

Efficacité et tolérance du sébétalstat pour le traitement des crises d'angioœdème héréditaire : analyse combinée des résultats des études randomisées contre placebo

Laurence Bouillet,¹ David Launay,² Héloïse Reumaux,³ Jonathan A. Bernstein,⁴ Danny Cohn,⁵ Henriette Farkas,⁶ William Lumry,⁷ Marc Riedl,⁸ James Hao,⁹ Michael D. Smith,⁹ Christopher M. Yea,⁹ Paul K. Audhya,⁹ Emel Aygören-Pürsün,¹⁰ Delphine Gobert,¹¹ Olivier Fain¹

¹Centre national de référence de l'angio-œdème (CREAK), Université Grenoble Alpes, Grenoble, France ; ²Université de Lille ; CHU Lille ; CREAK Lille France ; ³Hôpital Jeanne de Flandre, Lille France ; ⁴Faculté de médecine de l'Université de Cincinnati, Cincinnati, OH, États-Unis ; ⁵Amsterdam UMC, Université d'Amsterdam, Amsterdam Pays-Bas ; ⁶Centre de référence et d'excellence de l'angio-œdème hongrois, Université Semmelweis, Budapest Hongrie ; ⁷Centre de recherche AARA, Dallas, TX États-Unis ; ⁸Université de Californie – San Diego, La Jolla Californie, États-Unis ; ⁹KalVista Pharmaceuticals, Salisbury Royaume-Uni, et Cambridge, Massachusetts, États-Unis ; ¹⁰Hôpital universitaire de Francfort, Université de Goethe, Francfort, Allemagne ; ¹¹Université La Sorbonne, AP-HP, Hôpital Saint-Antoine, Paris France

Contexte

- Le CREAK comme le WAO et l'EACI recommandent de traiter toutes les crises d'AOH, indépendamment de leur gravité ou de leur localisation, et de les traiter le plus tôt possible^{1,2}
- À l'heure actuelle, les traitements existants sont injectables (voie sous cutanée ou intra veineuse) : cela conduit à un retard ou une non injection par appréhension^{2,4}. Ainsi, de nombreuses crises sont mal traitées.
- Le sébétalstat est le premier traitement de crise à la demande administré par voie orale. Il a été évalué dans les essais cliniques de phases 2 et 3^{5,6} (Figure 1)
 - Les critères d'évaluation de l'efficacité comprenaient le début du soulagement des symptômes sur l'échelle d'impression globale de changement par le patient (Patient Global Impression of Change, PGI-C), ainsi que la réduction de la sévérité et la résolution complète des crises sur l'échelle d'impression globale de sévérité par le patient (Patient Global Impression of Severity, PGI-S)^{5,6} (Figure 2)
 - Les similitudes dans les critères d'évaluation et les méthodologies des études ont permis de regrouper les données d'efficacité et de tolérance d'emploi du sébétalstat dans une plus grande série de crises

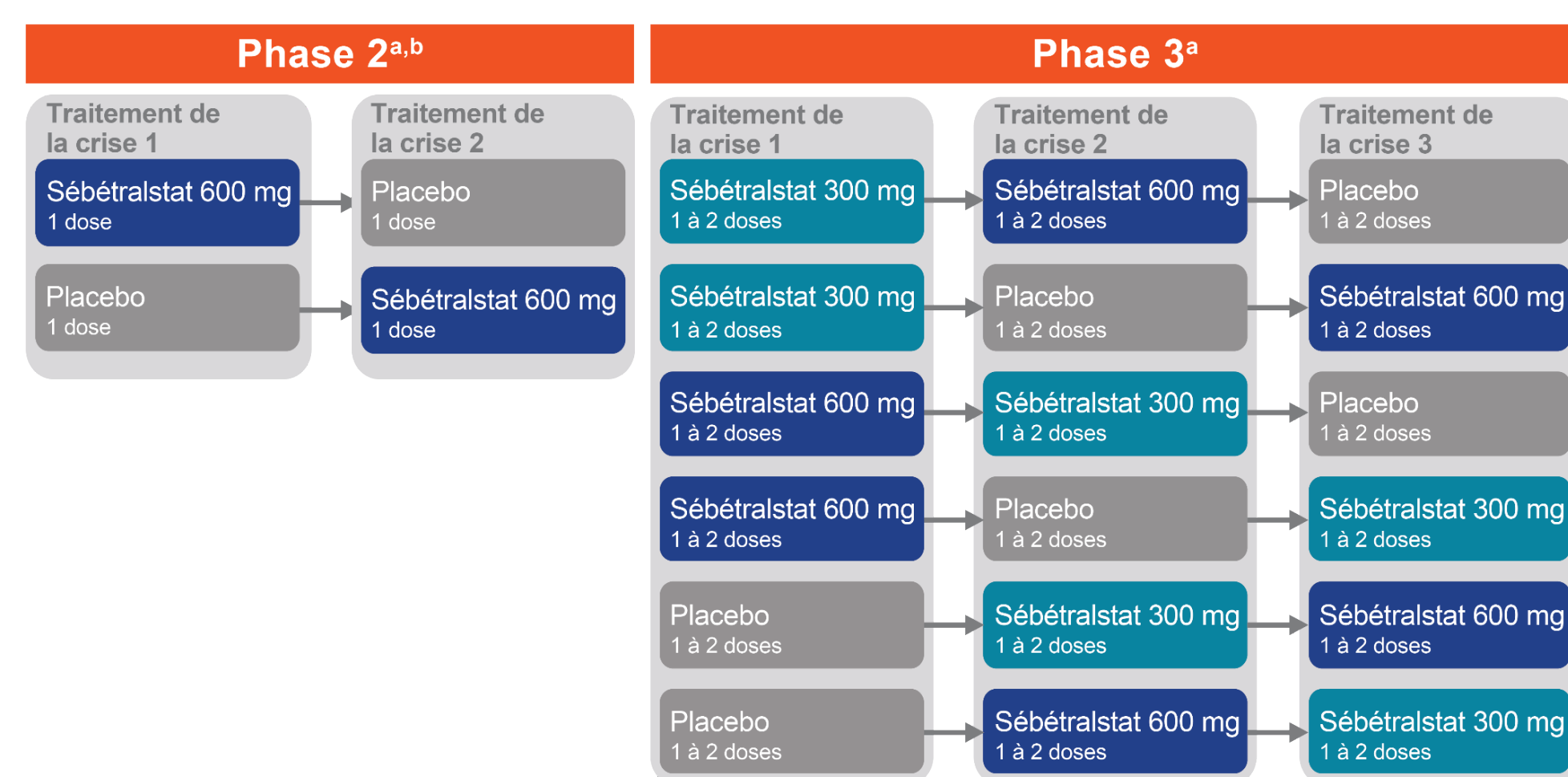
Objectif

- Évaluer l'efficacité et la tolérance d'emploi du sébétalstat pour le traitement à la demande des crises d'AOH dans les essais croisés de phase 2 et 3 groupés, randomisés, en double aveugle, contrôlés par placebo, auxquels ont participé les Centres du CREAK^{5,6}

Méthodes

- Patients AOH-C1INH ayant reçu ≥ 1 dose du traitement
 - Phase 2 : ≥ 18 ans, ≥ 2 crises au cours des 3 derniers mois, crises légères à modérée (cou et au-dessus exclus)
 - Phase 3 : ≥ 12 ans, ≥ 3 crises au cours des 3 derniers mois, prophylaxie autorisée, crises légères à très sévère (tous les sites ; à l'exclusion des crises laryngées sévères)

Figure 1. Plan de l'essai

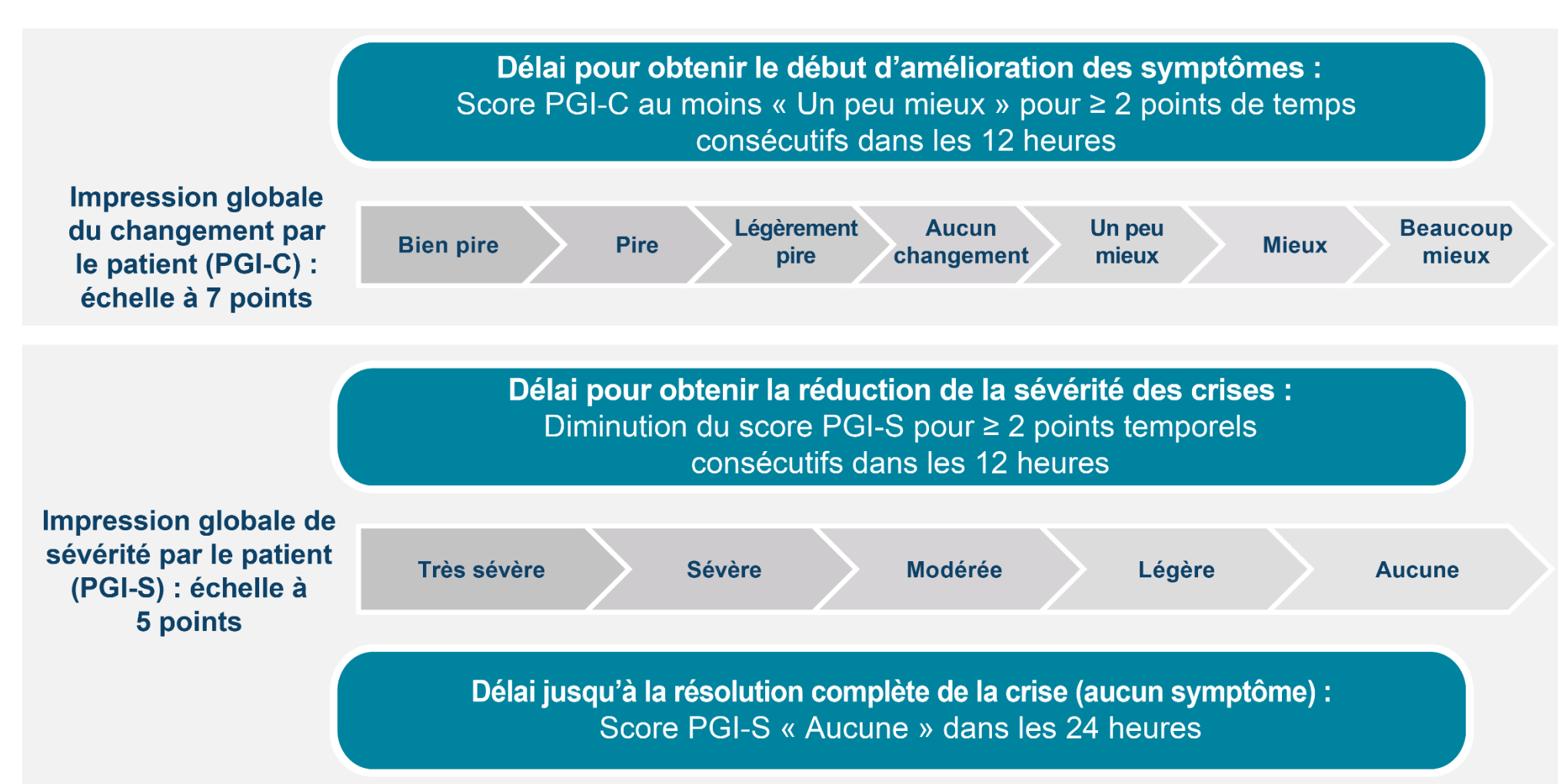


Population groupée : tous les participants randomisés qui ont été traités pour au moins 1 crise^a

^aUne période sans traitement d'au moins 48 heures était requise entre chaque crise éligible et, donc, chaque dose du médicament à l'essai. ^bSeule la partie 2, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo de la phase 2 de l'essai est incluse dans l'analyse groupée. ^cLa population de l'efficacité groupée a été analysée en fonction du traitement prévu : 1 participant randomisé pour recevoir le sébétalstat 300 mg et 1 participant randomisé pour recevoir le placebo ont chacun reçu du sébétalstat 600 mg ; la population de la tolérance groupée a été analysée en fonction du traitement réel que les participants ont reçu.

- L'efficacité thérapeutique (Figure 2) a été évaluée par des échelles d'évaluation (PGI-C et PGI-S) toutes les 30 min pendant les 4 premières heures suivant la première prise du médicament
- Après quoi :
 - Pour la phase 2, toutes les heures de 4 à 12 heures, toutes les 3 heures de 12 à 24 heures et une fois à 36 et 48 heures
 - Pour la phase 3, toutes les heures de 5 à 12 heures, toutes les 2 heures de 14 à 24 heures et une fois à 36 et 48 heures
- Les valeurs de p ont été calculées à l'aide du test de transformation du score de Gehan et n'ont pas été ajustées pour la multiplicité

Figure 2. Echelles d'évaluation



Résultats

Tableau 1. Caractéristiques des participants traités par sébétalstat ou placebo^a

| | Sébétalstat | | Placebo n = 139 | Participants en France n = 6 ^b |
|---|---------------|----------------|-----------------|---|
| | 300 mg n = 87 | 600 mg n = 151 | | |
| Âge, moyenne (ET) ans | 37,2 (14,7) | 38,0 (14,1) | 38,5 (14,5) | 33,2 (14,1) |
| Groupe d'âge, n (%) | | | | |
| Adolescents, ≥ 12 à < 18 ans | 10 (11,5) | 11 (7,3) | 9 (6,5) | 1 (16,7) |
| Adultes, ≥ 18 à < 65 ans | 75 (86,2) | 136 (90,1) | 126 (90,6) | 5 (83,3) |
| Gériatrique, ≥ 65 ans | 2 (2,3) | 4 (2,6) | 4 (2,9) | 0 |
| Sexe, féminin, n (%) | 54 (62,1) | 86 (57,0) | 82 (59,0) | 4 (66,7) |
| Origine ethnique, n (%) | | | | |
| Caucasien | 73 (83,9) | 138 (91,4) | 128 (92,1) | 0 |
| Noir | 1 (1,1) | 0 | 0 | 0 |
| Asiatique | 9 (10,3) | 8 (5,3) | 7 (5,0) | 0 |
| Autre ou non signalé | 4 (4,6) | 5 (3,3) | 4 (2,9) | 6 (100) |
| IMC, moyenne (ET) kg/m ² | 27,4 (6,4) | 27,1 (5,5) | 27,1 (5,4) | 26,4 (5,7) |
| Temps écoulé depuis le diagnostic, années | | | | |
| Moyenne (ET) | 14,8 (10,3) | 17,1 (12,0) | 17,7 (12,3) | 10,2 (8,1) |
| Schéma thérapeutique actuel, n (%) | | | | |
| À la demande uniquement | 68 (78,2) | 130 (86,1) | 121 (87,1) | 6 (100) |
| À la demande plus prophylaxie | 19 (21,8) | 21 (13,9) | 18 (12,9) | 0 |

IMC, indice de masse corporelle ; ET, écart-type. ^aLa population de l'efficacité groupée a été analysée en fonction du traitement prévu : 1 participant randomisé pour recevoir le sébétalstat 300 mg et 1 participant randomisé pour recevoir le placebo ont chacun reçu du sébétalstat 600 mg. ^bLes participants à l'essai en France comprenaient 6 participants dans la phase 3 et aucun dans la phase 2.

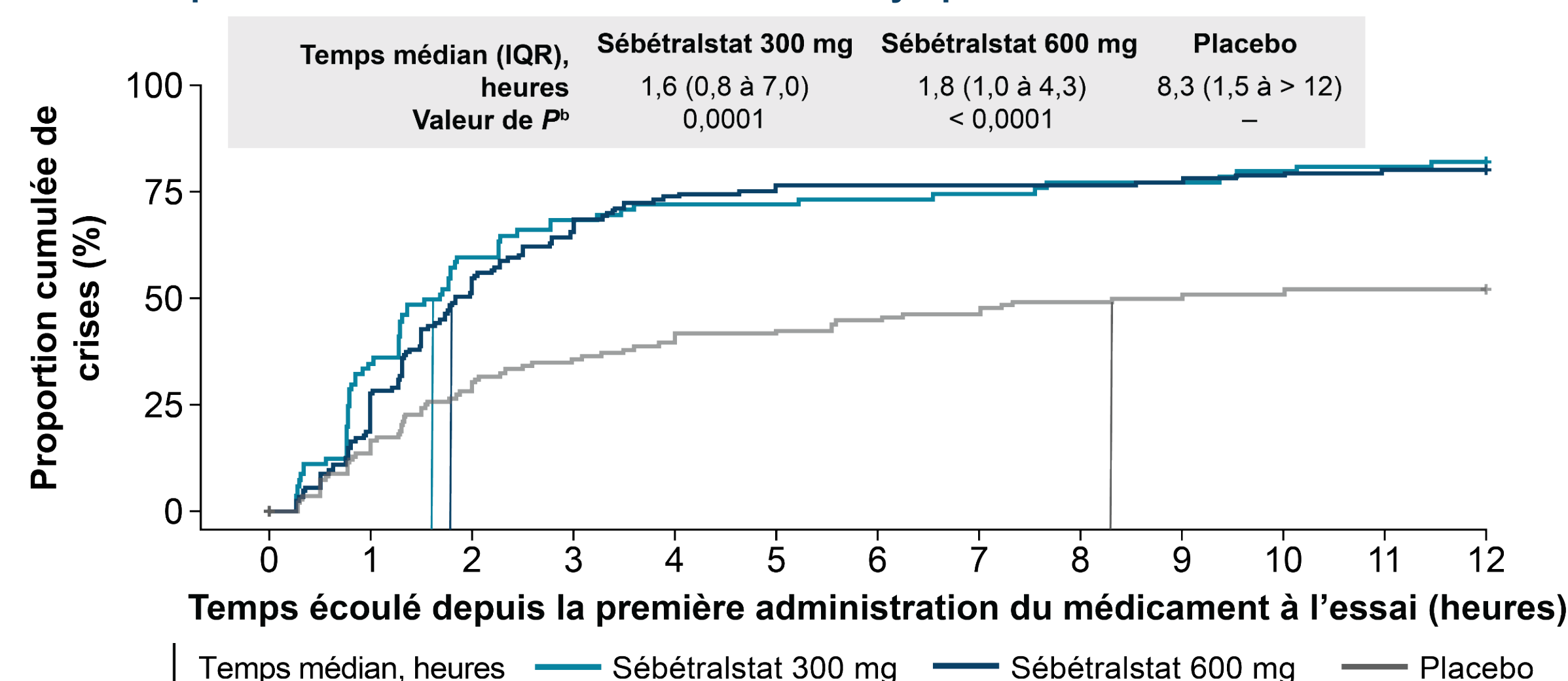
- L'utilisation d'un traitement conventionnel dans les 12 heures suivant l'administration du médicament à l'étude était plus faible avec le sébétalstat (13,8 % et 10,6 % des crises traitées par sébétalstat 300 mg et 600 mg, respectivement) qu'avec le placebo (27,3 % des crises traitées par placebo)

Tableau 2. Caractéristiques des crises traitées avec au moins 1 dose du médicament à l'essai

| | Toutes les crises N = 377 | Crises en France n = 11 |
|--|------------------------------|----------------------------|
| Sites de crise groupés à l'entrée dans l'étude, n (%) ^a | | |
| Muqueuse (abdomen, larynx/gorge) | 156 (41,4) ^b | 9 (81,8) |
| Sous-cutanée (tous les autres) | 219 (58,1) | 2 (18,2) |
| Catégorie PGI-S initiale, n (%) ^{c,d} | | |
| Légère | 170 (45,1) | 3 (27,3) |
| Modérée | 153 (40,6) | 4 (36,4) |
| Sévère/très sévère | 48 (12,7) | 4 (36,4) |
| Délai entre l'apparition de la crise et la première administration, médiane (IQR), minutes | 32,5 (8 à 94) | 50,0 (6–231) |
| Crises traitées en < 60 minutes, n (%) | 249 (66,0) ^d | 6 (54,5) |

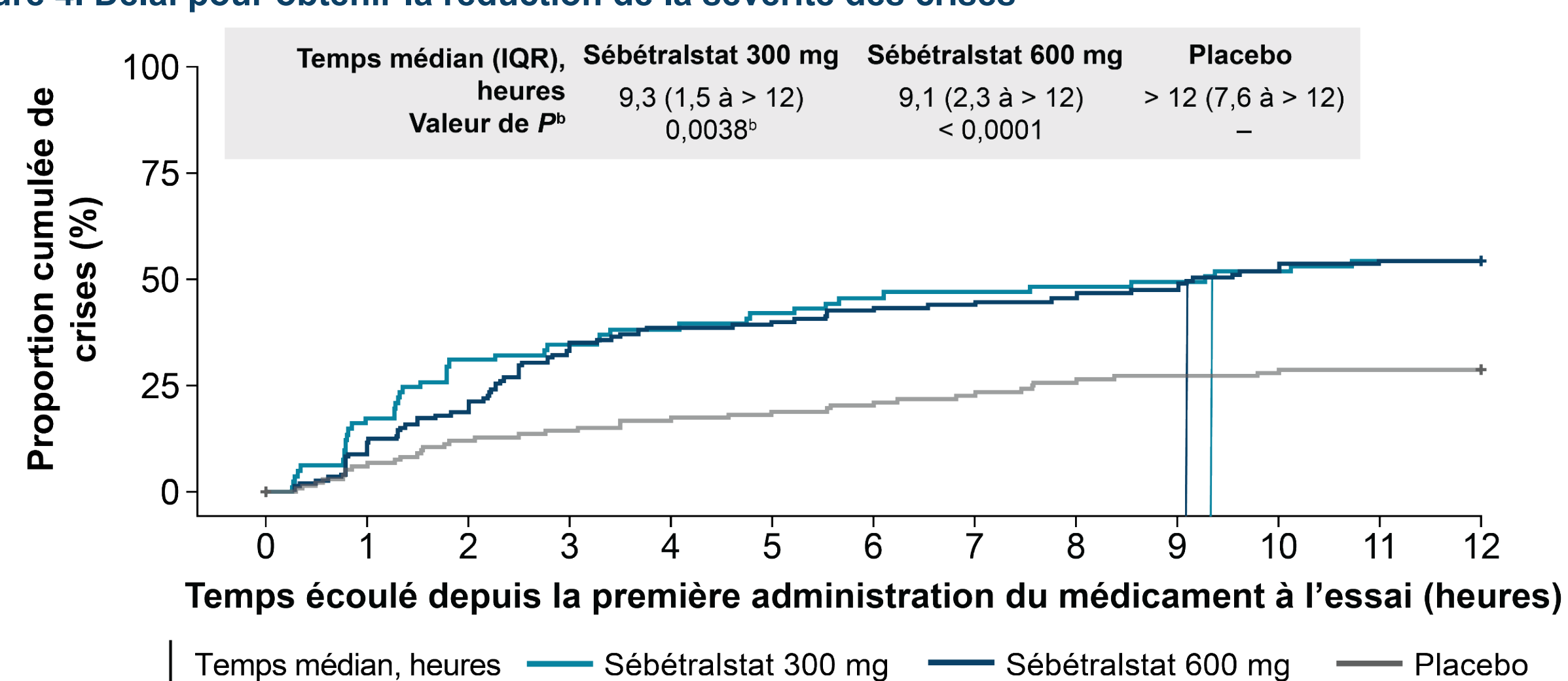
^aÉvaluation PGI-S de référence et l'emplacement des crises de référence sont manquants pour 2 crises dans le groupe sébétalstat 300 mg. ^bParmi les crises muqueuses, 8 concernaient le larynx ; 2 crises dans le groupe sébétalstat 300 mg, 2 crises dans le groupe sébétalstat 600 mg et 4 crises dans le groupe placebo. ^cLe score PGI-S de référence était de « Aucune » pour 2 crises dans le groupe placebo. ^dLe temps écoulé entre l'apparition de la crise et la première administration était manquant pour 1 crise dans le groupe sébétalstat 300 mg.

Figure 3. Délai pour obtenir le début d'amélioration des symptômes^a



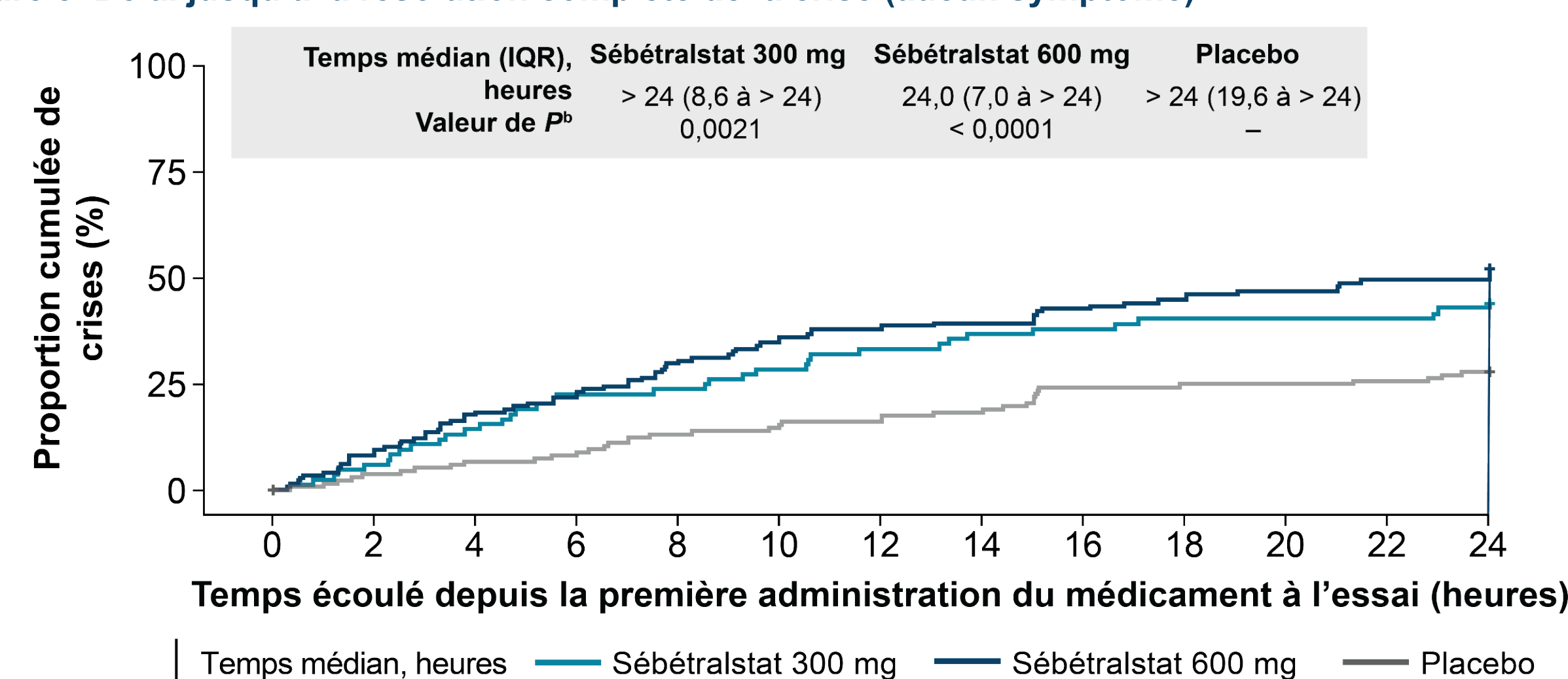
IQR, intervalle interquartile ; PGI-C, Impression globale de changement par le patient. ^aNotation \leq « Un peu mieux » sur l'échelle PGI-C pour ≥ 2 points de mesure consécutifs dans les 12 heures suivant l'administration du médicament à l'étude. ^bValeur P ajustée par rapport au placebo.

Figure 4. Délai pour obtenir la réduction de la sévérité des crises^a



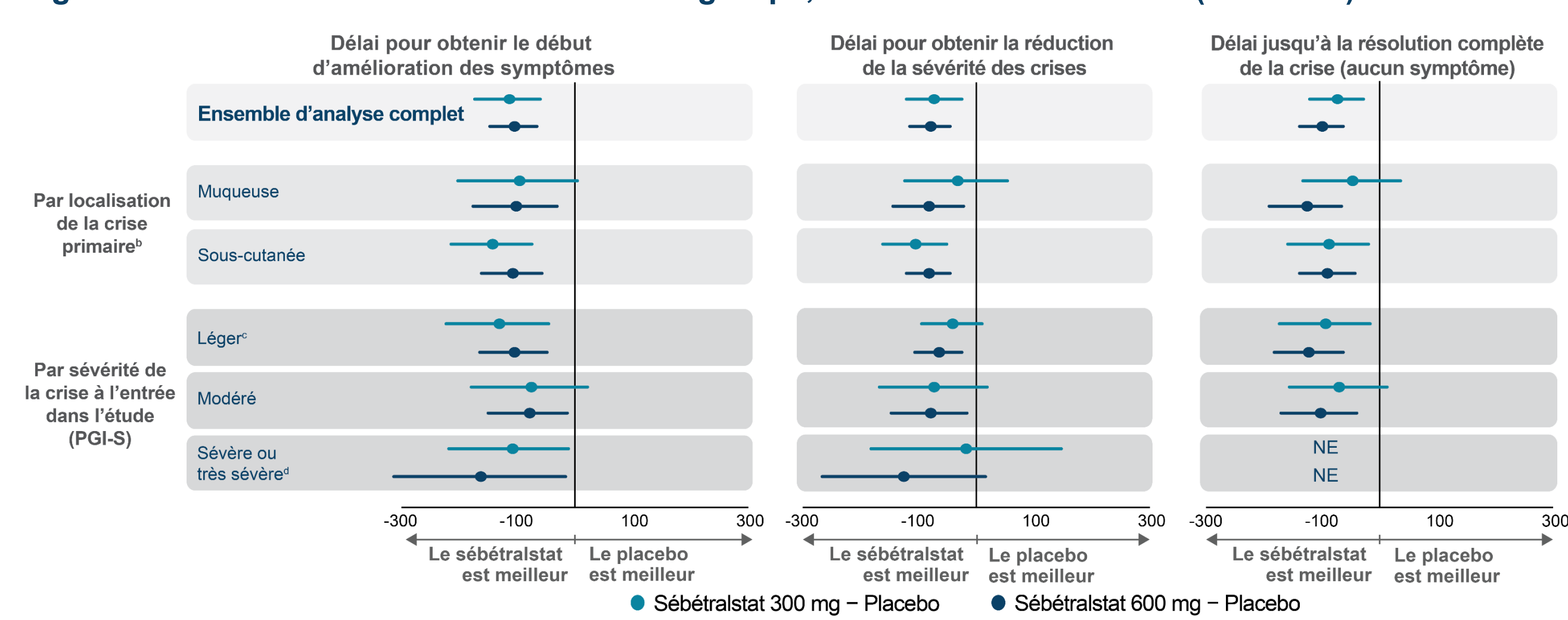
^aUne réduction ≤ 1 niveau par rapport à la référence du score PGI-S pour ≥ 2 points temporels consécutifs dans les 12 heures suivant l'administration du médicament à l'étude. ^bValeur P ajustée par rapport au placebo.

Figure 5. Délai jusqu'à la résolution complète de la crise (aucun symptôme)^a



^aScore PGI-S de « Aucune » dans les 24 heures suivant l'administration du médicament à l'essai. ^bValeur P ajustée par rapport au placebo.

Figure 6. Résultats d'efficacité dans le sous-groupe, différence de traitement (IC à 95 %) ^a



^aLes moindres carrés désignent les différences par rapport au placebo au niveau des scores de Gehan. ^bSites de crises primaires regroupés à l'entrée dans l'étude : muqueuse : une crise avec la gorge/le larynx, abdominale uniquement, ou abdominale et sous-cutanée ; par voie sous-cutanée uniquement : une crise avec les bras/mains, les organes génitaux, les jambes/pieds, la tête/le visage/le cou, ou un ou des sites du thorax uniquement ; une analyse de sous-groupe des crises laryngées n'était pas réalisable, car seules 8 de ces crises ont survécu : les doses de 300 mg et 600 mg ont été administrées après 2 crises chacune et le placebo après 4 crises. ^cLe score PGI-S de référence était « Aucune » pour 2 crises dans le groupe placebo. ^dLa différence de traitement pour le délai jusqu'au début du soulagement symptomatique indiqué pour le sous-groupe sévère ou très sévère traité avec la dose de 300 mg de sébétalstat est uniquement pour l'essai de phase 3. NE est indiqué lorsque les statistiques groupées n'étaient pas possibles en raison de la petite taille de l'échantillon.

Tableau 3. Événements indésirables

| Nombre de participants, n (%) | Sébétalstat 300 mg (n = 86) | Sébétalstat 600 mg (n = 151) | Placebo (n = 138) |
|--|-----------------------------|------------------------------|-------------------|
| Tout EIAT | 17 (19,8) | 28 (18,5) | 24 (17,4) |
| EIAT liés au traitement ^a | 2 (2,3) | 6 (4,0) | 6 (4,3) |
| Tout EIAT grave | 1 (1,2) ^d | 2 (1,3) | 0 |
| EIAT graves liés au traitement ^b | 0 | 0 | 0 |
| Tout EIAT sévère | 1 (1,2) ^d | 0 | 0 |
| EIAT sévères liés au traitement ^c | 0 | 0 | 0 |
| Tout EIAT entraînant l'arrêt de l'essai | 0 | 0 | 0 |
| Tout EIAT entraînant le décès | 0 | 0 | 0 |

^aSébétalstat 300 mg : 1 événement de dyspepsie et de fatigue ; 600 mg : 1 événement de dyspepsie chacun, nausées, bouffées de chaleur, douleurs abdominales, douleur dorsale, et 2 événements de céphalées ; placebo : 1 événement de nausées chacun, incontinence anale, dyspepsie, menstruations irrégulières, éruption cutanée, et 2 événements de céphalées. ^bToute manifestation médicale fâcheuse qui, quelle que soit la dose, a entraîné le décès, menaçant le pronostic vital, a nécessité une hospitalisation ou la prolongation d'une hospitalisation existante, a entraîné une invalidité/incapacité persistante ou substantielle, était une anomalie/malformation congénitale, ou était un événement médical important selon le jugement médical et scientifique. ^cUne évaluation qualitative par l'investigateur d'un événement indésirable de grade 3 ou tel que rapporté par les participants. ^dLes EIAT sévères et les EIAT graves dans le groupe sébétalstat 300 mg sont les mêmes événements : hernie discale lombaire nécessitant une hospitalisation.

Conclusions

- Cette étude rapportent les résultats d'un grand nombre de crises traitées par sébétalstat (377)
- Ce grand nombre de crises permet de confirmer l'efficacité et la tolérance d'emploi du sébétalstat oral comme traitement de crise des AOH-C1INH
 - Le sébétalstat était efficace pour tous les sites de crises et pour tous les niveaux de sévérités
 - Le sébétalstat a été bien toléré, avec un profil de tolérance d'emploi non différent de celui du placebo
- En tant que traitement oral des crises, le sébétalstat a le potentiel d'améliorer le traitement des crises en permettant un traitement précoce et donc un meilleur soulagement pour les patients

Abréviations

ET, écart-type ; IC, intervalle de confiance ; IMC, indice de masse corporelle ; IQR, intervalle interquartile ; PGI-C, Impression globale de changement par le patient ; PGI-S, Impression globale de sévérité par le patient.

Remerciements

KalVista remercie les personnes atteintes d'AOH et leurs familles, leurs défenseurs et les équipes d'investigateurs du monde entier qui ont soutenu ces essais cliniques. Le soutien à la rédaction médicale a été apporté par Marisa DeGuzman, PhD, d'Oxford PharmaGenesis Inc., Newtown, PA, États-Unis, et financé par KalVista Pharmaceuticals, Inc.

Références

- Maurer M, et al. Allergy. 2018;73(8):1575-1596.
- Maurer M, et al. Allergy. 2022;77:1961-1990.
- Mendivil J, et al. Orphanet J Rare Dis. 2021;16(1):94.
- Burton AE, et al. Int Emerg Nurs. 2023;71:101339.
- Aygören-Pürsün E, et al. Lancet. 2023;401:458-469.
- Riedl MA, et al. N Engl J Med. 2024;391:32-43.