

Avertissement: notes prises au vol... erreurs possibles... prudence!

HUG: Hôpital cantonal de Genève

mardi 14 Novembre 2023

Mirikizumab: pour quels patients atteints de rectocolite hémorragique ?

Dr Pablo Gressot, gastro-entérologie

L'étude du jour porte sur le mirikizumab comme traitement d'induction et de maintien chez les patients atteints de rectocolite hémorragique (RCH).

Le score de la Mayo Clinic évalue une activité moyenne à 4-6 points et sévère à 7-9 points:

Modified Mayo score system for assessment of ulcerative colitis activity.				
Score	0	1	2	3
Stool frequency ^a	Normal	1-2 times more than normal frequency	3-4 times more than normal frequency	5 or more times more than normal frequency
Bloody stools ^b	No blood	Streaks of blood with stool less than half the time	Obvious blood with stool most of the time	Blood alone passes
Colonoscopy ^c	Normal or inactive disease	Mild disease (erythema, decreased vascular pattern, mild friability)	Moderate disease (marked erythema, lack of vascular pattern, friability, erosions)	Severe disease (spontaneous bleeding, ulceration)

Kou et al. Medicine (2020) 99:35

Pour les patients, les symptômes les plus invalidants sont les urgences défécatoires, bien au-delà de la fréquence des selles, du sang dans les selles ou de la douleur abdominale.

Le mirikizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui inhibe la sous-unité P19 de l'IL23, interférant dans la signalisation intracellulaire des lymphocytes Th17. Il est autorisé par la FDA à la fin de l'été 2023.

Un cousin du mirikizumab a récemment été autorisé par Swissmedic, le risankizumab, pour le traitement de la maladie de Crohn. Celui-ci est également un inhibiteur sélectif des IL23.

Méthodes

Il s'agit de deux études de phase 3, dans 34 pays et 383 centres, chez des patients atteints de RCH modérée à sévère.



Ils sont randomisés une première fois

en 3:1 contre placebo pour l'étude d'induction avec une perfusion/4 semaines pendant 12 semaines, puis les patients répondeurs sont randomisés à nouveau 2:1 pour l'étude de maintien, en double aveugle.

Issue primaire: rémission clinique

Issues secondaires: Réponse clinique, rémission endoscopique, urgences défécatoires, sécurité.

Inclusion: 18-80 ans, RCH modéré à sévère, sous-score endoscopique 2-3 points, avec une réponse sous-optimale aux thérapies conventionnelle et aux thérapies biologiques et petites molécules (sauf ustekinumab, un anti unité p40, commune à IL12 et IL23).

Caractéristiques à l'inclusion

Les deux groupes sont bien équilibrés, sans différences significatives. Il y a 40-45% de femmes et une durée moyenne au diagnostic de 7ans.

- 2/3 de colites gauches
- 2/3 d'intensité modérée
- 1/3 d'intensité sévère.
- 40% des patients ont déjà été exposés à un agent biologique ou un Inhibiteur de JAK.

Le score de sévérité médian des urgences défécatoires, développé par la firme ayant financé l'étude, est de 7/10 dans le groupe placebo et de 6/10 dans le groupe mirikizumab.

Résultats - phase d'induction (12 semaines) - tout en faveur du mirikizumab

- Rémission clinique: 24% des patients vs 13%
- Réponse clinique: 64% vs 42%
- Rémission endoscopique: 36% vs 21%
- Critère combiné d'amélioration endoscopique et histologique: 27% vs 14%
- Score urgences défécatoires: - 2.6 pts vs -1.6 pts

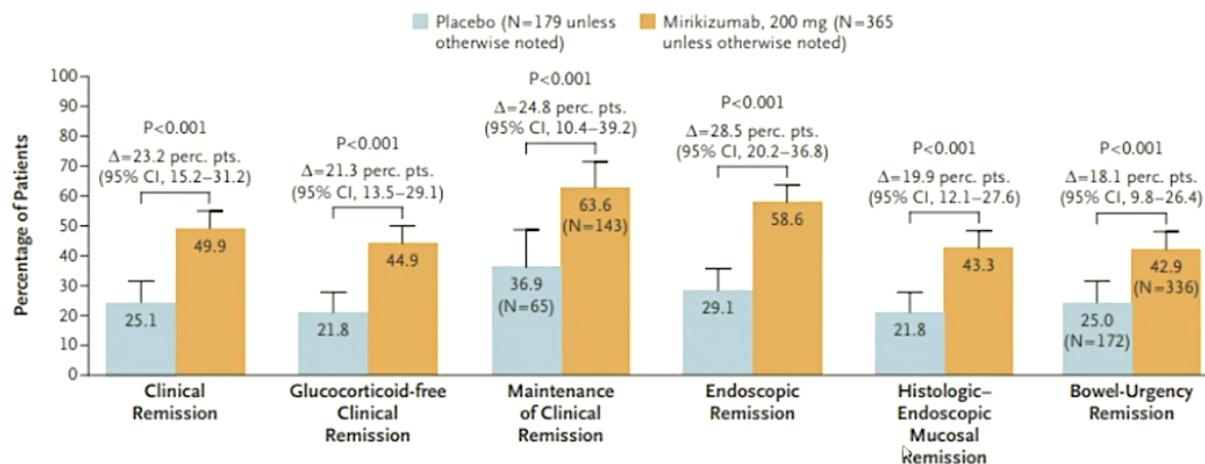
Toutes ces différences sont statistiquement significatives.

Pour la rémission des symptômes, la différence devient significative à partir de la 4ème semaine.

Résultats - phase de maintien (52 semaines)

La rémission clinique est atteinte pour 50% des patients sous mirikizumab contre 25% sous placebo, avec un Δ de 23%, statistiquement significatif.

Il en va de même pour les autres critères.



L'effet sur les urgences défécatoires est maintenu dans le temps sous mirikizumab, mais pour les patient qui avaient répondu à l'induction et qui ont continué sous placebo, l'effet diminue avec le temps (-2.7 pts vs -3.8 pts à 52 semaines du début de l'induction).

Effets indésirables

Il y a plus d'effets indésirables sévères dans le groupe placebo, quelle que soit la phase, ce qui entraîne un arrêt prématuré du placebo plus élevé que l'arrêt du mirikizumab, ce qui témoigne d'une bonne tolérance au traitement.

Il y a plus de pharyngites, d'arthralgies dans le groupe mirikizumab, quelques rashes qui restent en proportions tolérables.

Sur le plan infectieux, le traitement est sécuritaire, sans différence pour les infections sévères. Néanmoins un peu plus d'infections à herpes zoster sont retrouvées.

Conclusions

- Meilleur taux de rémission clinique dans le groupe mirikizumab comparé au placebo en cas de RCH modéré à sévère
- Bonne efficacité sur les urgences défécatoires. Bonne tolérance. Bon profil de sécurité

Intérêts

- renforcement de l'arsenal thérapeutique
- issue secondaire focalisée sur les urgences défécatoires
- Inclusion d'environ 40% de patients exposés à un traitement biologique ou à de petites molécules

Limite: Pas d'inclusion des patients exposés à l'ustekinumab.



Une patiente de l'orateur, résistante aux traitements conventionnels et aux traitements biologiques, atteint la rémission en quelques mois sous tofacitinib (g → d). Elle souhaite une grossesse prochaine qui contre-indique cet inhibiteur des JAK. Le mirikizumab pourrait être une bonne option, sous réserve de signes d'alarme pendant la grossesse.



Q: Le groupe contrôle est-il adéquat, correspond-t-il à votre pratique ou est-il en-deçà?

R: Oui. 20-25% d'effet placebo est un chiffre typique.

Q: Le prix listé en Europe est de 10 000 Eu, qu'en est-il en Suisse?

R: Swissmedic prend son temps. Même le risankizumab n'a pas encore de prix.



Compte-rendu de Valentine Borcic
valentine.borcic@gmail.com
Transmis par le laboratoire MGD
colloque@labomgd.ch