

# 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 Jacobs<sup>1</sup>, Markus Magerl<sup>2,3</sup>, Inmaculada Martinez-Saguer<sup>4</sup>, H Henry Li<sup>5</sup>, Jonathan A Bernstein<sup>6</sup>, Connie Hsu<sup>7</sup>, Karl Sitz<sup>8</sup>, Henrike Feuersenger<sup>9</sup>, Lolis Wieman<sup>10</sup>, Maressa Pollen<sup>10</sup>, Avner Reshef<sup>11</sup>

<sup>1</sup>Allergy & Asthma Clinical Research, Walnut Creek, CA, USA; <sup>2</sup>Institute of Allergology, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany; <sup>3</sup>Fraunhofer Institute for Translational Medicine and Pharmacology ITMP, Immunology and Allergology, Berlin, Germany; <sup>4</sup>HZRM Haemophilia Centre Rhein Main, Mörfelden-Walldorf, Germany; <sup>5</sup>Institute for Asthma and Allergy, Chevy Chase, MD, USA; <sup>6</sup>University of Cincinnati, Department of Internal Medicine Division of Rheumatology, Allergy and Immunology and the Bernstein Clinical Research Center Cincinnati, Cincinnati, OH, USA; <sup>7</sup>Research Solutions of Arizona, PC, Litchfield Park, AZ, USA; <sup>8</sup>Little Rock Allergy and Asthma Clinic, Little Rock, AR, USA; <sup>9</sup>CSL Behring Innovation GmbH, Marburg, Germany; <sup>10</sup>CSL Behring, King of Prussia, PA, USA; <sup>11</sup>Allergy, 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)<sup>1</sup> et dans l'étude de Phase 3 OLE en cours<sup>2</sup>.
- 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)<sup>3</sup>.

## INTRODUCTION

### AOH<sup>4-6</sup>

- 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.

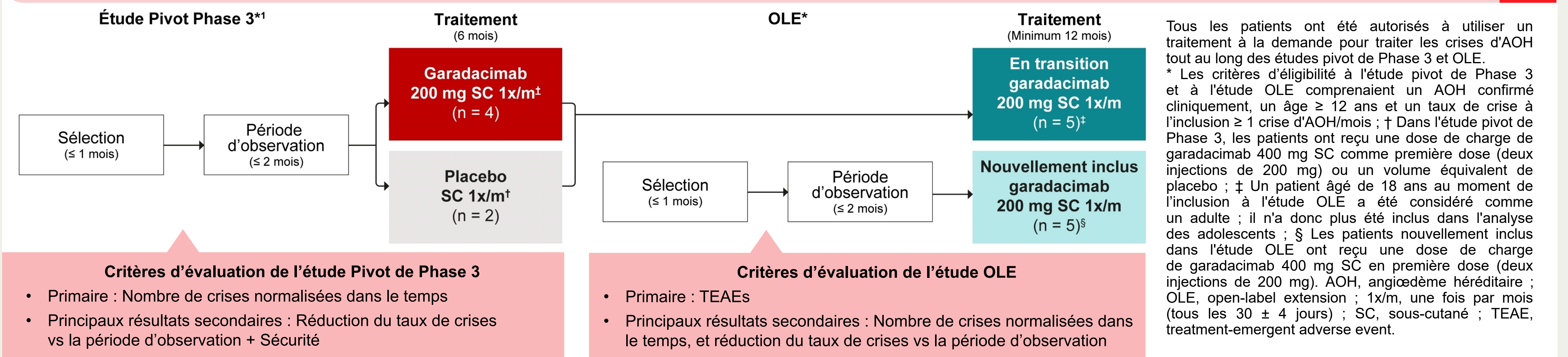
### Garadacimab<sup>1,7</sup>

- 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) <sup>†</sup><br>Médiane d'exposition : 16,3 mois | Taux de crise mensuel (% de réduction vs période d'observation) |   |
|----------|------|---|---|---|
|          |      |   | Période d'adaptation  | Étude OLE<br>Médiane d'exposition : 13,8 mois |
| 1        | F    | 16,7  | 1,2   | 0,4 (68,2)                                    |
| 2        | M    | 17,5  | 2,2   | 0,2 (92,3)                                    |
| 3        | F    | 6,0 <sup>‡</sup>  | 2,9   | 0 (100) <sup>‡</sup>                          |
| 4        | M    | 16,3  | 1,2   | 0 (100) <sup>‡</sup>                          |
| 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   | 0 (100) <sup>‡</sup>                          |
| 10       | F    | 8,9   | 3,2   | 0 (100) <sup>‡</sup>                          |
| 11       | M    | 8,0   | 1,2   | 0 (100) <sup>‡</sup>                          |

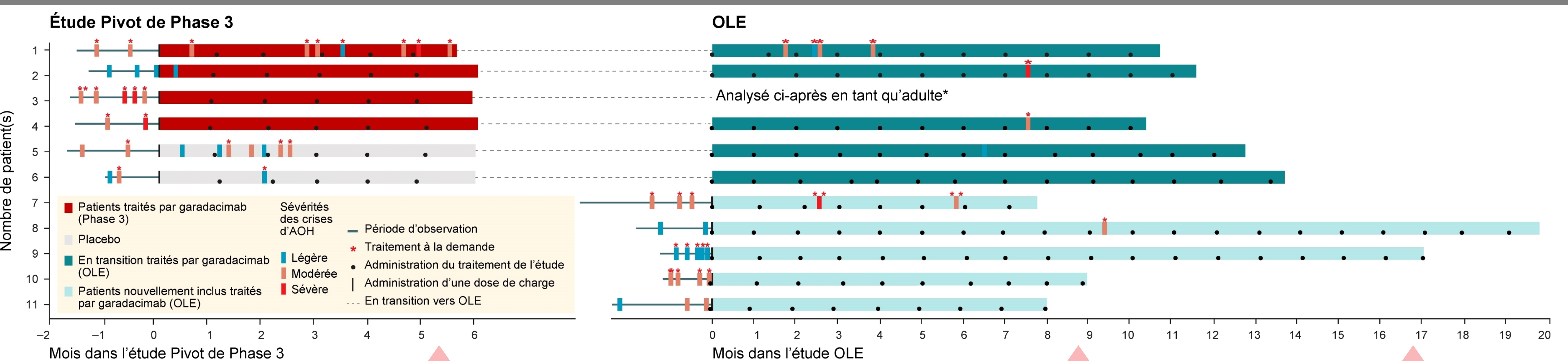
\* Tous les adolescents (âgés de 12 à ≤ 17 ans) avec AOH de type 1, étaient d'origine ethnique blanche et avaient un IMC compris entre 17,9 et 42,3 kg/m<sup>2</sup> ; † Exposition au Garadacimab incluant l'étude pivot de Phase 3 et l'étude OLE selon le cas ; le patient 3 étant âgé de 18 ans au moment 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<br>Exposition : 6 mois |                     | Étude OLE<br>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 <sup>†</sup> , n (%)                             | 0   | 1 (25)              | 2 (20)  |
| Sévère, n  | 0   | 0                   | 0   |
| SAEs, n  | 0   | 0                   | 0   |
| AESIs per protocol <sup>‡</sup> , 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)

- 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://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.