

## Congrès international de 2019 de l'European Respiratory Society (ERS)

### Agents biologiques et asthme difficile à traiter : de grandes séries de données tirées de la pratique clinique offrent de nouvelles perspectives

**Madrid** – Les agents biologiques sont de plus en plus acceptés dans le traitement de l'asthme grave, mais force est de constater qu'ils sont sous-utilisés. Lors du congrès international de l'ERS, il a en effet été question d'études documentant leur utilité en pratique clinique et d'une étude populationnelle faisant mention d'une sous-utilisation de ces agents comme explication d'une exposition excessive aux corticostéroïdes pour voie orale.

#### Sous-utilisation des agents biologiques

« Sur les quelque 6000 patients atteints d'asthme grave auxquels un agent biologique conviendrait, soit à peu près 1,5 % de toute la population de patients asthmatiques, moins de la moitié en reçoit un », a rapporté la D<sup>re</sup> Katrien Eger, du Centre médical de l'Université d'Amsterdam, aux Pays-Bas.

*Moins de la moitié des patients atteints d'asthme grave auxquels un agent biologique conviendrait [parce qu'ils ont besoin de corticostéroïdes pour voie orale malgré un traitement optimal en première intention], en reçoivent un.*

Ces chiffres ont été extrapolés de la population de patients asthmatiques des Pays-Bas, mais la sous-utilisation des agents biologiques pourrait être encore pire dans d'autres pays. Même si 15 années ont passé depuis l'homologation de l'omalizumab, le premier agent biologique visant à réduire les exacerbations dans les cas d'asthme non maîtrisé en dépit de doses fortes de corticostéroïdes pour inhalation (CSI) et d'un deuxième agent de fond, beaucoup de médecins n'offrent toujours pas ces agents à leurs patients alors qu'il y a lieu de le faire.

#### Aux Pays-Bas, rien ne fait obstacle à l'emploi des agents biologiques

Expliquant que ces agents restent sous-utilisés malgré l'absence totale d'obstacle, la D<sup>re</sup> Eger a déclaré : « Aux Pays-Bas, l'accès aux soins de santé est excellent et tous les patients qui en ont besoin peuvent en obtenir ».

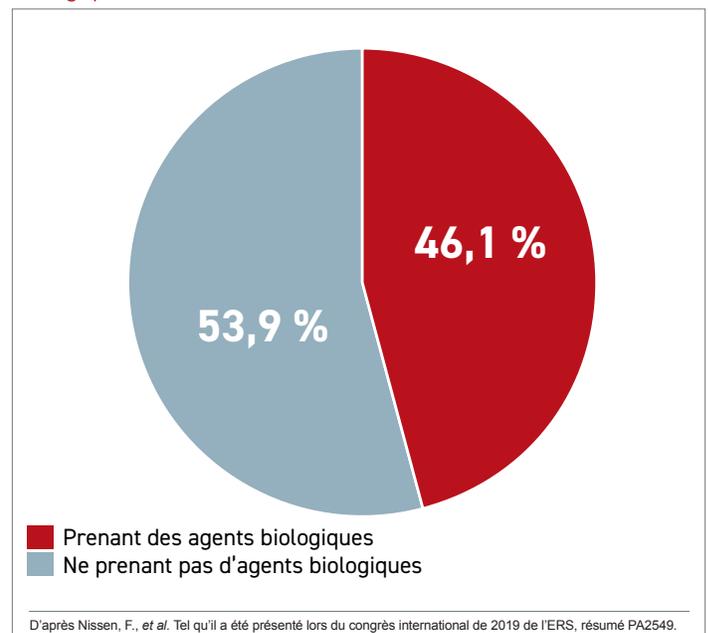
Selon l'étude néerlandaise effectuée à partir d'une base de données pharmaceutique, 29 % des patients utilisant de fortes doses de CSI prenaient aussi des doses nocives de corticostéroïdes par voie orale, soit une dose cumulative annuelle fixée à 420 mg ou plus, ou un équivalent prednisone. Or l'exposition annuelle médiane de ce groupe s'élevait à 750 mg.

Une analyse subséquente a révélé que 78 % des patients exposés à de telles doses nocives ne respectaient pas la prescription de leur médecin pour leur CSI ou n'utilisaient pas leur inhalateur correctement. Cela dit, les données ont aussi montré que sur les 21,9 % de patients qui respectaient leur traitement, mais dont l'asthme n'était toujours pas maîtrisé, seulement 46,1 % prenaient des agents biologiques, qui sont pourtant indiqués en pareil cas, notamment en raison de leur effet d'épargne stéroïdien, selon la D<sup>re</sup> Eger (figure 1).

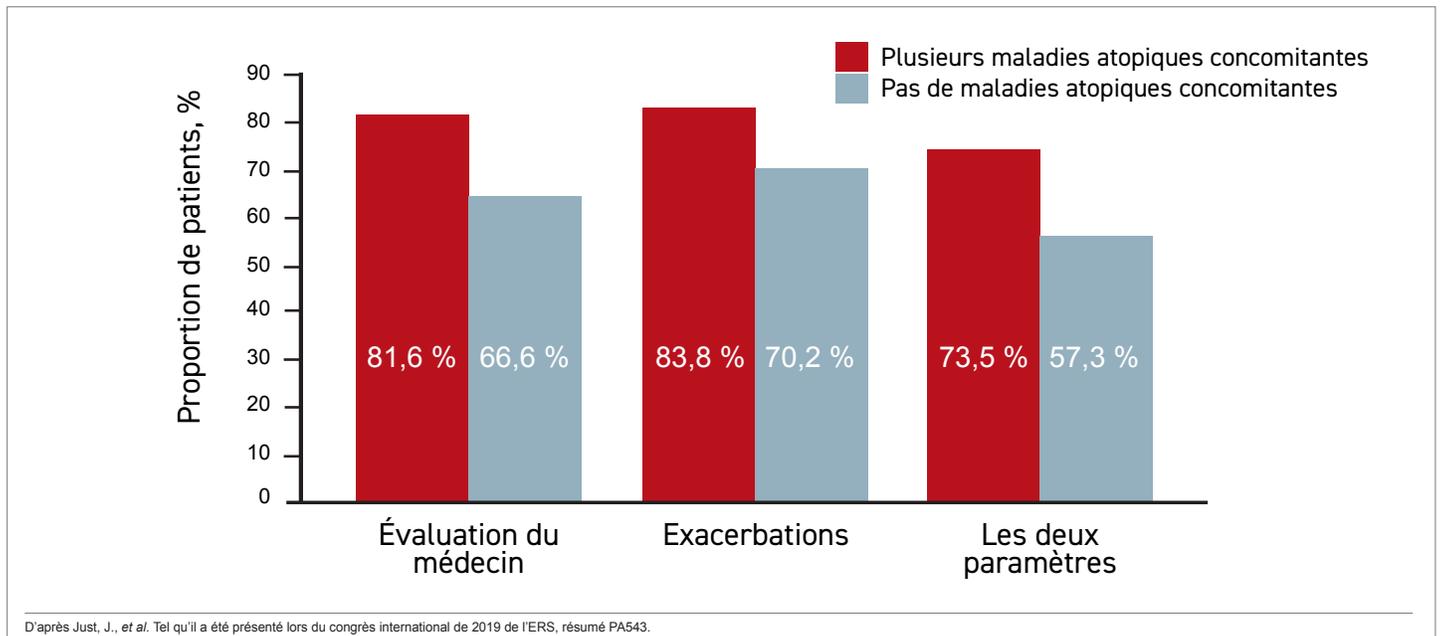
#### La corticodépendance, une avenue pour les agents biologiques

La D<sup>re</sup> Eger croit qu'en laissant les agents biologiques de côté, les cliniciens ratent une bonne occasion d'abaisser le risque auquel sont exposés leurs patients. Au lieu d'être

**FIGURE 1** | Proportion de patients prenant des agents biologiques à bon escient



**FIGURE 2 |** Gain substantiel avec l'omalizumab en présence ou non de plusieurs maladies atopiques concomitantes; taux de réponse



réservés aux cas les plus difficiles, elle considère qu'ils devraient plutôt être employés avant que les patients ne soient victimes de complications générales, telles qu'une insuffisance surrénalienne et une perte osseuse, qui se déclarent lorsque l'exposition cumulative à vie dépasse l'équivalent d'une dose de 500 mg de prednisone.

*Nous avons confirmé l'efficacité de l'omalizumab dans les cas d'asthme allergique graves sans égard au taux de granulocytes éosinophiles.*

La sous-utilisation des agents biologiques persiste même si des données probantes de niveau 1 ont confirmé leur efficacité et leur bonne tolérabilité. Pour ce qui est de l'omalizumab, ces données ont été jumelées lors du congrès international de 2019 de

l'ERS à une série d'études menées en pratique clinique qui ont corroboré les avantages observés pendant les essais déterminants, tels qu'une baisse du risque d'exacerbations, mais aussi une amélioration considérable de la qualité de vie (QdV). Aucune étude comparative à répartition aléatoire de grande envergure n'a été menée avec les agents biologiques, qui comprennent maintenant des anti IL 5 tels que le mépolizumab et le benralizumab, et un anticorps monoclonal anti-IL-4, le dupilumab, mais nous savons que l'éosinophilie n'est pas une condition préalable à l'efficacité de l'omalizumab.

« Nous avons confirmé [l'an passé] l'efficacité de l'omalizumab dans les cas d'asthme allergique graves sans égard au taux de granulocytes éosinophiles », a rapporté la D<sup>re</sup> Jocelyne Just, Professeure de pneumologie, au Service d'immunologie pédiatrique de l'Hôpital Trousseau, à Paris, en France. Partant de l'article publié sur l'étude STELLAIR (HUMBERT, M., et al. *Eur Respir J* 2018;51:1702523), elle a parlé de nouvelles données tirées de cette étude aux participants au congrès international de 2019 de l'ERS.

### Une efficacité observée pour tous les phénotypes allergiques

À l'instar des premiers résultats de l'étude STELLAIR, la nouvelle analyse a confirmé que l'omalizumab est efficace, peu importe le phénotype d'asthme allergique grave. L'efficacité de l'omalizumab y a été évaluée chez des patients atteints de plus, ou de moins, de deux (> 2 ou < 2) maladies atopiques concomitantes telles que l'eczéma atopique, des allergies alimentaires, d'autres formes de sensibilisation allergique ou une rhinite allergique. Les patients exempts de telles maladies concomitantes y ont aussi bénéficié d'une amélioration de leur état confirmée par leur médecin et d'une meilleure protection contre les exacerbations.

« Les patients atteints de plus de deux maladies atopiques concomitantes ont mieux réagi à l'omalizumab que ceux qui en étaient indemnes, mais ils ont tous bénéficié du traitement », a affirmé la D<sup>re</sup> Just.

La présence de plusieurs maladies atopiques concomitantes signe un important phénotype de type 2, soit un asthme inflammatoire, contre lequel les agents biologiques sont indiqués. L'effectif de l'étude STELLAIR était composé de 872 enfants et adultes atteints d'asthme allergique grave. Or 47,5 % des jeunes de 6 à 17 ans correspondaient à cette description comparativement à seulement 13,9 % des sujets de 18 ans ou plus. Par ailleurs, cette nouvelle sous-analyse de l'étude STELLAIR corrobore la polyvalence de l'omalizumab et l'inutilité de tenir compte des biomarqueurs, comme une hyperéosinophilie, dans la sélection des patients.

### Des gains sont observés en l'absence de maladies atopiques concomitantes

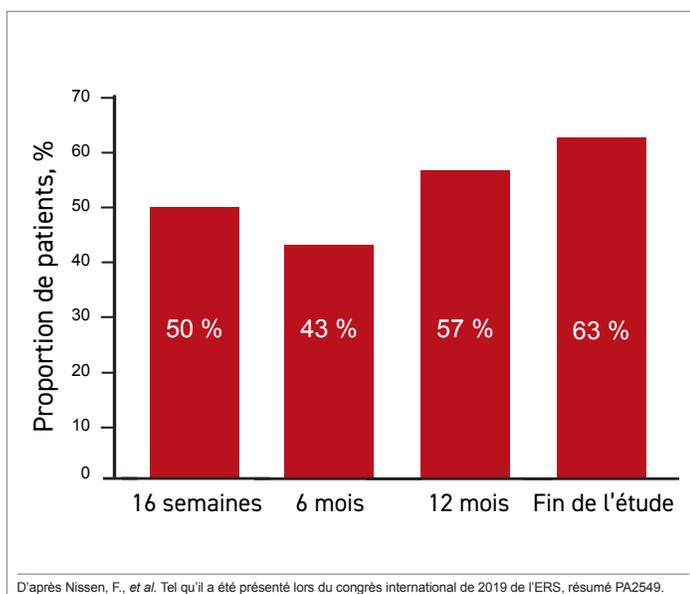
Les chercheurs de l'étude STELLAIR considéraient qu'il y avait gain en présence d'une réduction du risque d'exacerbations de 40 % ou d'une amélioration significative de l'évaluation du médecin consignée sur le questionnaire GETE (*Global*

Evaluation of Treatment Effectiveness), ou les deux. Le taux de réponse enregistré chez les patients atteints de plusieurs de ces maladies s'élevait à 81,6 % selon cette évaluation, à 83,8 % d'après la baisse des exacerbations et à 73,5 % pour ces deux critères. Quant aux patients qui en étaient indemnes, ces taux se chiffraient à 66,6 %, à 70,2 % et à 57,3 % (figure 2).

De nouveaux renseignements importants ont été tirés des données publiées précédemment qui montraient l'efficacité de l'omalizumab chez les patients affichant des taux de granulocytes éosinophiles bas ou élevés, stratifiés en fonction d'une valeur de 300 cellules/ $\mu$ L ou plus. Il a été démontré que l'activité des agents anti-IL-5 est tributaire d'un taux élevé de ces cellules dans le sang, ce qui en fait un biomarqueur utile pour la sélection des patients. Les essais déterminants sur l'omalizumab, qui est offert au Canada depuis 2005, ont été menés avant l'arrivée des anticorps monoclonaux anti-IL-5 et que l'accent soit mis sur les granulocytes éosinophiles en tant qu'indicateurs cliniques signant un certain type d'asthme inflammatoire. Or l'étude STELLAIR a révélé que le taux de granulocytes éosinophiles n'est pas un bon critère pour repérer les patients susceptibles d'être traités par l'omalizumab.

La vaste expérience clinique acquise avec l'omalizumab a permis de collecter une multitude de données et d'en vérifier concrètement l'intérêt pour les soins courants. Lors du congrès international de 2019 de l'ERS, des études indépendantes en ont non seulement confirmé l'efficacité contre l'asthme allergique grave au vu de paramètres d'évaluation objectifs d'importance clinique, tels que la réduction de l'exposition aux corticostéroïdes à prise orale et la protection contre les exacerbations, mais ont aussi fait systématiquement ressortir des améliorations de la QdV, un paramètre majeur quand il est question d'une maladie chronique. Les données relatives à la QdV justifient de façon particulièrement convaincante l'utilisation de ce traitement pour prévenir la corticodépendance au lieu de la traiter.

**FIGURE 3 |** Patients traités par l'omalizumab ayant réduit de 20 % leur utilisation de corticostéroïdes pour voie orale



### Données extraites d'une méta-analyse de 85 études

Des données tirées d'une méta-analyse de 85 études d'observation et de registres, collectées entre 2005 et la fin de 2018, ont servi de point de départ à deux évaluations, soit celle de l'effet de l'omalizumab sur l'utilisation de corticostéroïdes à prise orale en situation d'exacerbations et celle de la variation de la QdV. Les données tirées de bon nombre des études prises en compte dans la méta-analyse s'étendaient sur 12 mois au moins; elles étaient donc dotées d'une pertinence clinique dont les essais à répartition aléatoire de plus courte durée sont dénués.

Les 85 études ont été extraites de plus de 2000 publications. Ont été retenues celles qui comptaient des sujets âgés de 6 ans ou plus atteints d'asthme allergique grave et persistant, et pour lesquels les chercheurs disposaient de données cliniques remontant à 12 mois au moins avant le début de leur traitement par l'omalizumab. Elles devaient aussi avoir servi à recueillir des données sur au moins un des paramètres suivants : exposition aux corticostéroïdes à prise orale, taux d'exacerbations, résultats au questionnaire GETE rempli par le médecin, maîtrise des symptômes d'asthme mesurée au moyen du questionnaire ACT (*Asthma Control Test*), fonction respiratoire et QdV évaluée à l'aide du questionnaire AQLQ (*Asthma Quality-of-Life Questionnaire*). Les mesures prises une fois le traitement par l'omalizumab amorcé ont été comparées à celles recueillies pendant les 12 mois précédents afin de calculer leur variation.

Il est ressorti de l'évaluation de l'effet de l'omalizumab sur l'emploi des corticostéroïdes à prise orale que cet effet était significatif à la 16<sup>e</sup> semaine, au 12<sup>e</sup> mois et à la fin de l'étude comparativement aux 12 mois ayant précédé le début du traitement ( $p < 0,001$  pour toutes les comparaisons). Des réductions de dose d'au moins 20 % ont été notées chez 50 % des patients à 16 semaines, 43 % à 6 mois, 57 % à 12 mois et 63 % à la fin de l'étude (figure 3).

### Les réductions des doses de stéroïdes toujours présentes à 1 an

«Le traitement par l'omalizumab a été relié à une baisse moyenne de la dose quotidienne de corticostéroïdes à prise orale de 6,64 mg, de 5,45 mg et de 14,08 mg à 16 semaines, à 12 mois et à la fin de l'étude», a déclaré le Dr Marc Humbert, Professeur de pneumologie, à l'Université de Paris-Sud, en France.

Cette baisse de l'exposition aux corticostéroïdes pour voie orale s'est accompagnée de réductions du taux d'exacerbations d'asthme grave, ce qui laisse entrevoir une amélioration légèrement plus prononcée durant la période de traitement. À preuve, comparativement à la période ayant précédé le début du traitement par l'omalizumab, le nombre moyen d'exacerbations d'asthme grave était plus faible de 2,13 à 16 semaines, de 2,75 à 12 mois et de 3,28 à la fin de l'étude ( $p < 0,001$  pour toutes les comparaisons).

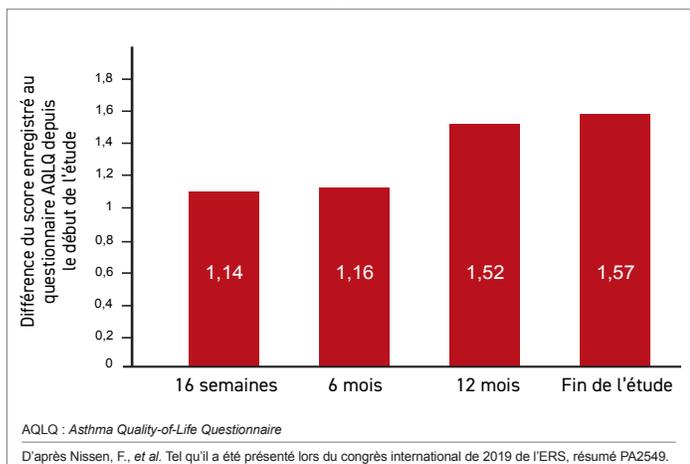
La deuxième évaluation de cette même série d'études a essentiellement porté sur la maîtrise de l'asthme et la QdV. Comme ce fut le cas lors des essais comparatifs, les scores obtenus au questionnaire ACT se sont significativement améliorés entre le début et la 16<sup>e</sup> semaine, le 6<sup>e</sup> mois, le 12<sup>e</sup> mois et la fin de l'étude ( $p < 0,01$  pour toutes les comparaisons). La proportion de patients classés parmi ceux ayant obtenu une bonne ou une excellente réponse d'après le questionnaire GETE rempli par le médecin s'élevait à 77 % à 16 semaines, à 76 % à 6 mois et à 82 % à 12 mois, selon le Dr Peter Gibson, du Centre de recherche prioritaire sur l'asthme et les pneumopathies, de l'Université de Newcastle, en Australie.

### 91 % des patients ont connu une amélioration de leur QdV

Co-auteur avec le Dr Humbert des deux évaluations menées à partir de la méta-analyse de 85 études, le Dr Gibson a affirmé que le vécu des patients a fait écho à ces améliorations cliniques. Il a ajouté : « À la fin de l'étude, 91 % des patients avaient connu une amélioration cliniquement significative de leur score au questionnaire AQLQ, soit une hausse minimale de 0,5 point ». En fait, les différences moyennes enregistrées par rapport au début de l'étude se chiffraient à 1,14, à 1,16, à 1,52 et à 1,57 à 16 semaines, à 6 mois, à 12 mois et à la fin de l'étude ( $p < 0,01$  pour toutes les comparaisons) (figure 4).

Les agents biologiques sont indiqués dans les cas persistants d'asthme allergique dans laquelle intervient une inflammation de type 2, mais ils jouent un rôle différent selon le phénotype en présence. Les anticorps monoclonaux anti-IL-5 sont recommandés pour le phénotype hyperéosinophilique normalement reconnu au moyen du taux de granulocytes éosinophiles. Le dupilumab,

**FIGURE 4 | 91 % des patients ont obtenu une amélioration significative sur le plan clinique de leur score au questionnaire AQLQ (hausse minimale de 0,5 point)**



un anticorps monoclonal anti-IL-4 homologué récemment, est indiqué contre le phénotype hyperéosinophilique ou contre l'asthme corticodépendant. L'omalizumab est indiqué dans les cas modérés ou graves

À la fin de l'étude, 91 % des patients avaient connu une amélioration cliniquement significative de leur score au questionnaire AQLQ.

d'asthme allergique confirmé par un résultat positif à un test cutané ou au vu d'une hyperréactivité à des allergènes aéroportés apériodiques. Cela dit, une série de données issues d'une étude de la pratique clinique en Espagne, intitulée FENOMA, va à l'encontre de cette restriction.

### Taux de réponse dans les cas d'asthme non allergique

L'examen des dossiers médicaux de 345 patients atteints d'asthme traité par l'omalizumab a révélé que, comparativement à ce qui avait été observé chez les patients aux prises avec un asthme allergique, les taux d'exacerbation avaient aussi baissé par rapport aux valeurs préthérapeutiques (-5,6 vs -10,0) et la fonction respiratoire s'était également améliorée d'après le VEMS mesuré (+16,5 % vs +14,0 %) chez les 80 patients (23,2 %) ayant obtenu un résultat négatif au test cutané. Selon le Dr A. Mardones Charroalade, de l'Hôpital universitaire Basurto, de Bilbao, en Espagne, ces données portent à croire que l'omalizumab est efficace « même si aucun mécanisme allergique sous-jacent n'a pu être confirmé ».

Cela ne signifie pas que l'omalizumab est efficace chez les patients atteints d'asthme grave peu importe leur phénotype, mais plutôt qu'il permet d'obtenir des gains chez un large éventail de patients aux prises avec un asthme inflammatoire qui n'est pas maîtrisé au moyen des traitements de première intention classiques.

### Conclusion

Les agents biologiques jouent un rôle majeur pour la faible proportion, quoiqu'importante, de patients dont les symptômes ne sont pas maîtrisés de façon satisfaisante à l'aide des médicaments utilisés en première intention. Compte tenu de l'abondance de données prouvant leur efficacité et leur innocuité, il est surprenant de constater qu'ils soient encore sous-utilisés chez les patients surexposés aux corticostéroïdes à prise orale. Les nouvelles données présentées dans ce rapport montrent que l'omalizumab, le premier agent de cette classe à avoir été homologué, fait preuve d'efficacité contre les phénotypes allergiques indépendamment de la concentration de granulocytes éosinophiles. Quant à la durabilité de la maîtrise de la maladie, les améliorations soutenues de la QdV obtenues sur au moins 12 mois confirment qu'il a un effet clinique conséquent. •

## 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. © 2019. Tous droits réservés. The Medical Xchange MD