

**Semaine européenne de gastroentérologie de 2013  
(United European Gastroenterology Week [UEGW])**

**Voir au-delà des inhibiteurs du TNF dans les cas de MII : de nouvelles données sur l'innocuité et l'efficacité des inhibiteurs des facteurs d'adhésion propulsent ces produits vers l'avant**

**Berlin** - De nouveaux agents biologiques s'ajouteront bientôt aux options thérapeutiques opposées aux maladies inflammatoires de l'intestin (MII). Même si un seul agent déclaré sûr et efficace au terme d'essais cliniques poussés a fait l'objet de présentations durant la Semaine européenne de gastroentérologie (United European Gastroenterology Week [UEGW]) de 2013, plusieurs autres, encore à l'étape des essais cliniques, semblent prometteurs. Les données réunies sur ces agents révèlent que le facteur de nécrose tumorale (TNF) n'est pas le seul médiateur de l'inflammation qui constitue une cible thérapeutique valable. L'effet anti-inflammatoire obtenu en inhibant d'autres cibles moléculaires est-il supérieur à celui des inhibiteurs du TNF? Peut-être, peut-être pas, mais l'atout majeur des nouveaux agents biologiques, c'est que leur action est davantage confinée aux intestins, d'où la raréfaction des effets indésirables généraux.

**Innocuité et activité localisée confirmées par des données à long terme**

Les agents biologiques sont promis à un bel avenir si l'on en juge par les données présentées au cours de ce symposium sur deux inhibiteurs des facteurs d'adhésion et un anticorps anti-interleukine-23 (IL-23). Les données à 2 ans sur l'innocuité du védolizumab, un de ces inhibiteurs des facteurs d'adhésion, recueillies au terme d'essais de Phase III portant sur la maladie de Crohn (MC) et la colite ulcéreuse (CU) confirment en effet l'innocuité qui avait été observée sur de plus courtes périodes.

« L'incidence des effets indésirables (EI) graves reste faible et rien d'inquiétant n'a attiré notre attention chez les patients que nous suivons depuis longtemps », a affirmé le Dr Jean-Frédéric Colombel, Président du Centre des MII de l'École de médecine Icahn à l'Hôpital Mount Sinai, de New York. D'après le Dr Colombel, l'analyse des données recueillies durant les essais de Phase III réalisés chez 1107 patients atteints de MC et 1723 patients aux prises avec la CU, les trois EI les plus fréquents ont été la rhinopharyngite (13,8 %), les céphalées (12,1 %) et les

arthralgies (11,4 %) (Tableau 1). La durée médiane de l'exposition au médicament était de 1 an.

La faible incidence de tous les EI confondus et surtout celle des EI graves cadre bien avec l'activité du médicament qui se limite vraisemblablement aux intestins. Les cellules inflammatoires ont absolument besoin des facteurs d'adhésion (ou intégrines) pour les conduire là où elles exerceront leur activité. Le védolizumab et l'étrolizumab, un autre inhibiteur des facteurs d'adhésion au sujet duquel des données d'essais cliniques de Phase II ont été présentées à l'UEGW, ciblent ces intégrines propres aux intestins. Bien que différents sous divers aspects, ces deux agents bloquent électivement le complexe  $\alpha 4\beta 7$  MAdCAM-1, que l'on sait intervenir dans l'écotropisme des leucocytes vers les intestins. En revanche, cette prédilection pour les intestins ne s'applique pas au natalizumab, un autre inhibiteur d'intégrines, dont l'usage est considérablement restreint compte tenu de l'incidence inquiétante de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) qui y est associée.

Les données sur l'innocuité à long terme du védolizumab présentées durant l'UEGW confirment à nouveau la sélectivité de l'action de ce médicament. Selon le Dr Colombel, plus de 900 patients sont traités par le védolizumab depuis au moins 2 ans et aucun n'a été affligé d'une LEMP. En outre, les taux enregistrés pour les autres EI graves, y compris des problèmes immunitaires, tels que les infections, ont été faibles. Il serait prématuré de tirer des conclusions semblables de l'expérience acquise avec l'étrolizumab. Cela dit, un essai de Phase II contrôlé par placebo mené chez 124 sujets n'a mis au jour aucun EI préoccupant. Une sous-étude de cet essai a confirmé que l'étrolizumab agit exclusivement dans les intestins et justifie la poursuite du développement clinique de ce médicament.

« Les liaisons ciblées fournissent une validation de principe du mode d'action de cet agent. La démonstration de son activité et de son bilan d'innocuité conjuguée aux données recueillies jusqu'à maintenant justifie pleinement la réalisation d'un programme de Phase III », a déclaré la Dr<sup>e</sup> Séverine Vermeire, de l'Hôpital universitaire de Louvain, en Belgique.

**TABLEAU 1 | Effets indésirables les plus fréquents**

EI (terme privilégié)	CU (N = 1107)		MC (N = 1723)		CU et MC (N = 2830)	
	n	N <sup>no</sup> de patients ayant éprouvé l'EI/100 années-patients	n	N <sup>no</sup> de patients ayant éprouvé l'EI/100 années-patients	n	N <sup>no</sup> de patients ayant éprouvé l'EI/100 années-patients
Rhinopharyngite	211	13,2	300	14,2	511	13,8
Céphalée	168	10,1	289	13,7	457	12,1
Arthralgie	145	8,4	294	13,9	439	11,4
MC <sup>a</sup>	n.d.	n.d.	457	20,9	NA	NA <sup>b</sup>
Douleur abdominale	85	4,7	263	11,9	348	8,6
CU <sup>a</sup>	266	15,4	n.d.	n.d.	n.d.	n.d. <sup>b</sup>

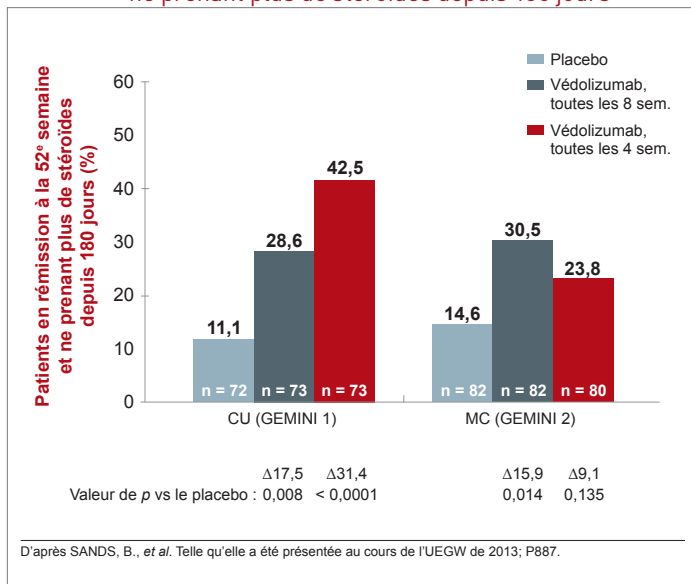
<sup>a</sup> Pousseée de la maladie; <sup>b</sup> Le calcul de l'incidence des poussées de la maladie au sein de l'ensemble de la population des sujets traités par le védolizumab se solderait par une sous-estimation. Incidence par tranche de 100 ans = (nombre de patients ayant éprouvé l'EI d'intérêt/Temps-personne total exprimé en années) x 100. Par définition, un EI était classé parmi les EI les plus fréquents si son incidence ajustée en fonction de l'exposition était égale ou supérieure à 10 patients/100 années-personnes. n.d. : non disponible

D'après COLOMBEL, J.-F., et al. Tel qu'il a été présenté au cours de l'UEGW de 2013; OP 359.

Selon une étude sur le védolizumab ayant expressément servi à évaluer la rémission sans corticothérapie chez les participants aux essais de Phase III atteints de CU, l'activité localisée des inhibiteurs des facteurs d'adhésion ne se traduirait pas par un fléchissement des taux de rémission élevés typiquement obtenus avec les agents biologiques. Une nouvelle analyse des données issues de l'essai GEMINI 1, un essai contrôlé par placebo mené chez des patients atteints de CU, et de l'essai GEMINI 2, qui a été réalisé chez des patients aux prises avec la MC, a révélé que ce critère rigoureux témoignant d'un bienfait s'était maintenu dans bien des cas.

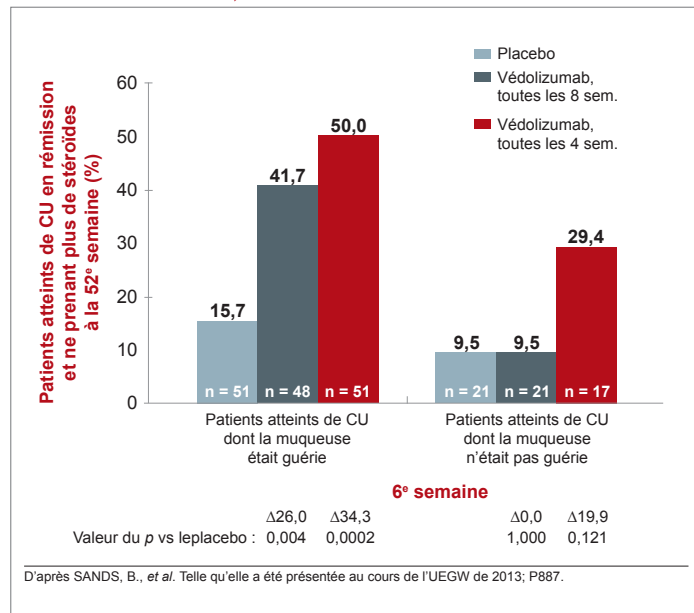
« À la 52<sup>e</sup> semaine, la proportion de patients en rémission qui ne prenaient plus de stéroïdes depuis au moins 180 jours était significative comparativement à celle obtenue avec le placebo et encourageante par rapport à celle enregistrée avec les autres agents », a affirmé le Dr Bruce E. Sands, Directeur du Centre des MII pour enfants de l'École de médecine Icahn, de l'Hôpital Mount Sinai, à New York. Trait typique aux MII, les taux de rémission sans corticothérapie étaient plus élevés dans les cas de CU que dans les cas de MC, mais l'effet a été favorable contre les deux maladies. À la 52<sup>e</sup> semaine, 42,5 % des patients atteints de CU traitée au moyen d'une dose toutes les 4 semaines étaient toujours en rémission clinique, même s'ils ne prenaient plus de stéroïdes depuis au moins 180 jours (Figure 1).

**FIGURE 1 | Proportion de sujets en rémission à la 52<sup>e</sup> semaine et ne prenant plus de stéroïdes depuis 180 jours**



Des analyses ponctuelles de ces données laissent entendre qu'une réponse rapide serait signe d'un pronostic favorable à long terme. Chez les sujets traités toutes les 4 semaines durant l'essai GEMINI 1, 50 % de ceux dont la muqueuse était guérie à la 6<sup>e</sup> semaine ne prenaient plus de stéroïdes à la 52<sup>e</sup> semaine comparativement à 29,4 % de ceux dont la muqueuse n'était pas guérie (Figure 2).

**FIGURE 2 | Patients atteints de CU dont la muqueuse était guérie à la 6<sup>e</sup> semaine et qui étaient en rémission, sans stéroïdes, à la 52<sup>e</sup> semaine**



D'autres molécules sont visées pour freiner la réaction inflammatoire, dont l'IL-23, une cytokine pro-inflammatoire. Encore là, l'objectif est d'obtenir un effet anti-inflammatoire à tout le moins égal à celui exercé par les inhibiteurs du TNF, mais avec moins d'effets indésirables. Selon les données cliniques provisoires portant sur l'efficacité et l'innocuité de l'AMG139, un anticorps monoclonal humain anti-IL-23 qui en est à la Phase II des essais cliniques chez des patients atteints de MC, les améliorations de l'indice d'évolution de la maladie de Crohn (*Crohn's Disease Activity Index [CDAI]*) s'accompagnaient de réductions des taux de protéine C-réactive, mais d'aucun EI grave.

« Jusqu'à maintenant, les données sont encourageantes et justifient la réalisation d'un programme d'essais cliniques axé sur la MC, mais aussi sur d'autres maladies inflammatoires comme le psoriasis », a signalé le Dr Philip Miner, de l'Oklahoma Foundation for Digestive Research, à Oklahoma City.

### Conclusion

Il est probable que les agents anti-TNF auront bientôt de nouveaux alliés : des agents biologiques ciblant des médiateurs moléculaires de la réaction inflammatoire différents. Les essais de Phase III portant sur l'un de ces agents, le védolizumab, un anti-intégrines, sont terminés. Le nombre considérable de sujets y ayant suivi un traitement de longue durée par ce médicament a permis de constater que le risque d'EI graves est faible. L'un des avantages possibles de ces nouveaux agents est leur activité essentiellement confinée aux intestins, qui permet d'atténuer le risque d'EI généraux. ●

## NE PAS DISTRIBUER

L'information et les opinions formulées aux présentes sont celles des participants et ne reflètent pas forcément celles de Communications Xfacto inc. ou du commanditaire. La diffusion de ce rapport de conférence a été rendue possible grâce au soutien de l'industrie en vertu d'une convention écrite garantissant l'indépendance rédactionnelle. Ce document a été créé à des fins didactiques et son contenu ne doit pas être vu comme faisant la promotion de quelque produit, mode d'utilisation ou schéma posologique que ce soit. Avant de prescrire un médicament, les médecins sont tenus de consulter la monographie du produit en question. Toute distribution, reproduction ou modification de ce programme est strictement interdite sans la permission écrite de Communications Xfacto inc. © 2013. Tous droits réservés. The Medical Xchange<sup>MC</sup>