

Tolérance du traitement par pegunigalsidase alfa dans l'ensemble du programme clinique : analyse intégrée des réactions liées à la perfusion en fonction du traitement enzymatique substitutif antérieur

Fabrizio, SALOMONE, Medical Advisor, Medical Department, Chiesi SAS, Paris, FRANCE

Autres auteurs, équipe:

M. Ankit (1) ; EL. Wallace (2) ; A. Linhart (3) ; D. Hughes (4) ; N. Longo (5) ; C. Tøndel (6) ; B. Vujkovic (7) ; R. Rocco (8) ; I. Koulinska (9) ; R. Chertkoff (10) ; S. Alon (10) ; A. Sakov (11) ; JA. Bernat (12)

(1) Dept of Internal Medicine, Baylor University Medical Center, Dallas, États-Unis; (2) Department of Medicine, Division of Nephrology, Université d'Alabama de Birmingham, Birmingham, États-Unis; (3) Charles University, General University Hospital in Prague, Prague, République Tchèque; (4) Lysosomal Disorders Unit, Royal Free London NHS Foundation Trust and University College London, Londres, Royaume Uni; (5) Department of Pediatrics, Center for Clinical Translational Sciences, University of Utah, Salt Lake City, États-Unis; (6) University of Bergen, Haukeland University Hospital, Bergen, Norvège; (7) Department of Internal Medicine, General Hospital Slovenj Gradec, Slovenj Gradec, Slovénie; (8) Clinical department, Chiesi Farmaceutici S.p.A, Parma, Italie; (9) Global medical affairs rare diseases, Chiesi USA, Inc., Cary, États-Unis; (10) Protalix Biotherapeutics, Karmiel, Israël; (11) DataSights, Haifa, Israël; (12) Department of Paediatrics, University of Iowa Hospitals and Clinics, Iowa City, États-Unis

Introduction

- La pégunigalsidase alfa est un nouveau traitement enzymatique substitutif (TES) à base d' α -galactosidase-A pégylée, récemment approuvé aux États-Unis et en Europe pour les adultes atteints de la maladie de Fabry (1 mg/kg toutes les 2 semaines [1x/2 sem.]).^{1,2} Son efficacité et sa sécurité d'emploi ont été évaluées dans le cadre de 4 essais cliniques et de 3 extensions à long terme, incluant des patients n'ayant jamais reçu de TES et des patients ayant subi un changement de TES³⁻⁸.
 - Les traitements établis pour la maladie de Fabry comprennent les TES agalsidase alfa et agalsidase bêta^{9,10}, et le traitement par chaperon moléculaire, soit le migalastat¹¹.
 - La pégylation de la pégunigalsidase alfa pourrait, en théorie, réduire la réponse immunitaire, dont l'incidence des réactions liées à la perfusion (RLP), une limitation majeure des TES⁹, en modulant l'immunogénicité via le masquage des épitopes¹² ou en permettant une exposition prolongée au médicament^{13,14}.

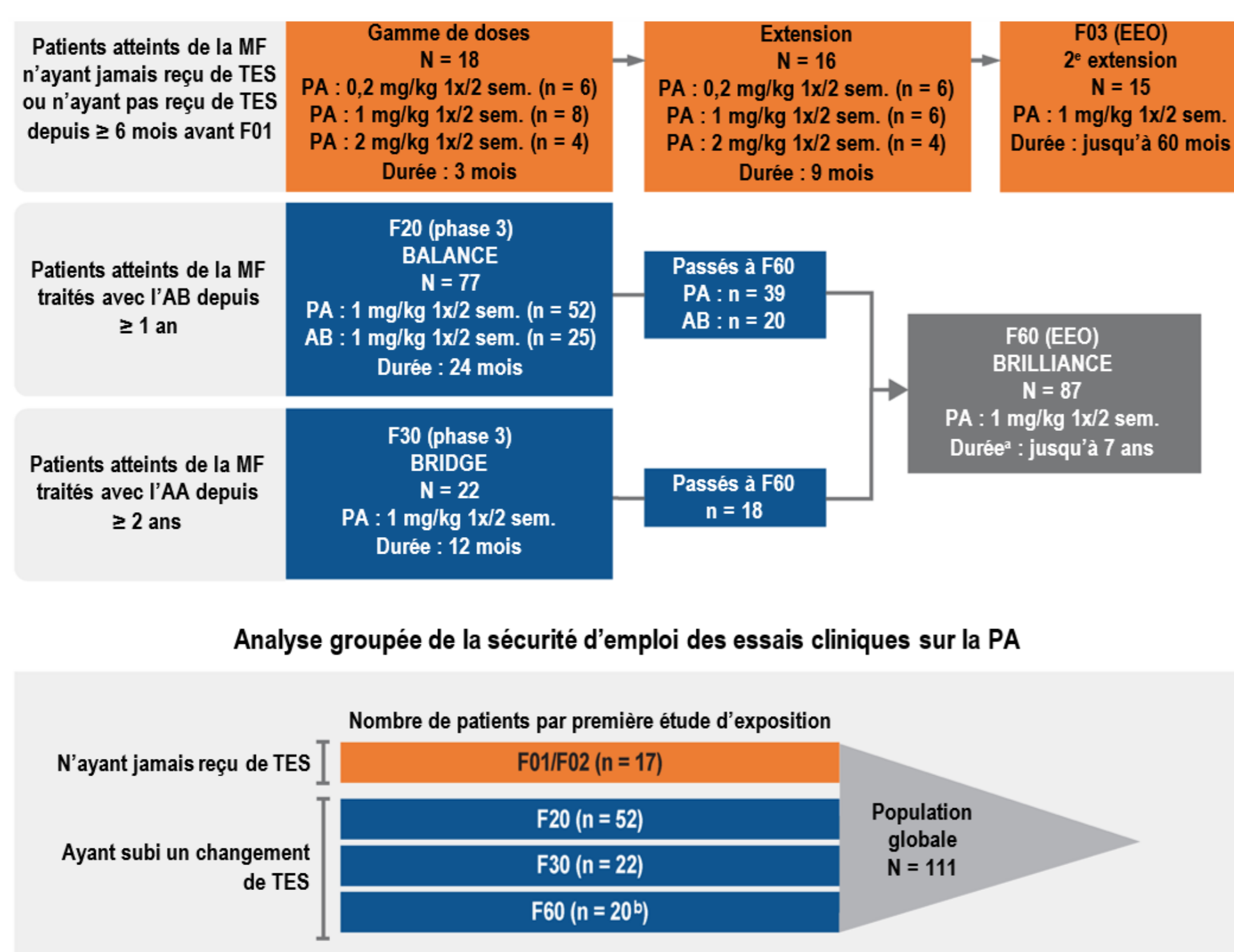
Objectif

- Cette analyse des données intégrées issues des essais cliniques sur la pégunigalsidase alfa vise à caractériser la survenue de RLP-2H et de RLP-24H au cours du traitement par pégunigalsidase alfa à raison de 1 mg/kg 1x/2 sem. dans différentes sous-populations de patients définies en fonction de leur traitement antérieur par TES : patients n'ayant jamais reçu de TES et patients ayant subi un changement de TES.

Méthodes

- L'étude incluait 111 patients atteints de la maladie de Fabry traités avec la pégunigalsidase alfa à raison de 1 mg/kg 1x/2 sem. (Figure 1) :
- Les taux de RLP ont été calculés comme le nombre de RLP pour 100 perfusions afin de normaliser le nombre d'événements par rapport au nombre de perfusions.

Figure 1. Aperçu des essais cliniques sur la pégunigalsidase alfa inclus dans cette analyse groupée



^a L'étude est en cours ; date limite : 15 juillet 2021.

^b Représente les patients qui sont passés de l'étude BALANCE à l'étude BRILLIANCE et de l'AB à la PA à raison de 1 mg/kg 1x/2 sem. F01/F02, NCT01678898 ; F03, NCT01981720 ; BALANCE (F20), NCT02795676 ; BRIDGE (F30), NCT03018730 ; BRILLIANCE (F60) ; date limite : 15 juillet 2021), NCT03566017.

^c 1 patient n'ayant jamais reçu de TES s'est retiré de l'étude F03 avant l'administration de la PA à raison de 1 mg/kg 1x/2 sem. ; ce patient a été exclu de l'analyse des patients n'ayant jamais reçu de TES recevant de la PA à raison de 1 mg/kg 1x/2 sem. présentée dans cette affiche, ce qui donne 17 patients n'ayant jamais reçu de TES.

AA : agalsidase alfa ; AB : agalsidase bêta ; TES : traitement enzymatique substitutif ; 1x/2 sem. : toutes les 2 semaines ; 1x/4 sem. : toutes les 4 semaines ; MF : maladie de Fabry ; EEO : extension en ouvert ; PA : pégunigalsidase alfa.

Résultats

Tableau 1. Données démographiques, caractéristiques à l'entrée dans l'étude et exposition à la pégunigalsidase alfa des patients

	PA : 1 mg/kg 1x/2 sem.	
	Ayant subi un changement de TES (n = 94)	N'ayant jamais reçu de TES (n = 17)
Âge, années		
Moyenne (ET)	44,9 (10,2)	35,1 (12,4)
Sexe, n (%)		
Homme	59 (62,8)	11 (64,7)
Durée du dernier TES continu avant le passage à la PA, années		
Moyenne (ET)	6,86 (4,1)	S.O.
TES avant le passage à la PA, n (%)		
Agalsidase bêta	72 (76,6)	S.O.
Agalsidase alfa	22 (23,4)	S.O.
Statut des AAM pour la PA à l'entrée dans l'étude, n (%)		
Positif	25 (26,6) ^a	2 (11,8)
Négatif	69 (73,4)	15 (88,2)
Durée de l'exposition à la PA, mois ^b		
Moyenne (ET)	30,2 (14,9)	31,1 (17,8)
Minimum ; maximum	0 ; 57	0 ; 61
Durée de l'exposition à la PA, n (%)		
< 6 mois	8 (8,5)	2 (11,8)
6 à 12 mois	7 (7,4)	0
12 à 24 mois	20 (21,3)	4 (23,5)
≥ 24 mois	59 (62,8)	11 (64,7)
Nombre total de perfusions ^c		
Moyenne (ET)	65,0 (31,9)	66,5 (38,7)
Minimum ; maximum	1 ; 124	1 ; 133

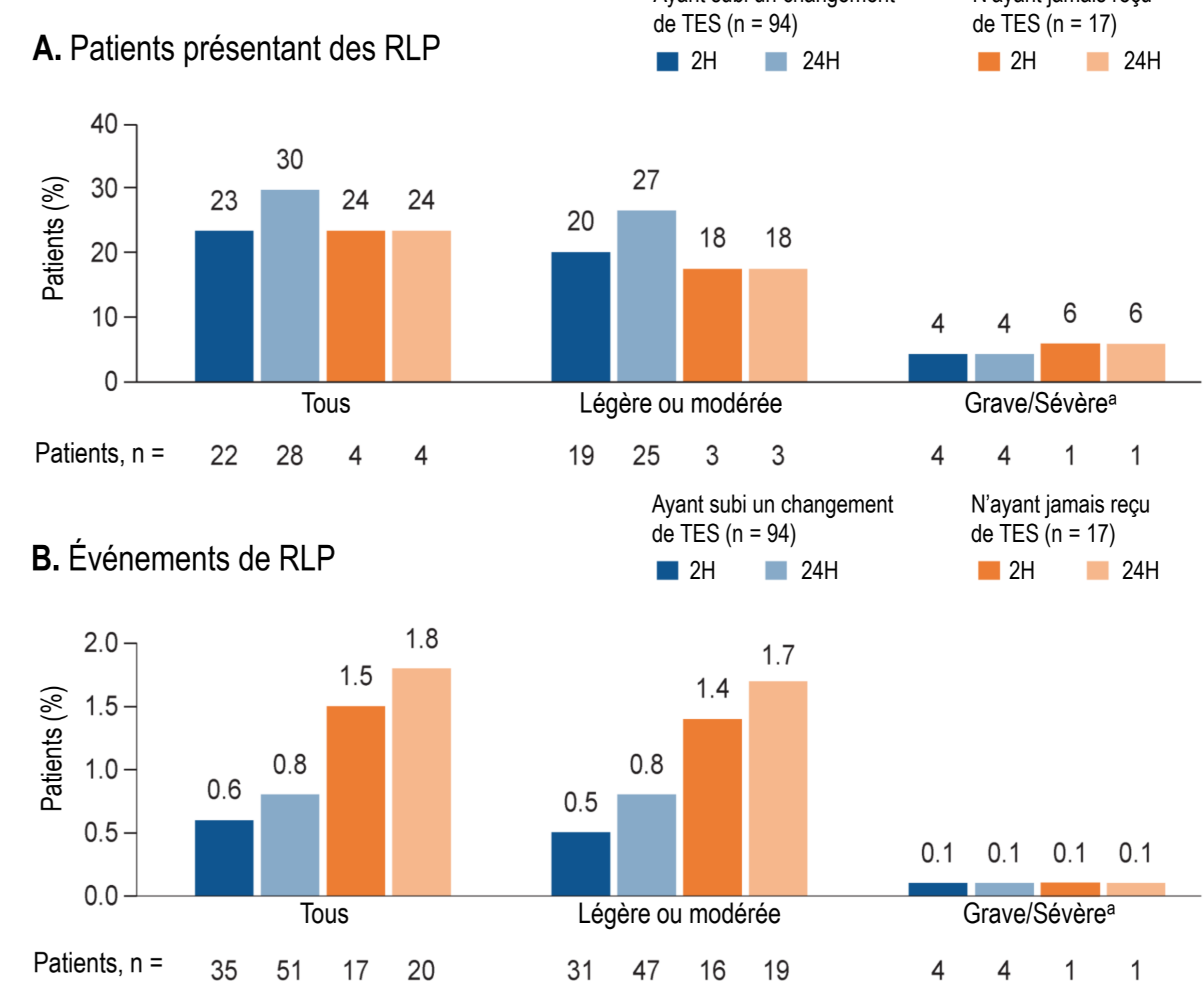
^a La réactivité à la PA à l'entrée dans l'étude s'explique par une réactivité croisée aux composants enzymatiques de la séquence d'acides aminés partagée entre la PA et l'agalsidase bêta¹².

^b En raison des arrondis, les patients qui ont arrêté l'étude après 1 perfusion sont représentés avec une exposition de 0 (une exposition de 1 jour correspond à 0,03 mois).

^c Le nombre de perfusions comprend les perfusions partielles ou complètes.

AAM : anticorps anti-médicament ; TES : traitement enzymatique substitutif ; 1x/2 sem. : toutes les 2 semaines ; S.O. : sans objet ; PA : pégunigalsidase alfa ; ET : écart type.

Figure 2. Gravité des RLP-2H et des RLP-24H en fonction de l'exposition antérieure à un TES

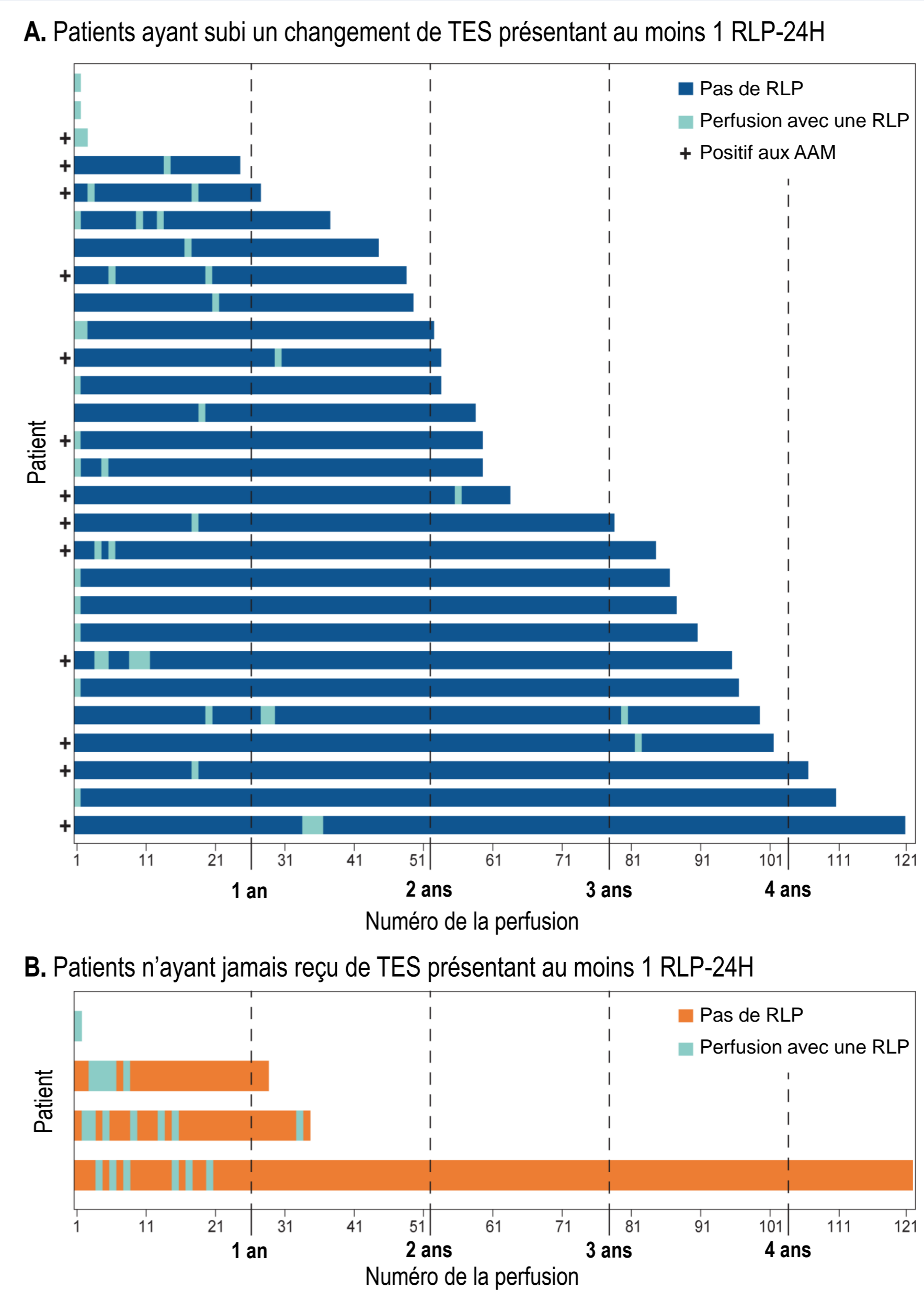


^a Toutes les valeurs pour les RLP graves et sévères sont identiques.

Le taux est calculé pour 100 perfusions.

TES : traitement enzymatique substitutif ; 1x/2 sem. : toutes les 2 semaines ; RLP : réaction liée à la perfusion ; RLP-2H : RLP jusqu'à 2 heures après la perfusion ; RLP-24H : RLP jusqu'à 24 heures après la perfusion (incluant les RLP-2H) ; PA : pégunigalsidase alfa.

Figure 3. RLP au fil du temps



Chaque ligne représente un patient ; les patients avec ou sans « + » étaient respectivement positifs ou négatifs aux AAM anti-IgG, à toutes les perfusions. Il y a eu ~26 perfusions par an pour les patients recevant de la pégunigalsidase alfa à raison de 1 mg/kg 1x/2 sem. Le dernier patient du panel B a reçu 179 perfusions au total, sans qu'aucune nouvelle RLP ne soit signalée après la perfusion numéro 121. AAM : anticorps anti-médicament ; 1x/2 sem. : toutes les 2 semaines ; TES : traitement enzymatique substitutif ; IgG : immunoglobuline G ; RLP-24H : réaction liée à la perfusion jusqu'à 24 heures après la perfusion.

Conclusions

- Cette analyse groupée a montré que la pégunigalsidase alfa à raison de 1 mg/kg 1x/2 sem. était bien tolérée chez les adultes atteints de la maladie de Fabry.
 - Des RLP se sont produites chez environ un quart des patients n'ayant jamais reçu de TES ou ayant subi un changement de TES après un traitement par pégunigalsidase alfa à raison de 1 mg/kg 1x/2 sem. dans le cadre d'un essai clinique.
 - La plupart des RLP étaient d'intensité légère/modérée et se sont produites pendant et/ou dans les 2 heures suivant l'administration de la pégunigalsidase alfa.
- Les taux de RLP étaient faibles dans l'ensemble, mais environ 2 fois plus élevés chez les patients n'ayant jamais reçu de TES, ce qui correspond aux observations de RLP se produisant principalement au cours de la première année de TES¹⁵.
 - Dans cette analyse groupée, les RLP se sont produites principalement au cours de la première année suivant l'instauration de la pégunigalsidase alfa.

Veillez consulter l'affiche n° 149 pour les résultats relatifs à la tolérance de la pégunigalsidase alfa par dose et l'affiche n° 032 pour les résultats relatifs à l'immunogénicité de cette même population regroupée de patients.

Références

- ELFABRIO (pegunigalsidase alfa-ixij) injection, for intravenous use. Prescribing Information. May 2023. Chiesi Farmaceutici S.p.A.
- ELFABRIO (pegunigalsidase alfa) Summary of Product Characteristics. SmPC, product information. August 2023. Chiesi Farmaceutici S.p.A.
- Bernat J et al. *Mol Genet Metab*. 2023;138.
- Holida M et al. Paper presented at: WORLD Symposium 2022; San Diego, CA, USA.
- Hughes D et al. *Genet Med*. 2023;25(12):100968.
- Linhart A et al. *Mol Genet Metab*. 2021;132:S65.
- Wallace E et al. *Mol Genet Metab*. 2023;138.
- Schiffmann R et al. *J Inher Metab Dis*. 2019;42:534-544.
- FABRAZYME (agalsidase beta) for injection, for intravenous use. Summary of Product Characteristics. SmPC, product information. February 2013. Genzyme Corporation.
- REPLAGAL (agalsidase alfa). Summary of Product Characteristics. SmPC, product information. June 2015. Takeda Pharmaceuticals.
- GALAFOLD (migalastat) capsules, for oral use. Summary of Product Characteristics. SmPC, product information. February 2021. Amicus Therapeutics, Inc.
- Lenders M et al. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2022;26:323-330.
- Ben-Horin S. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2017;13:125-127.
- Carrasosa JM. *Actas Dermosifiliogr*. 2013;104:471-479.
- Barbey F, Livio F. *Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS*. 2006. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11617/>