

## Réunion scientifique annuelle et cours de perfectionnement de 2012 de l'American College of Gastroenterology (ACG)

### Une étude de Phase III vient valider un nouvel agent biologique exerçant sélectivement son activité dans l'intestin

**Las Vegas** - À la lumière des données issues d'une étude de Phase III, un nouvel agent biologique doté d'une activité sélective unique en son genre serait sur le point d'être homologué pour le traitement des maladies intestinales inflammatoires (MII). Ce médicament, le védolizumab, cible l'intégrine  $\alpha 4\beta 7$ , qui dirige les lymphocytes T vers l'intestin. L'incidence des complications infectieuses enregistrée au cours de deux essais de Phase III, l'un ayant porté sur la colite ulcéreuse (GEMINI I) et l'autre, sur la maladie de Crohn (GEMINI II), était si faible comparativement à celle qui est généralement observée avec les inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (TNF) qu'elle porte à croire que le mode d'action particulier de cet agent pourrait présenter un grand intérêt sur le plan clinique pour le traitement des MII.

« Nous avançons l'hypothèse que cette observation [l'absence de complications infectieuses] pourrait être attribuable à l'effet anti-inflammatoire exercé sélectivement dans l'intestin par cet anticorps monoclonal », a affirmé le Dr Brian Feagan, Directeur du Service des essais cliniques de l'Institut de recherche Robarts, à London, en Ontario. Présentant les données issues de la phase d'entretien de l'essai GEMINI I sur la colite ulcéreuse, le Dr Feagan a mentionné que l'activité de ce médicament semblait similaire à celle des inhibiteurs du TNF lorsqu'on comparait ces deux types d'agents à un placebo.

Au cours de la phase d'entretien de l'essai GEMINI I, les chercheurs ont tenté de déterminer si le védolizumab permettait aux patients qui y avaient réagi favorablement durant la phase d'induction de conserver cette réponse clinique ou de rester en rémission pendant 52 semaines. Avant d'entreprendre la phase d'induction de l'essai, tous les patients avaient essayé au moins un traitement, mais en vain. Les 373 participants ont été répartis aléatoirement de manière à recevoir soit du védolizumab toutes les 4 semaines, soit du védolizumab toutes les 8 semaines, soit un placebo. Le principal critère d'évaluation témoignant de la rémission clinique était l'obtention d'un score de Mayo de 2 ou moins, aucun des scores secondaires n'étant supérieur à 1. Cette étude comportait également plusieurs critères d'évaluation secondaires, tels que la guérison de la muqueuse.

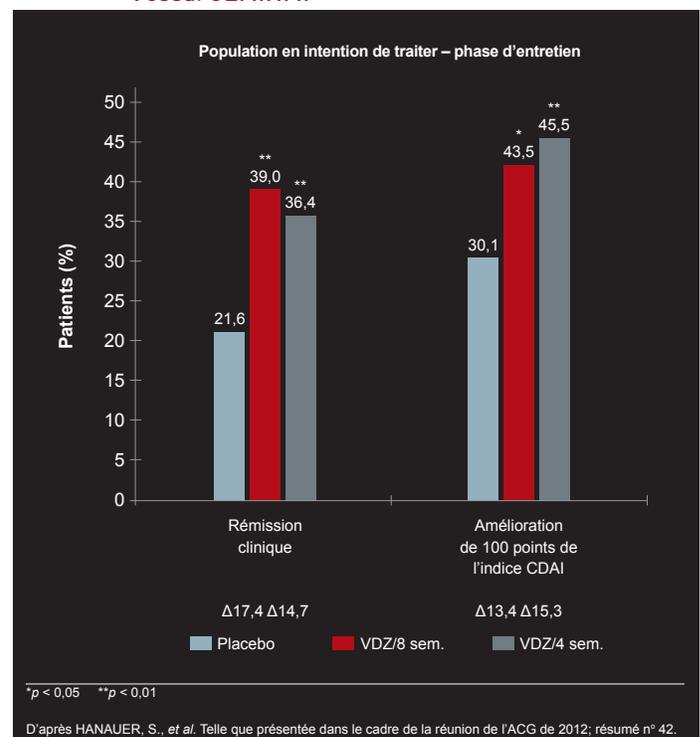
La supériorité du védolizumab administré selon un cycle posologique de 4 semaines s'est révélée extrêmement significative sur le plan statistique par rapport au placebo pour ce qui est du critère principal, c'est-à-dire la rémission clinique [44,8 % vs 15,9 %;  $p < 0,001$ ], de même que pour la majorité des critères d'évaluation secondaires, y compris la guérison de la muqueuse [56,0 % vs 19,8 %;  $p < 0,001$ ] et la rémission sans recours aux corticostéroïdes [45,2 % vs 13,9 %;  $p < 0,001$ ]. Des avantages similaires sont également ressortis de la comparaison du védolizumab administré selon un cycle posologique de 8 semaines et du placebo pour la plupart des critères d'évaluation.

Selon une autre présentation donnée devant l'ACG, les résultats obtenus au cours de la phase d'entretien de l'essai

GEMINI II sur la maladie de Crohn ont également permis de relier le védolizumab à une activité d'une grande ampleur. Dans le cadre de cet essai, dont la méthodologie était similaire à celle de l'essai sur la colite ulcéreuse, les sujets ont eux aussi été répartis aléatoirement de manière à recevoir du védolizumab ou un placebo toutes les 4 ou 8 semaines. Encore là, tous les patients avaient déjà essayé au moins un traitement qui avait échoué avant d'entreprendre la phase d'induction de cet essai et avaient tous réagi favorablement au védolizumab avant d'être admis à la phase d'entretien.

Selon le Dr William Sandborn, de la Clinique Scripps, de l'Université de Californie, à San Diego, le taux de rémission clinique enregistré au terme des 52 semaines de la phase

**FIGURE 1** Résultats obtenus pour les critères d'évaluation principal et secondaires durant les 52 semaines de l'essai GEMINI II



d'entretien de l'essai GEMINI II se chiffrait à 39,0 %, à 36,4 % et à 21,6 % dans les groupes ayant suivi les cycles de 4 et de 8 semaines, et dans le groupe témoin, respectivement ( $p < 0,01$  pour l'un ou l'autre cycle versus le placebo). La proportion de sujets dont l'indice d'activité de la maladie de Crohn (CAI) s'était amélioré d'au moins 100 points au terme des 52 semaines s'élevait à 43,5 %, à 45,5 % et à 30,1 %, respectivement ( $p < 0,01$  pour le cycle de 4 semaines et  $p < 0,05$  pour celui de 8 semaines versus le placebo). Les effets indésirables ont été plus fréquents dans les groupes traités par le védolizumab que chez les témoins, mais pas les abandons motivés par de telles manifestations défavorables (Figure 1).

Faisant écho aux conclusions tirées de l'essai GEMINI I sur la colite ulcéreuse, le Dr Sanborn a ajouté : « Le védolizumab s'est révélé un traitement d'entretien plus efficace que le placebo dans les cas rebelles d'une forme modérément ou fortement évolutive de la maladie de Crohn ». Le Dr Sanborn présentait ces résultats au nom de l'auteur principal de l'étude, le Dr Stephen Hanauer, de l'Université de Chicago, en Illinois. Un fait est venu corroborer l'utilité que le védolizumab pourrait avoir dans le traitement de la maladie de Crohn : près de la moitié des patients ayant participé à l'essai GEMINI II avaient déjà été traités par des inhibiteurs du TNF, mais sans succès. Il faudra réaliser des essais pour comparer l'efficacité et l'innocuité des agents biologiques.

**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. Le rapport de réunion eXtract est diffusé sur le Web uniquement. 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. © 2012. Tous droits réservés. The Medical Xchange<sup>MC</sup>