Translated from Rhumatos Juin 2024 P.21-24, Dr. Augustin Latourte (article below)

The essentials at a glance

This year, concrete therapeutic prospects are finally emerging, but there is, of course, always room for innovation.

• The positive results of several phase IIb studies pave the way for phase III programs, some of which have already begun. Noteworthy candidates include resiniferatoxin, a promising future option for treating knee osteoarthritis pain, and extended-release fluticasone, a new injectable corticosteroid.

• In terms of innovation, multilamellar liposome injections, designed to lubricate the cartilage surface, could improve knee osteoarthritis pain.

• Finally, it is impossible not to mention the anti-IL-6 vaccination, a French innovation developed by a Parisian start-up, whose encouraging phase I results were presented this year.

TOP 4 – Vaccinating Patients Against IL-6: A Promising Future Approach in Osteoarthritis

IL-6 is a key cytokine in osteoarthritis, associated with pain and structural progression in epidemiological and preclinical studies. However, a French multicenter clinical trial did not show the effectiveness of tocilizumab for treating digital osteoarthritis pain in the short term. It is possible that long-term IL-6 inhibition is necessary to observe relevant effects in knee osteoarthritis.

A French start-up, Peptinov, has developed an innovative method for long-term IL-6 inhibition based on vaccination. PPV-06 is a peptide derived from IL-6 coupled to a carrier protein, CRM197, which has shown encouraging preclinical results.

The study This year, the results of a phase I study were reported in 24 patients with symptomatic knee osteoarthritis with joint effusion, who received two different doses of PPV-06 (10 or 50 µg) or a placebo, and were followed for 6 months.

The results No adverse events suggesting vaccine toxicity were observed during the study, where only injection site reactions and other reactions typically observed with vaccines (headaches, etc.) were noted.

Neutralizing anti-IL-6 antibodies were observed in patients who received the vaccine, but not the placebo, indicating that the vaccination was effective. An improvement in the KOOS pain-functional score was also observed in treated patients, which will, of course, need to be confirmed in a phase II study, but this innovative approach seems promising!

Presse écrite FRA

RHUMATOS

Edition : **Juin 2024 P.21-24**
Famille du média : **Médias professionnels**
Périodicité : **Mensuelle**
Audience : **15551**
Sujet du média : **Médecine**



Journaliste : **Dr Augustin Latourte**
Nombre de mots : **1776**

TOP 5 EULAR 2024

Arthrose

Stratégie thérapeutique : innovation et perspectives



Dr Augustin Latourte
Service de rhumatologie, Hôpital Lariboisière, AP-HP Nord, Inserm U1132, Université Paris Cité

L'ESSENTIEL EN UN CLIN D'ŒIL

Cette année, enfin, des perspectives thérapeutiques concrètes s'ouvrent, mais il y a bien sûr toujours de la place à l'innovation.

- Les résultats de plusieurs études de phase IIb, positifs, ouvrent la voie à des programmes de phase III, dont certains ont déjà commencé. Citons la résinifératoxine, futur bon candidat pour traiter la douleur de la gonarthrose, ou la fluticasone retard, un nouveau corticoïde injectable.
- Côté innovation, des injections de liposomes multi-lamellaires, conçus pour lubrifier la surface du cartilage, pourraient améliorer la douleur de la gonarthrose.
- Enfin, impossible de ne pas citer la vaccination anti-IL-6, innovation française développée par une start-up parisienne, dont les résultats encourageants de phase I ont été présentés cette année.

TOP 1 – LA RÉSINIFÉRATOXINE : LE FUTUR TRAITEMENT DE LA DOULEUR ARTHROSIQUE ?

Dans la gonarthrose, la douleur est liée à l'activation de nocicepteurs périphériques (fibres C et A-delta) dont les terminaisons se font essentiellement dans la membrane synoviale et dans l'os sous-chondral. À la surface de ces terminaisons nerveuses se trouve le récepteur TRPV1 (pour *Transient Receptor Potential Vanilloid* 1), dont l'activation induit un stimulus douloureux, mais conduit également à la "défonctionnalisation" des fibres nociceptives : ce rétro-contrôle négatif est un mécanisme expliquant notamment l'effet antalgique de la capsaïcine, un agoniste naturel de TRPV1.

La résinifératoxine (RTX-GRT7039) est un agoniste sélectif de TRPV1 en cours d'évaluation dans l'arthrose du genou, dans laquelle elle est administrée par voie intra-articulaire. Cette molécule, analogue de la capsaïcine, est extraite du latex d'un cactus, l'*Euphorbia resinifera*, très présent au Maroc.

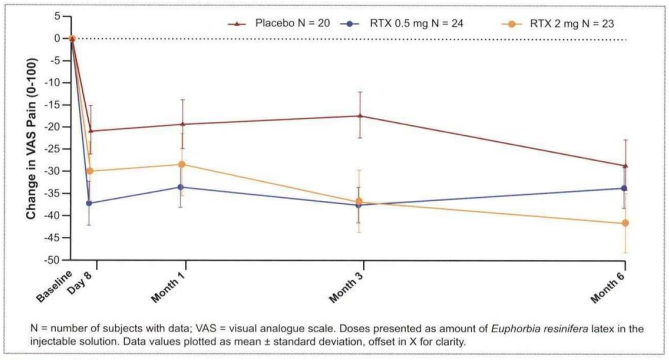


Figure 1 - Évolution de l'EVA douleur chez des patients traités par résinifératoxine 0,5 mg, 2 mg ou* placebo *pour une gonarthrose symptomatique.

L'étude

Dans cette étude de phase II, l'objectif était de comparer, chez des patients souffrant de gonarthrose modérée à sévère (grade de

Tous droits de reproduction et de représentation réservés au titulaire de droits de propriété intellectuelle. L'accès aux articles et le partage sont strictement limités aux utilisateurs autorisés.

Kellgren et Lawrence 2-4 et EVA douleur ≥ 40/100 mm), l'effet sur la douleur de deux doses de RTX (0,5 mg, n = 24 et 2 mg, n = 23) à un *placebo* (n = 20). L'évaluation se faisait à 3 et 6 mois après l'injection.

Les résultats

Un effet antalgique de RTX était observé dès la première visite à J8, et à 3 mois, les deux doses de RTX amélioraient la douleur d'environ 20 points d'EVA (sur une échelle de 0-100 mm), ce qui correspond à un effet très significatif (Fig. 1). À 6 mois, l'effet s'estompait un peu pour la dose la plus faible de RTX (0,5 mg) et se maintenait pour la dose de 2 mg.

Il n'y a pas eu de signal alarmant concernant la tolérance de ce traitement.

À retenir

Ces résultats, très encourageants, sont de bon augure pour les études de phase III en cours en Europe et aux États-Unis...

• Ostenfeld T, Ivanicius S, Stancik R et al. Preliminary evaluation of the safety and analgesic efficacy of the TRPV1 agonist RTX-GRT7039 in knee osteoarthritis: a randomised, double-blind, exploratory phase II study. Eular 2024 : POS1153.

TOP 2 - UN NOUVEAU CORTICOÏDE INJECTABLE "RETARD"

Après la triamcinolone de forme à libération prolongée, disponible uniquement aux États-Unis à ce jour, c'est au tour de la fluticasone d'être développée dans une forme intra-articulaire "retard". Dans cette formulation (EP-104IAR), la fluticasone est intégrée dans une enveloppe de PGA (acide polyglutamique), permettant un délitement prolongé et une demi-vie supérieure du médicament dans l'articulation.

L'étude SPRINGBOARD

Dans cette étude randomisée contrôlée de phase IIB, européenne, des patients avec gonarthrose de grade Kellgren et Lawrence 2 ou 3 (50 % de chaque environ) avec un score de WOMAC douleur entre 4 et 9/10 ont été randomisés pour recevoir une injection de 25 mg de fluticasone retard (n = 164) ou une injection de *placebo* (n = 148). Le suivi était assuré pendant 6 mois après l'injection, et le critère de jugement principal était le changement du WOMAC douleur à 12 semaines.

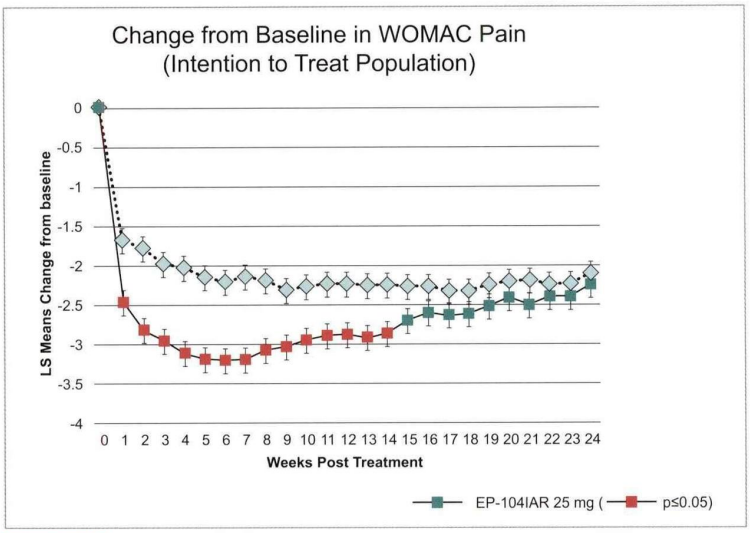


Figure 2 - SPRINGBOARD : évolution du WOMAC douleur dans la gonarthrose chez les patients traités par fluticasone retard (EP-104IAR 25 mg) ou par* placebo. *Les carrés rouges signifient une différence significative en faveur de la fluticasone retard.

Les résultats

Dans cette étude, un effet statistiquement significatif sur le WOMAC douleur était observé jusqu'à 14 semaines chez les patients traités par fluticasone, et une évolution similaire était observée pour le WOMAC fonction et raideur (Fig. 2). Le pic d'efficacité était observé à 6 semaines, où les patients étaient améliorés d'environ 1 point sur 10 de WOMAC, ce qui correspond à une amélioration cliniquement pertinente. Ces données sont très comparables à ce qui est observé avec la triamcinolone, notamment dans sa forme retard.

249173 - CISION 3567337600503

Tous droits de reproduction et de représentation réservés au titulaire de droits de propriété intellectuelle. L'accès aux articles et le partage sont strictement limités aux utilisateurs autorisés.

Tolérance

Il n'y avait pas d'alerte particulière. On observait une discrète baisse de la cortisolémie à 1 semaine chez les patients traités, mais très transitoire, et pas de déséquilibre glycémique significatif - y compris dans le sous-groupe des patients diabétiques.

À retenir

Ces résultats sont donc positifs et apportent la preuve de concept de la technologie utilisée pour la libération prolongée du médicament : un programme de phase III est en cours. Bien sûr, on regrette l'absence de contrôle actif, comme la triamcinolone par exemple, et la valeur ajoutée de la libération prolongée est encore incertaine puisque la triamcinolone est également supérieure au *placebo* jusqu'à 3 mois. Le positionnement de ce nouveau corticoïde injectable dépendra bien sûr des résultats de la phase III, et du prix proposé...

• Malone A, Helliwell J, Kowalski M et al. Efficacy of a novel long-acting fluticasone propionate intra articular injection (EP-104IAR) in knee osteoarthritis: per-protocol analysis of a randomised, double-blind, phase 2 trial of EP-104IAR vs vehicle placebo (SPRINGBOARD). Eular 2024 : OP0247.

TOP 3 - DES LIPOSOMES MULTI-LAMELLAIRES POUR LUBRIFIER LE CARTILAGE

Le cartilage arthrosique est caractérisé par des altérations majeures de son architecture et notamment une fibrillation de ses couches superficielles, avec une perte d'expression de certaines molécules de surface comme la lubricine. Ces modifications altèrent profondément la lubrification de la surface du cartilage et augmentent le coefficient de friction observé lors du mouvement de l'articulation atteinte.

Des recherches ont mis en évidence que le cartilage était recouvert d'une barrière lipidique multilamellaire, qui représente un système de lubrification naturelle stimulé par les contraintes mécaniques. Des liposomes multilamellaires, dont le taux a été optimisé pour recouvrir la superficie du cartilage, ont été développés pour traiter la gonarthrose. Ainsi, la formulation à l'étude (MM-II) a été étudiée dans un modèle d'arthrose chez le rat, dans lequel il a été montré qu'elle diminuait le coefficient de friction et la dégradation du cartilage.

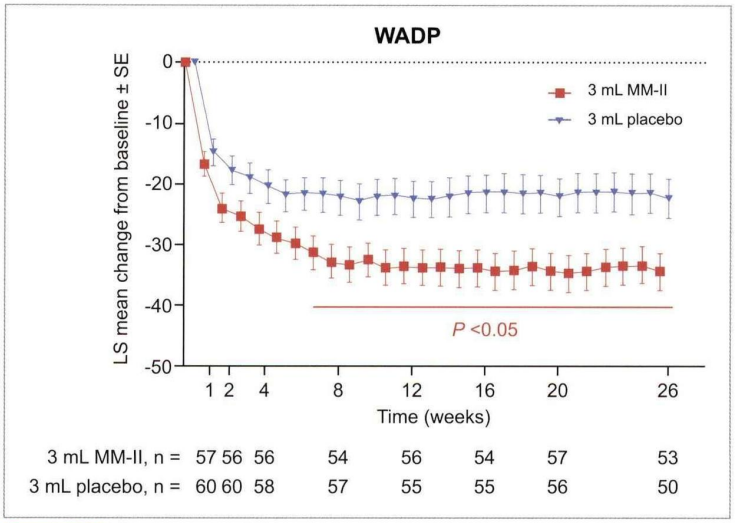


Figure 3 - Évolution du score de douleur hebdomadaire moyen (WADP) chez les patients traités par MM-II ou placebo pour une gonarthrose.

L'étude

Dans cet essai randomisé de phase IIb, trois doses de MM-II (1, 3 et 6 ml) ont été étudiées dans la gonarthrose symptomatique (Kellgren et Lawrence 2-3) et les résultats présentés à l'Eular cette année concernent la dose de 3 ml (n = 83) comparée au *placebo* (n = 78). Le critère de jugement principal était le changement du WOMAC douleur à 12 semaines.

Les résultats

Le MM-II améliorait significativement le WOMAC douleur à 8 et 16 semaines, mais pas à 12 semaines,

Tous droits de reproduction et de représentation réservés au titulaire de droits de propriété intellectuelle.
L'accès aux articles et le partage sont strictement limités aux utilisateurs autorisés.

et la différence ne semblait pas cliniquement pertinente. Le critère de jugement principal n'était donc pas rempli.

Les résultats étaient un peu plus encourageants avec un critère secondaire, le score de douleur hebdomadaire moyen (WADS : *weekly average daily pain score*), qui mesure des construits plus centrés sur la douleur que le WOMAC qui est davantage axé sur la fonction. Une différence significative de ce score de douleur était observée dès la 8e semaine et tout au long du suivi, jusqu'à la 26e et dernière semaine (Fig. 3). En outre, les patients qui avaient reçu le MM-II utilisaient moins de médicaments antalgiques que les patients traités par *placebo*. Le profil de tolérance était similaire dans les deux groupes.

À retenir

Ces résultats en demi-teinte ont tout de même ouvert la voie à un programme de phase III, et un marquage CE est en cours pour certifier la conformité de ce nouveau traitement potentiel de l'arthrose.

• Brahmachari B, Bihlet AR, Joshi T et al. Duration of clinically meaningful analgesic response to intra-articular MM-II, a novel suspension of large, empty, multilamellar liposomes, in patients with painful knee osteoarthritis: Analysis from a 26-week phase 2b randomised controlled trial. Eular 2024 : OP0251.

TOP 4 - VACCINER LES PATIENTS CONTRE L'IL-6 : UNE PISTE D'AVENIR DANS L'ARTHROSE ?

L'IL-6 est une cytokine clé dans l'arthrose, associée à la douleur et à la progression structurale dans les études épidémiologiques et précliniques. Pourtant, un essai clinique multicentrique français n'a pas montré d'efficacité du tocilizumab pour traiter la douleur de l'arthrose digitale à court terme. Il est possible qu'une inhibition de l'IL-6 à long terme soit nécessaire pour observer des effets pertinents dans la gonarthrose.

Une start-up française, Peptinov, a développé une méthode innovante pour inhiber l'IL-6 à long terme, fondée sur la vaccination. PPV-06 est un peptide dérivé de l'IL-6 couplé à une protéine de support, CRM197, qui a montré des résultats précliniques encourageants.

L'étude

Cette année, les résultats d'une étude de phase I ont été communiqués, chez 24 patients avec gonarthrose symptomatique avec épanchement articulaire, qui ont reçu deux doses différentes de PPV-06 (10 ou 50 µg) ou un *placebo*, et qui ont été suivis pendant 6 mois.

Les résultats

Aucun événement indésirable évoquant une toxicité du vaccin n'a été observé pendant l'étude, où seules des réactions au site d'injection et d'autres réactions typiquement observées avec les vaccins ont été observées (céphalées, etc.).

Des anticorps neutralisants anti-IL-6 ont été observés chez les patients ayant reçu le vaccin, mais pas le *placebo*, ce qui signifie que la vaccination était efficace. Chez les patients traités était également observée une amélioration du score algo-fonctionnel KOOS, qui devra bien sûr être confirmée dans une étude de phase II, mais cette piste innovante semble prometteuse !

• Rannou F, Nguyen C, Daste C et al. Safety and immunogenicity of an active anti-IL-6 immunotherapy in a phase 1 clinical trial in knee osteoarthritis patients. Eular 2024 : LBA0011.

✖ *L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêt en rapport avec cet article.*

Mots-clés : Arthrose, Douleur, Essai clinique, Innovation, Vaccination

249173 - CISION 3567337600503

Tous droits de reproduction et de représentation réservés au titulaire de droits de propriété intellectuelle. L'accès aux articles et le partage sont strictement limités aux utilisateurs autorisés.