

Biothérapies et Maladies Systemiques

Pr Eric Hachulla

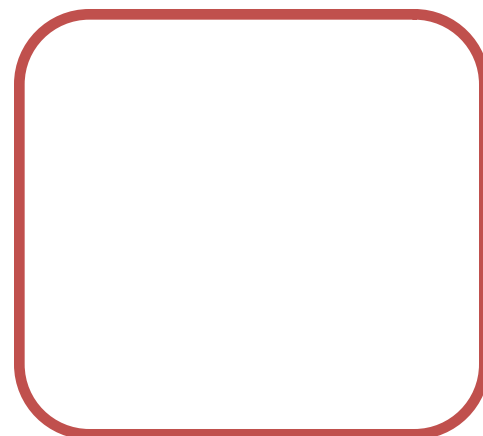
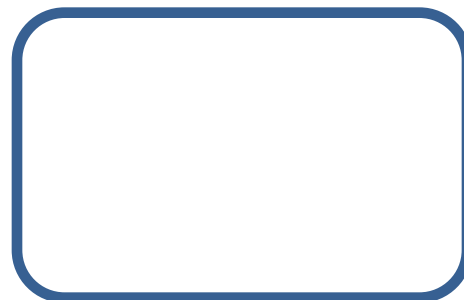
Centre de Référence des Maladies Auto-immunes

et Maladies Systemiques Rares

Service de Médecine Interne

Hôpital Huriez, CHRU Lille

Biothérapies et Maladies Systémiques



Biothérapies et Maladies Systémiques

efalizumab ibritumomab rituximab
imciromab sevirumab
bapineuzumab mapatumumab
pascolizumab stamulumab
Nebacumab alemtusumab
efungumab votumumab
besilesomab abagovomab trastusumab
biciromab ibritunomab
enlimomab
bevacizumab infliximab
adalimumab denosumab ertumaxomab
urtoxazumab natalizumab
capromab abciximab basiliximab

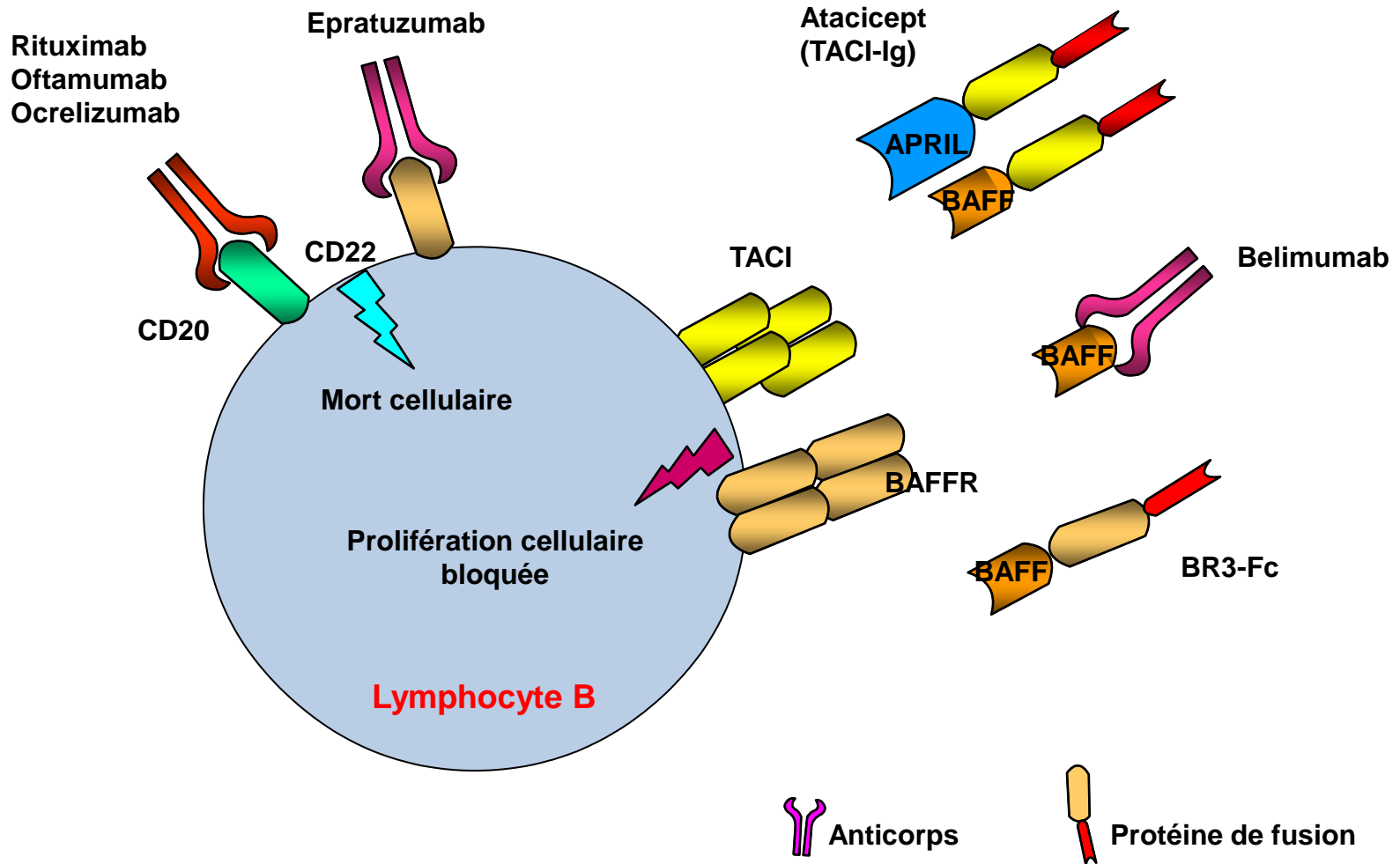
gefitinib erlotinib
imatinib canertinib
mubritinib sunitinib

Anakinra
Canakinumab

niloncept
alefacept belatacept
mirococept
etanercept alvircept
pifarcept briobacept

bortezomib
carfilzomib

Lc B: une cible thérapeutique dans le lupus



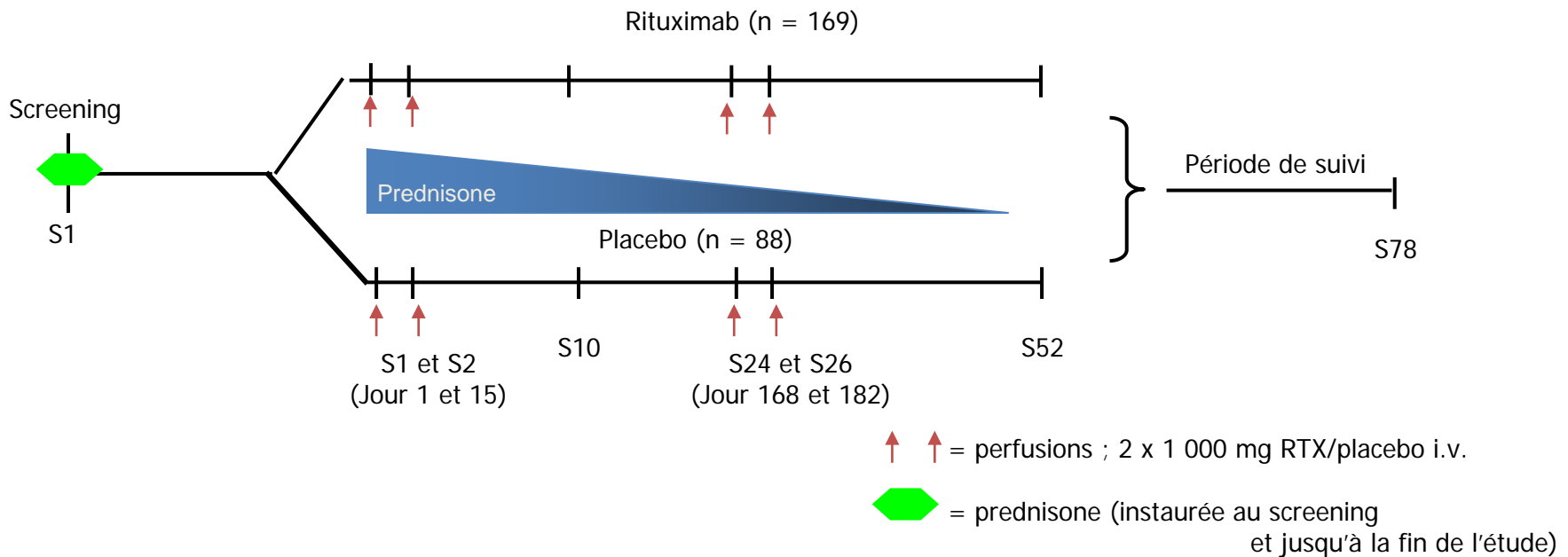
Rituximab: étude EXPLORER

Essai randomisé 2/1 contre placebo:

- Lupus avec Ac antinucléaires
 - Au moins un score BILAG A
 - ou
 - Au moins 2 score BILAG B
- Exclusion si atteinte SNC ou atteinte rénale active ou lupus nécessitant une corticothérapie ≥ 1 mg/kg/j
- traitement immunosuppresseur en cours stable (MTX ou AZA ou MMF)

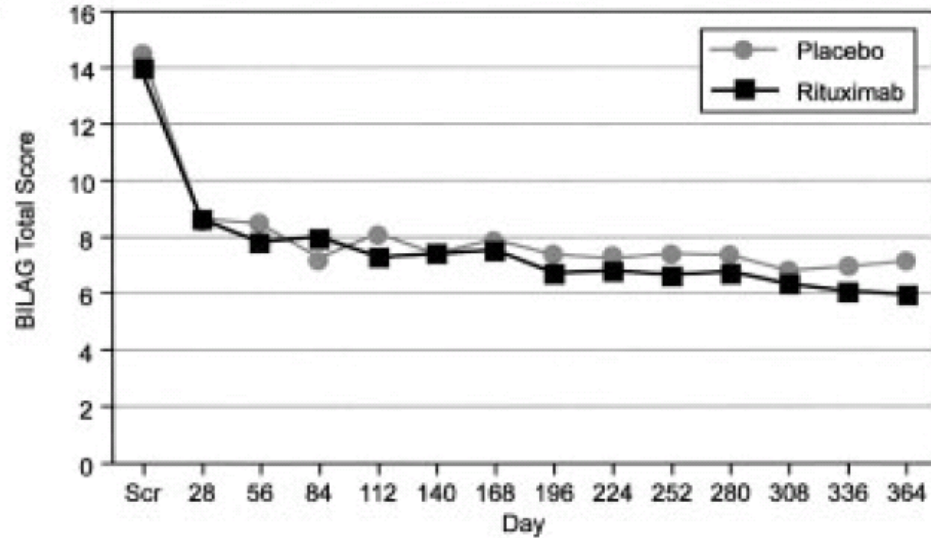
Rituximab: étude EXPLORER

- Critère principal de jugement : indice composite basé sur l'absence de rechute et le score BILAG A ou B à S52
- Randomisation Rituximab ou placebo et l'un des 3 régimes de corticothérapie (0,5 ou 0,75 ou 1 mg/kg/j) selon le score BILAG

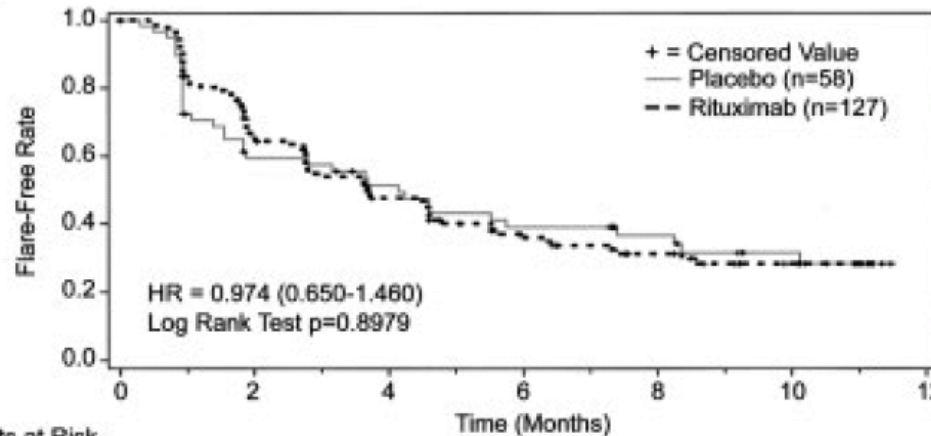


Rituximab: étude EXPLORER

A



B



No. of Patients at Risk	0	2	4	6	8	10	12
Rituximab	127	77	51	32	23	13	0
Placebo	58	31	25	19	15	10	0

Objectif principal non atteints sur l'ensemble de la population

Rituximab: étude EXPLORER

analyse post-hoc

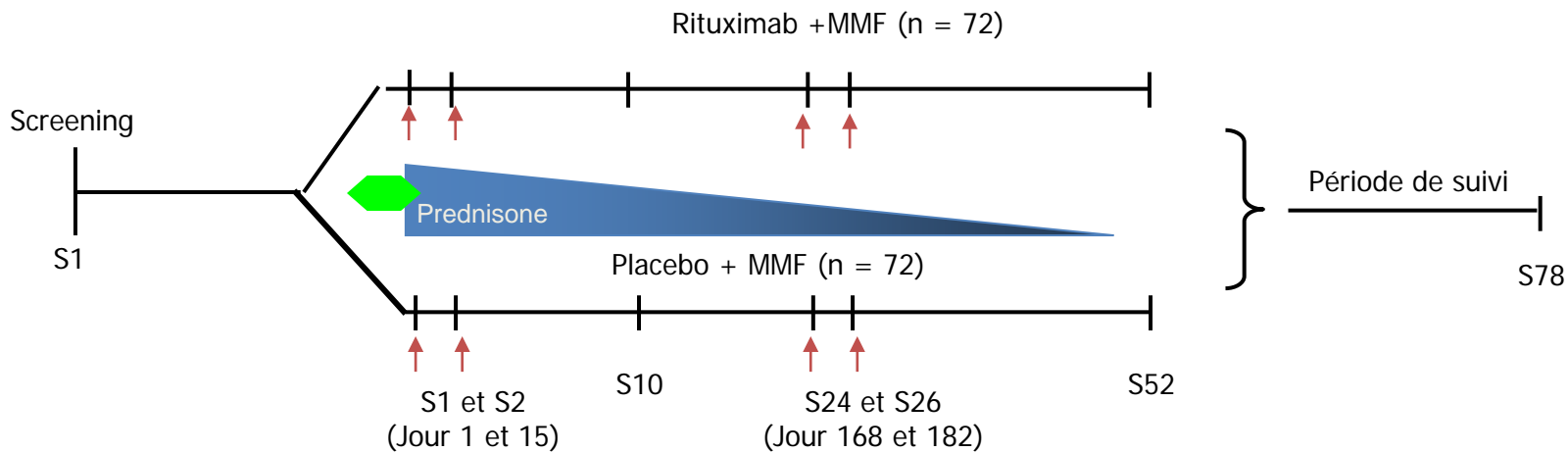
- 58 des 88 patients du groupe placebo et 127 des 169 patients du groupe rituximab ont été répondeurs au cours de l'étude.
- retarde la survenue d' une première poussée BILAG A dans le groupe rituximab: hazard-ratio = 0,612 ; p = 0,052
- Nombre de patients ayant fait au cours de l'année une nouvelle poussée cotée BILAG A: 0,86 dans le groupe rituximab versus 1,41 dans le groupe placebo; p = 0,038



Le rituximab diminue le nombre de poussées lupiques sévères

Rituximab: étude LUNAR

- néphropathies lupiques prolifératives de classe III ou IV avec rapport protéinurie/créatininurie > 1
- Critère principal de jugement : pourcentage de patients en rémission rénale complète ou partielle à S52

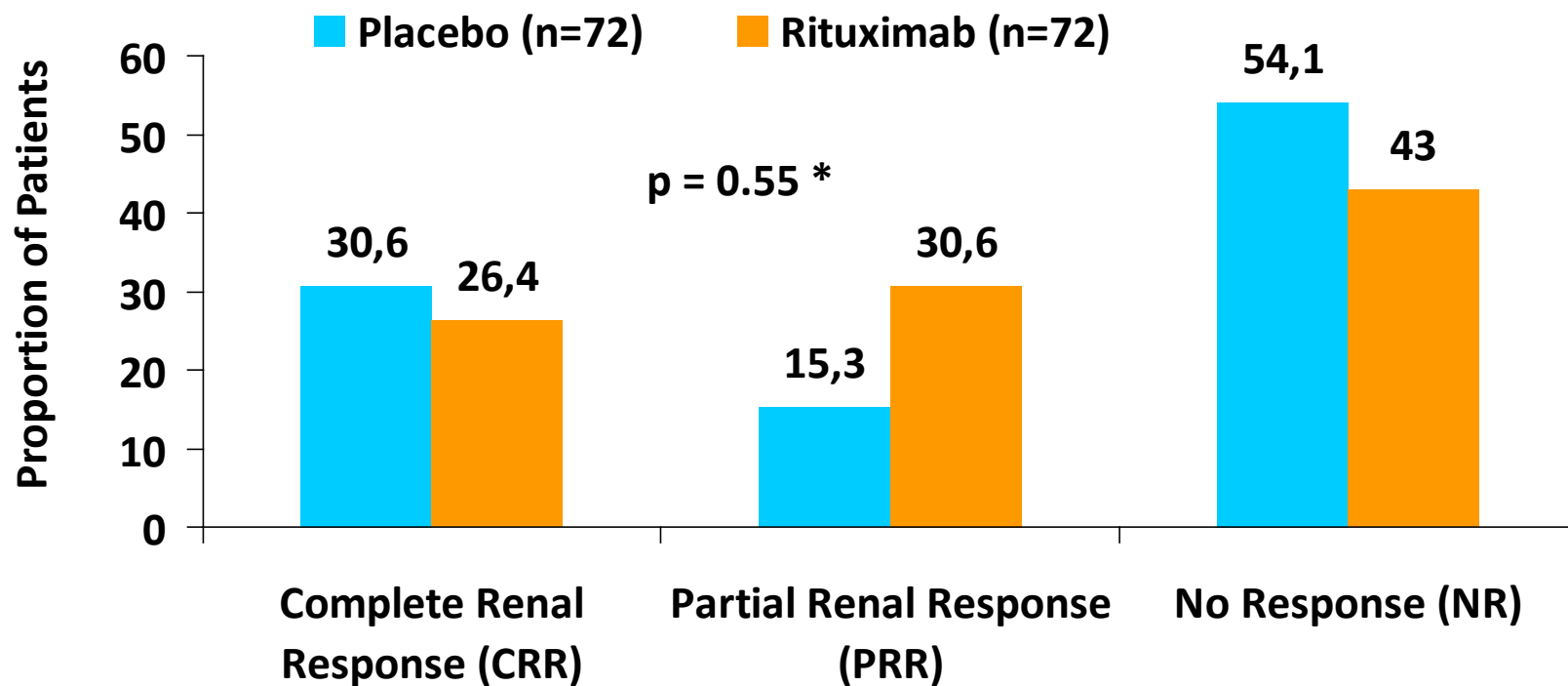


↑ ↑ = perfusions ; 2 x 1 000 mg RTX/placebo i.v.

→ = MP 1gx3 puis prednisone 0,75mg/kg

Dose de MMF = $2,4 \pm 0,63$ g dans le bras placebo et $2,7 \pm 0,41$ g dans le bras RTX

Rituximab: étude LUNAR



* Wilcoxon Rank-sum test to compare the proportions of (CRR, PRR, NR) between rituximab and placebo

CRR and PRR: 46% (PLA) vs. 57% (RTX) [p=0.18]

Rituximab: étude LUNAR

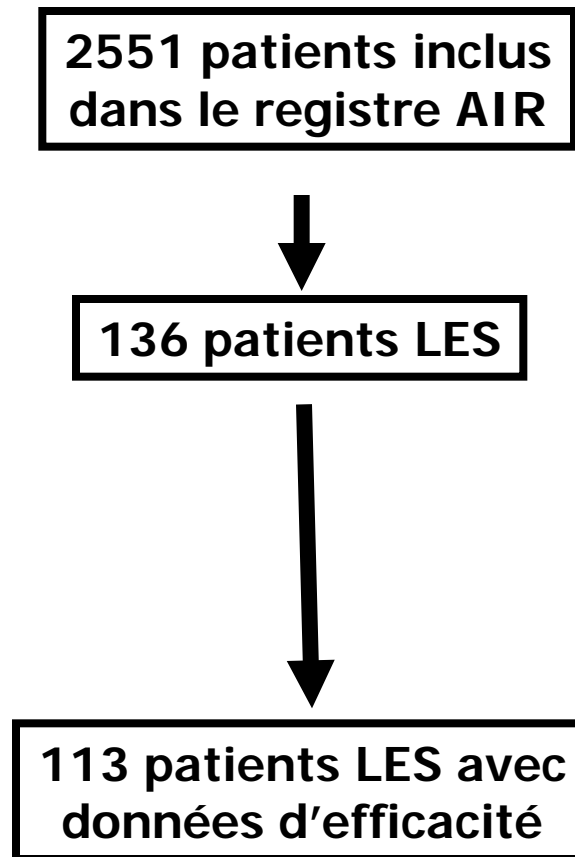
Etude de sous-groupe	Placebo n=72	Rituximab n=72	
Pts avec BILAG Renal Domain Score C à S52	28 (38.9)	39 (54.2)	0.07
Réponse globale (RC=RP)	33 (45.8)	41 (56.9)	0.18
Patients noirs	9/20 (45)	14/20 (70)	0.20
Patients hispaniques	11/23 (48)	16/29 (55)	0.78
Patients blancs	13/26 (50)	10/19 (53)	1.00

Rituximab: étude LUNAR

	Placebo (n=72)	Rituximab (n=72)	p
Proportion de patients ayant une réduction de 50% ou plus de la protéinurie à S52	41(56,9)	48(66,7)	0,23
Nombre de patients débutant un nouvel IS avant S52	8(11,1)	1 (1,4)	0,033
Cyclophosphamide	8	0	
AZA	0	1	
Proportion de patients avec BILAG rénal C ou mieux à S52	28 (38,9)	39 (54,2)	0,085

Registre AIR: population lupique

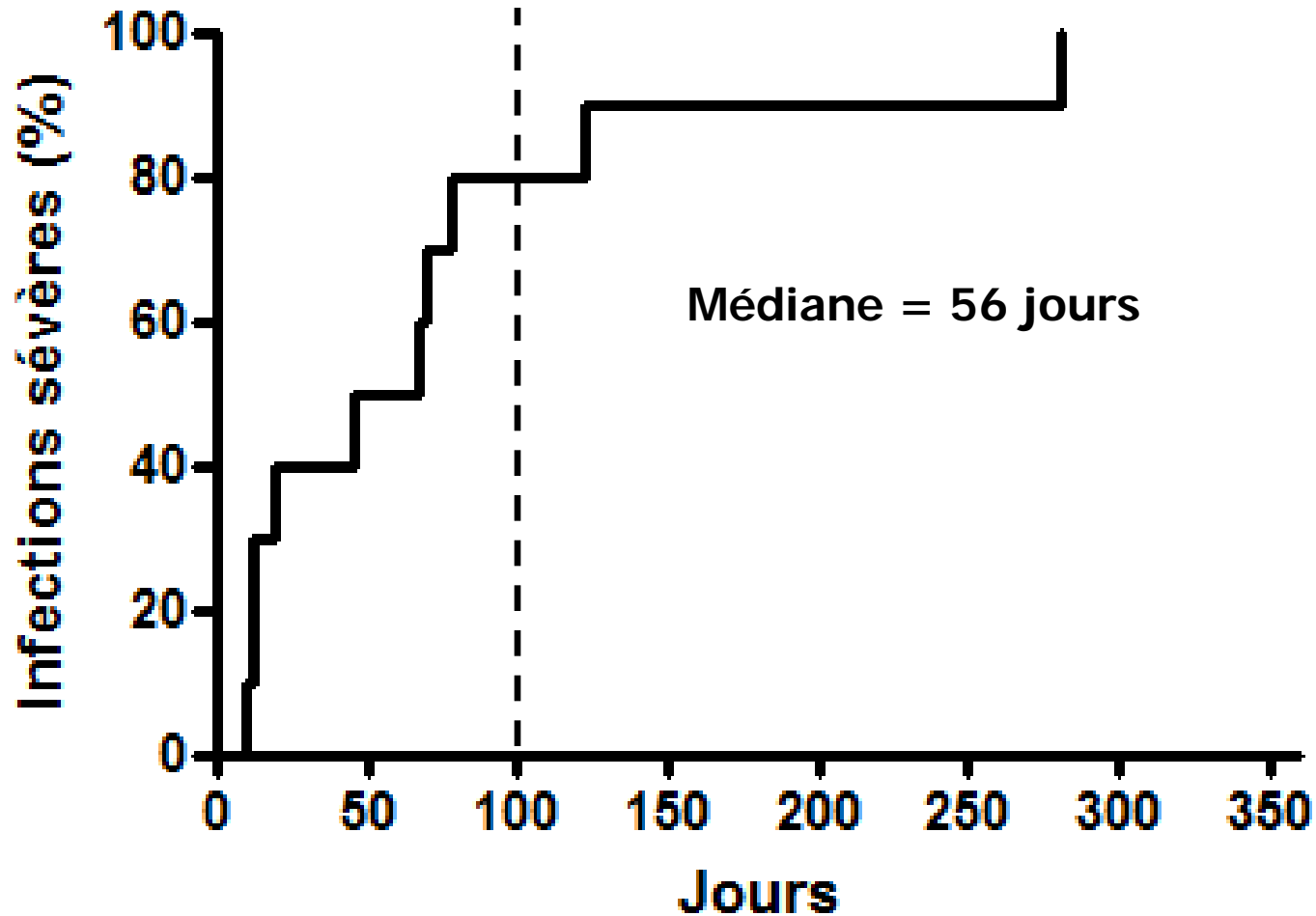
Registre national multicentrique Auto-Immunité et Rituximab



Suivi moyen : $18,6 \pm 13,8$ mois soit **181 patients-année**

Registre AIR: population lupique

Taux d'infection sévère: 6,6/100 patients-années

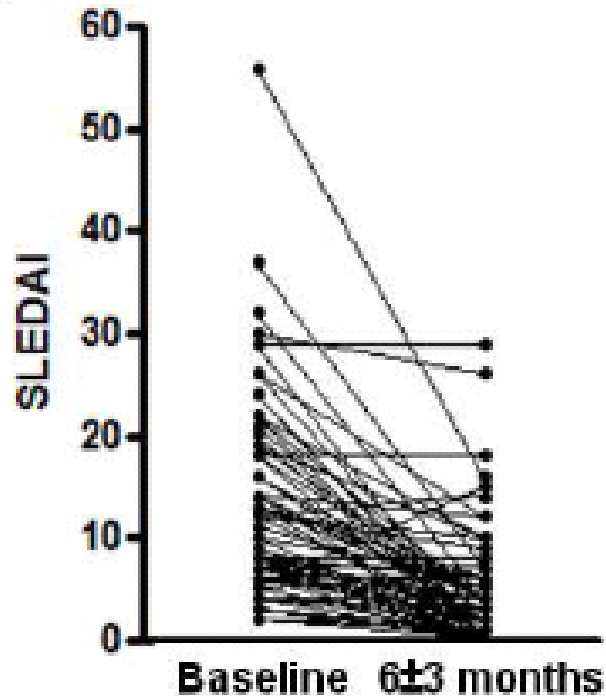


Délai dernière perfusion RTX-infection sévère
(5DC=4%, dont 3 d'infection sévère et 2 liés au SLE)

Registre AIR: population lupique

Patients évaluable totaux (n=113)

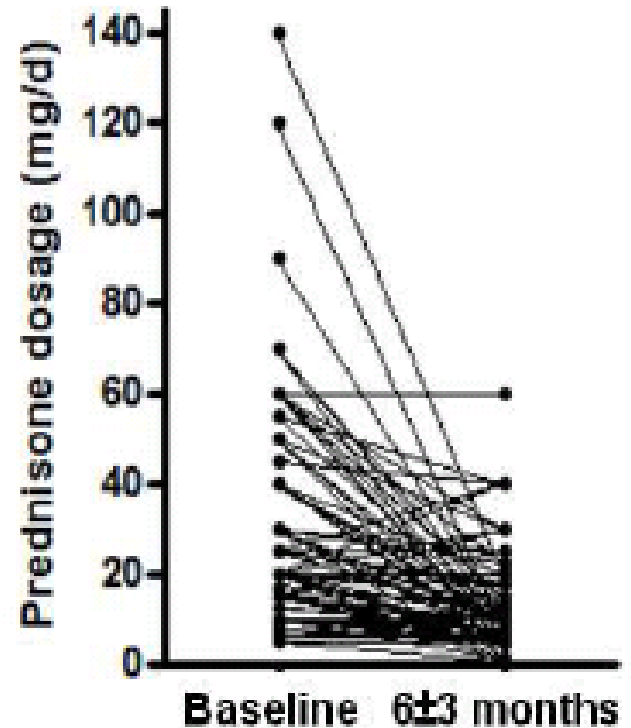
A



Evolution SLEDAI :
10,8 ± 8,8 à 3,4 ± 5,2

$P < 0,0001$

B



Evolution prednisone :
30,3 ± 23,6 à 12,3 ± 10,1 mg/j

Réponse globale jugement du médecin
80/113 (71%)

Situation temporairement acceptable

RITUXIMAB

Lupus érythémateux disséminé réfractaire aux immunosuppresseurs et/ou aux échanges plasmatiques

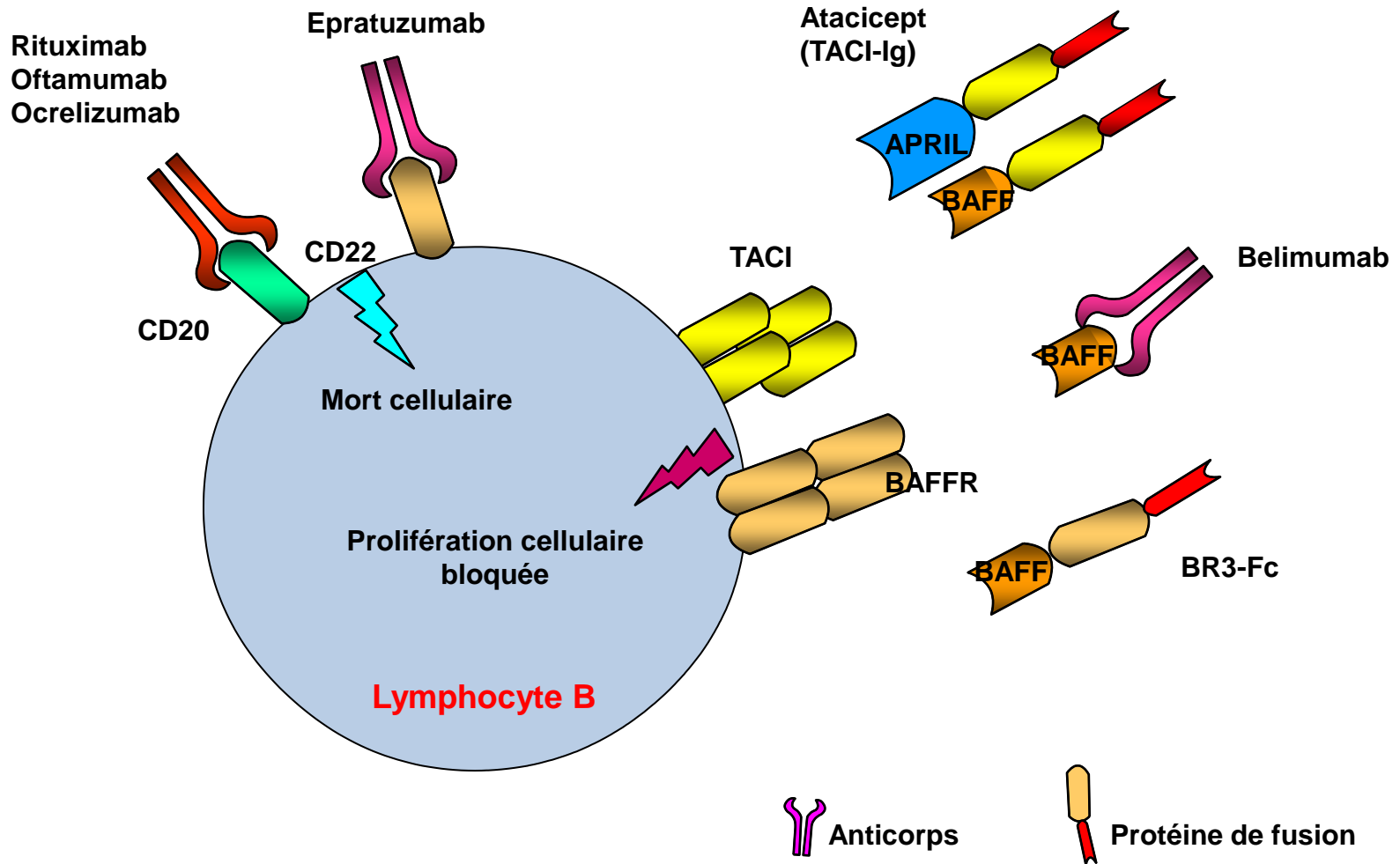
Schéma d'administration :

En l'absence d'étude de recherche de dose et en fonction des données publiées, il est recommandé de se référer aux posologies de l'AMM : 1000 mg par perfusion I.V., suivie d'une deuxième perfusion I.V. de 1000 mg à deux semaines d'intervalle..

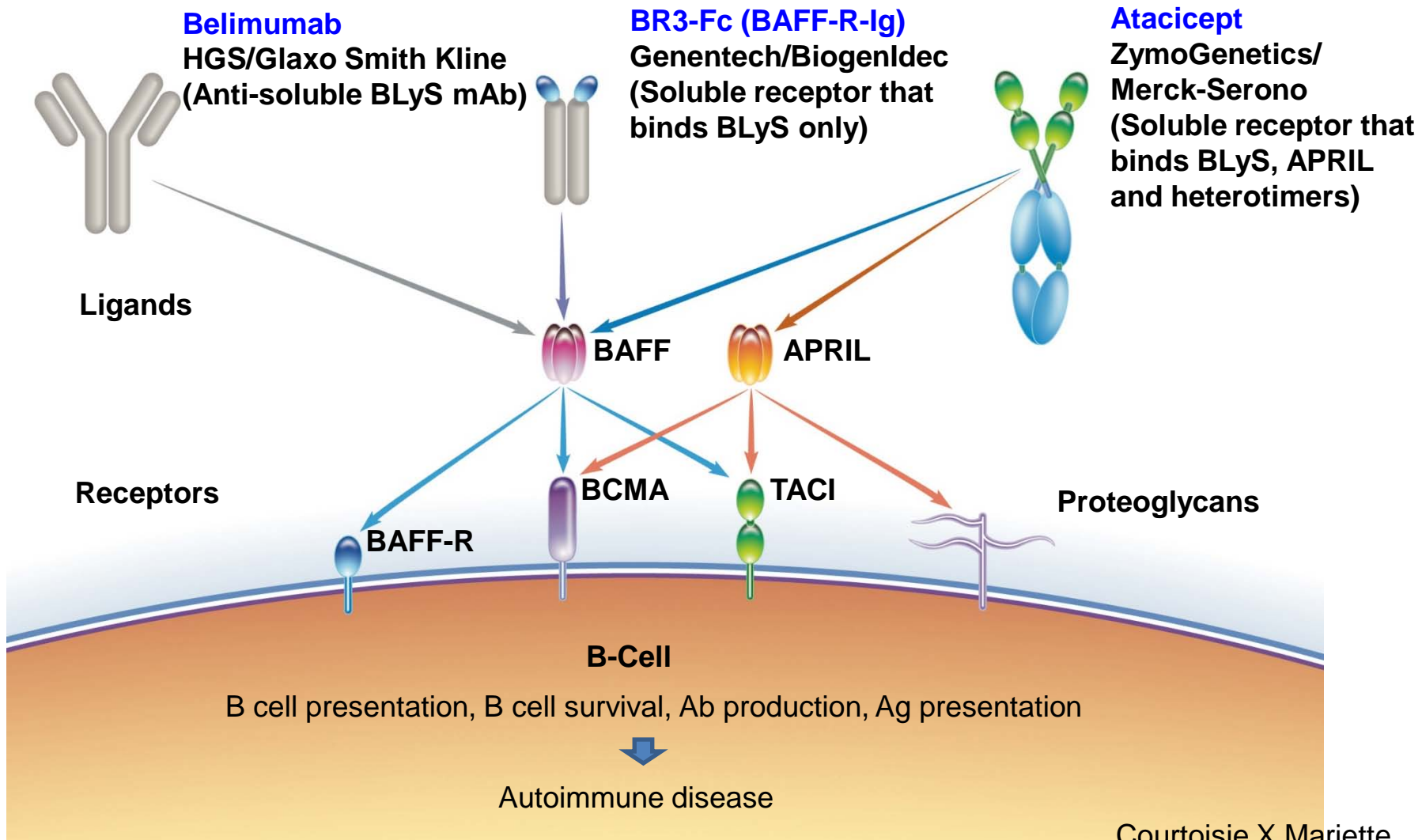
L'administration de rituximab dans cette situation est temporairement acceptable, après avis du centre de référence ou d'un centre de compétence (centres des maladies [auto-immunes et systémiques](#), en particulier les centres pour le lupus).

Ce protocole thérapeutique temporaire est limité à une durée de 2 ans,

Lc B: une cible thérapeutique dans le lupus

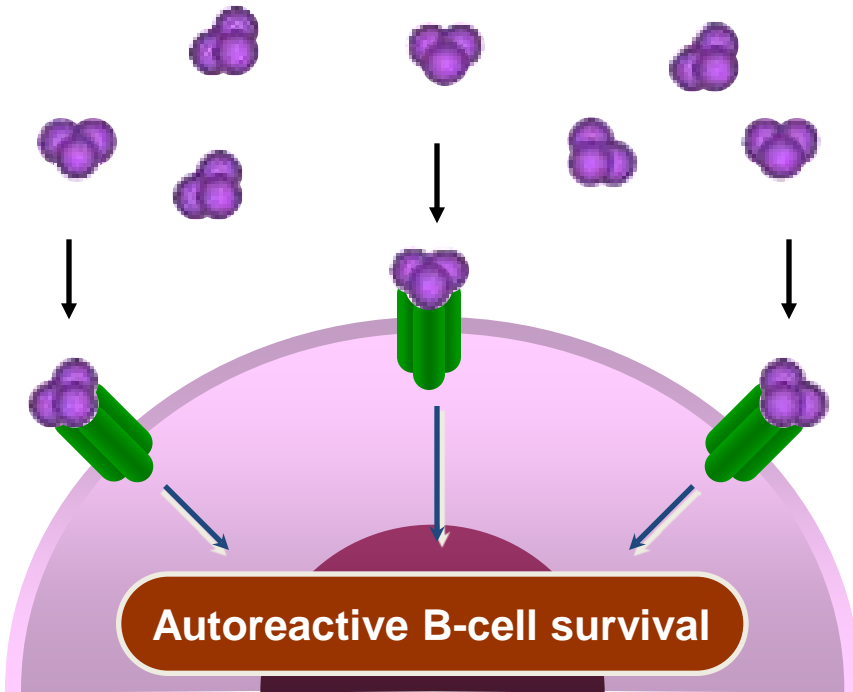


Inhibiteurs de BLYS/APRIL

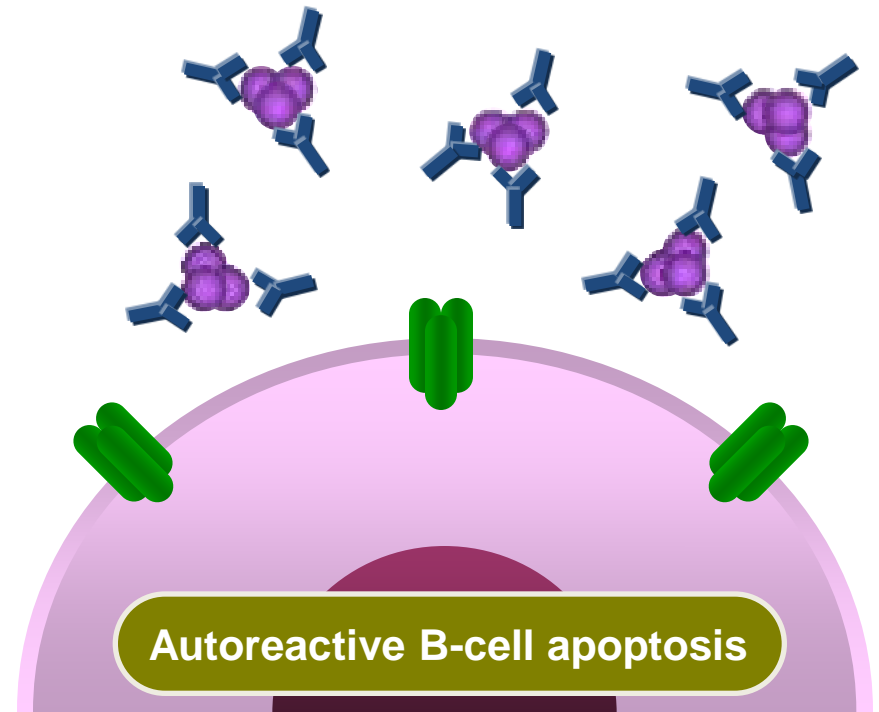



Belimumab Promotes B-Cell Apoptosis

Autoimmune Disease



LymphoStat-B Inhibition

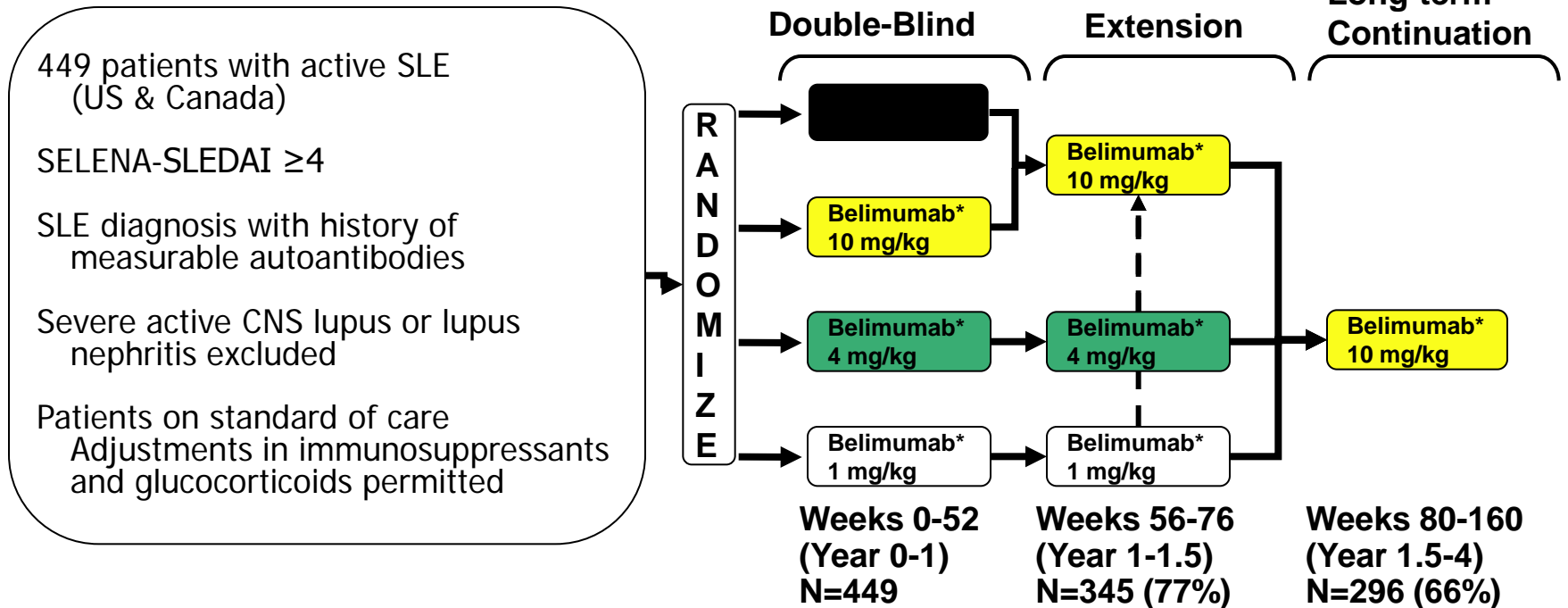


 = BlyS

 = BlyS receptor

 = LymphoStat-B Ab

Belimumab and lupus. Phase 2



47% (212/449) Remain on Treatment as of 14-Aug-09

>1,200 Cumulative Patient-Years

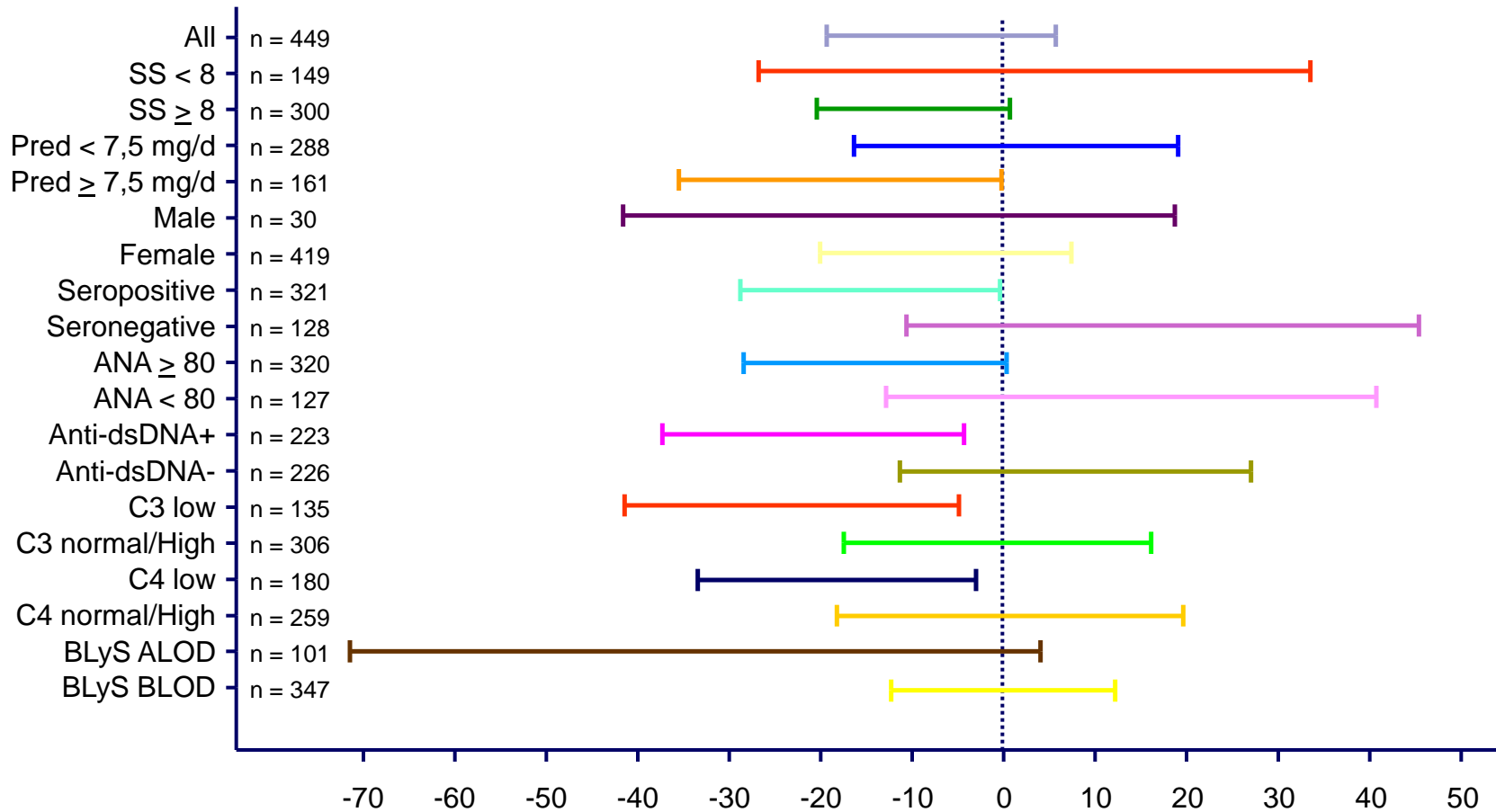
- Efficacy assessments
 - SS, SLE Flare Index (SFI), PGA, BILAG Classic 2000
 - Every 4-8 weeks in first 52 weeks and extension trial; every 8 to 16 weeks in continuation trial
- Safety assessments
 - Adverse events recorded every visit. Safety labs every 4 weeks in first 52 weeks; every 8 weeks in extension and continuation trials

* All treatments included standard of care

PGA = Physician's Global Assessment. BILAG = British Isles Lupus Assessment Group

Belimumab and lupus. Phase 2

Résultats



Pourcentage moyen de changement du score SELENA-SLEDAI à la semaine 52 dans les groupes belimumab versus le groupe placebo : bénéfique significatif chez les patients ayant des ANA ≥ 1/80, chez ceux ayant des anticorps anti-ADN natif, chez ceux ayant un complément bas C3 ou C4

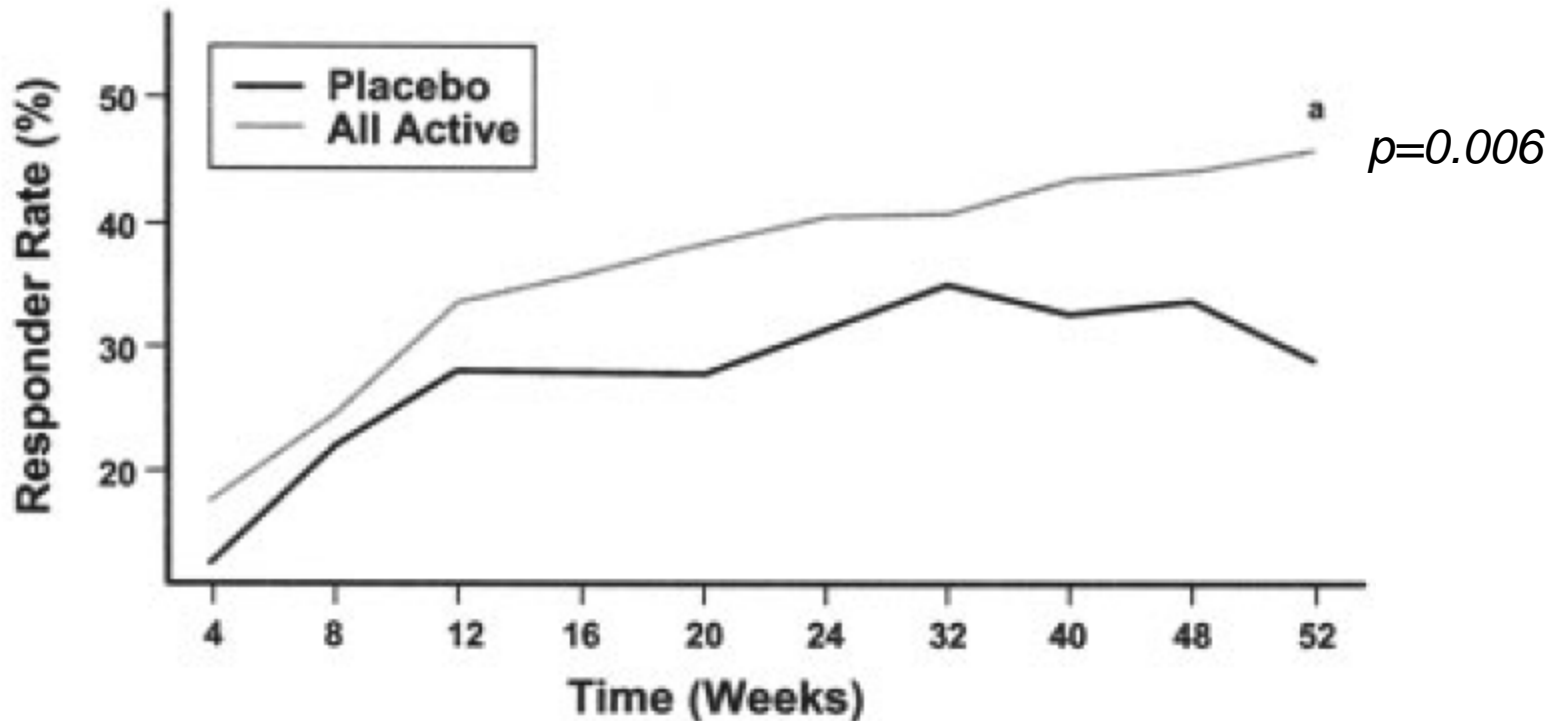
Belimumab and lupus. Phase 2

Résultats

	Placebo (n = 113)	1,0 mg/kg (n = 114)	4,0 mg/kg (n = 111)	10,0 mg/kg (n = 111)	Actifs (n = 336)
≥ 1 effet indésirable	97,3	97,4	96,4	97,3	97,0
≥ 1 effet indésirable sérieux	19,5	18,4	13,5	16,2	16,1
Infections et infestations	72,6	74,6	79,3	73,0	75,6
≥ 1 infection sévère	2,7	7,0	5,4	3,6	5,4

Belimumab and lupus. Phase 2

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) responder index (SRI)=
SELENA/SLEDAI+BILAG+PGA



Belimumab and lupus. Phase 3

BLISS 76

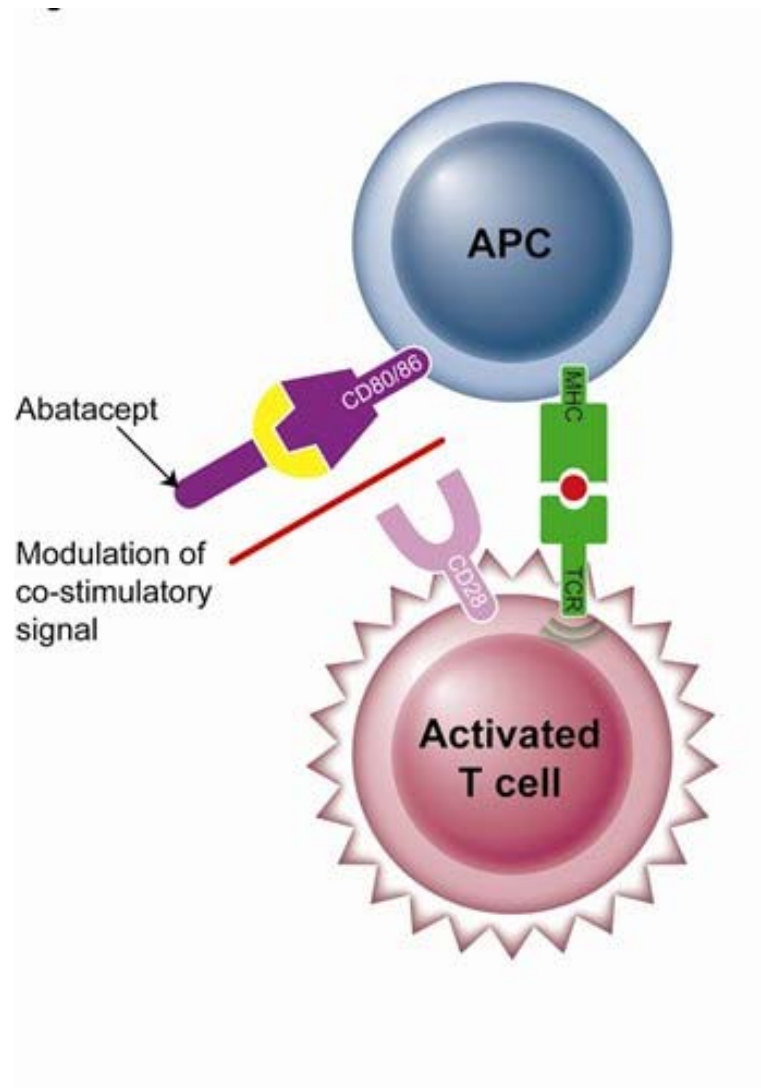
- étude de phase III : 819 patients lupiques ANA \geq 1/80 ou anti-DNA natifs $>$ 30 UI/mL + score de SELENA/SLEDAI \geq 6 et un traitement stable depuis au moins 30 jours
- randomisation s'est faite selon 3 bras : 1 bras belimumab 1 mg/kg IV, 1 bras belimumab 10 mg/kg IV et 1 bras placebo. Les patients recevaient une perfusion à J0, J14, J28 et tous les 28 jours pendant 72 semaines.
- critère d'efficacité était le SLE Responder Index (SRI) à la semaine 52 : amélioration du SELENA/SLEDAI d'au moins 4 points, absence de nouveau BILAG A et absence de 2 nouveaux BILAG B + absence d'aggravation de plus de 0,3 points de l'état global du patient par le clinicien

Belimumab and lupus. Phase 3

BLISS 76

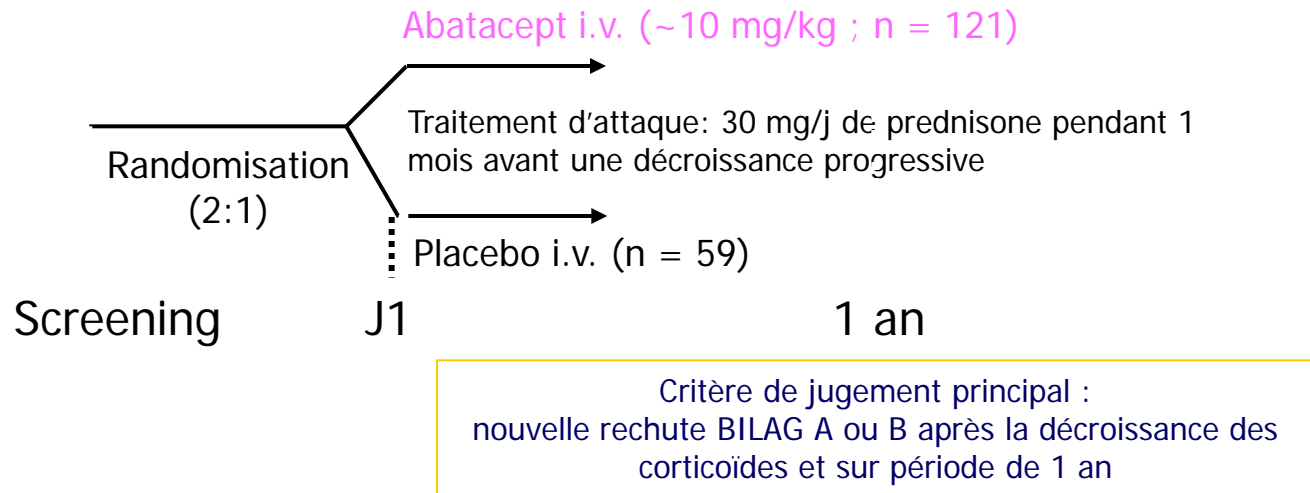
	Placebo (n = 275)	Belimumab 1 mg/kg (n = 271)	P value	Belimumab 10 mg/kg (n = 273)	p value
SRI à la semaine 52	34 %	41 %	0,104	43 %	0,021
Diminution SELENA/SLEDAI d'au moins 4 points	36 %	43 %	0,087	47 %	0,06
Pas d'aggravation de l'état du patient selon l'évaluation du clinicien de plus de 0,3 points	63 %	73 %	0,012	69 %	0,126
Absence de nouveau BILAG A et absence de 2 nouveaux BILAG B	65 %	75 %	0,011	69 %	0,319

Lc T: une cible thérapeutique dans le lupus



Abatacept et SLE

- Étude de phase II visant à évaluer l'efficacité et la tolérance de l'abatacept dans le lupus. Première étude dans cette indication
 - Inclusion
 - Polyarthrite (55 %), lupus discoïde (34 %) ou atteinte séreuse (11 %)
 - Poussée de lupus définie par BILAG A ou B

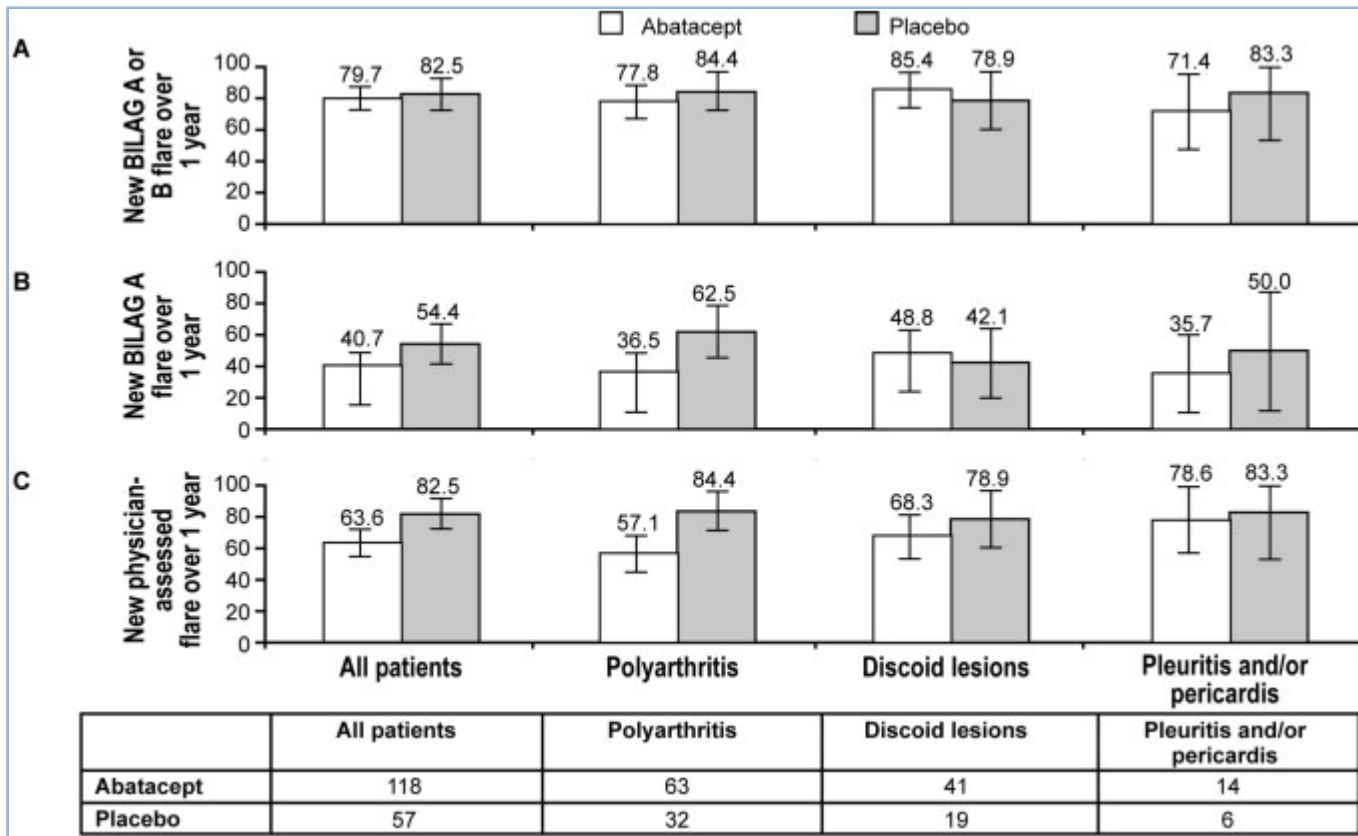


À l'inclusion tous les patients reçoivent 30 mg/j de prednisone (ou équivalent) et la décroissance débute pour certains à J29, pour les autres à J57

Abatacept et SLE

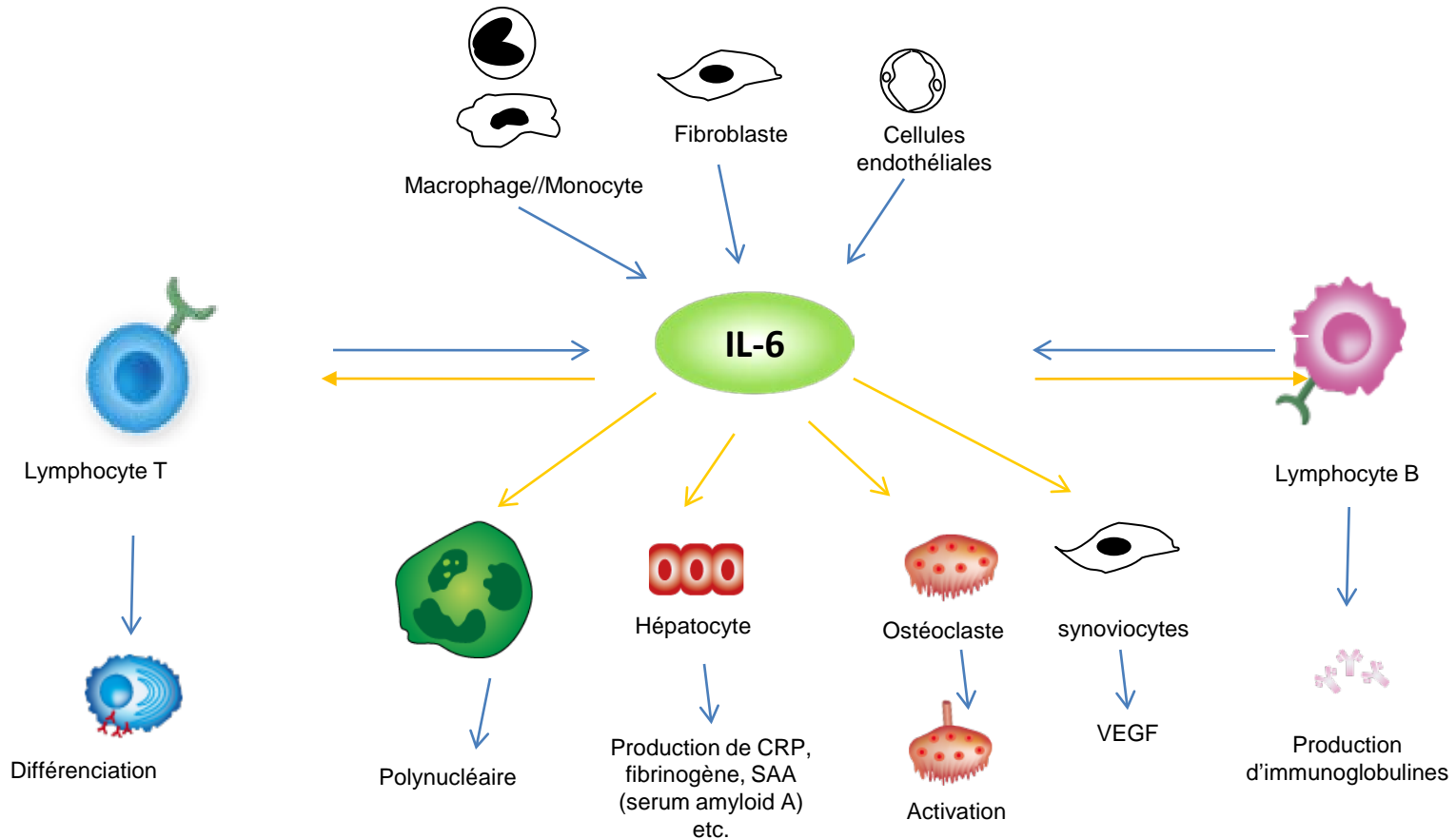
- La proportion de patients à 1 an ayant fait une nouvelle poussée BILAG B ou BILAG A était de 79,7 % dans le groupe abatacept versus 82,5 % dans le groupe placebo (p=NS)
- pas de différence significative sur les différents critères secondaires
 - Rechute dans les 6 premiers mois
 - Nombre total de rechutes sur 1 an
 - Délai avant nouvelle rechute
 - Pourcentage de patients en rechute dans les 2 mois suivant la baisse de la corticothérapie sous 7,5 mg/j
- SAEs during the 12 months: abatacept vs placebo: 19.8% vs 6.8%).

Abatacept et SLE



➔ analyse *post-hoc* sous-groupe des patients avec atteintes articulaires: diminution de la proportion de nouvelles poussées dans l'année: 57,1 % dans le groupe abatacept versus 84,4 % dans le groupe placebo

IL-6 : interagit sur la plupart des acteurs cellulaires des maladies auto-immunes



(1) Naka T, Nishimoto N, Kishimoto T *et al.* The paradigm of IL-6 from basic science to medicine. *Arthritis Res* 2002;4(3):S233-42

(2) Nakahara = VEGF.

Tocilizumab

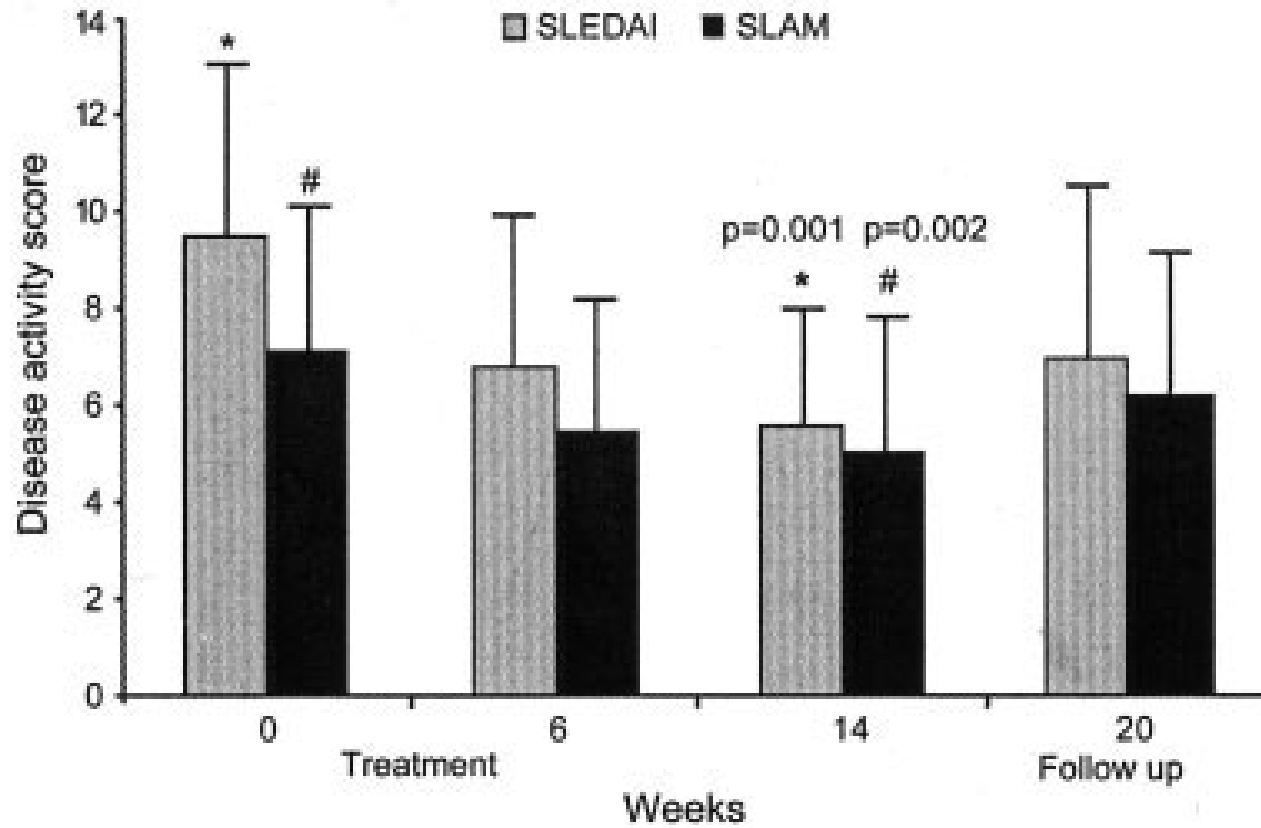
- modèle murin du lupus: élévation des taux sériques d'IL6 et expression anormale de son récepteur.
- l'IL6 exogène augmente la production des auto-anticorps et accélère la progression de la glomérulonéphrite, alors que l'inhibition de l'IL6 et de son récepteur empêche l'augmentation du titre des anticorps anti-ADN, prévient la progression de la protéinurie et améliore la survie.
- Chez l'homme, certaines études ont retrouvé une élévation des taux d'IL6 corrélée à l'activité de la maladie et au titre des anti-ADN

Tocilizumab

Table 1. Baseline characteristics of the SLE patients in the safety and efficacy analyses, by tocilizumab dosage group*

	All patients	Tocilizumab dose		
		2 mg/kg	4 mg/kg	8 mg/kg
Safety analysis				
No. of patients	16	4	6	6
Age, median (range) years	36.5 (23–54)	34.5 (23–37)	47.5 (26–54)	38.0 (28–47)
No. (%) female	13 (81.3)	4 (100)	4 (66.7)	5 (83.3)
Ethnicity, no. (%)				
Caucasian	9 (56.3)	1 (25)	4 (66.7)	4 (66.7)
African American	5 (31.3)	1 (25)	2 (33.3)	2 (33.3)
Other†	2 (12.4)	2 (50)	0 (0)	0 (0)
Duration of SLE, median (range) years	14.5 (1.3–23.6)	11 (1.3–22.8)	16.7 (6.5–23.6)	15.6 (4.9–19.9)

Tocilizumab



Biothérapies et Lupus: les pistes

Table 2 Targeted biological and small-molecule therapies in SLE

Therapy	Mode of action	Clinical trial	Preliminary results
Abatacept (CTLA4-Ig)	Blocks CD28-mediated costimulation	Phase II, placebo-controlled trial. Two ongoing trials in lupus nephritis	In moderate-to-severe extrarenal disease the adjudicated BILAG-based primary and secondary endpoints were not met after 1 year of treatment
Abetimus (LJP 394)	Blocks the production of anti-dsDNA antibodies	Phase II/III, randomised placebo-controlled trial in lupus nephritis	Improvement in quality of life and reduction in anti-dsDNA levels but did not prolong time to renal flare
AMG 557 (anti-B7RP-1 mAb)	Blocks ICOS-B7RP-1 interaction	Phase I trial	Ongoing trial
Anakinra (IL-1 receptor antagonist)	Blocks IL-1 signalling	Open-label study	Clinical and serological improvement
Anti-IL-10 mAb	Blocks IL-10	Phase I, open-label trial	Skin/joint disease and SLEDAI improved during the 6-month follow-up. Reduction in steroid dose
Atacicept (TACI-Ig)	Soluble TACI receptor that binds to BLYS and APRIL	Phase I, placebo-controlled trial. Ongoing phase II/III trial in generalised SLE. A phase II/III study in lupus nephritis terminated due to toxicity	IV atacicept was generally tolerated in patients with mild-to-moderate SLE. Reduction in B cells and immunoglobulin levels
Belimumab (anti-BLYS)	Blocks BLYS	Phase II/III, placebo-controlled trial (under FDA review)	In seropositive SLE, belimumab resulted in moderate improvement in disease activity through 3 years of continuous treatment. The frequency of flares also declined
BG9588 (anti-CD40L mAb)	Blocks CD40-CD40L interaction	Phase II/III open-label trial in lupus nephritis	A short course of BG9588 treatment reduced anti-dsDNA antibodies, increased C3 concentrations, and decreased haematuria. The trial was terminated prematurely due to thromboembolic events
Eculizumab (anti-C5 mAb)	Inhibits C5 and membrane attack complex formation	Phase I, open-label trial	Safe and well tolerated
Edratide (hCDR1)	Tolerogenic peptide	Phase II, placebo-controlled trial (terminated due to lack of efficacy)	Improvement in anti-dsDNA titres, proteinuria and leucopenia. No improvement in SLEDAI (24 weeks)

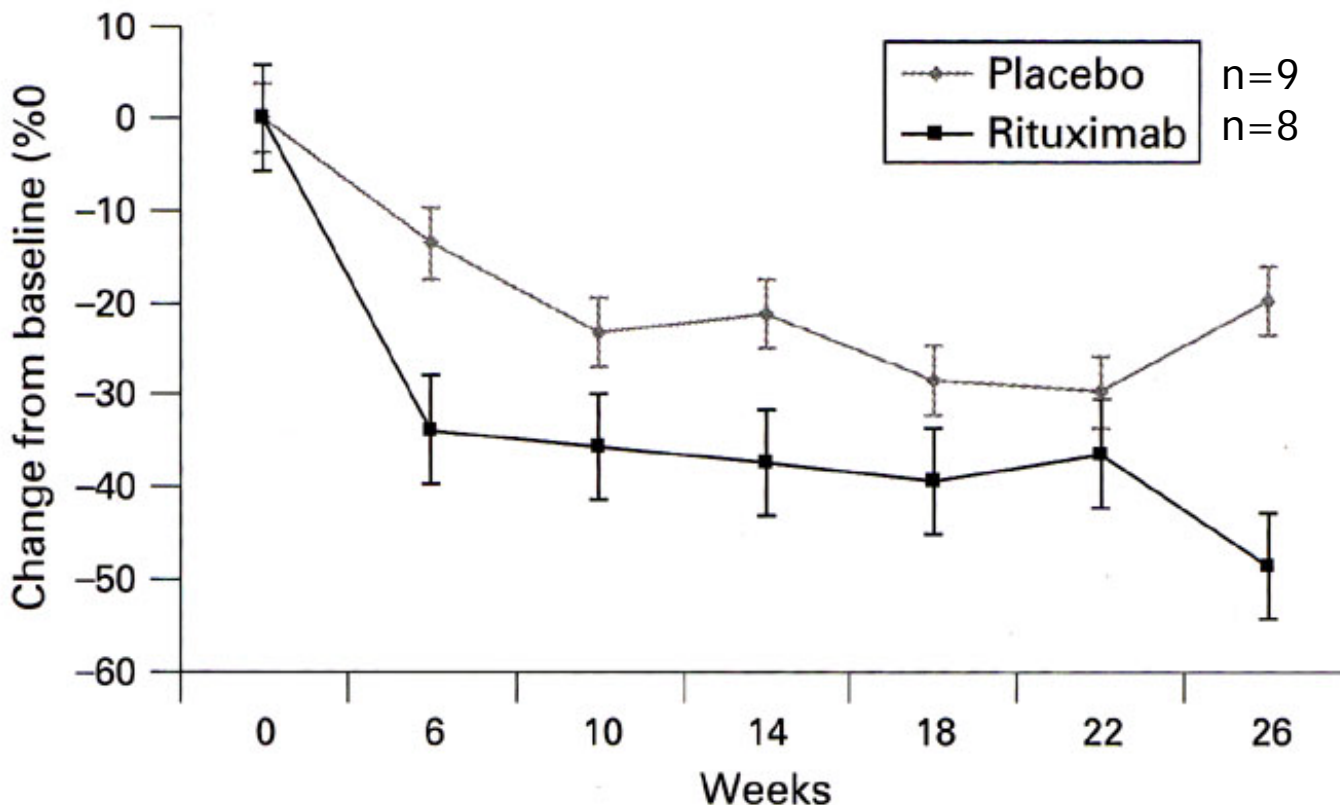
Biothérapies et Lupus: les pistes

Table 2 Targeted biological and small-molecule therapies in SLE

Therapy	Mode of action	Clinical trial	Preliminary results
Epratuzumab (anti-CD22 mAb)	Modulation of B cell signalling	Phase II, placebo-controlled trials (discontinued due to manufacturing issues)	Clinically meaningful improvements in health-related quality of life and disease activity over weeks 12–48. Steroid-sparing effect
Glutathione (N-acetylcysteine)	Antioxidant agent	Phase II, placebo-controlled trial	Ongoing trial
Infliximab (anti-TNF)	Blocks TNF	Open-label trial. Ongoing open-label trial in lupus membranous nephropathy	Infliximab in combination with azathioprine resulted to reduction in proteinuria in lupus nephritis
Laquinimod	Immuno-modulatory agent	Phase II trials in lupus nephritis and arthritis	Ongoing trials
MEDI-545 (sifalimumab) (anti-IFN α mAb)	Blocks IFN α	Phase I trial. Ongoing phase II trial	Neutralisation of other signalling pathways including GM-CSF, TNF, IL-10, IL-1 β and BAFF in SLE patients
NOX-E36 spiegelmer	Blocks MCP1 (CCL2)	Phase I trial	Ongoing trial
Ocrelizumab (humanised anti-CD20 mAb)	Depletion of B cells	Phase II/III trials in active lupus and lupus nephritis	Ongoing trials
Spliceosomal peptide P140 (IPP-201101)	Possible tolerance spreading	Phase II/III trials	50% of the patients in the effective dose group showed a SLEDAI reduction of at least 50%, and 80% of the patients had reductions in anti-dsDNA titres. Drug was well tolerated
Rituximab (anti-CD20 mAb)	Depletion of B cells	Phase II/III, randomised placebo-controlled trials in lupus and lupus nephritis	No difference in primary and secondary outcomes (BILAG-defined response, renal response) compared to placebo
Rontalizumab (rec human anti-IFN mAb)	Blocks IFN α	Phase II, randomised placebo-controlled trial	Ongoing trial
SBI-087 (anti-CD20 mAb)	Depletion of B cells	Phase I trial	Ongoing trial
Tocilizumab (anti-IL-6 receptor mAb)	Blocks IL-6	Phase I, open-label trial	Reduction in acute phase reactants, immunoglobulin, and anti-dsDNA levels. Swollen joint counts, SLEDAI and SLAM scores decreased

Syndrome de Sjögren primitif

- 1^{ère} étude pilote randomisée versus placebo
- 17 patients atteints de SGS primitif ayant une EVA fatigue > 50/100 points
- 2 perfusions de Rituximab 1 g ou placebo à 15j d'intervalle



→ à 26s, amélioration EVA fatigue dans le groupe RTX ($p < 0,001$)
pas de variation significative dans le groupe placebo

Effectiveness of Rituximab Treatment in Primary Sjögren's Syndrome

A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial

**Meijer JM, Meiners PM, Vissink A, Spijkervet FKL et al.
Arthritis Rheum 2010;62:960-8**

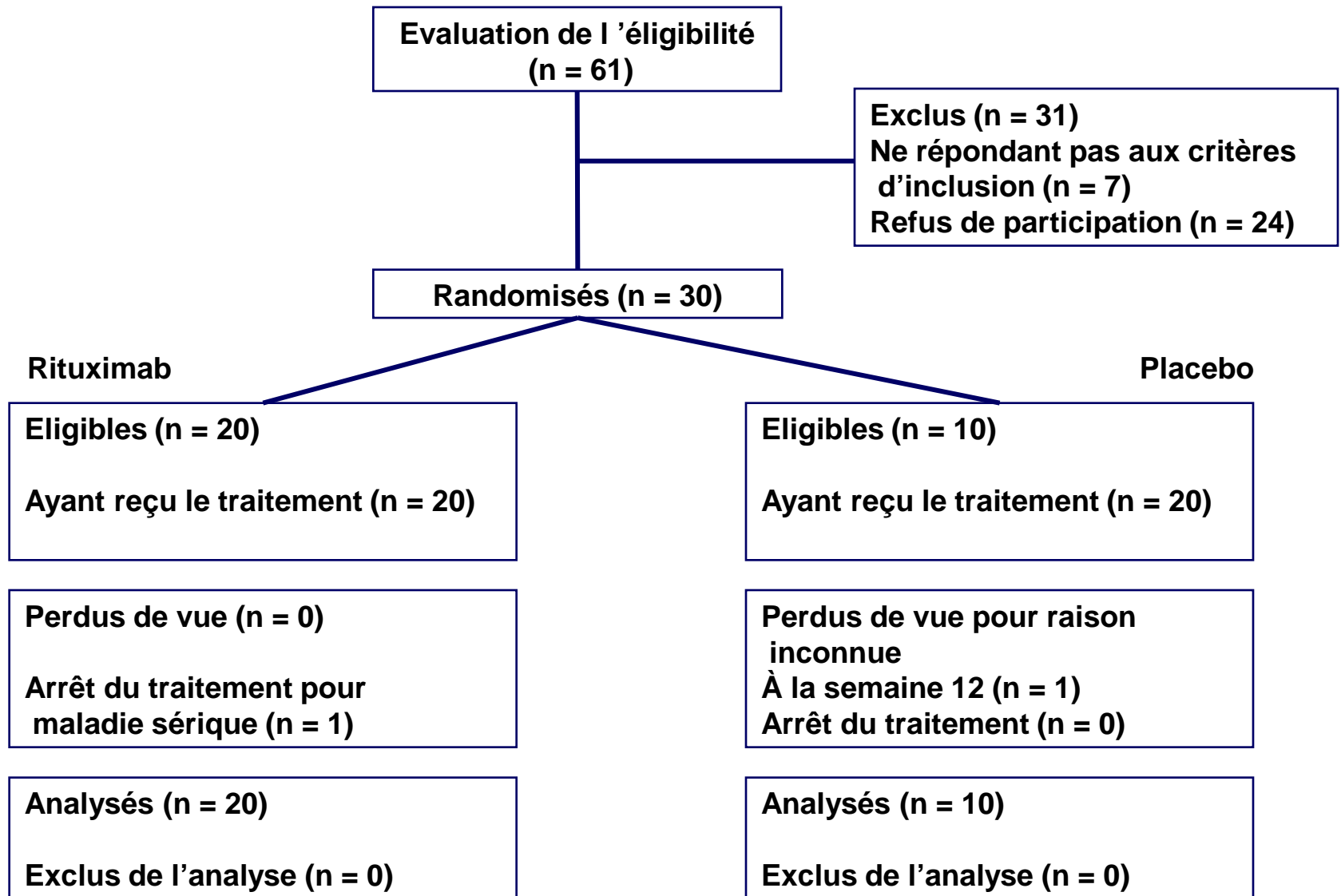
Objectif

Evaluer l'efficacité et la sécurité du rituximab, chez des patients ayant un syndrome de Sjögren primitif

Méthodes

- ✓ Sjögren primitif actif, déterminé par les critères révisés du groupe américano-européen + débit salivaire stimulé $\geq 0,15$ mL/mn
- ✓ rituximab (1 g) ou placebo en perfusions à J1 et J15
methylprednisolone (100 mg IV), + 60 mg oral prednisone on days 1 and 2, 30 mg on days 3 and 4, and 15 mg on day 5 after each infusion
- ✓ randomisation sur un mode 2:1 (rituximab : placebo); suivi à S5, S12, S24, S36 et S48
- ✓ objectif principal: débit salivaire stimulé
- ✓ objectifs secondaires: variables fonctionnelles, biologiques et subjectives

Méthodes



Résultats

Table 1. Baseline characteristics of the patients in the rituximab and placebo treatment groups*

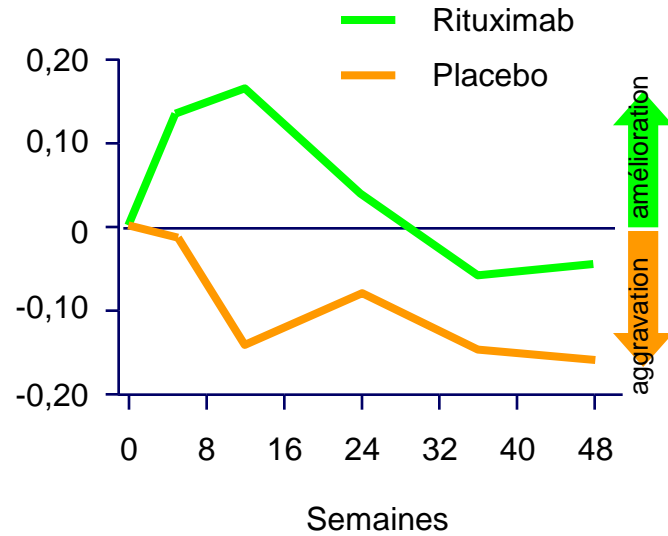
Variable	Placebo (n = 10)	Rituximab (n = 20)
Age, mean \pm SD years	43 \pm 17	43 \pm 11
No. female/no. male	10	19/1
Disease duration, mean \pm SD months	67 \pm 63	63 \pm 50
IgG, mean \pm SD gm/liter	21 \pm 7	23 \pm 8
IgM-RF, mean \pm SD IU/ml	221 \pm 245	102 \pm 79
Anti-Ro/SSA positive	10 (100)	20 (100)
Anti-La/SSB positive	8 (80)	14 (70)
Parotid gland swelling	10 (100)	17 (85)
Whole saliva flow, ml/minute		
Unstimulated	0.06 \pm 0.09	0.17 \pm 0.19†
Stimulated	0.42 \pm 0.26	0.70 \pm 0.57
Extraglandular manifestation		
Arthralgia	5 (50)	15 (75)
Arthritis	0 (0)	6 (30)
Renal involvement	0 (0)	2 (10)
Esophageal involvement	1 (10)	0 (0)
Peripheral polyneuropathy	0 (0)	1 (5)
Raynaud's phenomenon	6 (60)	11 (55)
Tendomyalgia	8 (80)	17 (85)
Vasculitis	3 (30)	6 (30)
Thyroid dysfunction	0 (0)	1 (5)
Use of artificial tears	8 (80)	14 (70)
Use of artificial saliva	2 (20)	2 (10)

* Except where indicated otherwise, values are the number (%) of patients. RF = rheumatoid factor.

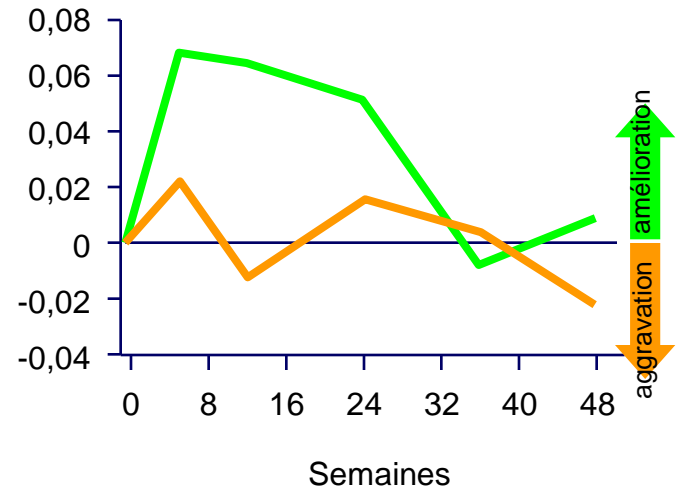
† $P < 0.05$ versus placebo.

Résultats

Variation en valeur absolue par rapport au volume salivaire stimulé basal (ml/min)

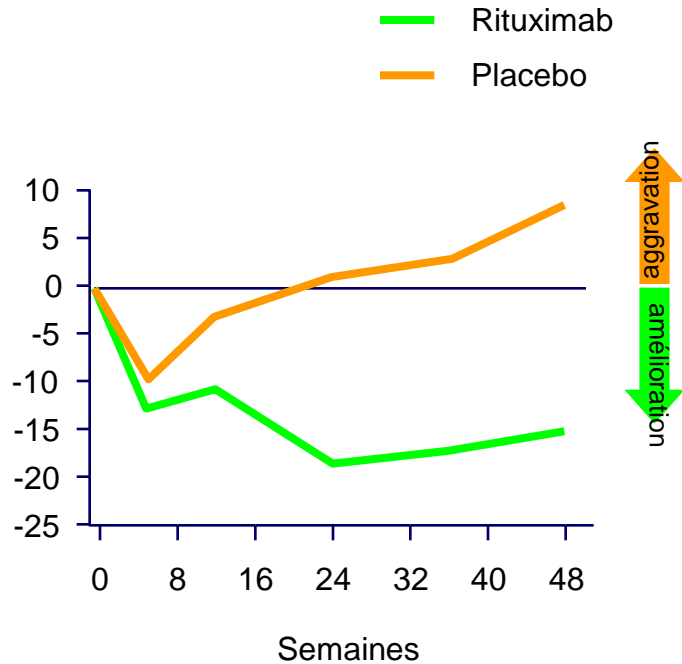


Variation en valeur absolue par rapport au volume salivaire non stimulé basal (ml/min)

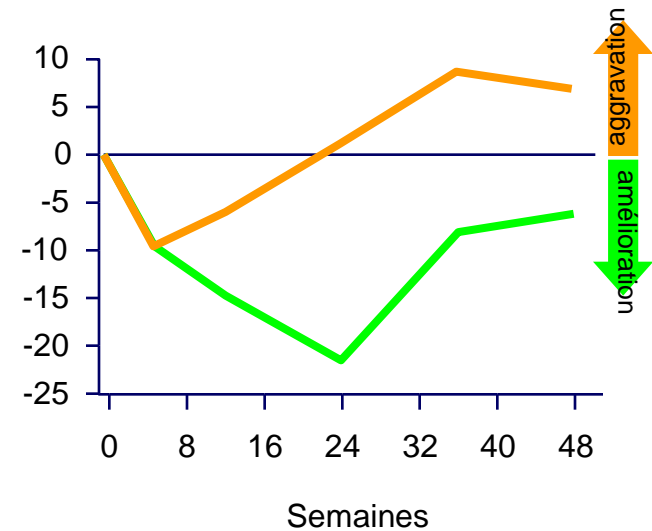


Résultats

Variation en valeur absolue par rapport à
baseline EVA sécheresse oculaire



Variation en valeur absolue par rapport à
baseline EVA sécheresse buccale



Résultats

Table 3. Adverse events observed in patients following treatment with rituximab as compared with placebo*

Event	Placebo (n = 10)	Rituximab (n = 20)
Early infusion reaction	0	2 (10)
Late infusion reaction	0	2 (10)
Serum sickness	0	1 (5)
Infections within 2 weeks after infusion		
Upper airway infection	0	1 (5)
Parvovirus	0	1 (5)
Infections during 48 weeks of followup		
Otitis media	0	2 (10)
Upper airway infection	4 (40)	4 (20)
Recurrence of ocular toxoplasmosis	0	1 (5)
Parotid gland infection	0	3 (15)
Recurrence of herpes zoster	1 (10)	0
Epstein-Barr virus	1 (10)	0
Rubella	1 (10)	0

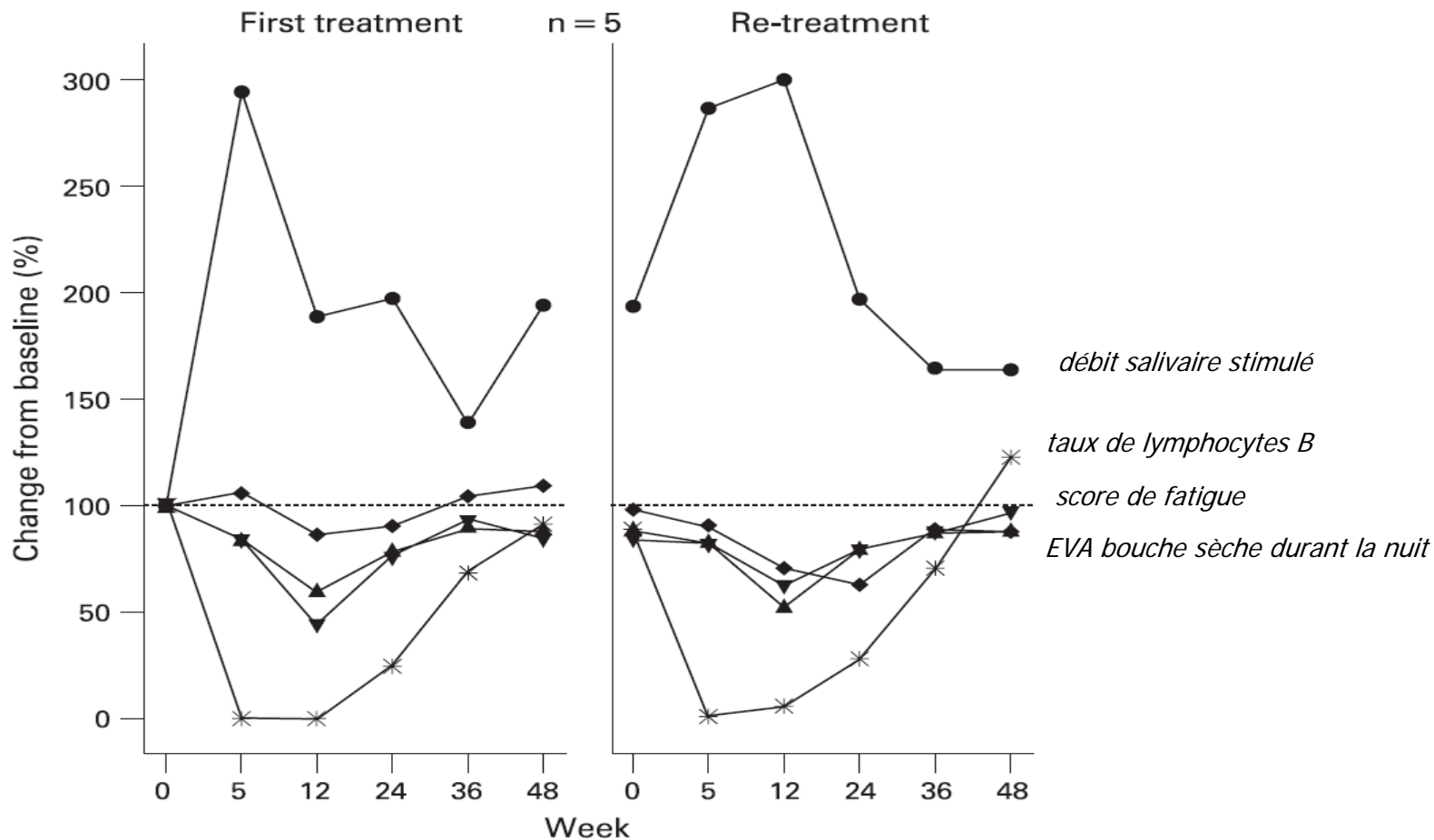
* Values are the number (%) of patients.

Conclusion

- ➔ le rituximab constitue une alternative thérapeutique intéressante et efficace dans le syndrome de Sjögren primitif ayant une sécrétion salivaire **stimulée** résiduelle d'au moins 0,15 mL/mn (2,25mL/15mn)

Syndrome de Sjögren primitif

Intérêt du retraitement



Syndrome de Sjögren primitif

Critères d'inclusion



- SS primitif (Age ≥ 18 et ≤ 80 ans) évoluant depuis moins de 10 ans (première constatation médicale).
- Au moins deux échelles visuelles analogiques sur 4 (douleur, fatigue, sécheresse, global) supérieures à 50/100.
- Au moins un critère parmi :
 - Anticorps anti SSA et/ou facteurs rhumatoïdes supérieur à 1,5 fois la normale supérieure.
 - Cryoglobulinémie (quel que soit son taux).
 - Hypergammaglobulinémie (gammaglobuline >16 g/l, ou IgG > 15 g/L.
 - Bêta 2 micro globuline élevée ($>$ norme en l'absence d'insuffisance rénale).
 - Hypocomplémentémie (C4 $<$ 0,12 g/l)

et/ou

Syndrome de Sjögren primitif

Critères d'inclusion



- Groupe SS systémique : SS primaire avec une atteinte systémique
 - Atteinte pulmonaire (pleurésie ou pneumopathie interstitielle au scanner).
 - Atteinte cutanée (purpura ou vascularite cutanée).
 - Parotidomégalie (visible sur photographie ou par échographie).
 - Neuropathie périphérique en EMG ou atteinte centrale IRM.
 - Atteinte articulaire (≥ 3 arthrites).
 - Atteinte pancréatique (élévation d'amylase et/ou lipase > Normale).
 - Atteinte rénale (tubulopathie : PH urinaire > 6 et HCO_3^- sérique < 15 mmol/l).
 - Cytopénie (plaquettes < 100 000/mm³, Hb < 10g/100ml, neutropénie < 1000/mm³).
 - Atteinte musculaire (CPK > 2 Normale et/ou EMG et/ou biopsie pathologique).
 - Lymphadénopathie (> 1 cm).
 - Autre atteinte systémique acceptée par écrit par le comité scientifique...

Syndrome de Sjögren primitif

Évaluation à S 24



- Scores cliniques par le patient (échelle visuelle analogique 0 à 100 mm) dont score global, douleur, syndrome sec et fatigue
- Nombre d'articulations douloureuses
- Évaluation des atteintes viscérales
- Évaluation globale par le médecin (sur une échelle visuelle analogique de 100 mm)
- Questionnaire SF-36

Sclérodermie Systémique: cibler le Lc B?

- 15 patients atteints de ScS cutanée diffuse ; tous ayant un phénomène de Raynaud évoluant depuis moins de 18 mois à l'entrée dans l'étude
 - deux perfusions de rituximab de 1 g à 15 jours d'intervalle
- bonne tolérance: une infection urinaire et un abcès dentaire chez le même patient

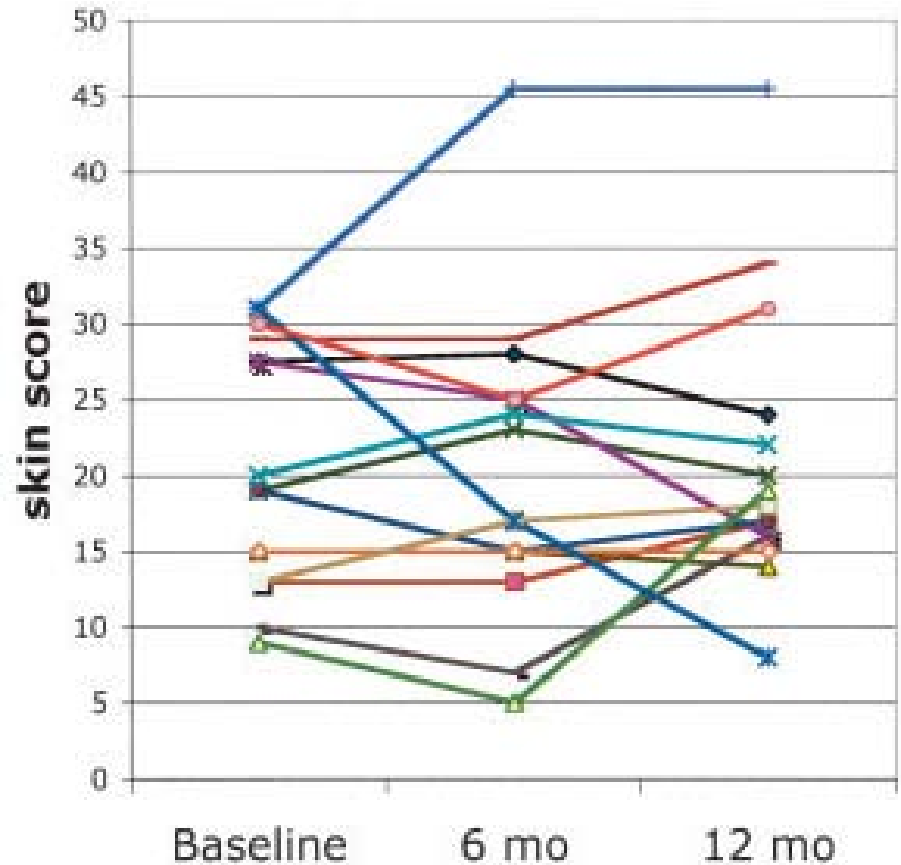
Sclérodermie Systémique: cibler le Lc B?

À 6 mois:

→ pas de modification significative du score de Rodnan modifié

→ pas de modification significative des tests fonctionnels pulmonaires

→ disparition des infiltrats modérés lymphocytaires B retrouvés au niveau de la peau à l'inclusion



Sclérodermie Systémique: cibler le Lc B?

TABLE 1. Baseline characteristics of RTX and control group

	RTX	Control	<i>P</i> -value
Age, median (range), years	53 (41–66.5)	56 (47.7–68.5)	NS
Disease duration, mean \pm s.d., years	6.87 \pm 4.88	8.33 \pm 5.6	NS
HAQ-DI, median (range)	0.687 (0.28–1.25)	0.312 (0.09–0.90)	NS
MRSS, mean \pm s.d.	13.5 \pm 6.84	11.5 \pm 2.16	NS
FVC, mean \pm s.d.	68.13 \pm 19.69	86 \pm 19.57	NS
DL _{CO} , mean \pm s.d.	52.25 \pm 20.71	65.33 \pm 21.43	NS
HRCT score, mean \pm s.d.	13.1 \pm 4.5	16.4 \pm 6.4	NS

RTX (375mg/m²x4) n=8; Control n=6

Sclérodémie Systémique: cibler le Lc B?

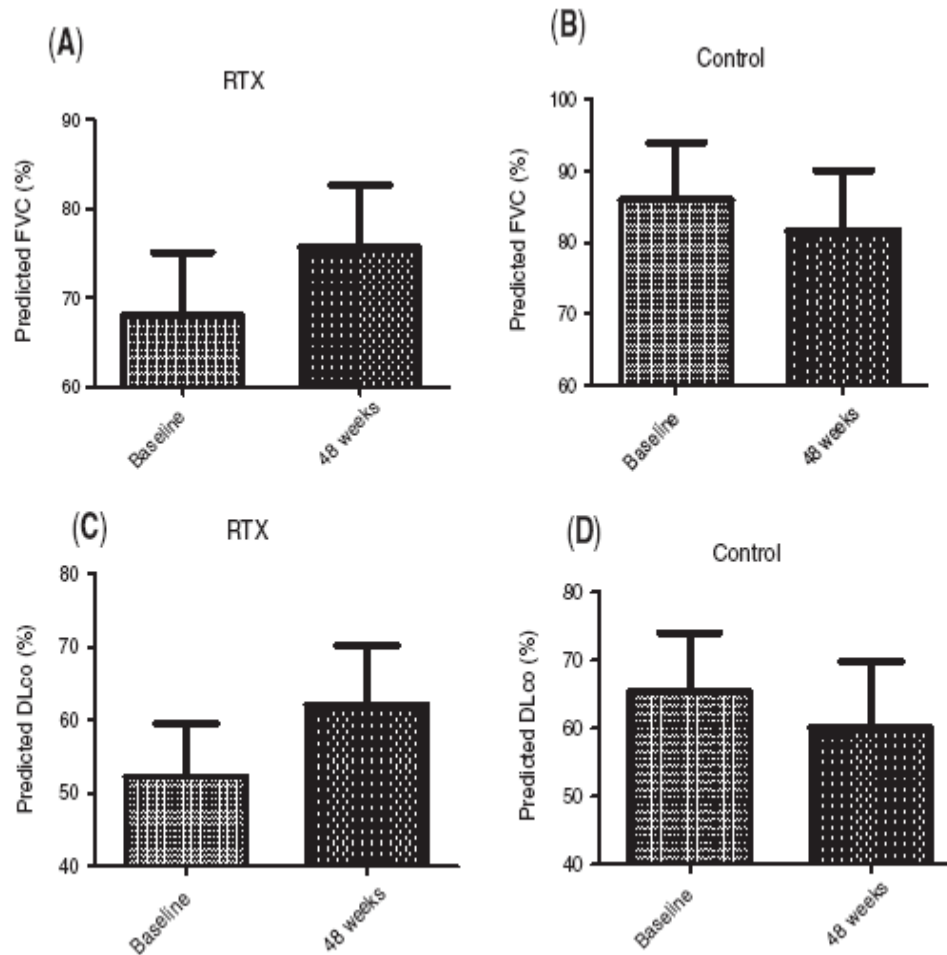


FIG. 1. Effects of RTX treatment on PFTs. B-cell depletion treatment mediates a significant improvement of FVC ($P=0.002$) and DL_{CO} ($P=0.023$) at 1 year (A and C, respectively) compared with the values of the control group (B and D). FVC and DL_{CO} values are presented as percentages of predicted values.

Vascularites à ANCA: cibler le Lc B ou le TNF?

Etude RATRAP

- Essai prospectif multicentrique randomisé
- 21 patients avec maladie de Wegener, âge moyen 52 ans en rechute ou en échec sous corticoïdes et immunosuppresseurs

Rituximab n=10

Infliximab =11

→ pas été mis en évidence de différence significative à m 12 mois pour le taux des ANCA, le nombre de rémissions complètes ou partielles et le nombre d'échecs de traitement

→ 2 décès, un en rapport avec une aspergillose invasive sous infliximab, et un d'une mort subite sous rituximab

Vascularites à ANCA

Etude RAVE

- étude randomisée 1:1, double aveugle, multicentrique versus placebo visant à évaluer l'efficacité du rituximab 375 mg/m² IV une fois par semaine pendant 4 semaines.
 - hypothèse : rituximab non inférieur au cyclophosphamide 2 mg/kg/j PO pour induire la rémission de vascularites à ANCA sévères.
 - Après rémission, le cyclophosphamide était remplacé par l'azathioprine entre le 3^{ème} et le 6^{ème} mois.
 - Tous les patients ont reçu le même protocole de traitements corticoïdes, embols de solumédrol initiaux, relais prednisone 1 mg/kg/j avec une réduction progressive des doses sur les 6 premiers mois
 - les patients trop sévères ont été exclus: si ventilation mécanique pour hémorragie alvéolaire ou si créatininémie > 40 mg/L
- ➡ L'objectif principal était la rémission de la maladie (BVAS=0) en l'absence de traitement par prednisone au 6^{ème} mois

Vascularites à ANCA

Etude RAVE

Baseline Characteristics

- Disease Phenotype and Baseline Measures

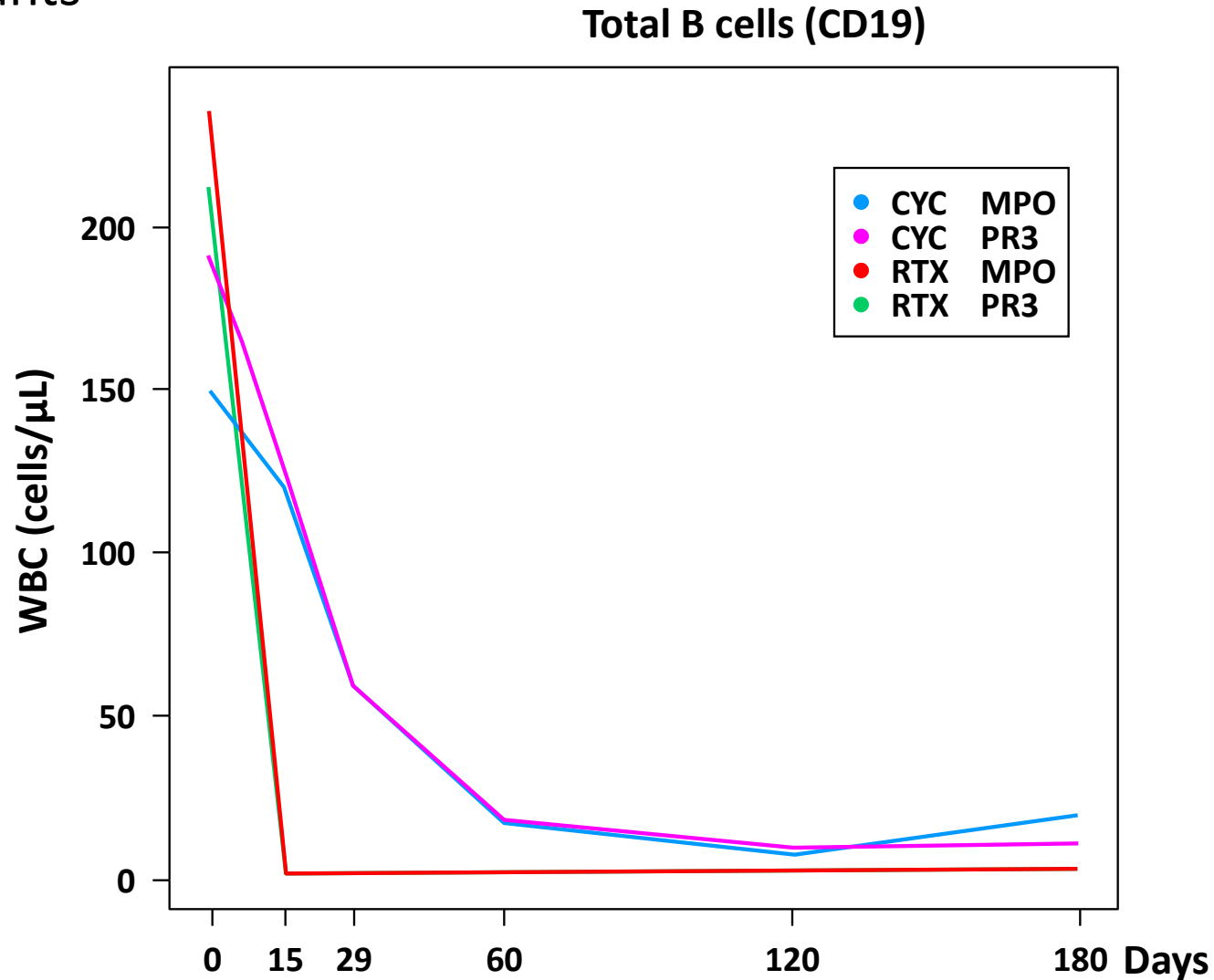
	Rituximab (n=99)	Cyclophosphamide (n=98)
AAV Type (%)		
MPA	24.2	24.5
WG	73.7	75.5
Indeterminate	1	0
New Diagnosis Relapse (%)	48.5 / 51.5	49 / 51
BVAS/WG	8.5	8.2
Physician global assessment (10 cm scale)	5.7	5.6
SF-36		
Mean physical component	37.2	38.6
Mean mental component	41.7	44.0

Vascularites à ANCA

Etude RAVE

Median B Cell Counts

- B cells are undetectable after two RTX infusions.
- Significant decline of B cells in CYC arm.
- No difference in B cells response between PR3- and MPO-ANCA patients.



Vascularites à ANCA

Etude RAVE

Primary Efficacy Endpoint Analysis

- **Complete Remission at 6 Months**

BVAS/WG = 0 and Prednisone = 0 mg

	Rituximab (n=99)	Cyclophosphamide (n=98)	Difference (%)	<i>p</i>
Yes	63 (63.6%)	52 (53.1%)	10.6	<i>0.089</i>
95% CI (%)	54.1, 73.2	43.1, 63.0		

ITT analysis, worst case imputation

Vascularites à ANCA

Etude RAVE

Secondary Efficacy Endpoint Analysis

- **Remission at 6 Months**

BVAS/WG = 0 and Prednisone < 10 mg

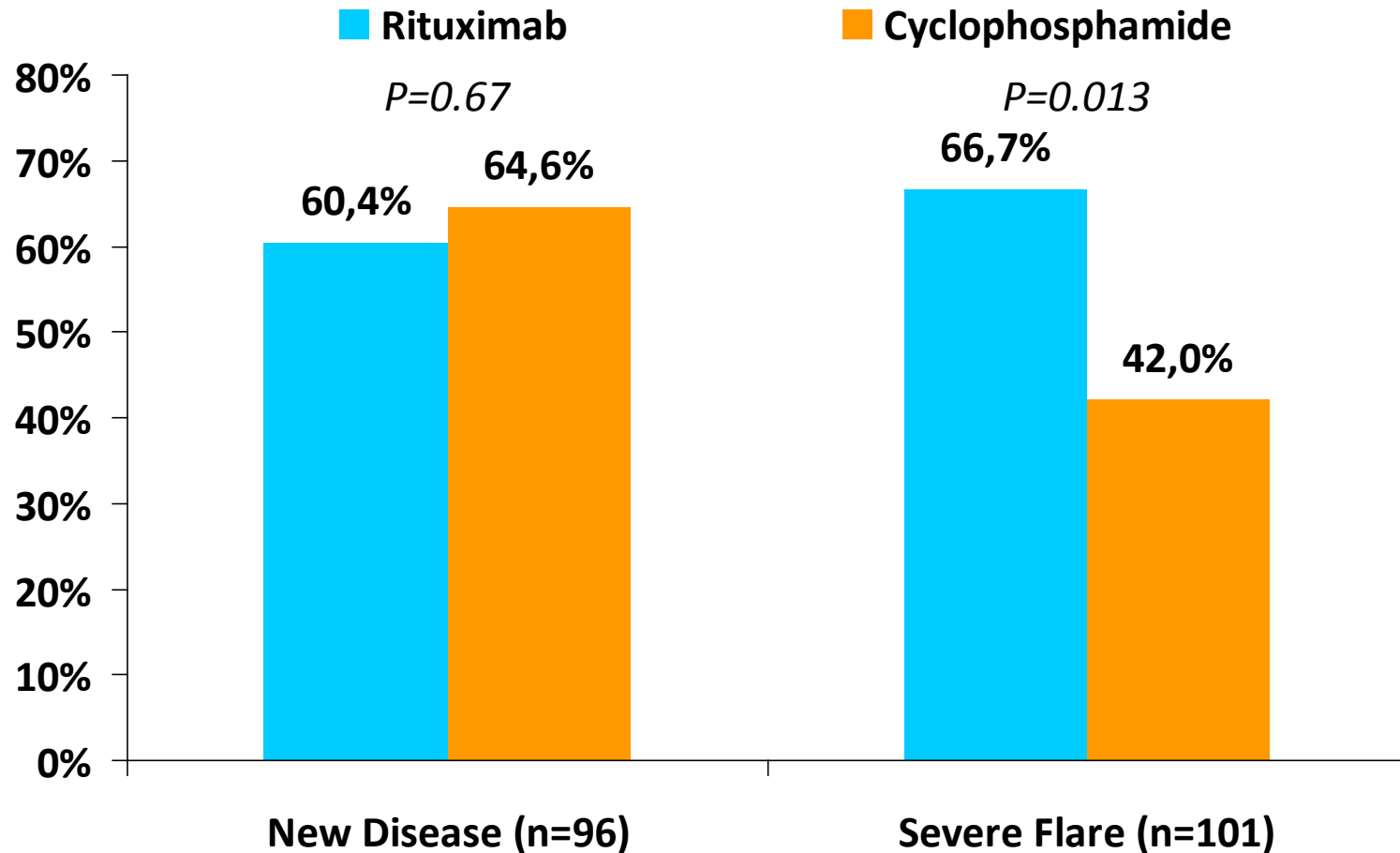
	Rituximab (n=99)	Cyclophosphamide (n=98)	Difference (%)	<i>p</i>
Yes	70 (70.7%)	61 (62.2%)	8.5	<i>0.103</i>
95% CI (%)	61.8, 79.7	52.6, 71.8		

ITT analysis, worst case imputation

Vascularites à ANCA

Etude RAVE

Treatment Response by
Disease Status at Baseline



Vascularites à ANCA

Etude RAVE

Selected Adverse Events (Safety Sample)

	Rituximab (n=99)	Cyclophosphamide (n=98)	<i>p</i>
Total Number of Events	35	44	
# Participants with ≥ 1 Event	19 (19.2%)	32 (32.7%)	0.03
# Participants-Months	569.3	561.3	
Rate of Selected Adverse Events	0.061	0.078	0.29
Death (all causes)	1	2	
Grade 2 or higher leukopenia	5	16	
Grade 3 or higher infections	2	3	
Hemorrhagic cystitis	1	1	
Malignancy	1	2	
Venous thromboembolic events	6	9	
Hospitalization (all causes)	12	7	
Infusion reaction precluding further Rx	1	0	

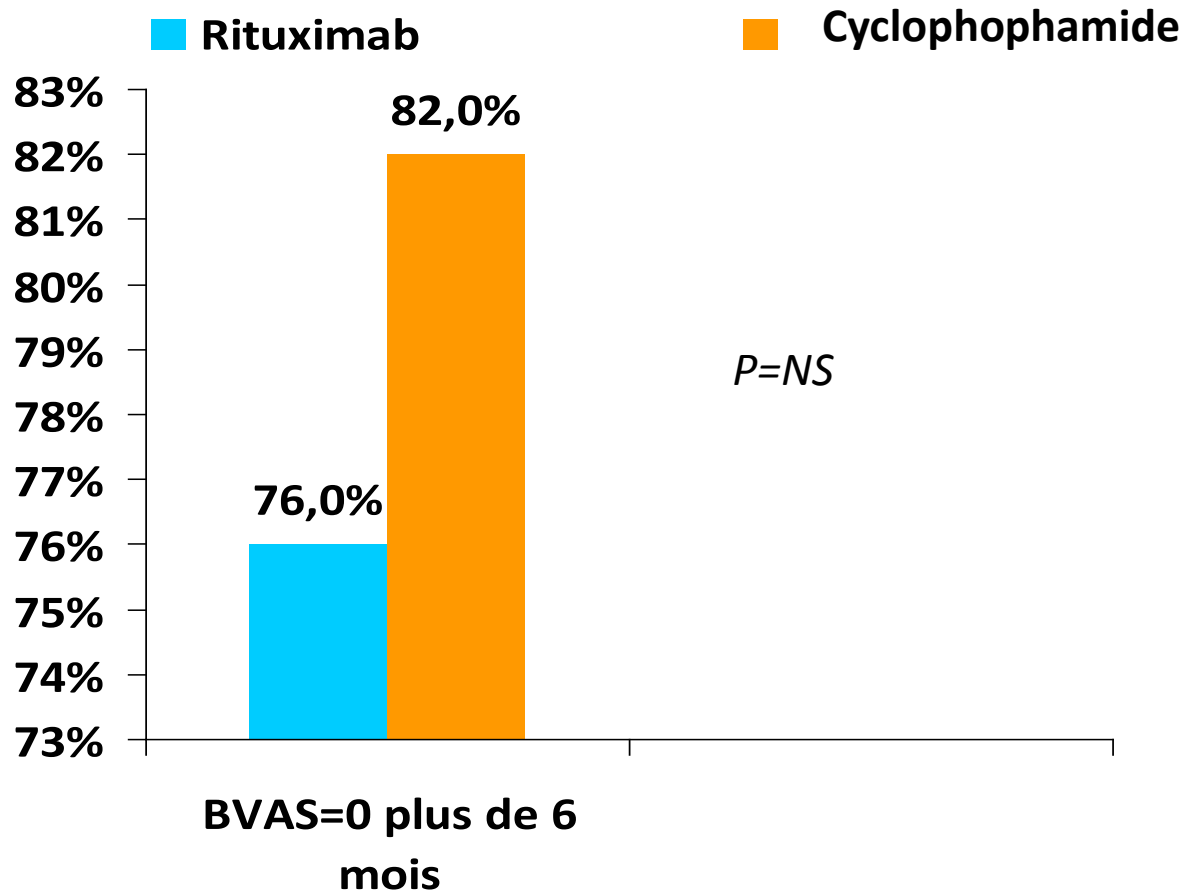
Vascularites à ANCA

Etude RITUXVAS

- étude randomisée 3:1, double aveugle, multicentrique versus placebo visant à évaluer l'efficacité du rituximab 375 mg/m² IV une fois par semaine pendant 4 semaines.
 - hypothèse : rituximab non inférieur au cyclophosphamide pour induire la rémission de vascularites à ANCA avec atteinte rénale sévères.
 - Tous les patients ont reçu le même protocole de traitements corticoïdes, embols de solumédrol initiaux et/ou plasmaphèreses, relais prednisone 1 mg/kg J1-J7, 0,75mg/kg J8-J14, 0,5mg/kg J15-J21, 0,4mg/kg J22-J42 puis diminution progressive
 - les patients Rituximab (n=33) ont reçu le cyclophosphamide IV 15mg/kg J1 et J15, les patients placebo (n=11) 6 à 10 emboles de 15mg/kg
- ➡ L'objectif principal était le taux de rémission à 12 mois, objectifs secondaires=délai d'obtention BVAS=0, évolution de la FG, des doses de prednisone

Vascularites à ANCA

Etude RITUXVAS



Vascularites à ANCA

Etude RITUXVAS

Selected Adverse Events and secondary end points

	Rituximab (n=33)	Cyclophosphamide (n=11)	<i>p</i>
Death (all causes)	6	1 (+1 à J 601)	
Echec de traitement	8 dont 6 DC	2 dont 1 DC	
Délai moyen d'obtention de la rémission	85j	92j	
Nombre de patients à 5mg/j de corticoïdes à 9 mois	96	89	
FG à M12 (ml/mn/1,73m ²)	39	27	
ANCA négatifs à M12	100	80	

Vascularites à ANCA

Etude MAINRITSAN

- Etude phase II prospective, randomisée, multicentrique, ouverte avec 2 groupes parallèles évaluant le Rituximab pour maintenir la rémission des patients atteints de vascularites à ANCA après une 1ère poussée ou une rechute
- Traitement conventionnel pour obtenir la rémission (corticoïdes et cyclophosphamide)
- Randomisation pour recevoir pendant 18 mois:
 - soit du Rituximab 500 mg J1 et J15, puis une inj systématique tous les 6 mois avec 5 perfusions au total
 - soit azathioprine 2mg/kg/j

PTT Rituximab

Tarifification à l'activité (T2A) et médicaments hors du Groupe Homogène de Séjour (GHS)

Vascularites à ANCA réfractaires ou en rechute après traitement immunosuppresseur chez les patients ne pouvant être inclus dans des études cliniques

Il est recommandé de se référer aux posologies de l'AMM, soit 375 mg/m² de SC administrés en perfusion I.V., une fois par semaine pendant 4 semaines consécutives, avec possibilité d'une administration d'1g à J1 et J15, dans certains cas exceptionnels.

Dans le cadre de ce PTT, il est recommandé d'inclure les patients dans ce registre AIR du CRI.

Vascularites cryoglobulinémiques: cibler le Lc B

Analyse de la littérature

- 13 articles rassemblant 57 cas de vascularites sur cryoglobulinémie mixte, soit associées au virus C (75,4 % des cas) ou essentielles (24,6 % des cas)
- Patients avec signes de vascularite réfractaire au traitement soit de l'hépatite C, soit au traitement immunomodulateur
- Rituximab administré en perfusion hebdomadaire dans 48 cas/57 à des doses de 375 mg/m²
- durée moyenne de suivi = 9,7 mois
 - taux de réponse = 80 à 93 %
 - rechute après traitement = 14/36 (39 %)
 - Peu d'effets indésirables ont été rapportés

PTT Rituximab

Tarifification à l'activité (T2A) et médicaments hors du Groupe Homogène de Séjour (GHS)

Vascularites cryoglobulinémiques réfractaires aux antiviraux et/ou aux immunosuppresseurs et/ou échanges plasmatiques

Il est recommandé de se référer aux posologies de l'AMM, soit 375 mg/m² de surface corporelle administrés en perfusion I.V., une fois par semaine pendant 4 semaines consécutives, avec possibilité d'une administration d'1g à J1 et J15, dans certains cas exceptionnels.

La prescription initiale du rituximab dans cette situation est temporairement acceptable, après avis du centre de référence ou d'un centre de compétence (centres des maladies auto-immunes et systémiques, en particulier pour les vascularites nécrosantes)

Dans le cadre de ce PTT, il est recommandé d'inclure les patients dans le registre AIR du CRI.

Myopathies inflammatoires: cibler le Lc B

Etude pilote

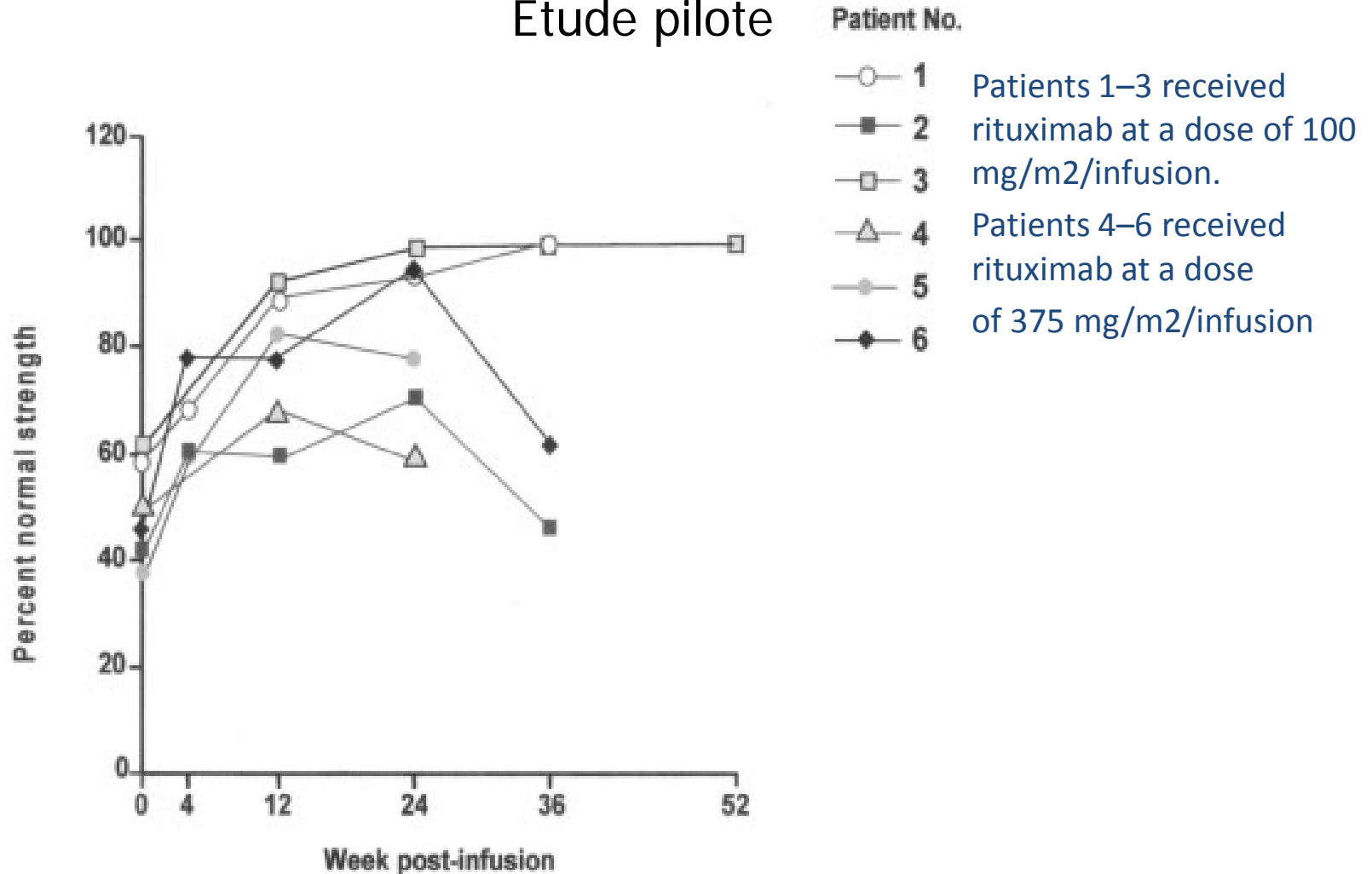
Table 1. Demographic characteristics, baseline symptoms, and treatment history in 7 dermatomyositis patients treated with rituximab*

Patient	Age/sex	Disease duration, years	Baseline CPK, units/liter	Symptoms	Previous treatment	Current treatment
1	64/M	0.3	1,200	Rash	None	None
2	21/F	7	200	Rash	Corticosteroids, azathioprine	IVIG
3	48/F	4	910	ILD	Corticosteroids, cyclophosphamide, azathioprine	Corticosteroids, cyclophosphamide, azathioprine
4	53/F	15	5,600	Rash, ILD	Corticosteroids, methotrexate, cyclosporin A, etanercept,	IVIG, azathioprine
5	38/F	13	334	Rash, alopecia	Methotrexate, HCQ, IVIG	Corticosteroids
6	53/F	15	128	Rash, alopecia, calcinosis	Methotrexate, etanercept	Corticosteroids, azathioprine
7	45/M	10	57	None	Etanercept, methotrexate, azathioprine, corticosteroids	None

* Patients 1–3 received rituximab at a dose of 100 mg/m²/infusion. Patients 4–6 received rituximab at a dose of 375 mg/m²/infusion. CPK = creatinine phosphokinase; IVIG = intravenous immunoglobulin; ILD = interstitial lung disease; HCQ = hydroxychloroquine.

Myopathies inflammatoires: cibler le Lc B

Etude pilote



Myopathies inflammatoires: cibler le Lc B

Etude FORCE

Rituximab pour le traitement des myopathies inflammatoires réfractaires avec auto-anticorps spécifiques et des myasthénies généralisées réfractaires

Evaluation : Cossec

Financement : AP-HP

Promoteur :

DRC AP-HP, Hôpital St Louis, Paris

Investigateur coordinateur :

O. Benveniste

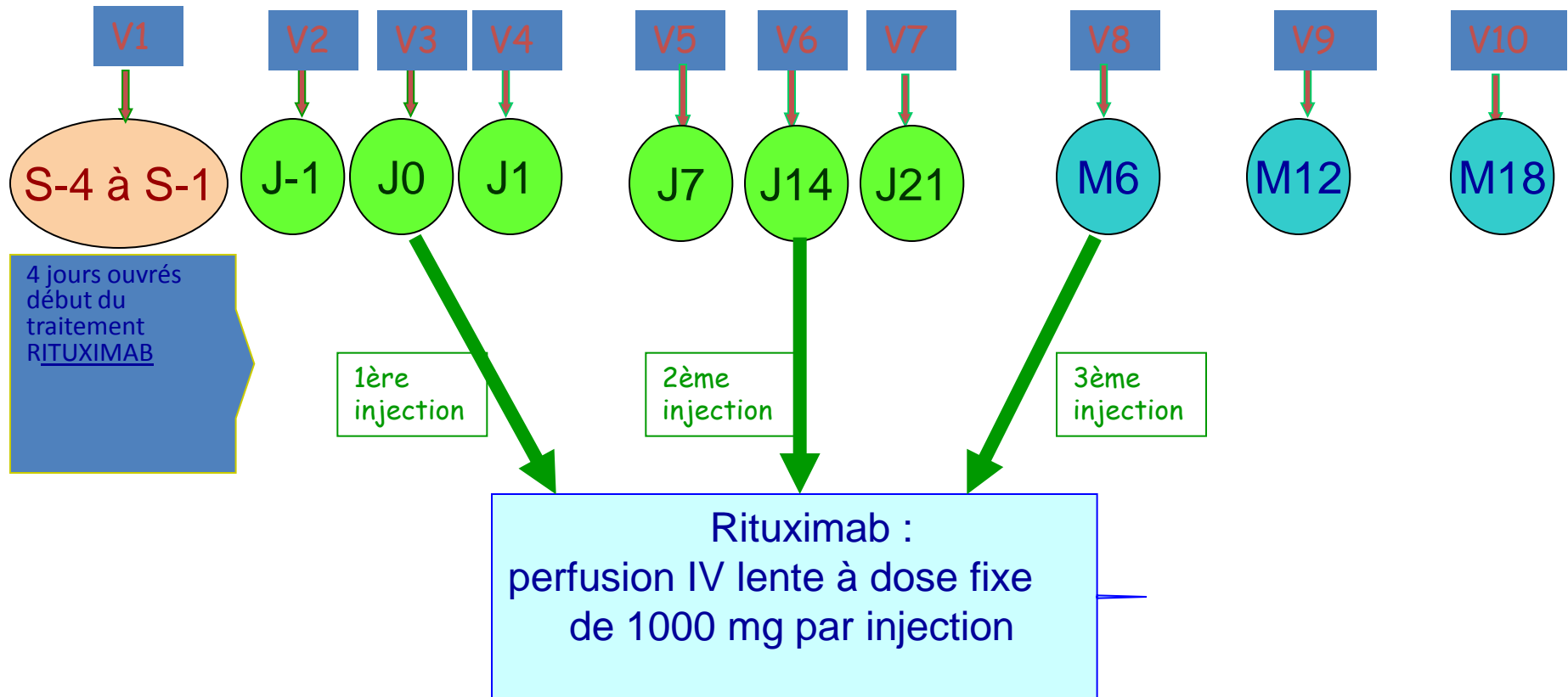
Service de médecine Interne 1

Centre de référence Maladies Neuro-Musculaires

Pitié-Salpêtrière

Myopathies inflammatoires: cibler le Lc B

Etude FORCE



Maladie de Horton et anti-TNF

- Anti-TNF en ttt d'attaque sur la mise en rémission et épargne cortisonique:
 - IFX S0,S2 et S6, une dizaine de pts
 - Andonopoulos :2/2 réponses initiales et rechute à S12
 - Cantini :3 rémissions sur 4 pts ,suivi à 5-6mois
 - ETN : 1cas favorable
 - ADA : 1 cas favorable
- Anti-TNF sur maintien de la rémission et prévention des rechutes:
 - RCT:IFX vs PBO (Hoffman 2007),44pts,22s
 - pas de différence significative sur absence de rechute (43% vs 50%)

 - RCT ETN vs PBO (Martinez-Taboada 2008),17 pts ,1 an
 - Pas de différence sur arrêt CS mais baisse significative de la dose cumulée sous ETN

Maladie de Horton: Adalimumab HECTOR (CRI)

- Humira pour l'Épargne Cortisonique dans la maladie de HORTon

Etude prospective multi-centrique randomisée en double aveugle

- ADA + pred vs PBO +Pred : 1 s/c ttes les 2 semaines pdt 3 mois
- Evaluation :
 - dose totale de CS à 6 mois (aire sous la courbe)
 - tolérance
 - rechutes
- Inclusions terminées, résultats attendus pour juin 2011

Anti-TNF et maladie de Behçet: les formes graves

Type d'atteinte	Nouvelle manifestation	Formes à rechute ou réfractaires
Inflammation du segment postérieur de l'oeil	atteinte unilatérale avec AV<2/10: infliximab ^a possible ; si atteinte bilatérale: infliximab possible en 1 ^{ère} ligne	Chez les patients ayant fait 2 rechutes ou plus par an malgré un traitement adapté ou en cas d'intolérance à des doses adaptées ^b d'azathioprine et/ou de ciclosporine ou d'interféron α -2a, en association aux corticoïdes (< 7,5 mg/j), l'infliximab ^c peut être utilisé
Atteinte du système nerveux central	Non recommandé	En cas d'atteinte réfractaire aux bolus de cyclophosphamide et aux corticoïdes (1 mg/kg/j), ou en cas de rechute malgré un traitement d'entretien par azathioprine ^b et corticoïdes (<7,5 mg/j), l'infliximab ^c peut être tenté
Inflammation intestinale	Non recommandé	Chez les patients en échec de 2 traitements immunosuppresseurs ^b et nécessitant des doses de corticoïdes > 7,5 mg/j, l'infliximab ^c peut être utilisé

Anti-TNF et maladie de Behçet: les formes graves

Type d'atteinte	Nouvelle manifestation	Formes à rechute ou réfractaires
Manifestations cutanéomuqueuses	Non recommandé	Chez les patients ayant une altération notable de la qualité de vie (ou en cas d'intolérance à) un traitement adapté ^b d'azathioprine, colchicine ou de thalidomide et nécessitant des doses de corticoïdes > 7,5 mg/j, l'etanercept ^d ou l'infliximab ^c peuvent être utilisés
Arthrites	Non recommandé	Chez les patients étant en échec de deux agents immunosuppresseurs ^b incluant le méthotrexate et nécessitant des doses de corticoïdes > 7,5 mg/j, l'etanercept ^d ou l'infliximab ^c peuvent être utilisés

Anti-TNF et BBS

- IFX Cas rapportés (40 patients) - formes cutanées+++ , neurologiques, ophtalmo → succès chez tous les patients
- ETN : 1 étude ouverte , 17 pts sarcoïdose pulmonaire → arrêtée prématurément pour mauvais résultats
- ADA:
 - 3 cas raportés , formes cutanées

- - Nadera: 32 patients avec sarcoïdose réfractaire traités par IFX ou ADA (janv 2001-avril 2008)

→ traitement efficace mais non curatif

Saleh, S., (2006). *Respir Med* **100**(11): 2053-9.

Baughman, R.(2006). *Am J Respir Crit Care Med* **174**(7): 795-802.

Baughman, R.(2005). *Chest* **128**(2): 1062-47.

Utz, J. (2003). *Chest* **124**(1): 177-85.

Maladie de Still de l'adulte et anti-TNF

- Une cinquantaine de cas (études ouvertes et cas rapportés)
- 30 IFX/ 20 ETN / 1 ADA (avec MTX + prednisone)
 - 80% de réponse; amélioration rapide
 - Quelques RC prolongées (jusqu' 4 ans)
 - Mais nombreux arrêts précoces pour EI et échappement
(*Fautrel*)

Fautrel, B. (2005). Ann Rheum Dis 64(2): 262-6.

Efthimiou, P.(2006). Semin Arthritis Rheum 36(3): 144-52.

Kokkinos, A.(2004). Clin Rheumatol 23(1): 45-9.

Husni, M. E.(2002). Arthritis Rheum 46(5): 1171-6.

Cavagna, L.(2001). Clin Exp Rheumatol 19(3): 329-32.

Cibler l'Interleukine 1

**Affections
auto-immunes
monogéniques**

**IPEX (Fox p3)
ALPS (Fas)
APECED
(AIRE)**

**Lupus
PR
Sjögren
Sclérodermie
DID
Thyroidite
Maladie
coeliaque**

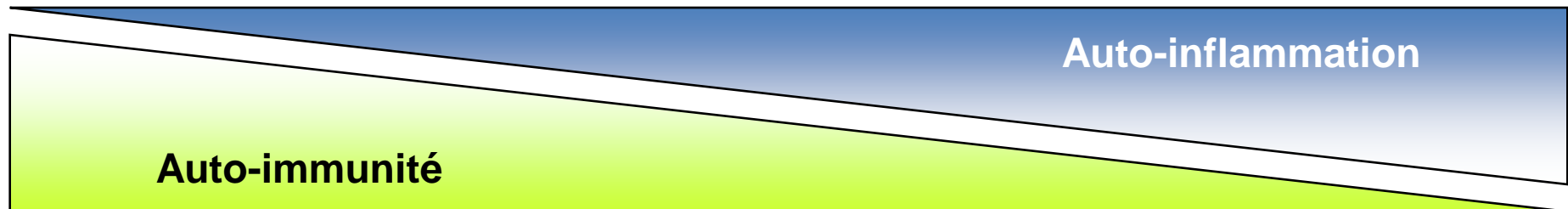
Affections polygéniques

**SPA
Ostéite aseptique
SAPHO
Behçet
Uvéite
Vascularites
Maladie de Still
Syndrome de
Schnitzler**

**Crohn
Goutte/CCA**

**Affections
auto-inflammatoires
monogéniques**

**FMF
TRAPS
HIDS
CAPS
PAPA
Blau**



Currently available targeted MoA's on IL-1

Targeted IL-1 β
Blockade
(canakinumab)

Antibody



Prevents binding of IL-1 β to its receptor

IL-1 Trap
(rilonacept)

Soluble
Receptor



Prevents binding of IL-1 β and IL-1 receptor antagonist

IL-1 Receptor Antagonist
(anakinra)

Natural
Antagonist



Competes with IL-1 for binding to IL-1 receptor

Cryopyrinopathies (CAPS)

- Affections autosomales dominantes:
 - Urticaires Familiales au froid (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome=FCAS)
 - Syndrome de Muckle-Wells
 - Syndrome CINCA (Chronic Infantile Neurological Cutaneous and Articular Syndrome)
- Conséquence de différentes mutations sur un même gène, *CIAS1* (cold-induced autoinflammatory syndrome 1, aussi dénommé *NALP-3* or *PYPAF1*), codant pour une protéine appelée cryopyrine

Méthodes

- étude randomisée, double aveugle, d'une durée de 48 semaines faite en 3 phases:
 - 1^{ère} phase, 35 patients ont reçu 150 mg de canakinumab sous-cut
 - 2^{ème} phase: ceux ayant une réponse complète après la 1^{ère} phase ont été randomisés pour recevoir soit 150 mg de canakinumab ou un placebo toutes les 8 s pendant une période de 24 s
 - 3^{ème} phase: à la fin de la 2^{ème} phase ou à partir d'une rechute, les patients ont reçu au moins 2 doses supplémentaires de canakinumab
- Evaluation de la réponse au traitement: score d'activité de la maladie avec dosage du taux de CRP et de SAA

Résultats: population

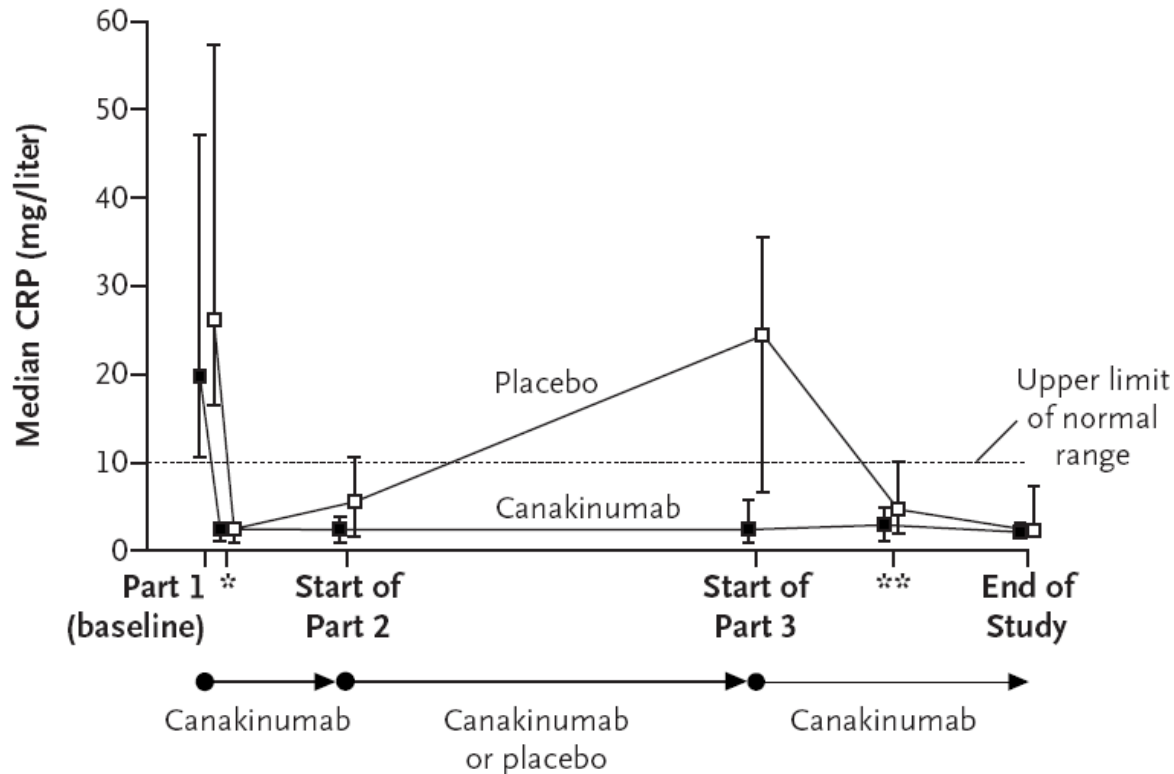
Table 1. Demographic and Disease Characteristics of the Patients, According to Study-Group Assignment in Part 2.*

Variable	Patients Enrolled in Part 1 (N=35)		Patients Enrolled in Part 2	
			Canakinumab (N=15)	Placebo (N=16)
Age				
Mean — yr	34.0±14.9		34.3±14.4	33.4±16.1
Median — yr	36.0		37.0	31.0
Range — yr	9–74		9–58	14–74
Age group — no. (%)				
4–16 yr	4 (11)		2 (13)	2 (12)
17–40 yr	17 (49)		6 (40)	9 (56)
41–75 yr	14 (40)		7 (47)	5 (31)
Female sex — no. (%)	25 (71)		14 (93)	7 (44)
White race — no. (%)†	33 (94)		15 (100)	14 (88)
NLRP3 mutation — no. (%)				
R260W	18 (51)		10 (67)	8 (50)
T348M	7 (20)		3 (20)	2 (12)
D303N	3 (9)		1 (7)	1 (6)
E311K	2 (6)		0	2 (12)
Other‡	5 (14)		1 (7)	3 (19)
Previous treatment — no. (%)				
Canakinumab	9 (26)		4 (27)	3 (19)
Anakinra	17 (49)		5 (33)	8 (50)

Résultats: efficacité

- Au cours de la 1^{ère} phase de l'étude, 34 des 35 patients inclus (97 %) ont eu une réponse complète au canakinumab
- 31 patients ont participé à la 2^{ème} phase: les 15 patients sous canakinumab sont restés en rémission, 13 des 16 patients (81 %) du bras placebo ont fait une poussée de la maladie ($p < 0,001$). A la fin de la 2^{ème} phase de l'étude, les taux médians de CRP et de SAA étaient normaux (< 10 mg/L pour les 2 paramètres)
- 28 des 31 patients précédents (90 %) sont allés jusqu'à la fin de la 3^{ème} phase de l'étude en restant en parfaite rémission

Résultats: efficacité



Evolution du taux de CRP au cours des 3 phases de l'étude dans le groupe canakinumab (1^{ère} phase de l'étude), canakinumab ou placebo (2^{ème} phase de l'étude), et canakinumab (3^{ème} phase de l'étude). L'étoile isolée correspond à une semaine après l'injection ; la double étoile correspond à 8 semaines après l'injection.

Résultats: tolérance

- Au cours de la 2^{ème} phase de l'étude, l'incidence des infections suspectées était plus élevée dans le groupe canakinumab que dans le groupe placebo (p = 0,03)
- Deux effets indésirables sévères sont survenus durant la période de traitement avec le canakinumab : un sepsis des voies urinaires et un épisode de vertige

Biothérapies et Maladies Systémiques: messages à ramener à la maison

- Difficultés des essais randomisés dans le Lupus
- Belimumab: première biothérapie ayant démontré son efficacité dans le Lupus systémique
- Rituximab: 2 essais randomisés positifs dans les vascularites à ANCA
- Rituximab: PTT pour le lupus, les vascularites à ANCA et les vascularites cryoglobulinémiques réfractaires
- Abatacept et Lupus étude négative
- Atacicept et Lupus en attente
- Anti-TNF et formes sévères de maladie de Behçet
- Anti-TNF et formes sévères de maladie de BBS?
- Maladies auto-inflammatoires et anti-IL1