

Deux schémas posologiques de SENS-111 chez des patients atteints de vestibulopathie unilatérale aiguë (AUV)

Michael STRUPP¹, J. DYHRFIELD-JOHNSEN²,
Judith LAREDO²

¹Department of Neurology and German Center for Vertigo and Balance Disorders, Ludwig Maximilians University Munich, Campus Grosshadern, Marchioninstr. 15, 81377 Munich, Germany

²Sensorion, 375 rue du Prof. Blayac, 34080 Montpellier, France.

Etude multicentrique randomisée, en double aveugle contrôlée par placebo visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de deux schémas posologiques de SENS-111 administré par voie orale (100 mg et 200 mg) administré pendant 4 jours chez des patients atteints de vestibulopathie unilatérale aiguë (AUV) .

Les récepteurs de l'histamine sont des cibles moléculaires puissantes qui jouent un rôle important dans la modulation de la fonction vestibulaire. Récemment, l'attention s'est concentrée sur le récepteur de type 4 (H4R), qui est également exprimé dans les neurones primaires vestibulaires de mammifères [1-3].

SENS-111 (Seliforant; 2-isobutyl-6- (3 méthylamino) azétidin-1-yl) pyrimidin-4-amine) est une petite molécule innovante possédant des propriétés antagonistes sélectives du H4R. En tant qu'antagoniste du H4R non sédatif, il est prévu que SENS-111 puisse jouer un rôle important dans le soulagement des symptômes de vertige dans les maladies vestibulaires, y compris l'AUV. Dans un modèle de lésion vestibulaire unilatérale chez le rat, SENS-111 a systématiquement réduit les scores de nystagmus spontané et de déficit vestibulaire de manière dose-dépendante après une dose intraveineuse unique (10 à 30 mg / kg) [4]. SENS-111 a montré une activité sur un modèle de biomarqueur bien établi de l'antagonisme de H4R chez l'homme (changement de forme de l'éosinophile induit par l'histamine). Une étude de phase 1 a été réalisée pour évaluer la sécurité, la pharmacocinétique et la pharmacodynamique de SENS-111 [5].

L'objectif principal de la présente étude (ClinicalTrials.gov: NCT03110458) est d'évaluer l'efficacité de SENS-111 chez les patients souffrant d'AUV. Le critère d'évaluation principal est l'intensité du vertige mesurée par l'aire sous la courbe de l'échelle visuelle analogique d'intensité de vertige (VI-VAS) sur 4 jours de traitement.

Les patients présentant un vertige périphérique aigu de plus de 6 heures, diagnostiqué comme étant une AUV, et présentant une intensité de vertige d'au moins 60 mm sur la VI-VAS de 100 mm sont inclus dans l'étude. Après la visite de sélection, les patients éligibles subiront une évaluation du nystagmus par vidéoculographie (VOG) et un test vHIT ou un test calorique, ou les deux, pour confirmer le diagnostic.

Les patients éligibles seront randomisés dans l'un des groupes de traitement (SENS-111 200 mg par jour ou 100 mg par jour ou un placebo) et seront traités pendant 4 jours. La dernière visite de suivi est prévue 28 jour après l'inclusion. Il est prévu de recruter 105 patients dans 36 sites dans 9 pays. Les résultats sont attendus en fin 2019.

1. Desmadryl G, Gaboyard-Niay S, Brugeaud A, Travo C, Broussy A, Saleur A, et al. Histamine H4 receptor antagonists as potent modulators of mammalian vestibular primary neuron excitability. *Br J Pharmacol.* 2012;167:905–16.
2. Takumida M, Takumida H, Anniko M. Localization of histamine (H1, H2, H3 and H4) receptors in mouse inner ear. *Acta Otolaryngol.* 2016;136:537–44.
3. Wersinger E, Gaboyard-Niay S, Travo C, Soto E, Baez A, Vega R, et al. Symptomatic treatment of vestibular deficits: therapeutic potential of histamine H4 receptors. *J Vestib Res.* 2013;23:153–9.
4. Dyhrfeld-Johnsen, J. Translational Predictivity of Preclinical Model Studies of the Anti-Vertigo Drug SENS-111 for Clinical PK/PD Relationships. *ENT World Congress IFOS Paris 2017, June 24-28 2017, Paris, France.*
5. Venail F, Attali P, Wersinger E, Gomeni R, Poli S, Schmerber S. Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of the novel H4 receptor inhibitor SENS-111 using a modified caloric test in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2018 Dec; 84(12):2836-48.