

Le Tezepelumab, une munition supplémentaire à l'arsenal thérapeutique pour l'asthme sévère mal contrôlé?

Contribution à la prise de décision clinique

Selon cet essai clinique randomisé financé par l'industrie, de bonne qualité méthodologique, le tezepelumab chez les patients avec asthme sévère mal contrôlé diminue le taux annuel d'exacerbation comparé au placebo, et ce même pour les patients ayant un décompte d'éosinophile bas tout en étant sécuritaire.

Référence de l'article

Menzies-Gow, A., Corren, J., Bourdin, A., Chupp, G., Israel, E., Wechsler, M. E., Brightling, C. E., Griffiths, J. M., Hellqvist, Å., Bowen, K., Kaur, P., Almqvist, G., Ponnarambil, S., & Colice, G. (2021). Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. *The New England journal of medicine*, 384(19), 1800–1809.

Adresse de l'article via Pubmed en hyperlien

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33979488/>

Résumé structuré

Objectifs

Déterminer l'efficacité et la sécurité du tezepelumab chez les patients adolescents et adultes atteints d'asthme sévère mal contrôlé.

Conception

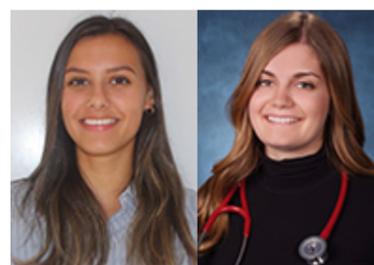
Essai clinique randomisé à double insu avec groupe témoin placebo

Contexte de soins

Étude de novembre 2017 à septembre 2020, dans 297 sites et 18 pays.

Participants

Les patients recrutés devaient être âgés de 12 à 80 ans et avoir un diagnostic d'asthme posé depuis au moins 12 mois. Ils devaient également avoir reçu une dose moyenne à élevée de corticostéroïde inhalé (CSI) (dose quotidienne de propionate de fluticasone ≥ 500 μg ou équivalente) pour un minimum de 12 mois ainsi qu'un autre médicament de contrôle (LABA, LTRA, théophylline, LAMA, cromones), avec ou sans corticostéroïde oral, pour au moins 3 mois avant la première visite.



[Camille Lachance](#), R1 Médecine Interne

[Maude Vermette](#), R1 Médecine Interne

Discipline médicale et milieu de formation :

Résidentes du Tronc commun de Médecine Interne, Université Laval

Révisé par :

Andréanne Gagné, R4 en anatomopathologie

D^r Michel Cauchon

À la spirométrie, les patients devaient présenter un VEMS matinal pré-bronchodilatateur en bas de 80% de la valeur prédictive normale (<90% pour les patients de 12 à 17 ans) ainsi qu'une réversibilité du VEMS égale ou supérieure à 12% et 200 ml.

La survenue d'au moins 2 exacerbations était nécessaire, définies comme une augmentation des symptômes d'asthme menant à une hospitalisation, une visite à l'urgence nécessitant des corticostéroïdes ou la nécessité d'utiliser des corticostéroïdes oraux pour ≥ 3 jours consécutifs, dans les 12 mois avant la première visite.

Les patients ayant été traités avec un agent biologique pouvaient être inclus si la dernière dose avait été reçue depuis au moins 4 mois ou 5 demi-vies.

Les patients atteints d'une autre maladie pulmonaire significative ou d'une condition médicale instable ont été exclus de même que les patients ayant une histoire de cancer récent, de tabagisme actif ou d'antécédent tabagique important ou récent, d'abus de substances, de chirurgie récente ou de VIH.

Interventions

2420 patients ont été recrutés et 1061 ont été randomisés dans un rapport 1:1.

529 ont été assignés au groupe recevant le tezepelumab et 532 au groupe placebo.

Une stratification des participants selon la situation géographique et l'âge (adolescents versus adultes) a été réalisée. Pour assurer une distribution adéquate, on visait une répartition de la population selon trois critères définis ainsi :

- Environ 20% devait recevoir une dose moyenne de CSI (dose quotidienne de propionate de fluticasone de 440-500 μg ou équivalente) ainsi qu'au moins un autre médicament de contrôle dans les trois mois précédents
- Environ 40% devait avoir présenté au moins trois exacerbations dans les douze mois précédents
- Environ 50% devait avoir un décompte d'éosinophiles sériques d'au moins 300 par microlitre.

Le taux d'éosinophiles sériques, la FeNO, le taux d'IgE sériques, l'âge, la région géographique, la dose de corticostéroïde inhalé ou la prise orale de corticostéroïdes et l'âge du début de l'asthme ont été pris en considération pour la répartition égale entre les deux groupes.

Les patients recevaient une dose sous-cutanée de tezepelumab (210 mg) ou de placebo à toutes les quatre semaines pour un total de 52 semaines.

La période de suivi post-traitement était de douze semaines. Pendant toute la durée de l'étude, les patients poursuivaient leur traitement de corticostéroïde inhalé et leur médication usuelle de contrôle. Ils pouvaient également utiliser des B2-agonistes à courte action au besoin.

Critères de jugement primaires et secondaires

L'issue primaire dans cette étude était le taux d'exacerbation d'asthme sur une période de 52 semaines pour la population générale de l'étude et pour un sous-groupe de patients ayant une éosinophilie de moins de 300 cellules/ μl .

L'issue secondaire était le changement par rapport au VEMS de base pré-bronchodilatateur (avec une différence minimale cliniquement importante de 0.1 litre).

Les autres issues secondaires étaient le changement de score dans différentes échelles qualitatives de contrôle d'asthme (*ACQ-6 (Asthma Control Questionnaire-6)* score de 0 à 6, *AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire)* score de 1 à 7, *ASD (Asthma Symptom Diary)* score de 1 à 4) (avec une différence minimale cliniquement importante de 0.5 point).

Résultats

Pour l'issue primaire, le taux annuel d'exacerbation d'asthme dans le groupe tezepelumab était de 0.93 (IC 95% : 0.80-1.07) comparativement à 2.10 (IC 95% : 1.84-2.39) dans le groupe placebo (RR 0.44; IC 95% : 0.37-0.53).

Chez les patients ayant une éosinophilie de moins de 300 cellules/ μl , le taux d'exacerbation annuel était de 1.02 (IC 95% : 0.84-1.23) dans le groupe avec tezepelumab et de 1.73 (IC 95% : 1.46-2.05) dans le groupe placebo (RR 0.59; IC 95% : 0.46-0.75).

Pour les issues secondaires, à la semaine 52, le changement du VEMS pré-bronchodilatateur par rapport à la base était de 0.23 litre dans le groupe avec tezepelumab et de 0.09 litre dans le groupe placebo, soit une différence de 0.13 litre (IC 95% : 0.008-0.18).

Pour le changement de score dans les différentes échelles de contrôle d'asthme, on constate une amélioration de score moyen entre le groupe tezepelumab et le groupe témoin respectivement:

- ACQ-6 (-1.55 vs. -1.22, différence de -0.33; IC 95% : -0.46 to -0.20)

- AQLQ (1.49 vs. 1.15, différence de 0.34; IC 95% : 0.20 to 0.47)
- ASD (-0.71 vs. -0.59, différence de -0.12; IC 95% : -0.19 to -0.04)

La fréquence et le type d'effets indésirables ont été similaires dans les deux groupes.

77.1% des patients ont rapporté avoir eu un effet indésirable dans le groupe avec tezepelumab et 80.8% dans le groupe placebo.

Des effets secondaires graves sont survenus chez 9.8% et 13.7% respectivement.

Le pourcentage d'abandon a été de 6.8% (2.1% en raison d'un effet indésirable important) dans le groupe de tezepelumab et de 10.7% (3.6%) dans le groupe placebo.

L'incidence d'infections sévères et de cancer était la même dans les deux groupes, soit de 8,7% et 0.8% respectivement.

Conclusion des auteurs

Chez les patients atteints d'asthme sévère mal contrôlé, le tezepelumab diminue les exacerbations d'asthme et améliore la fonction pulmonaire ainsi que la qualité de vie.

Commentaires

Pertinence de l'étude

Jusqu'à 10% des asthmatiques auraient une maladie dite sévère², avec des symptômes parfois mal contrôlés malgré une thérapie adéquate reposant sur les corticostéroïdes inhalés à dose moyenne-élevée et autres médicaments de contrôle.

Actuellement, certains agents biologiques sont offerts dans l'arsenal thérapeutique de l'asthme sévère chez des patients présentant des caractéristiques prédéfinies. Un agent anti-IgE, l'omalizumab, est utilisé chez les patients avec asthme allergique documenté entre autres par un haut taux d'IgE sérique. Divers agents anti-interleukine 5, tel que le mepolizumab, sont quant à eux utilisés lorsqu'en présence d'une éosinophilie importante, souvent définie comme un taux d'éosinophiles sériques supérieur à 300/ μ l⁴. Finalement, le dupilumab, un agent anti-interleukine 4 qui inhibe les cytokines pro-inflammatoires de type 2, est recommandé chez les patients avec éosinophilie et/ou fraction expirée de monoxyde d'azote (FENO) augmentées⁵. Ces constatations mettent en évidence le manque d'option thérapeutique pour les patients souffrant d'asthme sévère qui ne sont pas candidats aux agents biologiques cités plus hauts, en raison d'un taux d'éosinophiles sériques inférieur à 300/ μ l par exemple, ou chez qui la réponse à ces agents reste insatisfaisante.

Critique de la méthodologie

Il s'agit d'un essai clinique randomisé de phase 3 de bonne qualité méthodologique, à double aveugle, ayant utilisé une assignation aléatoire selon un ratio 1 :1. Les deux groupes sont comparables suite à une répartition selon le taux d'éosinophiles et d'IgE, le FeNO, l'âge, la région géographique, la dose de corticostéroïde inhalé ou la prise orale de corticostéroïdes. L'âge moyen des participants est de 49.5 ans. Les hommes représentent 36.5% de la population à l'étude. 9.4 % de celle-ci prenait des corticostéroïdes oraux. Une majorité de patients inclus dans l'étude avait une éosinophilie inférieure à 300/ μ l, soit 309 patients dans chaque groupe. Il aurait cependant été intéressant de prendre en considération les comorbidités concomitantes, comme l'insuffisance cardiaque, dans la répartition des participants. De plus, avant la randomisation, les patients ont été stratifiés selon leur nombre d'exacerbations dans la dernière année (0, 1, 2, ou >2). Il aurait été pertinent de détailler davantage les participants ayant souffert de plus de 2 exacerbations (ex: 3, 4, 5, 6, >=7)

Pour obtenir une différence de 50% entre le taux annuel d'exacerbation (issue primaire) des deux groupes avec une puissance de 99%, les auteurs ont estimé avoir besoin d'un échantillon d'environ 530 patients par groupe. En prévoyant que la moitié de chaque groupe serait composée de patients avec un taux d'éosinophiles sériques inférieur à 300/ μ l, cette taille d'échantillon permettrait de démontrer une différence de 50% avec une puissance de 94% pour ce sous-groupe.

La fréquence et les modalités du suivi sont peu détaillées au sein de l'article et des annexes. Malgré tout, il semble avoir eu peu de perte au suivi, soit 5 patients dans le groupe tezepelumab et 2 dans le groupe placebo. L'analyse des résultats a été réalisée en respectant le principe d'intention de traitement.

Les résultats obtenus dans cette étude sont cliniquement et statistiquement significatifs, autant pour l'issue primaire que pour les différentes issues secondaires.

Le nombre de sujets à traiter est d'environ 85 pour éviter une exacerbation. Pour le sous-groupe de patients avec une éosinophilie inférieure à 300/ μ l, ce nombre est d'environ 140.

À noter toutefois que pour les différents scores d'évaluation de l'asthme, les changements observés n'atteignent pas la différence minimale cliniquement importante.

La courte durée de l'étude, soit 52 semaines, pourrait entre autres sous-estimer la survenue d'effets indésirables, comme une potentielle majoration du risque infectieux.

Les critères d'exclusion sont plutôt stricts en excluant les patients fumeurs et atteints d'une autre condition pulmonaire ou médicale instable.

Financement de l'étude

L'étude a été financée par AstraZeneca et Amgen, fabricants du Tezepelumab, qui ont coordonné et participé à la gestion des informations et des analyses statistiques en collaboration avec les auteurs, ayant accès aux données finales. Il est mentionné que plusieurs auteurs principaux de cette étude sont des consultants pour cette compagnie pharmaceutique.

Mise en perspective selon l'état des connaissances

Cet essai clinique randomisé de phase 3 suit l'étude de phase 2 *PATHWAY* publiée en 2017⁶. Les issues à l'étude étaient globalement les mêmes et les résultats vont dans le même sens.

L'étude *PATHWAY* a d'ailleurs été incluse dans une revue systématique et méta-analyse portant sur les différents agents biologiques (anticorps monoclonaux) utilisés dans le traitement de l'asthme⁷. La majorité des agents mentionnés dans cette revue se sont avérés être efficaces dans l'asthme sévère, mais les populations à l'étude étaient majoritairement constituées de patients avec taux d'éosinophiles sériques élevé. Aucune supériorité statistiquement significative entre les agents n'a été observée.

Références

1. Doucet M, Beaudoin C et al. Portrait québécois de l'asthme : prévalence, incidence et mortalité de 2001 à 2016. INSPQ. Juin 2020.
2. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43:343-73.
3. Chastek B, Korror S, Nagar SP, Albers F, Yancey S, Ortega H, et al. Economic burden of illness among patients with severe asthma in a managed care setting. *J Manag Care Spec Pharm*. 2016;22:848-61.
4. Investigational agents for asthma. UpToDate, Juin 2021.
5. Sanofi-Aventis. Dupilumab summary of product characteristics, 2019.
6. Corren J, Parnes JR, Wang L, et al. Tezepelumab in adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2017;377:936-946.
7. Edris et al. Monoclonal antibodies in type 2 asthma: a systematic review and network meta-analysis. *Respiratory Research* (2019) 20:179.

Avertissement:

Tous les éléments du contenu sont présentés à titre informatif et éducatif seulement et ne remplacent en rien les conseils d'un médecin. AMC Impact inc. se dégage de toute responsabilité civile ou légale découlant de toute erreur ou omission, ou de l'utilisation de tout renseignement contenu aux présentes.