

Congrès de 2015 de l'American College of Rheumatology (ACR)

Les patients qui ne réagissent pas favorablement aux inhibiteurs du TNF ont absolument besoin d'un plus grand choix d'agents biologiques

San Francisco - Si les inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (TNF) — et les autres agents biologiques qui ont suivi — ont été pour beaucoup dans la maîtrise de la polyarthrite rhumatoïde (PR) modérée ou grave, il n'en demeure pas moins que les patients dont le traitement ciblé initial échoue ont besoin de nouveaux produits. Or des données présentées lors du congrès de 2015 de l'ACR confirment que des nouveaux agents biologiques permettent aux patients atteints de PR dont la maladie évolue malgré un traitement ciblé initial de renouer avec des effets thérapeutiques positifs.

Outre les inhibiteurs du TNF, il existe maintenant des traitements ciblant l'interleukine 6 (IL 6), l'interleukine 1 (IL-1) et la voie JAK. Les agents de chacune de ces classes maîtrisent l'inflammation et les symptômes liés à la PR. Pourtant, 30 % des patients environ ne réagissent pas d'emblée aux inhibiteurs du TNF utilisés en première intention et l'effet de ces médicaments finit par s'estomper chez beaucoup d'autres, d'où la nécessité de pouvoir disposer d'options supplémentaires.

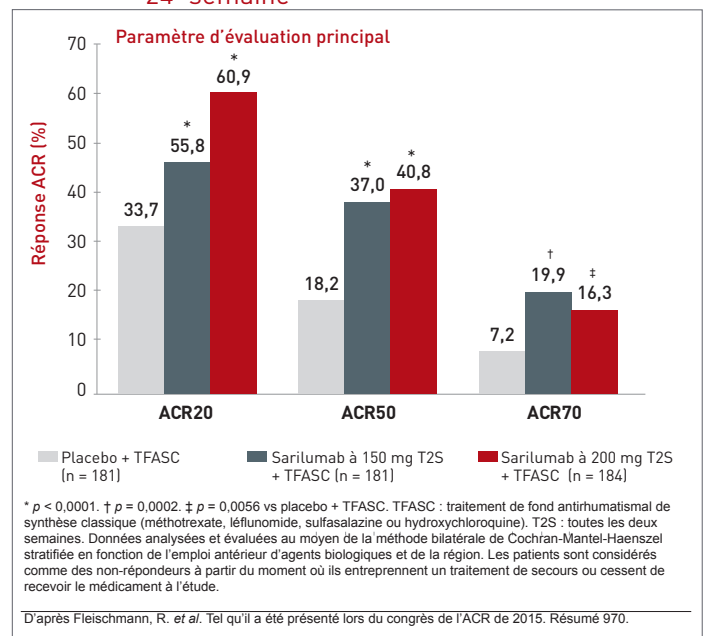
Réaction devant l'échec des inhibiteurs du TNF

Les participants au congrès de l'ACR ont pris connaissance des données actualisées d'un essai de phase III portant sur le sarilumab, un agent biologique expérimental qui cible les récepteurs de l'IL-6. « Nous avons conçu cet essai expressément pour évaluer l'efficacité de cet agent chez des patients traités en vain par au moins un anti-TNF, qui n'y réagissent plus ou qui y sont devenus intolérants », a affirmé le Dr Roy Fleischmann, du Centre médical Southwestern de l'Université du Texas, à Dallas. Au moment de leur admission à l'essai tous les patients suivaient un traitement de fond antirhumatismal non biologique, traitement qu'ils ont poursuivi pendant l'essai.

Selon le Dr Fleischmann, comparativement à un placebo jumelé à un traitement de fond antirhumatismal, les deux doses de sarilumab alliées à un tel traitement ont permis d'obtenir « une variation significative tant sur le plan clinique que statistique » de tous les paramètres de mesure évalués. Entre autres, la proportion de patients ayant obtenu un score de réponse ACR20, un des paramètres d'évaluation principaux, a pratiquement doublé. L'avantage relatif a même été plus marqué pour les paramètres plus rigoureux que sont les scores de réponse ACR50 et ACR70 (Figure 1).

Quant à l'autre paramètre d'évaluation principal, l'indice d'incapacité déterminé au moyen du questionnaire d'évaluation de l'état de santé (HAQ-DI), et aux paramètres d'évaluation secondaires présentés par le Dr Fleischmann, tels que l'indice d'activité clinique de la maladie (CDAI) et le score d'activité pathologique 28 (DAS28), les deux doses de sarilumab ont encore là eu constamment l'avantage sur le placebo. Des données issues de l'étude TARGET ont aussi démontré que le sarilumab était avantageux dans les cas d'échec thérapeutique des inhibiteurs du TNF pour ce qui est de l'amélioration relative d'un large éventail de mesures de la qualité de vie, dont les raideurs matinales mesurées sur une

FIGURE 1 | Taux de réponse ACR20, ACR50 et ACR70 à la 24^e semaine



échelle visuelle analogique, le questionnaire WPS-RA (*Work Productivity Survey-Rheumatoid Arthritis*) et le score RAID (*Rheumatoid Arthritis Impact of Disease*) et le questionnaire abrégé sur les composantes physiques (*Short Form 36 Physical Component Summary [SF-36 PCS]*) (Tableau 1).

Données détaillées d'un essai de phase III

Au cours de l'essai multinational TARGET, le critère d'admissibilité principal était une PR modérément ou intensément évolutive, des antécédents d'échec ou d'intolérance à la suite d'un traitement par au moins un anti-TNF et une concentration de protéine C-réactive (CRP) de 8 mg/L au minimum. En outre, les patients devaient suivre un traitement de fond antirhumatismal stable depuis 6 semaines ou plus avant leur recrutement à l'étude. Les 546 participants ont été répartis aléatoirement de manière à recevoir un placebo, 150 mg de sarilumab administré toutes les 2 semaines ou 200 mg de sarilumab toutes les 2 semaines également. Les grandes lignes des résultats de cette étude ont été diffusées plus tôt cette année, mais le Dr Fleishman a présenté le premier compte rendu détaillé des données concernant l'efficacité et l'innocuité de cet agent.

Cette étude tire son importance du fait qu'elle vient alimenter les données probantes selon lesquelles l'enrichissement de l'éventail thérapeutique ciblé offre de nouvelles possibilités de traitement pour la maîtrise des formes modérées ou graves de PR chez les patients qui ne réagissent pas convenablement aux inhibiteurs du TNF ou qui n'en retirent plus aucun bienfait. Le tocilizumab, le seul agent biologique ciblant les récepteurs de l'IL-6 qui soit actuellement homologué, a aussi fait preuve d'activité dans les cas d'échec des anti-TNF, mais ce n'est pas suffisant; les patients ont besoin d'autres solutions. Les agents d'une même classe thérapeutique ne sont pas interchangeables. Prenons l'exemple du sarilumab. Grâce à cet anticorps monoclonal entièrement humanisé, la probabilité que des anticorps neutralisants se forment est plus faible, mais les agents ciblant l'IL-6, tout comme ceux qui ciblent le TNF, peuvent être différents pour d'autres aspects d'importance clinique.

TABLEAU 1 | Variation de la qualité de vie liée à la santé, des résultats obtenus aux questionnaires HAQ-DI et WPS-RA, pour le score RAID et la raideur matinale entre le début et la 24^e semaine de l'essai

Issue du traitement rapportée par les patients	Placebo + TFA (n = 101)	Sarilumab à 150 mg T2S + TFA (n = 125)	Sarilumab à 200 mg T2S + TFA (n = 133)
Questionnaire SF-36 PCS Variation moyenne depuis le début de l'essai Écart des moyennes calculées selon la MMC	6,51	8,54	9,87
		3,25***	4,08***
Questionnaire HAQ-DI Variation moyenne depuis le début de l'essai Écart des moyennes calculées selon la MMC	-0,52	-0,60	-0,69
		-0,18**	-0,24***
Raideur matinale (ÉVA) Variation moyenne depuis le début de l'essai Écart des moyennes calculées selon la MMC	-25,13	-34,71	-37,91
		-10,65***	-12,14***
Score RAID Variation moyenne depuis le début de l'essai Écart des moyennes calculées selon la MMC	-2,40	-2,79	-3,24
		-0,75**	-1,01**
Questionnaire WPS-RA Valeur de p ^a		0,0004	0,0003

SF-36 PCS : questionnaire abrégé sur l'état physique (*Short Form 36 Physical Component Summary*); ÉVA : échelle visuelle analogique; RAID : *Rheumatoid Arthritis Impact of Disease*; WPS-RA : *Work Productivity Survey-Rheumatoid Arthritis*. MMC : méthode des moindres carrés. Remarque : Les variations moyennes depuis le début de l'essai et les écarts entre les moyennes calculées selon la MMC indiqués en gras correspondent à une valeur égale ou supérieure à une différence minimale jugée importante sur le plan clinique. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ pour l'écart entre les moyennes calculées selon la MMC par comparaison avec le placebo. ^a Test global visant à mesurer la variation des 8 scores obtenus au questionnaire WPS-RA depuis le début de l'essai.

D'après Strand, V. et al. Tel qu'il a été présenté lors du congrès de l'ACR de 2015. Résumé 435.

Les données d'innocuité collectées pendant l'étude TARGET sont rassurantes. Bien que le taux d'abandons motivés par des effets indésirables ait été plus élevé chez les sujets traités par le sarilumab à 200 mg (9,2 %) et à 150 mg (7,7 %) que chez les témoins (4,4 %), les effets indésirables jugés graves sont survenus avec une incidence similaire chez les témoins et les sujets ayant reçu le sarilumab à 150 mg (3,3 %) et juste

un peu plus élevée chez ceux traités par la dose de 200 mg (5,4 %). Aucun sujet n'est décédé. Les effets indésirables qui se sont produits le plus souvent pendant le traitement par le sarilumab ont été les suivants : infection, neutropénie et hausse des concentrations d'alanine aminotransférase. De l'avis du Dr Fleischman, l'activité plus intense de la dose la plus élevée justifie probablement l'exposition des patients à cette légère augmentation du risque d'effet indésirable.

Rapport entre les bienfaits de la dose la plus élevée et les risques qu'elle comporte

« J'opterais pour la dose de 200 mg alliée au méthotrexate. Si le patient éprouve un effet indésirable, il sera toujours temps d'abaisser la dose à 150 mg. Je crois que les bienfaits du traitement l'emportent sur les risques », a ajouté le Dr Fleischman.

Les médicaments biologiques agissent directement sur les principaux mécanismes qui entrent en jeu dans les signaux responsables de la PR et des autres maladies auto-immunes qui se caractérisent par de l'inflammation. Même si les inhibiteurs du TNF ont fait la preuve que les traitements ciblés permettent de maîtriser la maladie en entraînant la régulation négative des cytokines, l'intérêt de l'IL-6 comme cible importante pour la maîtrise de l'inflammation ne fait maintenant plus de doute. De nouvelles données présentées lors du congrès de l'ACR de 2015 sont venues corroborer les résultats déjà connus de l'essai de phase III intitulé SARIL-RA-MOBILITY, au cours duquel des patients ayant obtenu un effet insatisfaisant avec le méthotrexate ont été répartis aléatoirement de façon à recevoir du sarilumab ou un placebo. La nette supériorité du sarilumab pour ce qui était des paramètres d'évaluation principaux a catalysé la mise au point de cette molécule.

Toujours pendant le congrès, le professeur Maxime Dougados, de l'Université Paris Descartes, en France, a parlé des bienfaits du sarilumab objectifs dans le cadre de l'essai SARIL-RA-MOBILITY sous l'angle des marqueurs de l'inflammation. Il a précisé que dans l'ensemble, les résultats obtenus cadrent avec les effets cliniques observés.

« L'inhibition des signaux de l'IL-6 à l'aide du sarilumab a été reliée à des variations des paramètres associés à l'inflammation chronique, notamment une baisse des concentrations de protéine C-réactive, une hausse de l'hémoglobine, une normalisation de l'albuminémie et de la fibrinogénémie, et une augmentation du cholestérol total et du cholestérol des LDL », a ajouté le Pr Dougados.

Conclusion

Les agents biologiques ont fait faire un pas de géant à la maîtrise de la PR réfractaire aux traitements de fond antirhumatismaux. Cela dit, une proportion mesurable de patients qui ne réagissent pas convenablement à un traitement initial par des inhibiteurs du TNF ou qui résistent ou ne tolèrent pas les agents biologiques utilisés en première intention ont un urgent besoin de nouveaux médicaments ciblés. Or les nouvelles données relatives à un inhibiteur de l'IL-6 expérimental semblent chargées de promesses à ce chapitre.●

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. © 2015. Tous droits réservés. The Medical Xchange^{MC}