

Infliximab et etanercept: une avancée thérapeutique notable dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde (PR) touche environ 1% de la population; elle est la plus fréquente des maladies rhumatismales inflammatoires. Il s'agit d'une maladie invalidante dont l'évolution s'est considérablement modifiée depuis l'avènement des anticytokines (1). Cette brève revue se veut une évaluation comparative de l'efficacité et la sécurité de deux anticytokines, l'infliximab (Remicade®) et l'etanercept (Enbrel®), qui se partagent une « niche » économique non négligeable (Table 1).

Base physiopathologique

L'infliximab et l'etanercept ont été utilisés, par similitude ou convergence de mécanismes physiopathologiques immunologiques, dans un grand nombre d'indications (dermatose subcornéale pustulaire, hydradénite suppurative, atteinte oculaire dans la maladie de Behçet, maladie de Sjögren, sarcoïdose, histiocytose de Langerhans, pemphigoïde, certaines formes de syndrome néphrotique). Leur utilité a été documentée par des études randomisées contrôlées dans la spondylarthrite ankylosante et certaines formes de psoriasis (Table 1).

La base physiopathologique du traitement de la PR par les anticytokines s'appuie sur l'observation d'une réponse immunitaire cellulaire fortement activée dans cette maladie. Les régulateurs clés sont les lymphocytes T de type Th1, qui produisent les cytokines pro-inflammatoires sui-

vantes: IL-2, IFN- γ , TNF α , IL-12, IL-15, IL-18 (2). L'IL-1 β et le TNF α sont considérés comme les cytokines majeures impliquées dans la pathogénèse de la PR en induisant entre autres une prolifération des cellules synoviales, la synthèse de collagénase et l'inflammation. La surexpression du TNF α dans un modèle animal produit une polyarthrite chronique assimilable à la PR (3).

L'infliximab et l'etanercept forment avec le TNF α des complexes à longue demi-vie et freinent vraisemblablement ainsi le processus inflammatoire et destructeur. Il a été démontré in-vivo qu'un grand nombre de cytokines, inhibiteurs de cytokines et protéines de la phase aiguë sont présents à moindre concentration après administration de substances anti-TNF et que leurs effets pourraient donc être dus aussi à une inhibition de la synthèse d'autres médiateurs pro-inflammatoires que le TNF α (9).

Efficacité clinique

L'efficacité clinique de l'infliximab chez des patients souffrant de PR (ne répondant pas suffisamment aux « disease-modifying antirheumatic drugs » - DMARDs) a été démontrée dans plusieurs essais cliniques randomisés contrôlés versus placebo:

L'étude ATTRACT (7, 8), met en évidence une amélioration de 20% des critères de l'American College of Rheumatology (ACR) (table II) (25) par rapport à la ligne de base (n=428).

L'objectif principal est atteint après 30 semaines (7) chez 50% des patients sous 3 mg/kg 1x/2mois et chez 58% des patients sous 10mg/kg 1x/mois, en comparaison des 20% de patients recevant le placebo. A un an, l'objectif est maintenu chez 42% des patients sous 3mg/kg 1x/2mois et 59% de ceux ayant reçu 10mg/kg 1x/mois, contre 17% sous placebo (7).

Les DMARDs ont été poursuivis parallèlement. Il est intéressant de noter que la réponse radiologique était en partie indépendante de la réponse clinique.

D'autres études sur le traitement simultané avec le méthotrexate (MTX) confortent ces résultats (11-15). La plupart des études se base sur les critères d'ACR pour définir la réponse clinique.

Les études suivantes concernent l'efficacité clinique de l'etanercept chez des patients souffrant d'une PR qui ne répondait qu'insuffisamment aux DMARDs.

L'étude randomisée contrôlée versus placebo de Weinblatt et al., portant sur 89 patients, montre une amélioration de 20% des critères d'ACR chez 71% des patients sous 25mg d'etanercept 2x/semaine sc. et chez 27% des patients sous placebo; le traitement par MTX a été poursuivi tout au long de l'étude (18).

Dans 2 grandes études, les seules co-médications admises étaient les corticostéroïdes et les AINS. Un « washout » des autres

DMARDs était effectué avant le début de l'étude, ce qui rend plus difficile la comparaison avec l'infliximab. Une étude multicentrique randomisée contrôlée versus placebo enrôlant 180 patients a comparé l'etanercept (0.25 mg, 2 mg ou 16 mg/m²) en sc. 2x/semaine au placebo (17). Les investigateurs montrent une amélioration de 20% des critères d'activité de l'ACR à 3 mois chez 33% des patients sous 0.25 mg/m² et 75% sous 16 mg/m², contre 14% sous placebo. Nous ne détaillons pas ici une grande étude enrôlant 632 patients souffrant d'une PR évoluant depuis moins de 3 ans et qui n'ont pas bénéficié de MTX auparavant (19).

En résumé, comme le montre la table 2, l'efficacité clinique de l'infliximab et de l'etanercept est similaire selon les critères d'ACR sous co-traitement par DMARDs.

Sécurité d'emploi et effets indésirables

Sur le plan des effets indésirables nous nous limiterons ici aux réactions cardio-vasculaires, aux infections graves, aux syndromes lupiques et aux syndromes de démyélinisation, qui sont d'importance particulière (23). Les données de la littérature, des fabricants et de Swissmedic sont exposées dans la table 3.

Keane *et al.* ont récemment revu les cas de tuberculose (tbc) après traitement par infliximab rapportés à la FDA jusqu'au 20 mai 2001 (21). Environ 121'000 patients ont été exposés à l'infliximab aux Etats-Unis et 70 cas de tbc ont été rapportés. Chez 48 patients la tbc s'est développée après 3 injections ou moins. Depuis lors et jusqu'à fin novembre 2001, on connaît 47 cas supplémentaires (26). L'incidence est

plus élevée que dans une population contrôlée souffrant de PR. Sous traitement par etanercept (environ 95'493 patients traités aux Etats-Unis) seuls 9 cas de tbc ont été rapportés à la FDA. L'incidence de tbc sous traitement par anticytokines est vraisemblablement beaucoup plus élevée, car seule une fraction des cas est signalée. Dans la base des données OMS (février 2002), 31 cas de tbc ont été signalés sous traitement par infliximab contre 4 sous etanercept. Le profil de sécurité plaide donc en faveur de l'etanercept dans cette indication. L'interprétation de ces chiffres est toutefois délicate, les populations comparées n'étant pas identiques.

Pharmacocinétique et implications cliniques

La perfusion de l'infliximab entraîne une augmentation linéaire des concentrations sériques. Les voies d'excrétion n'ont pas été étudiées. La demi-vie terminale après administration unique est de 8 à 9,5 jours environ (4). L'administration intraveineuse impose la contrainte de la perfusion et le risque d'hypersensibilité requiert une surveillance.

L'etanercept est absorbé lentement depuis le site d'injection sous-cutanée, atteignant une concentration maximale environ 48 heures après l'administration unique. La biodisponibilité absolue est de 76%. La demi-vie est de 70 heures (3). Cette courte demi-vie justifie la fréquence d'administration plus élevée qu'avec l'infliximab, mais l'administration sous-cutanée n'impose pas de surveillance particulière.

Que retenir ?



• L'infliximab et l'etanercept ont été enregistrés en Suisse

pour des indications similaires et sont de surcroît autorisés pour des indications « niches » liées à un profil d'activité différent sur les cytokines. L'infliximab bloque le TNF alpha et l'etanercept le TNF alpha et bêta.

Dans le traitement de la PR, les indications reconnues sont les cas réfractaires aux traitements classiques recommandés. La prescription d'un tel traitement ne devrait se faire qu'après une évaluation par un spécialiste.

La bonne efficacité clinique des deux anti-cytokines dans le traitement de la PR paraît semblable selon les données à disposition, bien que celles-ci soient encore insuffisantes pour juger de l'efficacité comparative sur le ralentissement de la destruction articulaire.

En l'absence de méthotrexate, l'etanercept est le médicament de choix, car une grande proportion des patients qui ne reçoivent que l'infliximab développent des anticorps contre cette molécule. La signification clinique de ces anticorps n'est pas certaine.

• Le profil des effets indésirables des deux substances diffère: Les données à disposition indiquent une incidence de tuberculose approximativement 5 fois supérieure sous infliximab que sous etanercept. Une relation causale n'a pas encore été établie et la base physiopathologique n'est pas connue. En Suisse, un cas de tuberculose a été signalé à Swissmedic sous traitement par infliximab. L'infliximab semble également causer plus souvent d'autres infections sévères.

• Le prix du traitement est plus élevé pour l'infliximab jusqu'à

la 23^e semaine de traitement. Au long cours, l'infliximab coûte environ CHF 16'000 par an, l'etanercept 26'000. Il s'agit d'une considération importante, ce traitement durant à priori à vie (remboursé par les caisses jusqu'à 2 ans, une prolongation de ce délai pourrait être rediscutée après évaluation par le Swiss Clinical Quality Management in Rheumatoid Arthritis). Le mode d'administration de l'infliximab impose un surcoût qui devrait être envisagé. Une étude aux Pays-Bas montre un coût total de 43% plus élevé pour l'infliximab en raison des frais liés à sa voie d'administration, lorsque l'on considère un prix coûtant identique pour les deux molécules (24).

- Dans un futur proche, d'autres anticytokines vont vraisemblablement être commercialisés en Suisse pour le traitement de la PR: Un inhibiteur du récepteur d'IL-1 est enregistré aux USA (anakinra - Kineret®) et des anticorps entièrement humains ainsi que des anticorps pegylés sont au stade de l'étude clinique.

Références:

- (1) Gabay. Expert Opin Biol Ther 2002; 2: 135.
- (2) Strand. UpToDate 2001.
- (3) Keffer. EMBO J 1991; 10: 4025.
- (4) Compendium Suisse des Médicaments 2002.
- (5) Physician's desk reference 2001, 55th edition.
- (6) MICROMEDEX Inc. 1974-2002.
- (7) Maini. Lancet. 1999; 354: 1932.
- (8) Lipsky. N Engl J Med. 2000; 343: 1594.
- (9) Charles. J Immunol 1999; 163: 1521.
- (10) Elliott. Lancet 1994; 344: 1105.
- (11) Elliott. Arthritis Rheum. 1993; 36: 1681.
- (12) Boers. Arthritis Rheum. 2001; 44: 2703.
- (13) Maini. Arthritis Rheum. 1998; 41: 1552.
- (14) Kavanaugh. J Rheumatol. 2000; 27: 841.
- (15) Antoni. Clin Exp Rheumatol. 1999; 17: S73.
- (16) Moreland. Ann Intern Med. 1999; 130: 478.
- (17) Moreland. N Engl J Med. 1997; 337: 141.
- (18) Weinblatt. N Engl J Med. 1999; 340: 253.
- (19) Bathon. N Engl J Med. 2000; 343: 1586.
- (20) Strand. UpToDate Version 9. 3, 2002.
- (21) Keane. N Engl J Med. 2001; 345: 1098.
- (22) Warris. N Engl J Med. 2001; 344: 1099.
- (23) Pisetsky. JAMA. 2001; 286: 2787.
- (24) Nuijten. Pharmacoeconomics. 2001; 19: 1051.
- (25) Felson. Arthritis Rheum. 1995; 38: 727.
- (26) Lim. N Engl J Med. 2002; 346: 623.

Table I: Caractéristiques des deux anticytokines enregistrées en Suisse pour le traitement de la PR. infliximab (Remicade®) etanercept (Enbrel®)

| | infliximab (Remicade®) | etanercept (Enbrel®) |
|--|---|--|
| structure : | anticorps monoclonal chimérique humain-murin (régions variables liant l'antigène de l'anticorps monoclonal murin spécifique pour le TNF α humain et les régions constantes de l'IgG1k humain) poids moléculaire ~ 149kDa affinité ~ $K_d = 10^{-10}$ M | dimère d'une protéine de fusion TNFR:Fc (domaine extracellulaire du TNFR ¹ p75 et du domaine Fc de l'IgG1 humain (région charnière, CH2 et CH3)) poids moléculaire ~ 150kDa affinité ~ $K_d = 10^{-9}$ - 10^{-10} M |
| processus de fabrication : | exprimé dans une lignée cellulaire de myélome de souris (11) | exprimé dans ces cellules CHO (cellules ovariennes de hamster chinois) |
| indications reconnues en Suisse par Swissmedic : | <u>Polyarthrite rhumatoïde</u> (cas réfractaires au traitement traditionnel adéquat) <u>maladie de Crohn</u> (cas réfractaires au traitement traditionnel adéquat) | <u>Polyarthrite rhumatoïde</u> (cas réfractaires au traitement traditionnel adéquat) <u>arthrite chronique juvénile polyarticulaire</u> de l'enfant âgé de 4 à 17 ans (cas réfractaires au traitement traditionnel adéquat ²) |
| dosages et posol. habituels pour la PR ³ : | 3mg/kg à t = 0, 2 sem., 6 sem., puis toutes les 8 sem. injection intraveineuse | 25mg 2 x/semaine à un intervalle de 72-96 h injection sous-cutanée |
| prix d'un traitement de 6 / 14 semaines ³ (CHF) : | 6 sem. : 3 doses de 200mg = 600mg = 7'295,40 SFR 14 sem. : 4 doses de 200mg = 600mg = 9'727,20 SFR | 6 sem. : 13 doses de 25mg = 3'496.85 SFR 14 sem. : 28 doses de 25mg = 7'493.25 SFR |
| posologie disponible en Suisse et prix de liste : | 1 flacon de lyophilisat (100mg) 1215.90 | 4 flacons de poudre (25mg) 999.10 |

1) tumor necrosis factor receptor; 2) l'association avec les traitements de fond (y compris le méthotrexate) n'a pas été évaluée; 3) prix de base = prix de liste.

Table 2: Efficacité clinique (ACR)

| | infliximab (à 54 semaines) | etanercept (à 24 semaines) |
|---|----------------------------|----------------------------|
| <i>Dose basse vs. Placebo</i> (infliximab : 3 mg/kg 1x/2 mois) (etanercept : 25 mg/kg 2x/semaine) | 42% vs. 17% | 71% vs. 27% |
| <i>Dose élevée vs. Placebo</i> (infliximab : 10 mg/kg 1x/mois) | 59% vs. 17% | |

Table 3: Fréquence des effets indésirables sévères.

| Effet indésirable | infliximab | cas signalés à Swissmedic ¹ | etanercept | cas signalés Swissmedic ² |
|--|---|--|--|--|
| réactions cardio-vasculaires à la perfusion/injection | 1% (4) | 8 (dont 1 infarctus) | | 1 (patient connu pour pathologie valvulaire) |
| infections sévères (pneumonie etc.) | 5% (3) (vs. 5% placebo) | 2 chocs septiques 4 pneumonies bactériennes 4 abcès (dont 1 infection cutanée) 1 péritonite | 0.9% (vs. 1.3% placebo) dans une étude, 99/1809 patients (4), 50/1197 patients dans toutes les études sur la RA (5) septicémie rare (4) | 1 diverticulite 1 pneumonie bactérienne |
| infections opportunistes (tuberculose (tbc), pneumonie à <i>P. carinii</i> (PCP), histoplasmosse, coccidioïdomycose, aspergillose, candidose œsophagienne) | 1 décès du à une tbc (5) 1 décès du à une coccidioïdomycose (5) 1 aspergillose pulmonaire invasive (22) | 2 PCP 1 histoplasmosse disséminée 1 tbc miliaire + disséminée | | 2 PCP |
| syndrome lupique | Rare (4) | 2 | aucun (4) | |
| démyélinisation | | | cas isolés (4) | |

¹⁾ jusqu'au 25.01.2002 (les imputabilités « improbables » ne sont pas considérées); ²⁾ jusqu'au 25.01.2002.

La rédaction de Pharma-Flash remercie le Dr G. Ehret de sa collaboration à ce numéro.
Toute correspondance éditoriale doit être adressée au Dr J. Desmeules.

Rédacteur responsable: Dr. J. DESMEULES – E-mail: jules.desmeules@hcuge.ch

Comité de rédaction: Prof. J. BIOLLAZ, Division de Pharmacologie clinique, CHUV, Lausanne. Dr. P. BONNABRY, Pharmacie des HUG, Genève. Dr. T. BUCLIN, Division de Pharmacologie clinique, CHUV, Lausanne. Dr. J. CORNUZ, Division d'Evaluation et de Coordination des Soins, CHUV, Lausanne. Prof. P. DAYER, Division de Pharmacologie et Toxicologie cliniques, HUG, Genève. Dr. J. DESMEULES, Division de Pharmacologie et Toxicologie cliniques, HUG, Genève. Prof. J. DIEZI, Institut de Pharmacologie et Toxicologie, Lausanne. Prof. J.P. GUIGNARD, Service de Pédiatrie, CHUV, Lausanne. Dr. J.-P. JANSSENS, Division de Pneumologie, HUG, Genève. Dr. M. NENDAZ, Clinique de Médecine I, HUG, Genève. Dr. P. SCHULZ, Unité de Psychopharmacologie clinique, Division de Pharmacologie et Toxicologie cliniques, HUG, Genève. Dr. N. VOGT, Unité de Gériopharmacologie clinique, Division de Pharmacologie et Toxicologie cliniques, HUG, Genève.

Secrétariat de rédaction: Mme F. Morel, Division de Pharmacologie et Toxicologie cliniques, Hôpital Cantonal, CH-1211 Genève 14. Tél. (022) 382 99 32 – Fax (022) 382 99 40 – Email: Florence.Morel@hcuge.ch.

Administration et abonnements: Editions Médecine et Hygiène, Case postale 456, CH-1211 Genève 4. Tél. (022) 702 93 22 – Fax (022) 702 93 55 – E-mail: abonnements@medhyg.ch
CCP 12-8677-8. Tarif d'abonnement annuel: Suisse FS 35.–, étranger FS 70.– (étudiants et assistants: FS 25.–).

Paraît six fois par an.

Copyright, Fondation Pharma-Flash 2001 – Genève