4]
- Les traitements approuvés pour la MF comprennent les traitements enzymatiques substitutifs (TES ; agalsidase alfa, agalsidase bêta et pegunigalsidase alfa)[1,2,5,6] et le traitement par chaperon pharmacologique (migalastat pour les mutations réactives)[1,2]
- L'essai BALANCE a comparé les résultats de l'iMVG pour la pegunigalsidase alfa et l'agalsidase bêta, mais aucune comparaison directe n'existe pour l'agalsidase alfa ou le migalastat[7]
- En l'absence de preuves directes, des comparaisons de traitement indirectes (CTIs) telles que la méta-analyse en réseau ([g2]network meta-analysis[/g2], NMA) sont utilisées ; cependant, en raison de l'hétérogénéité des patients dans la MF, des méthodes avancées traitant des modificateurs de l'effet du traitement (MET) peuvent améliorer la fiabilité des CTI[8-11]

Objectif

- L'objectif de cette étude était de comparer indirectement la variation moyenne par rapport à l'inclusion (CFB) de l'iMVG pour la pegunigalsidase alfa avec l'agalsidase alfa et le migalastat chez des patients atteints de MF par NMA et par comparaison de traitement simulé (CTS) pour ajuster les MET et les variables pronostiques (VP)

Méthodes

- Des études interventionnelles pertinentes et des données probantes en situation réelle (RWE, pour real-world evidence) pour les traitements de la MF ont été identifiées via des revues systématiques de la littérature (SLR) menées en 2022 et mises à jour en avril 2023, conformément aux directives du NICE et de Cochrane[12,13]
- Une analyse de faisabilité a confirmé l'adéquation de la NMA et de la CTS pour ajuster les différences dans les populations de l'essai, y compris le statut du traitement antérieur, les mutations réactives du migalastat et l'iMVG de baseline
- Une NMA bayésienne a été réalisée à l'aide d'une simulation de Monte-Carlo par chaîne de Markov (MCMC) via le kit R2jags dans R[14,15], et des CTS non ancrées ajustées pour les différences entre la pegunigalsidase alfa et les essais comparateurs[16]
  - Un modèle de régression de l'iMVG a été adapté aux données individuelles des patients provenant des essais BALANCE, PB-102-F01/F02/F03 et BRIDGE[17-19], y compris des covariables telles que le moment de survenue du TES, le sexe, le phénotype, l'HVG à l'entrée dans l'étude, le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe), la protéinurie et les mutations réactives du migalastat
- L'iMVG a servi de substitut à l'HVG car les ECR comparateurs n'ont pas rapporté la prévalence de l'HVG

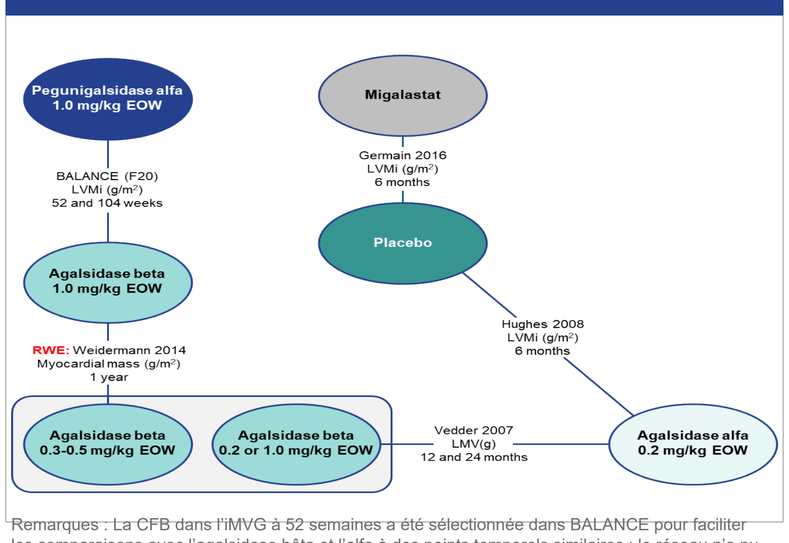
Résultats

- 56 études originales provenant de 120 dossiers ont été identifiées dans la SLR interventionnelle, dont 18 ECR et 38 études d'essais non ECR/à bras unique

NMA

- Après avoir effectué une analyse de faisabilité des études interventionnelles identifiées et des études RWE, d'autres études ont été exclues en raison de la non-satisfaction des critères de population, d'intervention, de comparateur, de résultats et de conception de l'étude, et un total de cinq études (quatre ECR et une étude RWE) évaluant les TES, le migalastat ou le placebo ont constitué le réseau de preuves de changement par rapport à l'inclusion dans l'iVG (**Figure 1**[17,22-24]
- L'étude RWE, Weidemann 2014[25], a lié la dose standard d'agalsidase bêta à des doses plus faibles d'agalsidase bêta

Figure 1. Réseau pour la NMA de CFB moyenne dans LVMi



Remarques : La CFB dans l'iMVG à 52 semaines a été sélectionnée dans BALANCE pour faciliter les comparaisons avec l'agalsidase bêta et l'alfa à des points temporels similaires ; le réseau n'a pu être connecté que si les posologies standard et plus faibles d'agalsidase bêta étaient regroupées, en faisant l'hypothèse peu probable qu'ils sont équivalents en termes d'efficacité et de sécurité d'emploi ; comme Vedder 2007[23] l'a rapporté uniquement pour les MVG, l'iMVG a été estimé à l'aide de la surface corporelle moyenne de la cohorte BALANCE (1,91 m²), qui incluait des patients des États-Unis et des pays européens comme l'Allemagne et la France [17] ; cependant, Vedder 2007[23] s'est exclusivement concentré sur les patients des Pays-Bas et de Norvège. Étant donné que la surface corporelle moyenne dans ces régions (1,87 m²) était presque identique à celle de la cohorte BALANCE globale, une analyse de sensibilité a été jugée inutile.

Résultats (suite)

- **Le Tableau 1A** présente les différences moyennes de CFB dans l'iMVG pour chaque comparateur par rapport à la pegunigalsidase alfa (contenu gris), indiquant une tendance nominale en faveur de la pegunigalsidase alfa
- En moyenne, les patients traités par pegunigalsidase alfa peuvent présenter une détérioration ou une amélioration plus importante de l'iMVG par rapport aux autres traitements
- Étant donné que les intervalles crédibles (ICr) à 95 % des différences moyennes comprennent l'effet nul (0), aucune différence statistique dans l'efficacité de l'un ou l'autre traitement en termes d'effet sur l'iMVG ne peut être conclue
- La probabilité que la pegunigalsidase alfa soit plus efficace que chaque comparateur (calculée par le nombre de simulations MCMC où l'effet du traitement par la pegunigalsidase alfa est plus efficace que l'effet du traitement par chaque comparateur) reflète ces observations, car toutes les probabilités sont supérieures à 75 % (**Tableau 1B**)
- **La Figure 2** montre l'analyse de sensibilité, à l'exclusion de l'étude RWE, Weidermann 2014,[25], et le fait de regrouper les différents dosages d'agalsidase bêta en un seul nœud a entraîné une diminution légère ou négligeable des différences moyennes, et une diminution de la largeur de tous les ICr à 95 % correspondants, ce qui reflète le fait que l'étude RWE n'ajoute plus d'incertitude à la NMA
- Alors qu'une tendance nominale favorisait la pegunigalsidase alfa, les ICr à 95 % dans l'analyse de sensibilité incluaient l'effet nul, indiquant qu'il n'y avait aucune différence statistiquement significative dans les résultats de l'iMVG entre la pegunigalsidase alfa et le comparateur ; cela doit être attendu, car les essais inclus étaient des essais de non-infériorité

Tableau 1. Résultats de NMA

A) Différences moyennes (ICr à 95 %) de la CFB dans l'iMVG (colonne vs rangée)

	Placebo	Agalsidase alfa	Agalsidase bêta (faible dose)	Agalsidase bêta	Migalastat	Pegunigalsidase alfa
Placebo	-	-14,11 (-49,75, 21,64)	-26,99 (-76,46, 22,42)	-31,27 (-83,63, 21,13)	-6,41 (-40,48, 27,59)	-35,13 (-87,61, 17,54)
Agalsidase alfa	14,11 (-21,64, 49,75)	-	-12,90 (-51,09, 25,18)	-17,17 (-59,58, 25,29)	7,78 (-41,44, 57,17)	-21,00 (-63,73, 21,68)
Agalsidase bêta (faible dose)	26,99 (-22,42, 76,46)	12,90 (-25,18, 51,09)	-	-4,30 (-24,38, 15,89)	20,59 (-39,53, 80,82)	-8,12 (-28,80, 12,64)
Agalsidase bêta	31,27 (-21,13, 83,63)	17,17 (-25,29, 59,58)	4,30 (-15,89, 24,38)	-	24,85 (-37,58, 87,43)	-3,82 (-8,91, 1,26)
Migalastat	6,41 (-27,59, 40,48)	-7,78 (-57,17, 41,44)	-20,59 (-80,82, 39,53)	-24,85 (-87,43, 37,58)	-	-28,69 (-91,38, 34,01)
Pegunigalsidase alfa	35,13 (-17,54, 87,61)	21,00 (-21,68, 63,73)	8,12 (-12,64, 28,80)	3,82 (-1,26, 8,91)	28,69 (-34,01, 91,38)	-

B) Les probabilités que la pegunigalsidase alfa soit plus efficace que les comparateurs

	Placebo	Agalsidase alfa	Agalsidase bêta (faible dose)	Agalsidase bêta	Migalastat
Pegunigalsidase alfa	90,44%	83,24%	77,82%	93,03%	81,53%

Remarques : Les différences moyennes > 0 impliquent une tendance nominale en faveur du traitement par rangées par rapport au traitement par colonne (c.-à-d. en moyenne, les patients recevant le traitement de la rangée peuvent présenter moins de détérioration ou une amélioration plus importante de l'iMVG par rapport au traitement de la colonne) ; si les ICr à 95 % des différences moyennes incluent l'effet nul (0), il n'y a pas de preuve permettant de conclure à une différence d'efficacité des traitements ; Hughes 2008[22] n'a pas rapporté de mesure de variance associée pour la variation moyenne de l'iMVG ; l'imputation a été effectuée en utilisant la moyenne des variances rapportées dans BALANCE[7] et Vedder 2007[23] pour estimer la variance de la CFB dans l'iMVG de Hughes 2008[22]

CTS

- **La Figure 2** présente les résultats pour les CTS non ancrés ainsi que les tracés forestiers pour le cas de base NMA et l'analyse de sensibilité pour l'agalsidase alfa, le placebo et le migalastat par rapport à la pegunigalsidase alfa
- Aucune CTS non ancrée n'a été réalisée pour comparer l'agalsidase bêta à la pegunigalsidase alfa, car BALANCE[7] fournit la comparaison la plus robuste

Agalsidase alfa vs. pegunigalsidase alfa

- Les résultats (**Figure 2A**) étaient nominalement en faveur de la pegunigalsidase alfa sans signification statistique, ce qui correspond aux tendances observées dans la NMA

Placebo vs pegunigalsidase alfa

- Les résultats (**Figure 2B**) étaient nominalement en faveur de la pegunigalsidase alfa sans signification statistique, ce qui correspond aux tendances observées dans la NMA

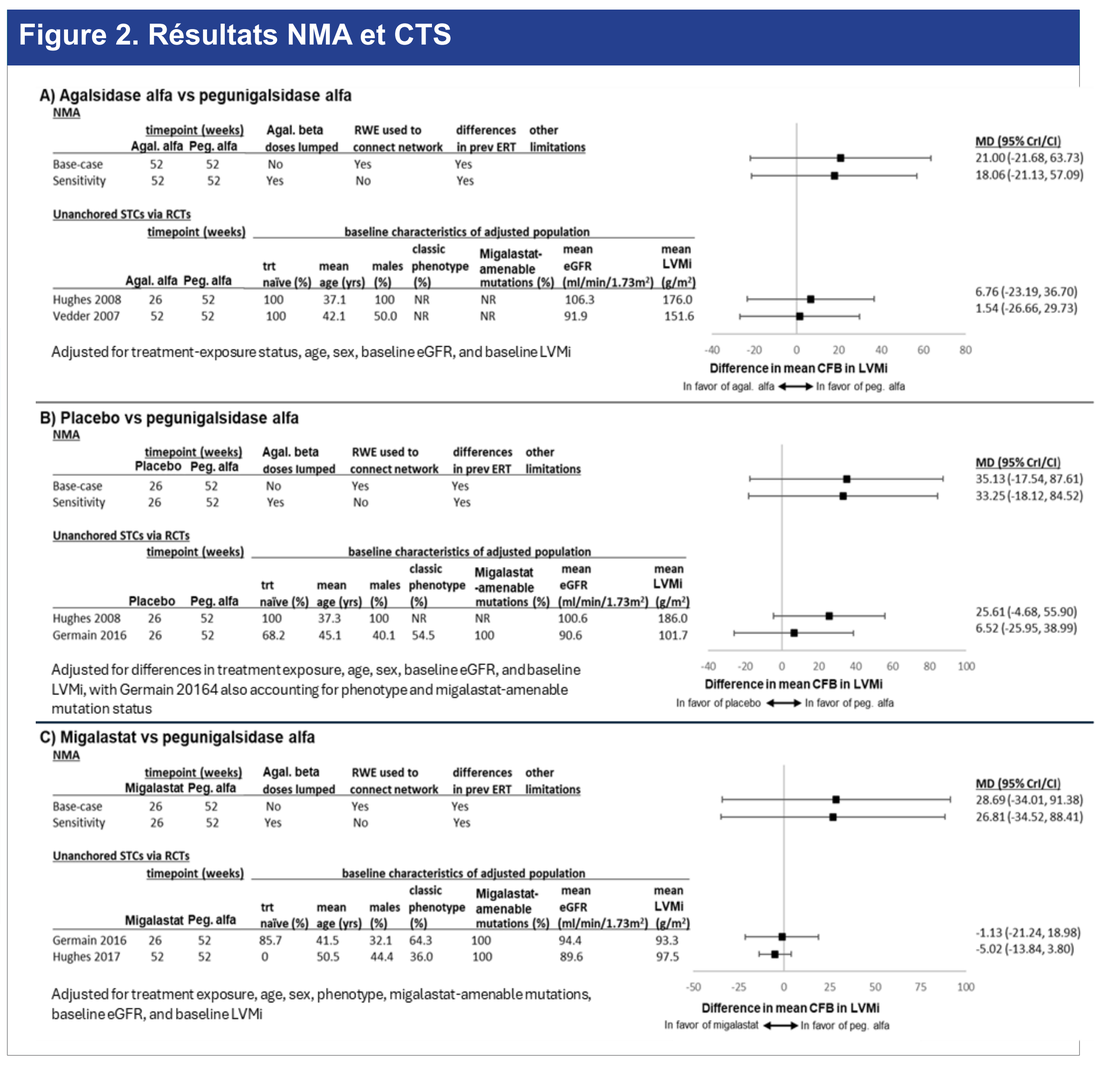
Migalastat vs pegunigalsidase alfa

- Germain 2016[24] incluait une population principalement naïve de traitement présentant des mutations réactives au migalastat et a évalué l'iMVG à 26 semaines
- L'étude BALANCE[7] n'a pas rapporté d'iMVG avant 52 semaines pour la pegunigalsidase alfa ; par conséquent, une CTS non ancrée à un moment mutuel n'était pas possible ; cependant, par rapport à la population naïve de traitement porteuse de mutations réactives au migalastat dans Germain 2016[24], la différence moyenne était nominalement en faveur du migalastat, sans signification statistique
- Hughes 2017[26] a permis une comparaison à 52 semaines dans une population ayant reçu un traitement antérieur, présentant des mutations réactives au migalastat, montrant à nouveau un avantage nominal mais non significatif pour le migalastat, ce qui n'est pas cohérent avec les tendances de la NMA

Conclusions

- **Les résultats de ce CTI, lorsqu'ils sont pris en compte en parallèle des données d'essais cliniques publiées, suggèrent que la pegunigalsidase alfa démontre une efficacité comparable aux autres options de traitement de la maladie de Fabry en termes d'iMVG**
- **Il y avait des limitations associées à chaque méthode de CTI ; notamment, les différences dans les populations de l'essai, le temps de suivi et les données limitées des covariables ont rendu difficile la conduite de CTIs robustes**

Figure 2. Résultats NMA et CTS



Agal. Alfa, agalsidase alfa ; Agal. bêta, agalsidase bêta ; Peg. alfa, pegunigalsidase alfa

Limites

- Les CTIs comprenaient des études de 2001 à 2022, période pendant laquelle la prise en charge de la MF s'est considérablement transformée, et le signalement des caractéristiques initiales était incohérent entre les études, ce qui a entraîné des difficultés significatives dans l'évaluation de l'hétérogénéité entre les études
- Il y avait des différences entre les MET clés (p. ex. points temporels et population) dans les essais BALANCE et les essais comparateurs qui contredisaient les hypothèses sous-jacentes de la NMA, notamment :[7,22-24]
  - La pegunigalsidase alfa a été directement comparée à l'agalsidase bêta dans une population traitée à 100 %, tandis que les CTI par rapport à l'agalsidase alfa et au placebo ont été informés par des ECR comparateurs dans une population naïve de traitement, et par rapport au migalastat par un ECR de patients principalement naïfs de traitement qui étaient porteurs de mutations réactives du migalastat
  - Les patients de l'étude BALANCE peuvent avoir été à un stade plus avancé par rapport aux essais comparateurs, en raison des critères d'éligibilité sur la pente de FG estimée historique
- Alors que la NMA ne tenait pas compte des différences dans ces MET clés, les CTSs non ancrés ont tenté de les ajuster pour ces MET et d'autres MET et VP en utilisant un ensemble groupé de patients ayant reçu de la pegunigalsidase alfa dans trois essais (BALANCE, PB-102-F01/F02, BRIDGE) ;[17-19] cependant, seule une petite proportion de ces patients étaient naïfs de traitement, et donc des ajustements pour tenir compte des différences entre le traitement et l'exposition étaient incertain0s
- Bien que les CTSs aient tenté d'ajuster les différences dans les populations et les points temporels que les NMA n'ont pas pris en compte, elles peuvent toujours être biaisées en raison de facteurs de confusion non mesurés ou de points temporels différents

Abréviations : α-Gal A, α-galactosidase A ; Agal. agalsidase ; SC, surface corporelle ; CFB, variation par rapport à l'inclusion ; DFGe, débit de filtration glomérulaire estimé ; 1x/2 sem, toutes les 2 semaines ; TES, traitement enzymatique substitutif ; MF, Maladie de Fabry ; GL-3/GB3 globotriaosylcéramide ; CIT, comparaison indirecte des traitements ; MVG, masse ventriculaire gauche ; l'iMVG, Indice MVG ; lyso-GB3 ; globotriaosylsphingosine ; MCMC, Markov Chain Monte Carlo ; NICE National Institute for Health and Care Excellence ; NMA méta-analyse en réseau ; Pég., pegunigalsidase ; VP, variable pronostique ; ECR, essai contrôlé randomisé ; RWE, données probantes en situation réelle ; SLR, revue systématique de la littérature ; CTS, comparaison de traitement simulé ; SUCRA surface sous la courbe de classement cumulée ; MET, modificateur de l'effet du traitement

Divulgations des auteurs : Eric Wallace a conclu des accords de conseils et/ou reçu des subventions de la part de Sanofi, Protalix, Chiesi, Idorsia, 4DMT, Amicus et Natera. Khashayar Azimpour et Irene Koulinska sont des employés de Chiesi, qui a financé l'étude. Zijiao Yuan est employé chez Cytel, qui était le consultant du projet. Caitlin Daly était employée de Cytel Inc. pendant la période de l'étude

Remerciements : Cette étude a été financée par Chiesi Canada Corp. La rédaction médicale et les services éditoriaux ont été fournis par Leah Wiltshire de Cytel, Inc. et financés par Chiesi Canada Corp.

Références : 1) Lenders M. *Drugs*. 2021;81(6):635-45. 2) Ortiz A. *Mol Genet. Metab.*2018;123(4):416-27. 3) Wu JC. *Eur Heart J*. 2010 May;31(9):1088-97. 4) Haycroft B. *Orphanet J. Rare Dis*. 2023;18(1). 5) Chiesi. ELFABRIO (pegunigalsidase alfa-iwxj) injection, for intravenous use. Informations de prescription. 2023. 6) EMA. Rapport européen public d'évaluation d'Elfabrio. 2023. 7) Wallace EL. *J Med Genet*. 2024;61(6):520–30. 8) Phillippo DM. *Med Decis Making*. 2018;38(2):200–11. 9) Germain DP. *Mol Genet Metab*. 2022;137(1–2):49–61. 10) Wanner C. *Mol Genet Metab*. 2019;126(3):210–11. 11) ISPOR23_Azimpour_POSTER EE64125979.pdf. 12) NICE health technology evaluations: the manual [Accessible à l'adresse : https://www.nice.org.uk/process/pmg36/resources/nice-health-technology-evaluations-the-manual-pdf-72286779244741. 13) Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [Accessible à l'adresse : https://training.cochrane.org/handbook. 14) Su Y, Yajima M. R2jags: Using R to Run 'JAGS'. R package version 0.7-1. 2021.15) Dias S. NICE DSU technical support document 2. 2011. 16) Phillippo D. NICE DSU technical support document 18. 2016. 17) Chiesi. Données internes. 2022 18) Chiesi. Données internes. 2021. 19) Chiesi. Données internes. 2020 20) Idorsia [communiqué de presse]. 2021. 21) Sanofi. Venglustat Phase 3 Fabry Disease Clinical Trial Program. 2023. 22) Hughes DA.*Heart*. 2008;94(2):153-8. 23) Védder AC *PLoS One*. 2007;2(7):e598. 24) Germain DP. *ACMG*. 2019;21(9):1987-97. 25) Weidemann F. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(4):837-49. 26) Hughes DA. *J Med Genet*. 2017 Apr;54(4):288-296.