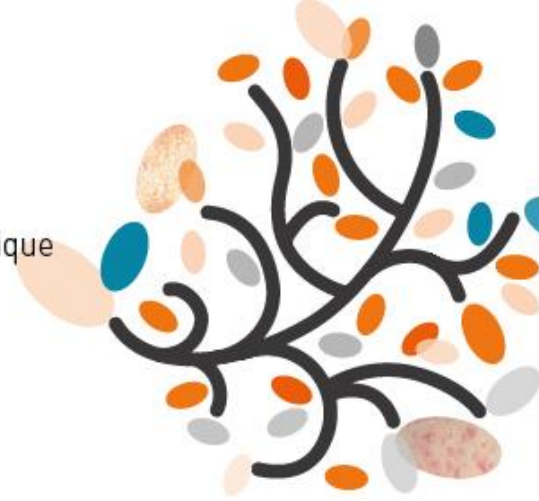


17^e JOURNÉE SCIENTIFIQUE
DU GRPSO Groupe de Recherche sur le PSOriasis
ET DU GREAT Groupe de Recherche sur l'Eczéma ATopique
DA (Dermatite Atopique)

Inscrivez-vous sur :
<https://journee-psoriasis.fr>



VENDREDI
6 OCTOBRE
2023

ESPACE DU CENTENAIRE
Maison de la RATP - Paris

Session Controverse

Biothérapie ou JAKi en 1^e intention dans la DA ?

Carle Paul (Toulouse)

Delphine Staumont-Sallé (Lille)

17^e JOURNÉE SCIENTIFIQUE DU GRPSO Groupe de Recherche sur le PSOriasis ET DU GREAT Groupe de Recherche sur l'Eczéma ATopique DA (Dermatite Atopique)

Inscrivez-vous sur :
<https://journee-psoriasis.fr>



VENDREDI
6 OCTOBRE
2023

ESPACE DU CENTENAIRE
Maison de la RATP - Paris

PREAMBULE

- Les orateurs doivent défendre le POUR ou le CONTRE d'une proposition énoncée par le comité d'organisation GrPso et GREAT de cette journée
- Chaque orateur apporte des arguments allant dans le sens du POUR ou du CONTRE
- Il y a par définition un parti pris pour chaque intervention, ce qui ne reflète pas forcément l'opinion de l'orateur (« jeu de rôle »)
- La session controverse ne doit donc pas déchaîner « les passions », la sagesse se trouvant dans la synthèse retenant le « meilleur » du POUR et du CONTRE

les inhibiteurs de JAK un traitement à réserver aux patients intolérants ou résistants aux biothérapies dans la DA

Journée groupe psoriasis

Carle PAUL, MD, PhD

Dermatologie, Université et CHU de Toulouse

INSERM Infinity, Toulouse, France

paul.c@chu-toulouse.fr



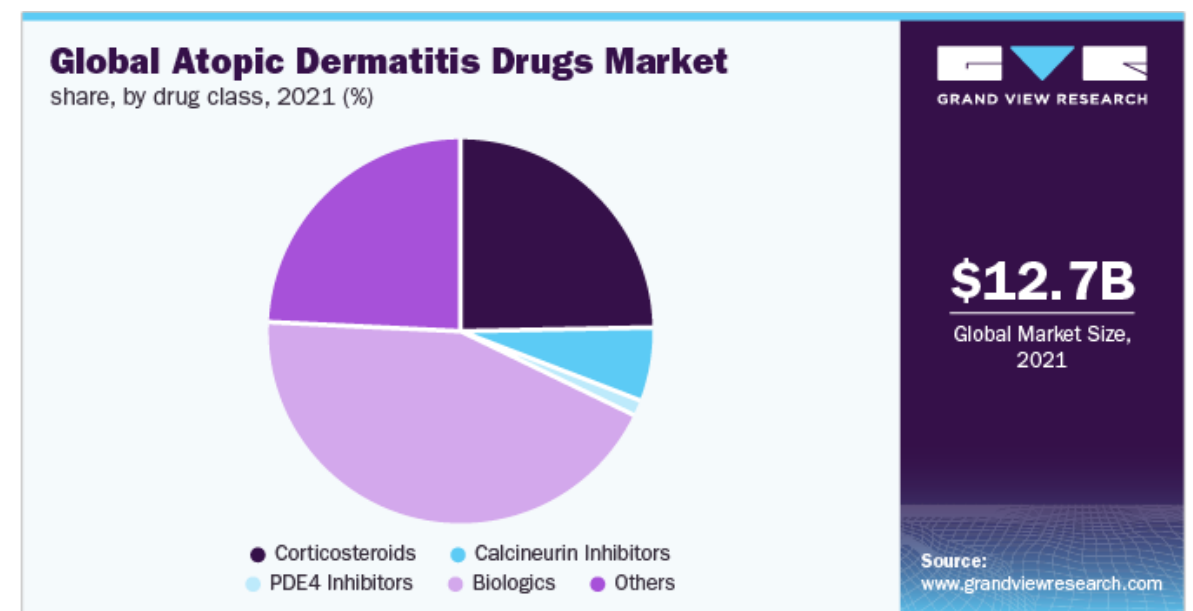
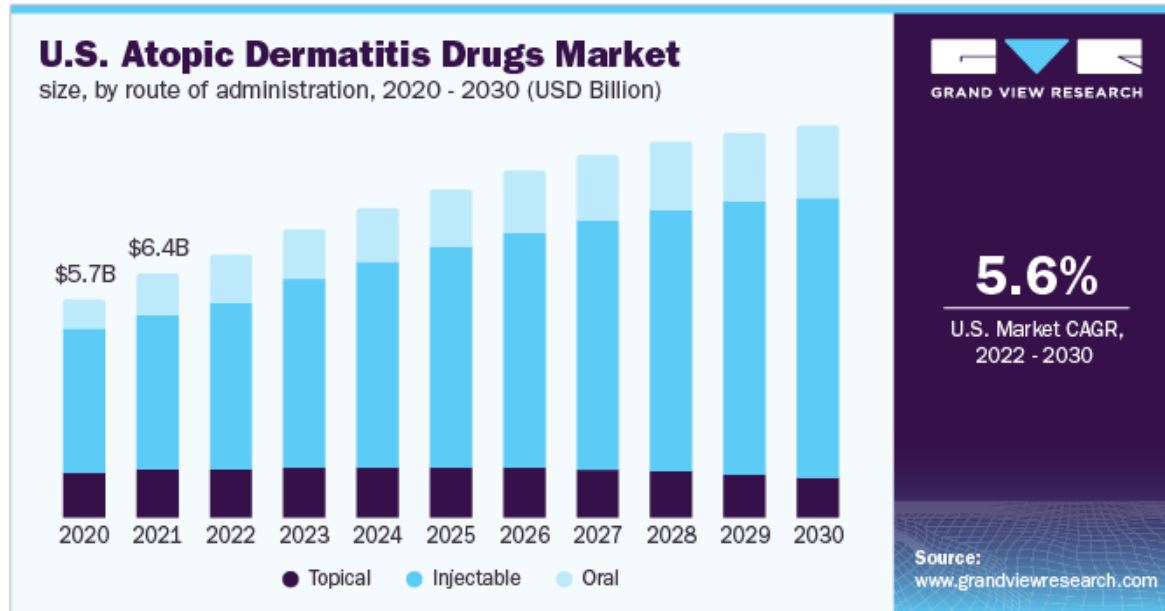
Liens d'intérêt

- Consultant pour Abbvie, Almirall, Amgen, BMS, Bohringer, Celgene, Dermira, GSK, Iqvia, Janssen Cilag, Leo Pharma, Pierre Fabre, Meda, Merck-Serono, Novartis, Pfizer, Sanofi, UCB
- Investigateur pour Abbvie, Almirall, Amgen, Bohringer, Celgene, Galderma, Janssen Cilag, Leo Pharma, Lilly, Novartis, Pfizer, Sanofi, UCB

Agenda

- Les anti-JAK : bénéfice-risque
- La prescription des anti-JAK
- Que nous disent les agences réglementaires
- En pratique

L'innovation dans la DA: un marché dynamique dominé par les agents biologiques



Inhibiteurs de JAK disponibles pour le traitement de la DA

Baricitinib

Higher *in vitro* selectivity for JAK1 and JAK2 vs TYK2 and JAK3¹

Dose 2 à 4 mg/ j

Abrocitinib

Higher *in vitro* selectivity for JAK1 vs JAK2, TYK2 and JAK3²

Dose 15 à 30 mg/ j

Upadacitinib

Higher *in vitro* selectivity for JAK1 vs JAK2, JAK3 and TYK2³

Dose 100 à 200 mg/ j

Les données de « sélectivité » *in vitro* ne sont qu'un des nombreux déterminants de l'efficacité et de la sécurité clinique des produits

	IC ₅₀ (nM)*
JAK1	5.9
JAK2	5.7
JAK3	560
TYK2	53

	IC ₅₀ (nM)*
JAK1	29
JAK2	803
JAK3	>10,000
TYK2	1250

	IC ₅₀ (nM) [†]
JAK1	14
JAK2	593 ± 118.7
JAK3	1860 ± 207.2
TYK2	2715 ± 548.7

*Biochemical enzyme assay at 1 mM ATP or at Km specific to kinase; †Ba/F3 cellular assay.

ATP, adenosine triphosphate; IC₅₀, half maximal inhibitory concentration.

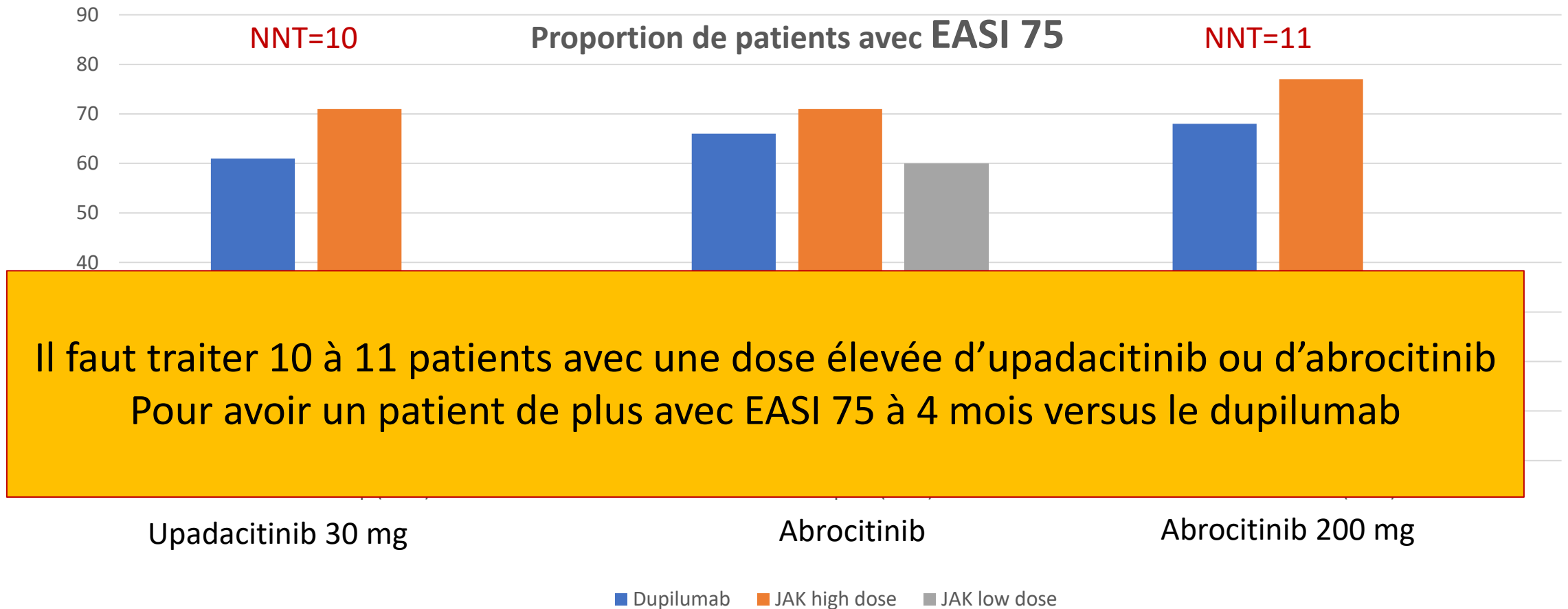
1. Fridman JS, et al. *J Immunol.* 2010;184:5298-307; 2. Schmieder GJ, et al. *Br J Dermatol.* 2018;179:54-62;

3. Parmentier JM, et al. *BMC Rheumatol.* 2018;2:23.

Inhibiteurs de JAK versus dupilumab le match !



Efficacité comparative à court terme Inhibiteurs de JAK versus dupilumab



Blauvelt A et al. JAMA Dermatol 2021; doi:10.1001/jamadermatol.2021.3023

Bieber T et al N Engl J Med 2021; DOI: 10.1056/NEJMoa2019380

Reich K et al Lancet 2022; DOI: [10.1016/S0140-6736\(22\)01199-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01199-0)

NNT: number needed to treat

Efficacité comparative à court terme Inhibiteurs de JAK versus dupilumab

Proportion de patients avec EASI 90

70

NNT=5



Heads up (W16)

Upadacitinib 30 mg

NNT=10



JADE compare (W16)

Abrocitinib

■ Dupilumab ■ JAK high dose ■ JAK low dose

NNT=8

JADE Dare (W16)

Abrocitinib 200 mg

Blauvelt A et al. JAMA Dermatol 2021; doi:10.1001/jamadermatol.2021.3023

Bieber T et al N Engl J Med 2021; DOI: 10.1056/NEJMoa2019380

Reich K et al Lancet 2022; DOI: [10.1016/S0140-6736\(22\)01199-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01199-0)

NNT: number needed to treat

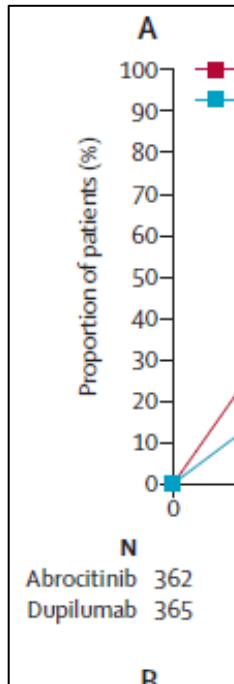
Efficacité comparative sur le prurit

C Rinvoq Commercial (2023)

À regarder ... Partager



For people 12+ years with moderate to severe eczema (atopic dermatitis) that did not respond to previous treatment and their eczema is not well controlled using other pills or injections, including biologics, or the use of other pills or injections is not recommended.



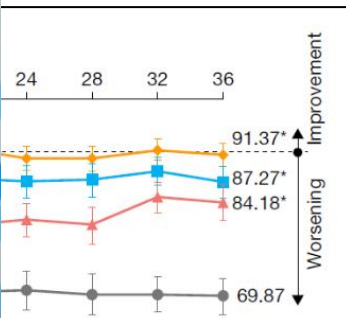
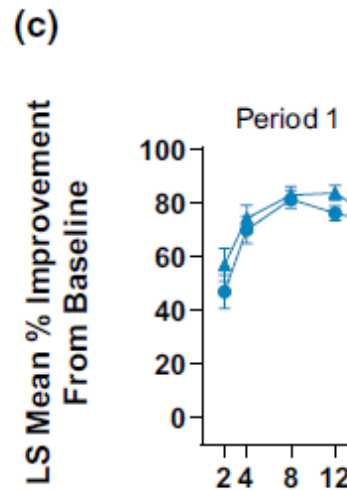
Bieber T et al N Engl J Med 2021; DOI: [10.1056/NEJMoa2019380](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2019380)

Reich K et al Lancet 2022; DOI: [10.1016/S0140-6736\(22\)01199-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01199-0)

Upadacitinib treatment withdrawal and retreatment in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from a phase 2b, randomized, controlled trial

Efficacy and Safety of Multiple Dupilumab Dose Regimens After Initial Successful Treatment in Patients With Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial

Margitta Worm, MD; Eric L. Simpson, MD; Diamant Thaçi, MD; Robert Bissonnette, MD; Jean-Philippe Lacour, MD; Stefan Beissert, MD; Makoto Kawashima, MD; Carlos Ferrándiz, MD, PhD; Catherine H. Smith, MD; Lisa A. Beck, MD; Kuo-Chen Chan, PhD; Zhen Chen, PhD; Bolanle Akinlade, MD; Thomas Hultsch, MD; Heribert Staudinger, MD, PhD; Abhijit Gadkari, PhD; Laurent Eckert, PhD; ... D, MPH; Gianluca Pirozzi, MD, PhD;



A l'arrêt du traitement perte du bénéfice en 4 semaines


A l'arrêt du traitement maintien du bénéfice sur 36 semaines pour la majorité des patients

Comparaison de la tolérance à court-terme Inhibiteurs de JAK versus dupilumab

Adverse events of interest		Upadacitinib (%)
Conjonctivite		1,4
Acné		15,8
Zona		2
Infections graves		1,1
Infections opportunistes		0,3
Infections respiratoires hautes		6,3

Bieber T et al N Engl J Med 2021; DOI: [10.1056/NEJMoa2019380](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2019380)

Reich K et al Lancet 2022; DOI: [10.1016/S0140-6736\(22\)01199-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01199-0)

A woman's hands are shown hovering over a glowing crystal ball. The hands are positioned as if they are about to touch or are already touching the crystal ball. The crystal ball is illuminated from within, creating a bright, ethereal glow. The background is a soft, out-of-focus image of a woman's face and hair, suggesting a focus on the future or a prediction.

—

Sécurité à long- terme des inhibiteurs de JAK dans la DA

ORIGINAL ARTICLE

« Oral surveillance »
Study

Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis

Steven R. Ytterberg, M.D., Deepak L. Bhatt, M.D., M.P.H.,
Ted R. Mikuls, M.D., M.S.P.H., Gary G. Koch, Ph.D., Roy Fleischmann, M.D.,
Jose L. Rivas, M.D., Rebecca Germino, Ph.D., Sujatha Menon, Ph.D.,
Yanhui Sun, Ph.D., Cunshan Wang, Ph.D., Andrea B. Shapiro, M.D.,
Keith S. Kanik, M.D., and Carol A. Connell, R.N., Ph.D.,
for the ORAL Surveillance Investigators*

CONCLUSIONS

In this trial comparing the combined tofacitinib doses with a TNF inhibitor in a cardiovascular risk-enriched population, risks of MACE and cancers were higher with tofacitinib and did not meet noninferiority criteria. Several adverse events were more common with tofacitinib. (Funded by Pfizer; ORAL Surveillance ClinicalTrials.gov number, NCT02092467.)

Etude « oral surveillance »

- Phase IV post-approval study, Amérique du Nord, demande de la FDA
- Critère de jugement principal: sécurité, non infériorité du tofacitinib versus anti-TNF
- Patients >50 ans avec polyarthrite rhumatoïde et au moins un facteur de risque cardiovasculaire.
- Tirés au sort pour recevoir
 - Tofacitinib 5 mg,
 - Tofacitinib 10 mg,
 - Anti-TNF (adalimumab ou etanercept)
- 4362 patients avec un suivi médian de 4 ans

Oral surveillance données de sécurité

Événement	Tofacitinib 5 mg (UIP (95% CI))	Tofacitinib 10 mg (UIP (95% CI))	Anti-TNF
Cancer (hors carcinome)			t
Embolie pulmonaire			t
Phlébite			t
Infections opportunistes			t
Zoonoses			t
Risque de cancer			t



EMA recommends measures to minimise risk of serious side effects with Janus kinase inhibitors for chronic inflammatory disorders [← Share](#)

The Committee recommended that these medicines should be used in the following patients only if no suitable treatment alternatives are available: those aged 65 years or above, those at increased risk of major cardiovascular problems (such as heart attack or stroke), those who smoke or have done so for a long time in the past and those at increased risk of cancer.

The Committee also recommended using JAK inhibitors with caution in patients with risk factors for blood clots in the lungs and in deep veins (venous thromboembolism, VTE) other than those listed above. Further, the doses should be reduced in some patient groups who may be at risk of VTE, cancer or major cardiovascular problems.

La dialectique mise en place pour minimiser « oral surveillance »

Argument	Contre-argument	Pertinence clinique
Ces données concernent le tofacitinib et ne sont pas extrapolables aux autres JAK-I	Des données similaires existent avec le baricitinib, le temps dira pour les autres....	Faible
Les patients de oral surveillance étaient âgés avec beaucoup de comorbidités très différentes des patients DA ou pelade	Il existe un contingent de patients DA ou pelade âgés avec comorbidités Il s'agit d'un traitement au long cours, les patients vont vieillir	Moyenne en 2023 mais dans 10 ans ?
Notre JAK-I est « sélectif »	Les données cliniques montrent un profil immunosuppresseur similaire avec upadacitinib versus tofacitinib et baricitinib	Aucune démontrée
Notre JAK était bien toléré dans les études DA	Patients très sélectionnés, peu « à risque » suivi court	Faible: pas de puissance suffisante pour détecter un signal

RINVOQ

RINVOQ® (upadacitinib) extended-release tablets, for oral use
Initial U.S. Approval: 2019

WARNING: SERIOUS INFECTIONS, MORTALITY, MALIGNANCY, MAJOR ADVERSE CARDIOVASCULAR EVENTS (MACE), and THROMBOSIS

See full prescribing information for complete boxed warning.

- **Increased risk of serious bacterial, fungal, viral, and opportunistic infections leading to hospitalization or death, including tuberculosis (TB). Interrupt treatment with RINVOQ if serious infection occurs until the infection is controlled. Test for latent TB before and during therapy; treat latent TB prior to use. Monitor all patients for active TB during treatment, even patients with initial negative, latent TB test. (5.1)**
- **Higher rate of all-cause mortality, including sudden cardiovascular death with another Janus kinase (JAK) inhibitor vs. tumor necrosis factor (TNF) blockers in rheumatoid arthritis (RA) patients. (5.2)**
- **Malignancies have occurred in patients treated with RINVOQ. Higher rate of lymphomas and lung cancers with another JAK inhibitor vs. TNF blockers in RA patients. (5.3)**
- **Higher rate of MACE (defined as cardiovascular death, myocardial infarction, and stroke) with another JAK inhibitor vs. TNF blockers in RA patients. (5.4)**
- **Thrombosis has occurred in patients treated with RINVOQ. Increased incidence of pulmonary embolism, venous and arterial thrombosis with another JAK inhibitor vs. TNF blockers. (5.5)**

Indication USA

- Adults and pediatric patients 12 years of age and older with refractory, moderate to severe atopic dermatitis whose disease is not adequately controlled with other systemic drug products, including biologics, or when use of those therapies are inadvisable. (1.3)

Indication Europe

RINVOQ is indicated for the treatment of moderate to severe atopic dermatitis in adults and adolescents 12 years and older who are candidates for systemic therapy.

WARNING: SERIOUS INFECTIONS, MORTALITY, MALIGNANCY, MAJOR ADVERSE CARDIOVASCULAR EVENTS (MACE), and THROMBOSIS

See full prescribing information for complete boxed warning.

- **Increased risk of serious bacterial, fungal, viral and opportunistic infections leading to hospitalization or death, including tuberculosis (TB). Discontinue treatment with CIBINQO if serious or opportunistic infection occurs. Test for latent TB before and during therapy; treat latent TB prior to use. Monitor all patients for active TB during treatment, even patients with initial negative latent TB test. (5.1)**
- **Higher rate of all-cause mortality, including sudden cardiovascular death, with another JAK inhibitor vs. TNF blockers in rheumatoid arthritis (RA) patients. CIBINQO is not approved for use in RA patients. (5.2)**
- **Malignancies have occurred with CIBINQO. Higher rate of lymphomas and lung cancers with another JAK inhibitor vs. TNF blockers in RA patients. (5.3)**
- **MACE has occurred with CIBINQO. Higher rate of MACE (defined as cardiovascular death, myocardial infarction, and stroke) with another JAK inhibitor vs. TNF blockers in RA patients. (5.4)**
- **Thrombosis has occurred with CIBINQO. Increased incidence of pulmonary embolism, venous and arterial thrombosis with another JAK inhibitor vs. TNF blockers. (5.5)**

CIBINQO

Indication USA

CIBINQO is a Janus kinase (JAK) inhibitor indicated for the treatment of adults with refractory, moderate-to-severe atopic dermatitis whose disease is not adequately controlled with other systemic drug products, including biologics, or when use of those therapies is inadvisable. (1)

Indication Europe

Cibinqo is indicated for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis in adults who are candidates for systemic therapy.

Avant de prescrire un anti-JAK.. Penser à

- Age du patient (> 65 ans ?)
- Antécédent de cancer
- Antécédents infectieux: herpès, zona, HPV
- Antécédent de phlébite, embolie
- Comorbidités cardiovasculaires
- Tabac
- Traitement hormonal
- Bilan biologique avant traitement et à (1) 3 mois



Prescription de Cordarone® et devoir d'information : un rappel sévère de la Cour de cassation

Nicolas Gombault & Dr Cédric Gaultier

7 min

Le 21.06.2023
À 15:00



Un patient est traité du 12 mars au 12 août 2009 pour une **fibrillation auriculaire** avec de l'Amiodarone prescrit par son cardiologue. Ce principe actif de la Cordarone® est utilisé dans la prévention et la correction des troubles du rythme cardiaque.

Il consulte par la suite un pneumologue en raison d'une hypoxie sévère et d'une pneumopathie interstitielle diffuse. Il est hospitalisé pour une dyspnée.

Une fibrose pulmonaire apparaît, son état se dégrade et il décède.

Ses ayants droit introduisent une procédure dirigée à l'encontre du laboratoire fabricant l'Amiodarone et du cardiologue.

Sur la responsabilité du cardiologue prescripteur

Les magistrats ne retiennent pas de faute technique, la prescription étant validée par l'expert. En revanche, c'est sur l'**information déficiente** qu'ils condamnent le médecin, en rappelant que c'est au prescripteur qu'il revient de prouver qu'il a délivré une information complète à son patient.

En effet, aucun élément du dossier n'établit que le cardiologue a respecté cette obligation. Il avait pourtant accès à l'information selon laquelle la Cordarone® présentait un risque d'apparition de pneumopathie pouvant évoluer en fibrose pulmonaire dans la mesure où ce risque était mentionné dans le RCP et le Vidal.

La Cour d'appel décide de retenir à l'encontre du cardiologue deux préjudices en lien avec ce défaut d'information :

- celui résultant de la perte de chance d'éviter la réalisation du risque (qui sera évaluée à hauteur de 50 % de l'entier dommage) ;
- le préjudice moral résultant d'un défaut de préparation à l'éventualité de développer une maladie pulmonaire potentiellement mortelle, évalué à la somme de 1 000 euros.

Avec une condamnation prononcée *in solidum* avec le laboratoire au titre de la perte de chance, c'est finalement le cardiologue qui doit supporter l'indemnisation la plus lourde.

En résumé



- Les inhibiteurs de JAK bien que très efficaces **peuvent être associés à des effets indésirables rares et graves**
- Comme indiqué par la FDA **il est raisonnable de les prescrire en deuxième intention dans la DA (après les biologiques)**
- **Une information loyale et complète du patient sur les effets indésirable doit être documentée dans le dossier médical**



Merci pour votre attention

