

Les traitements biologiques ciblés en rhumatologie

Pr Jérôme Avouac
Service de Rhumatologie
et INSERM U1016
Hôpital Cochin, Paris



Définitions

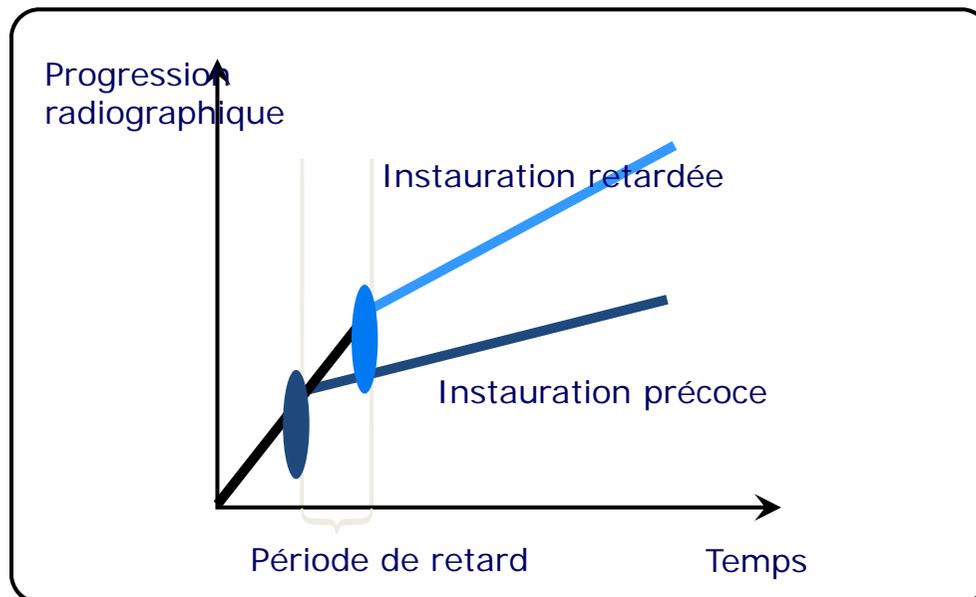
- **Traitements conventionnels synthétiques: méthotrexate, léflunomide**
- **Traitements biologiques ciblés: anti-TNF, anti-IL6R, anti-CD20, CTLA4 Ig, anti-IL17, anti-IL12/23**
- **Traitements synthétiques ciblés: anti-JAK aprémilast**

Polyarthrite rhumatoïde: Enjeux

1. Diagnostic précoce pour
2. Traiter tôt

*concept de fenêtre
d'opportunité
thérapeutique*

Limiter /prévenir l'évolution de **l'atteinte structurale**



**Retard thérapeutique =
augmentation
dégradation radio et de
sa vitesse**

REMISSION

- **DAS28 <2.6**
- **Rémission ACR/EULAR**

Table 6 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism definitions of remission in rheumatoid arthritis clinical trials*

Boolean-based definition

At any time point, patient must satisfy all of the following:

Tender joint count $\leq 1^{\dagger}$

Swollen joint count $\leq 1^{\dagger}$

C reactive protein ≤ 1 mg/dl

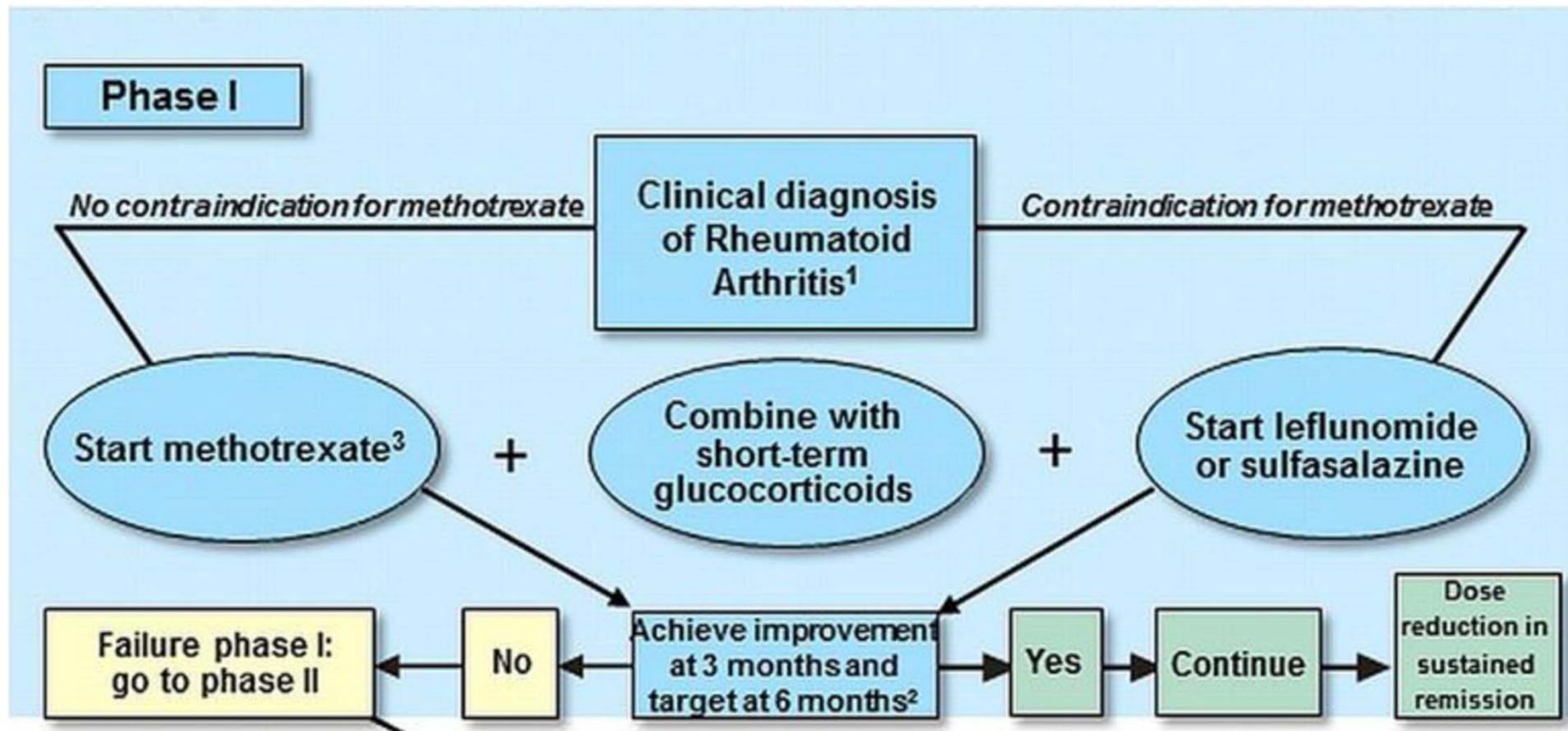
Patient global assessment ≤ 1 (on a 0–10 scale)[‡]

Index-based definition

At any time point, patient must have a Simplified Disease Activity Index score of $\leq 3.3^{\S}$

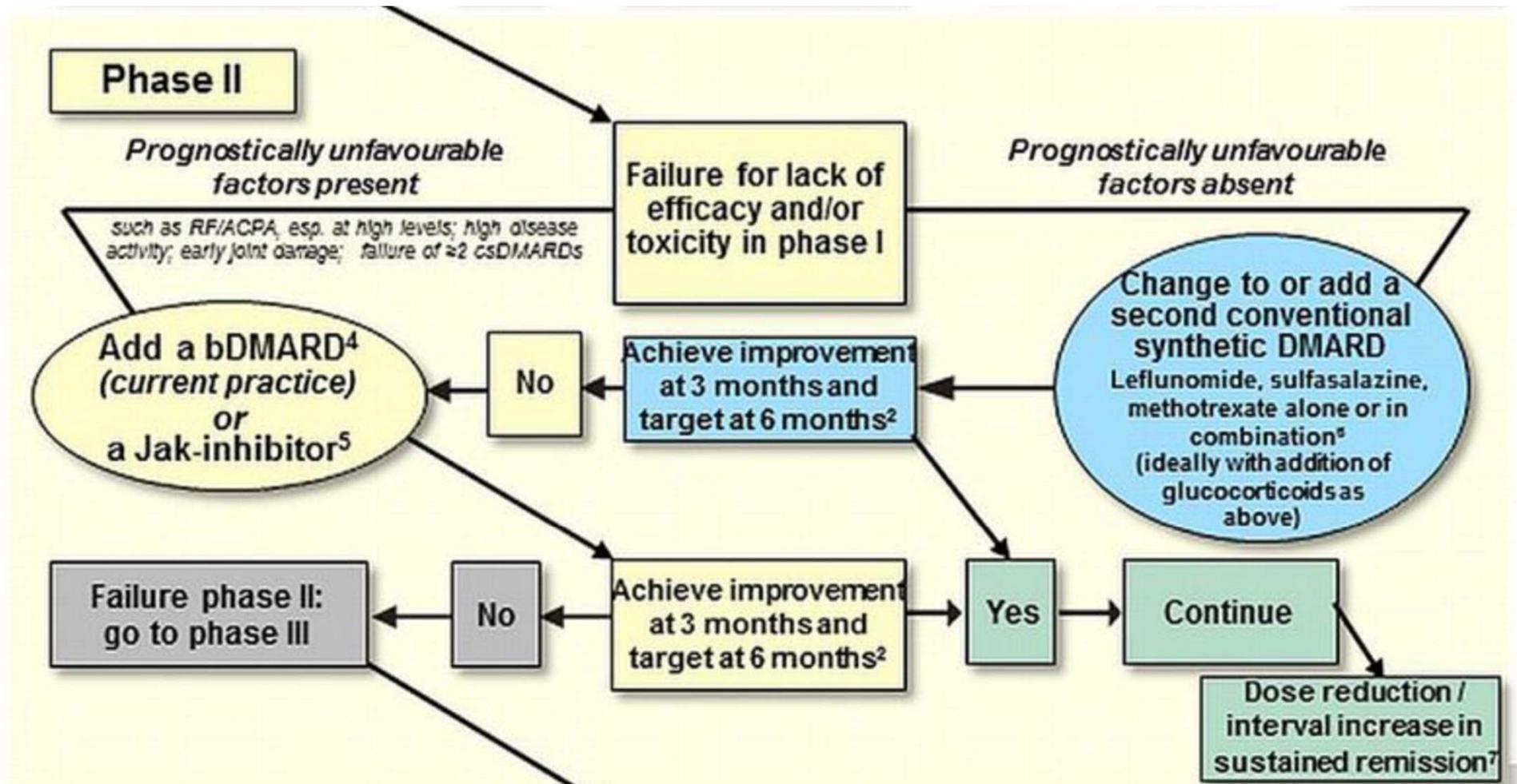
Classes thérapeutiques

- **Traitement symptomatique: corticoïdes**
- **Traitements de fond (DMARD) synthétiques conventionnels: MTX, Leflunomide...**
- **Traitements de fond biologiques ciblés: anti-TNF, anti-CD20, abatacept...**
- **Traitements de fond synthétiques ciblés: anti-JAK**

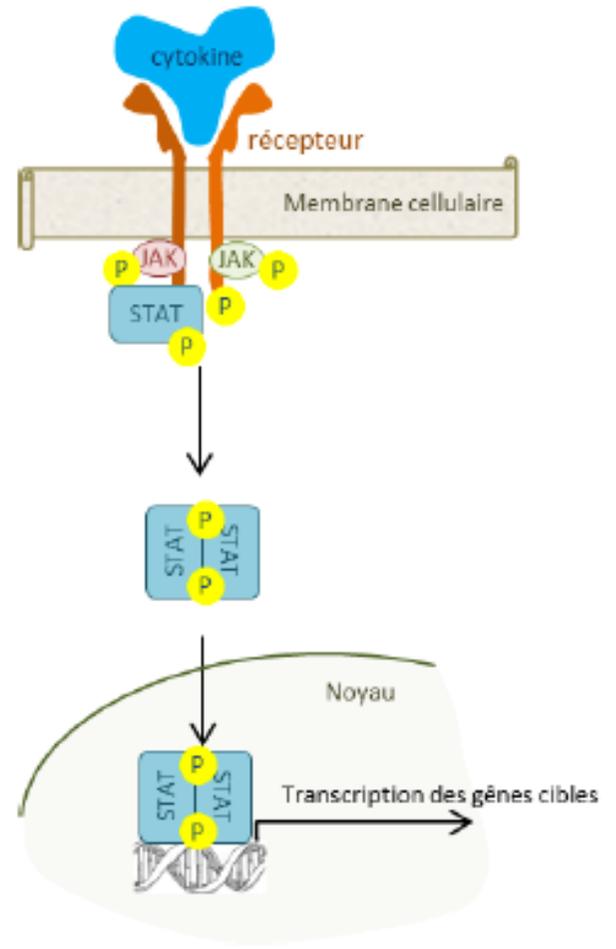
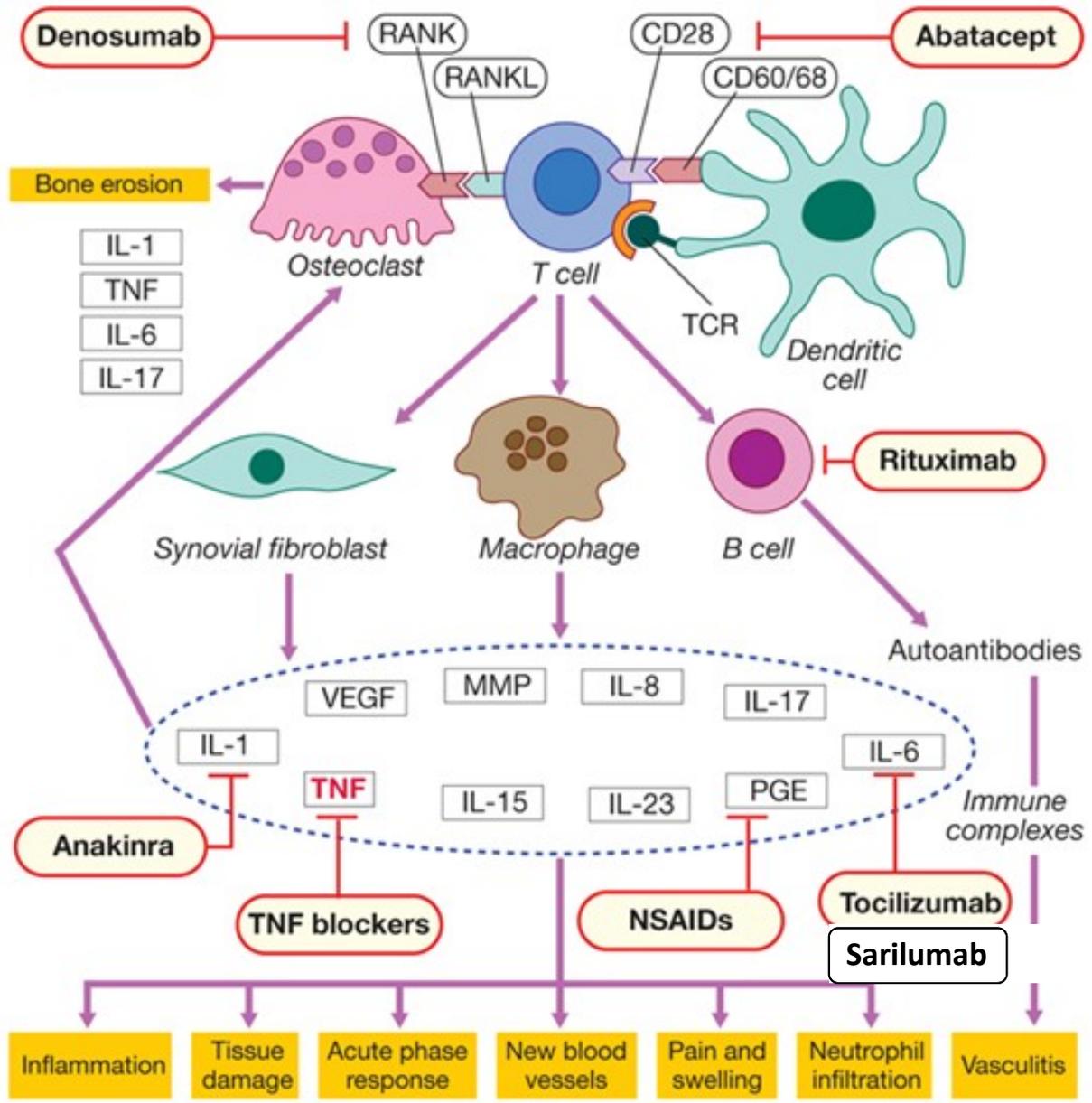


Corticothérapie intra-articulaire ou générale

Smolen J. et al, Ann Rheum Dis 2017



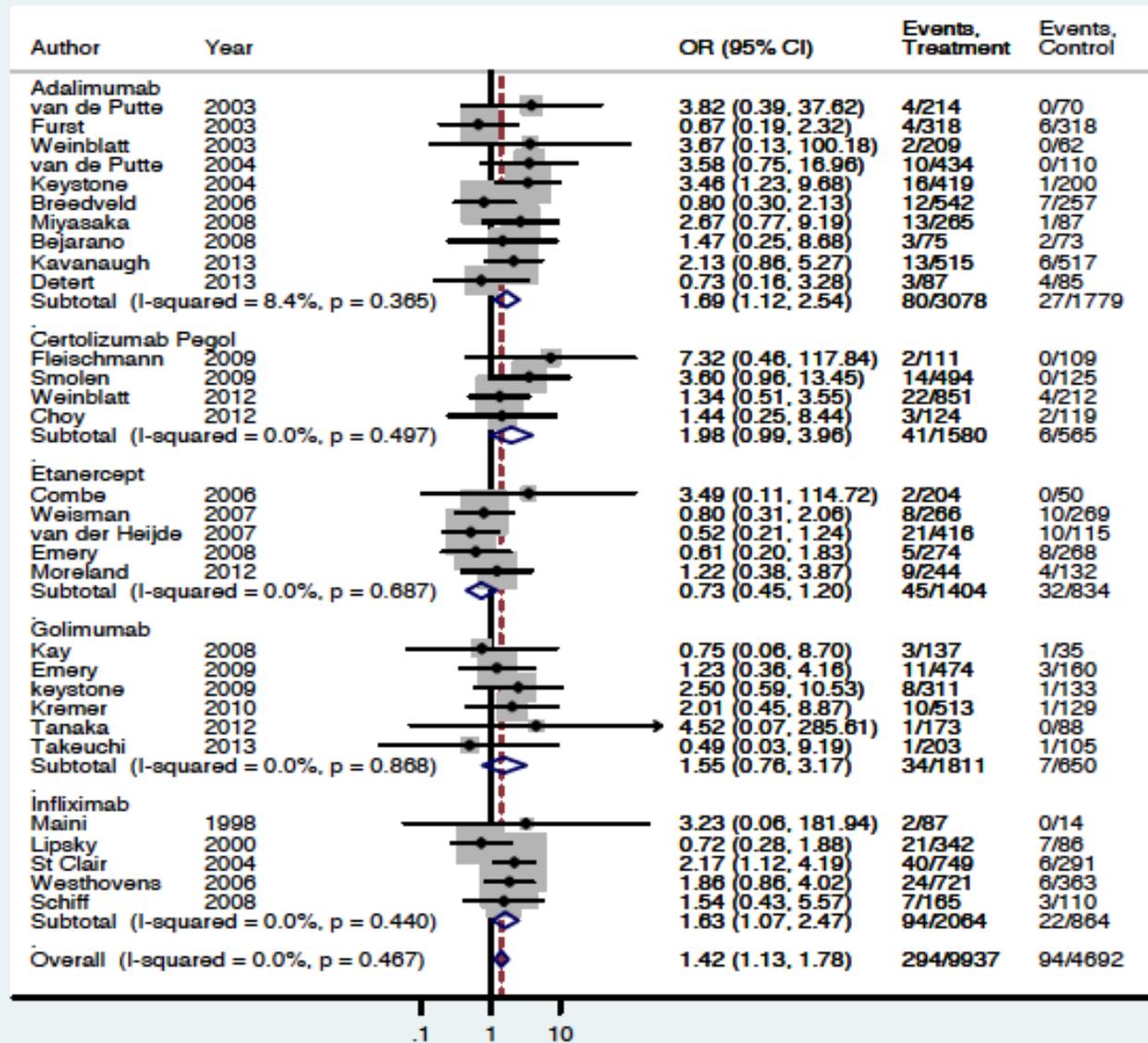
Mauvais pronostic: FR/ACPA taux élevés, forte activité de la maladie, atteinte structurale précoce, échec d'au moins 2 DMARDs synthétiques conventionnels



Anti-TNF- α

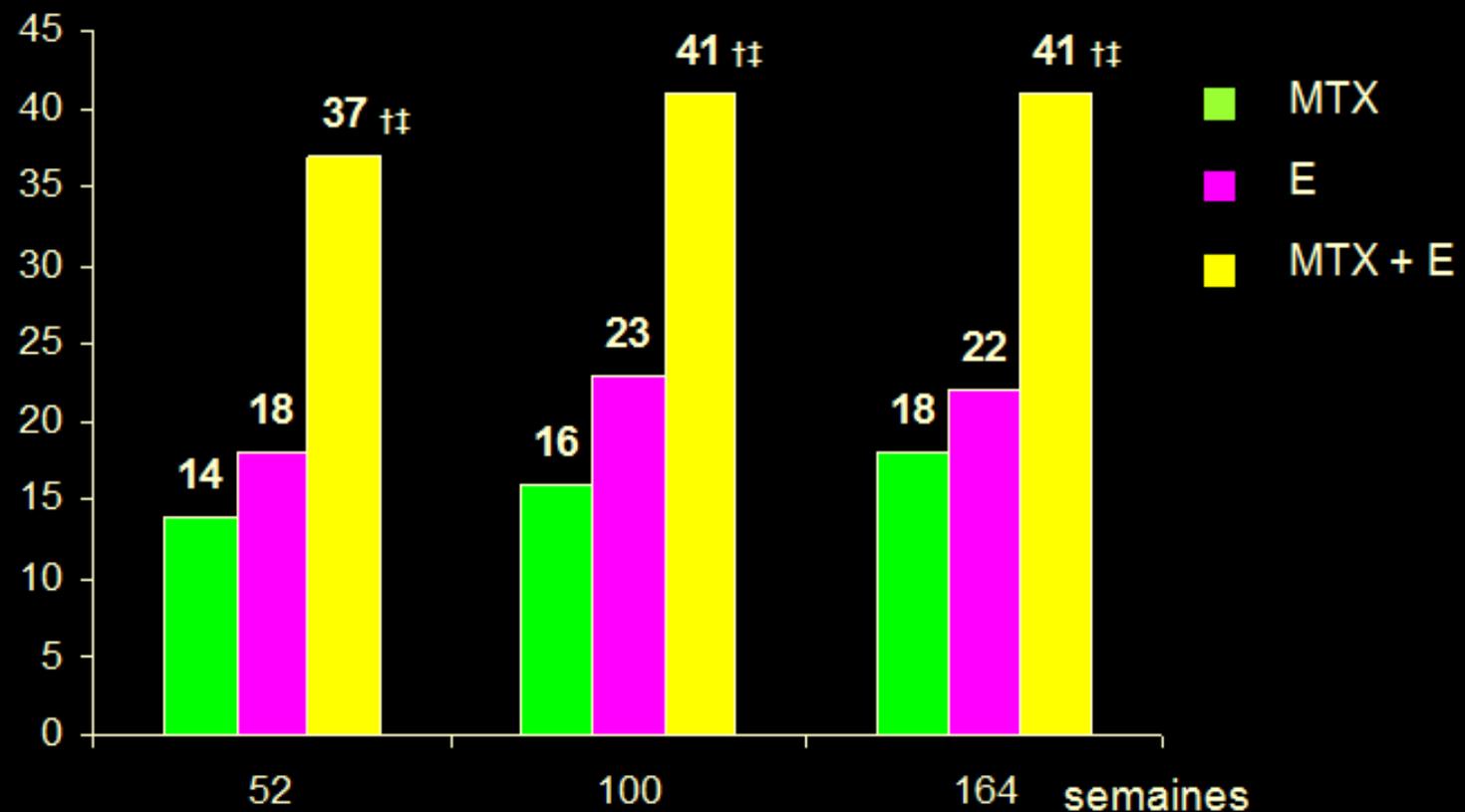
	Infliximab (Remicade, Inflectra, Remsina, Flixabi)	Adalimumab (Humira, Amgevita Imraldi)	Golimumab (Simponi)	Etanercept (Enbrel, Erelzi, Benepali)	Certolizumab (Cimzia)
Structure	Monoclonal antibody	Monoclonal antibody	Monoclonal antibody	P75TNFR/Fc	PEGylated humanised Fab fragment
Fully Human	No	Yes	Yes	Yes	No
½ life (days)	8-10	10-14	12+/-3	3	14
Dosing route and frequency	IV S0,S2, S6 then Every 8 weeks	SC Every 2 weeks	SC Monthly	SC Weekly	SC Every 2 weeks

Infections sévères



TEMPO : trial of etanercept and methotrexate with radiographic patient outcomes

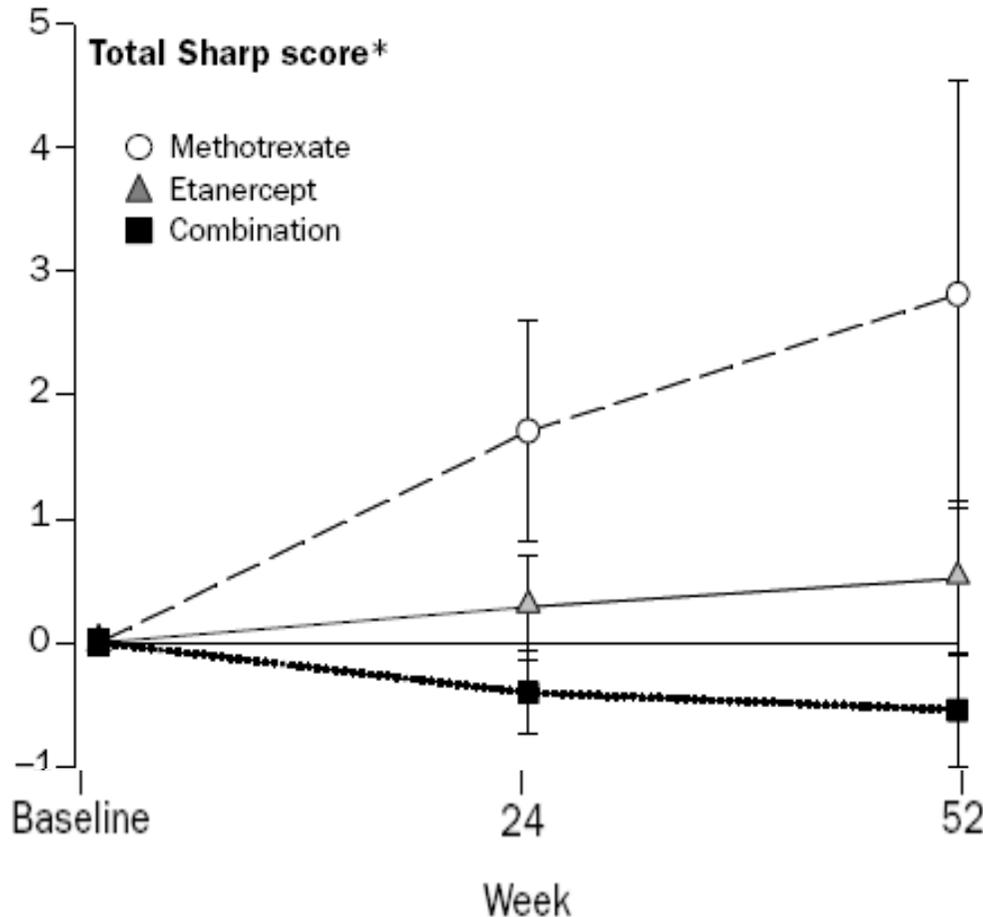
Patients en rémission complète (DAS < 1.6) à 3 ans



†p<0.05, combination vs MTX

‡p<0.05, combination vs E

Etude TEMPO: résultats structuraux



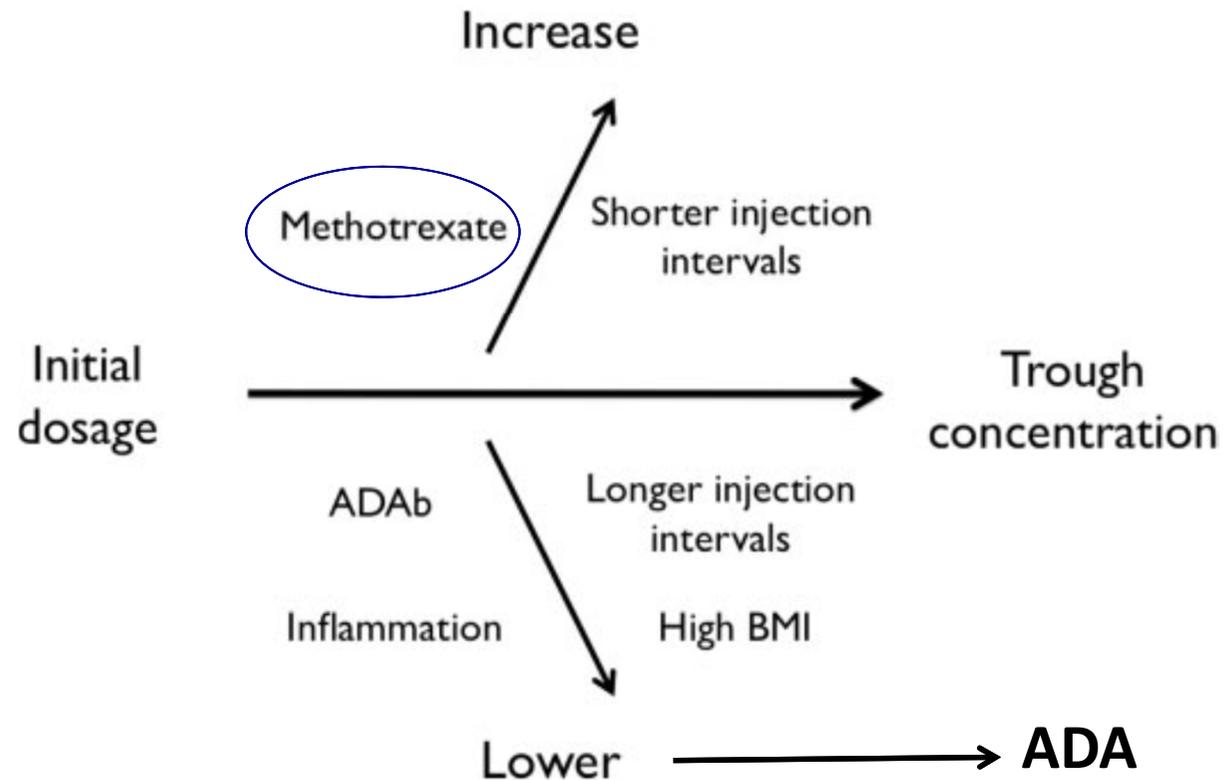
	Evolution du score de Sharp modif. À M12 (moyenne [IC95%])
ETA mono	+ 0.52 (-0.10-1.15)*
MTX mono	+2.80 (1.08-4.51)**
ETA+MTX	-0.54 (-1.00—0.07)***

*p=0.04 vs MTX, p=0.0006 vs ETA+MTX
 **p=0.04 vs ETA p<0.0001 vs ETA+MTX
 ***p=0.0006 vs ETA p<0.0001 vs MTX

Effet structural : ETA+ MTX > ETA > MTX
Données confirmées à 3 ans

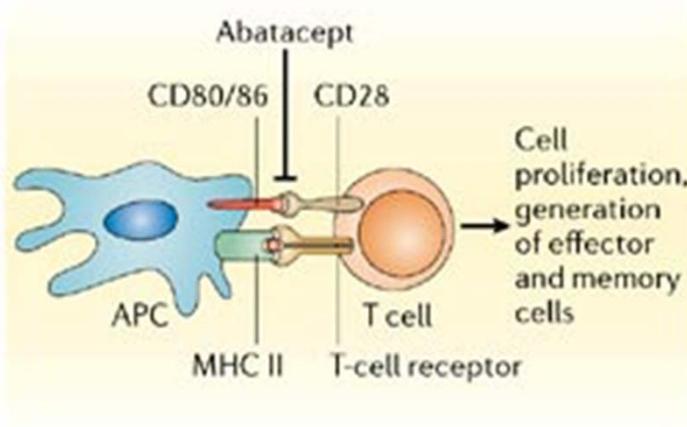
METHOTREXATE: prévient/ralentit l'immunogénicité

FIG. 6 Factors influencing the efficacy of biologic agents

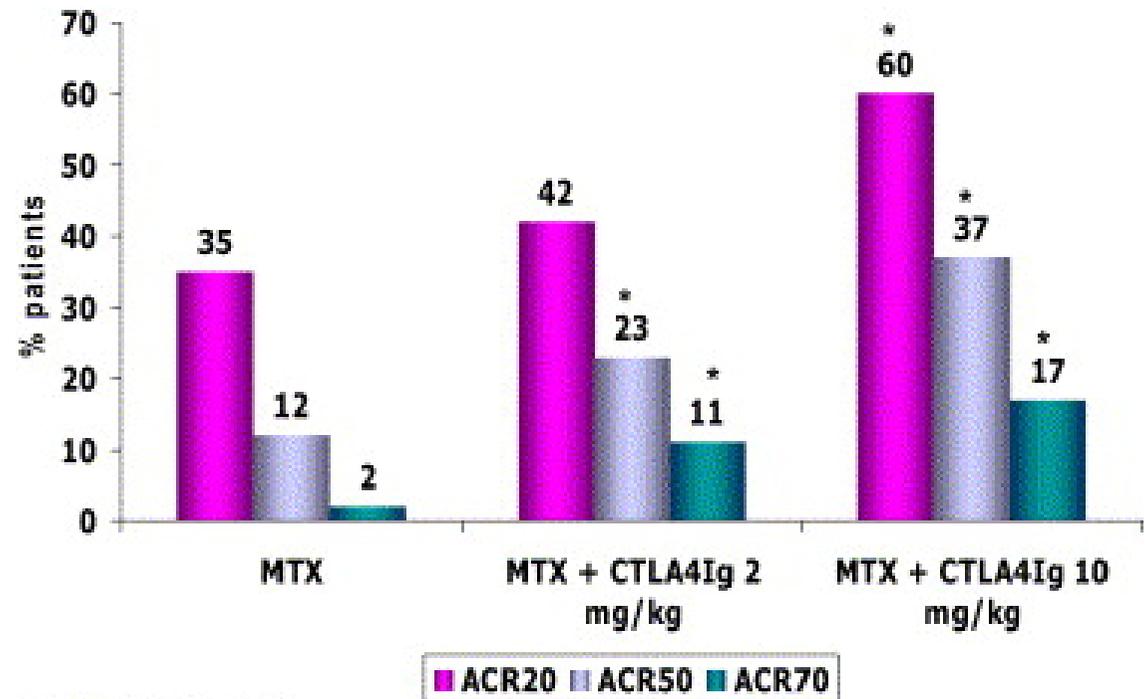


Schaeffer et al, Rheumatology 2015

Effects of CTLA4-Ig (or abatacept) plus methotrexate after 24 weeks in patients with active RA.



Copyright © 2006 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Drug Discovery



*p<0.05 vs placebo

Perfusions IV mensuelles (500 à 1000mg) ou injections SC hebdomadaires (125 mg)



Kremer JM et al N Engl J Med. 2003

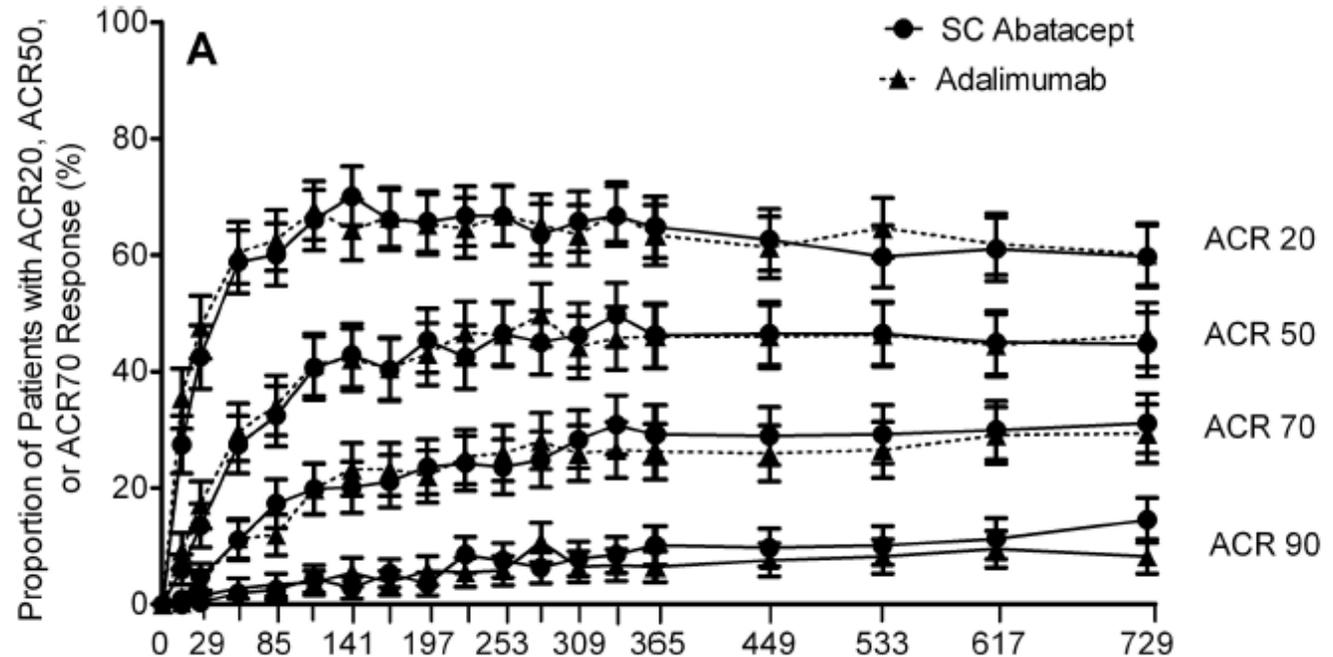
Abatacept + MTX vs. Adalimumab + MTX: Etude AMPLE (1)

- Etude de non-infériorité
- Inclusion
 - PR de moins de 5 ans
 - En échec du MTX
 - Naïfs d'anti-TNF- α
- Comparaison:
 - Abatacept 125 mg SC /semaine (n=318)
 - Adalimumab 40 mg SC / 14 jours (n=328)
- Poursuite du MTX
- Simple aveugle
- Objectif principal: ACR20 à 1 an

Etude AMPLE: Efficacité clinique

- **Résultats:**

Effet
structural
identique

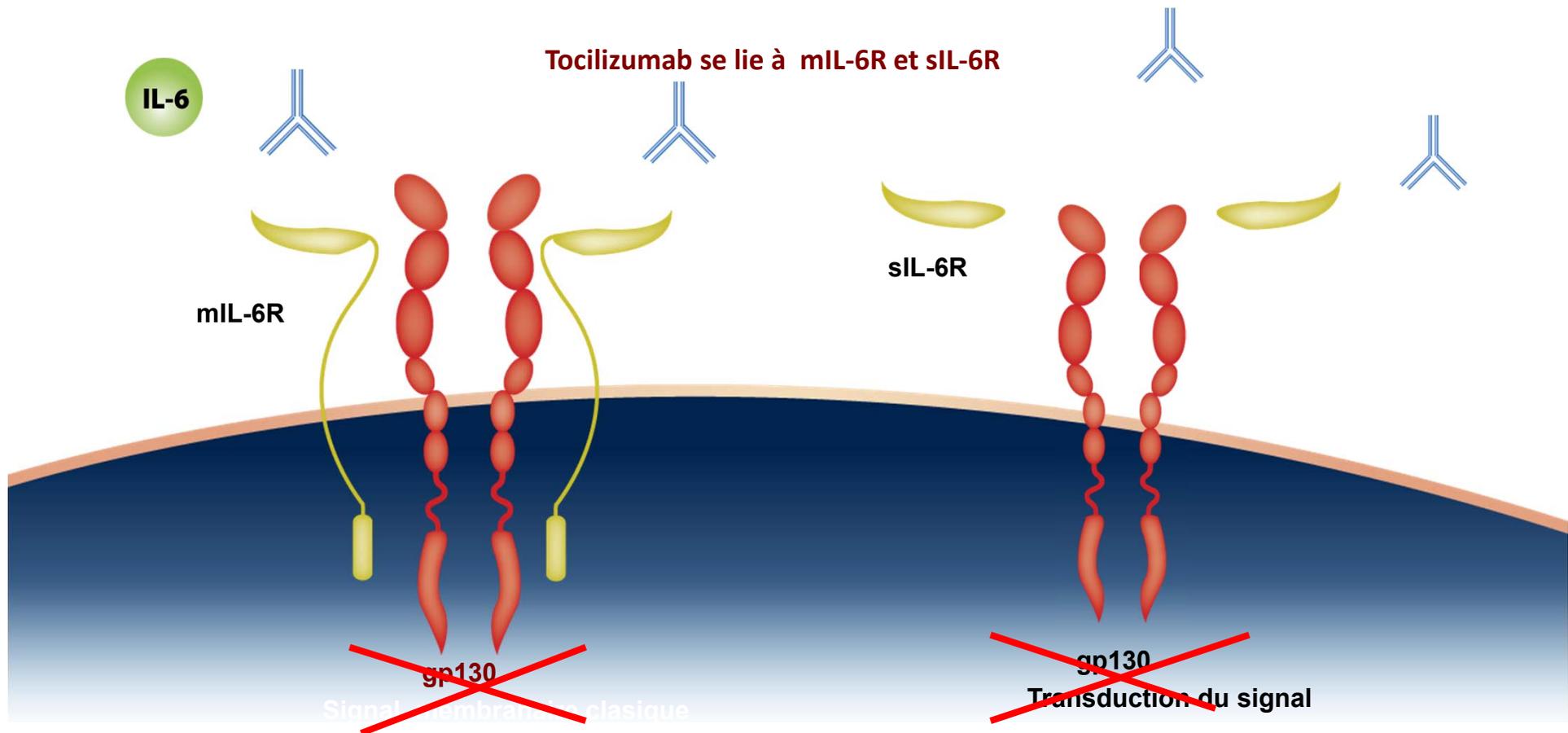


- **Tolérance:** comparable sauf pour les réactions au site d'injection
 - Abatacept: 3,8% vs. adalimumab: 9,1% (p=0,006)
- **Conclusion:** résultats équivalents en association avec le MTX, cinétiques de réponse comparables

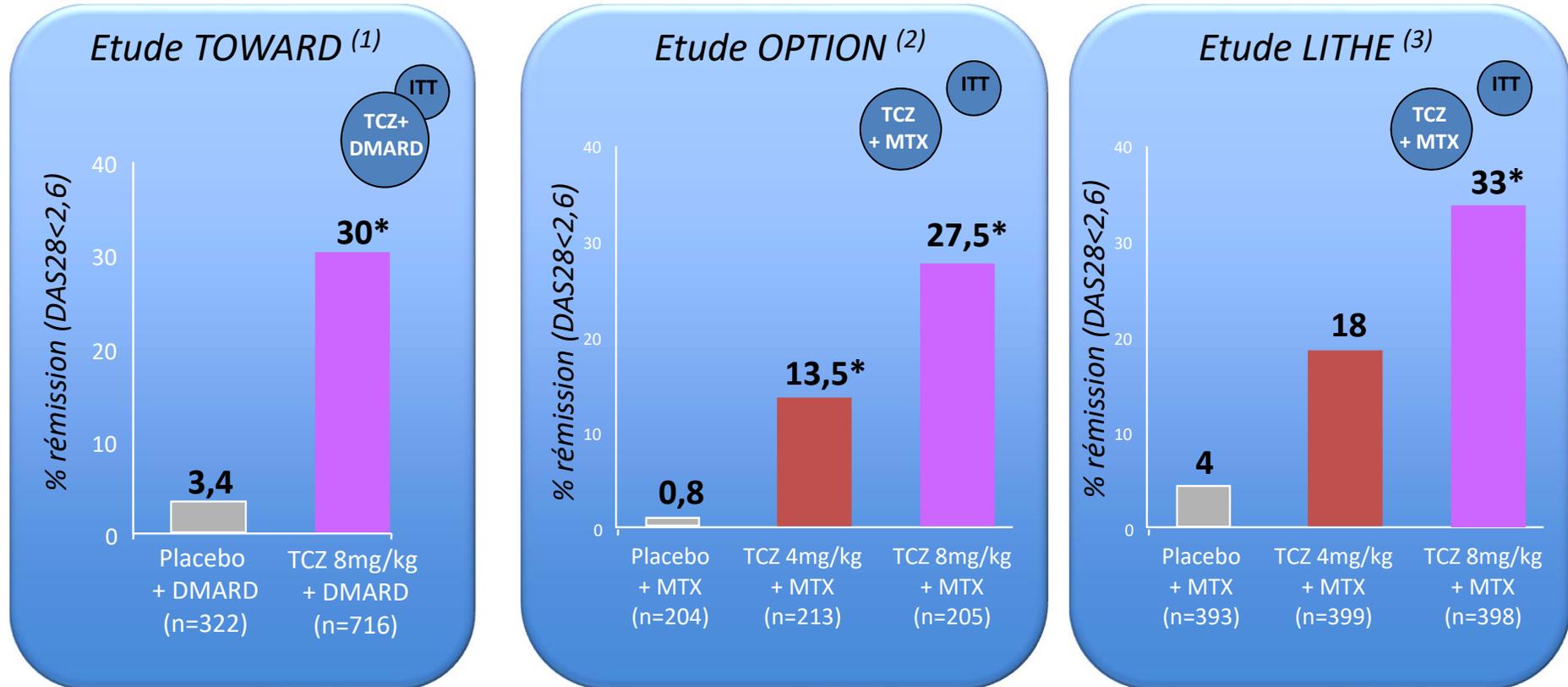
Blocage de l'activité de l'IL-6 : Tocilizumab

- Tocilizumab (TCZ) :

- Haute affinité pour les récepteurs de l'IL-6
- Bloque spécifiquement les récepteurs de l'IL-6
- Perfusions IV mensuelles ou injections SC hebdomadaires



Anti IL6R: Tocilizumab



* $p < 0,0001$, TCZ vs placebo+MTX ou vs placebo+DMARD

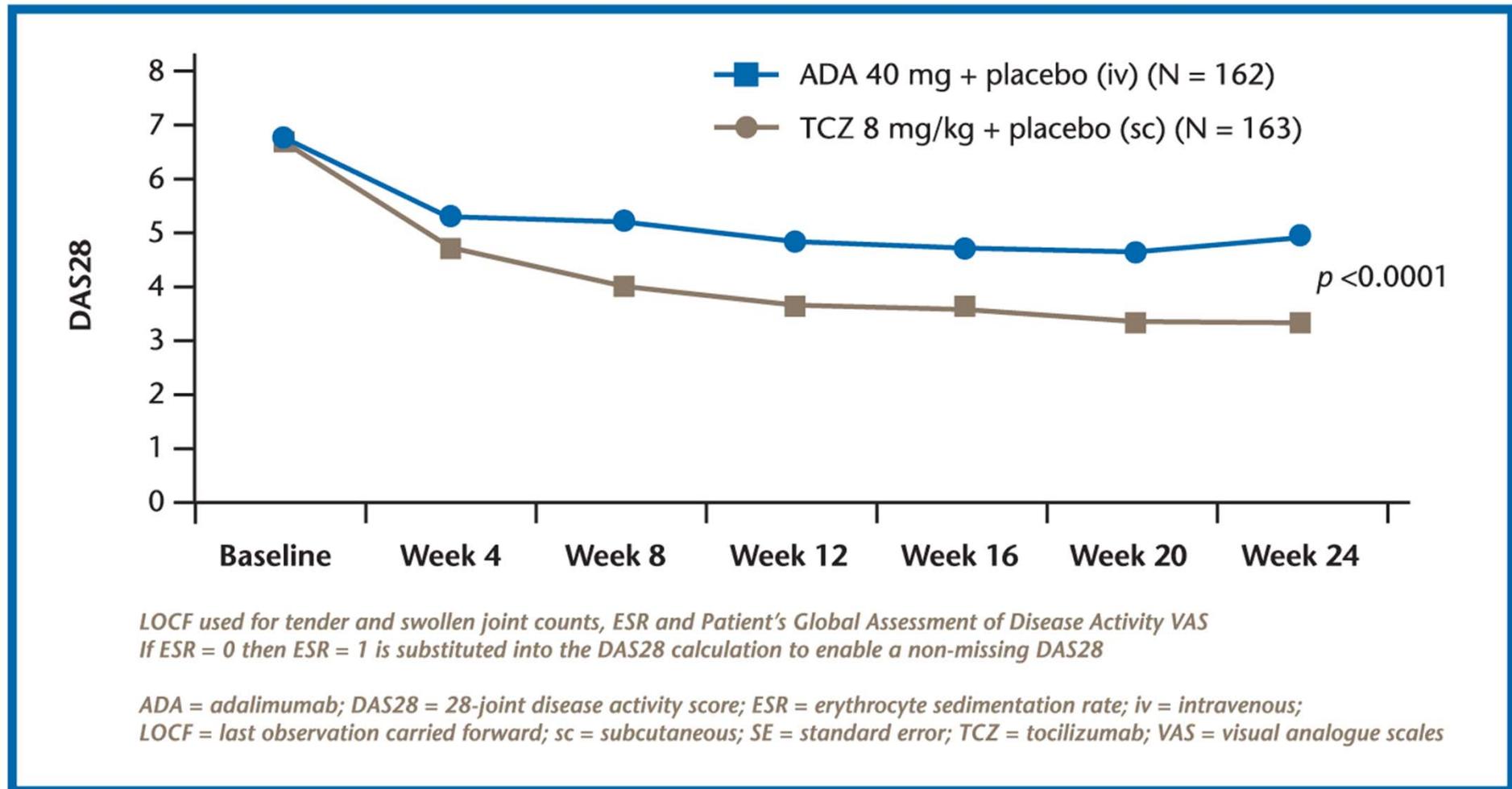
¹ Genovese MC et al. Arthritis Rheum 2008.

² Smolen JS et al. Lancet 2008.

³ Fleischmann RM et al, J Rheumatol 2013.

Etude ADACTA: Critère principal

Figure 1. DAS28 over time



Anti-JAK

	Tofacitinib	Baricitinib
Nom commercial	Xeljanz®	Olumiant®
Cible JAK	JAK 1 JAK 3 (+/- JAK2)	JAK1 JAK2
Voie	orale	orale
Posologies	5mg * 2/jour (5mg *1 / jour si cl<30ml/mn)	4mg / jour (2mg / jour: si cl<60 ml/mn ou >75 ans)

Tofacitinib et PR

Etude	Traitements associés	Délai d'évaluation	Patients	% de répondeurs ACR 20/50/70			% de patients DAS28<2,6		
				Tofacitinib	Placebo		Tofacitinib	Placebo	
ORAL-STEP	MTX	3 mois	Echec des anti TNF α	Tofacitinib	Placebo		Tofacitinib	Placebo	
				42*/26*/14*	24/8/1		6,7*	1,7	
ORAL-SCAN	MTX	6 mois	Echec du MTX	Tofacitinib	Placebo		Tofacitinib	Placebo	
				51*/32*/14	25/8/1		7,2*	1,6	
ORAL-STANDARD	MTX	6 mois	Echec du MTX	Tofacitinib	Adalimumab	Placebo	Tofacitinib	Adalimumab	Placebo
				51*	47*	28	6,2*	6,7*	1,1
ORAL-START	Monothérapie	6 mois	Naïfs de traitement de fond	Tofacitinib	MTX		Tofacitinib	MTX	
				71*/46*/25*	50/26/12		14,6*	7,6	

* p<0,05

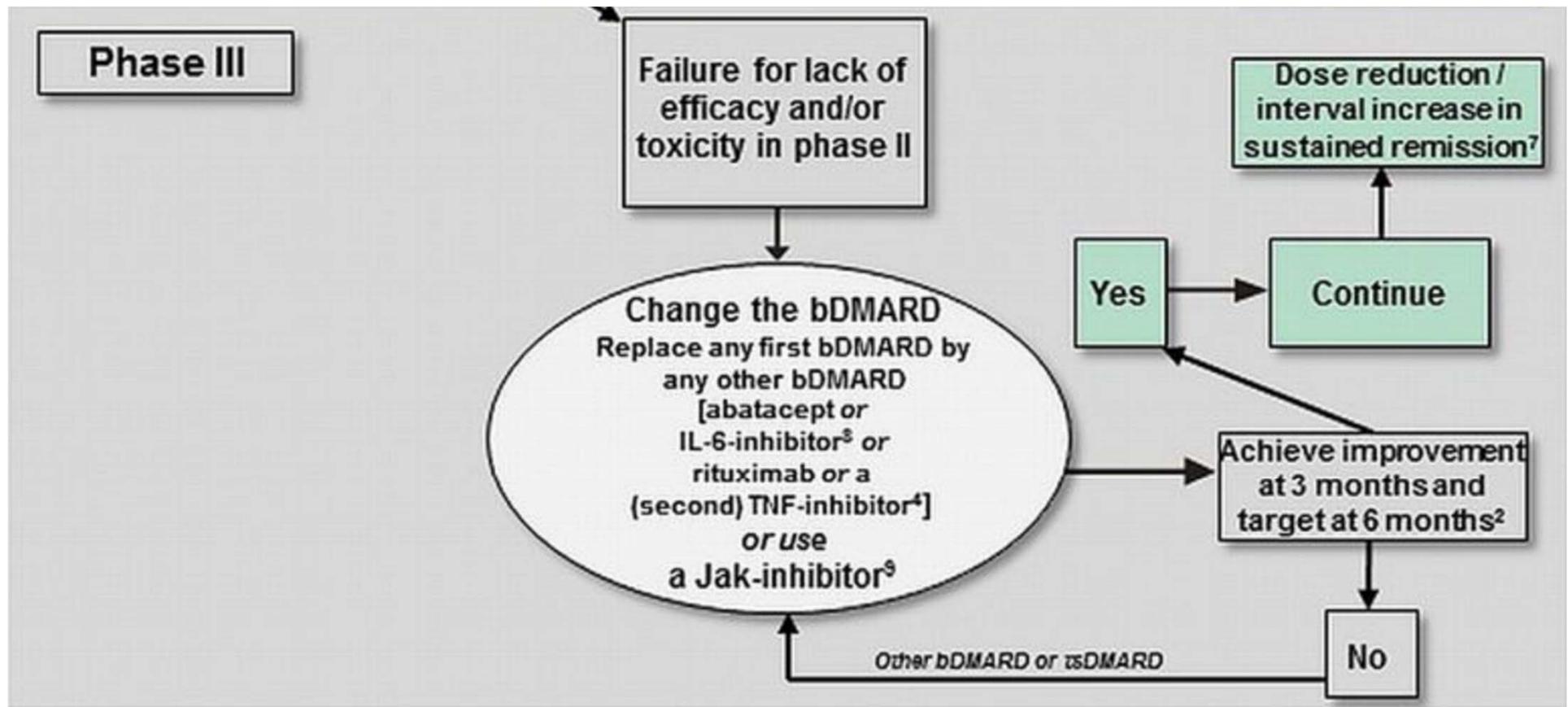
Baricitinib et PR

Etude	Traitements associés	Délai d'évaluation	Patients	% de répondeurs ACR 20/50/70			% de patients DAS28<2,6		
				Baricitinib	Placebo		Baricitinib	Placebo	
RA-BEACON	MTX	3 mois	Echec de biothérapie	Baricitinib	Placebo		Baricitinib	Placebo	
				55*/28*/11*	27/9/2		6*	1	
RA-BUILD	+/- MTX	3 mois	Echec du MTX	Baricitinib	Placebo		Baricitinib	Placebo	
				62*/33*/18*	39/13/3		9*	2	
RA-BEAM	MTX	3 mois	Echec de MTX ou de biothérapie	Baricitinib	Adalimumab	Placebo	Baricitinib	Adalimumab	Placebo
				70*†/45*/19*	61*/35*/13*	40/17/5	11*	12*	2
RA-BEGIN	Variable selon les groupes	3 mois	Naïfs de traitement de fond	Baricitinib + MTX	Baricitinib seul	MTX seul	Baricitinib + MTX	Baricitinib seul	MTX seul
				78*/63*/40*	77*/60*/42*	62/43/21	25*	21*	12

* p<0,05

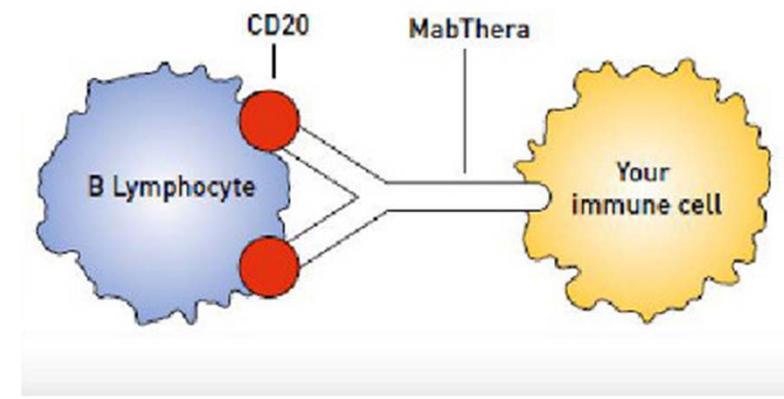
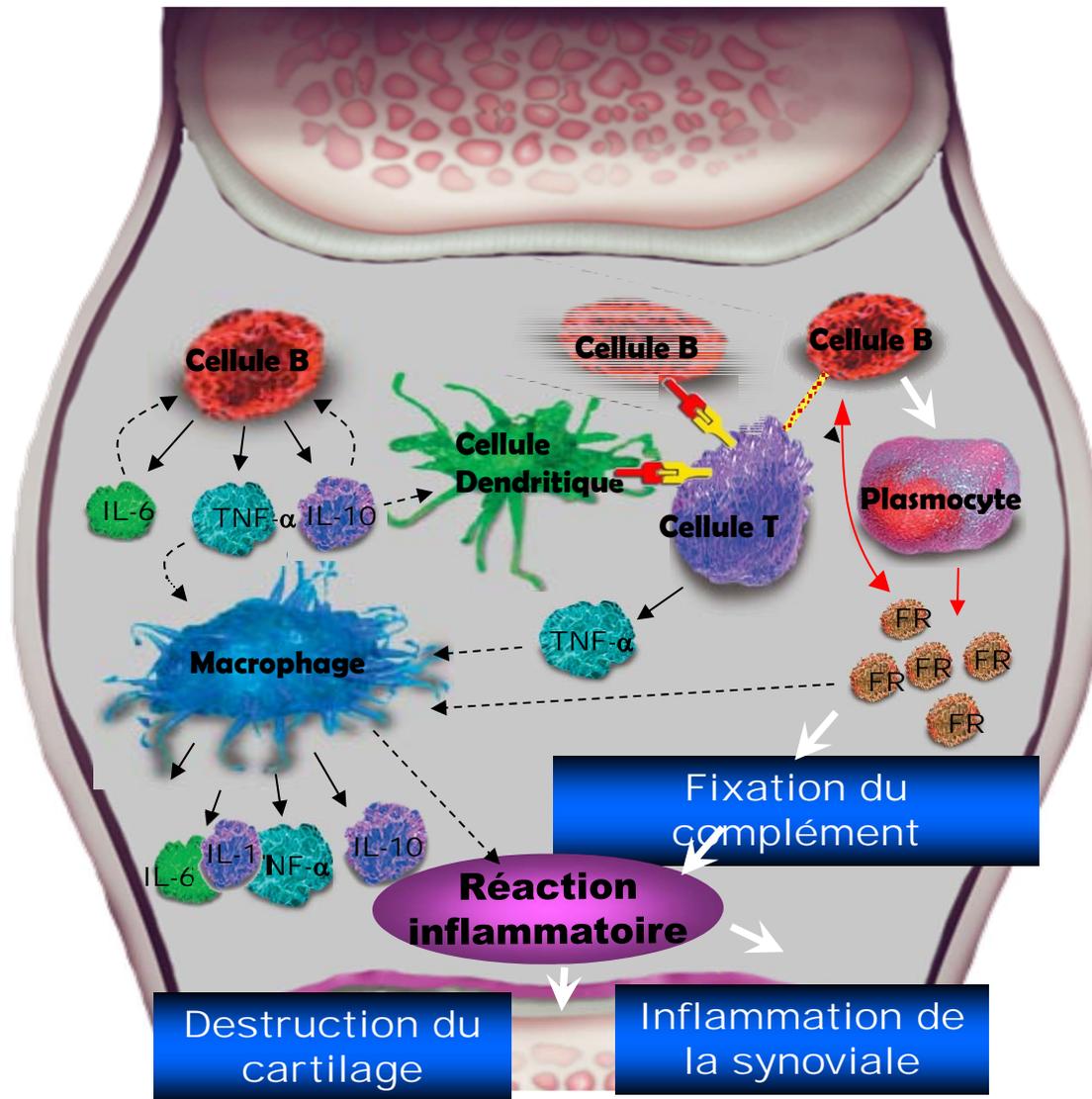
Critère de choix d'une première ligne de biothérapie

- **Type de PR**
 - Auto-immune: anti-B (Abatacept, RTX)
 - Inflammatoire: Il-6 (tocilizumab, sarilumab, anti-JAK), anti-TNF
- **Tolérance**
 - Intolérance MTX, monothérapie: Tocilizumab, Sarilumab
- **Comorbidités**
 - Infections: Abatacept, Etanercept
 - Perforations digestives
 - Cardio-vasculaire: anti-TNF
 - Néoplasie, hémopathie: RTX
 - Pneumopathie interstitielle: RTX, Abatacept, Tocilizumab, Sarilumab
- **Désir de grossesse: anti-TNF (Certolizumab++)**
- **Préférence du patient (IV/SC, fréquence d'injection)**
- **Economique: biosimilaires**



Smolen J. et al. Ann Rheum Dis 2017

Rituximab: ciblage du lymphocyte B



(Dörner & Burmester, 2003; Edwards et al, 1999; Gause & Berek, 2001; Shaw et al, 2003; Takemura et al, 2001; Zhang & Bridges, 1986)

Rituximab

- **Biosimilaires (RIXATHON)**
- **Association à un DMARD conventionnel+++**
- **Deuxième ligne de biothérapie**
- **Forme immunologique: forts taux d'ACPA, poly auto-immunité**
- **Cas particuliers: PID, cancer, hémopathies**
- **Schéma thérapeutique à optimiser**
 - Dose, intervalle
- **Risques d'hypogammaglobulinémie au long cours**

Etude Rotation Or Change (ROC)

Méthodologie

- **Etude de stratégie** randomisée, comparaison de l'efficacité d'un non-anti-TNF vs un anti-TNF en 2^{ème} ligne, après échec d'un anti-TNF.
- Essai de supériorité (réponse EULAR supérieure de 10 % dans l'un des 2 bras)
- N=300 patients prévus

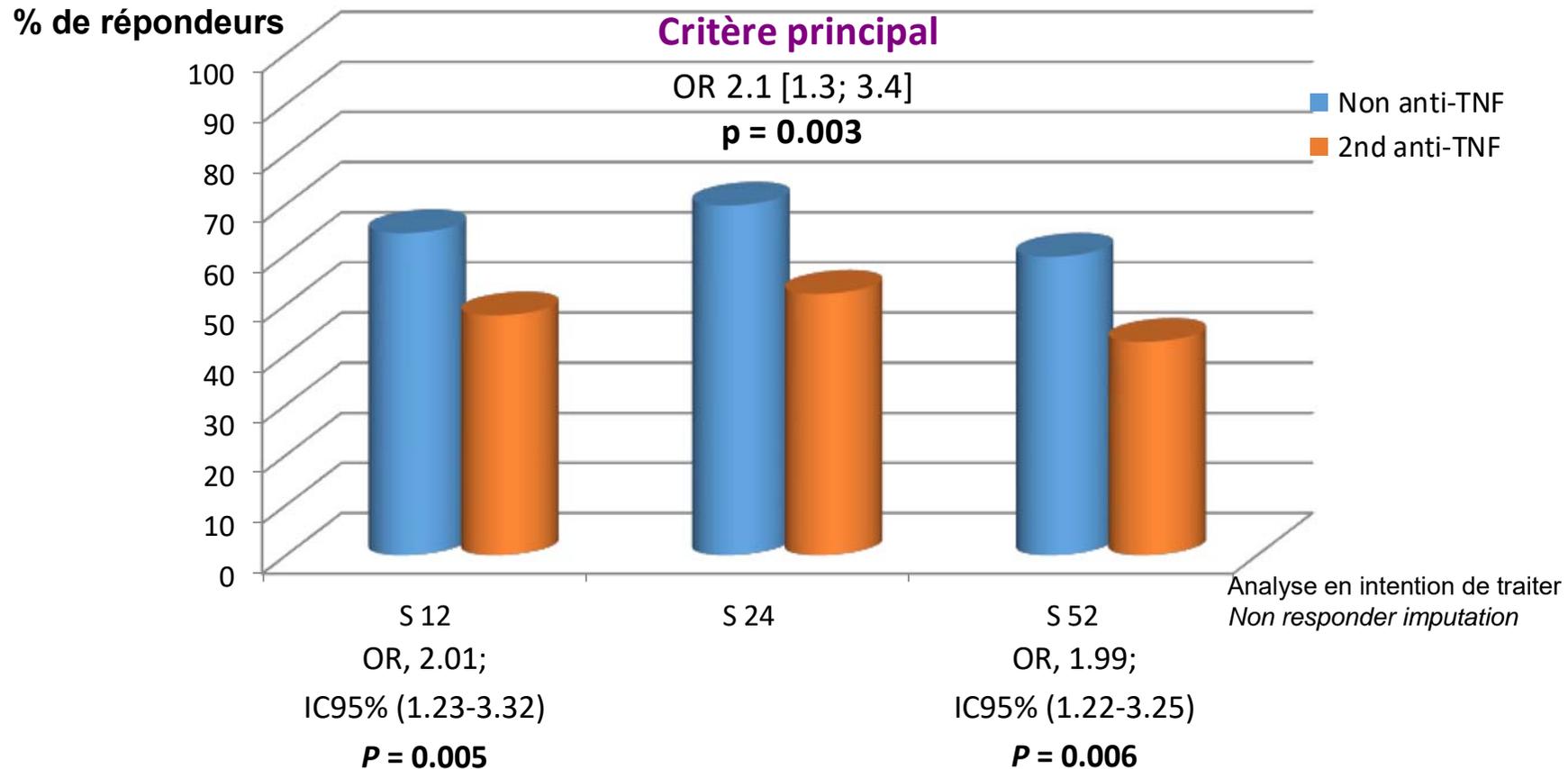
- Critère d'évaluation primaire :
 - Patients répondeurs EULAR à 24 semaines (%)

- Critères secondaires :
 - Patients (%) ayant un niveau d'activité faible, et en rémission DAS28-VS à 24 semaines, ainsi que le DAS-VS à 24 semaines ajusté sur le DAS28-VS initial

Etude Rotation Or Change (ROC)

Une meilleure réponse EULAR pour le Non anti-TNF

Réponse EULAR (bonne ou modérée)



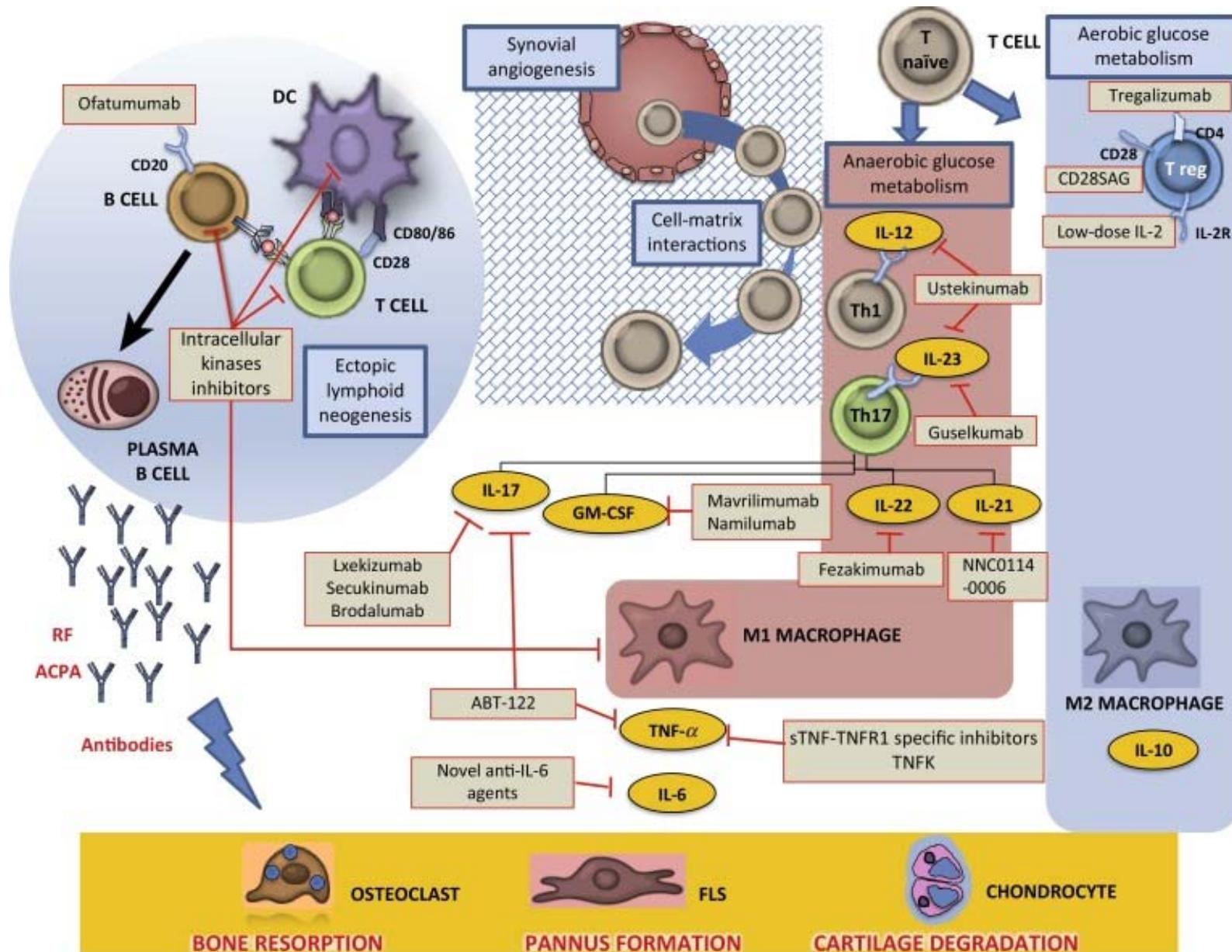
La moyenne de variation de DAS28-ER est plus importante dans le groupe Non anti-TNF, confirmant le maintien de la supériorité de ce groupe que ce soit à 3 mois, 6 mois ou un an : -0.43 (IC95% -0.72 à -0.14 ; $P = 0.004$).



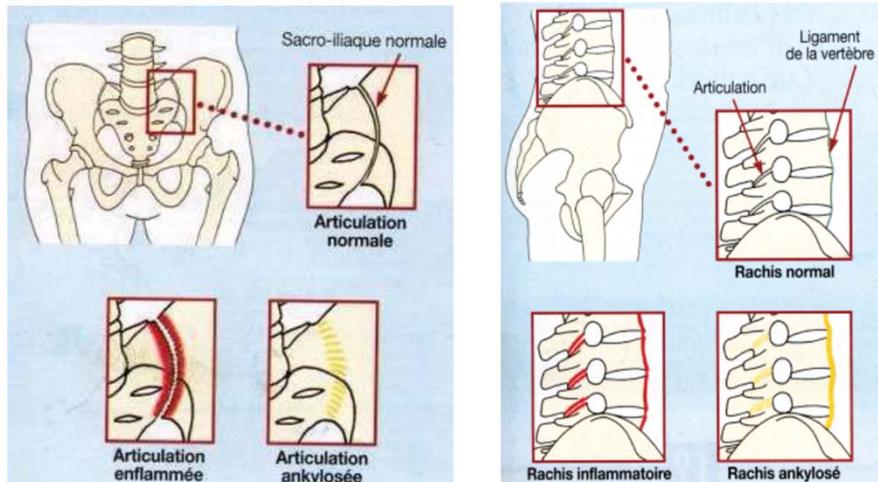
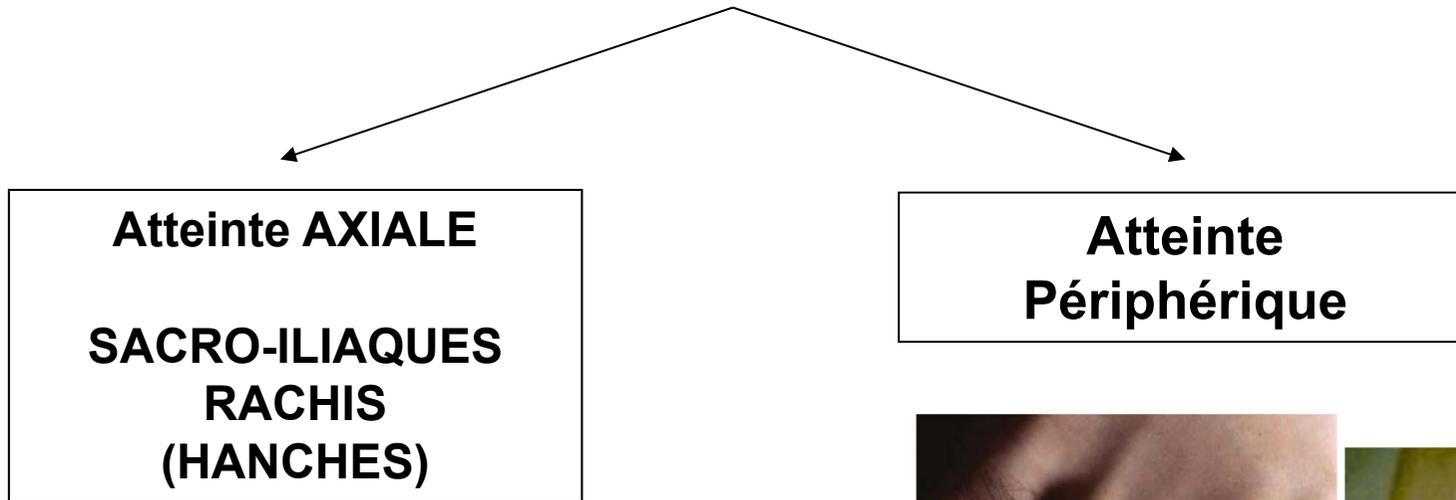
Gestion de la rémission

- **Attention à la progression structurale malgré la rémission clinique: surveillance Rx et intérêt de l'échographie**
- **Arrêt des AINS**
- **Décroissance (≤ 5 mg/jour) voire arrêt des corticoïdes**
- **Période minimale: 6 mois**
- **bDMARD puis csDMARD: Diminution progressive de la dose et non arrêt brutal**
- **Rechute: reprise du traitement efficace (bDMARD > csDMARD)**

Futures voies thérapeutiques



spondyloarthrite



Spondyloarthrites axiales

- Après échec d'au moins 2 AINS
 - Anti-TNF- α
 - Anti-IL-17: secukinumab, ixekizumab

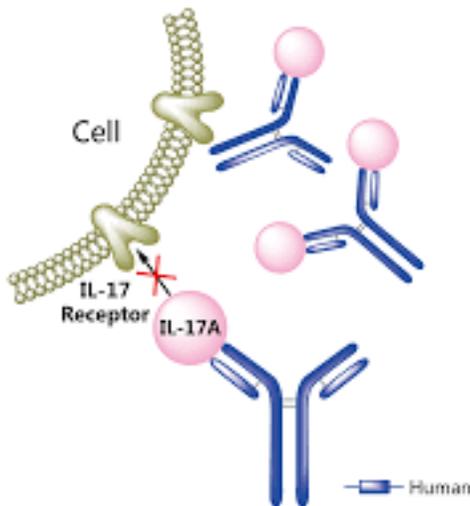
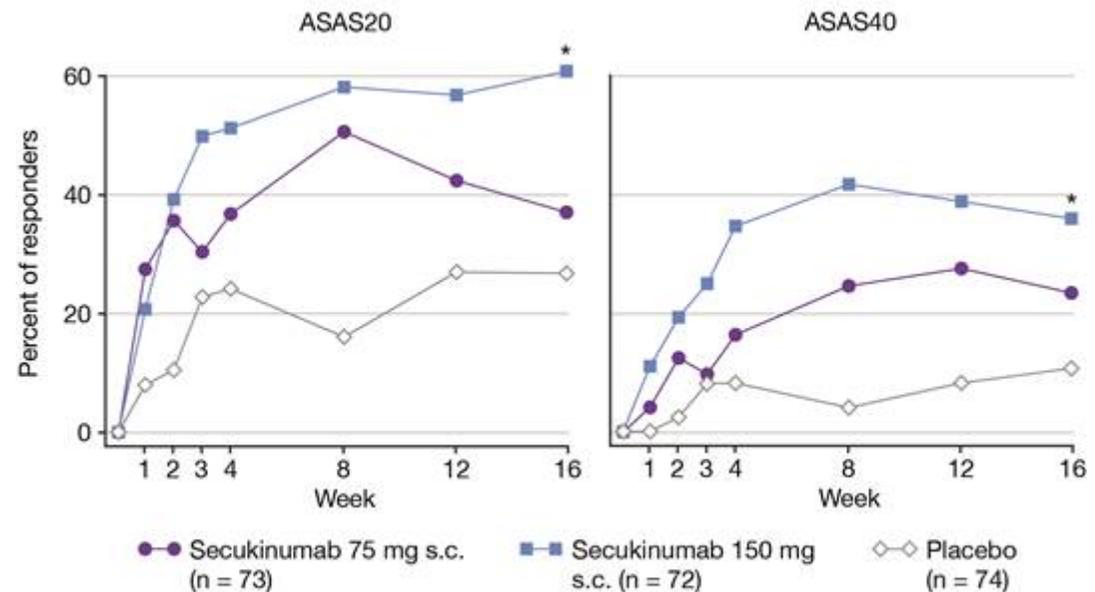


Figure. ASAS response over 16 weeks



* $P < 0.001$ secukinumab 150 mg s.c. vs. placebo at Week 16
 P -values adjusted for multiplicity of testing based on predefined hierarchy, non-responder imputation

Rhumatisme psoriasique

Structures touchées:

1/ PEAU: psoriasis cutané

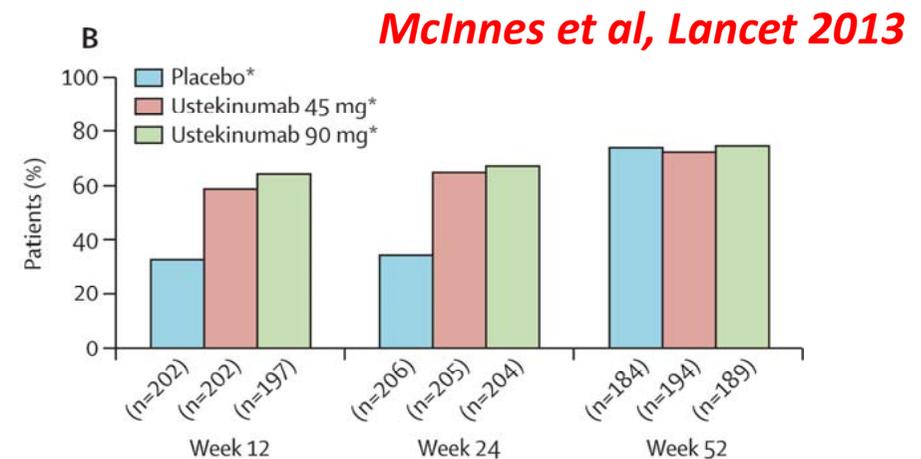
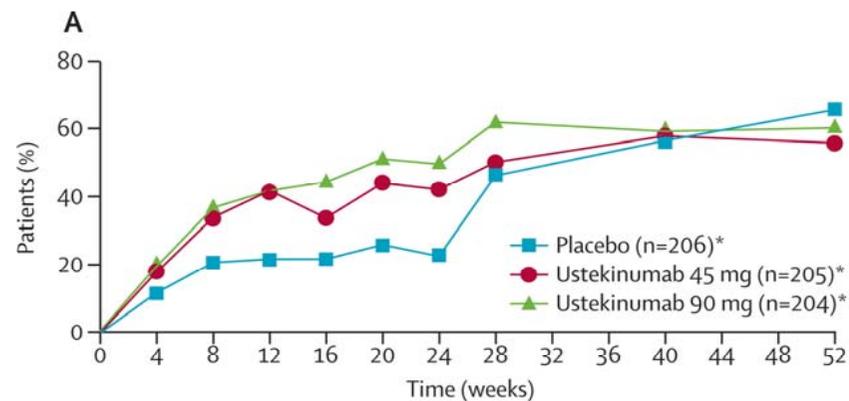


2/ SYNOVIALE: arthrite, ténosynovites, dactylites

3/ ENTHESES: enthésites axiales et périphériques

Rhumatisme psoriasique

- Après échec d'un traitement de fond conventionnel
 - Anti-TNF- α
 - Anti-IL-17: secukinumab, ixekizumab
 - Anti-IL12/23: ustekinumab
 - Inhibiteur de la PDE4 :apremilast
 - Anti-JAK: tofacitinib



Messages clés

- **DMARDs biologiques ou synthétiques ciblés**
 - Après échec d'au moins d'un DMARD conventionnel
 - Problématique de choix (PR+++)
 - biosimilaires
- **A partir de la deuxième ligne**
 - PR: Changement de classe thérapeutique
 - SPA: rotation d'anti-TNF ou anti-IL17
 - Rhumatisme psoriasique: à codifier
- **Gestion de la rémission: diminution progressive, priorité au bDMARDs**
- **Futures voies thérapeutiques**