

Semaine des maladies du rein de 2019 de l'American Society of Nephrology (ASN)

Un nouvel agent contre l'anémie, promesse d'un arsenal thérapeutique plus riche dans les cas de néphropathie chronique

Washington, DC – Selon des études internationales de phase III, le premier agent d'une nouvelle classe d'inhibiteurs des prolyl hydroxylases régulant le facteur inductible par l'hypoxie (HIF) serait sur le point de modifier la séquence des traitements opposés à l'anémie chez les patients dialysés ou atteints de néphropathie chronique (NC). Si trois de ces études étaient contrôlées par placebo, quatre autres visaient à comparer cet agent à un agent stimulant l'érythropoïèse (ASE). Or l'agent expérimental a entraîné une plus forte hausse de l'hémoglobininémie moyenne que l'ASE et les sujets qui le recevaient ont eu moins besoin de fer administré par voie intraveineuse (i.v.).

Aucune hausse du risque d'incidents cardiovasculaires (CV)

Plusieurs inhibiteurs des prolyl hydroxylases régulant l'HIF sont en cours de développement, mais le roxadustat à prise orale est le premier pour lequel les essais internationaux de phase III avec agent actif et placebo sont terminés. Conclusion : cet agent est révolutionnaire. Selon les analyses groupées de l'innocuité CV, il n'a pas haussé le risque d'incidents cardiovasculaires majeurs (ICVM), d'ICVM+ ni de décès toutes causes confondues chez des patients dialysés ou non comparativement à l'époétine alfa et au placebo, respectivement. Les baisses relatives marquées des taux d'hepcidine et de ferritine obtenus au départ corroborent les autres données probantes voulant que cet agent soutienne les réactions physiologiques fondamentales à l'hypoxie.

L'étude HIMALAYAS et les patients nouvellement dialysés

Il ressort de l'étude de non-infériorité HIMALAYAS que «le roxadustat n'était pas seulement non inférieur à l'époétine alfa pour ce qui est du paramètre d'évaluation principal, soit la variation

Le roxadustat n'était pas seulement non inférieur à l'époétine alfa pour ce qui est du paramètre d'évaluation principal, soit la variation de l'hémoglobininémie, il lui était même supérieur.

de l'hémoglobininémie, il lui était même supérieur», a rapporté le chercheur principal, le Dr Robert Provenzano, Directeur des Services de dialyse aiguë, de l'Hôpital et du Centre médical St-John, de Détroit, au Michigan.

Dans cet essai, 1043 patients anémiques traités par dialyse depuis 2 semaines à 4 mois au maximum pour une insuffisance rénale au stade ultime [URSI] ont été répartis aléatoirement. Le paramètre d'évaluation principal de non-infériorité utilisé aux États-Unis et en Europe était différent, soit la variation de l'hémoglobininémie entre les 28^e et 52^e semaines par rapport au début de

l'étude et la proportion de sujets dont l'hémoglobininémie répondait au traitement lors de deux mesures consécutives prises pendant les 24 premières semaines.

Aux États-Unis, l'avantage noté pour le roxadustat excédait la marge de non-infériorité fixée, ce qui a mené à conclure à sa supériorité, celle-ci étant statistiquement significative ($p = 0,0005$) (Figure 1). En Europe, le roxadustat s'est montré non inférieur à l'ASE (88,2 % vs 84,4 %).

Les ASE stimulent la production d'érythrocytes par la moelle osseuse, alors que les inhibiteurs des prolyl hydroxylases régulant l'HIF stimulent l'activité transcriptionnelle sous la médiation de HIF. En inhibant les prolyl hydroxylases, des enzymes qui préparent HIF- α à la dégradation, ces

FIGURE 1 | Étude HIMALAYAS : variation entre l'hémoglobininémie de référence et l'hémoglobininémie moyenne enregistrée de la 28^e à la 52^e semaine

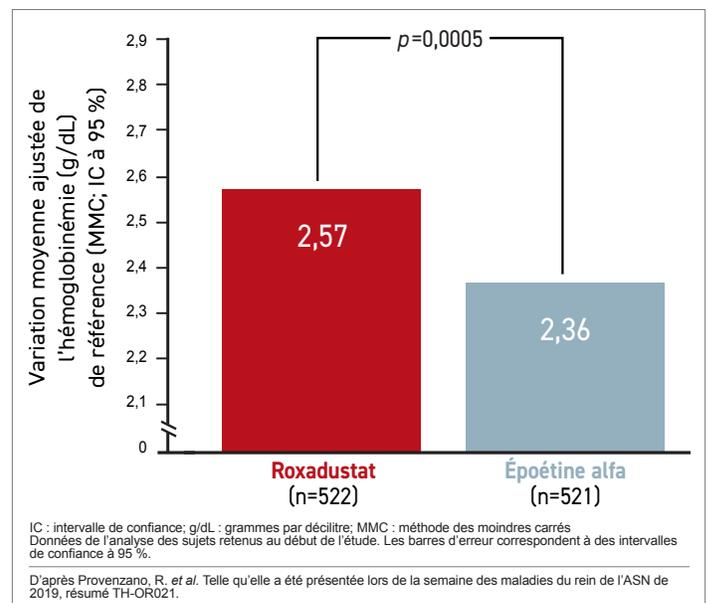
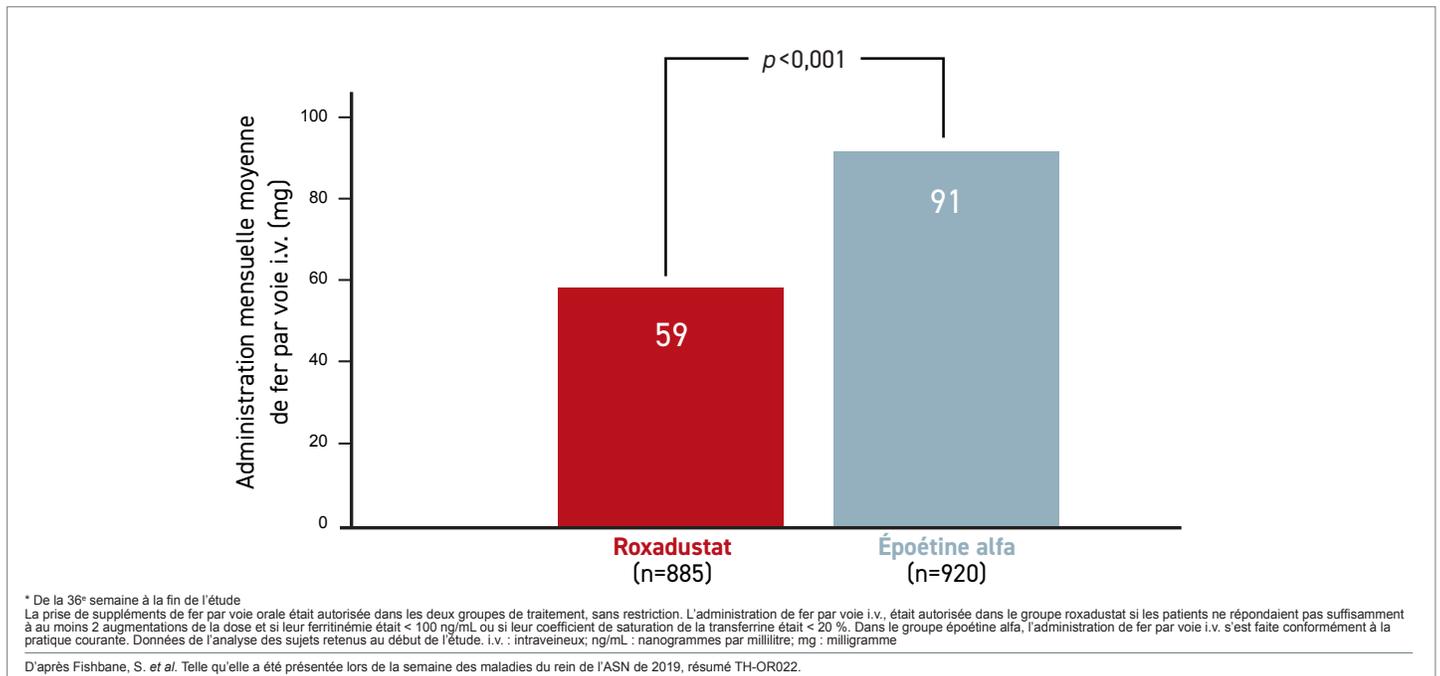


FIGURE 2 | Étude ROCKIES : administration mensuelle moyenne de fer par voie i.v. (mg)*



nouveaux agents reproduisent la réaction naturelle de l'organisme à l'hypoxie, d'où l'érythropoïèse coordonnée à la mobilisation martiale.

« Contrairement aux méthodes pharmacologiques, cette méthode de traitement de l'anémie repose essentiellement sur la physiologie », a expliqué le Dr Provenzano, en citant les travaux récompensés par le prix Nobel de 2019 en physiologie ou en médecine pour les avancées ayant permis à ce traitement de passer de l'expérimentation à la pratique clinique.

Suppléments de fer : il en faut moins

Lors de l'essai HIMALAYAS, le roxadustat s'est montré non inférieur à l'époétine alfa chez les patients carencés en fer et n'a pas exigé une supplémentation martiale par voie i.v. aussi importante ($p = 0,00028$).

Y ont été recrutés des patients dialysés depuis peu, c'est-à-dire qui avaient entrepris ce type de traitement depuis au moins 2 semaines, mais pas plus de 4 mois. Les autres essais de phase III sur le roxadustat visaient à évaluer son efficacité dans d'autres populations de patients. Lors d'un autre essai comparatif avec agent actif, l'essai ROCKIES, 2133 patients anémiques sous dialyse ont été affectés aléatoirement au roxadustat ou à l'époétine alfa. Ils devaient être traités par hémodialyse ou par dialyse péritonéale depuis au moins 2 semaines et la plupart d'entre eux prenaient déjà un ASE avant la répartition aléatoire.

Essai ROCKIES : hausse de l'hémoglobininémie

L'avantage du roxadustat sur l'époétine alfa a atteint le seuil

de signification statistique (0,77 vs 0,8 g/dL; $p = 0,036$) pour le paramètre principal d'évaluation soit la variation entre l'hémoglobininémie de référence et l'hémoglobininémie moyenne enregistrée de la 28^e à la 52^e semaine. Malgré une hausse du taux de protéine C-réactive (CRP), l'hémoglobininémie a augmenté davantage avec le roxadustat qu'avec l'ASE (0,80 vs 0,59; $p = 0,012$).

« Avant, il était plutôt difficile de traiter les patients atteints d'inflammation générale à l'aide d'époétine de sorte que la hausse plus forte de l'hémoglobininémie observée chez ces patients, un paramètre d'évaluation prévu au protocole, laisse entrevoir une différence dans l'effet produit », a déclaré le chercheur principal, le Dr Steven Fishbane, Chef, Division des néphropathies et de l'hypertension, Northwell Health, Manhasset, New York.

Comme ce fut le cas pendant l'essai HIMALAYAS, le groupe roxadustat a eu besoin de beaucoup moins de suppléments de fer administrés par voie i.v. chaque mois (Figure 2). Lors de l'essai ROCKIES, les autres constats donnant l'avantage au roxadustat comprenaient des baisses significatives ($p < 0,001$) du taux d'hepcidine, qui inhibe le transport du fer, et de ferritine, qui stimule le stockage du fer (Figure 3). Selon le Dr Fishbane, ces données étayaient l'hypothèse voulant que l'inhibition des prolyl hydroxylases régulant HIF favorise une réaction physiologique à l'hypoxie allant au-delà de l'érythropoïèse.

Des baisses significatives du taux d'hepcidine

« Quant au taux d'hepcidine, grande régulatrice du métabolisme du fer qui est parfois perturbée par les inhibiteurs des prolyl hydroxylases régulant HIF, nous avons noté que le roxadustat l'abaisse de façon très satisfaisante par rapport à l'époétine [ASE] qui l'a beaucoup moins réduit », a ajouté le Dr Fishbane.

Même si les données probantes indiquent que différents facteurs physiopathologiques semblent provoquer l'anémie aux premiers stades des NC plutôt qu'aux stades plus avancés ou chez les patients dialysés depuis peu plutôt

Le gain est ressorti rapidement et s'est maintenu jusqu'à la fin de l'essai.

que chez ceux ayant l'habitude de la dialyse, les gains relatifs mis au jour avec le roxadustat dans l'essai ROCKIES s'approchaient beaucoup de ceux enregistrés pendant l'essai HIMALAYAS.

«Si vous examinez l'évolution de l'hémoglobémie, vous voyez que le gain obtenu avec le roxadustat s'est manifesté tôt pendant l'essai ROCKIES et s'est maintenu jusqu'à la fin», a affirmé le Dr Fishbane.

Des données positives dans l'essai OLYMPUS aussi

Les données d'innocuité de 2781 patients anémiques non dialysés collectées lors d'un troisième essai contrôlé par placebo, l'essai OLYMPUS, ont été ajoutées à celles d'autres essais de phase III aux fins d'analyse. Un des critères d'admissibilité était une hémoglobémie inférieure à 10 g/dL.

L'écart enregistré entre le roxadustat et le placebo pour le paramètre d'évaluation principal, soit la variation entre l'hémoglobémie de référence et l'hémoglobémie moyenne enregistrée de la 28^e à la 52^e semaine, était statistiquement significatif (1,75 vs 0,40 g/dL; $p < 0,001$). La réponse au roxadustat était déjà plus marquée que celle obtenue avec le placebo deux semaines après le début de l'essai et s'est maintenue pendant toute la période de suivi qui, dans certains cas, dure depuis au moins deux ans.

De la 24^e à la 52^e semaine, le roxadustat a eu l'avantage sur le placebo pour ce qui est du laps de temps où l'hémoglobémie

se chiffrait à 10 g/dL ou plus, la différence étant statistiquement significative (82 % vs 33 %; $p < 0,001$). Si on transpose cela en rapport des risques instantanés, le roxadustat a été relié à une baisse du risque de 63 % pour le temps écoulé avant la première transfusion (RRI : 0,37; $p < 0,001$) et à une baisse de 59 % du risque relatif lié à l'administration de fer par voie i.v. comme traitement de secours (RRI : 0,41; $p < 0,001$).

Cet agent semble agir chez des patients qui avaient toujours été vus comme peu réceptifs [aux ASE].

Un avantage, indépendamment du bilan en fer

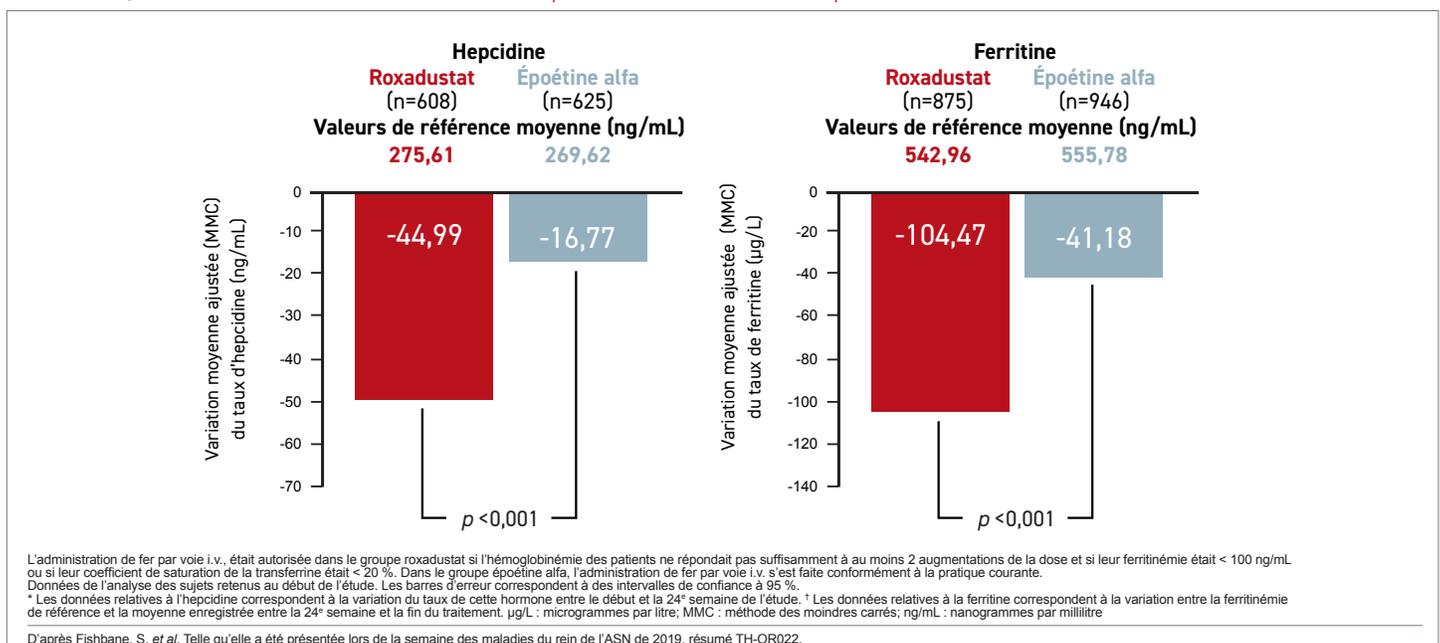
«Cet agent était efficace que le taux de fer de départ soit acceptable ou non», a précisé le Dr Fishbane, qui a aussi présenté les résultats de l'essai OLYMPUS (Figure 4). Soulignant que la hausse de l'hémoglobémie produite par le roxadustat était «exactement la même» que celle obtenue avec le placebo chez les sujets affichant un taux de CRP élevé pendant toute l'étude, il a ajouté : «Cet agent semble agir chez des patients qui avaient toujours été vus comme peu réceptifs [aux ASE]».

Selon une autre présentation du Dr Provenzano, les données issues de ces trois essais ont été intégrées à celles de trois autres essais de phase III multicentriques, dont les essais ANDES et ALPS, au cours desquels des patients atteints de NC pas encore traités par dialyse ont été affectés aléatoirement au roxadustat ou à un placebo, et l'essai SIERRAS réalisé chez des patients sous dialyse qui ont aussi trouvé le roxadustat supérieur à l'époétine alfa pour la variation de l'hémoglobémie par rapport à la valeur de référence.

Données groupées de plus de 8000 patients

Ces six essais ont permis de recueillir des données sur plus de 8000 patients anémiques, dont 4277 n'étaient pas

FIGURE 3 | Étude ROCKIES : baisse des taux d'hepcidine* et de ferritine† depuis le début de l'étude



sous dialyse (6194 années d'exposition) et 3880 l'étaient (7059 années d'exposition). Avant d'analyser le principal point d'intérêt, soit l'innocuité du roxadustat d'après ces données, le Dr Provenzano a répété que cet agent s'était montré efficace contre l'anémie dans tous ces essais et qu'il avait entre autres, réduit les besoins en traitement de secours tant chez les patients dialysés que non dialysés. Il a ajouté que le roxadustat a été relié à un déclin significativement plus lent de la fonction rénale ($p < 0,0001$) que le placebo lors des essais menés chez des patients non dialysés.

«D'après ces données, cet agent semble efficace, mais est-il sûr?», a demandé le Dr Provenzano, faisant particulièrement référence à l'innocuité CV.

La question de l'innocuité CV est critique parce que les ASE ont été reliés à un risque d'incidents CV et de thrombo-embolie veineuse (VTE) plus élevé, d'où le besoin extrêmement pressant pour une stratégie thérapeutique de rechange. Les données tirées des essais de phase III ont été groupées pour que la puissance statistique soit maximisée.

Selon les données groupées des essais contrôlés par placebo menés chez des patients non dialysés, «les courbes quasi identiques se chevauchaient presque», a affirmé le Dr Provenzano parlant des courbes tracées pour les ICVM enregistrés avec le roxadustat et le placebo. Le risque d'ICVM, d'ICVM+ et de décès toutes causes confondues chez les patients traités par cet agent était comparable à celui calculé pour le placebo. D'après les données collectées dans l'effectif sous dialyse,

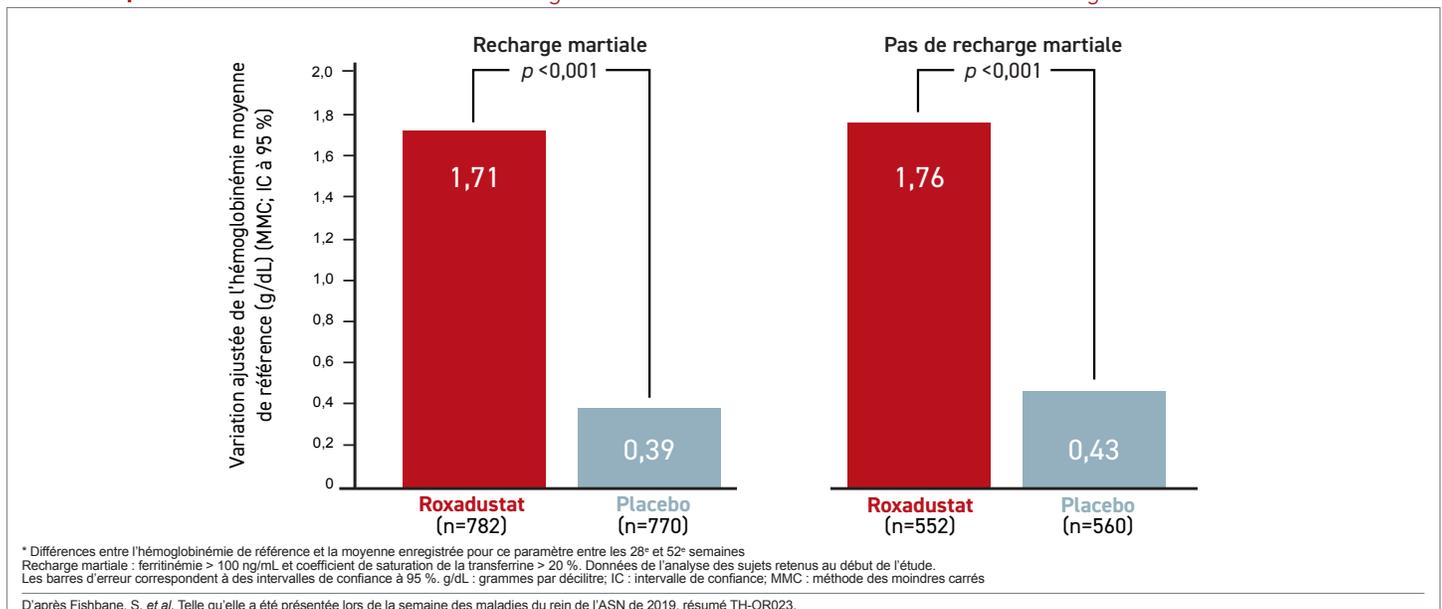
l'augmentation du risque d'ICVM et de décès toutes causes confondues était nulle et le risque d'ICVM+, plus faible qu'avec l'époétine alfa. Chez les patients dialysés depuis peu, le risque d'ICVM et d'ICVM+ chez ceux prenant du roxadustat était plus faible de 30 % et de 34 % que chez ceux recevant de l'époétine alfa, les décès toutes causes confondues ayant tendance à être moins nombreux avec le roxadustat qu'avec l'époétine alfa.

Au vu du risque accru d'incidents vasculaires avec les ASE, l'innocuité CV du roxadustat est rassurante. Cet agent a été relié à une incidence plus élevée de certains effets indésirables, tels que les céphalées et la diarrhée, mais les taux enregistrés pour les effets indésirables sérieux dans les groupes roxadustat et placebo des essais contrôlés étaient comparables, et les abandons pour cause d'effet indésirable lié au traitement ont été peu nombreux. Aucune différence significative n'est ressortie des données groupées pour ce qui est des décès.

Conclusion

Le roxadustat, le premier d'une nouvelle classe de médicaments contre l'anémie, s'est révélé plus efficace que l'époétine alfa chez les patients dialysés. Lors des essais contrôlés par placebo menés chez des patients non dialysés, les chercheurs ont établi un parallèle entre cet agent et une augmentation rapide et durable de l'hémoglobinémie. Les analyses groupées des données sur l'innocuité CV ont montré que l'emploi du roxadustat ne provoquait pas de hausse du risque d'ICVM, d'ICVM+ ou de décès toutes causes confondues chez les patients non dialysés et chez les patients dialysés par rapport au placebo et à l'époétine alfa, respectivement. •

FIGURE 4 | Étude OLYMPUS : variation de l'hémoglobinémie de référence* en fonction de la recharge martiale au début de l'étude



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