

2022-04-12 – plateforme d'information US sur la neurologie

L'amprelosetine présente de l'intérêt dans l'atrophie multi-systématisée avec hypotension orthostatique neurogène symptomatique

L'agent expérimental a été bien toléré, sans nouveaux signaux de sécurité et sans indication d'aggravation de l'hypertension en décubitus dorsal sur la base d'une surveillance de 24 heures.

, un échec à atteindre le critère d'évaluation principal global, une sous-analyse de l'étude de phase 3 0170, REDWOOD,¹ ([NCT03829657](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03829657)) a montré que le traitement par l'amprelosetine (Theravance Biopharma) donnait des résultats chez les patients atteints d'atrophie multi-systématisée (AMS) qui souffrent d'une hypotension orthostatique neurogène (nOH).¹

Dans une analyse de sous-groupe pré-spécifiée composée uniquement de patients atteints d'AMS, l'amprelosetine, un inhibiteur de la recapture de la norépinéphrine à action prolongée, par voie orale, une fois par jour, a entraîné un rapport de cotes de 0,28 (95 % 0,05-1,22) par rapport au placebo, indiquant une réduction de 72 % du risque d'échec thérapeutique. Dans l'ensemble, il n'y avait aucune indication d'aggravation de l'hypertension en décubitus dorsal ou d'apparition de nouveaux signaux de sécurité.

"L'AMS est une maladie dévastatrice et débilitante sans traitement de fond. Il est urgent de traiter les patients atteints d'AMS souffrant de nOH en raison de l'impact sur la qualité de vie et du fardeau extrême des soignants", a déclaré dans un communiqué Roy Freeman, MBChB, professeur de neurologie, directeur du Center for Autonomic and Peripheral Nerve Disorders, Beth Israel Deaconess Medical Center, . "L'amprelosetine semble améliorer un groupe étroit mais d'une importance cruciale de symptômes liés au contrôle de la pression artérielle et, avec le profil d'innocuité, peut représenter une thérapie potentielle pour les patients atteints d'AMS." Freeman a aidé à la conception et à l'interprétation de l'étude.

L'étude 0170 était un essai de 22 semaines composé d'une période en ouvert de 16 semaines, suivie d'une période de retrait randomisée en double aveugle, contrôlée par placebo et de 6 semaines. Les enquêteurs ont utilisé l'échec du traitement, défini comme une aggravation du point n 1 de l'échelle d'évaluation des symptômes d'hypotension orthostatique (OHSA) et des scores d'impression globale de la gravité du patient (PGI-S) de 1,0 point, à la fin de la période en double aveugle, comme principal point final. Avec plus de 80 % (128 sur 154) de la cohorte enrôlée avant l'arrêt précoce, l'échantillon final

¹ L'étude de phase 3 REDWOOD a concerné, entre 2019 et 2021, 203 participants, souffrant d'hypotension orthostatique neurogène liée

- à la maladie de Parkinson

- à l'AMS

- ou à une dysautonomie pure

85 sites investigateurs, aux USA, Argentine, Australie, Autriche, Bulgarie, Canada, Danemark, Estonie, France (chu de Nîmes) Allemagne, Hongrie, Israël, Italie, Nouvelle-Zélande, Pologne, Russie, Espagne, Ukraine, Royaume-Uni ont participé à l'étude

comprenait des patients atteints d'AMS (n = 40), de la maladie de Parkinson (PD, n = 68) et d'insuffisance autonome pure (PAF, n = 20).

Lors de la prise en compte des 3 cohortes de patients, l'ampreloxétine n'a pas atteint son critère principal de signification statique à la fin de la période de 6 semaines (odds ratio (OR), 0,6 ; P = 0,196). L'odds ratio a suggéré que les patients recevant le médicament à l'étude présentaient une réduction de 40 % du risque d'échec du traitement par rapport au placebo.

Les patients atteints d'AMS, qui présentaient le plus grand bénéfice du traitement parmi les sous-groupes, ont démontré l'intérêt du médicament actif sur plusieurs paramètres, y compris le composite OHSA (différence moyenne des moindres carrés [LS], -1,6 ; IC à 95 %, -2,7 à -0,5) , composite de l'échelle d'activités quotidiennes d'hypotension orthostatique (OHDAS) (différence moyenne LS, -0,8 ; IC à 95 %, -2,1 à 0,4) et question n° 1 de l'OHSA (différence moyenne LS, (différence moyenne LS, -1,5 ; IC 95 %, -3,2 à 0,2). Les patients traités par l'ampreloxétine ont également montré des avantages sur le composite du questionnaire sur l'hypotension orthostatique (OHQ) (différence moyenne LS, -1,2 ; IC à 95 %, -2,3 à -0,2), qui comprenait les domaines OHSA et OHDAS.2

À la fin de la période en ouvert de 16 semaines, 53 % (n = 103) des patients ont présenté des événements indésirables (EI) apparus sous traitement, dont la majorité étaient légers à modérés. De plus, 8 % (n = 16) des patients ont signalé des événements indésirables (EI) graves, bien qu'aucun d'entre eux n'ait été lié à l'ampreloxétine. L'hypertension en décubitus dorsal, l'infarctus du myocarde et l'arythmie auriculaire ont tous été documentés comme des EI d'intérêt particulier. Sur les 5 décès survenus au cours de l'essai, aucun n'était lié au médicament à l'étude.

Au cours de la période d'attente randomisée en double aveugle de 6 semaines, 4 EI graves ont été signalés dans le groupe de traitement par l'ampreloxétine, dont 2 étaient liés au médicament à l'étude. Il y a eu 2 décès enregistrés, 1 qui n'était pas lié au médicament à l'étude et un autre qui était inconnu et imputé comme étant lié. Dans le groupe placebo, 1 des 2 EI graves ont été signalés comme étant liés au médicament à l'étude. Entre les 2 bras, les EI apparus sous traitement étaient similaires au cours de cette période, la plupart étant légers à modérés. Il n'y avait aucun EI d'intérêt particulier et aucune différence cliniquement significative dans les valeurs de laboratoire, l'EKG, la surveillance ambulatoire de la pression artérielle et les signes vitaux.

« Chez Theravance Biopharma, nous sommes guidés par les résultats des patients. Étant donné le besoin évident non satisfait des patients atteints d'AMS souffrant de nOH symptomatique, nous engageons des partenaires potentiels et planifions des interactions avec les autorités sanitaires pour déterminer une voie à suivre dans l'espoir d'accélérer l'ampreloxétine comme option de traitement possible pour les personnes atteintes de MSA », a déclaré Rick E. Winingham, directeur général de Theravance Biopharma, dans un communiqué.1

Ampreloxetine Shows Benefit in Multiple System Atrophy With Symptomatic Neurogenic Orthostatic Hypotension

April 12, 2022

[Marco Meglio](#)

The investigational agent was well-tolerated, with no new safety signals and no indication of worsening of supine hypertension based on 24-hour monitoring.

Despite a failure to meet the overall primary end point, a subanalysis from the phase 3 Study 0170 (NCT03829657) showed that treatment with ampreloxetine (Theravance Biopharma) reduced the odds of treatment failure in patients with multiple system atrophy (MSA) who suffer from symptomatic neurogenic orthostatic hypotension (nOH).¹

In a prespecified subgroup analysis consisting solely of patients with MSA, ampreloxetine, a long-acting, oral, once-daily norepinephrine reuptake inhibitor, resulted in an odds ratio of 0.28 (95% 0.05-1.22) relative to placebo, indicating a 72% reduction in the odds of treatment failure. Overall, there was no indication of worsening of supine hypertension or emergence of any new safety signals.

"MSA is a devastating and debilitating disease with no effective disease-modifying treatment. There is an urgency to treat MSA patients suffering with nOH due to the impact on quality of life and the extreme caregiver burden," Roy Freeman, MBChB, professor of neurology, director, Center for Autonomic and Peripheral Nerve Disorders, Beth Israel Deaconess Medical Center, said in a statement. "Ampreloxetine appears to improve a narrow, but critically important group of symptoms related to blood pressure control, and along with the safety profile, may represent a potential therapy for MSA patients." Freeman assisted in the design and interpretation of the study.¹

Study 0170 was a 22-week trial comprised of a 16-week open-label period and a 6-week double-blind, placebo-controlled, randomized withdrawal period. Investigators used treatment failure, defined as a worsening of both Orthostatic Hypotension Symptom Assessment Scale (OHSA) question #1 and Patient Global Impression of Severity (PGI-S) scores by 1.0 point, at the end of the double-blind period as the primary end point. With more than 80% (128 of 154) of the cohort enrolled before stopping early, the final sample included patients with MSA (n = 40), Parkinson disease (PD, n = 68), and pure autonomic failure (PAF, n = 20).

When factoring in all 3 cohorts of patients, ampreloxetine did not meet its primary end point of statistical significance at the end of the 6-week period (odds ratio (OR), 0.6; $P = .196$). The OR suggested that patients receiving the study drug had a 40% reduction in the odds of treatment failure compared with placebo.

Patients with MSA, who represented the largest treatment benefit among the subgroups, demonstrated benefit from the active drug on several end points, including OHSA composite (least square [LS] mean difference, -1.6; 95% CI, -2.7 to -0.5), Orthostatic Hypotension Daily Activities Scale (OHDAS) composite (LS mean difference, -0.8; 95% CI, -2.1 to 0.4), and OHSA question #1 (LS mean difference,

(LS mean difference, -1.5; 95% CI, -3.2 to 0.2). Amprelosetine-treated patients also showed benefits on Orthostatic Hypotension Questionnaire (OHQ) composite (LS mean difference, -1.2; 95% CI, -2.3 to -0.2), which included OHSA and OHDAS domains.²

At the end of the 16-week open-label period, 53% (n = 103) of patients experienced treatment-emergent adverse events (AEs), a majority of which were mild to moderate. Furthermore, 8% (n = 16) of patients reported serious AEs, although none of them were related to amprelosetine. Supine hypertension, myocardial infarction, and atrial arrhythmia were all documented as AEs of special interest. Notably, there were 5 deaths in the study, none related to study drug.

In the 6-week double-blind randomized withdrawal period, there were 4 serious AEs reported in the amprelosetine treatment group, 2 of which were related to study drug. There were 2 deaths recorded, 1 which was unrelated to study drug and another that was unknown and imputed as related. In the placebo group, 1 of 2 serious AEs were reported as study drug-related. Between the 2 arms, treatment-emergent AEs were similar during this period, most of which were mild to moderate. There were no AEs of special interest and no clinically significant difference in laboratory values, ECG, ambulatory blood pressure monitoring, and vital signs.

"At Theravance Biopharma, we are guided by patient outcomes. Given the clear unmet need for MSA patients suffering from symptomatic nOH, we are engaging potential partners and planning health authority interactions to determine a path forward in hopes of expediting amprelosetine as a possible treatment option for people with MSA," Rick E. Winningham, chief executive officer, Theravance Biopharma, said in a statement.¹

REFERENCES

1. Theravance Biopharma announces results from study 0170, a second phase 3 study of amprelosetine, in patients with symptomatic neurogenic orthostatic hypotension (nOH). News release. Theravance Biopharma. April 4, 2022. Accessed April 11, 2022. <https://www.prnewswire.com/news-releases/theravance-biopharma-inc-announces-results-from-study-0170-a-second-phase-3-study-of-amprelosetine-in-patients-with-symptomatic-neurogenic-orthostatic-hypotension-noh-301517024.html>

2. Study 0170 (REDWOOD) Amprelosetine phase 3 results. Theravance Biopharma. <https://theravancebiopharma.qcs-web.com/static-files/fe1f57e1-5876-4a3f-9286-f2559d9aa623>. April 4, 2022. Accessed April 11, 2022.