

Espacement de la fréquence d'administration de l'enzymothérapie dans la maladie de Gaucher de type 1 : essai émulé sur les données du registre français

Maxime Beydon¹, Jérôme Stirnemann^{26*}, Karima Yousfi¹, Samira Zebiche¹, Dalil Hamroun³, Anaïs Brassier⁴, Samia Pichard⁴, Laure Swiader⁵, Thierry Billette de Villemeur⁶, Bénédicte Héron⁶, Florence Dalbies⁷, Bérengère Cador⁸, Anne-Sophie Guemann⁹, Francis Gaches¹⁰, Bénédicte Hivert¹¹, Vanessa Leguy-Seguin¹², Agathe Masseur¹³, Robin Deshayes¹³, Yves-Marie Pers¹⁴, Magali Pettazzoni¹⁵, Soumeia Bekri¹⁶, Catherine Caillaud¹⁷, Edouard Le Guillou¹⁷, Marie Szymanowski¹⁸, Leonardo Astudillo¹⁹, Wladimir Mauhin²⁰, Yann Nadjar²¹, Christine Serratrice²², Marc G. Berger^{23,24}, Fabrice Camou²⁵, Nadia Belmatoug¹, **Yann Nguyen**¹, pour le CETG

¹Centre de Référence des Maladies Lysosomales, Médecine Interne, Hôpital Beaujon, AP-HP.Nord, Université Paris Cité, Clichy, France



CONFLITS D'INTÉRÊTS

- Pas de conflit d'intérêt en lien avec la présentation
- Le registre français de la Maladie de Gaucher est en partie financé par Sanofi et Takeda.



La maladie de Gaucher

- Maladie lysosomale autosomique récessive
- Déficit en glucocérébrosidase
- Incidence : 1/40-80 000



Atteinte neurologique
(type 2 et 3)

Thrombopénie > 90%
Anémie 50%
Troubles de l'hémostase

Hépatomégalie
60 – 80%

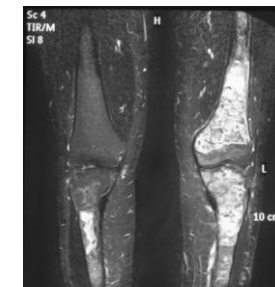
Diagnostic

↓↓ activité de la
glucocérébrosidase Analyse du
gène GBA1

Splénomégalie
> 90%

Atteinte osseuse 80%

- ▣ Infarctus osseux
- ▣ Ostéonécrose
- ▣ Fractures pathologiques
- ▣ Déformations osseuses
- ▣ Ostéoporose



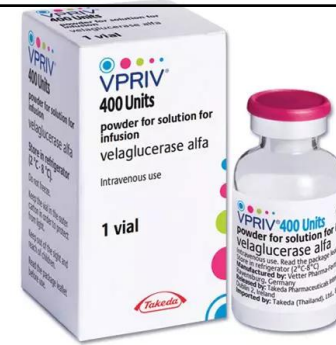
Pronostic révolutionné par l'enzymothérapie substitutive

Enzymothérapie

IMIGLUCERASE



VELAGLUCERASE ALFA



45-60 UI/kg toutes les **2 semaines**

Efficacité montrée sur l'anémie, la thrombopénie, la taille de rate, de foie

Efficacité montrée sur la densité osseuse et la réduction des crises

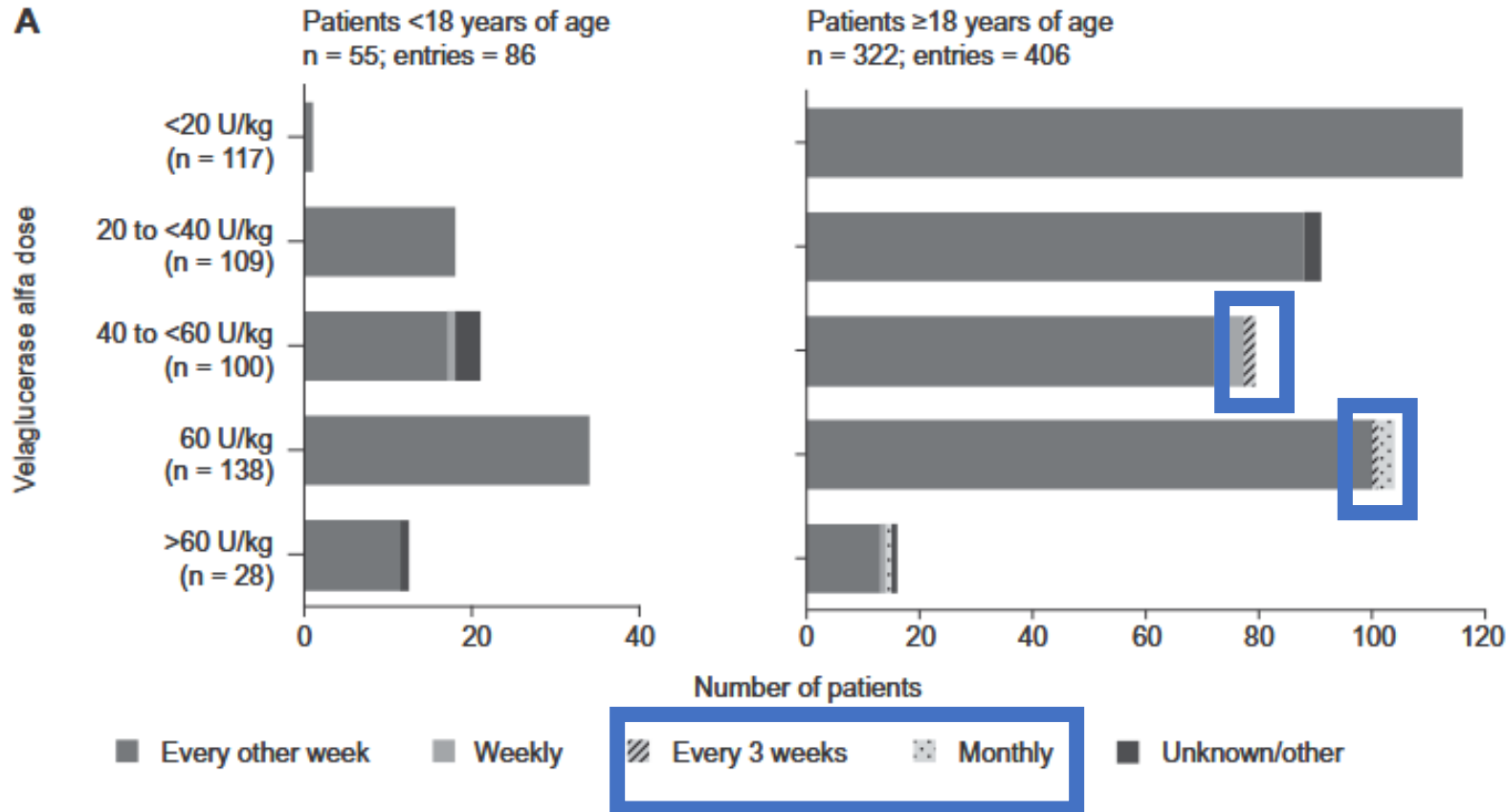
Efficacité équivalente

Peu de données sur la diminution de la fréquence d'administration

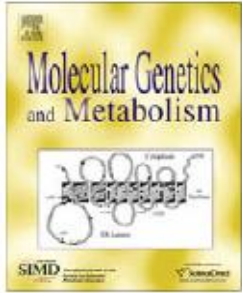
Enzymothérapie

- Espacement des doses très minoritaires dans le registre international (GOS) (N=647)

P. Deegan et al. / Blood Cells, Molecules and Diseases 68 (2018) 218–225



Enzymothérapie



A randomized trial comparing the efficacy and safety of imiglucerase (Cerezyme) infusions every 4 weeks versus every 2 weeks in the maintenance therapy of adult patients with Gaucher disease type 1

P.S. Kishnani ^{a,*}, M. DiRocco ^b, P. Kaplan ^c, A. Mehta ^d, G.M. Pastores ^e, S.E. Smith ^f, A.C. Puga ^f, R.M. Lemay ^f, N.J. Weinreb ^g

Primary composite endpoint:

- Hemoglobin did not fall more than 1.25 g/dL for women or 1.5 g/dL for men below the patient's baseline value.
- Platelet count did not fall more than 25% below the patient's baseline value, and did not fall below 80,000 mm³.
- Liver and spleen volumes were not greater than 20% above the patient's baseline value.
- No new finding or progression of bone disease, including no new pathologic fractures, medullary infarction, lytic lesions or avascular necrosis.
- No bone crises during the study.

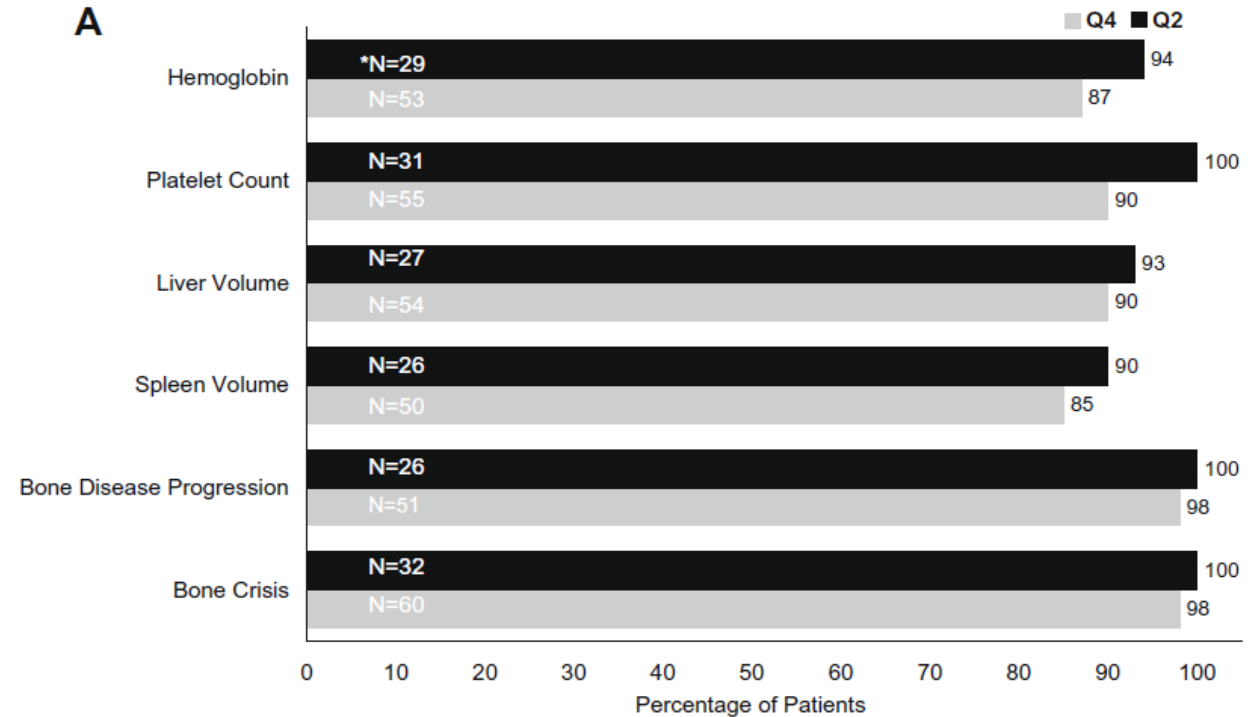
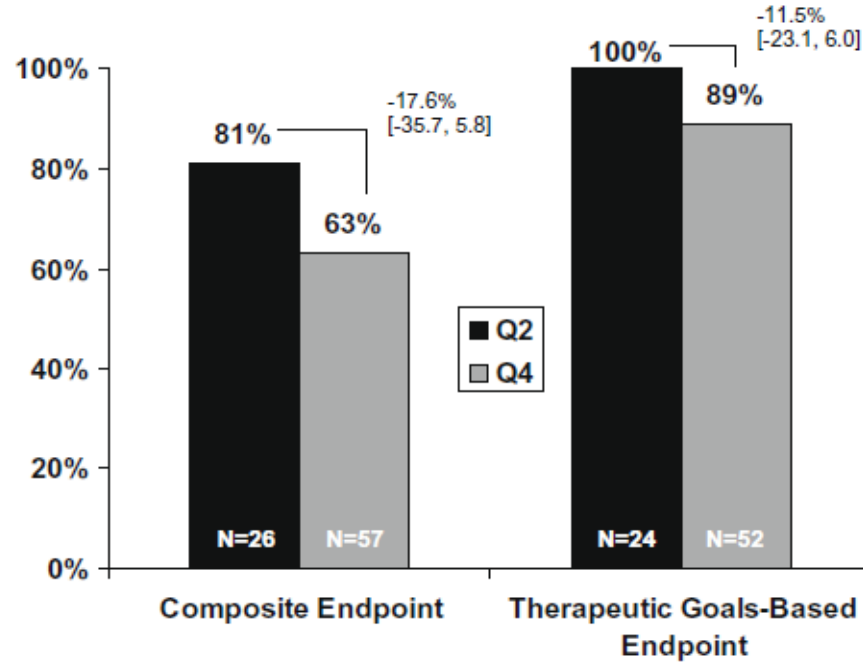
Therapeutic goals-based endpoint:

- Hemoglobin: >11 g/dL (women); >12 g/dL (men)
- Platelets: >100,000 mm³
- Liver volume: <1.25 MN
- Spleen volume: <8 MN
- Skeletal assessments as described for the primary composite endpoint.

- **RCT Q2W vs Q4W (24 mois)**
- 83 patients
- **Critère de jugement composite :**
 - pas de baisse de l'Hb, ou de plaquettes,
 - pas d'augmentation du foie, rate (+ 20%),
 - pas d'évènement osseux



Enzymothérapie



*Ns indicate the number of evaluable patients at Month 24 or last visit.

Pas de différence significative, mais moins de patients dans le groupe Q4 avaient le critère de jugement principal à 2 ans

Objectifs

Objectif principal

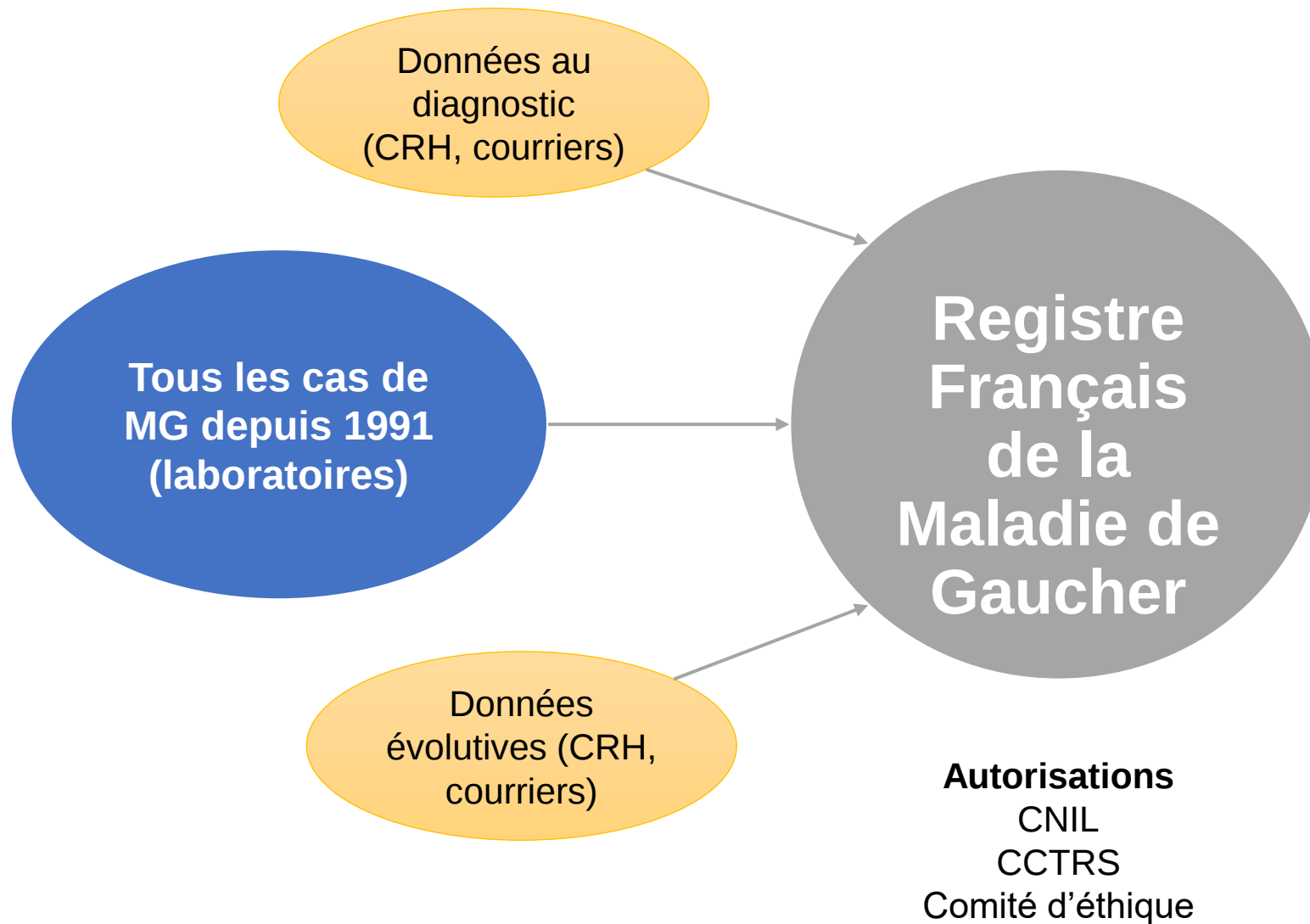
- Comparer l'**efficacité de l'enzymothérapie /2 semaines versus /3-4 semaines** dans la MG de type 1 stabilisée sous traitement à l'aide d'un essai émulé à l'aide des données du Registre Français de la maladie de Gaucher

Objectifs secondaires

- Evaluer l'évolution des paramètres biologiques et biomarqueurs après un espacement de doses
- Estimer le nombre de perfusions évitées et le coût



Le Registre Français de la Maladie de Gaucher



Dalil Hamroun
CHU Montpellier



Karima Yousfi
Samira Zebiche
Nadia Belmatoug



Méthodologie

	Essai cible	Essai émulé
Critères d'éligibilité	• Maladie de Gaucher de type 1 traitée par enzymothérapie IV • Maladie stable depuis au moins 2 ans : • Absence d'évènement osseux • Absence d'anémie • Absence de thrombopénie • N'ayant pas eu d'espacement à 21 ou 28 jours	



Méthodologie

	Essai cible	Essai émulé
Intervention	Espace de l'enzymothérapie /3 ou 4 semaines (Q3-4W) Vs Pas d'espace (Q2W)	
Assignation	Randomisation le jour du screening	• Assignation au bras d'intervention le premier jour de respect de l'ensemble des critères d'inclusion • Matching 1:10 entre bras traité et non traité à chaque date de screening (essai séquentiel) • Screening trimestriel du 01/01/1990 au 01/03/2025



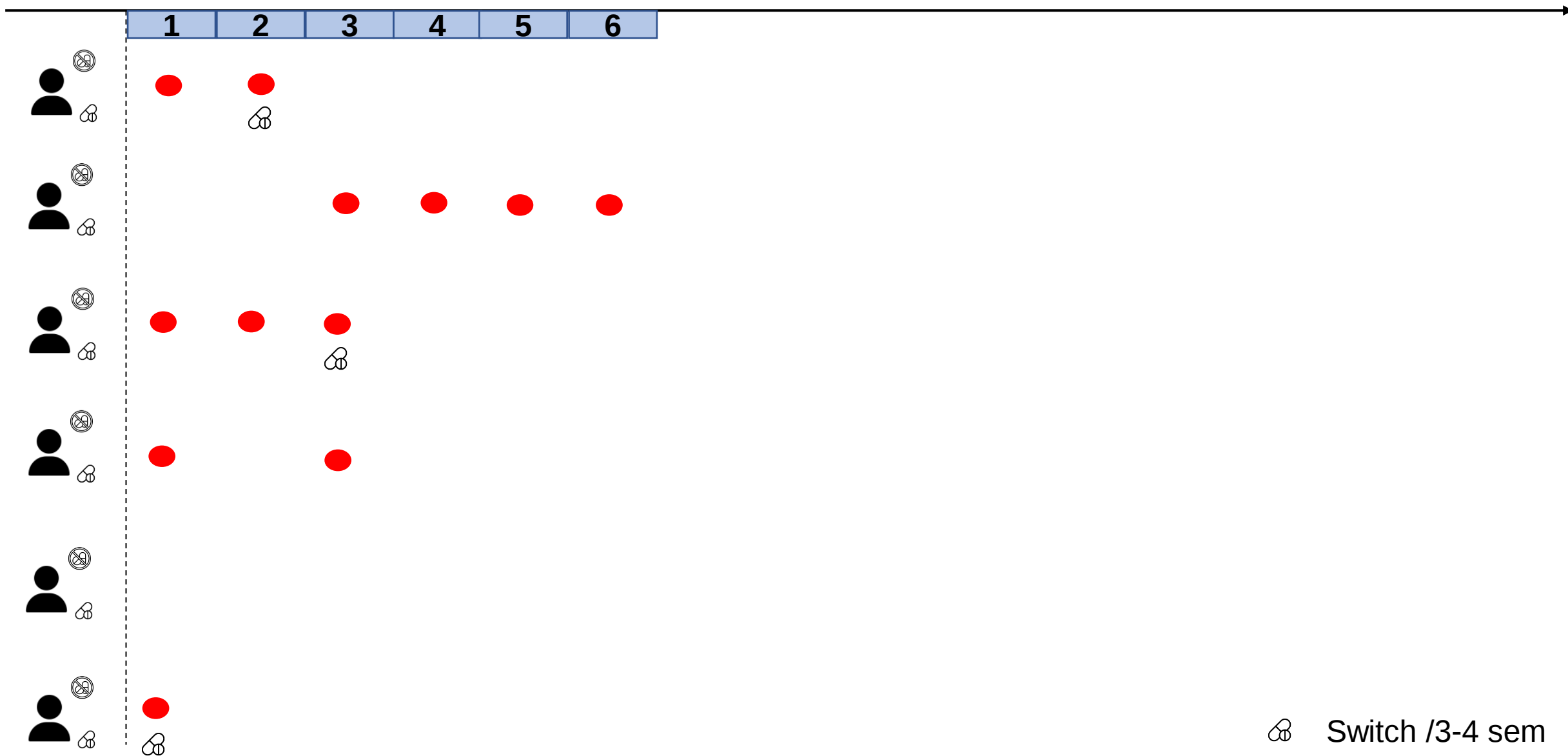
Méthodologie

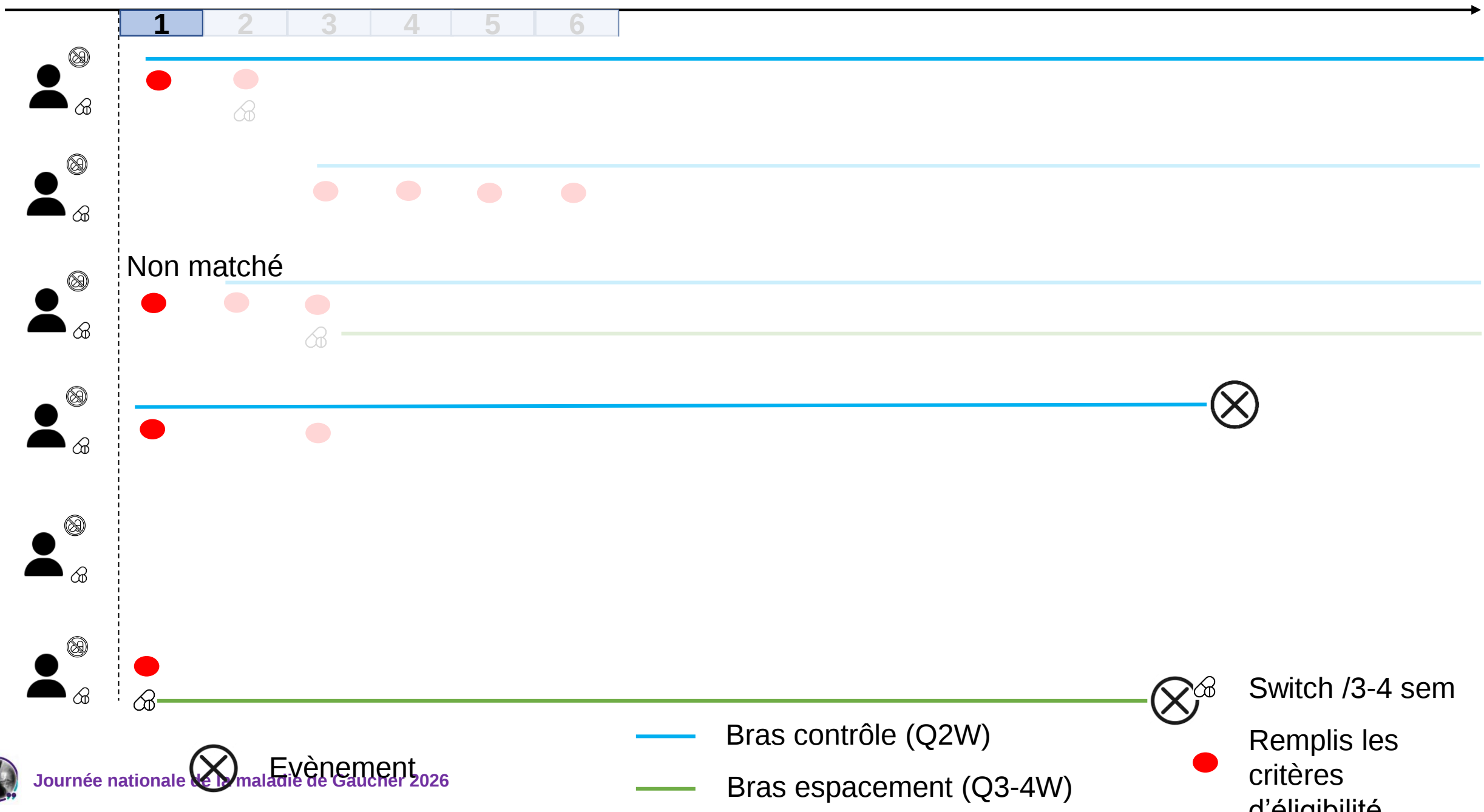
	Essai cible	Essai émulé
Critères de jugement	Critère de jugement : critère composite • Evènement osseux (fracture pathologique, infarctus osseux, ostéonécrose) • Anémie < 10 g/dL • Thrombopénie < 100 G/L	

Méthodologie

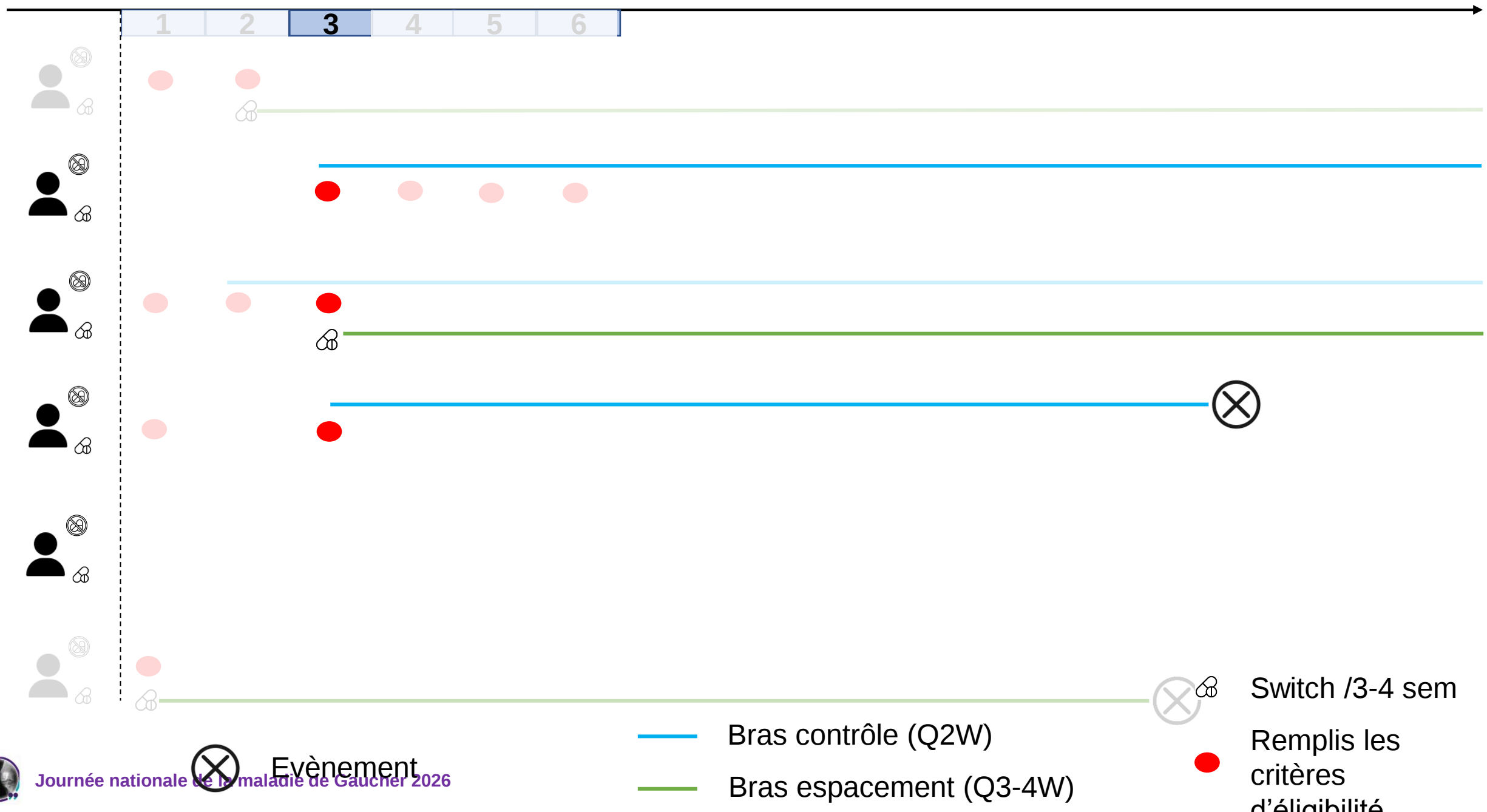
	Essai cible	Essai émulé
Suivi	De l'inclusion et de la randomisation (J0) jusqu'à l'évènement, la perte de vue ou la fin de la période de suivi de 10 ans	De l'éligibilité jusqu'à l'évènement ou la fin de la période de suivi de l'étude (10 ans) <u>Période d'inclusion:</u> 1 ^{er} janvier 1990 – 1 ^{er} mars décembre 2025
Contraste causal	ITT et per protocol	Analogue observationnel d'ITT

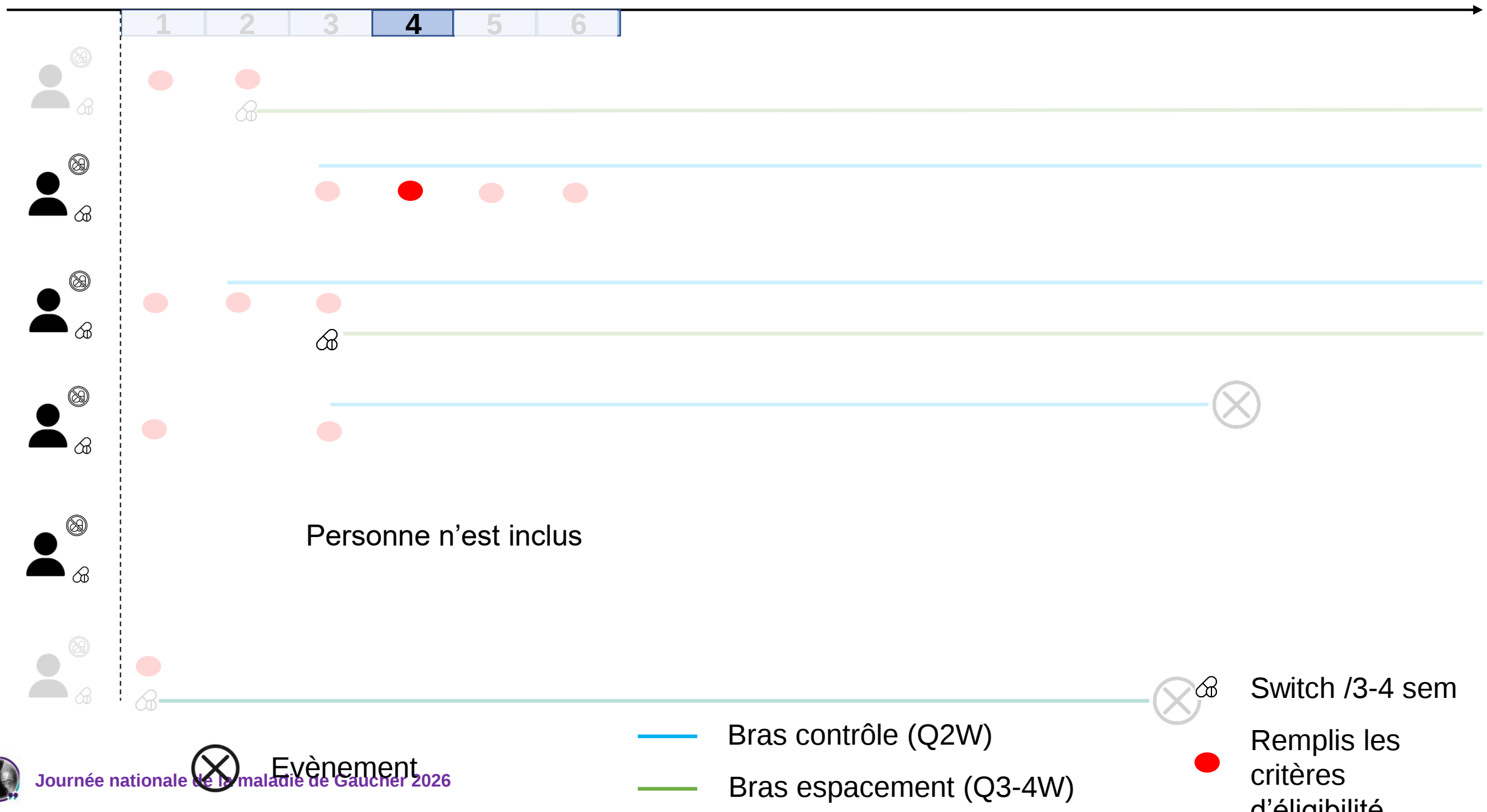












Analyses statistiques

- **Appariement 1:10 sur :**

- Age au diagnostic, âge à l'inclusion, sexe, suivi en centre de référence
- Antécédent d'évènement osseux, antécédent d'anémie
- Antécédent de splénomégalie ou d'hépatomégalie
- Splénectomie

- Estimation du risque (Kaplan-Meier) dans chaque groupe chaque année
- Différence de risque = différence de probabilité à chaque temps
- **Définition d'un seuil de non-infériorité de 10%**
- Intervalle de confiance par Bootstrap (1000)
- Objectifs secondaires (évolution des biomarqueurs) : modèles mixtes avec effet sujet aléatoire



Résultats

Characteristic	N	Overall N = 280	Q2W, N = 217	Q3-4W, N = 63	p-value
Sexe = male	280	139/280 (50%)	111/217 (51%)	28/63 (44%)	0.3485 ²
Age at GD diagnosis, years	280	21 (8, 33)	23 (8, 35)	15 (9, 24)	0.0548 ³
Age at 1 st symptoms	209	13 (5, 26)	14 (5, 29)	12 (6, 25)	0.9229 ³
Delay 1 st symptoms - diagnosis	209	1 (0, 3)	1 (0, 4)	0 (0, 2)	0.1013 ³
Genotype	174				NA
l444p_others		3/174 (1.7%)	0/131 (0%)	3/43 (7.0%)	
n370s_homo		31/174 (18%)	26/131 (20%)	5/43 (12%)	
n370s_l444p		46/174 (26%)	28/131 (21%)	18/43 (42%)	
n370s_others		94/174 (54%)	77/131 (59%)	17/43 (40%)	
Chronic bone pain	261	78/261 (30%)	62/207 (30%)	16/54 (30%)	0.9633 ²
Bone crisis	252	28/252 (11%)	21/202 (10%)	7/50 (14%)	0.4678 ²
Hepatomegalyy	263	237/263 (90%)	181/202 (90%)	56/61 (92%)	0.6140 ²
Splenomegaly	249	232/249 (93%)	175/189 (93%)	57/60 (95%)	0.7694 ⁵
Thrombopenia	277	198/277 (71%)	152/214 (71%)	46/63 (73%)	0.7587 ²
Anemia	211	22/211 (10%)	15/158 (9.5%)	7/53 (13%)	0.4430 ⁵
Splenectomy	280	26/280 (9.3%)	19/217 (8.8%)	7/63 (11%)	0.5707 ²

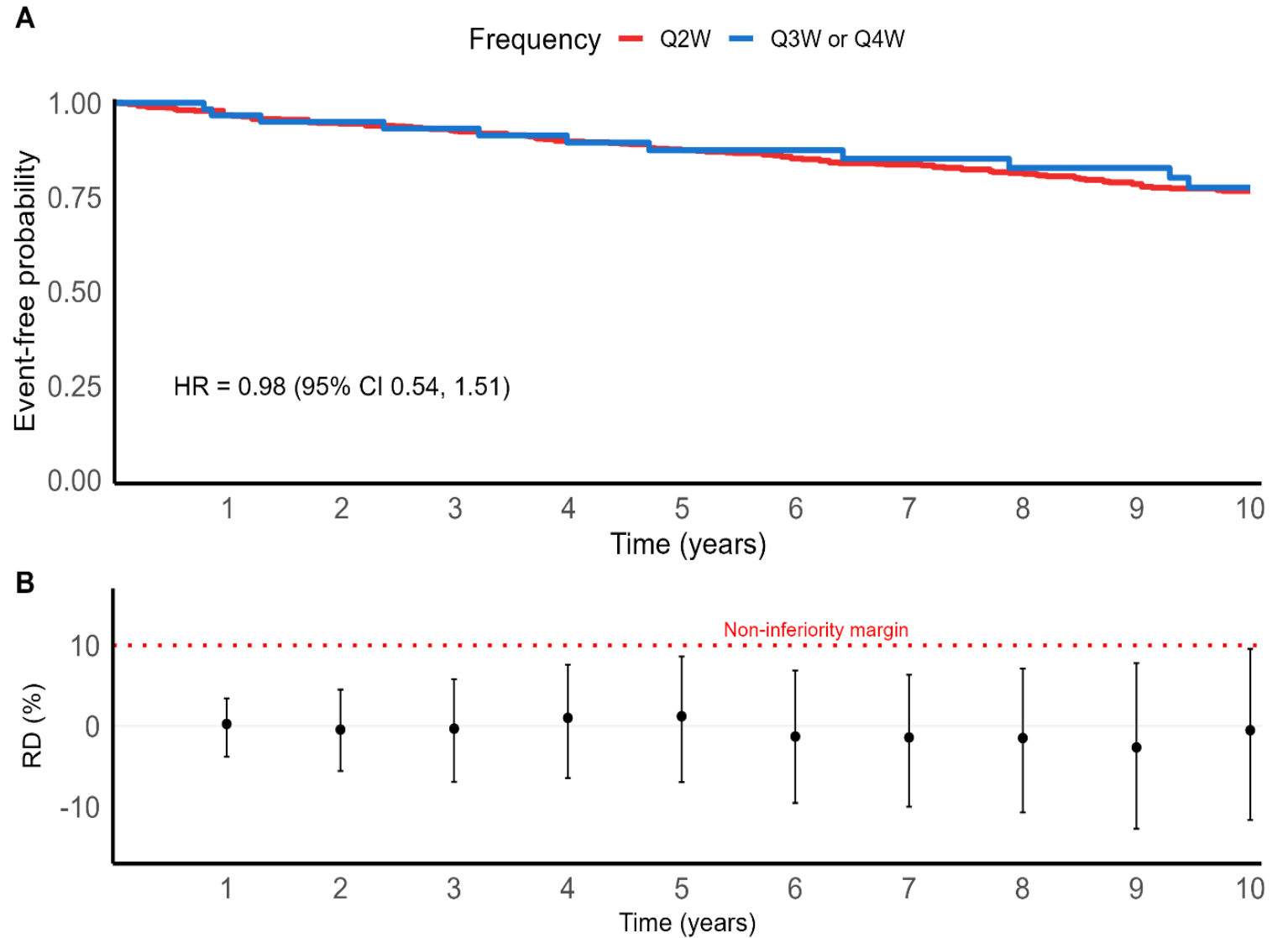
¹n/N (%); Median (IQR), ²Pearson's Chi-squared test, ³Wilcoxon rank sum test; ⁴Wilcoxon rank sum exact test, ⁵Fisher's exact test



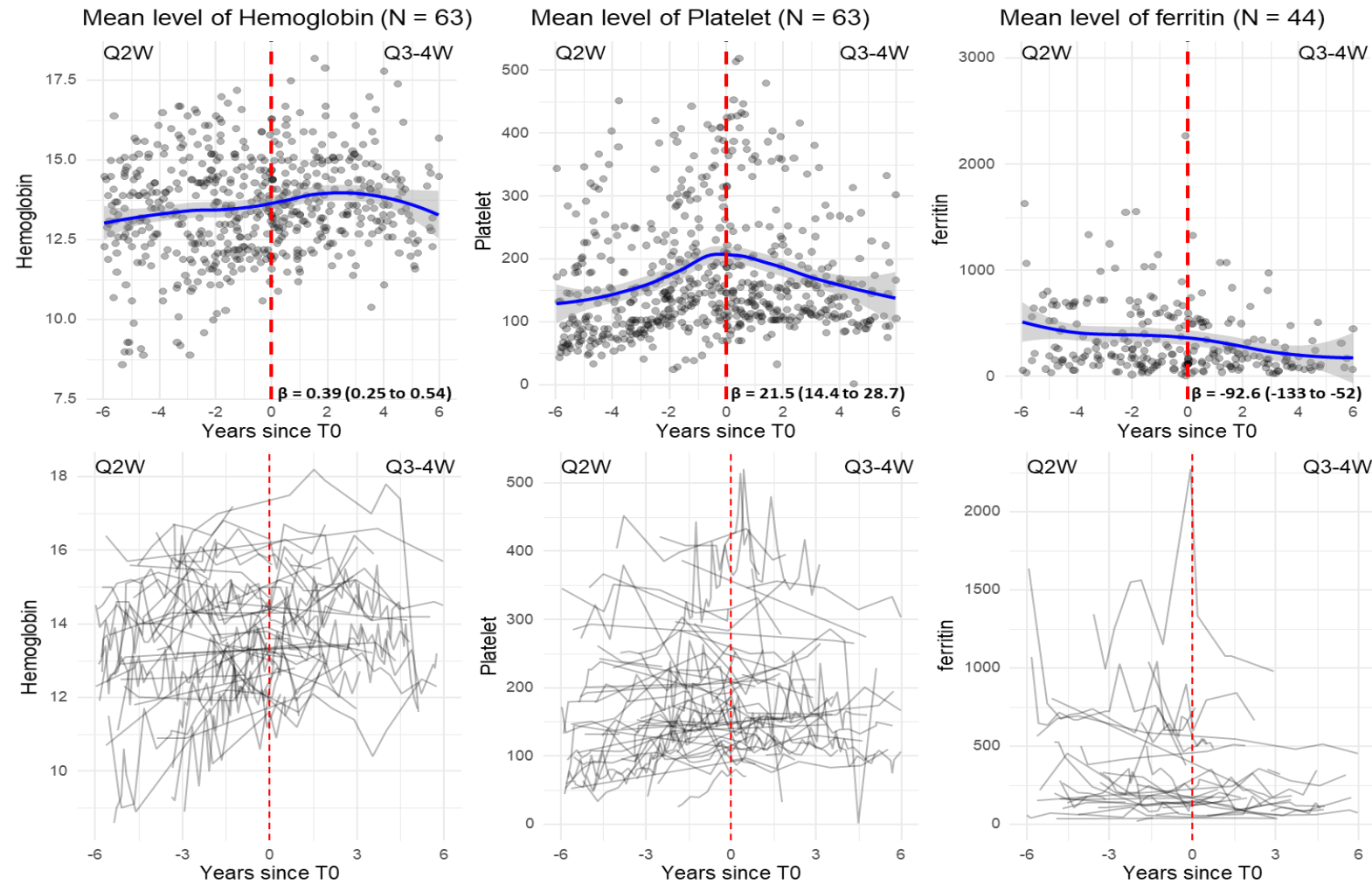
Efficacité

- Durée moyenne de suivi : 5.9 ans
- Q2W : 121 évènements / 630 (19%)
- Q3W : 11 évènements / 63 (17.4%)

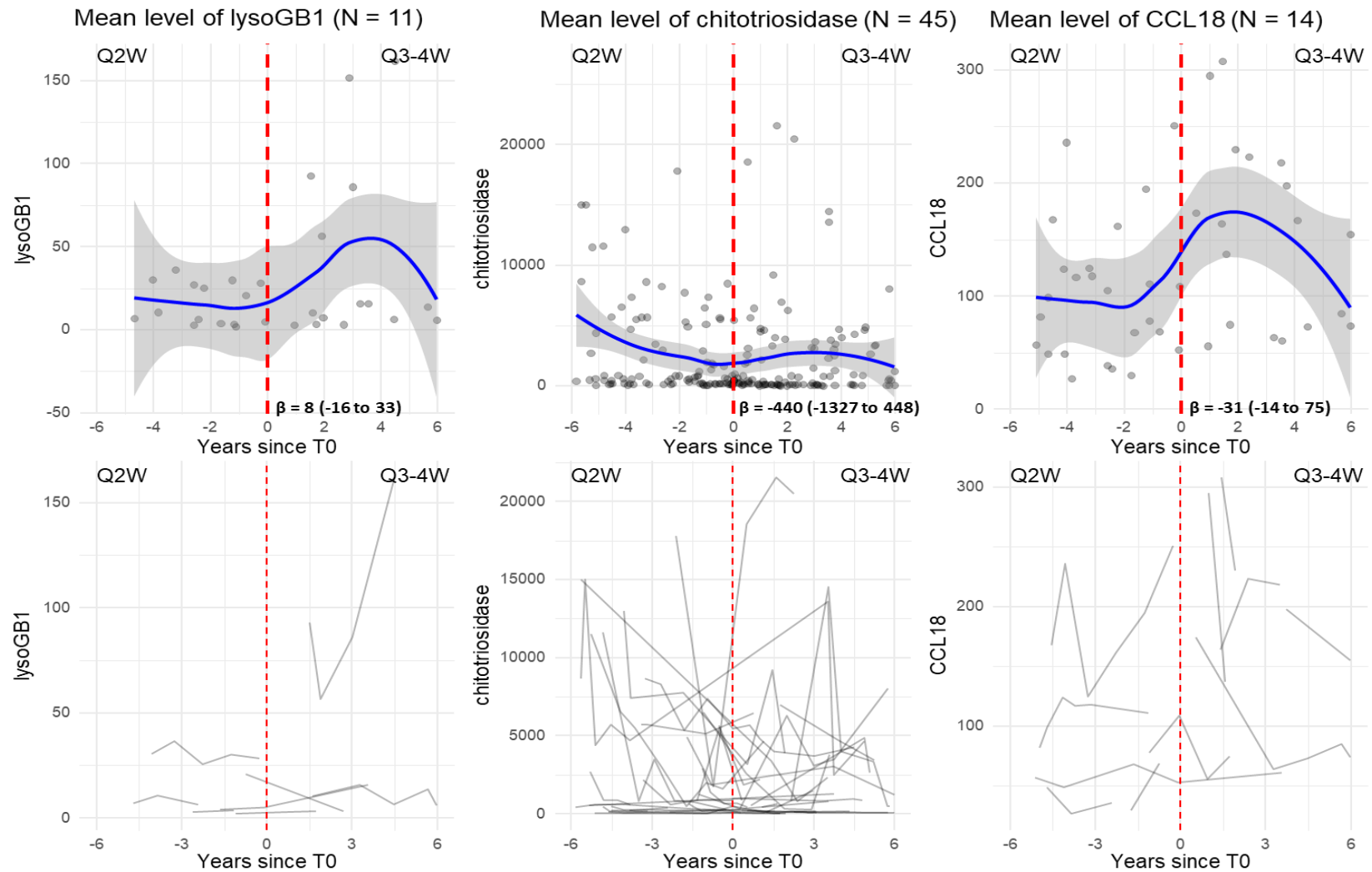
**Non infériorité à
chaque temps
d'analyse**



Paramètres biologiques



Biomarqueurs



Analyse médico-économique

	Q3-4W N = 63
Durée de suivi (années)	5.9 (5.9)
Nb de séances réalisées	98.3 (95.6)
Nb de séances théoriques (/15j systematique)	153.6 (154.7)
Nombre de séance économisés	55.2 (62.2)
Dose mediane par séance (UI)	3,103.0 (1,352.0)
Prix par séance (€)	8,494.4 (3,701.1)
Prix estimé par patient (€)	808,979.2 (903,812.0)
Prix estimé théorique par patient si /15j (€)	1,254,084.5 (1,464,605.2)
Prix économisé par patient (€)	445,105.3 (587,084.6)

>3400 séances non réalisées

>28 millions d'euros économisés



Conclusion

- **Non infériorité d'un espacement à 3-4 semaines** chez les patients atteints de MG de type 1 stables depuis plus de 2 ans, sur le risque d'anémie, thrombopénie, ou d'évènement osseux
- **Globale stabilité des biomarqueurs** (chitotriosidase, CCL18, ferritine, LysoGB1)
- **Impact médico-économique important**
- **Impact pour les patient.e.s** : qualité de vie, diminution de la contrainte

Cette étude plaide pour un espacement de doses une fois la maladie de Gaucher équilibrée et stable sans évènement cliniquement significatif



Merci pour votre attention

- Maxime Beydon
- **Tous les membres du CETG** et collaborateurs / collaboratrices
- Les patient.e.s et VML
- L'équipe du CRML de Beaujon

