

Tolérance du traitement par le pegunigalsidase alfa dans l'ensemble du programme clinique : analyse intégrée des réactions liées à la perfusion en fonction des schémas posologiques

F. Salomone (1) D. Hughes (2) ; JA. Bernat (3) ; A. Linhart (4) ; N. Longo (5) ; M. Ankit (6) ; C. Tøndel (7) ; B. Vujkovic (8) ; R. Rocco (9) ; I. Koulinska (10) ; R. Chertkoff (11) ; S. Alon (11) ; A. Sakov (12) ; EL. Wallace (13)
 (1) Medical Department, Chiesi SAS, Paris, France; (2) Lysosomal Disorders Unit, Royal Free London NHS Foundation Trust and University College London, Londres, Royaume Uni; (3) Department of Paediatrics, University of Iowa Hospitals and Clinics, Iowa City, États-Unis; (4) Charles University, General University Hospital in Prague, Prague, République Tchèque; (5) Department of Pediatrics, Center for Clinical Translational Sciences, University of Utah, Salt Lake City, États-Unis; (6) Dept of Internal Medicine, Baylor University Medical Center, Dallas, États-Unis; (7) University of Bergen, Haukeland University Hospital, Bergen, Norvège; (8) Department of Internal Medicine, General Hospital Slovenj Gradec, Slovenj Gradec, Slovénie; (9) Clinical department, Chiesi Farmaceutici S.p.A, Parma, Italie; (10) Global medical affairs rare diseases, Chiesi USA, Inc., Cary, États-Unis; (11) Protalix Biotherapeutics, Karmiel, Israël; (12) DataSights, Haifa, Israël; (13) Department of Medicine, Division of Nephrology, Université d'Alabama de Birmingham, Birmingham, États-Unis

Contexte

- Les traitements de la maladie de Fabry comprennent les traitements enzymatiques substitutifs (TES) par agalsidase alfa et agalsidase bêta, qui sont administrés par perfusion intraveineuse (IV) toutes les 2 semaines (1x/2 sem.) à des doses de 0,2 et 1 mg/kg respectivement^{1,2}, ainsi qu'un traitement pharmacologique par chaperon moléculaire, le migalastat (une fois tous les deux jours)³.
- La pégunigalsidase alfa est un TES à base d' α -galactosidase-A pégylée, récemment approuvée (1 mg/kg 1x/2 sem.) aux États-Unis et en Europe^{4,5} pour les adultes atteints de la maladie de Fabry.
- Grâce à la pégylation, la pégunigalsidase alfa présente une meilleure stabilité in vitro et a été conçue pour offrir une demi-vie plasmatique prolongée (~80 heures)^{4,5a} chez les patients atteints de la maladie de Fabry par rapport aux autres TES (< 2 heures), ce qui permet une flexibilité posologique (1 mg/kg 1x/2 sem. ou 2 mg/kg toutes les 4 semaines [1x/4 sem.])^{1,2}.
- La pégylation de la pégunigalsidase alfa pourrait, en théorie, réduire l'incidence des réactions liées à la perfusion (RLP), qui est une limitation importante des TES^{1,2}, en modulant l'immunogénicité via le masquage des épitopes⁶ ou/et en permettant une exposition prolongée au médicament^{7,8}.
- Les réactions liées à la perfusion (RLP), également appelées réactions associées à la perfusion, sont définies comme tout événement indésirable connexe survenant après le début de la perfusion et jusqu'à 2 heures (RLP-2H) ou 24 heures (RLP-24H) après la fin de la perfusion^{4,5}.

a Le bénéfice clinique de la demi-vie plus longue de la pégunigalsidase alfa n'a pas encore été démontré.

Objectif: Cette analyse des données intégrées de 7 essais cliniques/extensions sur la pégunigalsidase alfa vise à caractériser la survenue de RLP-2H et de RLP-24H dans différentes sous-populations de patients en fonction du schéma posologique (1 mg/kg 1x/2 sem. ou 2 mg/kg 1x/4 sem.).

Méthodes et Matériels

- 141 adultes (94 Hommes et 47 Femmes) ont été inclus dans l'analyse groupée (détails dans le tableau 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.

Conclusion

- Moins d'un tiers des patients recevant la pégunigalsidase alfa ont présenté des RLP.
- La plupart des RLP se sont produites pendant les perfusions et jusqu'à 2 heures après les perfusions de pégunigalsidase alfa chez les patients présentant des AAM préexistants ou de novo et, dans les deux groupes d'administration, la fréquence des RLP a diminué au fil du temps et parallèlement à la prise d'une prémédication chez les patients ayant subi un changement de TES.
- Le taux de RLP plus élevé observé avec la dose de 2 mg/kg 1x/4 sem. par rapport à la dose de 1 mg/kg 1x/2 sem. était en grande partie dû aux patients de sexe masculin présentant des AAM à l'entrée dans l'étude, qui avaient également été exposés plus longtemps à un TES.

Résultats

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

	Pégunigalsidase alfa 1 mg/kg 1x/2 sem. (n = 111)			Pégunigalsidase alfa 2 mg/kg 1x/4 sem. (n = 30)		
	Homme (n = 70)	Femme (n = 41)	Total (n = 111)	Homme (n = 24)	Femme (n = 6)	Total (n = 30)
Âge, années						
Moyenne (ET)	42,3 (11,5)	45,2 (10,0)	43,4 (11,1)	39,3 (12,2)	45,2 (5,3)	40,5 (11,3)
Durée du TES avant le changement de traitement, années^a						
Moyenne (ET)	7,8 (4,4)	5,4 (2,9)	6,9 (4,1)	9,1 (5,0)	5,7 (2,9)	8,4 (4,8)
Expérience de TES avant la PA, n (%)^b						
N'ayant jamais reçu de TES	11 (15,7)	6 (14,6)	17 (15,3)	0	0	0
Passage depuis l'AA	15 (25,4)	7 (20,0)	22 (23,4)	5 (20,8)	2 (33,3)	7 (23,3)
Passage depuis l'AB	44 (74,6)	28 (80,0)	72 (76,6)	19 (79,2)	4 (66,7)	23 (76,7)
Statut des AAM pour la PA, n (%)						
À l'entrée dans l'étude						
Positif	26 (37,1)	1 (2,4)	27 (24,3)	10 (41,7)	0	10 (33,3)
Négatif	44 (62,9)	40 (97,6)	84 (75,7)	14 (58,3)	6 (100)	20 (66,7)
À toute visite après l'entrée dans l'étude^c						
Positif	35 (52,2)	7 (17,5)	42 (39,3)	8 (34,8)	0	8 (27,6)
Négatif	32 (47,8)	33 (82,5)	65 (60,7)	15 (65,2)	6 (100)	21 (72,4)
Exposition à la PA, mois^d						
Moyenne (ET)	31,0 (17,9)	33,0 (16,0)	31,7 (17,2)	36,7 (9,5)	38,2 (6,3)	37,0 (8,9)
Minimum ; maximum	0 ; 83	1 ; 58	0 ; 83	0 ; 44	32 ; 45	0 ; 45
Nombre total de perfusions^e						
Moyenne (ET)	66,6 (38,5)	71,2 (34,6)	68,3 (37,0)	42,5 (13,6)	41,8 (6,8)	42,4 (12,4)
Minimum ; maximum	1 ; 180	2 ; 127	1 ; 180	1 ; 78	35 ; 49	1 ; 78

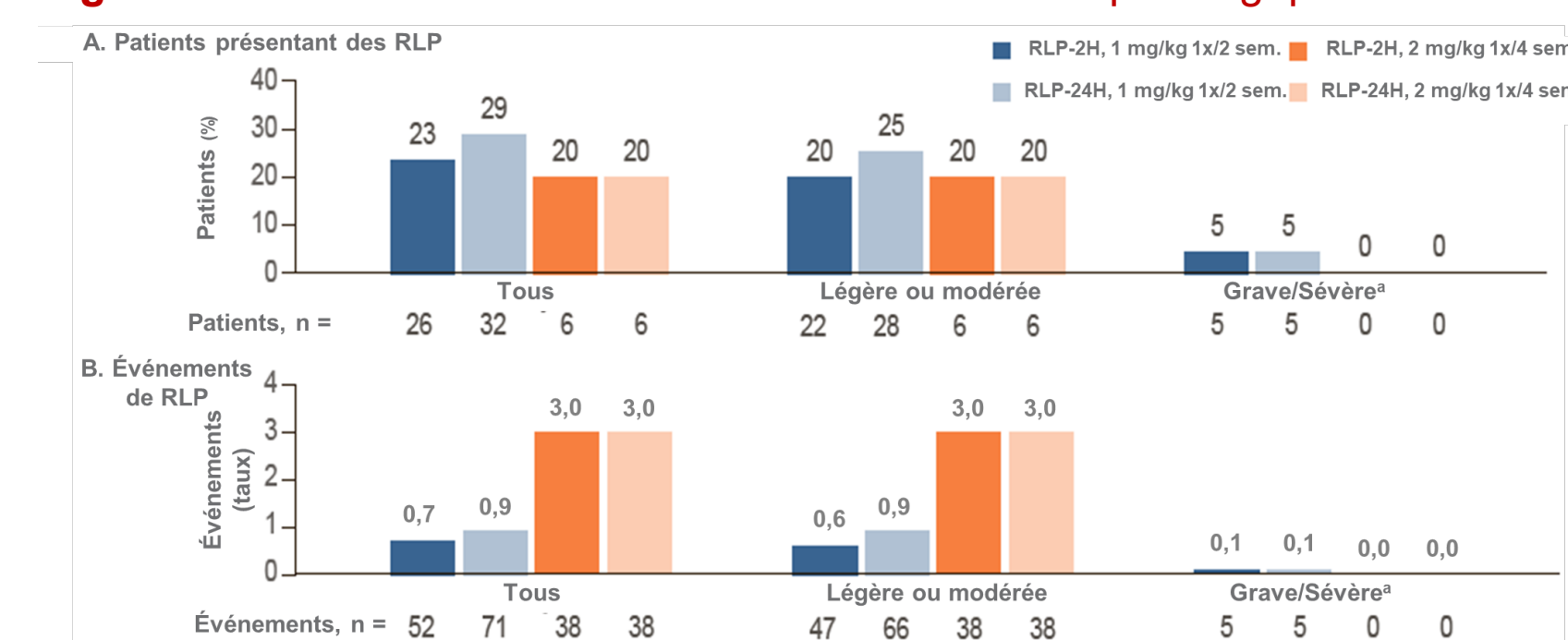
^a La durée du dernier traitement par TES n'est calculée que pour les patients ayant subi un changement de TES et fait référence aux patients ayant déjà fait l'objet de plusieurs périodes de traitement par TES par le passé. ^b Les patients n'ayant jamais reçu de traitement n'étaient pas traités par TES avant le traitement par PA ou avaient arrêté le traitement par TES depuis ≥ 6 mois. Les patients ayant subi un changement de TES étaient ceux qui sont passés d'un autre TES à la PA.

^c Un résultat positif à toute visite après l'entrée dans l'étude était défini comme positif lors de ≥ 1 visite après l'entrée dans l'étude, et un résultat négatif à toute visite après l'entrée dans l'étude signifiait négatif à toutes les visites après l'entrée dans l'étude ; exclus les patients ayant arrêté prématurément et n'ayant pas eu d'évaluations des AAM après l'entrée dans l'étude. ^d En raison des arrondis, les patients ayant arrêté après 1 perfusion sont présentés avec une exposition de 0 (une exposition de 1 jour correspondante à 0,03 mois).

^e Comprend les perfusions partielles ou complètes.

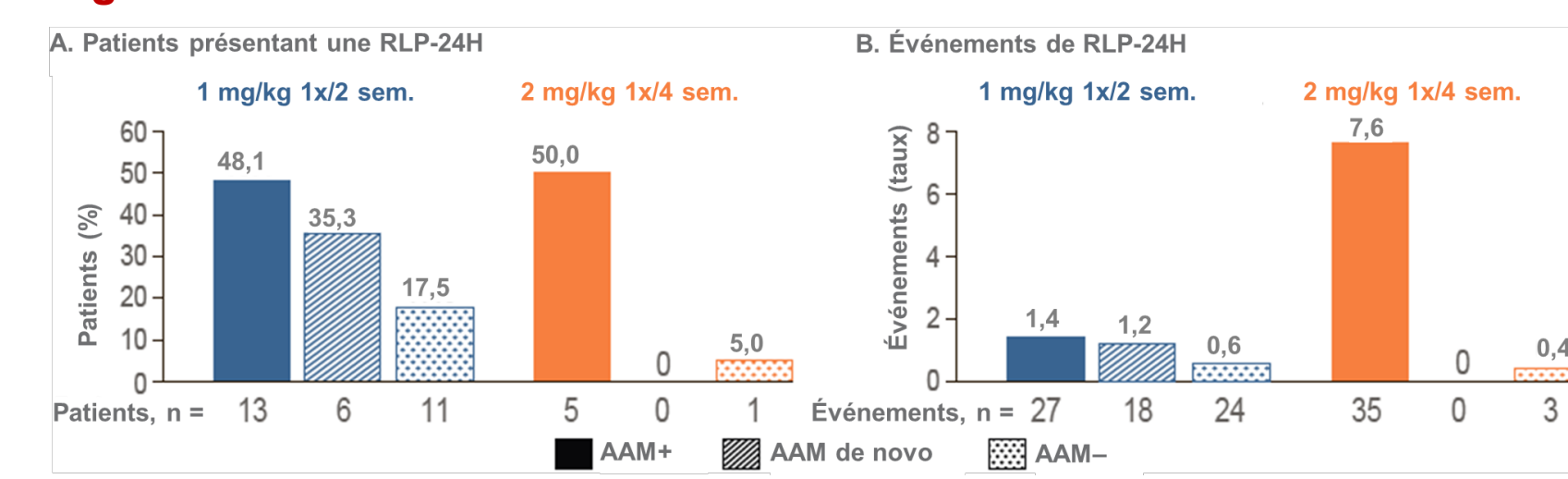
AA : agalsidase alfa ; AB : agalsidase bêta ; AAM : anticorps anti-médicament ; TES : traitement enzymatique substitutif ; 1x/2 sem. : toutes les 2 semaines ; 1x/4 sem. : toutes les 4 semaines ; PA : pégunigalsidase alfa ; ET : écart type.

Figure 1. RLP-2H et RLP-24H en fonction du schéma posologique



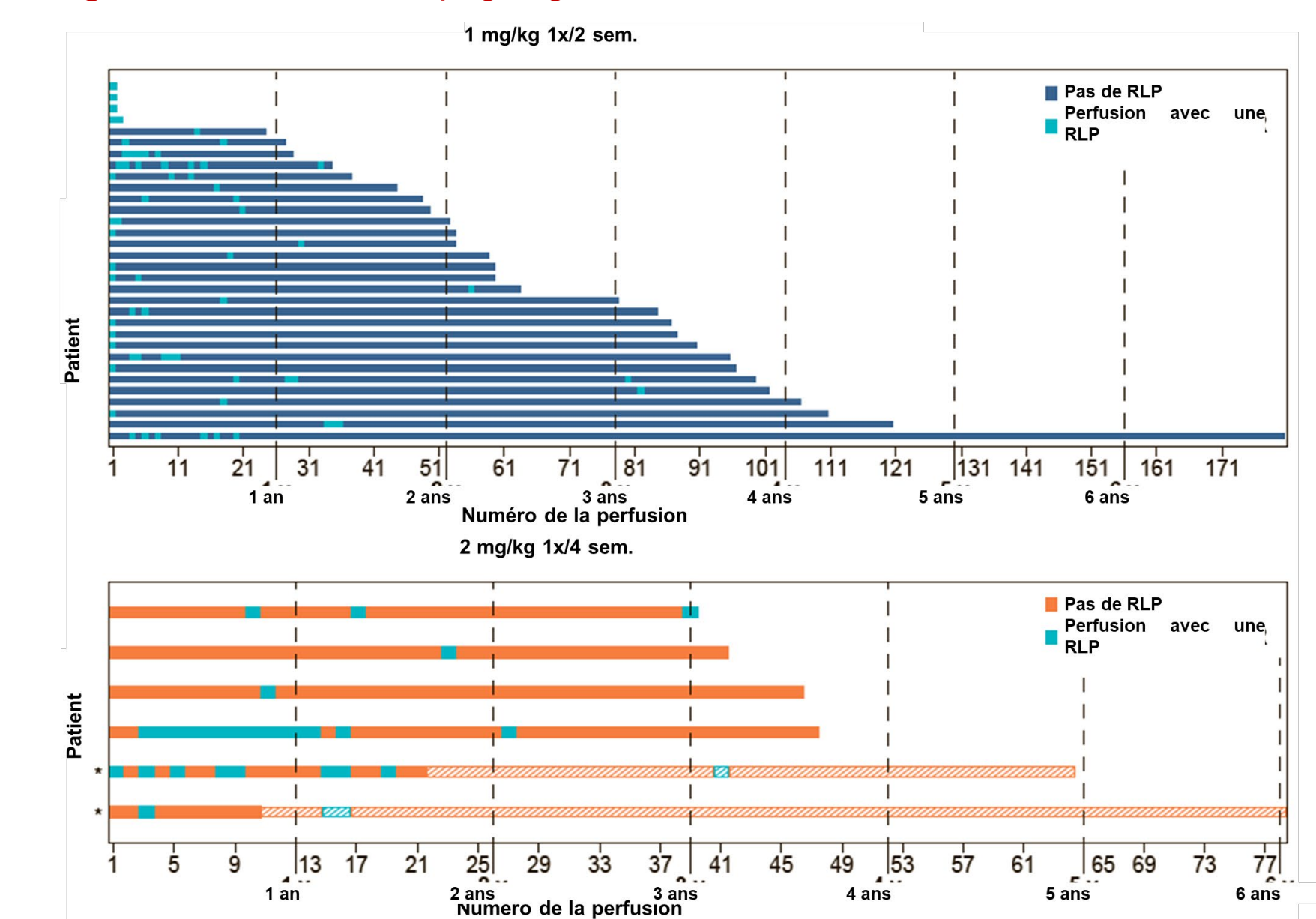
^a Tous les événements graves étaient également sévères et vice versa.

Figure 2. RLP-24H^a en fonction du statut des AAM à l'entrée dans l'étude



^a En raison de résultats similaires entre RLP-2H et RLP-24H, seuls les résultats RLP-24H sont affichés. 1x/2 sem. : toutes les 2 semaines ; 1x/4 sem. : toutes les 4 semaines ; RLP : réaction liée à la perfusion.

Figure 3. Perfusions de pégunigalsidase alfa avec au moins 1 RLP-24H^a



^a Chaque ligne représente un patient ; il y a eu environ 26 perfusions par an avec la dose de 1 mg/kg 1x/2 sem. et 13 perfusions par an avec la dose de 2 mg/kg 1x/4 sem. *Les barres hachurées indiquent que 2 patients recevant 2 mg/kg 1x/4 sem. sont passés à 1 mg/kg 1x/2 sem. selon la décision de l'investigateur ; notez que les marqueurs d'année du graphique ne sont pas exacts pour ces patients après le changement de dose. 1x/2 sem. : toutes les 2 semaines ; 1x/4 sem. : toutes les 4 semaines ; RLP : réaction liée à la perfusion.



1. REPLAGAL (agalsidase alfa). Summary of Product Characteristics. SmPC, product information. June 2015. Takeda Pharmaceuticals. 2. GALAFOLD (migalastat) capsules, for oral use. Summary of Product Characteristics. SmPC, product information. February 2021. Amicus Therapeutics, Inc. 3. FABRAZYME (agalsidase bêta) for injection, for intravenous use. Summary of Product Characteristics. SmPC, product information. February 2013. Genzyme Corporation. 4. ELFABRIO (pegunigalsidase alfa-ixwj) injection, for intravenous use. Prescribing Information. May 2023. Chiesi Farmaceutici S.p.A. 5. ELFABRIO (pegunigalsidase alfa) Summary of Product Characteristics. SmPC, product information. August 2023. Chiesi Farmaceutici S.p.A. 6. Lenders M et al. Mol Ther Methods Clin Dev. 2022;26:323-330. 7. Ben-Horin S. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2017;13:125-127. 8. Carrascosa JM. Actas Dermosifiliogr. 2013;104:471-479.