

L'expérience clinique issue des études suggère l'absence d'impact sur l'hémostase chez les patients atteints d'angioedème héréditaire recevant du garadacimab et subissant des interventions chirurgicales ou médicales

000401

Danny M Cohn¹, F Ida Hsu², Raffi Tachdjian³, Petra Staubach⁴, Michael E Manning⁵, Bruce Ritchie⁶, Harsha Shetty⁷, John-Philip Lawo⁸, Iris Jacobs⁷, Timothy J Craig^{9, 10}

¹ Département de médecine vasculaire, Amsterdam Cardiovascular Sciences, Centre médical universitaire d'Amsterdam, Université d'Amsterdam, Amsterdam, Pays-Bas ; ² Section de rhumatologie, d'allergologie et d'immunologie, Département de médecine, École de médecine de l'Université de Yale, New Haven, CT, États-Unis ; ³ Division d'allergologie et d'immunologie clinique, École de médecine David Geffen, Université de Californie, Los Angeles, CA, États-Unis ; ⁴ Département de dermatologie, Centre médical universitaire de Mayence, Mayence, Allemagne ; ⁵ Allergy, Asthma & Immunology Associates, Ltd ; Médecine interne, Faculté de médecine de l'Université d'Arizona, Phoenix, AZ, États-Unis ; ⁶ Division d'hématologie, Département de médecine, Université de l'Alberta, Edmonton, AB, Canada ; ⁷ CSL Behring, King of Prussia, PA, États-Unis ; ⁸ CSL Innovation GmbH, Marbourg, Allemagne ; ⁹ Allergy, Asthma and Immunology, Département de médecine, de pédiatrie et des sciences biomédicales, Université d'État de Pennsylvanie, Hershey, PA, États-Unis ; ¹⁰ Hôpital international Vinmec, Times City, Hanoï, Vietnam



CONCLUSIONS

- Les données des études cliniques démontrent que l'inhibition par garadacimab du facteur XII activé (FXIIa) n'a pas d'impact sur l'hémostase chez les patients atteints d'angioedème héréditaire (AOH) qui subissent simultanément des interventions chirurgicales ou médicales
- Ces résultats concordent avec les observations d'une absence de phénotype hémorragique chez les individus présentant un déficit congénital en facteur XII
- De plus, l'incidence des crises d'AOH déclenchées par une intervention chirurgicale ou médicale et rapportées par les investigateurs était faible

CONTEXTE



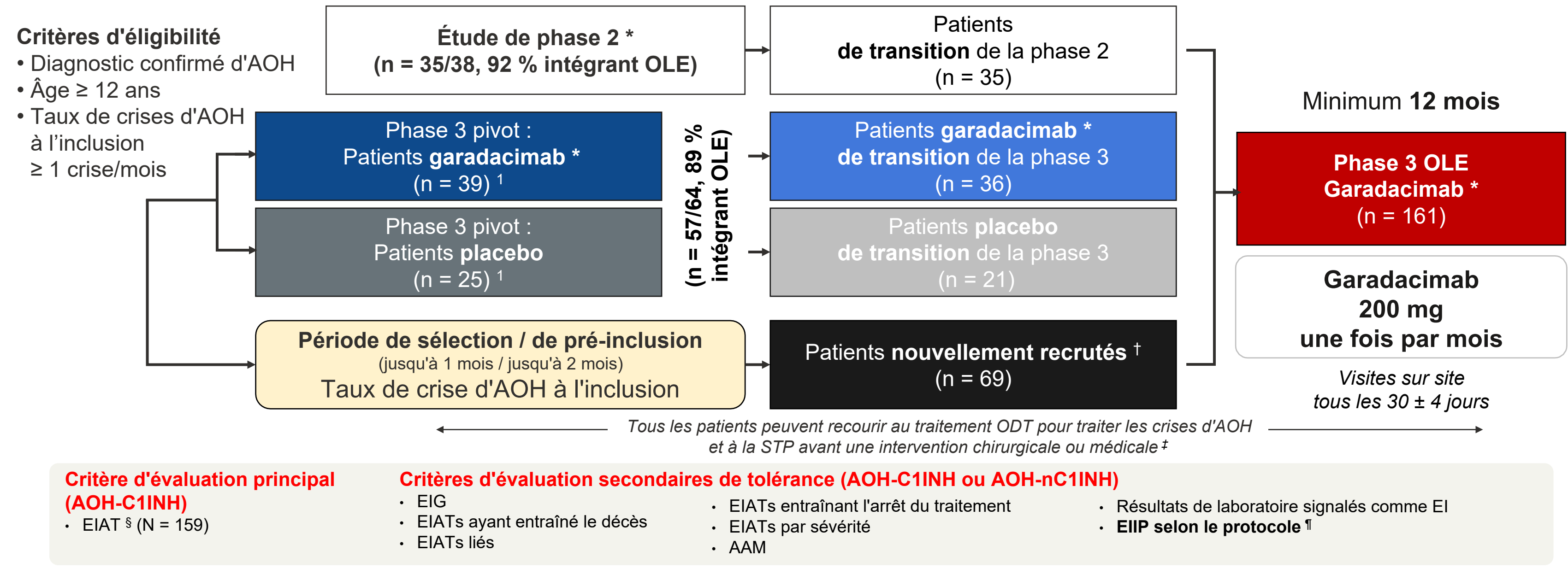
- Garadacimab (anticorps anti-FXIIa entièrement humain, premier de sa classe) a démontré une efficacité durable contre les crises d'AOH et un profil de tolérance favorable à long terme dans les études de phase 2 et de phase 3¹⁻³
- Comme le FXIIa déclenche la voie intrinsèque de la coagulation, les événements hémorragiques anormaux ont été étudiés en tant qu'événements indésirables d'intérêt particulier (EIIP) conformément au protocole dans les études de phase 2, de phase 3 (VANGUARD) et de phase 3 OLE¹⁻⁴
- Le déficit en FXII n'a pas d'impact sur l'hémostase *in vivo*, et les personnes présentant un déficit congénital en FXII ne présentent pas de risque accru de saignements anormaux.^{5,6} De plus, des données cliniques antérieures issues d'études sur l'AOH et la COVID-19 ont démontré que garadacimab n'a aucun impact sur l'hémostase⁷
- Étant donné que les interventions chirurgicales ou médicales peuvent être associées à des saignements, l'impact potentiel de l'inhibition du FXIIa par le garadacimab sur l'hémostase a été étudié chez des patients ayant subi ces interventions

OBJECTIF



- Évaluer l'impact potentiel de l'utilisation du garadacimab sur l'hémostase chez les patients atteints d'AOH subissant des interventions chirurgicales ou médicales concomitantes au cours de l'étude de phase 3 OLE

SCHÉMA DE L'ÉTUDE DE PHASE 3 OLE³



- Les données de l'étude de phase 3 OLE en cours ont été analysées (date limite de collecte des données : 16 juin 2023)
- Les données des patients ayant subi des interventions chirurgicales ou médicales concomitantes pendant le traitement par garadacimab ont été regroupées et analysées *a posteriori* afin de détecter tout événement hémorragique anormal simultané
- Les événements ont été analysés au cas par cas et sur la base d'un jugement médical

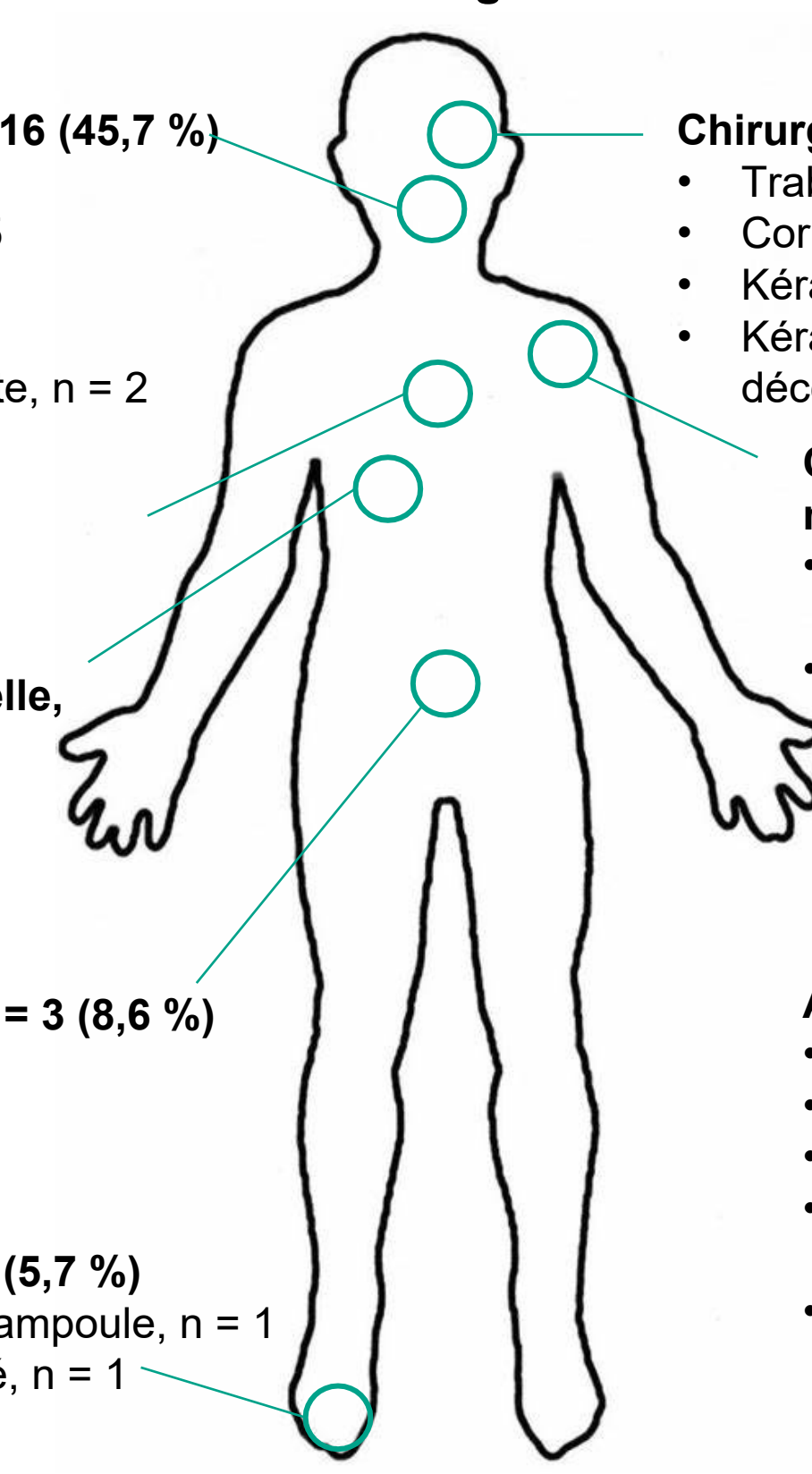
* Le garadacimab a été administré une fois par mois ; † Les patients nouvellement recrutés ont reçu une dose de charge de garadacimab SC (2 × 200 mg) comme première dose ; ‡ Les patients peuvent recourir à un traitement ODT pour traiter les crises d'AOH si le médicament s'est déjà révélé efficace ; § Y compris le nombre/pourcentage avec EIATs, le nombre/la proportion de patients présentant des EIAT, et les taux de EIAT par administration du médicament de l'étude et par année-patient ; ¶ Les EIIPs selon le protocole comprennent les saignements anormaux, les événements thromboemboliques, l'hypersensibilité grave et l'anaphylaxie dans les études de phase 3. AAM, anticorps anti-médicament ; EIIP, événement indésirable d'intérêt particulier ; AOH, angioedème héréditaire ; AOH-C1INH, angioedème héréditaire avec déficit ou dysfonctionnement du C1 inhibiteur ; AOH-nC1INH, angioedème héréditaire à C1INH normal ; ODT, traitement à la demande ; OLE, extension en ouvert ; EIG, événement indésirable grave ; SC, sous-cutané ; STP, prophylaxie à court terme ; EIAT, événement indésirable apparu sous traitement.

RÉSULTATS



Vingt-cinq des 161 patients ont subi un total de 35 interventions chirurgicales ou médicales concomitantes

Nombre (%) d'interventions chirurgicales/médicales concomitantes



- Interventions dentaires, n = 16 (45,7 %)**
 - Extraction dentaire, n = 8
 - Traitement canalaire, n = 5
 - Traitement chirurgical d'un kyste dentaire, n = 1
 - Traitement de la parodontite, n = 2
- Chirurgies ophtalmiques, n = 5 (14,3 %)**
 - Trabéculoplastie sélective au laser, n = 1
 - Correction d'une ptose bilatérale, n = 1
 - Kératectomie photoréfractive, n = 1
 - Kératoplastie endothéliale par décollement de Descemet, n = 2
- Chirurgies de réparation musculaire, n = 2 (5,7 %)**
 - Réparation arthroscopique de la coiffe des rotateurs, n = 1
 - Ténctomie et réparation du biceps droit, n = 1
- Autres, n = 5 (14,3 %)**
 - Chirurgie d'un kyste cutané, n = 1
 - Biopsie, n = 1
 - Ablation d'un naevus, n = 1
 - Ablation d'un carcinome basocellulaire, n = 1
 - Ablation d'un syringome, n = 1
- Ablation d'un Portacath, n = 1 (2,9 %)**
- Réssection pulmonaire partielle, n = 1 (2,9 %)**
- Examens endoscopiques, n = 3 (8,6 %)**
 - Coloscopie, n = 2
 - Gastrosopie, n = 1
- Chirurgies des orteils, n = 2 (5,7 %)**
 - Incision et drainage d'une ampoule, n = 1
 - Ablation d'un ongle incarné, n = 1

Le traitement par garadacimab (exposition médiane de 17,6 mois) n'a pas eu d'incidence sur l'hémostase chez les patients atteints d'AOH subissant des interventions chirurgicales ou médicales concomitantes

Nombre (%) d'EIATs survenus après les 35 interventions chirurgicales/médicales	
Tout EIAT	9 (25,7)
EIIP selon le protocole *	0 (0)
Saignements anormaux	0

Tous les EIATs † étaient d'intensité légère/modérée, non liés au garadacimab, et se sont complètement résolus

Aucun événement hémorragique anormal n'a été signalé

* Les EIIP selon le protocole comprenaient les saignements anormaux, les événements thromboemboliques, l'hypersensibilité sévère et l'anaphylaxie dans les études de phase 3 ; † Œdème gravitationnel (n = 1), irritation de la gorge (n = 1), douleur post-extraction dentaire (n = 2), réaction d'hypersensibilité à l'amoxicilline (n = 1), fièvre post-interventionnelle (n = 1), douleur postopératoire (n = 1), complications de la plaie chirurgicale (n = 1), complication de la plaie/douleur après retrait du portacath (n = 1). EIIP, événement indésirable d'intérêt particulier ; AOH, angioedème héréditaire ; EIAT, événement indésirable apparu sous traitement.

L'incidence des crises d'AOH signalées par les investigateurs à la suite d'interventions chirurgicales ou médicales concomitantes était faible, survenant chez 2 patients sur 25

Phase 3 OLE

Jour 10 de l'étude



Patient 1

STP : dpC1INH * 1 000 UI IV

Extraction dentaire

Crise modérée d'AOH crise au niveau de la tête / du visage / de la langue

ODT : Icatibant 30 mg SC

Jour 136 de l'étude



Patient 2

STP : dpC1INH * 1 000 UI et 500 UI IV

Extraction dentaire

Crise légère d'AOH au niveau de la tête / du visage / des lèvres / du cou

ODT : dpC1INH * 1 000 UI IV

Jours 137 à 138 de l'étude †

Aucune crise d'AOH signalée par les investigateurs n'est survenue chez les 23 autres patients ayant subi des interventions chirurgicales ou médicales concomitantes, y compris chez les patients n'ayant pas reçu de STP (n = 18) ‡

Déclarations

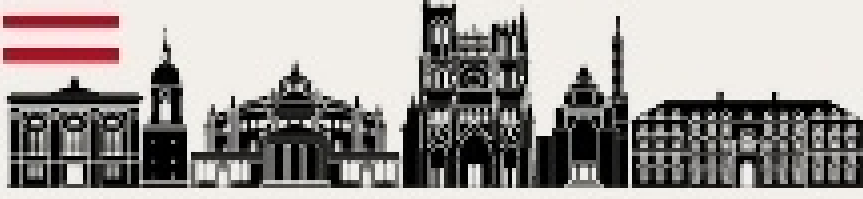
Cette étude a été financée par CSL Behring LLC. Le soutien à la rédaction médicale a été fourni par Arezou Hossein, MPharm, de Helix, OPEN Health Communications, et financé par CSL Behring, conformément aux lignes directrices des bonnes pratiques de publication (GPP 2022).

Références

- Craig TJ *et al.* Lancet 2023;401:1079–1090
- Craig TJ *et al.* Lancet Haematol 2024;11:e436–e447
- Reshef A *et al.* Allergy 2024; [publication électronique avant impression] doi: 10.1111/all.16351
- Cohn DM, Renné T. J Intern Med 2024;296:311–326
- Schloesser M *et al.* Blood 1997;90:3967–3977
- Haj AK *et al.* Blood 2023;142(1 suppl):805
- Cohn DC *et al.* Ann Allergy Asthma Immunol 2024;133:R094
- Busse PJ *et al.* J Allergy Clin Immunol Pract 2021;9:132–150.e3

* Berinert® ; † La crise d'AOH a débuté au jour 137 et s'est poursuivie jusqu'au jour 138 ; un traitement à la demande (ODT) a été administré au jour 137 ; ‡ Les recommandations indiquent que la STP est indiquée lorsque les patients présentent un risque accru de crise en raison de facteurs déclenchants connus, tels que des interventions chirurgicales ou médicales.⁸ AOH, angioedème héréditaire ; UI, unité internationale ; IV, intraveineux ; ODT, traitement à la demande ; OLE, extension en ouvert ; dpC1INH, inhibiteur de la C1-estérase dérivé du plasma ; SC, sous-cutané ; STP, prophylaxie à court terme.





SFNMI AMIENS