

Les profils pharmacocinétiques et de tolérance du garadacimab ne montrent aucun impact de l'utilisation concomitante de médicaments dans l'angioedème héréditaire

000404



Paul K Keith ¹, John Anderson ², H Henry Li ³, Markus Magerl ⁴⁻⁶, Regina Treudler ⁴, Fiona Glassman ^{7*}, Harsha Shetty ⁸, John-Philip Lawo ⁹, Maressa Pollen ⁸, Timothy J Craig ^{10,11}

¹ Centre médical de l'Université McMaster, Hamilton, ON, Canada ; ² AllerVie Clinical Research, Birmingham, AL, États-Unis ; ³ Institut pour l'asthme et l'allergie, Chevy Chase, MD, États-Unis ; ⁴ Institut d'allergologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Allemagne ; ⁵ Université libre de Berlin et Université Humboldt de Berlin, Berlin, Allemagne ; ⁶ Institut Fraunhofer de médecine translationnelle et de pharmacologie (ITMP), Immunologie et allergologie, Berlin, Allemagne ; ⁷ Biogen, Cambridge, MA, États-Unis ; ⁸ CSL Behring, King of Prussia, PA, États-Unis ; ⁹ CSL Innovation GmbH, Marbourg, Allemagne ; ¹⁰ Allergologie, asthme et immunologie, Département de médecine et de pédiatrie, Université d'État de Pennsylvanie, Hershey, PA, États-Unis ; ¹¹ Hôpital international Vinmec, Times City, Hanoi, Vietnam. * À l'issue de l'étude, Fiona Glassman a quitté CSL Behring, King of Prussia, Pennsylvanie, États-Unis, pour rejoindre Biogen, Cambridge, Massachusetts, États-Unis.

CONCLUSIONS

- Aucun problème de tolérance n'a été identifié chez les patients recevant du garadacimab en association avec des analgésiques, des antihistaminiques, des anti-inflammatoires ou des antibiotiques
- Garadacimab n'a eu aucun impact sur l'hémostase chez les patients recevant des médicaments susceptibles d'influencer l'hémostase, et son profil de tolérance était comparable à celui des patients recevant garadacimab seul
- Le profil pharmacocinétique (PK) du garadacimab n'a pas été modifié par l'utilisation de traitements concomitants

CONTEXTE

- L'angioedème héréditaire (AOH) se caractérise par des crises récurrentes, imprévisibles, invalidantes et potentiellement mortelles ¹⁻⁵
- Garadacimab est un anticorps monoclonal anti-facteur XII activé, entièrement humain et premier de sa catégorie, actuellement évalué dans la prophylaxie à long terme des crises d'AOH ^{1,2,6}
- Garadacimab a démontré une efficacité précoce et durable, associée à un profil de tolérance favorable à long terme, dans les études de phase 2, de phase 3 pivot (VANGUARD) et d'extension en ouvert de phase 3 (OLE) ^{1,2,7}
- Garadacimab n'a eu aucun impact sur l'hémostase dans ces études ^{1,2,7,8}
- La modélisation PK du garadacimab n'a pas été influencée par des covariables telles que l'âge, le sexe, l'origine ethnique, le sous-type d'AOH, l'utilisation de traitements concomitants ou de traitements à la demande de l'AOH, ni par l'immunogénicité ⁹

OBJECTIF

- Évaluer l'impact des traitements concomitants, couramment utilisés en pratique clinique, sur les profils PK et de tolérance du garadacimab

SCHÉMA DE L'ÉTUDE : ANALYSES DE TOLÉRANCE ET PK

- Une analyse *post hoc* des événements indésirables apparus sous traitement (EIAT) codés selon la terminologie du Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) a été réalisée chez les patients ayant reçu du garadacimab en association avec des analgésiques, antihistaminiques, anti-inflammatoires ou antibactériens * dans les études de phase 2, de phase 3 pivot et de phase 3 OLE
- Les événements indésirables d'intérêt particulier (EIIP) selon le protocole (saignements anormaux, événements thromboemboliques, hypersensibilité sévère et anaphylaxie) surveillés dans les études de phase 2, de phase 3 pivot (VANGUARD) et de phase 3 OLE en cours ^{1,2,7} ont fait l'objet d'une revue médicale chez les patients recevant du garadacimab et des traitements concomitants ayant un impact sur l'hémostase [†]
- Un modèle PK de population a été développé à partir de données regroupées issues de cinq études cliniques (phases 1 à 3) afin d'évaluer la PK du garadacimab
- Les données d'exposition PK prédits chez les patients recevant des traitements concomitants ont été comparées à celles des patients n'en recevant pas, à l'aide d'estimations bayésiennes empiriques

* Les analgésiques comprenaient l'acétaminophène, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, l'amitriptyline, le cannabidiol, les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase, la gabapentine, le galcanezumab, le métamizole, les opiacés, la phéniramine, la prégabaline, la scutellaire, le sumatriptan, les sympathomimétiques, le topiramate et l'ubrogepant ; les antihistaminiques comprenaient la bilastine, la cétirizine, la chlorphéniramine, la clémastine, la desloratadine, la diphenhydramine, l'ébastine, l'épinastine, la famotidine, la fexofénadine, l'hydroxyzine, la lévocétirizine, la loratadine, la moxastine, l'olopatadine, la prométhazine, la pseudoéphédrine et la rupatadine ; l'acétaminophène, l'icatibant, la glucosamine et la chondroïtine, la pseudoéphédrine et la sulfasalazine ; les antibactériens comprenaient l'amoxicilline, l'azithromycine, les céphalosporines, le D-mannose et le métronidazole ; [†] Les inhibiteurs du facteur Xa, les inhibiteurs directs de la thrombine, les anticoagulants et les héparines ont été classés comme médicaments ayant un impact direct sur l'hémostase ; les médicaments destinés au traitement de la thrombocytopénie ou du dysfonctionnement plaquettaire ont été classés comme médicaments ayant un impact indirect sur l'hémostase.

Données du modèle PK issues de cinq études cliniques ⁹

Adultes sains (âgés de > 17 ans)	Patients adultes atteints d'AOH (âgés de > 17 ans)	Patients adultes et adolescents atteints d'AOH (âgés ≥ 12 ans)
Phase 1, randomisée, contrôlée vs placebo, à dose unique croissante (n = 48) ¹⁰		Étude pivot de phase 3 (n = 64) ¹
0,1 à 10 mg/kg IV ou 1 à 10 mg/kg SC ¹⁰		Dose de charge (2 x 200 mg SC) puis 200 mg SC 1x/m
Phase 1 d'ethnobridging, étude à dose unique croissante (n = 37) ^{11*}	Étude de phase 2 (n = 44) ^{6,7}	Phase 3 OLE (n = 161) ²
3 ou 10 mg/kg IV ou 200 ou 600 mg SC ¹¹	Dose de charge IV [†] puis 75, 200 ou 600 mg 1x/m SC	Dose de charge (2 x 200 mg SC) puis 200 mg SC 1x/m
n = 262 participants uniques atteints d'AOH et présentant des concentrations évaluable de garadacimab		

* Des adultes blancs sains ont été appariés selon le poids corporel (± 15 %) 1 : 1, avec des adultes japonais sains ; [†] des doses de charge IV de placebo ou de garadacimab à 40, 100 ou 300 mg, suivies respectivement de placebo ou de garadacimab SC à 75, 200 ou 600 mg. AOH, angioedème héréditaire ; IV, intraveineux ; OLE, extension en ouvert ; PK, pharmacocinétique ; 1x/m, une fois par mois ; SC, sous-cutané.

RÉSULTATS

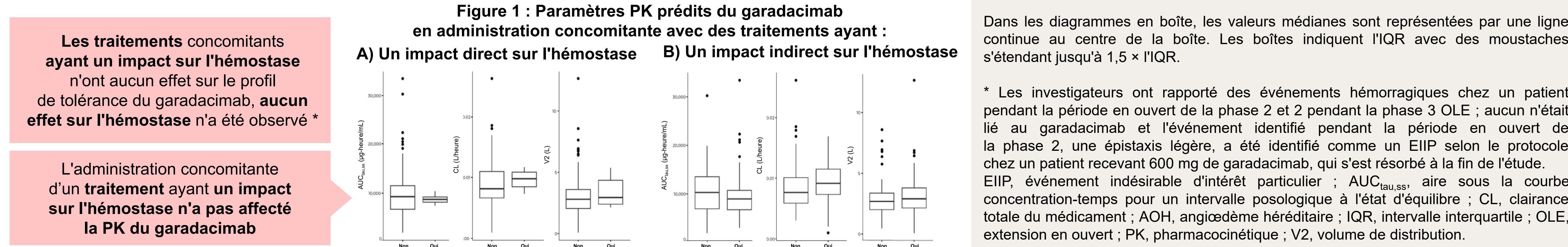
Tableau 1 : Aucun problème de tolérance n'a été observé lors de l'utilisation concomitante du garadacimab et des traitements couramment utilisés

Tous les EIATs étaient légers ou modérés en terme de sévérité	EIATs sous traitement par garadacimab, n (%)	Classe de médicaments concomitants			
		Analgésiques (n = 99)	Antihistaminiques (n = 48)	Anti-inflammatoires (n = 97)	Antibactériens (n = 61)
Parmi les EIATs signalés, la plupart étaient légers ou modérés et la plupart ont disparu à la fin du traitement, ce qui correspond au profil de tolérance du garadacimab précédemment rapporté	Tous EIATs	711 (100)	299 (100)	612 (100)	498 (100)
	Liés au traitement à l'étude	63 (8,9)	27 (9,0)	41 (6,6)	41 (6,2)
	EIATs par gravité *				
	Légers	443 (62,3)	171 (57,2)	349 (57,0)	289 (58,0)
	Modérés	250 (35,2)	120 (40,1)	248 (40,5)	199 (40,0)
Dans cette analyse, les EIATs fréquemment rapportés liés au garadacimab étaient des réactions au site d'injection	Graves	16 (2,3)	8 (2,7)	14 (2,3)	8 (1,6)
	EIATs selon l'issue				
	Guérison/résolution	610 (85,8)	258 (79,6)	521 (85,1)	446 (89,5)
	Non rétabli / non résolu	52 (8,7)	39 (13,0)	65 (10,6)	33 (6,6)
	En voie de guérison	30 (4,2)	19 (6,4)	20 (3,3)	13 (2,6)
Guéris avec séquelles		6 (0,8)	2 (0,7)	5 (0,8)	5 (1,0)
Réactions au site d'injection		42 (5,9)	17 (5,7)	24 (3,9)	30 (6,0)
EIATs par CSO, > 10 % des patients [†]					
Infections et infestations		203 (28,6)	87 (29,1)	169 (27,6)	164 (32,9)
Troubles gastro-intestinaux		102 (14,3)	< 10 %	65 (10,6)	59 (11,8)
Troubles généraux et réactions au site d'administration		99 (13,9)	36 (12,0)	76 (12,4)	69 (13,8)
Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs		< 10 %	35 (11,7)	62 (10,1)	< 10 %

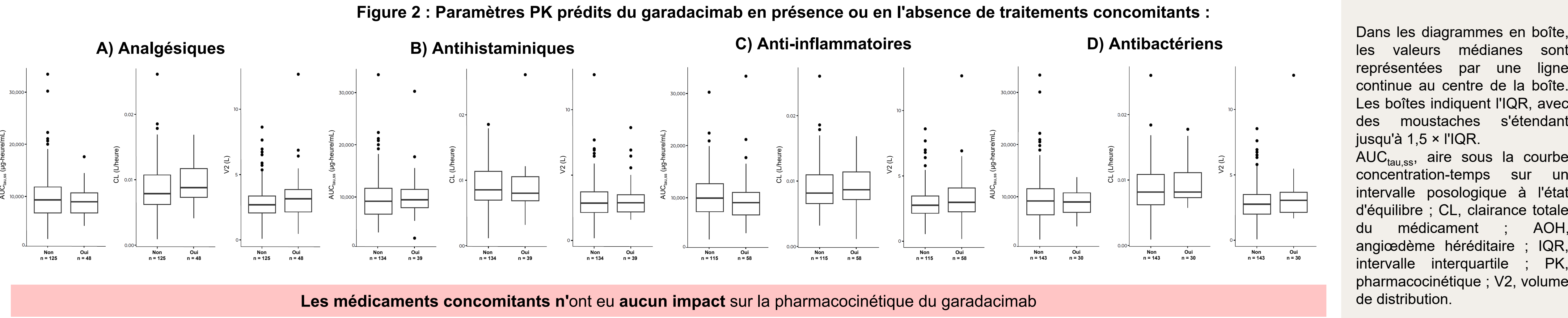
* Remarque : les données sur la gravité des EIATs n'étaient pas disponibles pour n = 3 patients recevant des analgésiques et n = 1 patient dans chacun des autres groupes ; [†] Infections et infestations : COVID-19, rhinopharyngite, IVRS, herpès buccal ; troubles gastro-intestinaux : douleurs abdominales, nausées, maux de dents ; Troubles généraux et réactions au site d'administration : réactions au site d'injection (y compris douleur, érythème et urticaire), gêne thoracique ; troubles musculo-squelettiques : arthralgie. CSO, classe de systèmes organiques ; EIAT, événement indésirable apparu sous traitement ; IVRS, infection des voies respiratoires supérieures.

Aucune interaction médicamenteuse liée à la prise concomitante d'autres traitements n'a été signalée dans le cadre du programme clinique du garadacimab

Les traitements concomitants ayant un impact sur l'hémostase n'ont eu aucun effet ni sur le profil de tolérance ni sur la PK du garadacimab



Aucun impact des traitements concomitants couramment utilisés sur la pharmacocinétique du garadacimab

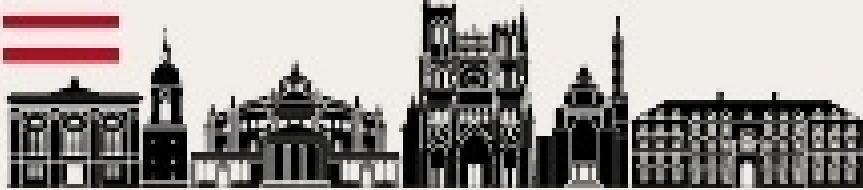


Déclarations

Cette étude a été financée par CSL Behring LLC. Le soutien à la rédaction médicale a été fourni par Hazel Shepherd, DPhil, 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
- Reshef A *et al.* Allergy 2024 doi: 10.1111/all.16351 (en ligne avant impression)
- Busse PJ *et al.* J Allergy Clin Immunol Pract 2021;9:132–150.e3
- Davis AE 3rd. Transfus Apher Sci 2003;29:195–203
- Maurer M *et al.* Allergy 2022;77:1961–1990
- Craig TJ *et al.* Lancet Hematol 2024;11:e436–e447
- Craig TJ *et al.* Lancet 2022;399:945–955
- Cohn D *et al.* Ann Allergy Asthma Immunol 2024;S31-S32
- Glassman F *et al.* J Allergy Clin Immunol 2024;153:AB4
- McKenzie A *et al.* Clin Transl Sci 2022;15: 626–637
- Glassman F *et al.* J Clin Pharmacol 2024 doi: 10.1002/jcph.6162 (en ligne avant impression).



SNFMI AMIENS