

L'ÉTUDE CLINIQUE DU MOIS

L'ÉTUDE PROMISE : UNE CONFIRMATION DE L'EFFICACITÉ DU BENRALIZUMAB EN VIE RÉELLE CHEZ LES PATIENTS ASTHMATIQUES SÉVÈRES ÉOSINOPHILIQUES

LOUIS F (1), SABBE M (2), SCHLEICH F (2), PHILIPPE G (1), LOUIS R (2)

RÉSUMÉ : Le benralizumab est un anticorps monoclonal dirigé contre la sous-unité α du récepteur à l'interleukine-5. Il s'est imposé comme un traitement essentiel dans l'asthme sévère hyperéosinophilique. Nous rapportons ici les principaux résultats de l'étude PROMISE, une étude avec le benralizumab en vie réelle à la clinique de l'asthme du CHU de Liège chez 73 patients asthmatiques sévères dont le taux d'éosinophiles circulants était supérieur à 300/ μ l. Après 6 mois de traitement, le benralizumab réduit les exacerbations de 92 %, diminue la dose de maintenance des corticoïdes systémiques de 83 % et améliore significativement le contrôle de la maladie et la qualité de vie. Les effets sont stables sur une période de 18 mois. Ces effets cliniques sont associés à une déplétion sanguine et respiratoire en éosinophiles, mais pas à une réduction du taux de FeNO (fraction expirée du monoxyde d'azote). L'étude PROMISE confirme l'efficacité en vie réelle du benralizumab chez les patients asthmatiques sévères hyperéosinophiliques.

MOTS-CLÉS : *Asthme sévère - Benralizumab - Vie réelle - Éosinophiles - FeNO - Exacerbations*

THE PROMISE STUDY : CONFIRMATION OF EFFECTIVENESS OF BENRALIZUMAB IN SEVERE EOSINOPHILIC ASTHMATIC PATIENTS

SUMMARY : Benralizumab is a monoclonal antibody directed toward the α subunit of the interleukin-5 receptor. This drug has been established as a key treatment for severe hypereosinophilic asthma. Here we report results of the PROMISE study, an observational study conducted in 73 severe asthmatic patients treated at the asthma clinic of CHU Liège and whose blood eosinophil count was > 300/ μ l. After 6 months of treatment, benralizumab reduced exacerbation rate by 92 % and oral corticoid maintenance dose by 83 %, and significantly improved asthma control and quality of life. These effects were maintained over a 18-month time period. These clinical effects were associated with blood and airway depletion in eosinophils but not with a reduction in FeNO (fractional exhaled nitric oxide). The PROMISE study confirms the effectiveness of benralizumab in severe eosinophilic asthmatic patients.

KEYWORDS : *Severe asthma- Benralizumab - Real life - Eosinophils - FeNO - Exacerbations*

INTRODUCTION

Depuis l'avènement des corticoïdes inhalés dans le traitement de maintenance de la maladie asthmatique il y a plus de 30 ans (1), d'autres progrès pharmacologiques essentiels ont été enregistrés. Les biothérapies ont révolutionné le traitement de l'asthme sévère (2). Parmi les différentes classes d'anticorps monoclonaux développés pour le traitement de l'asthme sévère figure le benralizumab (Fasenra®). Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé de type IgG-1 dirigé contre la sous-unité alpha du récepteur humain de l'interleukine-5. Le récepteur à l'IL-5 se retrouve à la surface des éosinophiles et des basophiles. L'absence de fucose au sein du fragment Fc du benralizumab engendre une affinité accrue envers les récepteurs Fc γ R111. Ces derniers sont situés à la surface des cellules immunitaires effectrices, dont font partie

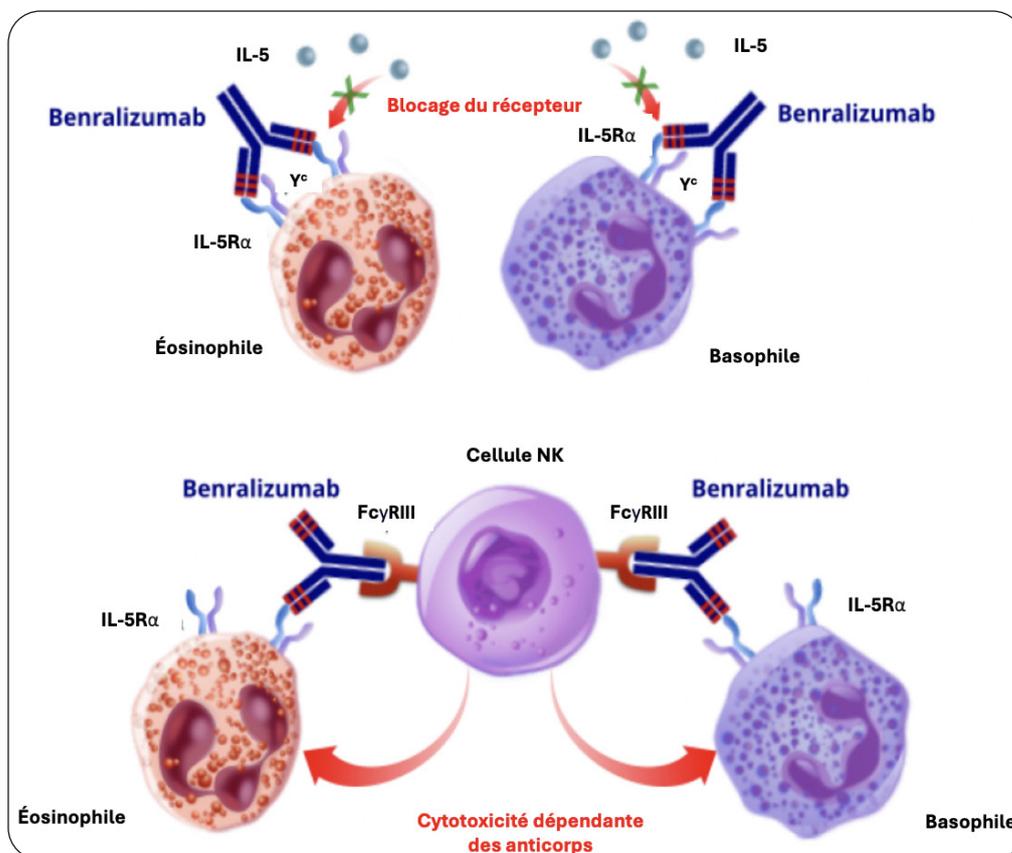
les cellules tueuses naturelles (NK). Cette affinité induit l'apoptose des éosinophiles et des basophiles par le biais d'une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps qui se trouve renforcée. Cela permet donc une réduction de l'inflammation éosinophilique (Figure 1) (3).

En pratique, cet anticorps monoclonal induit une disparition rapide des éosinophiles de la circulation et par la suite une déplétion des éosinophiles dans la moelle osseuse et les voies aériennes (5). Son efficacité dans l'asthme sévère éosinophilique a été démontrée dans de multiples essais cliniques randomisés. Par rapport à un placebo, le benralizumab réduit de 50 % le taux des exacerbations, améliore le contrôle symptomatique et la qualité de vie, augmente les débits expiratoires et, chez les patients cortico-dépendants, réduit de 75 % le recours aux corticoïdes systémiques (6). Ces effets sont d'autant plus importants que l'éosinophilie circulante est élevée, que l'asthme a débuté après l'âge de 18 ans, que le patient a une histoire de polypose nasale et qu'il a une capacité vitale forcée (CVF) sévèrement altérée (CVF < 65 % des valeurs prédites) (7, 8).

(1) Département de pharmacie, ULiège, Belgique.

(2) Service de Pneumologie, CHU Liège, Belgique.

Figure 1. Mécanisme d'action du benralizumab. Selon (4)



LES RÉSULTATS DE L'ÉTUDE PROMISE

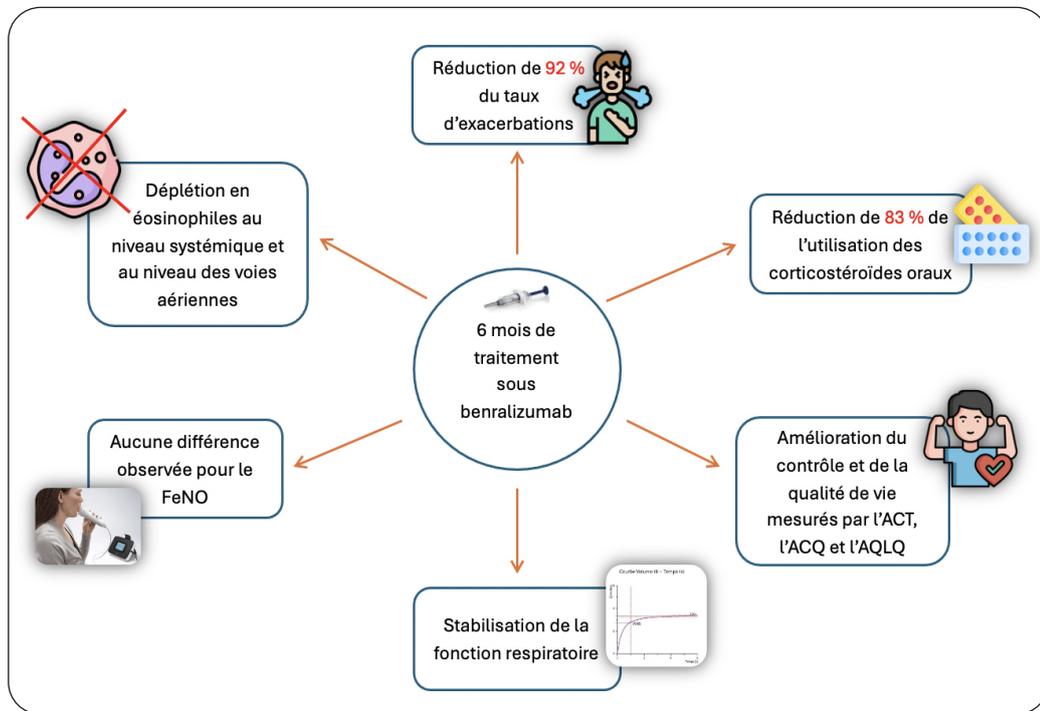
L'étude PROMISE (9) est une étude observationnelle en vie réelle qui évalue l'effet du benralizumab administré par voie sous-cutanée à la dose de 30 mg tous les 2 mois chez des patients asthmatiques sévères ayant présenté deux exacerbations au cours des 12 mois précédents et une éosinophilie circulante, démontrée au moins deux fois, supérieure à 300/ μ l, dont une mesure au moment de l'initiation du traitement, et un volume expiratoire maximal par seconde [VEMS] < 80 % (9).

Les patients ont été évalués après 6 mois et 18 mois de traitement. Les variables d'analyse étaient le taux d'exacerbations, le VEMS pré- et post-bronchodilatation, le contrôle de l'asthme mesuré par l'ACT («Asthma Control Test») et l'ACQ («Asthma Control Questionnaire»), la qualité de vie mesurée par l'AQLQ («Asthma Quality of Life Questionnaire») et les biomarqueurs dits «T2» incluant les taux d'éosinophiles dans le sang et dans les expectorations,

le taux de NO exhalé (FeNO) et le taux total d'IgE circulantes.

Les résultats, comparant l'état des patients au début et après 6 mois de traitement, ont révélé une réduction significative de 92 % du taux d'exacerbations, une diminution qui s'est maintenue tout au long de l'étude. Le traitement par benralizumab a également conduit à une réduction drastique de l'utilisation des corticostéroïdes oraux, avec une baisse de 83 % après 6 mois. Après 6 mois, 78 % des patients avaient pu arrêter les corticostéroïdes oraux, et l'ensemble des patients avait cessé ce traitement chronique à 30 mois (Figure 2).

Le benralizumab a montré des effets positifs sur le contrôle de l'asthme et la qualité de vie des patients. L'étude a révélé une augmentation de 5,2 points au test de contrôle de l'asthme (ACT) après 6 mois de traitement, avec 35 % des patients atteignant un bon contrôle de la maladie selon ce test (ACT \geq 20). Concernant le questionnaire de contrôle de l'asthme (ACQ), une diminution de 1,11 point a été observée, avec 25 % des patients obtenant un

Figure 2. Effets principaux du benralizumab chez les patients asthmatiques sévères hyperéosinophiliques

contrôle complet de l'asthme (ACQ < 1,5). La qualité de vie, évaluée à l'aide du questionnaire (AQLQ), a également montré une amélioration significative, avec une hausse de 1,04 point et 61 % des patients montrant une augmentation de l'AQLQ > 0,5 qui représente la différence minimale significative à l'échelle individuelle. La fonction pulmonaire, quant à elle, évaluée par le FEV1 («Forced Expiratory Volume») post-bronchodilatation, est restée stable au fil du temps.

En examinant les marqueurs inflammatoires, l'étude PROMISE a mis en évidence une réduction significative du taux d'éosinophiles dans les expectorations, passant de 6,3 % à 0 %. On a observé une normalisation du taux d'éosinophiles (< 3 %) chez 85 % des patients. De même, le taux d'éosinophiles sanguins a considérablement diminué, de 440 cellules/mm³ à 0 cellules/mm³. En revanche, aucune différence statistiquement significative n'a été observée concernant la FeNO.

Il est intéressant de souligner que la réduction du taux d'exacerbations, la diminution des éosinophiles dans le sang et les expectorations, ainsi que les améliorations du contrôle de l'asthme et de la qualité de vie n'ont pas montré de différences significatives entre les patients

ayant commencé le traitement avant ou pendant la pandémie COVID-19.

Dans cette étude, 81 % des patients ont bénéficié du traitement prolongé par benralizumab sur une période de 18 mois. Cependant, 14 patients (19,2 %) ont arrêté le benralizumab après 6 mois, principalement en raison d'une diminution insuffisante des exacerbations ou de la dose de corticostéroïdes oraux. Enfin, deux patients (2,74 %) ont interrompu le traitement en raison d'effets secondaires tels que des céphalées, des myalgies et de la fatigue.

Après 6 mois de traitement, 53 % des patients ont été considérés comme super-répondeurs. Ces patients présentaient initialement des taux d'éosinophiles plus élevés dans les expectorations, étaient non-fumeurs et affichaient une fréquence plus élevée de comorbidité comme la rhinosinusite chronique avec polypes nasaux.

COMPARAISON AVEC LES AUTRES ÉTUDES EN VIE RÉELLE

L'étude PROMISE confirme la remarquable efficacité en vie réelle du benralizumab chez les patients asthmatiques sévères éosinophiliques. Le taux de réduction des

exacerbations est proche de 90 % et assez comparable à celui décrit dans la large étude internationale multicentrique en vie réelle (XALOC1) (10). On observe aussi des améliorations du contrôle de l'asthme et de la qualité de vie qui atteignent le seuil de signification à l'échelle individuelle («Minimal Clinical Important Difference» : MCID = 0,5). Ces études étant dépourvues de groupe contrôle, les effets spectaculaires sur les exacerbations et les PROMS («Patient-Reported Outcomes Measures» : ACT, ACQ, AQLQ) incluent évidemment non seulement les effets pharmacologiques du médicament actif, mais aussi l'effet «placebo» et l'effet «étude» correspondant au bénéfice d'un suivi attentif dû au fait que les patients fréquentent assidument la clinique de l'asthme durant leur traitement. Nous avons préalablement montré, dans une large cohorte de patients asthmatiques, que le passage à la clinique de l'asthme améliore la qualité de vie indépendamment d'un effet pharmacologique (11). Pour ce qui concerne l'effet sur la fonction respiratoire, la valeur du VEMS s'améliore numériquement et reste stable sur une période de 18 mois, écartant ainsi tout déclin de fonction respiratoire.

Parmi les patients corticodépendants, on observe une réduction de la dose d'entretien de corticoïdes administrés par voie orale en traitement de maintenance. C'est là un effet très important au vu des effets secondaires bien connus et considérables de la corticothérapie systémique. Par ailleurs, le fait de réduire les exacerbations permet aussi de réduire la charge en corticoïdes systémiques. Il est bien démontré que la multiplicité des cures de méthylprednisolone (Medrol®) s'accompagne aussi d'effets nocifs systémiques sur le long terme (12).

Sur le plan biologique on observe une maîtrise totale de l'éosinophile sanguine avec un taux d'éosinophiles circulants à 0 chez la majorité des patients, confirmant l'extrême efficacité de cet anticorps monoclonal pour dépléter le corps en éosinophiles. Le taux des éosinophiles des expectorations diminue aussi drastiquement, même si certains patients peuvent encore conserver un faible pourcentage. Par contre, le taux de FeNO, un autre marqueur dit «T2-high» reflet de l'activation de l'épithélium bronchique, n'est pas modifié (13).

LES QUESTIONS NON RÉSOLUES

Si l'étude PROMISE apporte des confirmations sur l'efficacité du benralizumab en vie réelle sur la maîtrise des exacerbations et le

contrôle dans l'asthme sévère hyperéosinophilique, trois questions centrales restent non résolues à ce stade.

La première a trait au déclin de la fonction respiratoire. Nous observons une stabilité de la fonction respiratoire après 18 mois, mais ignorons si cette stabilité sera maintenue dans les années futures. Des études précédentes ont indiqué que le déclin de la fonction respiratoire était associé à des taux élevés d'éosinophiles combinés à ceux de neutrophiles dans les voies aériennes (14). La réduction massive du taux des éosinophiles dans les voies aériennes avec le benralizumab est, à cet égard, intéressante et pourrait laisser penser que cela empêchera le déclin de la fonction respiratoire. Néanmoins, d'autres études ont démontré qu'une valeur élevée de NO exhalé favoriserait une accélération de la chute de VEMS chez les personnes asthmatiques (15, 16). Or, l'étude PROMISE montre bien que, si le benralizumab réduit drastiquement le taux des éosinophiles dans les voies aériennes, il ne peut pas abaisser le taux de NO exhalé. Il est, dès lors, légitime de se questionner sur les conséquences fonctionnelles à long terme de la persistance d'un NO élevé chez des patients asthmatiques bien contrôlés sous benralizumab. Une étude récente suggère que les sujets asthmatiques traités et en rémission sous benralizumab voient leur VEMS diminuer de façon contemporaine à une élévation de NO s'ils cessent leur traitement de maintenance par corticoïdes inhalés (17).

La deuxième question a trait à la stratégie thérapeutique à mettre en place lorsque le traitement par benralizumab a apporté une rémission clinique chez les patients asthmatiques sévères éosinophiliques (18). Il a été démontré qu'un «step down» de la dose de corticoïdes inhalés était possible sans perte de contrôle de la maladie asthmatique (19). De plus, le passage à une prise à la demande d'une combinaison corticoïdes inhalés associés à un β 2 mimétique à longue durée d'action (LABA) ne fait pas courir un risque accru d'une perte de contrôle et de la survenue des exacerbations. Par contre, il se pourrait que la prise à la demande du corticoïde inhalé associé au LABA favorise un net déclin de la fonction respiratoire au cours du temps (17). Dès lors, une alternative consisterait à espacer davantage la dose de benralizumab sans modifier la dose de corticoïdes inhalés, mais aucune donnée de la littérature ne permet de s'orienter vers cette stratégie jusqu'à présent.

La troisième question a trait à la sécurité d'utilisation du benralizumab sur de longues périodes. Le benralizumab a la propriété d'induire, chez l'humain, un état un peu

comparable à un «eosinophil knock out». Si l'utilisation du benralizumab n'a pas montré d'effets secondaires significatifs au cours des 5 premières années d'utilisation, les conséquences à long terme devront être évaluées dans le cadre d'une surveillance rigoureuse dans les années qui suivent la mise sur le marché, comme c'est le cas pour tous les traitements biologiques d'ailleurs. Nous pouvons néanmoins déjà affirmer que l'état d'éosinopénie n'induit pas de propension aux infections (20). Au contraire, la réduction drastique des exacerbations asthmatiques, dont on sait qu'elles sont dues en bonne partie aux infections virales, suggère même que les patients sous benralizumab ont une augmentation de leur immunité. Il s'agit là d'un sujet peu étudié qui mérite une recherche approfondie du lien entre hyperéosinophilie et immunité antivirale.

CONCLUSION

L'étude PROMISE confirme l'efficacité du benralizumab en vie réelle chez les personnes asthmatiques sévères hyperéosinophiliques et génère des questions intéressantes qui demanderont un suivi attentif et rigoureux des patients traités par ce médicament sur le long terme.

BIBLIOGRAPHIE

- Louis R, Radermecker M. Médicaments anti-asthmatiques. De la pharmacologie à la clinique. *Rev Med Liege* 1991;**46**:58-81.
- Schleich F, Frix AN, Paulus V, et al. Une décennie d'avancées dans l'asthme : l'apport des biothérapies. *Rev Med Liege* 2020;**75**:350-5.
- CBIP [Internet]. [cité 18 sept 2024]. CBIP | Benralizumab. Disponible sur: https://www.cbip.be/fr/chapters/13?frag=8901217&view=pvt&vmp_group=39230
- Les AcM à usage thérapeutique (liste alphabétique par DCI) [Acthera] [Internet]. [cité 18 sept 2024]. Disponible sur: https://acthera.univ-lille.fr/co/module_Acthera_5.html
- Laviolette M, Gossage DL, Gauvreau G, et al. Effects of benralizumab on airway eosinophils in asthma with sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 2013;**132**:1086-96.e5.
- Nair P, Wenzel S, Rabe KF, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N Engl J Med* 2017;**376**:2448-58.
- Harrison TW, Chanez P, Menzella F, et al. Onset of effect and impact on health-related quality of life, exacerbation rate, lung function, and nasal polyposis symptoms for patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab (ANDHI): a randomised, controlled, phase 3b trial. *Lancet Respir Med* 2021;**9**:260-74.
- Bleecker ER, Wechsler ME, FitzGerald JM, et al. Baseline patient factors impact on the clinical efficacy of benralizumab for severe asthma. *Eur Respir J* 2018;**52**:1800936
- Schleich F, Moermans C, Seidel L, et al. Benralizumab in severe eosinophilic asthma in real life: confirmed effectiveness and contrasted effect on sputum eosinophilia versus exhaled nitric oxide fraction - PROMISE. *ERJ Open Res* 2023;**9**:00383-2023.
- Jackson DJ, Pelaia G, Emmanuel B, et al. Benralizumab in severe eosinophilic asthma by previous biologic use and key clinical subgroups: real-world XALOC-1 programme. *Eur Respir J* 2024;**64**:2301521
- Louis G, Pétré B, Schleich F, et al. Predictors of change in asthma-related quality of life: a longitudinal real-life study in adult asthmatics. *Qual Life Res* 2023;**32**:1507-20.
- Bleecker ER, Menzies-Gow AN, Price DB, et al. Systematic literature review of systemic corticosteroid use for asthma management. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;**201**:276-93.
- Heinen V, Claeys M, Louis R. Le monoxyde d'azote exhalé: un nouveau biomarqueur des pathologies respiratoires. *Rev Med Liege* 2006;**61**:37-42.
- Louis R, Schleich F. Granulocytic airway inflammation and clinical asthma outcomes. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;**203**:797-9.
- Coumou H, Westerhof GA, de Nijs SB, et al. Predictors of accelerated decline in lung function in adult-onset asthma. *Eur Respir J* 2018;**51**:1701785.
- Çolak Y, Afzal S, Marott JL, et al. Type-2 inflammation and lung function decline in chronic airway disease in the general population. *Thorax* 2024;**79**:349-58.
- Jackson DJ, Heaney LG, Humbert M, et al. Reduction of daily maintenance inhaled corticosteroids in patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab (SHAMAL): a randomised, multicentre, open-label, phase 4 study. *Lancet* 2024;**403**:271-81.
- Vervier J, Guissard F, Henket M, et al. Concept de rémission dans l'asthme sévère. *Rev Med Liege* 2024;**79**:241-7.
- Louis R, Harrison TW, Chanez P, et al. Severe asthma standard-of-care background medication reduction with benralizumab: andhi in practice substudy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2023;**11**:1759-70.e7.
- Bourdin A, Chupp G, Jackson DJ, et al. MELTEMI and COLUMBA: 5-year comparative safety analysis of benralizumab and mepolizumab. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2024;**12**:2074-83.e4.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr Louis R, Service de Pneumologie, CHU Liège, Belgique.
Email : r.louis@chuliege.be

Dualités d'intérêt : cet article a été réalisé avec le soutien financier d'AstraZeneca. Tous les textes sont et restent la responsabilité de l'auteur.

NS ID XL-4747-Revision date 10/2024-LB | Local code 1800.