

# Médecine interne

## MIGA-Fab - Une étude de cohorte observationnelle évaluant le statut des patients atteints de la maladie de Fabry et traités par le migalastat en France

• Olivier LIDOVE, Département de médecine interne, Hôpital de la Croix Saint Simon, Paris, FRANCE

Autres auteurs:

- Grégory PUGNET, Département de médecine interne et immunologie clinique, CHU de Toulouse Rangueil, Toulouse, FRANCE
- Didier LACOMBE, Département de génétique médicale, CHU de Bordeaux, INSERM U1211, Université de Bordeaux, Bordeaux, FRANCE
- Yann FARDINI, Études cliniques Soladis, Roubaix, FRANCE
- Audrey HAYMION, Amicus Therapeutics, Paris, FRANCE

• Bertrand DUSSOL, Département de Néphrologie, APHM Hôpital de la Conception, Marseille, FRANCE

- Albert HAGÈGE, Département de Cardiologie, Hôpital Européen Georges-Pompidou, AP-HP, Paris, FRANCE
- Esther NOËL, Département de médecine interne, CHU de Strasbourg, Strasbourg, FRANCE
- Alain FOUILHOUX, Centre de référence des Maladies métaboliques héréditaires, Hospices Civils de Lyon, Hôpital Femme Mère Enfant, Bron, FRANCE



Présenté au Congrès de la SNFMI 2024; Nancy, France; 11-13 décembre 2024.

### Introduction

- La maladie de Fabry (MF) est une maladie lysosomale, liée au chromosome X, évolutive, causée par des variants du gène *GLA* à l'origine d'un déficit en alpha-galactosidase A<sup>1,2</sup>.
- Parmi les options thérapeutiques contre la MF en France figurent:
  - Une enzymothérapie substitutive (ERT) par voie intraveineuse avec de l'agalsidase alpha<sup>3</sup> ou de l'agalsidase bêta<sup>4</sup>
  - Le migalastat, une petite molécule chaperon destinée au traitement pharmacologique des patients présentant un variant du gène *GLA* sensible, administrée par voie orale une fois tous les deux jours<sup>5,6</sup>.
- MIGA-Fab (NCT04602364) était une étude de cohorte observationnelle chez des patients atteints de la MF et traités par le migalastat, conduite à la demande de la Haute Autorité de Santé.
- Nous présentons les principaux résultats à long terme en matière de sécurité, d'efficacité et déclarés par les patients de l'étude MIGA-Fab, avec une focalisation sur des paramètres cardiaques.

### Conclusions

- L'étude MIGA-Fab était une étude de suivi de cohorte en vie réelle de patients hommes et femmes atteints de la MF et traités par le migalastat en France, un tiers d'entre eux ayant reçu précédemment une ERT.
- L'observance thérapeutique est restée élevée tout au long du suivi (durée moyenne de 17 mois).
- Les paramètres d'échographie cardiaque à l'échelle de la population de patients sont restés stables chez les hommes, mais la petite taille de l'échantillon pour ces mesures chez les femmes a rendu l'interprétation difficile.
- L'incidence d'événements cliniques associés à la maladie de Fabry (Fabry Associated Clinical Events [FACES]) après l'instauration du traitement par le migalastat était faible (10,4 % des patients pendant une durée moyenne de traitement de 48 mois)
  - Les taux d'incidence des FACES étaient similaires à ceux signalés dans les études cliniques<sup>7</sup> et en vie réelle<sup>8</sup> précédemment publiées sur le migalastat.

### Méthodes

L'étude comportait la collecte de données rétrospectives pour les patients ayant reçu du migalastat avant le recrutement et un suivi prospectif de tous les patients jusqu'en juin 2023



### Patients

- Les patients recrutés dans les 11 centres d'étude (sur 13) en France étaient âgés de 16 ans ou plus, présentaient un débit de filtration glomérulaire estimé (selon l'équation Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration ou  $DFGe_{CKD-EPI} > 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, présentaient un variant du gène *GLA* sensible au migalastat, et recevaient déjà un traitement par le migalastat ou ont commencé à recevoir le migalastat lors du recrutement dans l'étude.
- Les patients étaient inéligibles s'ils participaient déjà à un essai clinique portant sur un médicament ou dispositif expérimental.
- La prise en charge des patients suivait les pratiques cliniques courantes pour la MF en France et dans les centres investigateurs de cette étude.

### Résultats

#### Patients et traitement

Au total, 48 patients ont été recrutés pour l'étude MIGA-Fab; 63% étaient des hommes, et le phénotype classique ainsi que le phénotype late-onset étaient tous deux représentés

	N=48
Hommes/femmes, n (%)	30 (62,5)/18 (37,5)
Âge moyen (ET) : au recrutement/à l'instauration du traitement par migalastat, ans	52,9 (12,8)/50,4 (12,6)
Temps moyen (ET) entre le diagnostic de MF et le recrutement, années	6,3 (5,9)
Phénotype : classique*/late-onset /autre, n (%)	14 (29,2)/31 (64,6)/3 (6,3)
$DFGe_{CKD-EPI}$ moyen (ET), ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	92,6 (21,3)
Insuffisance rénale : normale/légère/modérée,† n (%)	31 (64,6)/11 (22,9)/6 (12,5)
Temps de relaxation T1 moyen (ET) à l'IRM cardiaque, ms (n=26)	934,7 (159,4) <sup>§</sup>
Patients recevant déjà du migalastat à l'inclusion, n (%)	45 (93,8)
Durée moyenne (ET) du traitement par le migalastat avant le recrutement, mois	33,1 (21,7)
ERT antérieure, n (%) <sup>  </sup>	16 (33,3)
Agalsidase alpha	10 (20,8)
Agalsidase bêta	6 (12,5)

\*Comprend les phénotypes classiques ou probablement classiques et a été déterminé en utilisant la base de données des génotypes et phénotypes MF en se fondant sur le génotype ; †Recalculé à partir de la créatinine sérique ; ‡Normale ( $\geq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), légère (60 à < 90), modérée (30 à < 60) ; §Le temps moyen (ET) était de 930,4 ms (78,5) chez les hommes (n=16) et de 941,6 ms (245,4) chez les femmes (n=10) ; ||La durée moyenne (ET) était de 39,0 mois (32,8) en se basant sur les données disponibles pour sept patients. ET, écart type ; IRM, imagerie par résonance magnétique.

- Le suivi prospectif était d'une durée moyenne (ET) de 16,9 (6,8) mois, au cours duquel l'observance thérapeutique moyenne (ET) mensuelle au migalastat était de 99,3 % (2,0 %) au mois 6 (n=22), de 97,4 % (5,5 %) au mois 12 (n=12) et de 100,0 % (0,0 %) aux mois 18 (n=4) et 24 (n=3).
- Au total, quatre patients (8,3 %) sont sortis de l'étude (retrait de la part du patient [n=2], perdu de vue au suivi [n=1], suivi par un autre hôpital [n=1]). Aucun patient n'a switché du migalastat vers une ERT au cours du suivi.

#### Sécurité

- Sept EIG ont été signalés chez trois patients pendant le suivi prospectif (insuffisance cardiaque et insuffisance rénale chez un patient, toutes deux considérées comme liées à migalastat ; nécrose musculaire, thrombose veineuse et tachycardie ventriculaire chez un patient; perforation de l'intestin et pyélonéphrite chez un patient).
- Le taux d'incidence des patients présentant des EIG reliés au traitement était de 51,1 (IC 95 % 26,7 ; 97,8) par 1000 patient-années.

#### Références

1. Ortiz A et al. *Mol Genet Metab* 2018;123:416-27.
2. Germain DP. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:30.
3. Replagal, Résumé des Caractéristiques du Produit en vigueur en octobre 2024.
4. Fabzyme, Résumé des Caractéristiques du Produit en vigueur en octobre 2024.
5. Bichet DG et al. *Front Med* 2023;10:1220637.
6. Galafold, Résumé des Caractéristiques du Produit en vigueur en octobre 2024.
7. Hughes DA et al. *J Med Genet* 2023;60:722-31.
8. Hughes DA et al. *J Inher Metab Dis* 2024. doi: 10.1002/jimd.12771.

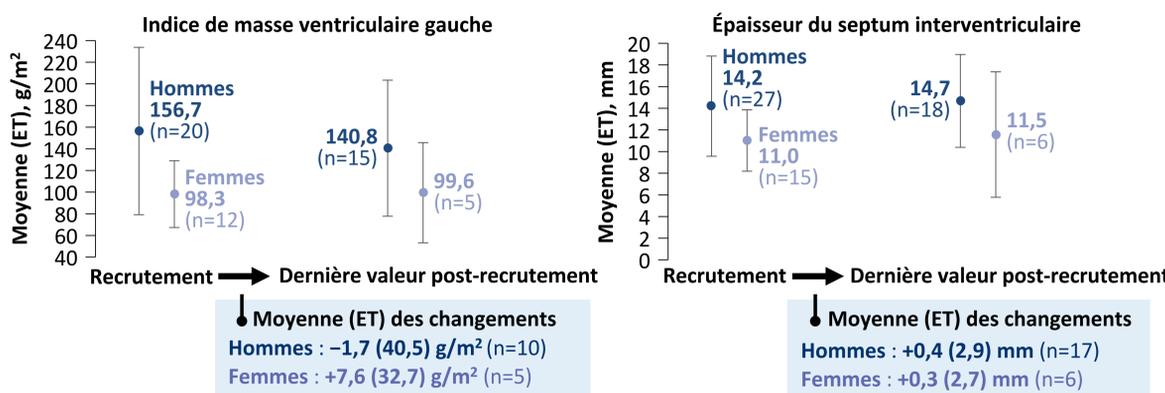
### Critères d'évaluation

- Parmi les critères d'évaluation de sécurité figuraient les événements indésirables graves reliés au traitement (EIG reliés au traitement, codés à l'aide de MedDRA) et la variation de l'indice de masse ventriculaire gauche basé sur l'échocardiographie et de l'épaisseur du septum interventriculaire, rapportés ici par sous-groupe hommes/femmes (*post-hoc*). Les analyses n'ont concerné que les données collectées de manière prospective.
- Les critères d'évaluation de l'efficacité comprenaient les FACES (tels que précédemment définis)<sup>7</sup>, les analyses ont utilisé des données rétrospectives et des signalements prospectifs [collectés tous les 6 mois] et la survie globale (SG).
- Les patients ont déclaré leur observance au traitement tous les mois et ont rempli le formulaire abrégé (SF)-12v2<sup>®</sup> tous les 6 mois.

### Analyses

- Le recrutement cible était de 100 patients. Aucune vérification formelle des hypothèses n'était prévue.

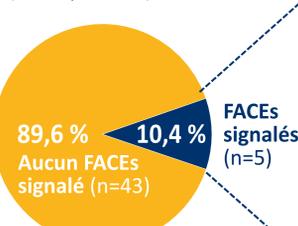
Les paramètres d'échographie cardiaque à l'échelle de la population de patients sont restés stables tout au long du suivi chez les hommes, tandis que le petit échantillon de mesures post-recrutement chez les femmes a rendu l'interprétation difficile



### Efficacité

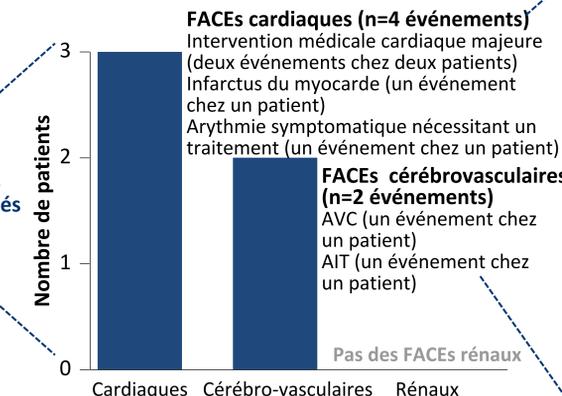
Six FACES ont été signalés chez cinq des 48 patients (10,4 %) pendant une durée moyenne (ET) de traitement par migalastat de 48 (22,6) mois après l'instauration du traitement

**Incidence des FACES** depuis l'instauration du traitement par le migalastat (N=48 patients)



**Tous les FACES – par type**

Au total, six FACES sont survenus chez cinq patients



Remarque : six FACES, quatre FACES cardiaques et le taux d'incidence (IC 95 %) de 22,8 (9,7 ; 53,7) pour tous les FACES cardiaques (récurrents) sont des corrections de données de valeurs provenant du résumé analytique soumis (respectivement 5,3 et 17,1 [6,7 ; 43,7]). AIT, accident ischémique transitoire.

- Aucun décès n'ayant été enregistré pendant l'étude, la SG n'a pas été calculée.

### Résultats rapportés par les patients

- Les scores des composantes physiques et mentales SF-12v2<sup>®</sup> (SCP, SCM) sont restés relativement stables entre le recrutement (n=30) et le mois 12 (n=14), avec respectivement des SCP moyens (ET) de 47,1 (8,0) et de 44,7 (9,3), et des SCM moyens (ET) de 42,2 (11,0) et de 42,4 (10,2).

### Limitations

- Le recrutement final a été en deçà des objectifs, se traduisant par une petite taille d'échantillon pour certaines analyses (probablement imputable à d'autres études sur la MF conduites simultanément sur plusieurs sites).
- Cette étude étant observationnelle, la prise en charge des patients, les évaluations des échocardiographies et des IRM, ainsi que l'exhaustivité des données, présentent probablement des différences.

### Remerciements

Cette étude a été conduite avec le soutien d'Amicus Therapeutics inc. L'assistance rédactionnelle a été assurée par AMICULUM<sup>®</sup>, financée par Amicus Therapeutics inc. Les auteurs remercient la Professeure Soumeiya Bekri pour sa contribution à l'élaboration du protocole de l'étude et à l'analyse des données de l'étude. Olivier Lidove déclare avoir reçu des subventions pour déplacement et des honoraires en tant qu'orateur de la part d'Amicus Therapeutics, Chiesi et Genzyme/Sanofi. Les déclarations des co-auteurs sont disponibles dans le Supplément, accessible au moyen du QR code.