

## 10<sup>e</sup> conférence de l'European Stroke Organization (ESOC) de 2024

### Un traitement de l'AVC ciblant une glycoprotéine plaquettaire reste prometteur malgré les résultats négatifs d'une étude

**Bâle** – Une étude de phase II/III qui visait à confirmer l'efficacité d'un nouvel anticorps monoclonal ciblant la glycoprotéine plaquettaire VI (GPVI) dans le traitement de l'AVC aigu s'est soldée par un échec décevant, mais une analyse a posteriori porte à croire que des déséquilibres entre les groupes de sujets ont pu masquer les effets positifs de ce nouvel anticoagulant. De plus, ce résultat jurait avec celui d'une étude menée au début de la phase clinique et celui d'études expérimentales réalisées pendant sa mise au point. Notons qu'il n'y a eu aucun lien entre cet agent novateur et une augmentation des hémorragies majeures, le principal avantage que pourrait comporter l'inhibition de la GPVI.

Compte tenu de ce qui précède, le résultat négatif de cette étude intitulée ACTISAVE ne nuira pas à la série d'études comparatives prévues ou en cours sur l'emploi de ce nouvel agent, le glenzocimab, dans les cas d'AVC aigu, d'infarctus du myocarde et d'autres troubles thrombotiques contre lesquels il reste prometteur, de l'avis du Dr Martin Köhrmann, directeur adjoint de l'Hôpital universitaire de neurologie d'Essen, en Allemagne.

#### L'antithrombotique ne comporterait pas de risque hémorragique

La GPVI, qui interagit avec le collagène, le fibrinogène, la fibrine et la fibronectine pour favoriser l'activation plaquettaire et la formation de caillots, possède une caractéristique unique : son inhibition semble avoir peu d'effets, voire aucun, sur l'hémostase. Il reste un grand vide à combler dans l'univers des anticoagulants : un agent dont l'effet antithrombotique serait dénué de tout risque de saignement et qui, s'il se révélait efficace, serait extrêmement avantageux en éliminant le talon d'Achille des autres anticoagulants.

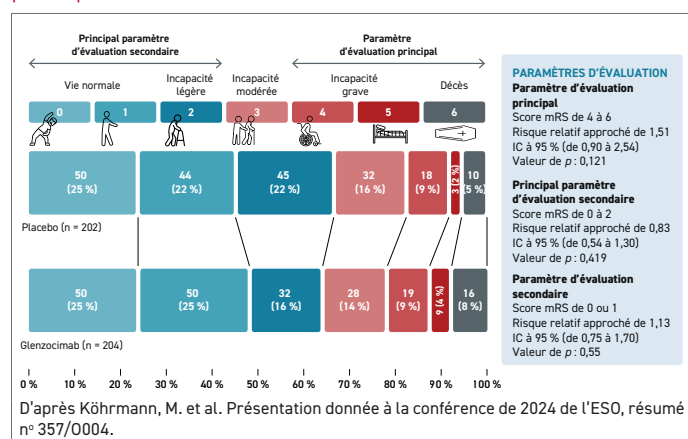
Lors de l'étude ACTISAVE, 438 patients traités dans environ 60 établissements de 10 pays après avoir subi un AVC aigu ont été affectés aléatoirement de façon à recevoir 1 000 mg de glenzocimab ou d'un placebo par perfusion intraveineuse dans les 4,5 heures suivant l'apparition de leurs symptômes. Le paramètre d'évaluation principal de l'efficacité était l'obtention à 90 jours d'un score de 4 à 6 à l'échelle de Rankin modifiée (mRS) témoignant d'une incapacité grave ou de leur décès. Les saignements, notamment les hémorragies cérébrales (HC), étaient un paramètre d'évaluation important de l'innocuité.

*Il reste un grand vide à combler dans l'univers des anticoagulants : un agent dont l'effet antithrombotique serait dénué de tout risque de saignement.*

Il est ressorti de la comparaison à 90 jours des témoins et des patients traités par le glenzocimab que la proportion de ceux affichant un score  $\geq 4$  était plus élevée numériquement parlant dans le groupe glenzocimab, mais pas significativement (35 % vs 32 %;  $p = 0,121$ ). Quant aux autres résultats tels que l'obtention d'un score mRS  $\leq 2$ , le glenzocimab a eu certains avantages sur le plan numérique,

mais aucune différence dans les scores mRS, à son avantage ou non, n'a atteint la signification statistique (figure 1).

**FIGURE 1 | Score mRS à 90 jours : paramètres d'évaluation principal et secondaires**



#### Incidence des saignements similaire à celle du placebo

L'incidence globale des saignements signalés avec le glenzocimab et le placebo était pratiquement la même (18 % vs 19 %) et prenait en compte celle des HC symptomatiques (4 % vs 3 %) ou non (19 % vs 20 %). Compte tenu des études expérimentales et cliniques antérieures sur le glenzocimab, dont l'étude de phase Ib/IIa de détermination posologique ACTIMIS publiée récemment et où les sujets ont été affectés aléatoirement à l'une des 4 doses de glenzocimab ou à un placebo dans les 4,5 heures suivant un AVC, la neutralité du résultat obtenu pour l'efficacité était inattendue. Or le paramètre d'évaluation principal de cette étude couvrait l'innocuité. À la dose la plus élevée, soit 1 000 mg et incidemment celle employée pendant l'étude ACTISAVE, le glenzocimab a été relié à un risque plus faible de décès toutes causes confondues (7 % vs 21 %) et à un taux plus faible d'hémorragies (31 % vs 50 %) et d'HC (0 % vs 10 %) asymptomatiques par rapport au placebo.

Lors d'une analyse a posteriori de l'étude ACTISAVE visant à trouver des explications à la neutralité des résultats, plusieurs déséquilibres majeurs entre le groupe glenzocimab et le

Bâle, Suisse | du 15 au 17 mai 2024

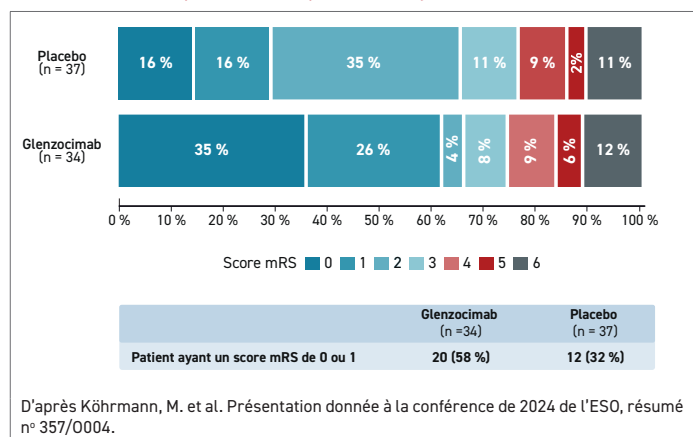
groupe témoin ont été répertoriés. Trois ont été considérés comme potentiellement importants : le taux de diabète chez les sujets du groupe expérimental était près du double de celui des témoins (23 % vs 12 %), leur score initial à l'échelle d'évaluation des AVC des NIH était plus élevé (17 vs 14) et leur score eTICI (*Expanded Treatment in Cerebral Infarction*) plus faible (61 % vs 78 %) a réduit les chances de faire ressortir un avantage thérapeutique dans ce groupe.

*[Lors de l'étude précédente ACTIMIS], le traitement expérimental a été relié à un risque de décès toutes causes confondues plus faible.*

### Les sous-groupes révèlent un avantage du glenzocimab

La comparaison des patients ayant un score eTICI de 3 a montré que « la proportion de patients dont la recanalisation avait réussi était plus favorable dans le groupe glenzocimab », a signalé le Dr Köhrmann. Dans ce sous-groupe de 34 patients traités par le glenzocimab et de 37 témoins, la proportion de ceux affichant un score mRS  $\leq 1$  (aucune incapacité importante) était presque deux fois plus élevée avec le glenzocimab (58 % vs 32 %) (figure 2).

FIGURE 2 | Proportion de patients ayant un score eTICI de 3



Cette analyse a posteriori ne peut servir qu'à avancer des hypothèses, mais le Dr Köhrmann est d'avis qu'elles ne nuiront pas à la réalisation des études de phase II/III GREEN ou GALICE. Dans l'étude GREEN, dont le recrutement des sujets est commencé, le glenzocimab est évalué en tant qu'adjuvant à la thrombectomie mécanique chez des patients ayant subi un AVC ischémique aigu et qui sont affectés aléatoirement à la thrombectomie seule ou à la

thrombectomie jumelée au glenzocimab dans les 24 heures qui suivent l'apparition des symptômes. Le paramètre d'évaluation principal est l'issue fonctionnelle à 90 jours mesurée au moyen du score mRS. Quant à l'étude GALICE, qui n'est pas encore amorcée, le glenzocimab y sera aussi évalué à titre d'adjuvant à la thrombectomie mécanique, mais elle sera réservée aux cas d'AVC étendu et d'occlusion proximale admissibles à la thrombectomie.

*[Dans un certain sous-groupe], la proportion de sujets affichant un score mRS  $\leq 1$  [...], était presque deux fois plus élevée avec le glenzocimab.*

Au final, la prémisse voulant que la GPVI puisse inhiber la formation de caillots sans augmenter le risque de saignement reste viable, a affirmé le Dr Köhrmann, qui a expliqué qu'il s'agit là de l'hypothèse servant de fondement aux études GREEN et GALICE. Une autre étude à répartition aléatoire contrôlée par placebo, intitulée LIBERATE, pour laquelle le recrutement est aussi commencé, visera à vérifier si la dose de 1 000 mg de glenzocimab peut réduire sans danger la taille des infarctus chez des patients atteints d'un infarctus du myocarde avec élévation du segment ST (STEMI) subissant une intervention percutanée.

« L'objectif principal de l'étude ACTISAVE n'a pas été atteint et aucun avantage significatif n'en est ressorti, mais les prochaines études pourraient laisser entrevoir le rôle que cet agent est appelé à jouer », a déclaré le Dr Köhrmann.

### Conclusion

Le glenzocimab, un nouvel anticorps monoclonal, cible la GPVI et intervient dans l'activation plaquettaire, mais semble dénué d'effets indésirables sur l'hémostase. Il est à prévoir que ces caractéristiques s'accompagnent d'un rapport plus élevé entre les avantages et les risques que celui des autres anticoagulants utilisés contre les AVC et autres thromboses. Bien que l'étude de phase II/III ACTISAVE n'ait pas permis de relier le glenzocimab à une protection contre l'incapacité 90 jours après un AVC aigu, ses résultats sont remis en question en raison de déséquilibres susceptibles de désavantager le groupe glenzocimab. Grâce à ces déséquilibres et aux données collectées antérieurement témoignant des bienfaits du glenzocimab, les résultats négatifs de l'étude ACTISAVE n'empêcheront pas le développement ultérieur de cet agent. ●

NE PAS DISTRIBUER

L'information et les opinions formulées aux présentes sont celles des participants et ne reflètent pas forcément celles de Communications Xfacto inc. ou du commanditaire. La diffusion de ce rapport de conférence a été rendue possible grâce au soutien de l'industrie en vertu d'une convention écrite garantissant l'indépendance rédactionnelle. Ce document a été créé à des fins didactiques et son contenu ne doit pas être vu comme faisant la promotion de quelque produit, mode d'utilisation ou schéma posologique que ce soit. Avant de prescrire un médicament, les médecins sont tenus de consulter la monographie du produit en question. Toute distribution, reproduction ou modification de ce programme est strictement interdite sans la permission écrite de Communications Xfacto inc. © 2024. Tous droits réservés. The Medical Xchange<sup>MD</sup>