

Expérience des patients Fabry concernant la perfusion mensuelle de PegunigalsidasE Alfa - étude PEOPLE

Francois, EYSKENS, Department of Metabolic Disorders in Children, Hôpital universitaire d'Antwerp, Edegem, Belgique.

Autres auteurs, équipe:

M. Ankit (1) ; A. Pisani (2) ; U. Feldt-Rasmussen (3) ; D. Hughes (4) ; P. Deegan (5) ; GA. Ozlem (6) ; EL. Wallace (7) ; JA. Bernat (8) ; N. Longo (9) ; F. Bianchi (10) ; R. Rocco (11) ; Y. Paleari (12)

(1) Dept of Internal Medicine, Baylor University Medical Center, Dallas, États-Unis; (2) Dipartimento di sanità Pubblica, Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II - "Policlinico", Napoli, Italie; (3) Service d'endocrinologie, Rigshospital, Unversisty, Copenhague, Danemark; (4) Lysosomal Disorders Unit, Royal Free London NHS Foundation Trust and University College London, Londres, Royaume Uni; (5) Addenbrooke's Hospital, Cambridge University Hospitals, Cambridge, Royaume Uni; (6) Lysosomal and Rare Disorders Research and Treatment Center, Inc., Fairfax, VA, USA, Lysosomal & Rare Disorders Research & Treatment Center, Inc., Fairfax, États-Unis; (7) Department of Medicine, Division of Nephrology, Université d'Alabama de Birmingham, Birmingham, États-Unis; (8) Department of Paediatrics, University of Iowa Hospitals and Clinics, Iowa City, États-Unis; (9) Department of Pediatrics, Center for Clinical Translational Sciences, University of Utah, Salt Lake City, États-Unis; (10) Scientific information dept, Chiesi Farmaceutici S.p.A, Parma, Italie; (11) Clinical department, Chiesi Farmaceutici S.p.A, Parma, Italie; (12) Patient engagement, Chiesi Farmaceutici S.p.A, Parma, Italie

Contexte

- La maladie de Fabry est une maladie de stockage lysosomal récessive liée à l'X progressive rare¹.
 - Le déficit sous-jacent de l'enzyme lysosomale alpha-galactosidase A (α -Gal A) entraîne une accumulation de glycosphingolipides, provoquant une ischémie, une fibrose et des lésions cellulaires¹.
- La pégunigalsidase alfa, une α -Gal A humaine recombinante pégylée, est un TES récemment approuvé à la dose de 1 mg/kg administrée 1x/2 sem.^{2,3}.
 - La pégunigalsidase alfa a une demi-vie prolongée et une stabilité in vitro dans le plasma et dans des conditions similaires à celles du lysosome, et peut permettre des administrations moins fréquentes⁴.
- Afin d'alléger le fardeau du calendrier d'administration 1x/2 sem., le schéma posologique expérimental alternatif de 2 mg/kg de pégunigalsidase alfa toutes les quatre semaines (1x/4 sem.) a été étudié dans le cadre de l'essai BRIGHT (NCT03180840)⁶ et de son extension (CLI-06657AA1-03 ; NCT03614234)⁶.

Objectif

- Cette étude avait pour but d'étudier l'expérience des patients avec la pégunigalsidase alfa administrée 1x/4 sem.

Méthodes

- Les patients ayant terminé l'essai international BRIGHT et inclus dans son extension (n = 29, provenant de sept pays) ont été invités à participer à l'étude transversale qualitative PEOPLE (NCT05186324)⁷, axée sur les résultats centrés sur les patients, tels que les signes et les symptômes, et l'incidence sur la qualité de vie (QdV).
 - L'essai BRIGHT (NCT03180840) était une étude de transition de phase III, en ouvert, visant à évaluer la pharmacocinétique, la sécurité d'emploi et l'efficacité de 2 mg/kg de pégunigalsidase alfa administrée 1x/4 sem. pendant 52 semaines chez des patients adultes atteints de la maladie de Fabry ayant déjà été traités par agalsidase alfa ou bêta 1x/2 sem. pendant ≥ 3 ans⁵.
 - Les critères d'inclusion et d'exclusion pour l'inclusion dans l'essai BRIGHT sont résumés dans le tableau 1.

Entretiens

- Les entretiens ont été réalisés selon un guide semi-structuré après au moins deux ans de participation à l'essai BRIGHT et à son extension.

Échantillon de l'étude PEOPLE

- Sur l'échantillon de patients estimé (n = 29), six patients ont été exclus du recrutement, ce qui a permis l'inclusion de 23 patients dans cinq pays (États-Unis, Royaume-Uni, Italie, Belgique et Danemark).
 - Quatre patients ont été exclus en raison de l'absence d'approbation par les organismes d'éthique locaux en République tchèque et en Norvège, un patient n'a pas satisfait aux critères d'inclusion en se retirant de l'étude BRIGHT et un patient a refusé de participer.
- Après le recrutement, six patients n'ont pas été interrogés en raison du retrait de l'un d'entre eux de l'étude et de l'impossibilité de joindre les cinq autres pour programmer un entretien, ce qui a conduit à un échantillon d'étude de 17 patients.

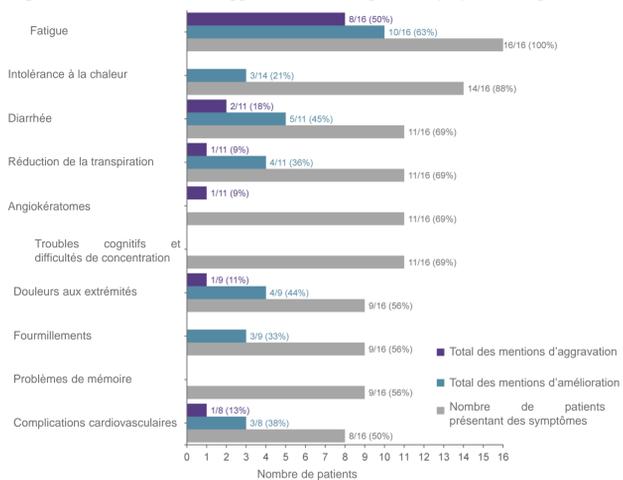
Tableau 1. Critères d'inclusion et d'exclusion pour l'étude BRIGHT⁵

Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
<ul style="list-style-type: none"> Patients adultes âgés de 18 à 60 ans Diagnostic documenté de maladie de Fabry avec une ou plusieurs caractéristiques de la maladie (douleur neuropathique, kératopathie en vortex, angiokératome en grappe) <ul style="list-style-type: none"> Hommes : activité de l'α-Gal plasmatique et/ou leucocytaire inférieure à la limite inférieure de la normale Femmes : résultats de tests génétiques cohérents avec des mutations de la maladie de Fabry ou, dans le cas de nouvelles mutations, un parent au premier degré de sexe masculin atteint de la maladie de Fabry Traitement par agalsidase alfa ou agalsidase bêta 1x/2 sem. pendant ≥ 3 ans et à une dose stable pendant ≥ 6 mois DFGe ≥ 30 ml/min/1,73 m² Disponibilité de ≥ 3 évaluations historiques de créatinine sérique depuis le début du traitement par agalsidase alfa ou agalsidase bêta et ≤ 2 ans Utilisation d'un moyen de contraception Patients atteints d'une affection clinique éligible selon l'avis de l'investigateur 	<ul style="list-style-type: none"> Antécédents d'anaphylaxie ou de réaction d'hypersensibilité de type 1 à l'agalsidase alfa ou à l'agalsidase bêta Antécédents de dialyse rénale, de transplantation rénale ou de lésions rénales aiguës au cours des 12 mois précédant la sélection Événement cardiovasculaire ou cérébrovasculaire au cours des 6 mois précédant la sélection Baisse du DFGe ≥ 2 ml/min/1,73 m²/an Traitement par un inhibiteur de l'ECA ou un ARA instauré ou dont la dose a été modifiée au cours des 4 semaines précédant la sélection RPCU à la sélection $> 0,5$ g/g et non traité par un inhibiteur de l'ECA ou un ARA Grossesse Patients présentant une affection médicale, psychologique ou autre qui, selon l'investigateur, pourrait interférer avec l'observance du patient

Résultats

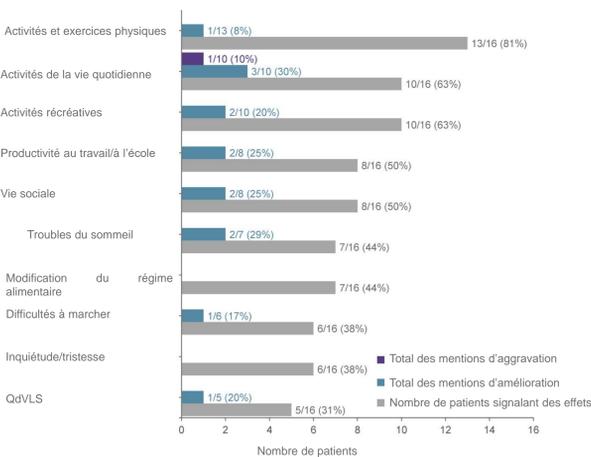
Caractéristique	Total (n = 17)
Sexe, hommes, n (%)	13 (76)
Âge, moyenne, années (intervalle)	43 (23 à 62)
Traitement selon un calendrier de perfusion 1x/4 sem.* , n (%)	16 (94)
Temps de traitement moyen de 1x/4 sem., années (intervalle)	3,1 (2 à 5)
Durée moyenne de la perfusion, heures (intervalle)	2,3 (0,4 à 4)
Patients présentant des comorbidités, n (%)	12 (71)
Éducation	
Actuellement scolarisé, n (%)	3 (18)
Non scolarisé actuellement, n (%)	14 (82)
Situation professionnelle, n (%)	
Employé actif / Temps plein	5 (29)
Employé actif / Temps partiel	4 (24)
Sans emploi et ne cherchant pas de travail	5 (29)
Retraité	1 (6)
En invalidité	2 (12)
Conditions de vie, n (%)	
Vit avec sa famille/son conjoint	12 (70)
Vit avec ses parents	1 (6)
Vit seul	4 (24)

Figure 1. Améliorations et aggravations des signes et symptômes signalées chez ≥ 50 % des patients



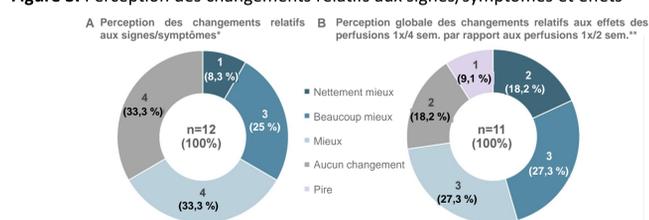
Les 16 patients inclus dans cette analyse ont reçu des perfusions 1x/4 sem. Seuls les signes et symptômes rapportés chez ≥ 50 % des patients sont présentés. Certains patients ont perçu des fluctuations des signes et symptômes au cours d'un cycle de traitement, par exemple, 10/16 (63 %) patients ont signalé une amélioration et 8/16 (50 %) une aggravation de la fatigue. 1x/4 sem. : toutes les 4 semaines.

Figure 2. Les 10 principaux effets négatifs perçus liés à la maladie de Fabry et les changements liés à leur traitement



Les 16 patients inclus dans cette analyse ont reçu des perfusions 1x/4 sem. 1x/4 sem. : toutes les 4 semaines ; QdVLS : qualité de vie liée à la santé.

Figure 3. Perception des changements relatifs aux signes/symptômes et effets



*Les données n'étaient disponibles/demandées que pour 12 patients. **Les données n'étaient disponibles/demandées que pour 11 patients. 1x/2 sem. : toutes les 2 semaines ; 1x/4 sem. : toutes les 4 semaines.

Figure 4. Citations de patients à titre d'illustration

« Il est certain que votre qualité de vie s'améliore vraiment si vous n'avez l'impression d'être malade qu'un jour par mois. Lorsque les gens vous traitent tout le temps comme une personne malade, et ce une semaine sur deux, vous commencez à vivre la vie d'une personne malade. Quand on vous fait une chose une fois par mois et que ça reste dans votre corps tout au long du mois, vous vous sentez beaucoup plus normal. Donc pour moi, la perfusion mensuelle présente beaucoup plus d'avantages que la perfusion bimensuelle. Comme je l'ai dit, je ne vois pas pourquoi quelqu'un préférerait recevoir la perfusion bimensuelle. »

« Nous l'avons faite [la perfusion] à la maison par nous-mêmes et cela n'a duré que 2 heures. La perfusion que nous avons actuellement, parce que nous devons avoir une infirmière sur place et nous préparer, et parce qu'il s'agit d'un essai, prend maintenant environ 5 heures. Cela a une incidence importante sur mon temps. C'est agréable de n'avoir à le faire que toutes les 4 semaines, mais cela a une incidence assez importante sur notre mode de vie s'il faut 5 heures pour le faire. »

« Je constate simplement une amélioration générale de mon état de santé. Je n'ai plus de crise douloureuse aussi souvent qu'avant. Oui, je dirais qu'il y a une amélioration générale de mon état de santé. Je ne tombe pas malade aussi souvent. »

« Je dirais que je remarque probablement au début que je me sens plutôt bien pendant quelques jours, puis que [la dégradation des activités de la vie quotidienne] me fait revenir en quelque sorte au point de départ. »

Conclusions

- En général, les points de vue des patients issus de cette étude soulignent les bénéfices et les améliorations des signes et des symptômes, ainsi que la QdV associée au traitement par 2 mg/kg de pégunigalsidase alfa administré 1x/4 sem.
 - Dans l'ensemble, 94 % des patients ont perçu une amélioration des signes et symptômes de la maladie de Fabry au cours du calendrier de perfusion 1x/4 sem.
 - L'aggravation d'un sous-ensemble de signes et de symptômes a été mentionnée par 75 % des patients, sous-jacents au lourd fardeau de la maladie de Fabry.
 - Au total, 72,7 % des patients avaient une perception positive de la variation de l'incidence du calendrier 1x/4 sem. par rapport au calendrier précédent 1x/2 sem.
- La sécurité d'emploi et l'efficacité à long terme de la pégunigalsidase alfa à raison de 2 mg/kg 1x/4 sem. chez les patients atteints de la maladie de Fabry seront évaluées de manière plus approfondie et confirmées dans l'étude d'extension BRIGHT en cours (CLI-06657AA1-03 ; NCT03614234).
- Le schéma posologique 1x/4 sem. constitue une option prometteuse pour réduire le fardeau du traitement pour les patients atteints de la maladie de Fabry, mais il doit être évalué sur une base individuelle avec le médecin.

Références

- EnT 2006 Genet Med;8(9):539-48; 2. Chiesi USA, Inc. Elfabrio (pegunigalsidase alfa-iwxj) injection, for intravenous use: Prescribing information. 2023; 3. Chiesi Farmaceutici S.p.A. Elfabrio: Summary of product characteristics. 2023; 4. Wallace 2023 J Med Genet; DOI: 10.1136/jmg-2023-109445; 5. NCT03180840 (<https://clinicaltrials.gov/study/NCT03180840>, accessed Nov 9, 2023); 6. NCT03614234 (<https://clinicaltrials.gov/study/NCT03614234>, accessed Nov 9, 2023); 7. NCT05186324 (<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05186324>, accessed Dec 18, 2023).