

Ensayo Clínico con Imatinib Inhalado para Hipertensión Arterial Pulmonar. IMPAHCT: Diseño del estudio fase 2b/3

Hunter Gillies,^{1,*} Rogerio Souza,² Cristian Edgardo Botta,³ Pablo Castro,⁴ Diana Jimena Cano Rosales,⁵ Alicia Ramírez Rivera,⁶ Ben Dake¹

¹Aerovate Therapeutics, Waltham, MA, US; ²Facultad de Medicina de la Universidad de São Paulo, Departamento de Neumología - Instituto del Corazón, São Paulo, BR; ³Insuficiencia Cardíaca, Hipertensión Pulmonar, Sanatorio Privado San Gerónimo, Santa Fe, AR; ⁴Universidad Pontificia Católica de Chile, Facultad de Medicina, Santiago, CL; ⁵Instituto Neumológico de Oriente, Santander, CO; ⁶Unidad de Investigación Clínica en Medicina SC, Monterrey, MX.

*Autor disertante.

INTRODUCCIÓN

El imatinib, un inhibidor de la tirosina cinasa, administrado por vía oral ha demostrado mejorar la hemodinámica pulmonar y la capacidad de ejercicio como tratamiento complementario para la hipertensión arterial pulmonar (HAP), pero se han observado problemas de seguridad y tolerabilidad.¹

Aerovate Therapeutics ha desarrollado AV-101, una forma novedosa de imatinib inhalado en forma de polvo seco, diseñada para maximizar la eficacia y limitar la toxicidad.

En los resultados de un ensayo de fase 1 reciente en voluntarios sanos, se observó que, en general, AV-101 presenta una buena tolerancia, y no se informaron eventos adversos graves.²

El ensayo de fase 2b/3 IMPAHCT, con un diseño que permite acelerar el tiempo de desarrollo del estudio sin afectar el rigor científico, está investigando la eficacia y la seguridad clínicas de AV-101 en adultos con HAP.

OBJETIVOS

En la fase 2b, se evalúa la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia de tres dosis de AV-101 y placebo para establecer la dosis óptima de AV-101.

- El criterio principal de valoración para la fase 2b es el cambio en la resistencia vascular pulmonar (RVP) a las 24 semanas.
- Los criterios secundarios de valoración incluyen el cambio a las 24 semanas en otras variables hemodinámicas y en la distancia recorrida en 6 minutos (PC6M).

En la fase 3 se siguen evaluando la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia de la dosis óptima de AV-101 y el placebo.

- El criterio principal de valoración para la fase 3 es el cambio en la PC6M a las 24 semanas.

Otros criterios de valoración para las fases 2b y 3 incluyen los siguientes:

- Clase funcional de la OMS
- Puntuación en la escala REVEAL Lite 2.0
- Tiempo al empeoramiento clínico
- Mejoría clínica
- NT-pro-BNP
- Calidad de vida
- Seguridad y tolerabilidad
- Farmacocinética

POBLACIÓN

- HAP idiopática o hereditaria, HAP asociada a enfermedad del tejido conjuntivo, a VIH, a fármacos y toxinas o cardiopatía congénita reparada
- Clase funcional de la OMS II, III o IV
- PMPA ≥ 25 mmHg, PWP ≤ 15 mmHg, RVP > 400 dinas.seg.cm⁻⁵
- PC6M 100-475 m
- En tratamiento concomitante estable con al menos dos fármacos específicos aprobados para HAP
- No haber recibido prostacilinas vía inhalada durante los 3 meses previos a la selección
- No tener HP de los grupos 2 a 5 de NIZA

MÉTODOS

IMPAHCT (NCT05036135) es un estudio aleatorizado, doble ciego que consta de 3 partes: i) fase 2b, ii) fase 3 intermedia y iii) fase 3 de dosis óptima. En la fase 2b se evalúan 3 dosis de AV-101 dos veces al día: 10 mg, 35 mg y 70 mg, y placebo, donde cada dosis consiste en 2 cápsulas. La parte intermedia de la fase 3 permite la incorporación continua de pacientes y un diseño adaptativo e ininterrumpido desde el punto de vista operativo para la selección óptima de la dosis de AV-101.

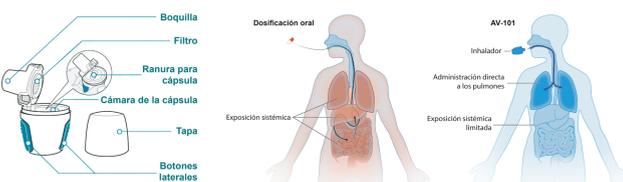
Fase 2b	Fase 3	
PARTE 1	PARTE 2 (Intermedia)	PARTE 3
10 mg BID (n = 50)	10 mg BID	Dosis óptima de AV-101 BID
35 mg BID (n = 50)	35 mg BID	
70 mg BID (n = 50)	70 mg BID	
Placebo BID (n = 50)	Placebo BID	

- ★ La inscripción en la fase 3 comienza inmediatamente después de completar la inscripción en la fase 2b.
- ★ La selección de la dosis óptima de AV-101 para la fase 3 se basa en los resultados de la fase 2b.

- Un comité de vigilancia de datos y seguridad (CVDS) independiente evaluará periódicamente los datos del ensayo y dictaminará si su continuidad es segura y ética.
- Solo es posible participar en una parte e incluye un período de selección (hasta 30 días), período de tratamiento (24 semanas) y un seguimiento de seguridad de 30 días.
- Los participantes que logren completar el ensayo IMPAHCT serán candidatos para seguir recibiendo el fármaco AV-101 en el estudio de extensión a largo plazo: IMPAHCT-FUL.

PRODUCTO EN INVESTIGACIÓN

AV-101 es un producto combinado fármaco-dispositivo, compuesto por un polvo seco patentado de imatinib en una cápsula que se administra mediante un inhalador de polvo seco. AV-101 está diseñado para: i) administrar imatinib vía inhalada, ii) limitar la exposición sistémica y iii) administrarse de forma fácil.



PAÍSES DEL ESTUDIO IMPAHCT

En el ensayo IMPAHCT, se prevé tener ~140 centros clínicos en alrededor de ≥ 28 países*. La extensa presencia a nivel global brindará una población diversa de pacientes en distintos entornos clínicos.



*Centros finales en proceso de selección.

Conclusiones

- Se espera que con la administración directa de imatinib a los pulmones se logren concentraciones terapéuticas en el tejido pulmonar utilizando dosis que limiten la exposición sistémica y mejoren la tolerabilidad.
- Se prevé que desde el punto de vista operativo, el diseño adaptativo e ininterrumpido de IMPAHCT represente un ahorro de, como mínimo, 6 a 12 meses en comparación con los estudios de fase 2 y 3 por separado, lo que permitiría un tiempo de desarrollo eficiente.
- Es posible que el diseño de IMPAHCT a la larga demuestre ser un enfoque mejorado e innovador para el desarrollo de fármacos para HAP.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Hooper, MM, et al. *Circulation*. 2013;127:1128-1138.
2. Gillies, H, et al. Presentación del poster. ATS International Conference, 13 a 18 de mayo de 2022. https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2022.205.1_MeetingAbstracts.A3594

AVAL

Este estudio cuenta con el aval de Aerovate Therapeutics, Inc.

DECLARACIONES

Hunter Gillies y Ben Dake son empleados de Aerovate Therapeutics, Inc. Rogerio Souza recibió honorarios por conferencias/consultas de Acceleron/MSD, Actelion/Janssen, y Bayer. Cristian Edgardo Botta, Pablo Castro, Diana Jimena Cano Rosales, y Alicia Ramírez Rivera no tienen nada que declarar.