

Garadacimab dans la prophylaxie de l'angioedème héréditaire chez les adolescents : efficacité et sécurité lors de l'étude de Phase 3 (VANGUARD) et son extension en ouvert (deuxième analyse intermédiaire)

CA282

Joshua S Jacobs¹, Markus Magerl^{2,3}, Inmaculada Martinez-Saguer⁴, H Henry Li⁵, Jonathan A Bernstein⁶, Connie Hsu⁷, Karl Sitz⁸, Henrike Feuersenger⁹, Lolis Wieman¹⁰, Maressa Pollen¹⁰, Avner Reshef¹¹

¹Allergy & Asthma Clinical Research, Walnut Creek, CA, USA; ²Institute of Allergology, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany; ³Fraunhofer Institute for Translational Medicine and Pharmacology ITMP, Immunology and Allergology, Berlin, Germany; ⁴HZRM Haemophilia Centre Rhein Main, Mörfelden-Walldorf, Germany; ⁵Institute for Asthma and Allergy, Chevy Chase, MD, USA; ⁶University of Cincinnati, Department of Internal Medicine Division of Rheumatology, Allergy and Immunology and the Bernstein Clinical Research Center Cincinnati, Cincinnati, OH, USA; ⁷Research Solutions of Arizona, PC, Litchfield Park, AZ, USA; ⁸Little Rock Allergy and Asthma Clinic, Little Rock, AR, USA; ⁹CSL Behring Innovation GmbH, Marburg, Germany; ¹⁰CSL Behring, King of Prussia, PA, USA; ¹¹Allergy, Immunology & Angioedema Center, Barzilai University Hospital, Ashkelon, Israel.



CONCLUSIONS

- Garadacimab a présenté une efficacité et une protection durables contre les crises d'angioedème héréditaire (AOH) chez les adolescents dans l'étude d'extension de Phase 3 en ouvert (OLE), conformément à l'étude pivot de Phase 3.
- Garadacimab a démontré un profil de sécurité à long terme favorable chez les adolescents (âgés de 12 à ≤ 17 ans) atteints d'AOH dans l'étude pivot de Phase 3 (VANGUARD)¹ et dans l'étude de Phase 3 OLE en cours².
- Une étude de Phase 3 évaluant le garadacimab chez des patients pédiatriques (âgés de 2 à 11 ans) atteints d'AOH est en cours ; cinq sites sont activés aux États-Unis, au Canada et en Israël, et d'autres sites seront activés à l'avenir (NCT05819775, EudraCT : 2022-502386-13-00)³.

INTRODUCTION

AOH⁴⁻⁶

- L'angioedème héréditaire (AOH) provoque des crises récurrentes, imprévisibles, invalidantes et potentiellement mortelles.
- Les symptômes de l'AOH apparaissent généralement au cours des deux premières décennies de la vie, avec une aggravation de l'intensité des crises pendant la puberté.
- La dérégulation de la voie kallikréine-kinine entraîne une production incontrôlée de bradykinine, le médiateur clé des crises d'AOH.
- Le facteur XII activé (FXIIa) initie la voie kallikréine-kinine.

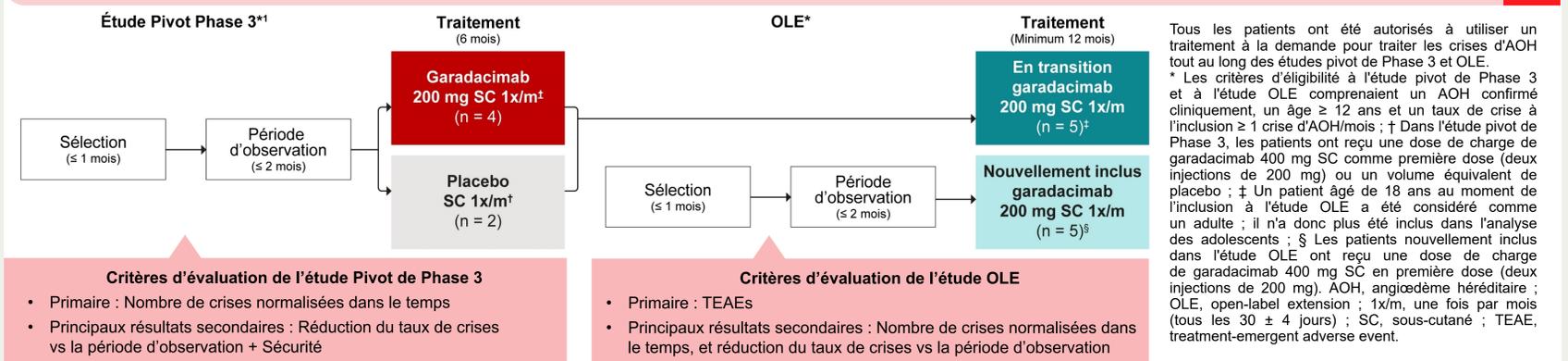
Garadacimab^{1,7}

- Premier anticorps monoclonal entièrement humain ciblant le FXIIa dans la prophylaxie des crises d'AOH.
- Grande affinité, puissance et spécificité pour le FXIIa, démontrant une diminution de la production de bradykinine.
- Dans les études pivot de Phase 3 (VANGUARD) et de Phase 3 OLE (NCT04739059), garadacimab administré une fois par mois a démontré une efficacité durable avec un profil de sécurité favorable à long terme.

OBJECTIF

- Rapporter l'efficacité et la sécurité à long terme dans les sous-groupes d'adolescents de l'étude pivot de Phase 3 (n = 4) et de l'étude de Phase 3 OLE en cours (n = 10) (gel des données : 13 février 2023 ; NCT04739059).

SCHÉMA DE L'ÉTUDE PIVOT DE PHASE 3 ET DE L'ÉTUDE OLE



RÉSULTATS

Garadacimab réduit le taux de crises mensuel moyen chez les adolescents

- Garadacimab a réduit le taux de crises mensuel moyen de 91 % (IC à 95 % 82,9-100) vs la période d'observation chez les adolescents dans l'étude OLE (0,09 vs 1,86 à la période d'observation).

Patient*	Sexe	Exposition au Garadacimab (mois) [†] Médiane d'exposition : 16,3 mois	Taux de crise mensuel (% de réduction vs période d'observation)	
			Période d'adaptation	Étude OLE Médiane d'exposition : 13,8 mois
1	F	16,7	1,2	1,2 (-5,8)
2	M	17,5	2,2	0,2 (92,3)
3	F	6,0 [†]	2,9	0 (100) [‡]
4	M	16,3	1,2	0 (100) [‡]
5	M	12,8	1,0	Placebo : 1,2 (-12,2)
6	F	13,8	1,8	Placebo : 0,2 (90,8)
7	M	7,7	0,9	-
8	F	19,7	1,0	-
9	F	17,0	4,9	-
10	F	8,9	3,2	-
11	M	8,0	1,2	-

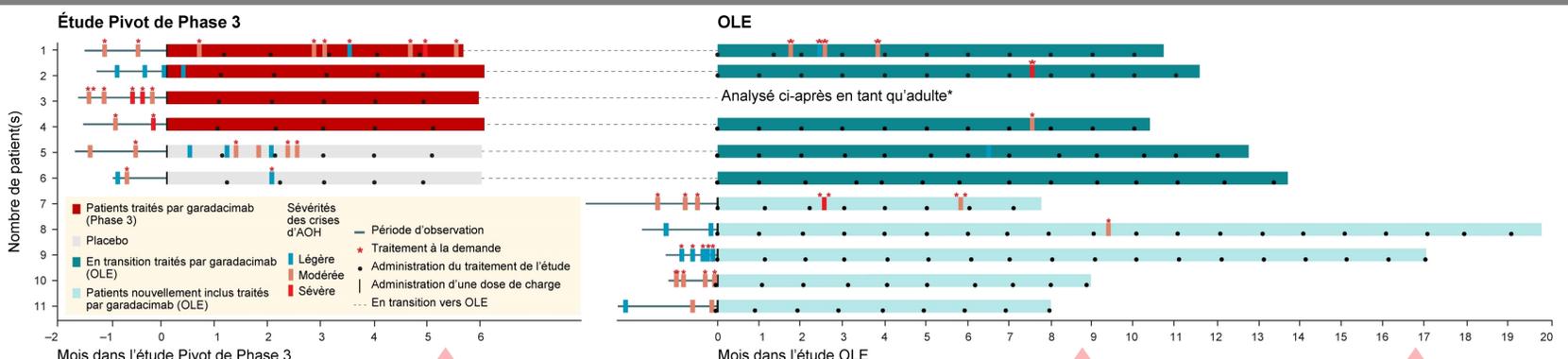
* Tous les adolescents (âgés de 12 à ≤ 17 ans) avec AOH de type 1, étaient d'origine ethnique blanche et avaient un IMC compris entre 17,9 et 42,3 kg/m² ; † Exposition au Garadacimab incluant l'étude pivot de Phase 3 et l'étude OLE selon le cas ; le patient 3 étant âgé de 18 ans au moment de l'inclusion à OLE, il a été considéré comme un adulte et seule l'exposition dans l'étude pivot de Phase 3 est rapportée ; ‡ Patients sans crise ; § Le patient âgé de 18 ans au moment de l'inclusion dans l'OLE a été considéré comme un adulte ; par conséquent, il n'a plus été inclus dans l'analyse des adolescents. IMC, indice de masse corporelle ; IC, intervalle de confiance ; F, femme ; AOH, angioedème héréditaire ; M, male ; OLE, open-label extension

Profil de sécurité à long terme favorable chez les adolescents

AEs	Étude Pivot de Phase 3 Exposition : 6 mois		Étude OLE Médiane d'exposition : 13,8 mois
	Placebo (n = 2)	Garadacimab (n = 4)	Garadacimab (n = 10)*
Tous TEAEs, n (%)	2 (100)	2 (50)	7 (70)
Relié au traitement, n	0	0	0
Décès, n	0	0	0
TEAEs ayant conduit à un arrêt, n	0	0	0
TEAEs par sévérité			
Légère, n (%)	2 (100)	1 (25)	7 (70)
Motivée [†] , n (%)	0	1 (25)	2 (20)
Sévère, n	0	0	0
SAEs, n	0	0	0
AESIs per protocol [‡] , n	0	0	0
Réactions au site d'injection, n	0	0	0
TEAEs plus fréquentes n ≥ 2 adolescents dans l'étude OLE			
COVID-19, n (%)	2 (100)	0	3 (30)
Nasopharyngites, n (%)	0	1 (25)	3 (30)

* Un patient âgé de 18 ans à l'inclusion dans l'étude OLE a été considéré comme un adulte ; par conséquent, il n'a pas été inclus dans l'analyse des adolescents ; † Comprend les maux de gorge (étude pivot de Phase 3) ; les infections des voies respiratoires supérieures (deux cas), les symptômes pseudo-grippaux, COVID-19 et le reflux acide (OLE) ; ‡ Comprend les événements hémorragiques anormaux, les événements thromboemboliques et l'hypersensibilité sévère, y compris l'anaphylaxie. AE, événement indésirable ; AESI, événement indésirable d'intérêt particulier ; COVID-19, maladie à coronavirus 2019 ; OLE, open-label extension ; SAE, serious adverse event ; TEAE, treatment-emergent adverse event.

Le garadacimab offre une protection précoce contre les crises d'AOH avec une efficacité durable chez les adolescents



Patients provenant de l'étude pivot de Phase 3 (patients 1 à 6) (intervalle d'exposition : 6,0-17,5 mois)

Ont reçu garadacimab dans l'étude pivot de Phase 3 (patients 1-4) :

- Étude pivot : réduction du taux de crises de ≥ 90 % vs période d'observation :
 - 3/4 (75 %) adolescents
 - 2/4 (50 %) n'ont pas eu de crise
- OLE : réduction de ≥ 68 % du taux de crises vs période d'observation chez trois adolescents en transition

Ont reçu un placebo dans l'étude pivot de Phase 3 (patients 5 et 6) :

- OLE : réduction de 92,4 % du taux de crises vs période d'observation chez un adolescent, l'autre n'a pas eu de crise

Patients nouvellement inclus (patients 7-11) (intervalle d'exposition : 7,7-19,7 mois)

Réduction du taux de crises de ≥ 70 % vs période d'observation chez les cinq adolescents nouvellement inclus : 3/5 (60 %) n'ont pas eu de crise pendant toute la durée de l'étude OLE

Des taux de réponse élevés ont été observés chez les adolescents dans l'étude OLE

Tous les patients recevant du garadacimab ont eu une réduction de ≥ 50 % du taux de crises vs période d'observation

80 % des patients ont eu une réduction ≥ 90 % du taux de crises vs période d'observation

* Le patient était âgé de 18 ans au moment de l'inclusion à OLE ; il était donc considéré comme un adulte. OLE, open-label extension.

Références

1. Craig TJ et al. Lancet 2023;401:1079-1090 ; 2. ClinicalTrials.gov. NCT04739059. Disponible à l'adresse : <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04739059> (consulté en janvier 2024) ; 3. ClinicalTrials.gov. NCT05819775. Disponible à l'adresse : <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05819775> (consulté en janvier 2024) ; 4. Busse PJ et al. J Allergy Clin Immunol Pract 2021;9:132-150.e3 ; 5. Davis AE 3rd. Transfus Apher Sci 2003;29:195-203 ; 6. Bygum A et al. Clin Transl Allergy 2019;9:37 ; 7. Cao H et al. J Allergy Clin Immunol 2018;142:1355-1358.

Liens d'intérêts

Aide à la rédaction fournie par OPEN Health Scientific Communications, financée par CSL Behring.