

Inhibition de l'IL-6
dans la PR :
pour quels patients

René-Marc FLIPO
Hôpital

OBSERVATION

- Madame RO... CHU... est âgée de 49 ans. Enseignante, professeur des écoles (CP), elle ne signale aucun ATCD particulier, à l'exception de quelques plages de vitiligo
- Les premières douleurs sont apparues il y a près de 2 mois, quelques semaines après le décès brutal de son mari (IDM)
- Le tableau clinique est d'emblée très évocateur d'une PR débutante



OBSERVATION

- Le diagnostic de PR est rapidement conforté par la mise en évidence d'un FR (ELISA) et d'anticorps anti-CCP à taux élevé
- Les RX ne permettent pas d'observer de lésion érosive caractéristique



Vous décidez de débiter rapidement un premier traitement de fond, en l'occurrence le MTX par voie orale à la posologie initiale de 15 mg/s

- Le DAS28 passe de 7,3 à 6,8/4 semaines plus tard



Vous passez à 17,5 mg/s

OBSERVATION

- Un mois plus tard, le DAS28 est encore à 6,5
⇒ Vous passez à 20 mg/s (poids de 60 kg) et par voie s/c



Après 3 mois de traitement, le DAS28 est à 6,2

- Madame RO ... CHU ... signale être particulièrement fatiguée, incapable de reprendre sa classe dans cet état ...
- Le syndrome inflammatoire reste important (VS = 62 mm ; CRP = 52 g/L ; Hb = 9,7 g)
- Elle refuse le recours à une corticothérapie par voie générale

Question N° 1

Envisageriez-vous de changer
de traitement de fond pour un autre DMARD
« conventionnel » comme
la sulfasalazine ou le léflunomide ?

1. Oui

2. Non

Le passage du MTX à un autre DMARD

BeSt : résultats des bras 1 et 2

- Traitement initial des bras 1 (n = 126) et 2 (n = 118) par MTX en monothérapie
 - Evaluation tous les 3 mois du DAS 44
 - Ac folique : 1 mg/jour
 - Objectif : $\text{DAS } 44 \leq 2,4$
 - RX (S-VDH, SDD = 4,6 u)



« SUCCES »

= DAS $\leq 2,4$ à 2 ans, MTX en monothérapie

Le passage du MTX à un autre DMARD

BeSt : résultats des bras 1 et 2

MTX - Monothérapie

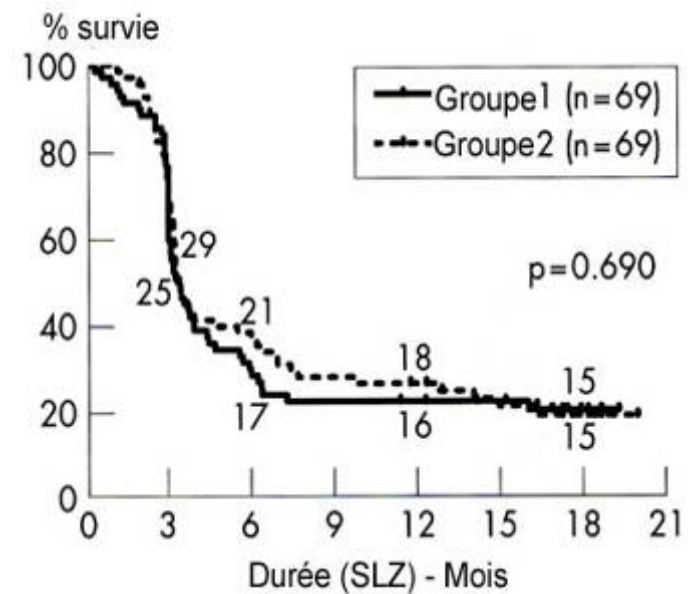
- $n = 244$ (To) \Rightarrow DAS $\leq 2,4$
 - 51 Pt (21 %) à M3 [15 mg/s]
 - 107 Pt (44 %) à M6 [15-25 mg/s]
 - 79 Pt (32 %) à 2 ans
(dont 40 ayant nécessité une posologie de 25 mg/s)
- Posologie de MTX moyenne
 - M6 : 21,4 mg/s
 - M12 : 18,5 mg/s
 - M18 : 113 mg/s
 - M24 : 11,2 mg/s
(soit de 0,29 à 0,15 mg/kg/s)

Le passage du MTX à un autre DMARD

BeSt : résultats des bras 1 et 2

Etape N° 2

- Sur les 2 ans ... 69 patients en « échec » dans le groupe 1 → SLZ en monothérapie
 - 69 patients en « échec » dans le groupe 2 → MTX + SLZ
- ⇒ 22 % (15 patients) de « succès » à 2 ans dans chaque groupe
- Survie identique dans les 2 groupes
 - Probabilité d'échec supérieure si sexe féminin ($p = 0,02$) ou DAS élevé ($p = 0,046$)

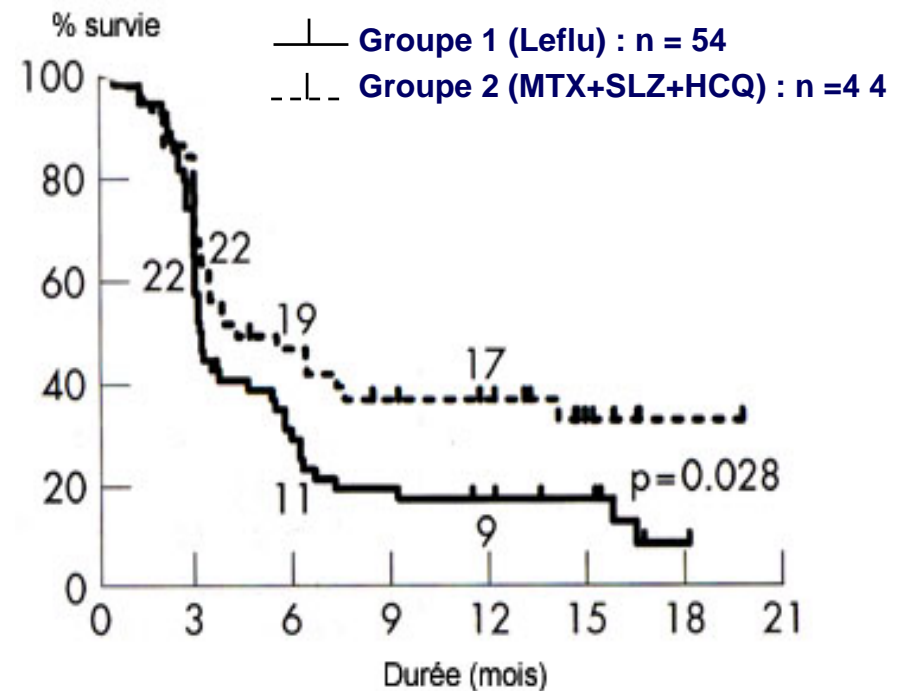


Le passage du MTX à un autre DMARD

BeSt : résultats des bras 1 et 2

Etape N° 3

- Sur 2 ans ... 98 patients en « échec » de la SLZ
- ... Bras 1 (n = 54) → 7/54 (13 %) « succès » à 2 ans en passant au léflunomide ...
- ... Bras 2 (n = 44) → 16/44 (32 %) « succès » à 2 ans en associant de l'HCQ ...



Question N° 2

Si vous deviez envisager une association de traitements de fond, laquelle proposeriez-vous ?

1. MTX + HCQ
2. MTX + SLZ
3. MTX + SLZ + HCQ
4. MTX + léflunomide
5. MTX + ciclosporine

QUESTION N° 2 - COMMENTAIRES

Dans la polyarthrite récente ...

- Aucune étude concernant l'association MTX + HCQ
- Faible niveau de preuve concernant l'association MTX + SLZ

→ L'étude de M. Dougados et al. (AR 1999)

→ L'étude « COBRA » (M. Boers et al. Lancet 1997)

* *Versus* SLZ monothérapie

* Rôle des corticoïdes

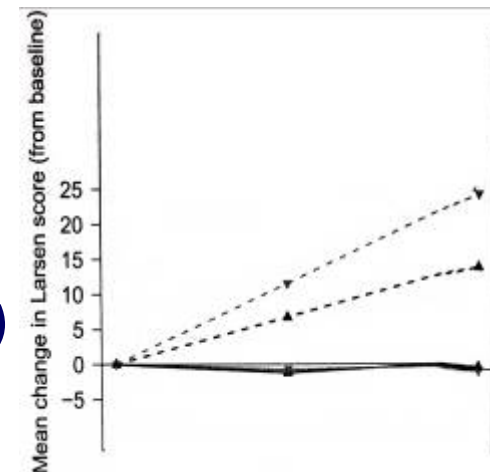
→ Bras « 3 » de l'étude BeSt

→ Résultats du bras « 2 » de l'étude BeSt

QUESTION N° 2 - COMMENTAIRES

Dans la polyarthrite récente ...

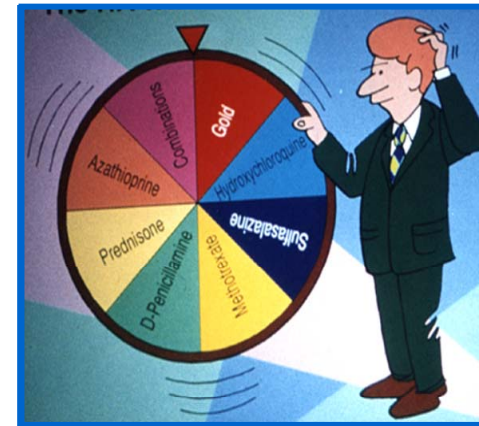
- Une seule étude sur l'association MTX + SLZ + HCQ =
Etude FinRA Co (*Möttönen et al. Lancet 1997*)
 - Etude de O'Dell et al. dans la PR établie ...
(*NEJM 1996*)
- Pas d'étude avec l'association MTX + léflunomide
 - Etude de Kremer et al. dans la PR établie
- Plusieurs études avec l'association MTX +
ciclosporine ...
 - Etude CIMESTRA (*M. Hetland. ARD 2006*)
 - Proudman et al. (*AR 2000*)



Question N° 3

Après réflexion, vous envisagez plutôt le recours précoce à une biothérapie. Laquelle proposez-vous en première intention à cette patiente ?

1. Infliximab
2. Etanercept
3. Adalimumab
4. Rituximab
5. Abatacept
6. Tocilizumab



QUESTION N° 3 - COMMENTAIRES

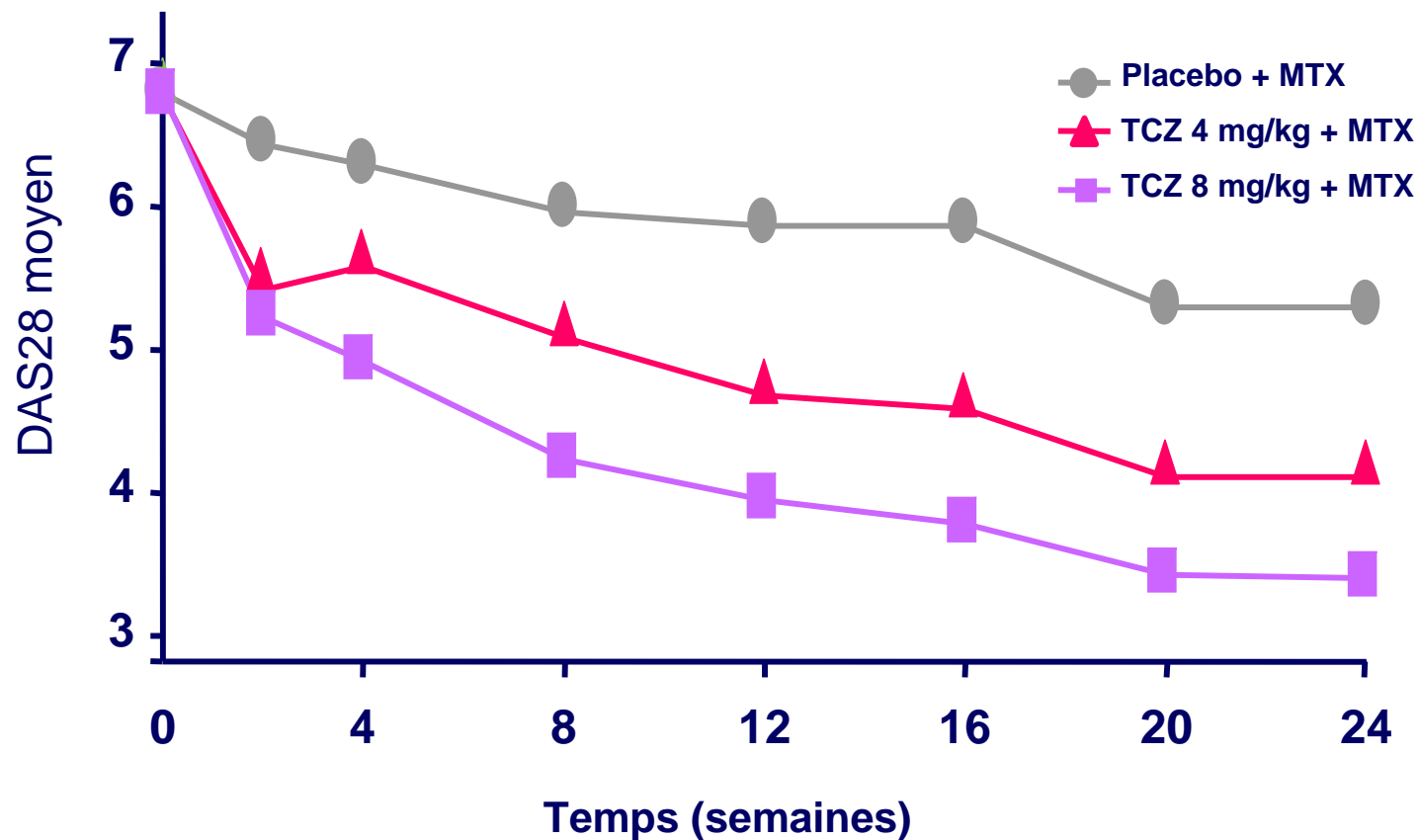


Les critères de choix d'une biothérapie chez un patient en échec du MTX

- Plusieurs domaines
 - Efficacité
 - Rapidité d'action (signes inflammatoires)
 - Niveau d'efficacité clinique (réponses ACR, EULAR ... Rémission ...)
 - Preuve d'une efficacité sur le plan structural
 - Rôle éventuel d'épargne cortisonique
 - ➔ Fonction (HAQ) et qualité de vie

Tocilizumab : une efficacité significative dès S2

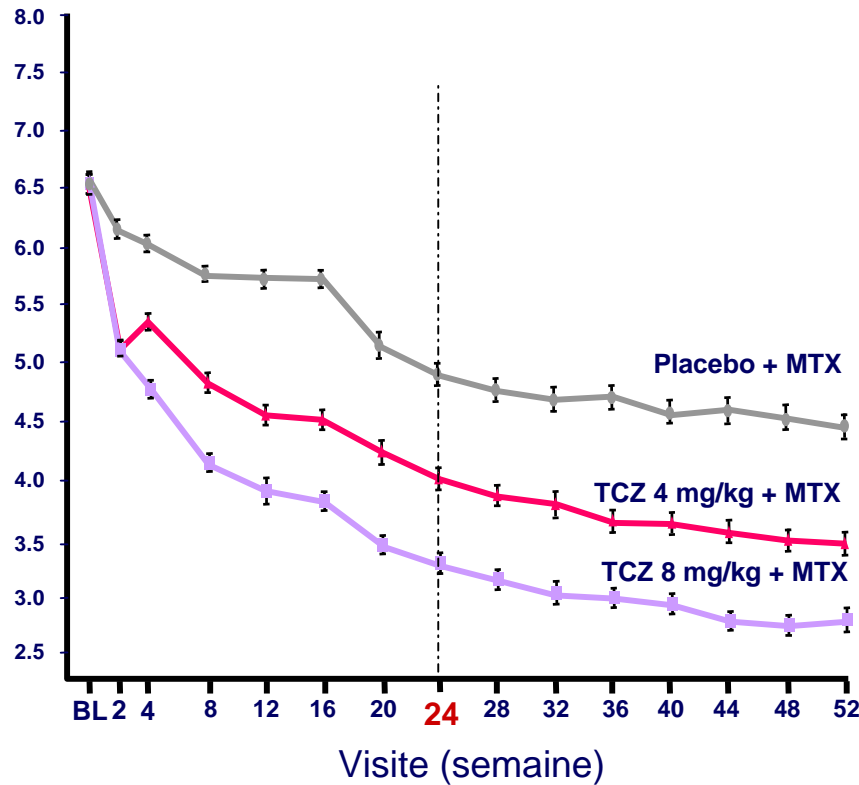
- Sur le score DAS28 (population ITT)



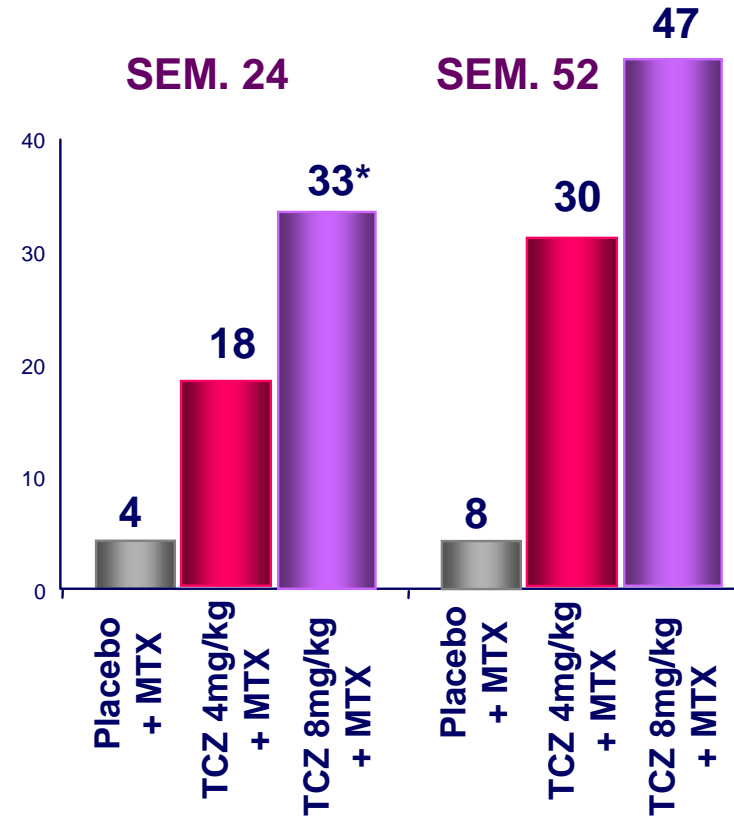
- Sur la CRP (normalisation dès la 2ème semaine de traitement)

Tocilizumab : un taux de rémission qui progresse au-delà de S24

Score DAS28 moyen (+/-SE)



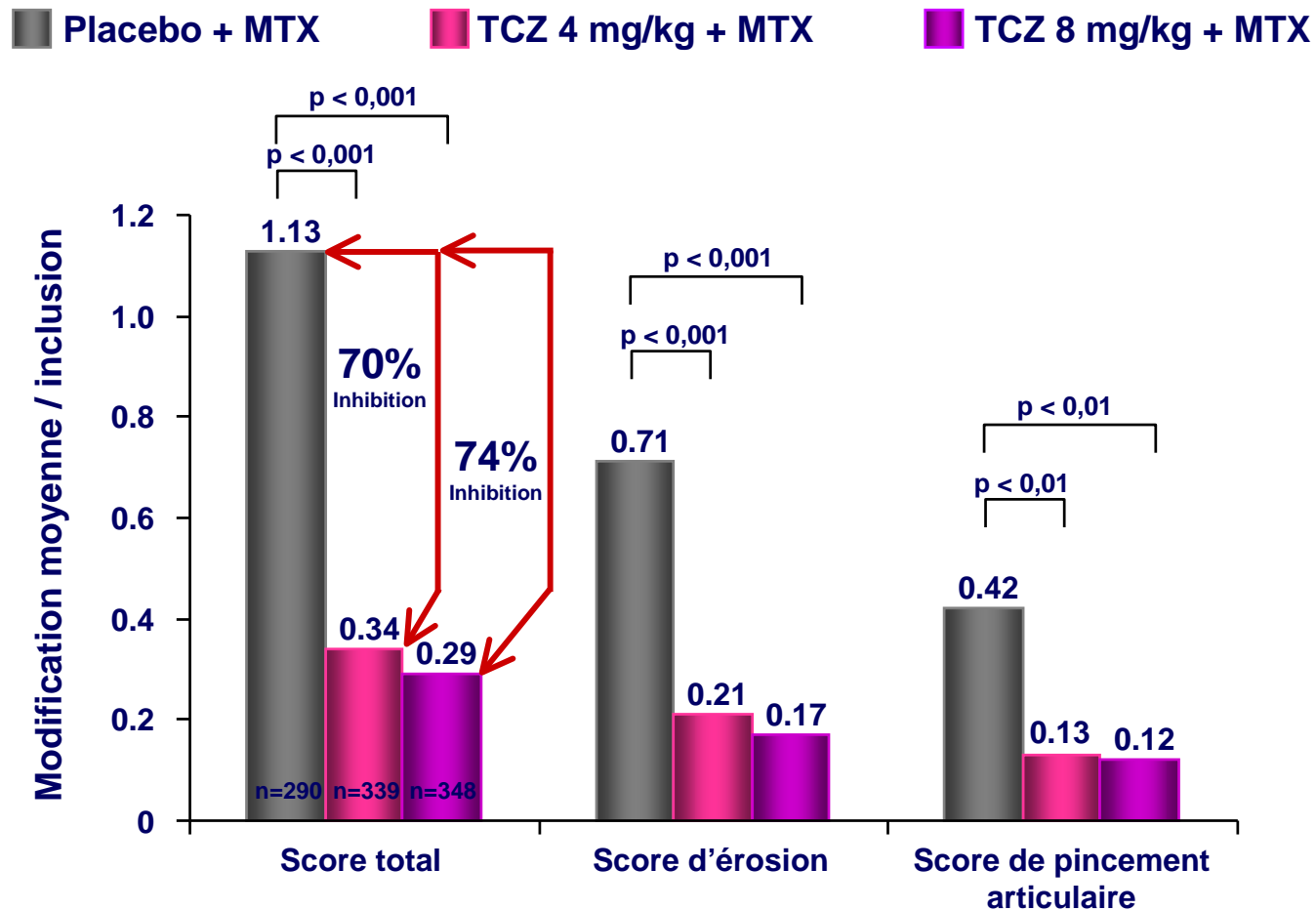
% rémission (DAS28 < 2,6)



Près d'un patient sur 2 en rémission à 1 an

*** p<0.0001, TCZ vs Placebo + MTX

Ralentissement significatif de la progression radiographique sous tocilizumab (évaluation à S52, extrapolation linéaire; ITT)...



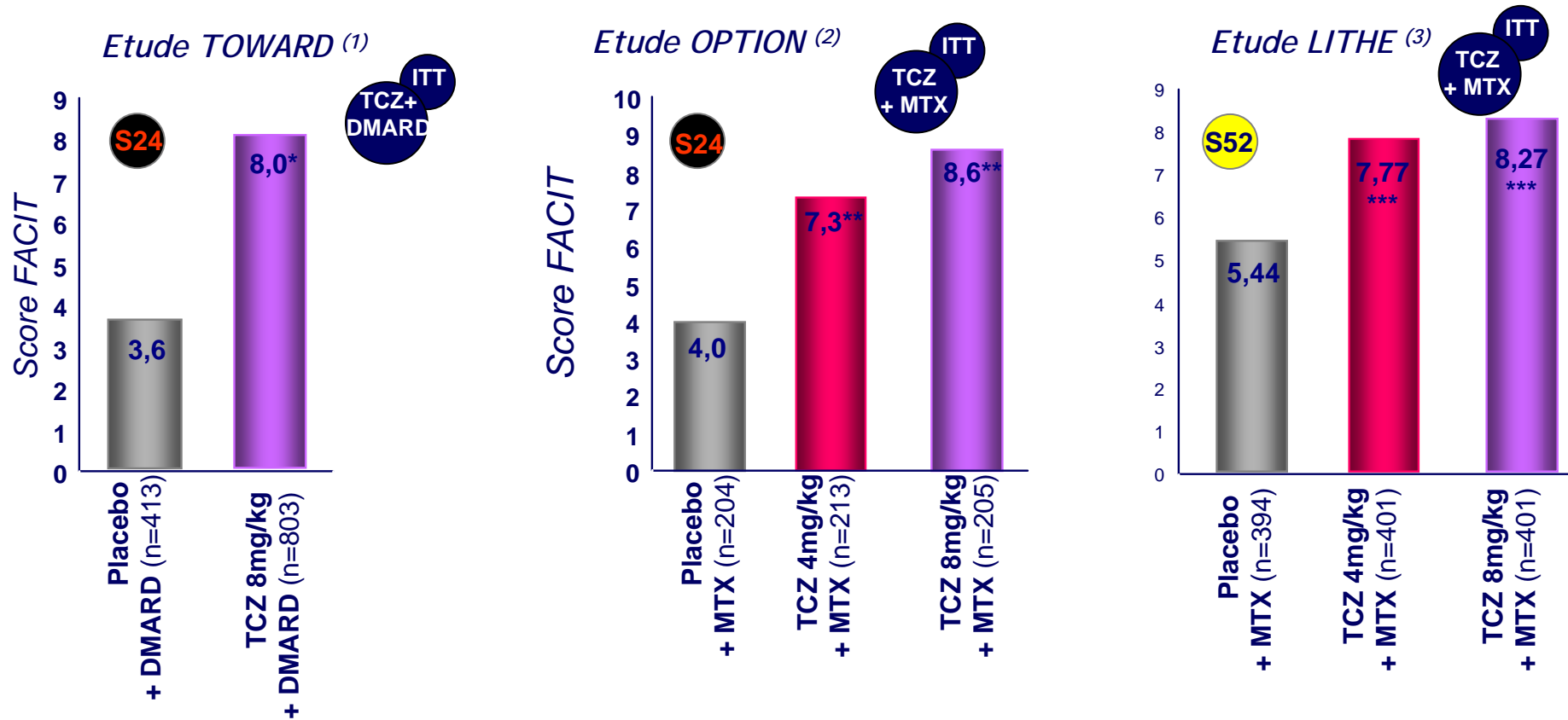
QUESTION N° 3 - COMMENTAIRES



Les critères de choix d'une biothérapie chez un patient en échec du MTX

- Plusieurs domaines
 - Efficacité
 - Les bénéfices « secondaires »
 - Fatigue (anémie)
 - Autres « critères-patient » (troubles du sommeil ...)
 - Effet sur l'os (ostéoporose)
 - Bénéfices CV éventuels

Amélioration significative de la fatigue (Score FACIT à S24 / S52)



- Correction de l'anémie chez les patients présentant à l'inclusion une Hb < 13g/l (4,5)

* $P < 0.0001$, TCZ vs placebo + DMARD

** $p < 0.007$, TCZ vs placebo + MTX

*** $p < 0.05$, TCZ vs Placebo + MTX

(1) Genovese MC et al. *Arthritis Rheum* 2008;**58**:2968–80.

(2) Smolen JS et al. *Lancet* 2008;**371**:987–97.

(3) Jones G et al. *EULAR* 2008, présentation orale.

(4) Data on File (Reference #020-076), Hoffmann-La Roche Inc., Nutley, NJ 07110.

(5) Data on File (Reference #020-077), Hoffmann-La Roche Inc., Nutley, NJ 07110.

QUESTION N° 3 - COMMENTAIRES



Les critères de choix d'une biothérapie chez un patient en échec du MTX

- Tolérance
 - Risques infectieux et infections opportunistes
 - Risques néoplasiques et lymphomes
 - Risques cardiovasculaires (IC, accidents thrombotiques)
 - Risques neurologiques (affections démyélinisantes)
 - Maladies auto-immunes induites
- ⇒ Modalités de surveillance du traitement ...

QUESTION N° 3 - COMMENTAIRES



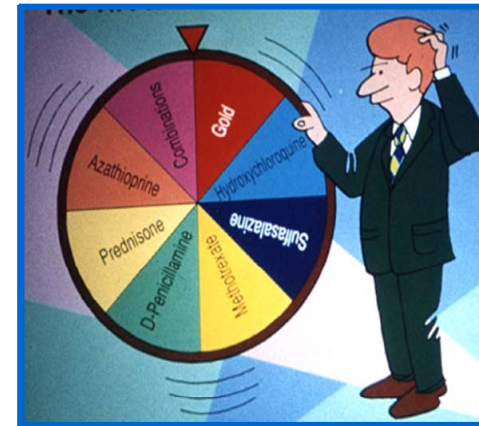
Les critères de choix d'une biothérapie chez un patient en échec du MTX

- Modalités d'administration
 - Voie d'administration
 - Rythme
 - Posologie modulable ou non
 - Monothérapie / association à d'autres DMARDs que le MTX
- Coût
- AMM

Question N° 4

Après réflexion, vous envisagez plutôt le recours précoce à une biothérapie. Laquelle proposez-vous en première intention à cette patiente ?

1. Infliximab
2. Etanercept
3. Adalimumab
4. Rituximab
5. Abatacept
6. Tocilizumab



Dans le cas présent ...

HIER



Association MTX + anti-TNF α

DEMAIN



MTX + anti-TNF α **OU** MTX + TCZ

?

Dans le cas présent ...

- En faveur d'une stratégie dirigée contre l'IL6
 - Efficacité potentielle du traitement (études OPTION, TOWARD et LITHE ...)
 - Rapidité d'action
 - Bénéfices sur les signes systémiques (anémie, fatigue, ostéoporose ...)
- Un choix dépendant ...
 - Des modalités d'administration
 - De la présentation du profil de tolérance et des modalités de surveillance

CONCLUSION

- Importance de l'expérience du prescripteur
- Importance de la présentation des alternatives thérapeutiques aux patients

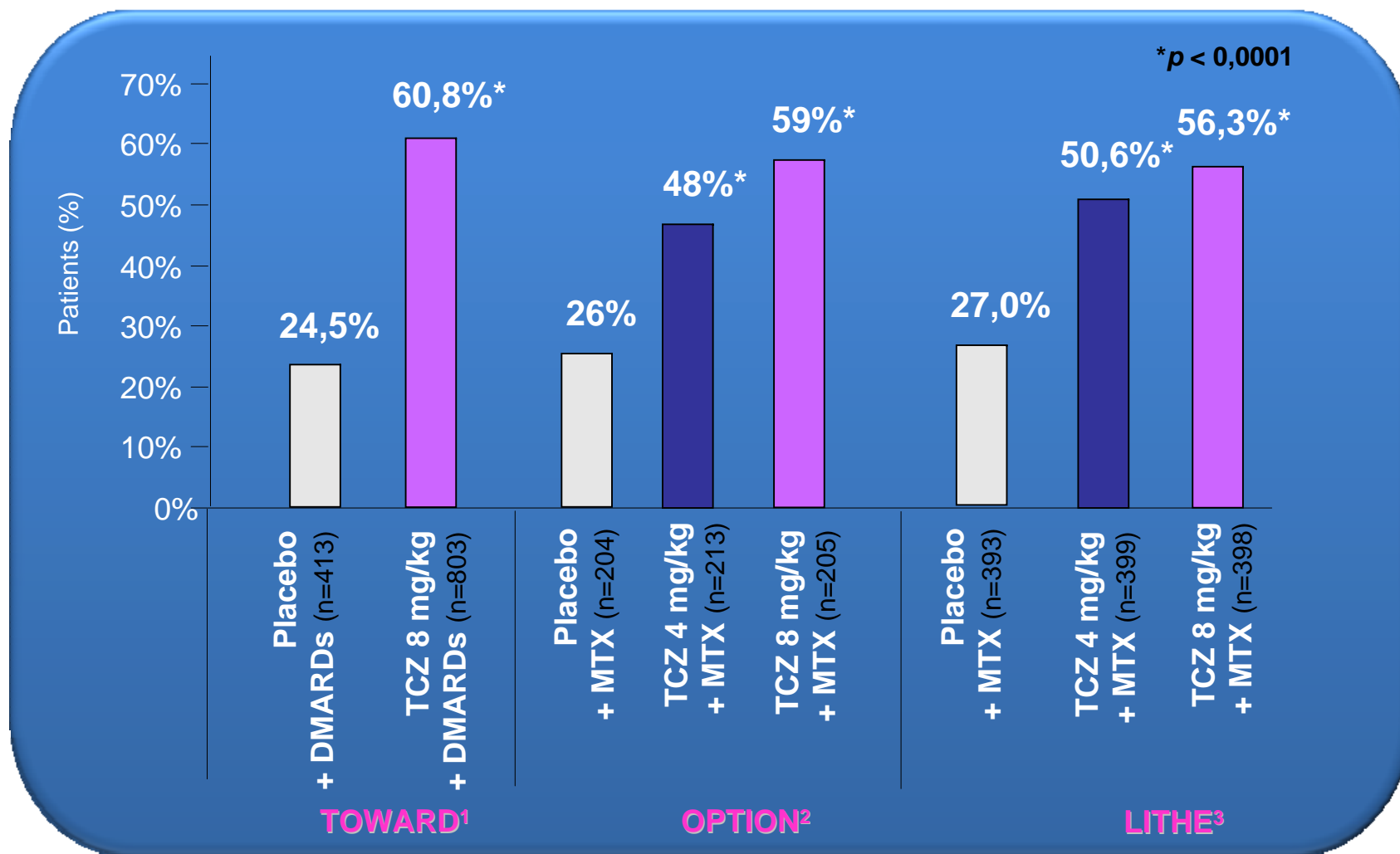


« Décision partagée »

BACK UP

Tocilizumab : un taux plus élevé de répondeurs ACR20 à S24

(Critère principal, Population en ITT)

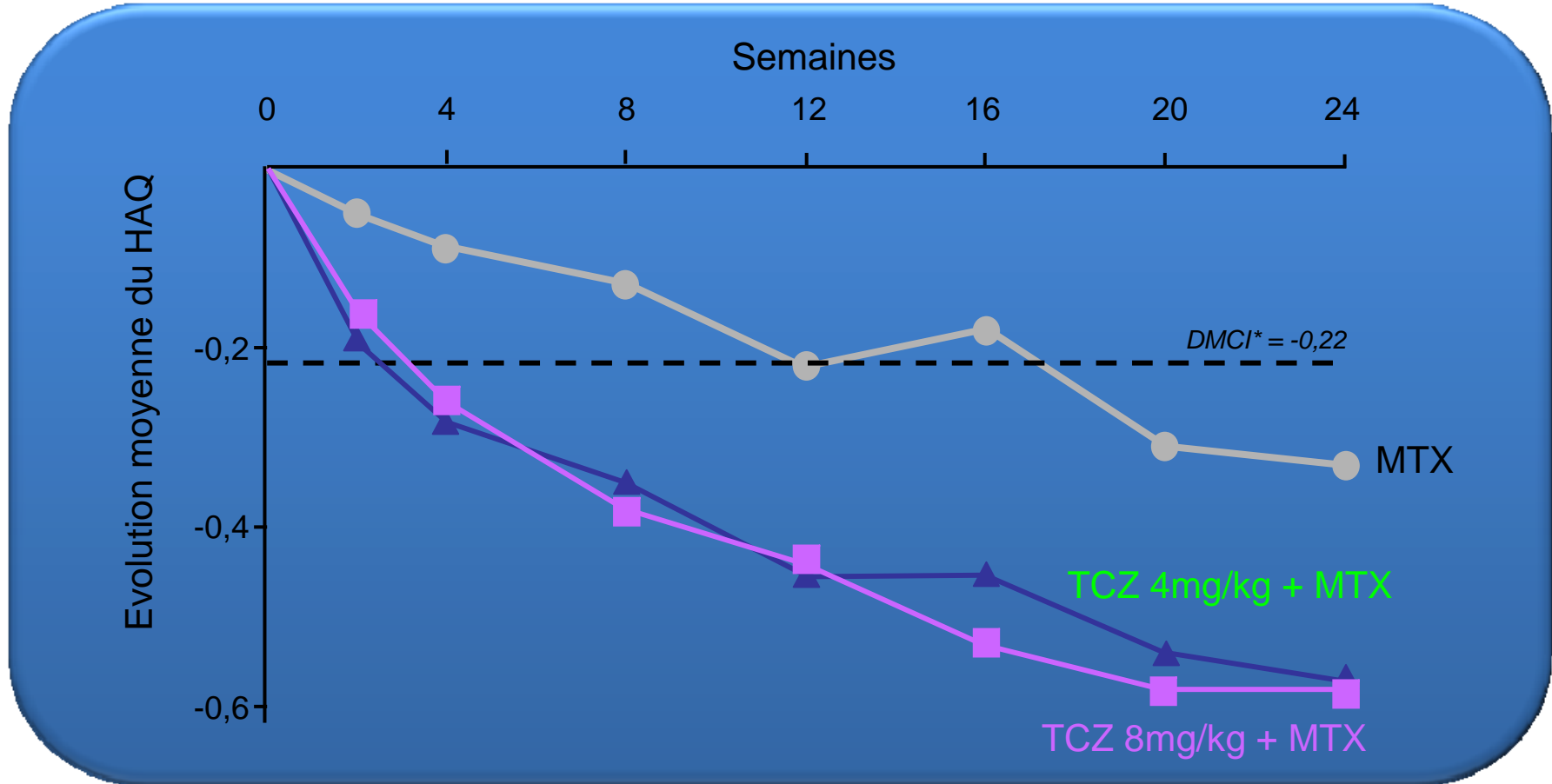


¹ Genovese MC et al. *Arthritis Rheum* 2008;58:2968-80.

² Smolen JS et al. *Lancet* 2008;371:987-97.

³ Kremer G et al. *ACR* 2008, présentation orale #L11.

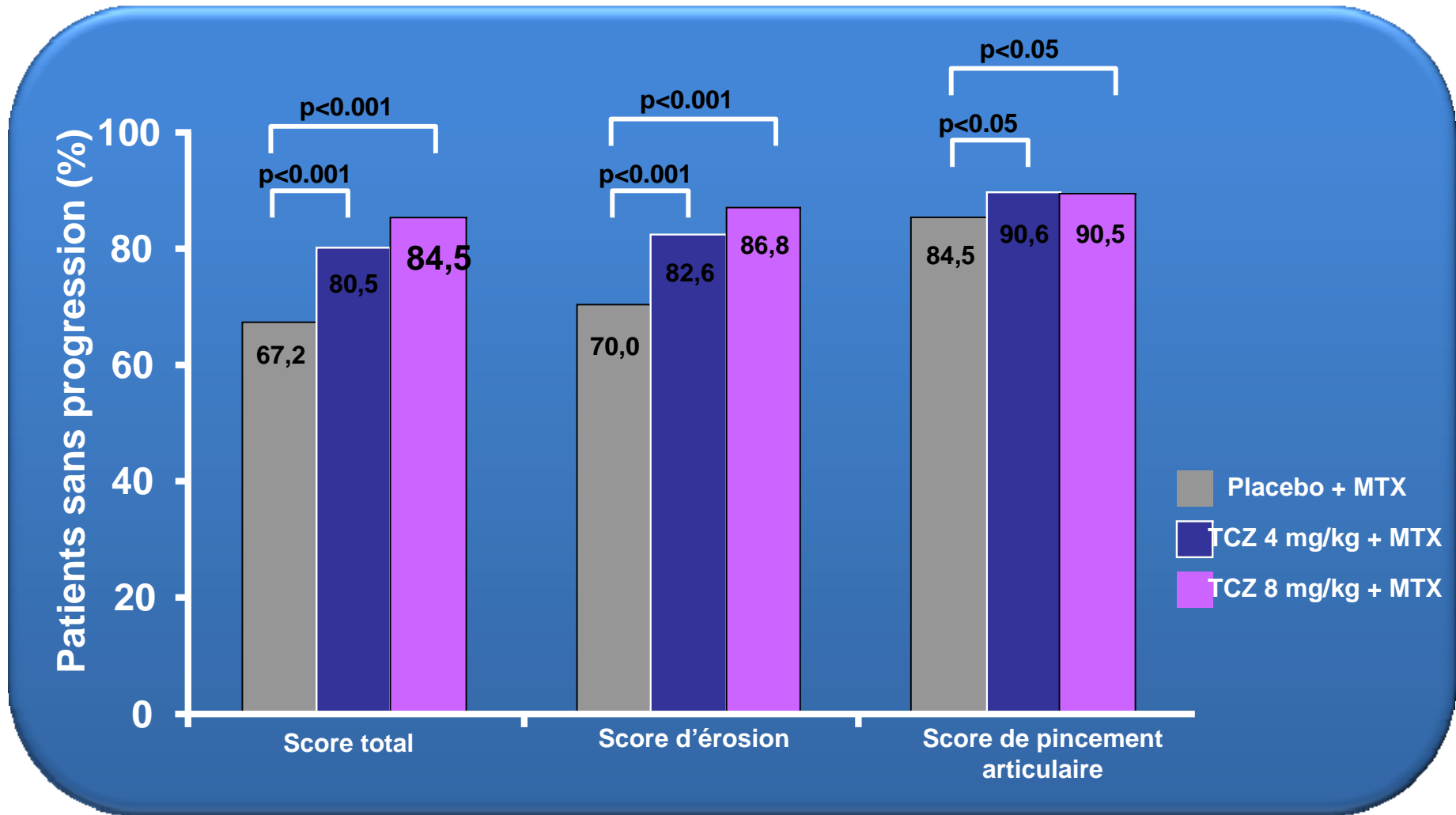
Amélioration rapide et durable du handicap fonctionnel (score HAQ)



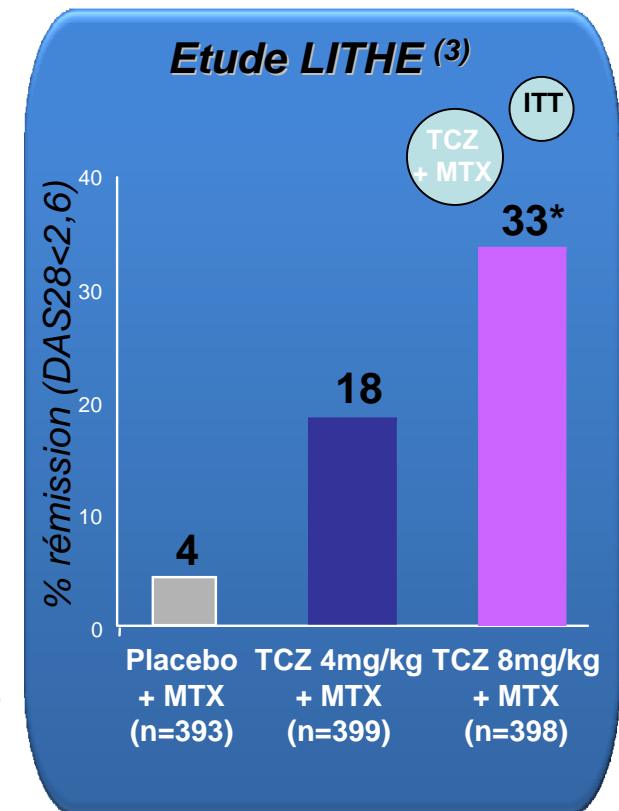
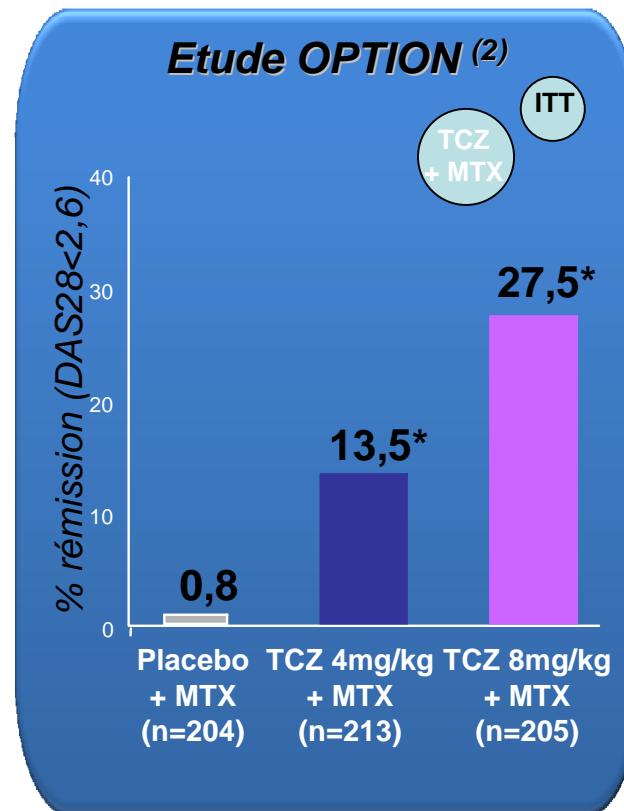
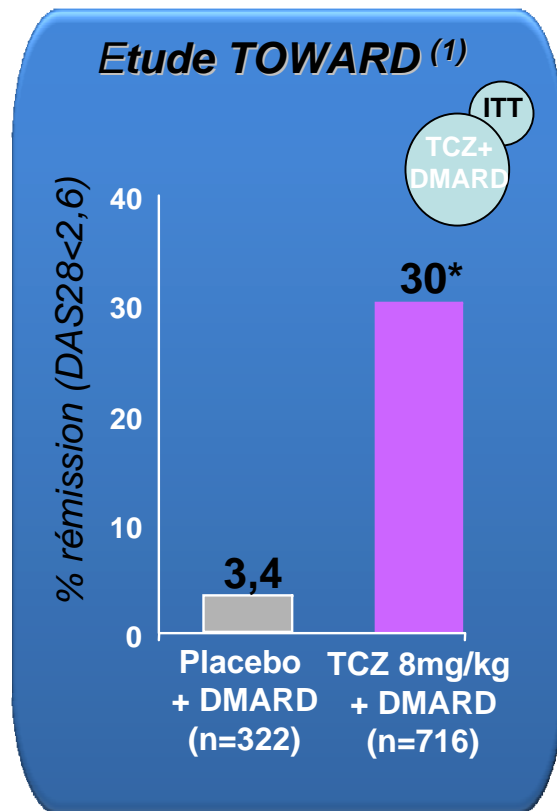
* DMCI = Différence Minimale Cliniquement Importante

Plus de 80 % des patients sans progression structurale à 1 an

(score S52 - score inclusion ≤ 0)
(extrapolation linéaire; ITT)



Tocilizumab : près d'un patient sur 3 en rémission à S24



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

¹ Genovese MC et al. Arthritis Rheum 2008;58:2968-80.

² Smolen JS et al. Lancet 2008;371:987-97.

³ Kremer G et al. ACR 2008, présentation orale #L11.

IL-6 :

*Nouvelles perspectives
dans le traitement
de la polyarthrite rhumatoïde
Marseille, 2 et 3 octobre 2009*