Erreurs innées du métabolisme de l'adulte

CA 292

Évaluation de la relation entre les réactions liées à la perfusion et le statut des anticorps anti-médicament : résultats de 111 patients atteints de la maladie de Fabry traités par pégunigalsidase alfa

Robert J. Hopkin,[1] Derralynn Hughes,[2] John A. Bernat,[3] Aleš Linhart,[4] Nicola Longo,[5] Camilla Tøndel,[6] Bojan Vujkovac,[7] Antonio Pisani,[8] Jasmine Knoll,[9] Irene Koulinska,[10] Giovanni Piotti,[10] Raul Chertkoff,[11] Sari Alon,[11] Anat Sakov,[12] Eric L. Wallace[13]

[1]Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH, États-Unis ; [2]Lysosomal Disorders Unit, Royal Free London NHS Foundation Trust and University College London, Londres, R.-U. ; [3]University of Iowa Health Care, Iowa City, IA, États-Unis ; [4]Charles University and General University Hospital in Prague, Prague, République tchèque ; [5]University of Utah, Center for Clinical Translational Sciences, Salt Lake City, UT, États-Unis ; [6]University of Bergen and Haukeland University Hospital, Bergen, Norvège ; [7]Department of Internal Medicine, General Hospital Slovenj Gradec, Slovenj Gradec, Slovénie ; [8]Department of Public Health, Universita degli Studi di Napoli Federico II, Naples, Italie ; [9]Phoenix Children's Hospital, Phoenix, AZ, États-Unis ; [10]Chiesi USA, Inc., Boston, MA, États-Unis ; [11]Protalix Biotherapeutics, Carmiel, Israel ; [12]DataSights, Haifa, Israel ; [13]The University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL, États-Unis

Introduction

- Les réactions liées à la perfusion (RLP) sont un effet secondaire possible connu des traitements enzymatiques substitutifs (TES), leur gravité allant de légère à menaçant le pronostic vital[1,2]
- Les RLP ont tendance à survenir principalement au cours de la première année suivant l'instauration du TES ; cependant, chez certains patients recevant un traitement à long terme, ces réactions peuvent persister[3-4]
- Le mécanisme sous-jacent aux RLP n'est pas entièrement compris, mais il peut être associé à l'immunogénicité du TES, entre autres facteurs, notamment le type de mutation et les caractéristiques des patients
- La PEGylation de la pégunigalsidase alfa peut potentiellement réduire son immunogénicité en masquant les épitopes enzymatiques et/ou en diminuant l'affinité de liaison des anticorps anti-médicament (AAM), ce qui peut à son tour réduire l'incidence des RLP[5,6]
- Dans l'étude de phase 3 BALANCE, le taux de RLP pour 100 perfusions était plus faible chez les patients qui étaient passés à la pégunigalsidase alfa que chez les patients qui sont restés sous agalsidase bêta, malgré des proportions similaires de patients présentant des RLP dans les deux groupes[5]
  - Alors que les patients présentant des AAM présentaient un risque plus élevé de RLP avec les deux TES, le taux de RLP était plus faible avec la pégunigalsidase alfa qu'avec l'agalsidase bêta chez les patients positifs aux AAM.[5] Cependant, les caractéristiques spécifiques de ces AAM et d'autres facteurs contribuant à influencer le risque de développement de RLP reste incertain

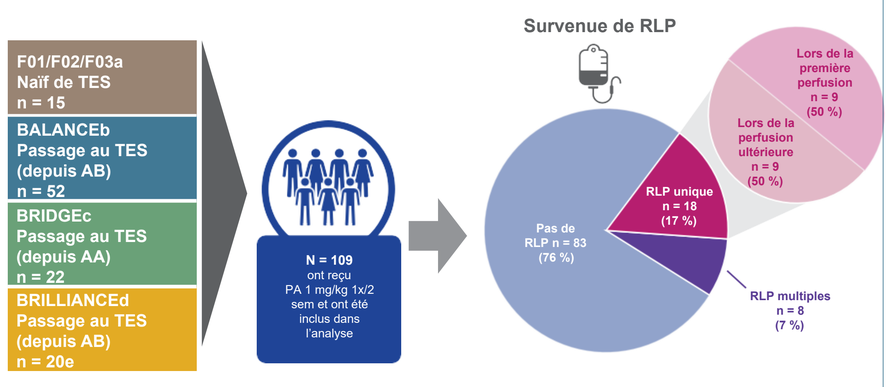
Objectif

- Étudier l'association entre la survenue de RLP et d'AAM IgG chez des patients atteints de la maladie de Fabry ayant reçu de la pégunigalsidase alfa à raison de 1 mg/kg toutes les 2 semaines (1x/2 sem) dans le cadre d'essais cliniques

Méthodes

- Cette analyse incluait des patients (N = 111) issus du programme d'essais cliniques sur la pégunigalsidase alfa (**Figure 1**) recevant la pégunigalsidase alfa à raison de 1 mg/kg 1x/2 sem
- Les RLP étaient définies comme des événements indésirables émergeant du traitement survenant pendant ou jusqu'à 2 heures après une perfusion, la causalité étant évaluée comme étant certainement, probablement ou possiblement liée au traitement, à l'exclusion des événements tels que les réactions au site d'injection considérées comme liées à la procédure[5]
- Seules les RLP survenues pendant le traitement par pégunigalsidase alfa 1 mg/kg 1x/2 sem ont été inclus dans cette analyse. 2/111 patients ont été exclus, car ils ont présenté des RLP lors d'une précédente dose différente de PA, mais pas lors de l'administration d'une dose de 1 mg/kg
- Les patients (n = 109) ont été regroupés en fonction des perfusions au cours desquelles des RLP sont survenues : aucune RLP, RLP unique lors de la première perfusion, RLP unique lors de toute perfusion ultérieure, plusieurs RLP
- Le titre d'AAM anti-immunoglobuline G (IgG) a été évalué à l'entrée dans l'étude et pendant le traitement par pégunigalsidase alfa
  - La catégorie du titre d'AAM IgG était basée sur les quartiles de tous les titres observés, et des seuils ont été définis comme : faible, < 1100 ; moyen-faible, 1 100 à 5 600 ; moyen-élevé, 5 600-14 000 ; élevé, > 14 000

Figure 1. Schéma de l'analyse groupée des essais sur la pégunigalsidase alfa



[a]F01 et F02 étaient toutes deux des études de Phase 1/2, en ouvert, de détermination de la dose, F02 étant une extension de 9 mois de F01 (3 mois). L'étude F02 a ensuite été portée à F03 avec une durée de traitement allant jusqu'à 60 mois avant la poursuite du traitement par BRILLIANCE.
[b]La durée du traitement par PA était de 24 mois dans l'étude BALANCE avant la poursuite du traitement par BRILLIANCE.
[c]La durée du traitement par PA était de 12 mois dans l'étude BRIDGE avant la poursuite du traitement par BRILLIANCE.
[d]BRILLIANCE est une étude d'extension, en ouvert, en cours, composée de patients issus des études F03, BALANCE et BRIDGE, qui continueront à recevoir PA
pendant une durée allant jusqu'à 60 mois après la fin des études parentes (date limite de recueil des données, 15 juillet 2021).
[e]Représente les patients qui ont reçu AB dans l'étude BALANCE et qui sont passés au PA à raison de 1 mg/kg 1x/2 sem pour la première fois dans l'étude BRILLIANCE. Essais regroupés dans cette analyse : F01, NCT01678898; F02, NCT01769001; F03, NCT01981720; BALANCE, NCT02795676; BRIDGE, NCT03018730; BRILLIANCE, NCT03566017.
AA, agalsidase alfa ; AB, agalsidase bêta ; TES, traitement enzymatique substitutif ; 1x/2 sem, toutes les 2 semaines ; RLP, réaction liée à la perfusion ; PA, pégunigalsidase alfa.

Résultats

Patients

- Sur 109 patients, 63,3 % (69/109) étaient des hommes et 36,7 % (40/109) étaient des femmes (**Tableau 1**)
- La plupart des patients (86,2 %, 94/109) avaient changé de TES (de l'agalsidase alfa [n = 22] ou de l'agalsidase bêta [n = 72]), 13,8 % des patients (15/109) étant naïfs de TES
- À l'entrée dans l'étude, 23,9 % des patients (26/109) étaient positifs aux AAM IgG pour la pégunigalsidase alfa (**Tableau 2**)

Réactions liées à la perfusion

- Dans l'ensemble, la plupart des patients (76,1 %, 83/109) n'ont pas présenté de RLP (**Tableau 1**)
- Au total, 52 RLP sont survenues à un taux de 0,7/100 perfusions ; la plupart (84,6 %, 44/52) sont survenues au cours de la première année de traitement
- Moins d'un quart des patients (23,9 %, 26/109) ont présenté au moins 1 RLP avec la pégunigalsidase alfa (**Figure 1**)
  - Parmi ces 26 patients, la plupart (69,2 %, 18/26) ont présenté une seule RLP (la moitié lors de la première perfusion et l'autre moitié lors d'une perfusion ultérieure), tandis que 30,8 % (8/26) ont présenté plusieurs RLP (**Tableau 1**)
  - Des proportions similaires de patients (22,7 à 26,7 %) naïfs de TES ou ayant changé de traitement depuis l'agalsidase alfa ou l'agalsidase bêta ont présenté au moins 1 RLP
  - Sur les 4 patients naïfs de TES présentant des RLP, 3 ont présenté plusieurs RLP, tandis que seuls 5 des 22 patients ayant changé de TES présentant des RLP ont présenté plusieurs RLP
- Quatre patients ayant présenté des RLP ont interrompu le traitement et se sont retirés de l'étude après leur première (n = 3 ; 1 patient naïf de TES, 2 patients ayant changé de TES) ou leur deuxième perfusion (n = 1 ; patient ayant changé de TES)
- Proportionnellement plus d'hommes que de femmes ont présenté au moins 1 RLP (30,4 % [21/69] et 12,5 % [5/40], respectivement)

Survenue d'une RLP et relation avec les AAM IgG au fil du temps

- Proportionnellement plus de patients présentant des AAM IgG+ à l'entrée dans l'étude présentant au moins 1 RLP que de patients présentant des AAM IgG- à l'entrée dans l'étude (38,5 % [10/26] versus 19,3 % [16/83]) (**Tableau 2**)
- Tous les patients (n = 9) ayant présenté une seule RLP lors de la première perfusion présentaient des AAM IgG- à l'entrée dans l'étude, 3/9 devenant AAM IgG+ pendant le traitement (**Tableau 2**)
- Sur les 9 patients ayant présenté une seule RLP lors des perfusions ultérieures, 7 (77,8 %) présentaient des AAM IgG+ à l'entrée dans l'étude et sont restés des AAM IgG+ pendant le traitement
  - Parmi ceux-ci, 6 présentaient des titres d'AAM IgG moyens-élevés ou élevés avant l'apparition de la RLP
- Sur les 8 patients présentant plusieurs RLP, 3 (37,5 %) présentaient des AAM IgG+ à l'entrée dans l'étude et ont continué à être AAM IgG+ tout au long du traitement ; deux d'entre eux ont rapporté des titres élevés d'AAM IgG avant la survenue d'une RLP
  - Pour 3 des 8 patients (37,5 %), des RLP sont survenues lorsqu'ils ne recevaient pas de prémédication

Tableau 2. Statut des AAM IgG à l'entrée dans l'étude et après l'entrée dans l'étude par survenue d'une RLP

	Statut des AAM à l'entrée dans l'étude, n (%) n = 109		Statut des AAM IgG après l'entrée dans l'étude, n (%) n = 105a		
	Négatif, n = 83	Positif, n = 26	Négatif, n = 62	Induit, n = 16	Positif, n = 27
Pas de RLPb n = 83	67 (80,7)	16 (61,5)	54 (87,1)	10 (62,5)	17 (63,0)
≥ 1 RLP n = 26	16 (19,3)	10 (38,5)	8 (12,9)	6 (37,5)	10 (37,0)
RLP unique lors de la première perfusionc n = 9	9 (10,8)	0 (0,0)	4 (6,5)	3 (18,8)	0 (0,0)
RLP unique lors d'une perfusion ultérieure n = 9	2 (2,4)	7 (26,9)	1 (1,6)	1 (6,3)	7 (25,9)
RLP multiplesd n = 8	5 (6,0)	3 (11,5)	3 (4,8)	2 (12,5)	3 (11,1)

[a]Le statut des AAM après l'entrée dans l'étude est manquant pour 4 patients (2 sans RLP et 2 avec une seule RLP lors de la première perfusion). [b]Un patient a arrêté après la première perfusion ; un patient ayant changé de TES a reçu sa première perfusion de pégunigalsidase alfa dans l'étude BRILLIANCE, quelques semaines avant la date limite pour les ensembles de données et par conséquent aucune information sur les AAM après la référence n'était disponible. [c]Deux patients ont arrêté l'étude après avoir présenté une RLP lors de la première perfusion. [d]Plage, 2 à 6 RLP.
AAM : anticorps anti-médicament ; TES : traitement enzymatique substitutif ;
IgG : immunoglobuline G ; RLP : réaction liée à la perfusion.

AAM anti-IgE

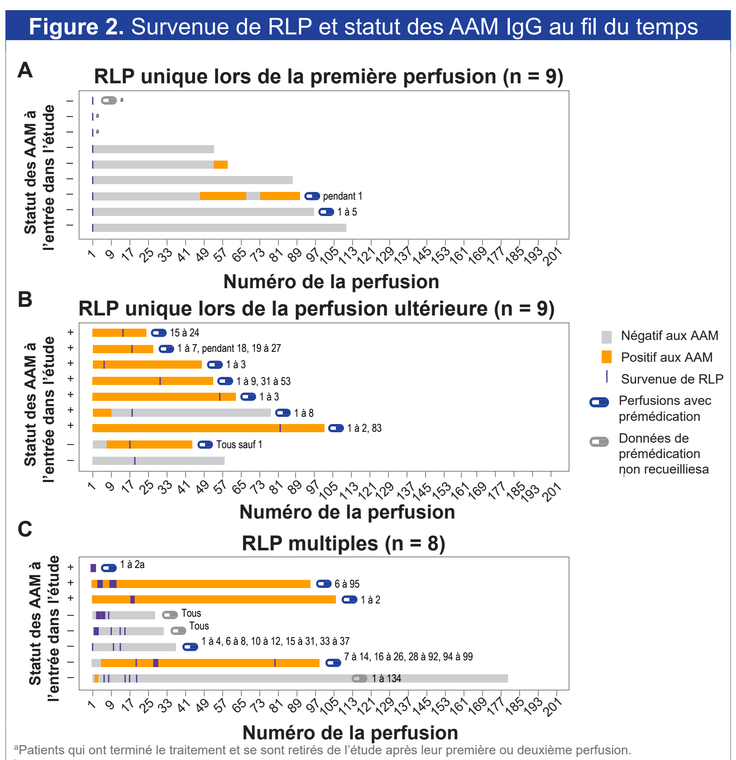
- Quatre patients ayant présenté des réactions d'hypersensibilité se sont avérés être AAM anti-IgE+ (non inclus dans cette analyse)
  - Parmi eux, 2 ont présenté une seule RLP lors de la première perfusion et se sont retirés,
    1 a présenté une seule RLP lors d'une perfusion ultérieure, et 1 a présenté plusieurs RLP et a quitté l'étude

Tableau 1. Caractéristiques initiales des patients stratifiées par survenue de RLP (N = 109)

	Âge, années, moyenne (ET)	Homme, n = 69, n (%)	Femme, n = 40, n (%)	Naïf de TES, n = 15, n (%)	Passage au TES depuis AA, n = 22, n (%)	Passage au TES depuis AB, n = 72, n (%)	Nombre total de perfusions de PA, moyenne (plage)
Pas de RLP n = 83	43,3 (11,0)	48 (69,6)	35 (87,5)	11 (73,3)	17 (77,3)	55 (76,4)	69,3 (1 à 134)
≥ 1 RLP n = 26	42,7 (11,8)	21 (30,4)	5 (12,5)	4 (26,7)	5 (22,7)	17 (23,6)	60,6 (1 à 180)
RLP unique lors de la première perfusion n = 9	41,3 (13,2)	7 (10,1)	2 (5,0)	1 (6,7)	2 (9,1)	6 (8,3)	55,3 (1 à 110)
RLP unique lors d'une perfusion ultérieure n = 9	45,7 (12,1)	9 (13,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,5)	8 (11,1)	55,1 (24 à 101)
RLP multiples[a] n = 8	40,9 (10,8)	5 (7,2)	3 (7,5)	3 (20,0)	2 (9,1)	3 (4,2)	72,6 (2 à 180)

[a]Plage, 2 à 6 RLP. AA, agalsidase alfa ; AB, agalsidase bêta ; TES, traitement enzymatique substitutif ; RLP, réaction liée à la perfusion ; PA, pégunigalsidase alfa ; ET écart-type.

Figure 2. Survenue de RLP et statut des AAM IgG au fil du temps

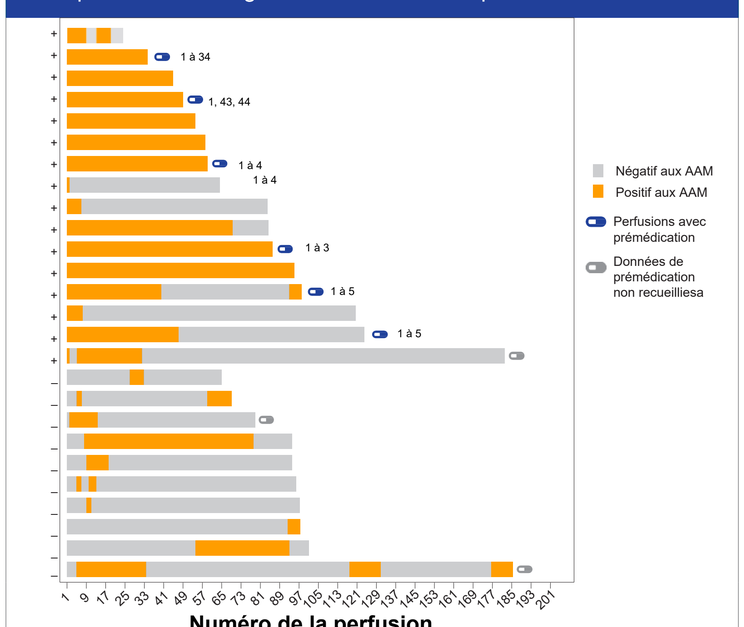


[a]Patients qui ont terminé le traitement et se sont retirés de l'étude après leur première ou deuxième perfusion.
[b]Une prémédication a été reçue, mais les données de prémédication n'ont pas été recueillies au cours des études F01/F02/F03.
Chaque ligne représente un patient individuel, montrant le statut des AAM IgG (positifs ou négatifs) et les RLP pendant le traitement par PA. La présence d'AAM IgG n'a pas été évaluée à chaque perfusion et pouvait changer entre les évaluations.
AAM, anticorps anti-médicament ; IgG, immunoglobuline G ; RLP, réaction liée à la perfusion ; PA, pégunigalsidase alfa.

AAM IgG dans le temps chez les patients sans RLP

- Parmi les 83 patients sans RLP, 16 (19,3 %) étaient AAM IgG+ à l'entrée dans l'étude et 26 (31,3 %) se sont avérés AAM IgG+ au moins une fois pendant le traitement (**Figure 3**)
  - La plupart (18/26, 69,2 %) présentaient des titres d'AAM IgG faibles (n = 9) ou moyens-faibles (n = 9) allant de 60 à 5517
  - 8 patients sur 26 (30,8 %) présentaient des titres moyens-élevés (n = 3) ou élevés (n = 5)

Figure 3. Statut des AAM IgG au fil du temps chez les patients sans RLP qui étaient AAM IgG+ au moins une fois pendant le traitement[a]



[a]Une prémédication a été reçue, maislesdonnéesde prémédicationn' ont pas été recueillies au cours des études F01/F02/F03. Chaque ligne représente un patient individuel, montrant le statut AAM IgG (positif ou négatif). Seuls les patients qui étaient IgG AAM+ à tout moment sont présentés. La présence d'AAM IgG n'a pas été évaluée à chaque perfusion et pouvait changer entre les évaluations.
AAM, anticorps anti-médicament ; IgG, immunoglobuline G ; RLP, réaction liée à la perfusion ; PA, pégunigalsidase alfa.

Limites

- Cette analyse était limitée aux AAM IgG, mais 4 patients présentant des RLP présentaient des AAM IgE. L'analyse incluant les données IgE peut donner des résultats différents
- Cette analyse n'a pas évalué les propriétés des AAM qui peuvent comporter un risqué différent de survenue d'une RLP, telles que la sous-classe d'IgG ou l'affinité/avidité de liaison
- L'utilisation d'une prémédication peut avoir affecté la survenue d'une RLP chez les patients AAM+

Conclusions

- Dans cette analyse groupée, la plupart des patients recevant un traitement par pégunigalsidase alfa n'ont pas présenté de RLP ; la majorité des patients présentant des RLP n'ont présenté qu'une seule RLP
- Bien que la positivité aux AAM IgG à l'entrée dans l'étude semble être un facteur de risque de RLP, la présence d'AAM IgG préexistants seuls ne prédit pas le développement de RLP, et il n'y avait pas de tendance claire entre le titre d'AAM IgG et la survenue de RLP
- Cette analyse suggère qu'il peut y avoir des caractéristiques spécifiques des AAM IgG qui jouent un rôle, entre autres facteurs non AAM, dans le risque de présenter des RLP

Divulgations : RJH a reçu des honoraires de consultation de la part d'Amicus Therapeutics, Chiesi, Denali Therapeutics, Sangamo Therapeutics, Sanofi/Genzyme et Takeda ; des honoraires de conseil de la part d'Amicus Therapeutics et Sanofi/Genzyme ; des honoraires de conférencier de la part d'Amicus Therapeutics et Sanofi/Genzyme et des subventions/financements de recherche de la part d'Amicus Therapeutics, Chiesi Farmaceutici, Protalix Biotherapeutics, Sangamo Therapeutics, Sanofi/Genzyme et Takeda. **DH** a reçu des honoraires de conférencier de la part d'Amicus Therapeutics, Freeline, Idorsia Pharmaceuticals, Protalix Biotherapeutics, Sanofi, et Takeda. **JAB** reçoit un soutien à la recherche de la part d'Avrobio, BioMarin Pharmaceutical, Chiesi Farmaceutici, Denali Therapeutics, Idorsia Pharmaceuticals, Pfizer, Protalix Biotherapeutics, Sangamo Therapeutics, Sanofi, Takeda, et Travere Therapeutics ; et a participé à des comités consultatifs pour Mirum Pharmaceuticals. **AL** a reçu des honoraires de consultant et de conférencier de la part d'Amicus Therapeutics, Chiesi, Sanofi, Takeda, et 4DMT. **NL** reçoit un soutien à la recherche et a participé à des comités consultatifs pour Amicus, Astellas, Avrobio, BioMarin Pharmaceutical, Homology, Horizon, Moderna, Pfizer, Protalix Biotherapeutics, PTC Biotherapeutics, Reneo, Sanofi, Takeda et Ultragenyx (pas de financements directs, ils sont destinés à l'établissement). **CT** a reçu des honoraires, des frais de déplacement et/ou a participé en tant qu'investigateur à des études cliniques subventionnées par Acelink, Amicus, Chiesi, Freeline, Idorsia Pharmaceuticals, Protalix Biotherapeutics, Sanofi, et Takeda; tous les honoraires reçus ont été versés à son établissement, l'Haukeland University Hospital. **BV** a reçu des honoraires, des frais de déplacement et d'hébergement de la part de Amicus, Chiesi, Sanofi, Swixx, and Takeda, et est membre du comité consultatif européen du registre de la maladie de Fabry, commandité par Sanofi. **AP** a reçu des subventions pour déplacements et des subventions d'Amicus, de Chiesi, de Sanofi et de Takeda. **JK** n'a aucune divulgation. **IK** et **GP** sont des employés à temps plein de Chiesi USA, Inc. **RC** était employé à temps plein de Protalix Biotherapeutics au moment de la conduite et de l'analyse de l'étude et est actuellement consultant de Protalix Biotherapeutics. **SA** est un employé à temps plein de Protalix Biotherapeutics. **AS** était un consultant rémunéré par Protalix Biotherapeutics au moment de la conduite et de l'analyse de l'étude, et est actuellement un consultant rémunéré par Chiesi USA, Inc. **ELW** a conclu des accords de conseil et/ou reçu des subventions de la part de Amicus, Chiesi, Idorsia Pharmaceuticals, Natera, Protalix Biotherapeutics, Sanofi, Walking Fish Therapeutics, et 4DMT.

Reconnaissance et financement : les auteurs remercient les patients et leurs familles pour leur participation au programme d'essais cliniques. Chiesi USA, Inc. est le promoteur de cette étude et l'a financée. Protalix Biotherapeutics est le promoteur des essais cliniques/extensions. La rédaction médicale a été assurée par Sangeeta Chakraborty, PhD, d'Oxford PharmaGenesis Inc., Newtown, Pennsylvanie, États-Unis et a été financée par Chiesi USA, Inc.

Références

1. FABRAZYME® (agalsidase bêta) injectable, par voie intraveineuse. Informations de prescription. Mars 2021. Genzyme Corporation
2. Caceres MC et al. *Ther Clin Risk Manag.* 2019;15:965–977.
3. Hughes D et al. *Genet Med.* 2023;100968.
4. Smid BE et al. *Mol Genet Metab.* 2013;108:132–137.
5. Wallace EL et al. *J Med Genet.* 2024;61:520–530.
6. Lenders M et al. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2022;26:323–330.

10.11.12. DÉCEMBRE 2025 91e CONGRÈS I PALAIS DES CONGRÈS SNFMI TOURS #SNFMI