

## ANALYSE DE LA TOLÉRANCE DES IMMUNOGLOBULINES SOUS-CUTANÉES RAPPORTÉE DANS LES ÉTUDES CLINIQUES PIVOTALES PORTANT SUR LE TRAITEMENT DES DÉFICITS IMMUNITAIRES PRIMITIFS

Imène MELLAH, Scientific and Medical Affairs, Grifols France, Paris, FRANCE

- James JORDAN, Scientific and Medical Affairs, Grifols SSNA, Durham, NC, UNITED STATES
- Elisabet VIAYNA, Scientific and Medical Affairs, Grifols SA, Sant Cugat del Vallès, Barcelona, SPAIN
- M Chris RUNKEN, Scientific and Medical Affairs, Grifols SSNA, Durham, NC, UNITED STATES

### CONTEXTE

- Les immunoglobulines sous-cutanées (IgSC) utilisées pour le traitement du déficit immunitaire primaire (DIP) sont souvent considérées comme cliniquement interchangeables.
- Cependant, chaque IgSC utilise un procédé de production unique et une combinaison d'agents stabilisants qui les rendent chimiquement différentes.
- Les données sont limitées quant à l'impact de ces différences sur la tolérance des produits.
- Les essais publiés portent généralement sur un seul groupe, ce qui empêche l'utilisation de méthodologies plus robustes de comparaison directe, notamment la méta-analyse en réseau.

### OBJECTIF

- Cette étude vise à analyser la tolérance de différentes spécialités à base d'IgSC, rapportée dans des essais cliniques réalisés chez des patients atteints de DIP.

### METHODE

- Cette étude a analysé six essais pivotaux américains et européens ayant évalué trois IgSC ((IgSC Grifols (BrX), IgSC Takeda (BrC) et IgSC CSL-Behring (BrH)) dans le traitement du DIP. Ces essais étaient ouverts et sans comparateur actif ni placebo.<sup>1-5</sup>
- Les événements indésirables (EI) analysés étaient ceux considérés par le médecin investigateur comme étant liés au produit à l'étude dans les essais respectifs. Les EI avec une différence absolue d'incidence  $\geq 5\%$  entre les trois IgSC, ont été sélectionnés pour l'analyse.
- Les caractéristiques à l'inclusion, la méthodologie des essais et les paramètres de traitement ont été comparés entre les essais afin d'identifier les facteurs de confusion potentiels.

### RÉSULTATS

- Les analyses concernaient 49 à 74 patients par essai (Tableau 1).
- Les méthodologies et les caractéristiques des patients inclus dans les essais européens étaient similaires pour les trois IgSC, à l'exception de BrH, qui présentait des débits de perfusion plus faibles. Il en est de même pour les essais américains de BrX et BrH.
- L'essai américain de BrC présentait des différences sur la méthodologie et le débit de perfusion comparativement aux autres essais, ce qui pourrait créer des facteurs confondants opposables qui rendraient la comparaison des EI plus difficile.
- Les essais américains ont rapporté une différence  $\geq 5\%$  sur les taux de réactions au site d'injection ainsi que plusieurs EI systémiques (Figure 1).
- Concernant les essais EU, des différences sur les taux d'EI  $\geq 5\%$  entre les trois IgSC ont été observées pour les réactions au site d'injection, les céphalées, la fièvre et le prurit (Figure 2).

### CONCLUSIONS

- Les données sur les événements indésirables des études pivotaux reflètent des différences de tolérance entre les trois IgSC.
- BrX présente de faibles taux d'EI liés au traitement ; les réactions au site de perfusion étant les seuls EI survenant à plus de 5%.

### REFERENCES

1. Hagan JB, et al. Efficacy and safety of a new 20% immunoglobulin preparation for subcutaneous administration, IgPro20, in patients with primary immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 2010 Sep;30(5):734-45.
2. Jolles S, et al. Efficacy and safety of Hizentra® in patients with primary immunodeficiency after a dose-equivalent switch from intravenous or subcutaneous replacement therapy. *Clin Immunol.* 2011 Oct;141(1):90-102.
3. Suez D, et al. Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of a Novel Human Immune Globulin Subcutaneous, 20% in Patients with Primary Immunodeficiency Diseases in North America. *J Clin Immunol.* 2016 Oct;36(7):700-12.
4. Borte M, et al. Efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of a novel human immune globulin subcutaneous, 20%: a Phase 2/3 study in Europe in patients with primary immunodeficiencies. *Clin Exp Immunol.* 2017 Jan;187(1):146-159.
5. Données internes Grifols

### CONFLIT D'INTERET

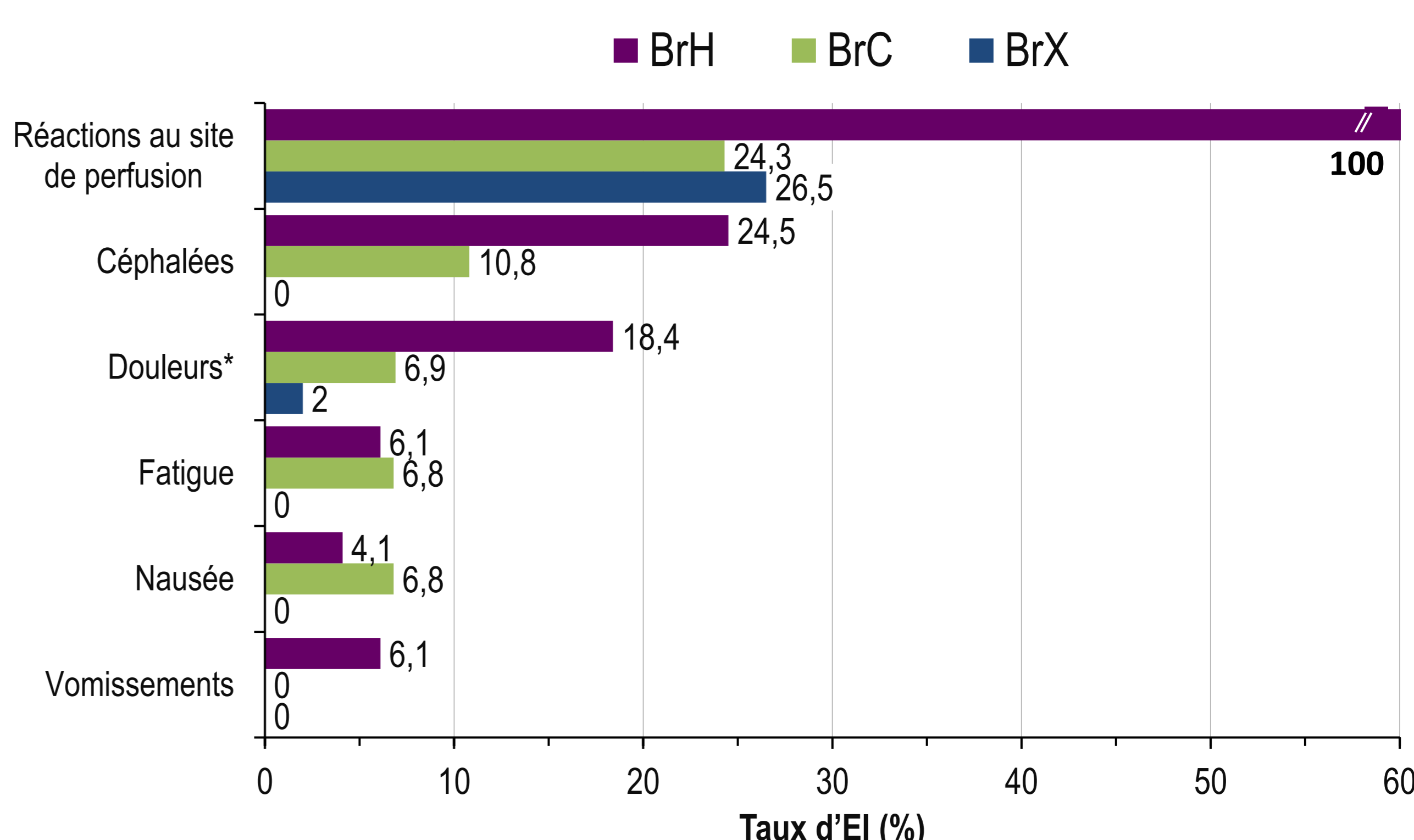
Cette étude a été menée par Grifols, fabricant d'IgSC. Imène Mellah, James Jordan, Elisabet Viayna et Chris Runken sont des collaborateurs de Grifols.

Tableau 1. Comparaison des méthodologies des essais et des données démographiques des patients

	US			EU		
	IgSC CSL-Behring / BrH (n=49)	IgSC Takeda / BrC (n=74)	IgSC Grifols / BrX (n=49)	IgSC CSL-Behring / BrH (n=51)	IgSC Takeda / BrC (n=49)	IgSC Grifols / BrX (n=61)
<b>Hommes (%)</b>	45	52	51	67	61	69
<b>Age Median (Intervalle)</b>	36,5 (5-72)	36 (3-83)	39 (2-72)	16,5 (3-60)	17 (2-67)	17 (2-69)
<b>Ig naïfs vs Switch</b>	Switch IgIV	Switch IgIV ou IgSC	Switch IgIV	Switch IgIV ou IgSC	Switch IgIV ou IgSC	Switch IgIV ou IgSC
Inclus sous IgIV (%)	100	68,8	100	60,8	67,3	65,6
Inclus sous IgSC (%)	-	31,2	-	39,2	32,7	34,4
<b>Dose Moyenne d'Ig (mg/kg/semaine)</b>	179-224	222	179	119	125	126
<b>Débit de perfusion moyen* (ml/h)</b>	39,1	83,2 <sup>¶</sup>	52,8 <sup>**</sup>	25,3	42,1 <sup>‡</sup>	40,0 <sup>†</sup>

\* Cumul des volumes perfusés sur l'ensemble des sites par heure  
 \*\* 16,0 ml/h par site de perfusion (moyenne) x 3,3 sites de perfusion par cure (moyenne)  
 † 20,0 ml/h par site de perfusion (moyenne) x 2,0 sites de perfusion par cure (moyenne)  
 ‡ 20,0 ml par site de perfusion (moyenne) ÷ Durée de perfusion de 0,95 heure (médiane) x 2,0 sites de perfusion par cure (médiane)  
 ¶ 39,5 ml par site de perfusion (médiane) ÷ Durée de perfusion de 0,95 heure (médiane) x 2,0 sites de perfusion par cure (médiane)

Figure 1. EI liés au médicament à l'étude des études pivotaux américaines



\* Les taux combinés de douleur comprenaient : (6,1 %), des douleurs dorsales (4,1 %), les douleurs abdominales hautes (4,1 %) et l'arthralgie (4,1 %).

Figure 2. EI liés au médicament à l'étude des études pivotaux européennes

