

Traitement de la SLA

Nouvelles données sur l'utilisation à long terme de l'éдаравone en suspension orale selon différents schémas posologiques

L'éдаравone est l'un des trois médicaments autorisés en Suisse pour ralentir l'évolution de la sclérose latérale amyotrophique (SLA). Outre l'administration par voie intraveineuse, une suspension orale s'est depuis également établie. Deux études récemment publiées ont comparé les schémas posologiques et analysé de nouvelles données à long terme sur 48 semaines.

La Food and Drug Administration (FDA) américaine a autorisé l'administration d'éдаравone en suspension orale par voie intraveineuse et selon une posologie «On/Off» dans le traitement de la SLA. Les études décrites ci-dessous fournissent de nouvelles données pour comparer la posologie expérimentale à 105 mg d'éдаравone une fois par jour à la posologie «On/Off» autorisée. Des données ont également été générées pour comparer l'utilisation à long terme de l'éдаравone en suspension orale à celle d'un placebo en termes de déclin fonctionnel et de survie globale.^{1, 2}

Comparaison entre la posologie une fois par jour et «On/Off»

Rothstein et al. ont mené une étude de phase IIIb multicentrique, en double aveugle, randomisée et en groupes parallèles pour évaluer si la posologie expérimentale à 105 mg d'éдаравone une fois par jour est supérieure à la posologie «On/Off» autorisée en termes d'efficacité. En outre, le profil de sécurité et de tolérance des deux schémas posologiques a été évalué. L'étude a randomisé 384 patient·es en 1:1 pour recevoir 105 mg d'éдаравone en suspension orale une fois par jour (n=192) ou 105 mg d'éдаравone selon la posologie «On/Off» (n=192). Dans le cadre de la posologie «On/Off», les patient·es ont pris une dose de 105 mg d'éдаравone 14 jours par mois, suivie d'une pause de 14 jours.¹

Les participant·es avaient une SLA confirmée ou probable selon les El Escorial/

Revised Airline House Criteria et un score ≥ 2 à chaque item de la Revised ALS Functional Rating Scale (ALSFRS-R) à la référence. De plus, le début des symptômes de la SLA devait être diagnostiqué dans les deux ans. Les principaux critères d'exclusion comprenaient un traitement oncologique en cours, une grossesse, des tendances suicidaires et un traitement antérieur par l'éдаравone. Le critère d'évaluation primaire de l'étude était le Combined Assessment of Function and Survival Score (score CAFS) à la semaine 48. Les critères d'évaluation secondaires comprenaient, entre autres, la variation du pourcentage de la capacité vitale lente (% CVL) à la semaine 48, les variations par rapport à la référence dans l'ALS Assessment Questionnaire-40 (ALSAQ-40) à la semaine 48 et le délai avant le décès. En outre, la tolérance du médicament a été évaluée sur la base des événements indésirables, des effets secondaires et des événements indésirables survenus pendant le traitement (TEAE).¹

La prise de 105 mg d'éдаравone une fois par jour n'a pas montré de supériorité significative en termes d'efficacité par rapport à la posologie «On/Off» autorisée à la semaine 48, avec une différence de 3,0 points (IC à 95%: -18,0 à 24,1; p=0,777) dans le score CAFS. Les critères d'évaluation secondaires n'ont pas non plus montré de différences significatives entre les schémas posologiques (Tab. 1).¹

Au total, 165 patient·es (85,9%) ont rapporté au moins un TEAE sous la posologie une fois par jour et 178 patient·es (93,2%)

sous la posologie «On/Off». Les événements les plus fréquents comprenaient des chutes, la COVID-19, la dysphagie et la constipation. Des TEAE graves ont été observés chez 52 (27,1%) et 55 patient·es (28,8%) des groupes de traitement respectifs, la dysphagie étant l'événement le plus fréquemment rapporté. Au total, 8 patient·es (4,2%) prenant 105 mg d'éдаравone une fois par jour et 13 patient·es (6,8%) prenant l'éдаравone selon un schéma posologique «On/Off» sont décédés pendant le traitement. Aucune différence significative n'a été identifiée entre les groupes de traitement en ce qui concerne les TEAE, les TEAE graves et les décès. Ces derniers ont été attribués à l'évolution naturelle de la maladie ou à des symptômes non spécifiques et correspondaient à des événements attendus qui n'ont pas été jugés liés à l'éдаравone.¹

Déclin fonctionnel et mortalité lors de l'utilisation à long terme d'éдаравone en suspension orale

Takahashi et al. ont mené une étude observationnelle rétrospective pour évaluer le ralentissement du déclin fonctionnel et la mortalité chez les patient·es atteints de SLA lors de l'utilisation à long terme d'éдаравone en suspension orale.²

Le groupe d'analyse primaire comprenait les patient·es de l'étude MT-1186-A02 de Rothstein et al. décrite ci-dessus.¹ Les patient·es ayant participé à l'étude d'extension MT-1186-A04 d'une durée de 48 semaines ont également été inclus·es dans le groupe

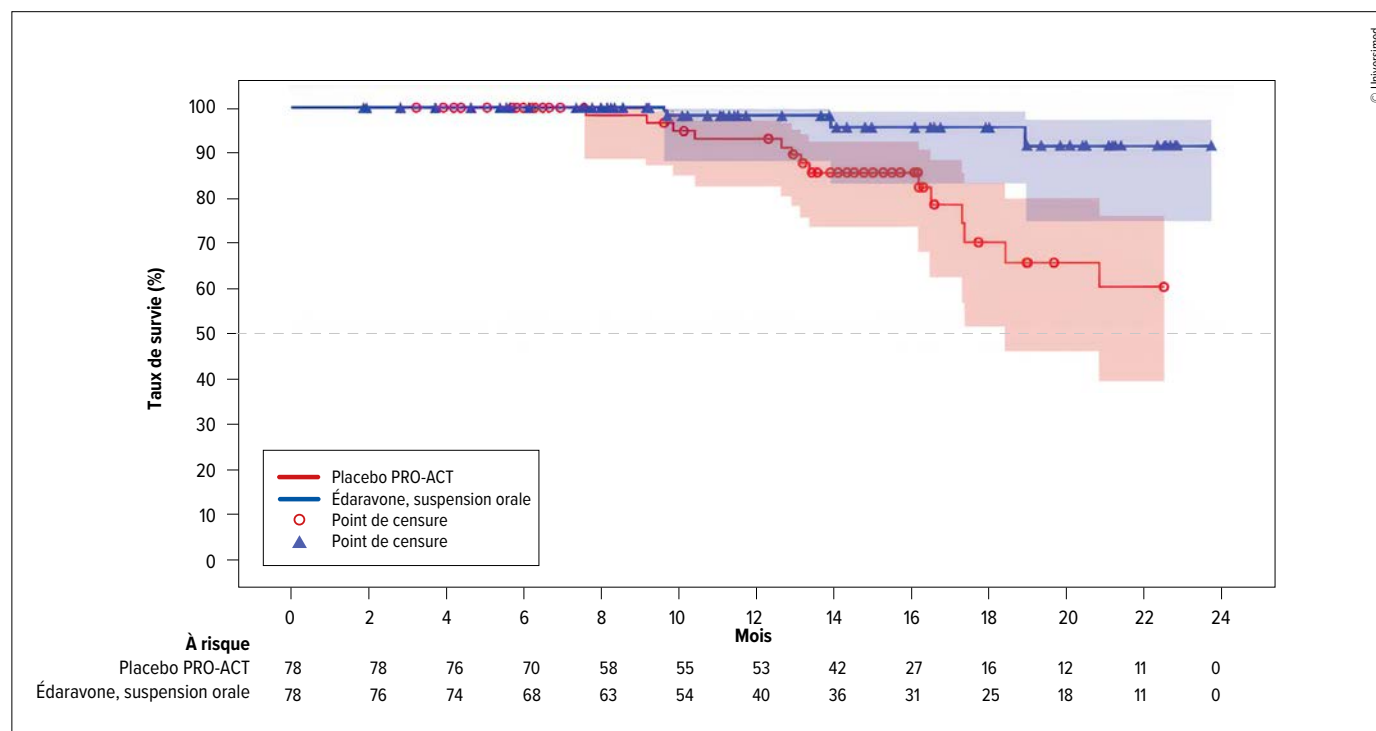


Fig. 1: Courbe de survie de Kaplan-Meier sous traitement par l'édaravone en suspension orale (bleue) et un placebo (rouge) sur une période de 24 mois (modifiée selon Takahashi F et al.)²

d'analyse. En outre, une évaluation post-hoc a permis d'évaluer l'efficacité de l'édaravone dans une population atteinte de SLA élargie. Pour ce faire, les patient-es ont été suivi-es dans le cadre de l'étude de phase III ouverte MT-1186-A01, qui a évalué l'efficacité de l'utilisation à long terme de 105 mg d'édaravone selon la posologie «On/Off» autorisée sur une période de 48 semaines. Comme pour le groupe d'analyse primaire, cette population a été élargie aux patient-es de l'étude d'extension correspondante MT-1186-A03, avec des données supplémentaires sur 96 semaines.²

Le groupe de comparaison comprenait les patient-es de la base de données Pooled Resource Open-Access ALS Clinical Trials Database qui ne recevaient aucun traitement actif, à l'exception du riluzole, dans le cadre d'études externes historiques sur la SLA (groupe sous placebo PRO-ACT). Les patient-es ont été comparé-es à l'aide d'un algorithme d'appariement par score de propension, d'une part de manière prospective avec le groupe d'analyse primaire des études MT-1186-A02 et MT-1186-A04, et d'autre part de manière rétrospective avec le groupe d'analyse élargi des études combinées MT-1186-A01/02/03/04.²

Le critère d'évaluation primaire de cette étude observationnelle était le délai avant

le décès dans le groupe d'analyse primaire jusqu'à la semaine 48. Le critère d'évaluation secondaire était la variation du score ALSFRS-R par rapport à la référence jusqu'à la semaine 48.²

Dans l'analyse, le groupe d'analyse primaire (n=78) a montré un avantage de survie de 670 jours par rapport au groupe

sous placebo correspondant (n=78) et une réduction du risque de décès de 84% (Hazard Ratio [HR]: 0,16; IC à 95%: 0,043–0,562; p=0,005; Fig. 1). Les résultats ont été confirmés dans l'analyse post-hoc avec la population atteinte de SLA élargie. Ici, l'édaravone 105 mg (n=210) a montré un avantage de survie de 66% (HR: 0,34; IC à

Paramètres	105 mg d'édaravone une fois par jour (n = 192)	105 mg d'édaravone selon le schéma posologique «On/Off» (n = 191)	Différence [IC à 95%]; valeur p
Critère d'évaluation de l'efficacité primaire			
Score CAFS	187,2	184,2	3,0 [-18,0; 24,1] p = 0,777
Critères d'évaluation de l'efficacité secondaires importants			
Variation du % CVL jusqu'à la semaine 48	-26,94 [-31,79, -22,09]	-22,15 [-27,05, -17,26]	-4,78 [-11,62; 2,05] p = 0,169
Variation de l'ALSAQ-40 jusqu'à la semaine 48	34,09 [29,48, 38,69]	31,51 [26,84, 36,18]	2,57 [-3,73; 8,88] p = 0,422
Délai avant le décès, événements	9 (4,7%)	16 (8,3%)	HR: 0,512 [0,225; 1,164] p = 0,134
Remarque: Les valeurs sont exprimées en moyenne [IC à 95%] ou n (%).			

Tab. 1: Critères d'évaluation de l'efficacité primaires et secondaires importants des posologies à 105 mg d'édaravone une fois par jour et «On/Off» (modifié selon Rothstein J et al.)¹

95 %: 0,22–0,52; $p < 0,001$) par rapport au groupe sous placebo correspondant ($n = 210$).²

Le groupe d'analyse primaire, avec une différence de 5,6 points (IC à 95 %: 2,8–8,4; $p < 0,001$), et le groupe d'analyse élargi, avec une différence de 2,4 points (IC à 95 %: 0,6–4,2), se sont également révélés significativement supérieurs aux groupes sous placebo correspondants pour la réduction du score ALSFRS-R.²

Conclusion

La prise de 105 mg d'edaravone selon la posologie «On/Off» autorisé conventionnelle s'est avérée être adéquate, car aucune valeur ajoutée n'a pu être démontrée par la prise quotidienne en termes d'efficacité (score CAFS), de critères d'évaluation secondaires tels que le % CVL, l'ALSAQ-40 ou la survie globale. Le profil de sécurité et de

tolérance ne différait pas de manière significative entre les deux schémas posologiques. L'analyse rétrospective a fourni des signaux positifs pour le traitement à long terme par l'edaravone en suspension orale, à la fois dans une cohorte appariée par score de propension sélectionnée de manière prospective et dans une cohorte élargie sélectionnée de manière rétrospective. Le traitement par l'edaravone a montré un avantage significatif en termes de survie et un ralentissement du déclin fonctionnel (ALSFRS-R) par rapport aux patient·es non traité·es. La posologie à 105 mg d'edaravone représente donc une option cliniquement pertinente pour certains groupes de patient·es atteint·es de SLA. ■

Compte-rendu:

Dipl.-Ing. Dr **Manuel Spalt-Zoidl**

■19

Littérature:

1 Rothstein J et al.: Efficacy and safety of once daily dosing vs. approved on/off dosing of edaravone oral suspension up to 48 weeks in patients with amyotrophic lateral sclerosis (Study MT-1186-A02). *Muscle Nerve* 2025; 0(0): 1–10 **2** Takahashi F et al.: Analysis of long-term function and survival of edaravone oral suspension-treated patients with amyotrophic lateral sclerosis using PRO-ACT data as historical placebo controls. *Muscle Nerve* 2025; 0: 1–11