

## Évaluation de l'immunogénicité du programme d'essais cliniques sur la pegunigalsidase alfa : analyse intégrée des anticorps anti-médicaments de novo et renforcés par le traitement

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

Autres auteurs, équipe:

JA. Bernat (1) ; D. Hughes (2) ; A. Linhart (3) ; RJ. Hopkin (4) ; C. Tøndel (5) ; DG. Warnock (6) ; B. Rup (7) ; I. Koulinska (8) ; R. Rocco (9) ; S. Alon (10) ; R. Chertkoff (10) ; EB. Almon (10) ; A. Sakov (11) ; EL. Wallace (12)

(1) Department of Paediatrics, University of Iowa Hospitals and Clinics, Iowa City, États-Unis; (2) Lysomal Disorders Unit, Royal Free London NHS, Foundation Trust and University College London, Londres, Royaume Uni; (3) Charles University, General University Hospital in Prague, Prague, République Tchèque; (4) Human Genetics Department, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, États-Unis; (5) University of Bergen, Haukeland University Hospital, Bergen, Norvège; (6) Division of Nephrology, The University of Alabama at Birmingham, Birmingham, États-Unis; (7) Bonnie Rup Consulting LLC, Boston, États-Unis; (8) Global medical affairs rare diseases, Chiesi USA, Inc., Cary, États-Unis; (9) Clinical department, Chiesi Farmaceutici S.p.A, Parma, Italie; (10) Protalix Biotherapeutics, Karmiel, Israël; (11) DataSights, Haïfa, Israël; (12) Department of Medicine, Division of Nephrology, Université d'Alabama de Birmingham, Birmingham, États-Unis

### Introduction

- L'introduction des TES a permis d'améliorer considérablement l'évolution de la maladie de Fabry ; cependant, le développement d'anticorps anti-médicament (AAM) pourrait réduire leur efficacité thérapeutique<sup>1,2</sup>.
- La pegunigalsidase alfa est un nouveau TES à base d' $\alpha$ -Gal A pégylée, conçue pour offrir une demi-vie prolongée<sup>3</sup>, qui a été récemment approuvée aux États-Unis et en Europe pour les adultes atteints de la maladie de Fabry<sup>3-6</sup>.
- Des études in vitro ont suggéré que les épitopes immunogènes de la pegunigalsidase peuvent être masqués (potentiellement par ses groupements de PEG), ce qui entraîne une diminution de la formation des AAM ou une moindre affinité des anticorps préexistants<sup>7</sup>.
- Pour mieux évaluer l'immunogénicité de la pegunigalsidase alfa dans les essais cliniques, il est important de caractériser la survenue des AAM de novo et préexistants séparément en matière de titre, d'activité neutralisante, de spécificité et de prévalence par sexe.

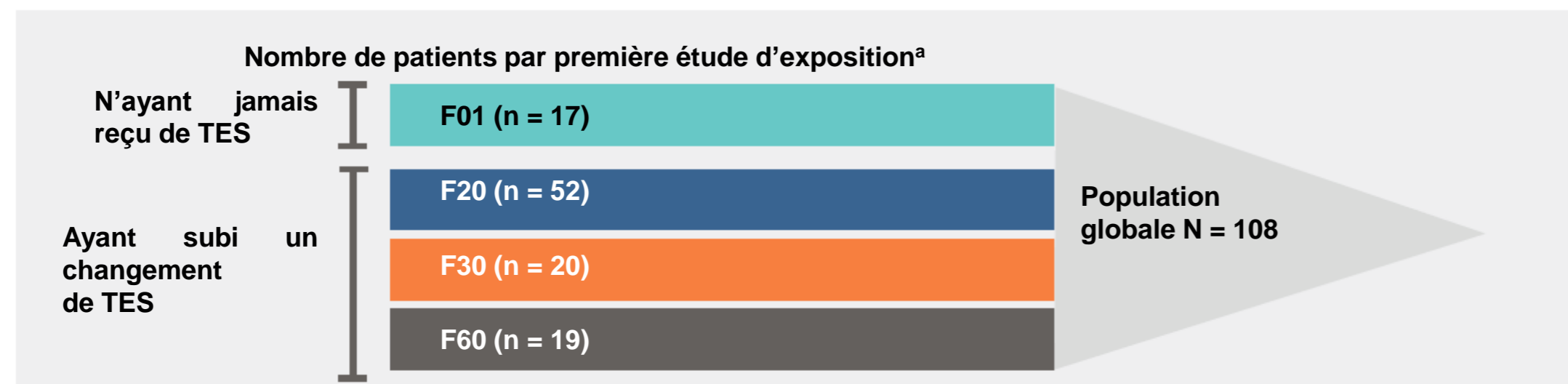
### Objectif

- Décrire les caractéristiques des AAM réagissant avec la pegunigalsidase alfa et des patients qui développent des AAM en utilisant les données issues de l'ensemble de données des essais cliniques intégrés sur la pegunigalsidase alfa.

### Méthodes

- 108 adultes atteints de la maladie de Fabry remplissaient ces critères (Figure 1A).

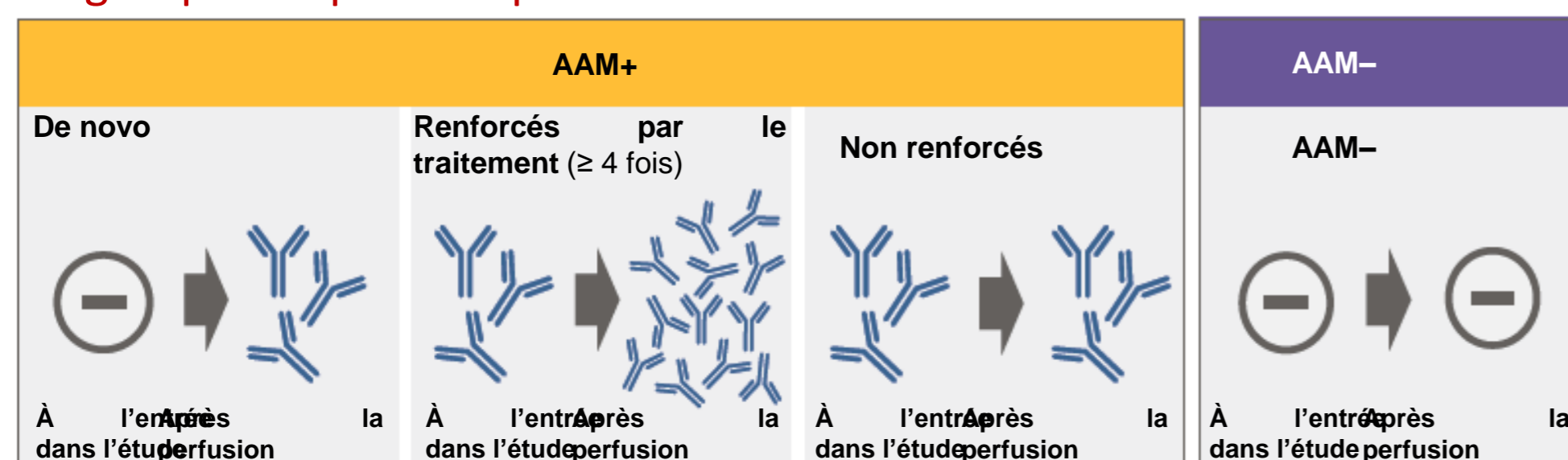
Figure 1A. Nombre de patients recevant la pegunigalsidase alfa 1x/2 sem. dans les essais cliniques inclus dans cette analyse groupée



Cette population de l'étude comprend tous les patients qui ont reçu au moins une dose complète ou partielle de pegunigalsidase alfa et qui ont fait l'objet d'au moins une évaluation de l'immunogénicité après la visite de référence. Les patients qui ont été randomisés dans le bras agalsidase bêta dans l'étude F20 et qui ont continué dans l'étude d'extension F60 où ils ont été initialement exposés à la pegunigalsidase alfa, seront inclus dans les données de F60, mais leurs données à l'entrée dans l'étude ont été recueillies au cours de l'étude F20. F01, NCT01678898 ; BALANCE (F20), NCT02795676 ; BRIDGE (F30), NCT03018730 ; BRILLIANCE (F60) ; date limite : 15 juillet 2021), NCT03566017. TES : traitement enzymatique substitutif.

- Les AAM neutralisants ont été évalués par un test d'inhibition de l'activité enzymatique in vitro.
- Les patients ont été classés en 4 sous-groupes (Figure 1B) :

Figure 1B. Sous-groupes de patients par statut des AAM



**AAM de novo** : patients qui étaient AAM- à l'entrée dans l'étude et qui ont développé des anticorps dans au moins 1 évaluation après la première administration de pegunigalsidase alfa ; **Renforcés par le traitement** : patients qui étaient AAM+ à l'entrée dans l'étude et qui ont présenté une augmentation  $\geq 4$  fois des titres d'anticorps dans au moins 1 évaluation après la première administration de pegunigalsidase alfa ; **AAM+ (non renforcés)** : patients qui étaient AAM+ à l'entrée dans l'étude mais qui n'ont pas été renforcés par le traitement ; **AAM-** : patients qui étaient AAM- lors de toutes les évaluations.

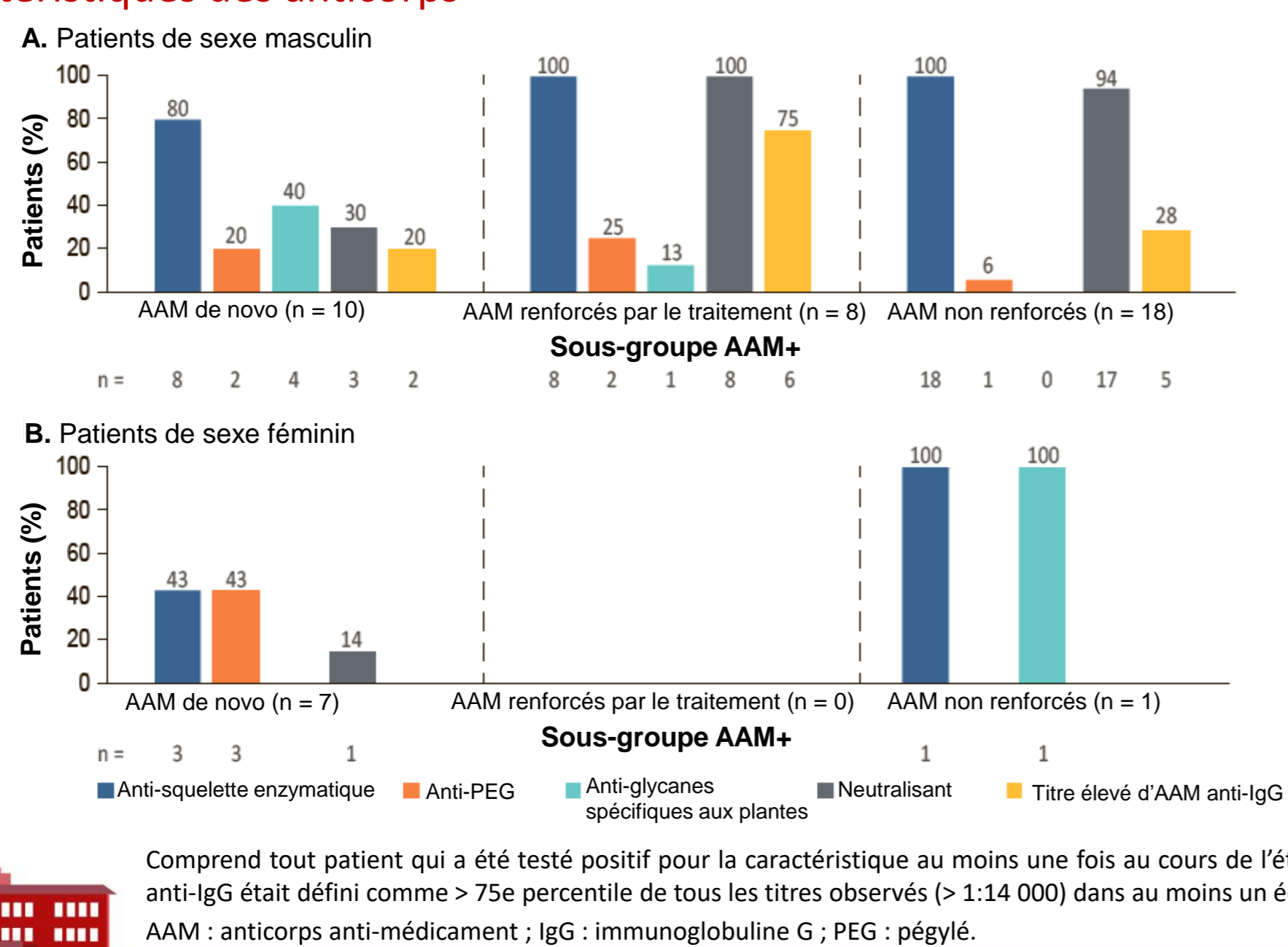
### Résultats

Tableau 1. Caractéristiques des patients à l'entrée dans l'étude appartenant à différentes catégories d'AAM

	AAM de novo (n = 17)		Renforcés par le traitement (n = 8)		Non renforcés (n = 19)		AAM- (n = 64)	
	Homme (n = 10)	Femme (n = 7)	Homme (n = 8)	Femme (n = 0)	Homme (n = 18)	Femme (n = 1)	Homme (n = 31)	Femme (n = 33)
<b>Âge, années</b>								
Moyenne (ET)	43,2 (12,0)	49,1 (8,6)	42,9 (10,6)	S.O.	41,7 (10,4)	53,0 (S.O.)	42,4 (11,8)	42,7 (10,9)
Minimum ; maximum	23 ; 58	35 ; 59	26 ; 54	S.O.	20 ; 58	53 ; 53	17 ; 60	20 ; 60
<b>Type de maladie de Fabry<sup>a</sup>, n (%)</b>								
Classique	8 (80)	0	8 (100)	0	17 (94,4)	0	27 (87,1)	0
Non classique	2 (20)	7 (100)	0	0	1 (5,6)	1 (100)	4 (12,9)	33 (100)
<b>Expérience de TES avant la PA, n (%)</b>								
Jamais reçu	5 (50)	0	1 (12,5)	0	0	1 (100) <sup>b</sup>	4 (12,9)	6 (18,2)
Ayant subi un changement de TES	5 (50)	7 (100)	7 (87,5)	0	18 (100)	0	27 (87,1)	27 (81,8)
Passage depuis l'agalsidase alfa	3 (30)	4 (57,1)	2 (25)	0	0	0	8 (25,8)	3 (9,1)
Passage depuis l'agalsidase bêta	2 (20)	3 (42,9)	5 (62,5)	0	18 (100)	0	19 (61,3)	24 (72,7)
<b>Durée de l'exposition antérieure au TES, années</b>								
Moyenne (ET)	6,7 (1,2)	5,7 (1,9)	6,2 (4,9)	S.O.	7,7 (5,5)	S.O.	8,2 (4,0)	5,1 (3,0)
Minimum ; maximum	5,3 ; 8,6	2,0 ; 7,4	1,2 ; 13,5	S.O.	1,2 ; 19,7	S.O.	1,7 ; 16,0	1,1 ; 15,6

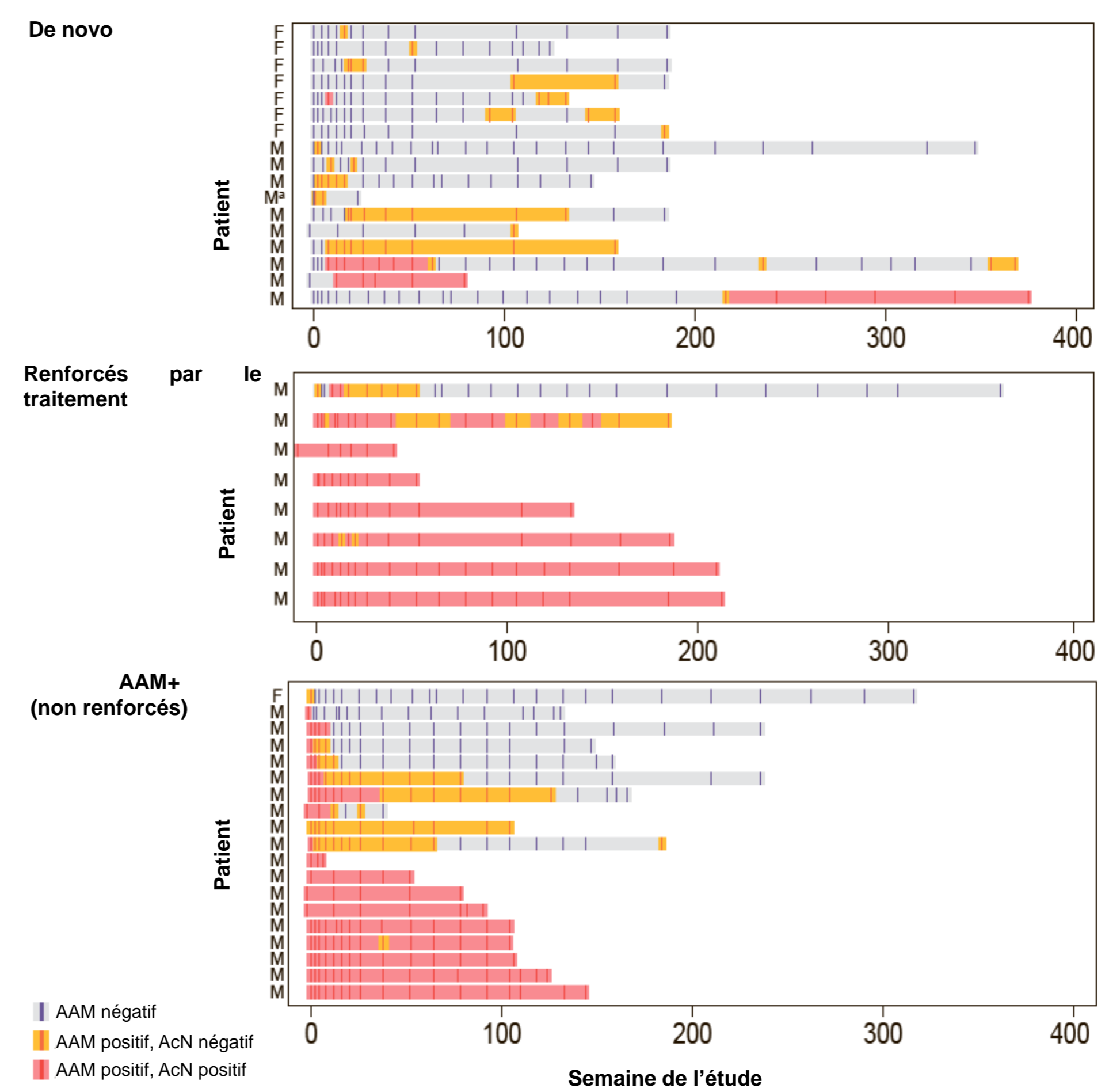
<sup>a</sup> La définition de la maladie classique variait légèrement d'un essai à l'autre, mais était caractérisée par de faibles taux d'alpha-galactosidase A et au moins un symptôme spécifique à la maladie de Fabry. <sup>b</sup> Ce patient n'ayant jamais reçu de traitement s'est avéré positif aux anti-glycanes spécifiques aux plantes à l'entrée dans l'étude. AAM : anticorps anti-médicament ; TES : traitement enzymatique substitutif ; S.O. : sans objet ; PA : pegunigalsidase alfa ; ET : écart type.

Figure 2. Caractéristiques des anticorps



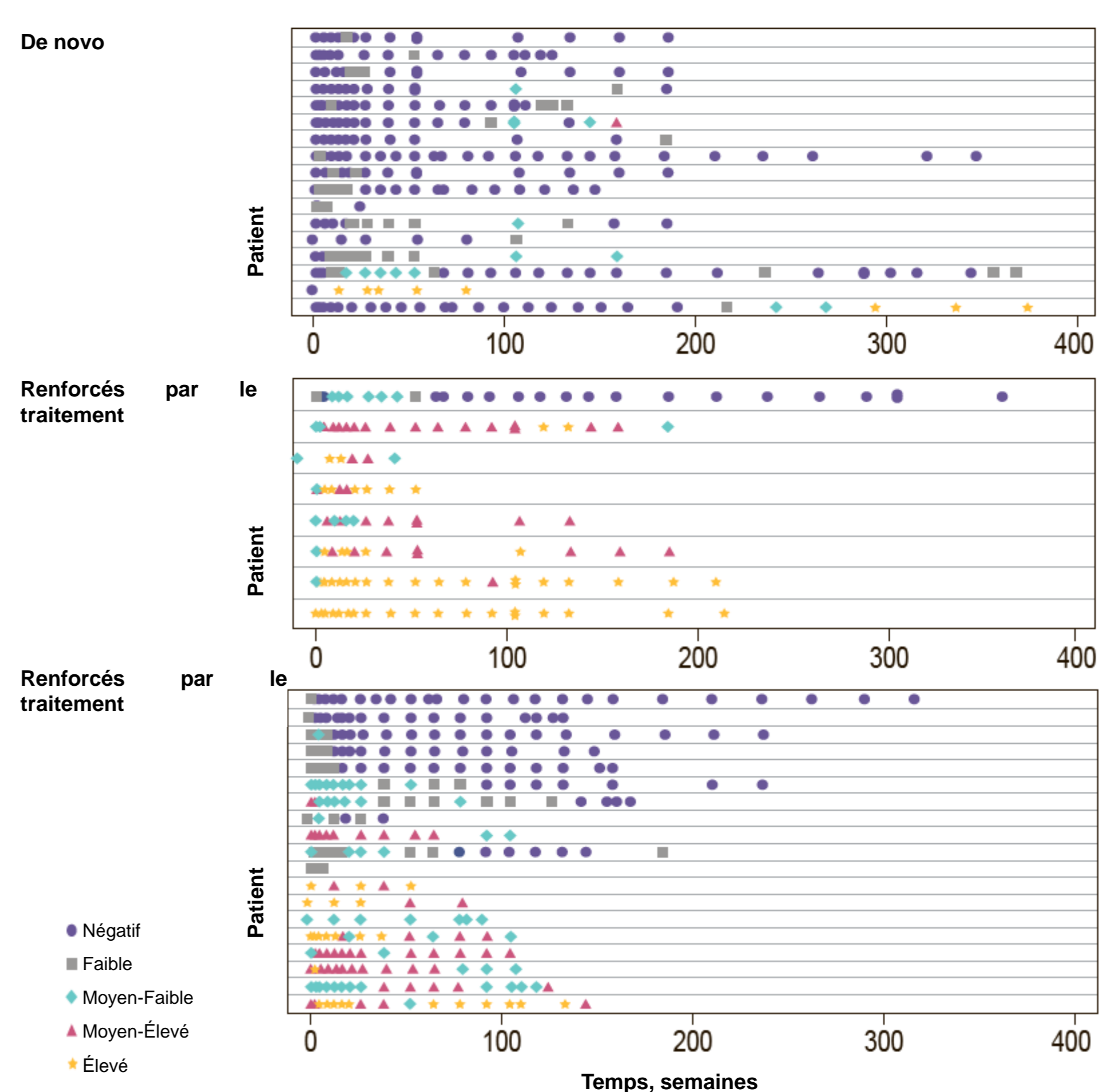
Comprend tout patient qui a été testé positif pour la caractéristique au moins une fois au cours de l'étude. Un titre élevé d'AAM anti-IgG était défini comme > 75e percentile de tous les titres observés (> 1:14 000) dans au moins un échantillon. AAM : anticorps anti-médicament ; IgG : immunoglobuline G ; PEG : pégylé.

Figure 3. Statut des anticorps au fil du temps



Chaque ligne représente un patient. Certains patients ont fait l'objet d'évaluations des AAM avant l'entrée dans l'étude. a Aucune donnée relative aux AcN n'a été enregistrée. AAM : anticorps anti-médicament ; F : femme ; H : homme ; AcN : anticorps neutralisant.

Figure 4. Titres des AAM au fil du temps par groupe d'analyse



Chaque ligne représente un patient. Les niveaux de titres d'anticorps ont été mesurés à chaque point d'évaluation et classés dans les 4 catégories suivantes : faible, titre  $\leq 25$ e percentile de tous les titres observés (< 1:1 100) ; moyen à faible, titre > 25e percentile et  $\leq 50$ e percentile de tous les titres observés (1:1 100 à 1:5 600) ; de moyen à élevé, titre > 50e percentile et  $\leq 75$ e percentile de tous les titres observés (1:5 600 à 1:14 000) ; élevé, > 75e percentile de tous les titres observés (> 1:14 000). AAM : anticorps anti-médicament.

### Conclusions

- Dans cette population regroupée de patients atteints de la maladie de Fabry, on a observé une faible incidence des AAM de novo, survenant principalement au cours de la première année de traitement avec la pegunigalsidase alfa.
- Les patients présentant des AAM de novo avaient généralement des titres faibles et étaient plus susceptibles d'être testés AAM- à la fin de l'étude que les patients présentant des AAM préexistants.
- 68 % des patients qui étaient AAM+ mais qui n'ont pas été renforcés par le traitement ont été testés AAM- à la fin de l'étude ou sont passés à un titre inférieur au cours de l'étude.
- Dans l'ensemble, l'incidence des AAM anti-groupement de PEG et de glycanes spécifiques aux plantes était faible.
- Des anticorps neutralisants ont été détectés chez < 25 % des patients présentant des AAM de novo par rapport à presque tous les patients qui étaient AAM+ à l'entrée dans l'étude.
- De futures études évaluant l'incidence clinique des AAM devraient tenir compte du fait que les AAM de novo peuvent avoir des caractéristiques et des implications cliniques différentes de celles des AAM préexistants.

Remarque : les analyses intégrées des réactions liées à la perfusion provenant de cette même population regroupée de patients sont présentées dans l'affiche n° 149 par schéma posologique et l'affiche n° 223 par traitement enzymatique substitutif antérieur.

### Références

- Beck M et al. Orphanet J Rare Dis. 2022;17:238.
- Lenders M and Brand E. J Am Soc Nephrol. 2018;29(9):2265-2278.
- ELFABRIO (pegunigalsidase alfa-iwxj) injection, for intravenous use. Prescribing Information. May 2023. Chiesi Farmaceutici S.p.A.
- ELFABRIO (pegunigalsidase alfa-iwxj) 2 mg/mL concentrate for solution for injection, for intravenous use. Summary of Product Characteristics. May 2023. Chiesi Farmaceutici S.p.A.
- Schiffmann R et al. J Inher Metab Dis. 2019;42:534-544.
- Kizhner T et al. Mol Genet Metab. 2015;114:259-267.
- Lenders M et al. Mol Ther Methods Clin Dev. 2022;26:323-330.