

Par le Docteur Sébastien SANGES (Janvier 2018)

Résumé 1

Efficacité et tolérance du tocilizumab sous-cutané dans la sclérodémie systémique : résultats de la période open-label de l'étude faSScinate

Plusieurs arguments cliniques et fondamentaux suggèrent le rôle de l'IL-6 dans la physiopathologie de la sclérodémie systémique (SSc), ce qui pose un rationnel pour l'utilisation du tocilizumab (TCZ) (anticorps monoclonal anti-récepteur de l'IL-6) dans cette pathologie. L'étude faSScinate, essai randomisé contrôlé dont les résultats à la 48^{ème} semaine ont été précédemment publiés, retrouvait une diminution du score de Rodnan (mRSS) qui n'atteignait pas la significativité statistique. Les auteurs rapportent ici les résultats de la poursuite en ouvert de cette étude jusqu'à la 96^{ème} semaine de traitement.

Il s'agissait donc d'un essai thérapeutique randomisé, contrôlé contre placebo (PBO), en double aveugle, mené sur 35 centres internationaux. Les critères d'inclusion étaient les suivants : diagnostic de SSc selon les critères ACR 1980 ; durée d'évolution < 5 ans depuis le premier symptôme hors Raynaud ; forme cutanée diffuse avec mRSS entre 15 et 40 ; maladie considérée comme active (critères basés sur la progression récente de l'atteinte cutanée et/ou la présence de signes inflammatoires biologiques) ; âge ≥ 18 ans. Durant la première période (48 premières semaines), les patients inclus recevaient des injections sous-cutanées hebdomadaires de TCZ 162 mg ou de PBO, avec possibilité d'association à un traitement de secours (méthotrexate, hydroxychloroquine ou mycophénolate mofetil) en cas d'aggravation de la SSc à la 24^{ème} semaine. Durant la deuxième période (48 semaines suivantes), tous les patients recevaient un traitement par TCZ sous-cutané 162 mg/semaine en ouvert.

Au total, 24 patients PBO-TCZ et 27 patients TCZ-continu ont poursuivi l'étude jusqu'à la 96^{ème} semaine. Le diagramme de flux est présenté en *Figure 1*. Les caractéristiques des patients étaient globalement similaires dans les 2 groupes.

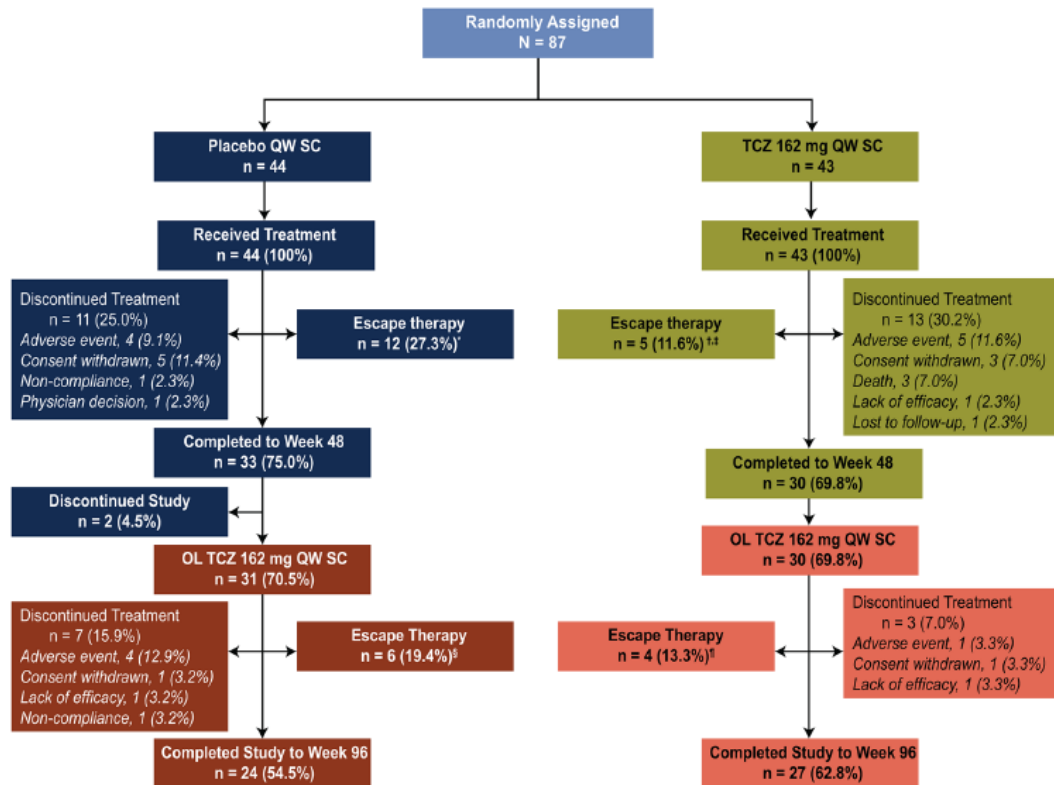
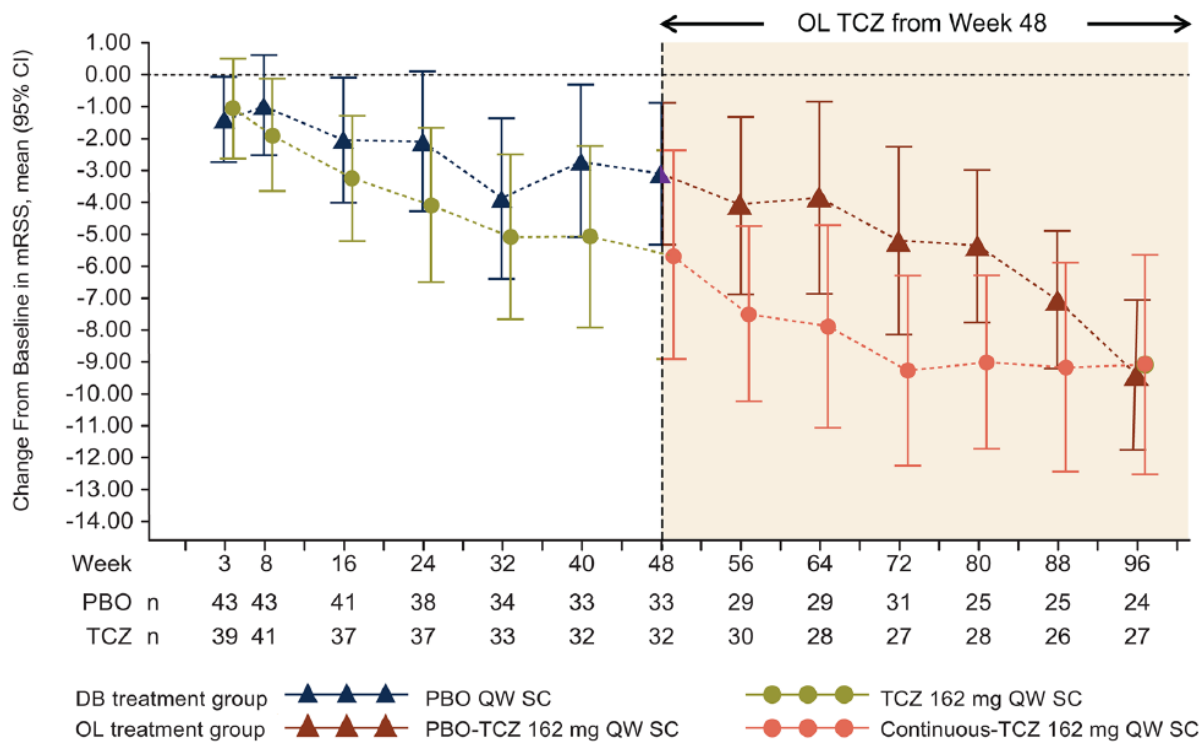


Figure 1 Patient disposition (intent-to-treat population). *Methotrexate, n=5; hydroxychloroquine, n=2; mycophenolate mofetil, n=5. †Methotrexate, n=2; hydroxychloroquine, n=2; mycophenolate mofetil, n=1. ‡One patient who continued as an escape patient at week 48¹⁸ was later removed by the site and was not included at week 96. §Methotrexate, n=1; hydroxychloroquine, n=1; mycophenolate mofetil, n=4 (1 patient who received mycophenolate mofetil in the double-blind period and received it again in the open-label period was not counted in the open-label period). ¶Hydroxychloroquine, n=2; mycophenolate mofetil, n=2. OL, open-label; QW, every week; SC, subcutaneously; TCZ, tocilizumab.

En termes d'efficacité, les résultats observés lors de la phase en ouvert étaient les suivants (Figures 2 et 3) :

- Poursuite de l'amélioration cutanée observée chez les patients TCZ-continu, avec une baisse moyenne du mRSS passant de -5,6 (-8,9 ; -2,4) à S48 à -9,1 (-12,5 ; -5,6) à S96 (par rapport à la valeur S0)
- Modification de la tendance évolutive de l'atteinte cutanée après relais des patients PBO par TCZ, avec une baisse moyenne du mRSS passant de -3,1 (-5,4 ; -0,9) à S48 à -9,4 (-11,8 ; -7,0) à S96 (par rapport à la valeur S0)
- Proportion similaire de patients présentant une baisse de la CVF au cours de la période en ouvert dans les 2 groupes
- Poursuite (pour les patients TCZ-continu) et majoration (pour les patients PBO-TCZ) de l'amélioration du score HAQ-DI, des EVA globales médecin et patient, du score de fatigue FACIT à S96



	Weeks 0-48 (DB)		Weeks 48-96 (OL)	
	PBO QW SC (n = 24)	TCZ 162 mg QW SC (n = 26)	PBO-TCZ 162 mg QW SC (n = 24)	Continuous-TCZ 162 mg QW SC (n = 26)
%pFVC change from baseline, n (%) [95% CI]				
Absolute decrease >0	20 (83) [63, 95]	14 (54) [33, 73]	10 (42) [22, 63]	12 (46) [27, 67]
Absolute decrease >10%	3 (13) [3, 32]	1 (4) [0, 20]	0 (0) [0, 14]	0 (0) [0, 13]

En termes de tolérance, le taux d'effets secondaires sévères (*serious adverse events*, SAE) était de 76,1 (50,6 ; 110,0) patients-année dans le groupe PBO et de 66,7 (42,3 ; 100,1) patients-année dans le groupe TCZ durant la période en double aveugle ; puis de 36,0 (18,0 ; 64,4) patients-année dans le groupe PBO-TCZ et de 16,5 (5,4 ; 38,5) patients-année dans le groupe TCZ-continu durant la période en ouvert. La plupart des SAE était de nature infectieuse. Aucun décès n'a été rapporté lors de la phase en ouvert.

Les auteurs concluent que les résultats de la période en ouvert confortent ceux de la période en double aveugle, dans la mesure où l'évolution des patients sous PBO rejoint celle du TCZ lors du passage au traitement actif. Ceci plaide, d'après eux, pour une efficacité du TCZ sur l'atteinte cutanée et pulmonaire de la maladie. Un essai de phase III va débiter pour approfondir ces résultats.

Khanna D, Denton CP, Lin CJ, van Laar JM, Frech TM, Anderson ME, et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in systemic sclerosis: results from the open-label period of a phase II randomised controlled trial (faSScinate). *Ann Rheum Dis*. 2018;77:212-220. ([PubMed](#))