

## Conférence internationale de 2017 de l'American Thoracic Society (ATS)

### Une étude importante permet de documenter d'autres bienfaits exercés par les traitements dirigés contre l'IL-5 dans les cas d'asthme grave

**Washington, D.C.** - Nous en savons plus sur le rôle du blocage de l'inflammation causée par les polynucléaires éosinophiles pour le traitement de l'asthme grave grâce à de nouvelles données tirées d'essais de phase III sur les inhibiteurs de la voie de l'interleukine-5 (IL-5) qui ont été présentées lors de la conférence de 2017 de l'ATS. Lors d'un de ces essais menés chez des patients atteints d'asthme grave, un anticorps monoclonal (AcM) expérimental ciblant le récepteur de l'IL-5 a été relié à une réduction des exacerbations et de l'utilisation des corticostéroïdes pour voie orale (CSO). Des essais ont porté sur deux AcM ciblant l'IL 5 déjà commercialisés. L'un d'eux a révélé que près du tiers des patients recrutés dans cet essai de phase III auraient été admissibles à un traitement par un agent biologique indiqué contre l'asthme allergique, alors qu'un autre a mis au jour une amélioration de l'état de santé confirmée par les patients.

#### Les gains réalisés avec les traitements dirigés contre l'IL-5 s'élargissent

À la lumière de nouvelles données issues d'essais de phase III, les agents ciblant l'interleukine-5 (IL-5), qui intervient dans la maturation et la prolifération des polynucléaires éosinophiles, sont appelés à jouer un rôle plus important dans le traitement des pneumopathies graves. L'un d'eux, le benralizumab, un AcM utilisé lors de l'essai ZONDA, a en effet été relié à une baisse de 75 % ( $p < 0,001$ ) de l'utilisation des corticostéroïdes pour voie orale (CSO). De plus, les deux schémas posologiques essayés avec cet agent ont entraîné une baisse de l'incidence annuelle des exacerbations de 55 à 70 % comparativement au placebo.

Selon les données tirées du programme d'essais de phase III BREATH portant sur le reslizumab, l'inhibition de l'IL-5 a eu un effet favorable chez 31 % des patients qui étaient également admissibles à un traitement par l'omalizumab, un agent biologique qui cible l'immunoglobuline E (IgE). Lors d'un essai de phase III sur le mépolizumab, les bienfaits du traitement avaient un lien avec l'éosinophilémie de référence.

#### Essai ZONDA : Réduction de la dose de CSO

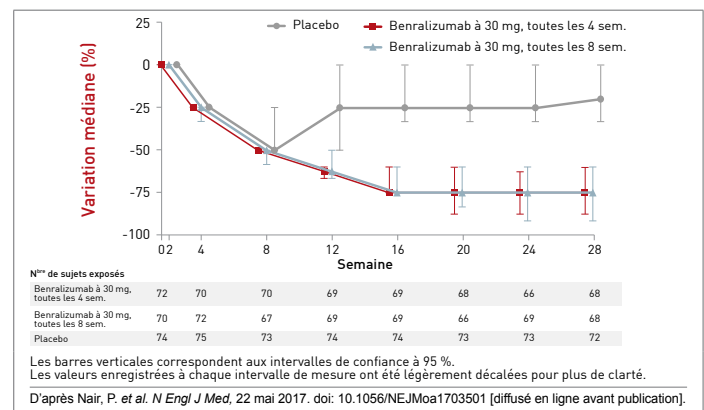
Parlant de l'essai ZONDA, le Dr Parameswaran Nair, de l'Université McMaster et du Centre de santé St Joseph, de Hamilton, en Ontario déclaré : « Aucun autre essai de cette envergure n'avait été mené jusqu'à aujourd'hui sur l'effet d'épargne stéroïdienne d'un agent biologique chez des patients atteints d'asthme ne pouvant se passer de prednisone. Or plus de 50 % des patients admissibles ont pu cesser de prendre leur CSO. »

*Aucun autre essai de cette envergure n'avait été mené jusqu'à aujourd'hui sur l'effet d'épargne stéroïdienne d'un agent biologique chez des patients ne pouvant se passer de prednisone.*

Au cours de cet essai réalisé dans 12 pays sous la direction d'une équipe canadienne, 220 patients traités par un CSO depuis 6 mois au moins et qui présentaient une éosinophilémie égale ou supérieure à 150 cellules/mm<sup>3</sup> ont été répartis aléatoirement de façon à recevoir 30 mg de benralizumab par voie sous-cutanée (s.-c.) toutes les 4 ou 8 semaines, ou un placebo, tout en continuant de prendre les médicaments qui leur avaient déjà été prescrits contre l'asthme. Le paramètre d'évaluation principal de cet essai était la variation de la dose de CSO entre le début et la 28<sup>e</sup> semaine de l'essai.

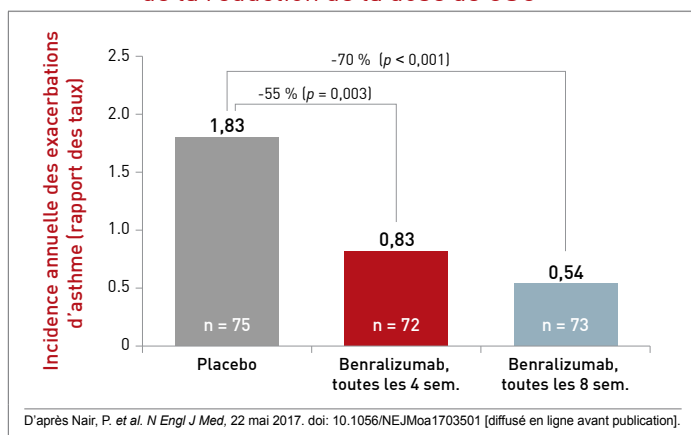
Par rapport au début de l'essai, la dose médiane de CSO a pu être abaissée de 25 % chez les témoins ayant reçu le placebo, mais de 75 % ( $p < 0,001$ ) dans les deux groupes de sujets traités par le benralizumab (Figure 1). À la fin de l'essai, les traitements par les CSO ont été supprimés complètement chez 19 % des témoins contre 56 % et 52 % de ceux qui avaient été affectés au benralizumab administré toutes les 4 ou les 8 semaines, respectivement. Le risque relatif approché (RRA) calculé pour la réduction des CSO chez les sujets traités par le benralizumab par rapport aux témoins était environ 4,1 fois plus élevé dans les deux groupes de traitement actif ( $p < 0,001$ ).

**FIGURE 1 | Variation de la dose de CSO entre le début et la fin de l'essai**



Les patients affectés à l'un ou l'autre des groupes traités par le benralizumab ont bénéficié, en plus de la réduction de leur dose de CSO, d'une protection relative contre les exacerbations. En effet, la probabilité d'être victimes d'au moins une exacerbation était plus faible chez eux que chez les témoins (RRA pour le groupe traité toutes les 4 semaines versus les témoins : 0,32;  $p = 0,001$ ; RRA pour le groupe traité toutes les 8 semaines versus les témoins : 0,28;  $p < 0,001$ ), ce qui s'est traduit par un délai plus long avant l'apparition d'une première exacerbation que chez ces derniers. Une fois annualisées, les réductions relatives des exacerbations enregistrées dans ces deux groupes se chiffraient à 55 % (RRA : 0,45;  $p = 0,003$ ) et à 70 % (RRA : 0,3;  $p < 0,001$ ), respectivement (Figure 2).

**FIGURE 2 | Effet du benralizumab sur l'incidence annuelle des exacerbations d'asthme en fonction de la réduction de la dose de CSO**



Les effets indésirables se sont manifestés à une fréquence assez comparable dans les trois groupes. La fréquence plus élevée numériquement parlant enregistrée chez les témoins a été imputée au plus grand nombre de cas d'aggravation de l'asthme. Aucun des effets indésirables les plus courants, comme la rhinopharyngite et la bronchite, n'est survenu plus fréquemment dans les groupes traités par le benralizumab que chez les témoins.

Les données issues de cet essai « ont fait la preuve qu'il était possible de réduire le traitement d'entretien par des CSO tout en préservant la maîtrise de l'asthme », a conclu le Dr Nair.

Impossible de dire si le benralizumab se révélera plus efficace que les traitements anti-IL-5 actuels, qui inhibent cette cytokine plutôt que son récepteur. Cela dit, le Dr Nair a laissé entendre que le fait de cibler le récepteur au lieu de la cytokine pourrait offrir certains avantages tels qu'une déplétion plus prononcée des polynucléaires éosinophiles intraluminaux responsables de la réaction inflammatoire.

### Les avantages des anti-IL-5 d'un phénotype à l'autre

Il est ressorti de l'analyse des données collectées chez 464 patients atteints d'asthme grave ayant participé à un programme d'essais de phase III, intitulé BREATH, duquel sont tirées la majorité des données ayant appuyé l'homologation du reslizumab, que 146 d'entre eux (31 %) auraient également été admissibles à un traitement par l'omalizumab, l'AcM anti-IgE. Même si cette importante interconnexion n'était pas une surprise, l'analyse réalisée a posteriori a néanmoins révélé des bienfaits substantiels chez ces patients.

Dans le sous-groupe de sujets qui auraient été admissibles à un traitement par l'omalizumab, l'utilisation de l'anti-IL-5 a en effet permis d'abaisser la fréquence des exacerbations de 42 % comparativement au placebo. En outre, le reslizumab a également été relié à une amélioration de la fonction respiratoire et à une atténuation des symptômes d'asthme comme en faisaient foi le VEMS et les résultats obtenus au questionnaire en six points sur la maîtrise de l'asthme (*Asthma Control Questionnaire* [ACQ-6]).

Toujours dans ce sous-groupe, « l'efficacité du reslizumab cadrait avec celle observée dans l'ensemble du programme et confirme le gain important que ce médicament permet d'obtenir sur le plan clinique chez les patients qui seraient admissibles à un traitement par l'un ou l'autre de ces agents biologiques », a déclaré le Dr Marc Humbert, chercheur principal et Chef du Service de pneumologie de l'Hôpital Bicêtre, de Paris, en France. Il a affirmé qu'il faudra recueillir plus de données pour mieux cerner les critères de sélection qui seront utilisés chez les patients admissibles à des traitements par des agents biologiques dirigés contre l'IL-5 et l'IgE.

Au cours de l'étude MUSCA, une étude de phase III, les taux de réponse au mépolizumab étaient reliés à l'éosinophilémie de référence. L'amélioration du VEMS et du score enregistré au questionnaire ACQ en cinq points (ACQ-5), notamment, était significativement moins marquée chez les patients dont l'éosinophilémie était la plus faible au début de l'étude (moins de 150 cellules/ $\mu$ L).

« En règle générale, plus l'éosinophilémie de référence était élevée, plus les effets du traitement sur la fonction respiratoire et la maîtrise de l'asthme étaient prononcés », a souligné la Dr<sup>e</sup> Jennifer L. Trevor, Chef de la Clinique d'asthme grave de l'Université de l'Alabama, à Birmingham. Pour les besoins de cette sous-analyse des données de l'étude MUSCA, 551 patients ont été stratifiés en fonction de leur éosinophilémie de référence. Selon la Dr<sup>e</sup> Trevor, « ces données viennent confirmer l'intérêt des seuils d'éosinophilémie » lorsqu'il faut déterminer si les agents biologiques dirigés contre l'IL-5 conviennent à un patient. ●

## 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. © 2017. Tous droits réservés. The Medical Xchange<sup>MC</sup>