

Réunion *Convergence* de l'American College of Rheumatology (ACR) de 2020

Études SELECT-PsA 1 et SELECT-PsA 2 : un agent ciblé à prise orale fait preuve d'efficacité dans le traitement du rhumatisme psoriasique chez des patients jamais traités par un agent biologique ou qui y sont réfractaires

Réunion en ligne – Selon des données présentées lors de la réunion *Convergence* de 2020 de l'ACR, un inhibiteur des JAK à prise orale, qui est déjà homologué contre la polyarthrite rhumatoïde, est efficace même chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique (RPso) qui ont essayé plusieurs agents biologiques, mais en vain. Ce nouvel agent s'est révélé supérieur à un inhibiteur du TNF essayé après obtention d'une réponse insatisfaisante à un antirhumatisme de fond de synthèse classique. Des données additionnelles issues de deux études de phase III menées chez des patients réfractaires à au moins un antirhumatisme de fond biologique montrent qu'une proportion relativement forte de patients a obtenu une réponse complète ou quasi complète ainsi qu'un soulagement rapide et durable de la douleur.

Les principaux résultats des essais de phase III SELECT-PsA 1 et SELECT-PsA 2 sur l'upadacitinib, un inhibiteur des JAK, rapportés plus tôt cette année, puis actualisés lors de la réunion *Convergence* de 2020 de l'ACR, confirment une maîtrise des manifestations cutanées et articulaires d'une ampleur inhabituelle, peu importe le traitement antérieur utilisé. Plus précisément, des taux relativement élevés de maîtrise ont été observés chez des patients déjà traités par un antirhumatisme de fond biologique, et ce qu'ils aient été exposés à un inhibiteur du TNF ou à un anticorps monoclonal dirigé contre l'IL-17 ou aux deux types d'agents. Les nouvelles données montrent aussi que l'efficacité de l'upadacitinib est à peu près la même qu'il soit employé seul ou avec un antirhumatisme de fond de synthèse classique. Les observations recueillies sur son innocuité cadrent avec le bilan établi auparavant et aucun risque jusque-là inconnu n'est ressorti des données actualisées.

Effet salutaire observé indépendamment du traitement antérieur ayant échoué

«L'efficacité de l'upadacitinib contre les symptômes locomoteurs, le psoriasis, le dysfonctionnement physique, la fatigue et l'altération de la qualité de vie des patients réfractaires aux antirhumatismes de fond biologiques était généralement constante que les patients aient été traités antérieurement par un ou par plusieurs agents», a rapporté le Dr Philip J. Mease, directeur de la recherche en rhumatologie, au Centre médical Swedish de Seattle, Washington.

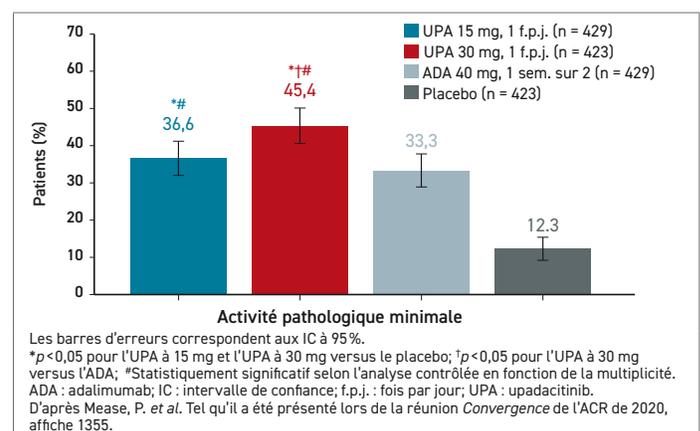
Une maîtrise complète de la maladie, y compris le soulagement de la douleur chez des patients déjà traités contre un RPso, c'est le message récurrent véhiculé par les études SELECT-PsA 1 et SELECT-PsA 2 qui ont respectivement porté sur des patients réfractaires aux antirhumatismes de fond de synthèses classiques et à des antirhumatismes de fond biologiques. Grâce à l'atténuation importante des symptômes articulaires et cutanés qui y a été observée, beaucoup de patients ont présenté une activité pathologique minimale, un paramètre rigoureux témoignant d'un effet clinique salutaire contre cette maladie rhumatismale polymorphe.

Une réponse rapide dans tous les aspects cliniques du RPso

«Tous les aspects cliniques principaux du RPso ont bénéficié de l'efficacité de l'upadacitinib», a confirmé le Dr Mease, qui a présenté plusieurs séries de données générées pendant l'étude SELECT-PsA 2 en insistant sur la rapidité de la réponse des patients, l'atténuation des symptômes liés aux principaux aspects du RPso étant souvent significative avant la fin de la deuxième semaine comparativement au placebo.

Les réponses se sont aussi manifestées rapidement pendant l'étude SELECT-PsA 1, qui comportait également un groupe traité par de l'adalimumab et un groupe placebo. Selon les données actualisées présentées par le Dr Iain B. McInnes, titulaire de la chaire de médecine, à l'Université de Glasgow, au R.-U., la proportion de patients affichant une activité pathologique minimale à la 24^e semaine frôlait les 50% chez ceux ayant pris la dose forte d'upadacitinib et les 40% chez ceux ayant pris la dose faible (Figure 1).

FIGURE 1 | Étude SELECT-PsA 1 : proportion de patients affichant une activité pathologique minimale à la 24^e semaine



Méthodologie et résultats de l'étude SELECT-PsA 1

Lors de cette étude, 1704 patients ont été répartis aléatoirement de façon à recevoir 15 ou 30 mg d'upadacitinib 1 fois par jour,

une injection de 40 mg d'adalimumab une semaine sur deux ou un placebo (McInnes, I. B. *et al.* Réunion *Convergence* de l'ACR de 2020, résumé 2026). Une réponse insatisfaisante à au moins un antirhumatisme de fond de synthèse classique comptait parmi les critères d'admissibilité. Au moment de leur admission, les patients avaient, en moyenne, une vingtaine d'articulations sensibles et 11 articulations tuméfiées. L'indice PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) moyen était alors légèrement supérieur à 11.

La proportion de patients manifestant une réponse ACR20 à la 24^e semaine (paramètre d'évaluation principal) avec la dose élevée d'upadacitinib, la dose faible d'upadacitinib, l'adalimumab et le placebo se chiffrait à 79%, à 71%, à 65% et à 36%, respectivement.

«Pour ce qui est de la réponse ACR20 à la 12^e semaine, les deux doses d'upadacitinib se sont révélées non inférieures à l'adalimumab, mais celle de 30 mg s'est montrée supérieure [$p < 0,001$]», a rapporté le Dr McInnes.

La proportion de patients affichant un indice PASI 75 s'élevait à 63%, à 62%, à 53% et à 21% dans les quatre mêmes groupes, et l'ampleur de la réponse observée avec les deux doses d'upadacitinib était significative comparativement à celle obtenue avec l'adalimumab ($p < 0,001$ et $p < 0,05$).

Au bout de 24 semaines, les radiographies ont montré que l'aggravation du RPso évaluée d'après le pincement ou l'érosion de l'interligne articulaire était significativement moins marquée avec les deux doses d'upadacitinib qu'avec le placebo. Il en a été de même pour les répercussions du RPso comme en ont témoigné plusieurs instruments de mesure tels que l'indice HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire-Disability Index*) et le questionnaire SF-36 PCS (*36-item Short Form Physical Component Summary*).

Méthodologie et résultats de l'étude SELECT-PsA 2

Un des critères d'admissibilité à cette étude était une réponse insatisfaisante à un antirhumatisme de fond biologique. Selon les données présentées (Genovese, M. *et al.* Réunion *Convergence* de 2020 de l'ACR, résumé 0504), près de 40% des sujets recrutés avaient été traités par au moins deux antirhumatismes de fond biologiques, mais en vain. Les 641 participants atteints de RPso ont été répartis aléatoirement de façon à recevoir 15 ou 30 mg d'upadacitinib ou un placebo une fois par jour. Au début de l'étude, le nombre moyen d'articulations sensibles ou tuméfiées s'élevait à environ 25 et à 12, et l'indice PASI moyen était légèrement supérieur à 10,0.

La proportion de patients ayant pris de l'upadacitinib à 30 mg, de l'upadacitinib à 15 mg et le placebo qui ont affiché une réponse ACR20 à la 12^e semaine (paramètre d'évaluation principal) s'établissait à 64%, à 57% et à 24% (Figure 2). À la 24^e semaine, une réponse ACR50 a été observée chez 38%, 32% et 5% de ces patients, respectivement. À la 16^e semaine, la proportion de patients ayant obtenu un indice PASI 75 se chiffrait à 56%, à 52% et à 16% (Figure 3).

FIGURE 2 | Étude SELECT-PsA 2 : réponse ACR20 enregistrée jusqu'à la 24^e semaine

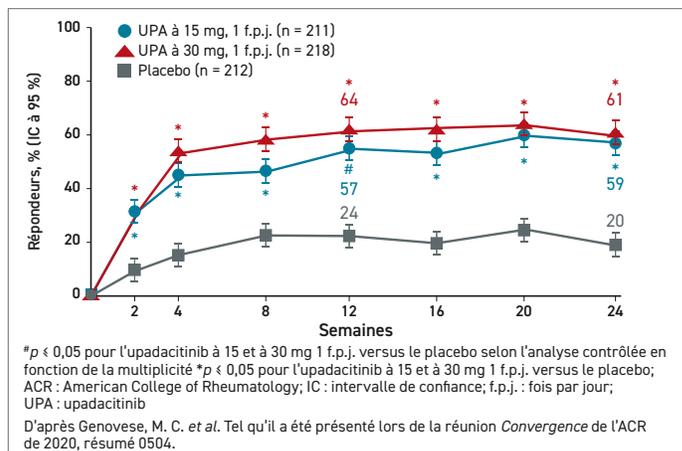
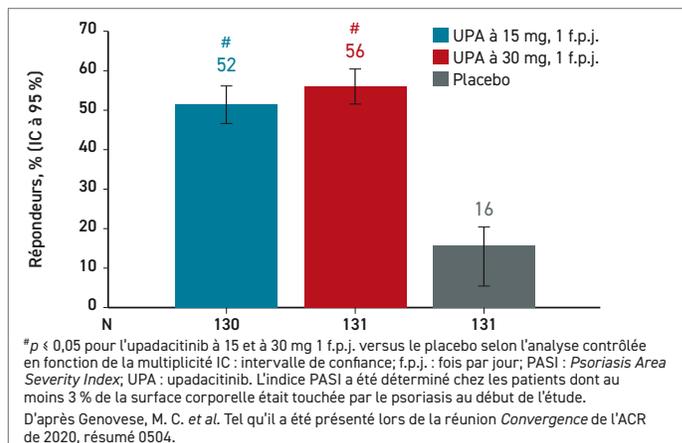


FIGURE 3 | Étude SELECT-PsA 2 : indice PASI 75 à la 16^e semaine (imputation des non-répondeurs)



Le Dr Mease a ajouté qu'environ 40% des patients avaient retrouvé une peau saine ou presque, un effet qui s'est manifesté rapidement et qui a persisté jusqu'à la 24^e semaine.

Les taux de réponse considérables obtenus pour les symptômes articulaires et cutanés chez ces patients difficiles à traiter parce que rebelles aux antirhumatismes de fond biologiques expliquent que 29% et 25% de ceux ayant pris respectivement la dose élevée et la dose faible d'upadacitinib ont affiché une activité pathologique minimale.

Caractérisation des résultats

L'animateur de la séance de l'ACR pendant laquelle ces données ont été présentées, le Dr Christopher Ritchlin, professeur de médecine à l'École de médecine de l'Université de Rochester, New York, s'est dit impressionné par les taux relativement élevés de réponses complètes ou quasi complètes obtenus dans cette population lourdement traitée. Il a demandé au Dr Mease comment il expliquait des effets aussi «spectaculaires».

Nous constatons les effets directs... sur la voie des JAK, mais nous assistons aussi à une inhibition imposante des cytokines qui ne sont pas directement touchées par ce médicament, dont le TNF et l'IL-17.

«Nous constatons les effets directs [de l'upadacitinib] sur la voie des JAK, mais nous assistons aussi à une inhibition imposante des cytokines qui ne sont pas directement touchées par ce médicament, dont le TNF et l'IL-17», a affirmé le Dr Mease. Il a précisé qu'il est possible que cet «écho» menant à une régulation négative de divers médiateurs de l'inflammation s'ajoute à la sélectivité plus marquée dont fait preuve l'upadacitinib envers la JAK1 par rapport aux autres protéines de la famille des JAK.

Selon une analyse détaillée présentée séparément (Mease, P. *et al.* Réunion *Convergence* de 2020 de l'ACR, résumé 1356) où ont été comparées la réponse obtenue au moyen de l'upadacitinib et celle observée après une exposition antérieure aux antirhumatismeux de fond biologiques, l'upadacitinib a fait preuve d'une efficacité remarquablement constante que les patients aient déjà pris un seul antirhumatismeux de fond biologique plutôt que deux ou plus, mais en vain, ou qu'ils aient été traités par un inhibiteur du TNF, par un inhibiteur de l'IL-17, ou par ces deux types d'agents. Par exemple, le taux de patients affichant une activité pathologique minimale parmi ceux ayant déjà été traités à l'aide de deux antirhumatismeux de fond biologiques a été à peine plus faible dans le groupe ayant reçu de l'upadacitinib à 15 mg (20%) que chez ceux ayant été exposés à un antirhumatismeux de fond biologique (23,3%). Si on compare les sujets ayant reçu 2 antirhumatismeux de fond biologiques ou plus à ceux n'en ayant reçu qu'un seul, le taux de patients affichant une activité pathologique minimale, quoique plus faible, est resté important dans les groupes traités par les doses de 15 mg (16%) et de 30 mg (20,6%).

Dans l'ensemble, «la proportion de patients traités par l'upadacitinib ayant réussi à bien maîtriser leur maladie, ce que confirme l'activité pathologique minimale, était généralement comparable, peu importait le nombre et la nature des antirhumatismeux de fond biologiques utilisés précédemment», a affirmé le Dr Mease.

Traiter pour atteindre l'objectif visé : une activité pathologique faible

Une autre analyse a posteriori des études SELECT-PsA 1 et SELECT-PsA 2 combinées (Mease, P. *et al.* Réunion *Convergence* de 2020 de l'ACR, résumé 1355) visait à évaluer l'utilité de l'upadacitinib dans le cadre d'un traitement à objectif quantifié. À la proportion de patients affichant une activité pathologique minimale est venue s'ajouter la proportion de ceux ayant obtenu une rémission, calculée d'après les scores VLDA (*very low disease activity*), DAPSA (*Disease Activity in Psoriatic Arthritis*) et PASDAS (*Psoriatic Arthritis Disease Activity Score*).

Le Dr Mease a déclaré : «Tant chez les patients ayant reçu un antirhumatismeux de fond non biologique que chez ceux particulièrement réfractaires aux antirhumatismeux de fond biologiques, le traitement par l'upadacitinib à 15 ou à 30 mg a produit des taux de rémission ou d'activité pathologique faible plus élevés comme en témoignent ces mesures de l'activité de la maladie».

Par exemple, à la 24^e semaine de l'étude SELECT-PsA 1, 55,6% des sujets du groupe upadacitinib à 30 mg, 47,6% de ceux du groupe upadacitinib à 15 mg, 46,2% de ceux du groupe adalimumab et 16,5% des témoins ayant reçu le placebo ont obtenu un score DAPSA rendant compte d'une faible activité pathologique. L'avantage de l'upadacitinib à 30 mg sur l'adalimumab était significatif ($p < 0,05$). À la 24^e semaine de l'étude SELECT-PsA 2, 41,7% des sujets du groupe upadacitinib à 30 mg, 34,6% de ceux du groupe upadacitinib à 15 mg et 6,6% des témoins ayant reçu le placebo ont obtenu le même résultat.

Effets thérapeutiques de la monothérapie et du traitement d'association

Quelque 18% et 54% des patients affectés aléatoirement à l'upadacitinib pendant les études SELECT-PsA 1 et SELECT-PsA 2 ont reçu uniquement de l'upadacitinib. Une analyse de sous-groupes a servi à comparer les résultats obtenus chez les 574 patients ayant suivi cette monothérapie aux 1342 autres qui ont été traités au moyen d'upadacitinib et d'un antirhumatismeux de fond de synthèse classique. Les effets thérapeutiques étaient légèrement plus marqués chez les sujets ayant reçu l'association médicamenteuse, mais la différence enregistrée pour les mesures principales de l'atteinte articulaire et cutanée n'était pas significative chez ceux qui avaient aussi reçu un antirhumatismeux de fond de synthèse classique.

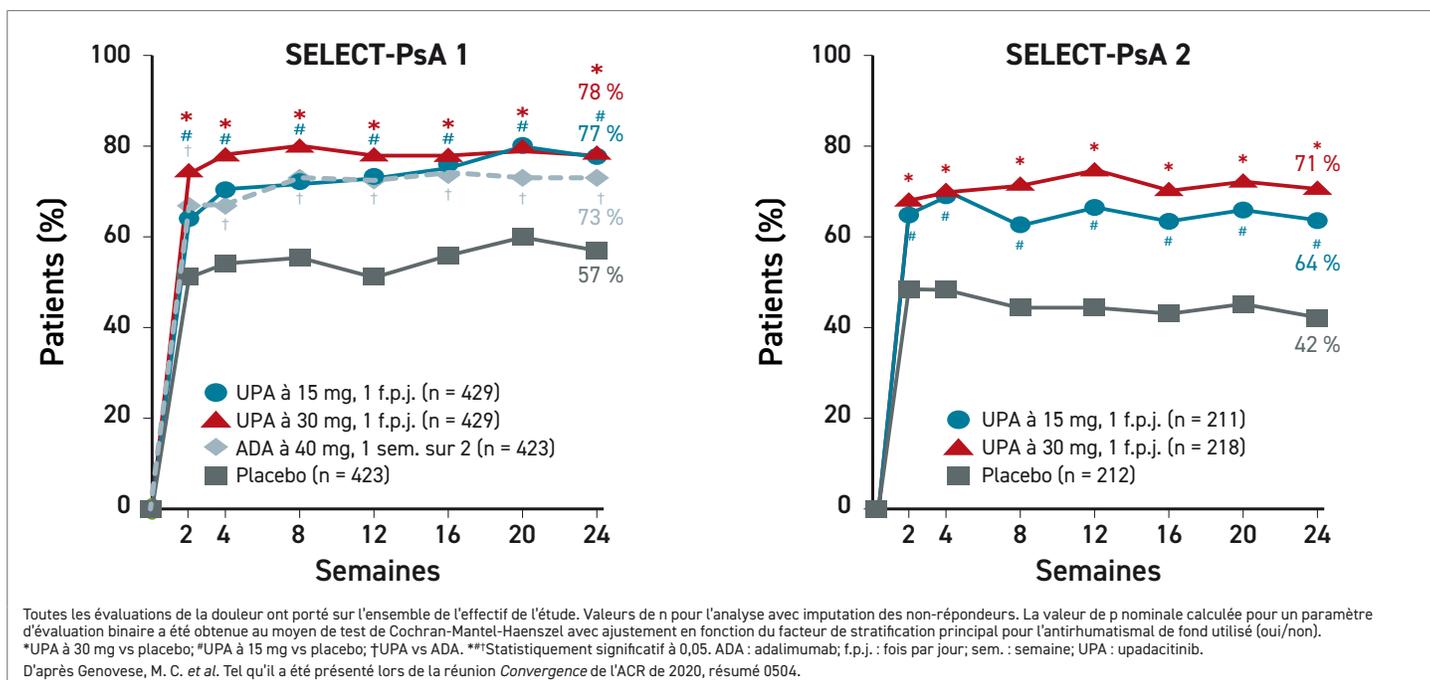
«En général, les effets thérapeutiques observés étaient uniformes, les intervalles de confiance se chevauchant chez les patients traités en monothérapie et ceux ayant reçu l'association médicamenteuse», a déclaré le Dr Peter Nash, directeur de l'Unité de recherche en rhumatologie de l'université Griffith, à Brisbane, en Australie.

Ce constat pourrait être important pour orienter l'utilisation de ce traitement en pratique clinique courante parce que «les infections et les troubles hépatiques graves étaient moins fréquents avec l'upadacitinib employé seul, surtout avec la dose de 15 mg», a affirmé le Dr Nash. Il a laissé entendre que les résultats de cette analyse «justifient le recours à l'upadacitinib avec ou sans antirhumatismeux de fond non biologique».

Maîtrise rapide et durable de la douleur

La maîtrise de la douleur a aussi été le point central d'une autre analyse des études SELECT-PsA 1 et SELECT-PsA 2 (McInnes, I. B. *et al.* Réunion *Convergence* de 2020 de l'ACR, résumé 0896). Comme ce fut le cas pour la maîtrise de l'atteinte articulaire et cutanée, la grande majorité des patients recevant l'agent actif pendant l'étude SELECT-PsA 1 ou l'une des deux doses d'upadacitinib pendant l'étude SELECT-PsA 2 ont affiché en moins de deux semaines une différence minimale cliniquement importante (DMCI) de la douleur celle-ci étant définie comme une réduction d'au moins 15% de la douleur d'après l'évaluation de l'état global du patient (Figure 4). En outre, la douleur de 34% et 31% des sujets ayant pris de l'upadacitinib à 30 mg et à 15 mg a été soulagée de 70% ou plus comparativement à 25% de ceux ayant reçu l'adalimumab et 9% de ceux ayant reçu le placebo.

FIGURE 4 | Pourcentage de patients ayant affiché une DMCI pour leur douleur pendant les 24 semaines (imputation des non-répondeurs)



L'avantage de la dose élevée d'upadacitinib sur l'adalimumab était significatif dès la 2^e semaine de l'étude SELECT-PsA 1, mais «à la 24^e semaine, le soulagement de la douleur objectivé lors de la plupart des évaluations était aussi plus prononcé avec l'upadacitinib à 15 mg qu'avec l'adalimumab», a déclaré le Dr McInnes. Comme la douleur est «un symptôme prépondérant dans le RPso et que son soulagement est prioritaire», le Dr McInnes a laissé entendre que ces analyses confirment l'intérêt de l'upadacitinib pour les patients qui ne répondent pas de façon satisfaisante aux traitements actuels, y compris aux antirhumatismeux de fond biologiques.

Des observations cadrant avec le bilan d'innocuité établi

Les analyses de l'innocuité réalisées au cours des deux études de phase III sont rassurantes (Burmester, G. et al. Réunion *Convergence* de 2020 de l'ACR, résumé 1350). Si le taux d'infection grave a été plus élevé dans le groupe traité par la dose de 30 mg d'upadacitinib (2,7%) que dans celui ayant reçu l'adalimumab (0,7%) ou le placebo (0,8%), ce n'était pas le cas dans le groupe traité par l'upadacitinib à 15 mg (0,9%). Les taux de thromboembolie veineuse enregistrés avec l'upadacitinib à 30 mg (0,2%) ne tranchaient pas avec ceux observés avec l'adalimumab (0,5%), le placebo (0,2%) ou l'upadacitinib à 15 mg (0,2%). Aucun accident cardiovasculaire majeur n'a été rapporté dans le groupe upadacitinib à 30 mg, mais deux ont été signalés dans le groupe adalimumab et un dans le groupe placebo.

«Les effets indésirables étaient plus fréquents avec l'upadacitinib à 30 mg qu'avec l'adalimumab, mais le bilan d'innocuité de l'upadacitinib à 15 mg et celui de l'adalimumab étaient plutôt similaires», a rapporté le Dr Gerd R. Burmester, du Département de rhumatologie de l'Hôpital universitaire de la Charité, à Berlin, en Allemagne.

Conclusion

Les données tirées des études de phase III SELECT-PsA 1 et SELECT-PsA 2 nous ont appris que l'upadacitinib, un inhibiteur des JAK très sélectif, a permis d'obtenir des taux élevés de réponse durable chez des patients atteints de RPso réfractaire aux antirhumatismeux de fond classiques ou biologiques. Les taux considérables de réponse enregistrés même chez les patients n'ayant pas réagi favorablement à plus de deux antirhumatismeux de fond biologiques portent à croire que cet agent sera un atout majeur dans l'arsenal thérapeutique opposé à cette maladie advenant que ces études mènent à son homologation. Comparativement aux agents biologiques injectables, un agent à prise orale extrêmement actif plaira vraisemblablement aux patients qui ne parviennent pas à bien maîtriser leur maladie avec des antirhumatismeux de fond non biologiques. L'efficacité de l'upadacitinib chez les patients réfractaires à un ou à plusieurs antirhumatismeux de fond biologiques dotés de modes d'action différents viendra sans aucun doute combler un vide thérapeutique important. ●

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. © 2020. Tous droits réservés. The Medical Xchange^{MD}