

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

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

Contexte

- 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 et Matériels

- 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.
- 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

- 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.

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

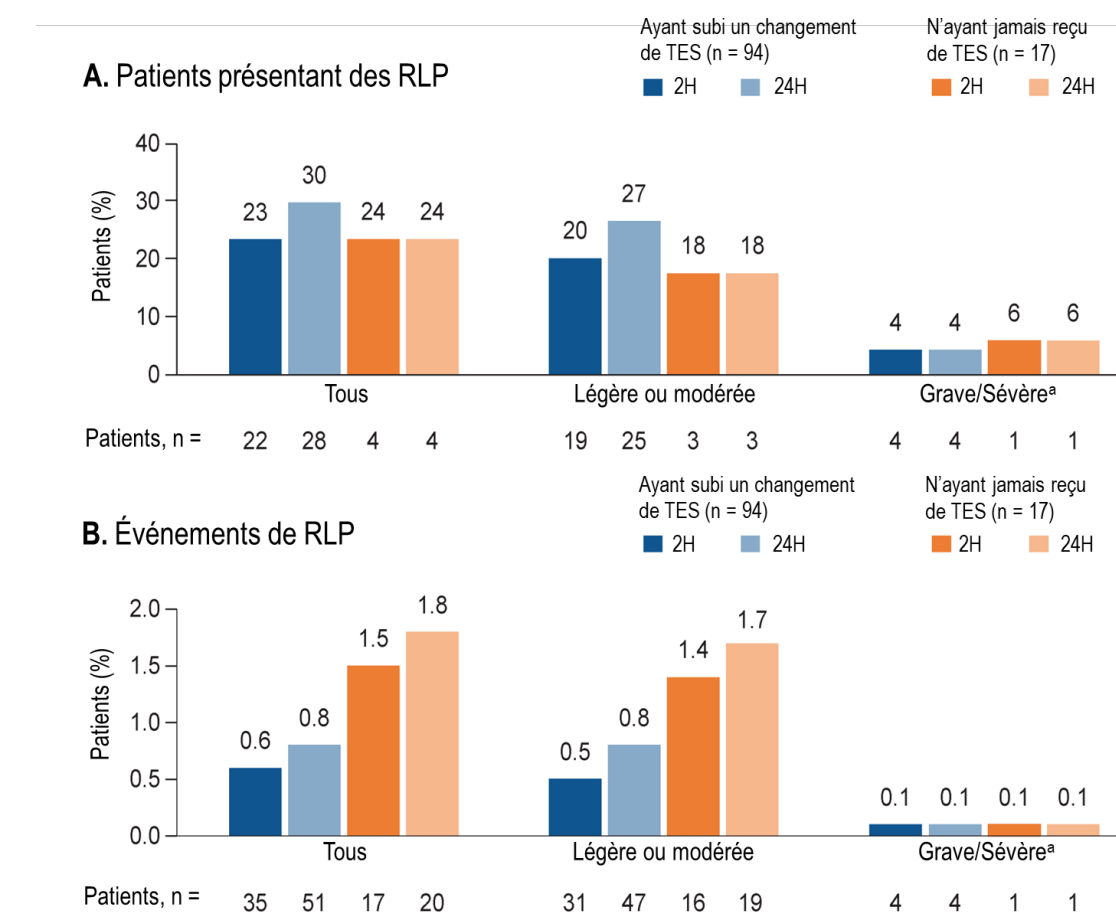
^a La réactivité à la PA à l'entrée dans l'étude s'explique par une réactivité croisée aux composants enzymatiques de la séquence d'acides aminés partagée entre la PA et l'agalsidase bêta12.

^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 1. Gravité des RLP-2H et des RLP-24H en fonction de l'exposition antérieure à un TES

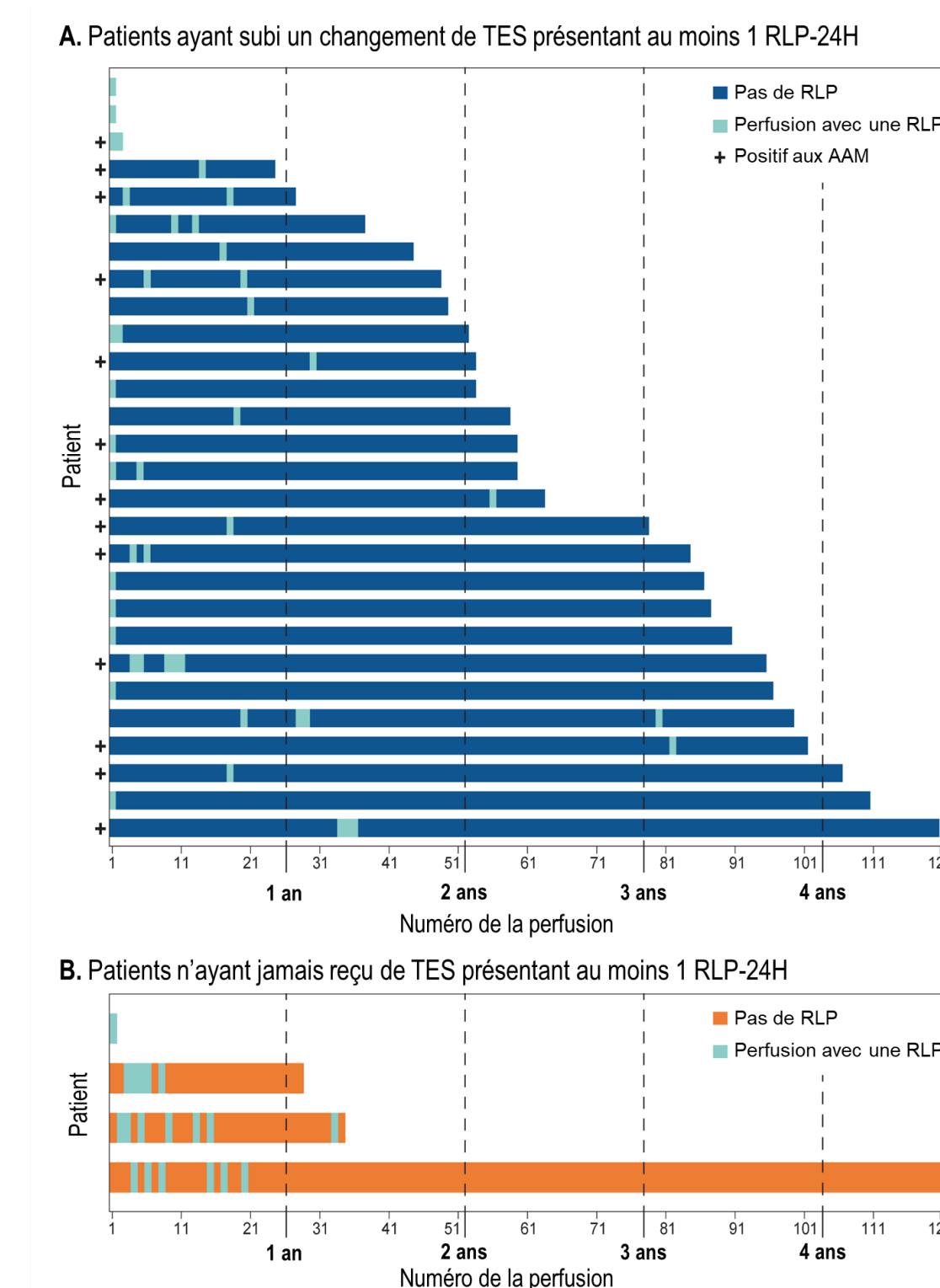


^a Toutes les valeurs pour les RLP graves et sévères sont identiques.

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 2. 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.