

Congrès international de 2016 de l'European Respiratory Society (ERS)

Résultats d'essais de phase III multinationaux : L'utilité de la déplétion en éosinophiles dans les cas d'asthme grave se confirme grâce à un nouvel agent biologique

Londres - C'est la troisième fois que de nouvelles données nous prouvent que les agents biologiques ciblant la voie de l'interleukine-5 (IL-5) sont efficaces chez les patients atteints d'asthme grave mal maîtrisé. Le tout dernier agent ne vise pas le même élément de la voie de l'IL-5 que les deux anticorps monoclonaux anti-IL-5 actuellement vendus au Canada et ailleurs, mais les essais d'homologation présentés lors du Congrès international de 2016 de l'ERS ont permis de relier l'inhibition de l'activité de l'IL-5 exercée par ce nouveau venu à une maîtrise sans précédent de cette maladie. Lorsqu'ils sont jumelés à d'autres traitements, ces inhibiteurs raréfient considérablement et significativement les exacerbations, et améliorent la fonction respiratoire, répondant ainsi à un besoin criant de nouvelles stratégies pour les cas réfractaires aux traitements classiques.

Les études valident l'intérêt de cibler les éosinophiles

L'IL-5 est une cytokine qui joue un rôle médiateur important dans l'activation, la prolifération et la survie des granulocytes éosinophiles. Compte tenu du parallèle établi entre une forte concentration de ces cellules dans les expectorations et le sang, et une piètre maîtrise de l'asthme, l'inhibition de l'activité de l'IL-5 s'est imposée d'elle-même comme stratégie thérapeutique et a d'abord été tentée en milieu expérimental. Son intérêt est maintenant confirmé par des essais cliniques. Environ 50 % des patients asthmatiques sont aux prises avec un asthme à éosinophiles, un phénotype lié à une forme plus grave de la maladie. Or il y a une corrélation positive entre des concentrations élevées d'éosinophiles dans les expectorations et le sang de tels patients, et une maîtrise de l'asthme laissant nettement à désirer.

Tous s'entendent pour dire que les victimes d'asthme grave mal maîtrisé ont besoin de nouvelles stratégies de traitement. Environ 10 % des patients asthmatiques sont aux prises avec une maladie grave, celle-ci se caractérisant, selon l'ERS entre autres, par des exacerbations à répétition, une obstruction des voies respiratoires ou une maîtrise pitoyable des symptômes malgré l'administration de traitements types à doses élevées. Signent également un asthme grave des symptômes qui s'intensifient lorsque de fortes doses de corticostéroïdes administrées par inhalation ou par voie générale sont réduites peu à peu. Les bienfaits obtenus chez pareils patients grâce aux agents biologiques ciblant la voie de l'IL-5 ont non seulement constitué une avancée sur le plan clinique, mais ont aussi validé cette démarche.

Le premier essai de phase III a porté sur le mépolizumab, un agent qui a permis d'obtenir en 32 semaines une diminution de près de 50 % des exacerbations comparativement au placebo chez des patients

asthmatiques affligés d'exacerbations à répétition (ORTEGA, H. G. et al. *N Engl J Med*, vol. 371, 2014, p. 1198-1207). Deux études de phase III menées avec le reslizumab chez des patients qui subissaient des exacerbations à répétition malgré des doses moyennes à élevées de corticostéroïdes pour inhalation ont permis d'observer une raréfaction similaire des exacerbations comparativement au placebo pendant une année (CASTRO, M. et al. *Lancet Respir Med*, vol. 3, 2015, p. 355-366). Les essais de phase III les plus récents ont porté sur le benralizumab qui, contrairement aux deux agents évalués précédemment, cible le récepteur de l'IL-5. Les bienfaits cliniques substantiels objectivés au cours de cet essai viennent confirmer que la neutralisation de l'inflammation éosinophilique par l'inhibition de la voie de l'IL-5 est une option de grande importance chez les patients difficiles à traiter.

« Ces essais sont venus non seulement confirmer l'efficacité et l'innocuité du benralizumab, mais ils ont aussi montré que les concentrations d'éosinophiles initiales et les antécédents d'exacerbations fréquentes sont des facteurs permettant de prédire une meilleure réaction au traitement », a rapporté le Dr Eugene R. Bleeker, Directeur du Centre de génomique et de recherche en médecine personnalisée du Centre médical baptiste de l'université Wake Forest, à Winston-Salem, en Caroline du Nord. Les résultats de deux essais de phase III multinationaux ayant servi à comparer le benralizumab à un placebo, les essais SIROCCO et CALIMA, ont été présentés lors du congrès de 2016 de l'ERS et diffusés simultanément en ligne par The Lancet [4 septembre; publié en ligne avant impression]. Le Dr Bleeker était le chercheur principal de l'essai SIROCCO.

Le chercheur principal de l'essai CALIMA, le Dr J. Mark FitzGerald, Chef de la Division de la pneumologie, à

l'Université de Colombie-Britannique, à Vancouver, a également insisté sur la corrélation entre les bienfaits cliniques obtenus et la déplétion en éosinophiles. Au cours des essais SIROCCO et CALIMA, cet appauvrissement n'a pu être confirmé avant le premier examen prévu à la 4^e semaine, mais le Dr FitzGerald a souligné que des études antérieures reposant sur des examens bronchoscopiques avaient fait état de l'absence quasi totale d'éosinophiles dans les expectorations des sujets dans les 48 heures ayant suivi le début du traitement par le benralizumab.

« Vues sous l'angle du patient, l'atténuation rapide des symptômes et l'amélioration des résultats enregistrés à la spirométrie [avec le benralizumab] donnent à penser que le choix du récepteur de l'IL-5 comme cible est un bon choix », a affirmé le Dr FitzGerald.

Méthodologie des essais de phase III SIROCCO et CALIMA

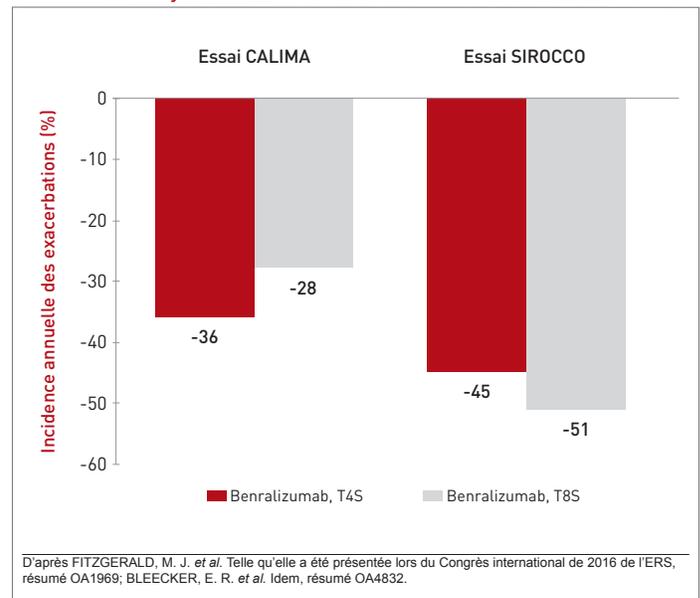
La méthodologie et les critères d'admissibilité des essais SIROCCO et CALIMA étaient similaires. Pendant l'essai SIROCCO, 1205 patients ont été répartis aléatoirement de façon à recevoir 30 mg de benralizumab toutes les 4 semaines (T4S) ou toutes les 8 semaines (T8S), ou un placebo. Tous les produits leur ont été administrés par voie sous-cutanée en appoint au traitement type. Au cours de l'essai CALIMA, 1306 patients ont été répartis aléatoirement entre ces trois mêmes groupes. Pour y être admis, les patients devaient avoir subi au moins deux exacerbations pendant l'année précédente malgré la prise de fortes doses de corticostéroïdes pour inhalation et de β 2-agonistes à longue durée d'action. Les patients ont été stratifiés selon un rapport de 2 pour 1 selon que leur concentration d'éosinophiles était égale ou supérieure à 300 cellules/ μ L, ou inférieure à 300 cellules/ μ L. Le paramètre d'évaluation principal était l'incidence des exacerbations chez les patients dont la concentration d'éosinophiles était égale ou supérieure à 300 cellules/ μ L.

Les deux essais ont atteint leur objectif principal. En effet, les réductions de l'incidence des exacerbations pendant les 48 semaines de l'essai SIROCCO s'élevaient à 45 % et à 51 % ($p < 0,0001$ dans les deux cas) pour le benralizumab administré T4S ou T8S, par rapport au placebo. Pour ce qui est de l'essai CALIMA, ces réductions se sont chiffrées à 36 % ($p = 0,0018$) et à 28 % ($p = 0,0188$) (Figure 1). Tout en reconnaissant les réductions inférieures obtenues pendant l'essai CALIMA, le Dr FitzGerald a fait remarquer que certaines différences dans le recrutement des sujets, notamment la plus faible proportion de patients ayant des antécédents d'au moins 3 exacerbations au cours de l'année ayant précédé leur admission à l'essai CALIMA, pouvaient expliquer ces légers écarts.

« Dans le sous-groupe de sujets qui avaient déjà subi au moins trois exacerbations avant d'être admis à l'essai CALIMA, la raréfaction des exacerbations observée avec le benralizumab administré T4S ou

T8S comparativement aux témoins est en phase avec celle enregistrée dans l'essai SIROCCO », a précisé le Dr FitzGerald.

FIGURE 1 | Incidence annuelle des exacerbations chez les sujets des essais CALIMA et SIROCCO

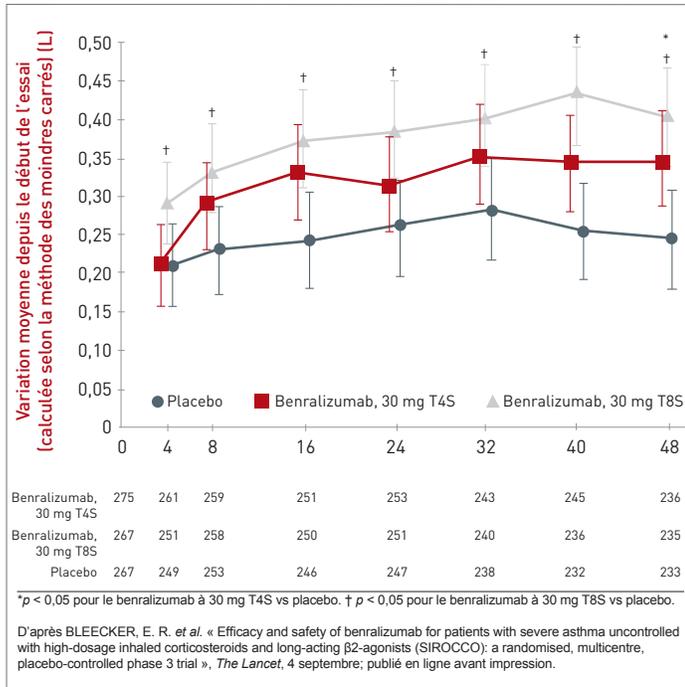


Le benralizumab a été relié à des améliorations significatives, ou à tout le moins numériques, des principaux paramètres d'évaluation secondaires, notamment chez les sujets dont la concentration sanguine d'éosinophiles s'élevait à 300 cellules/ μ L ou plus au moment de leur admission aux essais, ce qui cadrerait avec les résultats enregistrés pour le paramètre d'évaluation principal. Pour ce qui est de la fonction respiratoire, notons qu'à la première évaluation des deux essais tenue à la 4^e semaine, le benralizumab a permis d'obtenir, comparativement au placebo, des augmentations du VEMS mesuré avant bronchodilatation chez les sujets traités par l'un ou l'autre des deux schémas posologiques. Or cette augmentation relative s'est perpétuée pendant toute la durée du traitement. Exprimée en tant que variation moyenne depuis le début de l'étude (calculée par la méthode des moindres carrés), la différence s'élevait, dans l'ensemble, à 0,106 L ($p = 0,0215$) et à 0,159 L ($p = 0,006$) lors de l'essai SIROCCO, les schémas posologiques T4S et T8S l'emportant respectivement chaque fois sur le placebo. L'essai CALIMA a fait ressortir des avantages semblables (Figure 2).

Effet positif sur les symptômes et la qualité de vie

Quant aux symptômes de l'asthme, qui ont été évalués au moyen du questionnaire en six points sur la maîtrise de l'asthme (Asthma Control Questionnaire [ACQ- 6]), l'avantage du benralizumab sur le placebo a systématiquement été significatif chez les sujets dont la concentration d'éosinophiles était particulièrement élevée au moment de leur admission. Lors de l'essai SIROCCO, cet avantage était relativement modeste dans le groupe traité T4S ($p = 0,04$), mais clairement significatif

FIGURE 2 | Variation du VEMS par rapport au début de l'essai chez les sujets ayant une concentration sanguine d'éosinophiles ≥ 300 cellules/ μ L



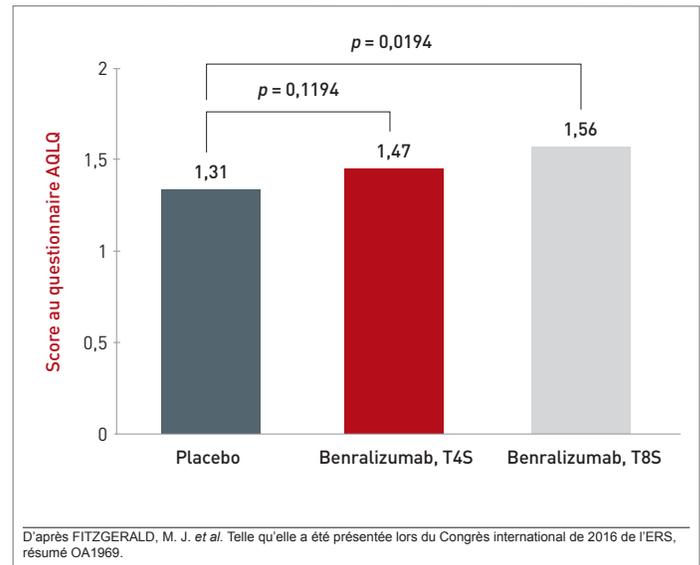
dans celui traité T8S ($p = 0,0028$). Pour ce qui est de l'essai CALIMA, il a frôlé la signification statistique dans la strate de sujets dont la concentration d'éosinophiles était basse et ayant été traités T4S ($p = 0,0776$), a été légèrement significatif dans celle des sujets dont la concentration d'éosinophiles était élevée et qui avaient suivi le même schéma posologique ($p = 0,0425$), et a été nettement significatif chez ceux ayant été traités T8S ($p = 0,0082$).

Des résultats du même ordre ont été obtenus au chapitre de la qualité de vie, celle-ci ayant été évaluée à l'aide du questionnaire sur la qualité de vie des asthmatiques (Asthma Quality of Life Questionnaire [AQLQ]). Ainsi, dans la strate de participants à l'essai SIROCCO ayant une concentration d'éosinophiles de départ élevée, l'avantage du benralizumab sur le placebo s'est approché de la signification statistique chez ceux qui avaient été traités T4S ($p = 0,081$), alors qu'il a été fortement significatif chez ceux qui l'avaient été T8S ($p = 0,0036$). Pendant l'essai CALIMA, l'avantage obtenu avec le schéma posologique T4S a là aussi frôlé le seuil de la signification statistique ($p = 0,1194$), seuil toutefois franchi par le schéma posologique T8S ($p = 0,0194$) (Figure 3).

En ce qui concerne le paramètre d'évaluation principal, soit les exacerbations, les courbes des deux études rendant compte du nombre cumulatif d'exacerbations s'éloignent l'une de l'autre après 4 semaines, moment fixé pour la première évaluation, et montrent la supériorité du benralizumab sur le placebo. En outre, le délai écoulé avant la première exacerbation était plus long chez les sujets traités par le benralizumab que chez les témoins, et le risque de subir une telle manifestation était aussi plus faible. À preuve : lors de l'essai SIROCCO, ce risque a

chuté de 37 % ($p = 0,0005$) et de 40 % ($p = 0,0002$) avec les schémas posologiques T4S et T8S, respectivement.

FIGURE 3 | Essai CALIMA : variation du score obtenu au questionnaire AQLQ par rapport au début de l'essai



Corrélation entre le bienfait obtenu et la concentration d'éosinophiles

Les bienfaits les plus marqués du benralizumab ont généralement été observés chez les sujets qui présentaient d'emblée les concentrations d'éosinophiles les plus élevées, ce qui est logique compte tenu du mode d'action de cet agent. Prenons comme exemple le paramètre d'évaluation principal, c'est-à-dire les exacerbations. Pendant l'essai SIROCCO, la baisse de l'incidence de ces manifestations se chiffrait à 30 % chez les sujets de la strate ayant au départ une concentration d'éosinophiles basse, alors qu'elle était de 45 % chez ceux de la strate élevée. Si l'on étudie le schéma posologique T8S, on constate que les réductions objectives dans les strates faible et élevée s'établissaient à 17 % et à 51 %, respectivement. La stratification des résultats obtenus pour les autres paramètres d'évaluation (p. ex., le VEMS) en fonction de la concentration initiale d'éosinophiles a généralement mis au jour un gain relatif plus prononcé chez les sujets dont la concentration d'éosinophiles était égale ou supérieure à 300 cellules/ μ L par rapport à ceux chez lesquels elle était inférieure à cette valeur.

Bilan de tolérabilité

Le benralizumab a été bien toléré par les participants aux essais SIROCCO et CALIMA. Pendant l'essai SIROCCO, le taux d'effets indésirables tous types confondus (76 %) et le taux d'effets indésirables graves tous types confondus (14 %) ont été légèrement plus élevés chez les témoins que chez les sujets ayant été traités T4S (73 % et 12 %, respectivement) ou T8S (71 % et 13 %). Dans le cadre de l'essai CALIMA, le taux d'effets indésirables graves s'est révélé inférieur numériquement parlant à celui enregistré avec l'un ou l'autre des schémas posologiques du benralizumab comparativement au placebo. Lors de

ces deux essais, aucun effet indésirable en particulier, y compris les réactions au point d'injection, n'a été observé à une fréquence considérablement plus élevée dans les groupes ayant reçu le traitement actif que chez les témoins (Tableau 1).

TABLEAU 1 | Effets indésirables survenus pendant le traitement

	Placebo (n = 440)	Benralizumab, 30 mg T4S (n = 438)	Benralizumab, 30 mg T8S (n = 428)
Effets indésirables, tous types confondus	342 (78 %)	322 (74 %)	320 (75 %)
Effets indésirables d'origine médicamenteuse, tous types confondus	36 (8 %)	51 (12 %)	54 (13 %)
Effets indésirables ayant motivé l'abandon du traitement, tous types confondus	4 (< 1 %)	8 (2 %)	10 (2 %)
Effets indésirables, tous types confondus, ayant causé le décès	0	2 (< 1 %)	2 (< 1 %)
Effets indésirables graves, tous types confondus	60 (14 %)	45 (10 %)	40 (9 %)
Effets indésirables survenus chez plus de 3 % des sujets			
Rhinopharyngite	92 (21 %)	90 (21 %)	79 (18 %)
Asthme	68 (15 %)	61 (14 %)	47 (11 %)
Bronchite	52 (12 %)	40 (9 %)	44 (10 %)
Infection des voies respiratoires supérieures	41 (9 %)	29 (7 %)	36 (8 %)
Céphalées	32 (7 %)	33 (8 %)	34 (8 %)
Sinusite	37 (8 %)	21 (5 %)	20 (5 %)
Influenza	24 (5 %)	22 (5 %)	14 (3 %)
Rhinite allergique	23 (5 %)	20 (5 %)	16 (4 %)

D'après FITZGERALD, M. J. et al. Tel qu'il a été présenté lors du Congrès international de 2016 de l'ERS, résumé OA1969

La cible : le récepteur de l'IL-5

Les anticorps monoclonaux ciblant la voie de l'IL-5 n'ont jamais été comparés directement. De l'avis du Dr FitzGerald, il y aurait toutefois un avantage théorique à prendre le récepteur de l'IL-5 pour cible plutôt que la cytokine elle-même. Selon lui, le choix du récepteur comme cible semble expliquer la déplétion rapide et quasi totale en éosinophiles observée avec le benralizumab. Il a également avancé que la corrélation entre la concentration sanguine d'éosinophiles et les résultats cliniques obtenus plaide en faveur de stratégies visant à réduire au minimum les concentrations d'éosinophiles, surtout dans les cas où l'asthme semble alimenté par une inflammation éosinophilique.

Une analyse de coûts présentée lors du congrès de 2016 de l'ERS a généré de nouvelles données probantes qui viennent appuyer les traitements dirigés contre les éosinophiles, surtout chez les patients aux prises avec une forme grave et persistante d'asthme. En effet, l'analyse des données relatives à l'utilisation des ressources de soins de santé colligées dans une cohorte de 2392 patients atteints d'asthme persistant a permis de constater une forte hausse croissante des coûts additionnels liés à cette maladie lorsque les patients étaient stratifiés selon leur concentration d'éosinophiles ($\geq 150 \mu\text{L}$ vs $< 150 \mu\text{L}$; $\geq 300 \mu\text{L}$ vs $< 300 \mu\text{L}$ et $\geq 400 \mu\text{L}$ vs $< 400 \mu\text{L}$).

« Ces observations mettent encore plus en relief le rôle important de l'éosinophilie sanguine dans le fardeau imposé par l'asthme en permettant de faire le rapprochement en les coûts et la concentration en éosinophiles », a rapporté une équipe de chercheurs dont faisait partie le Dr Robert S. Zeiger, du Département de la recherche et de l'évaluation, du Centre médical Kaiser Permanente de San Diego, en Californie.

Des données canadiennes laissent également entrevoir une relation inverse entre la maîtrise de l'asthme et les coûts. Selon une étude menée en Colombie-Britannique dont le Dr FitzGerald est l'un des principaux auteurs, les patients asthmatiques affligés de symptômes mal maîtrisés utilisent 94 % des ressources destinées à l'asthme, ce qui comprend les médicaments, les consultations médicales et les hospitalisations (SADATSAFAVI, M. et al. *Can Respir J*, vol. 17, 2010, p. 74-80). Pareilles données portent à croire que des options thérapeutiques plus efficaces ne permettraient pas seulement d'alléger le lourd fardeau que la maladie imposée aux patients, mais aussi de diminuer la part disproportionnée des ressources affectées à cette population.

Conclusion

Les essais de phase III menés avec le benralizumab, tout comme ceux effectués avec le mépolizumab et le reslizumab, ont permis de prouver de façon convaincante que les éosinophiles constituent une cible majeure, à tout le moins chez les patients aux prises avec un phénotype d'asthme déterminé par la régulation positive de ces cellules. Ces données confirment que les traitements dirigés contre les principaux facteurs alimentant la composante inflammatoire de l'asthme peuvent procurer des bienfaits cliniques considérables. ●

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. © 2016. Tous droits réservés. The Medical Xchange^{MC}