

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



Université
de Lille



Session Controverse Inhibiteurs de JAK en 1^e intention dans la DA

Delphine Staumont-Sallé

Service de Dermatologie CHU Lille



Liens d'intérêt

Investigateur – Abbvie, Almirall, Amgen, Astra-Zeneca, Galderma, Eli Lilly, Leo Pharma, Novartis, Pfizer, Sanofi-Regeneron

Consultant – Abbvie, Almirall, Astra-Zeneca, Eli Lilly, Leo Pharma, Janssen, Novartis, Pfizer, Sanofi

Orateur – Abbvie, Eli Lilly, Janssen, Leo Pharma, Novartis, Pfizer, Sanofi, UCB

Arguments POUR une utilisation des JAKI en 1^e intention dans la DA



Pourquoi pas ? C'est l'AMM

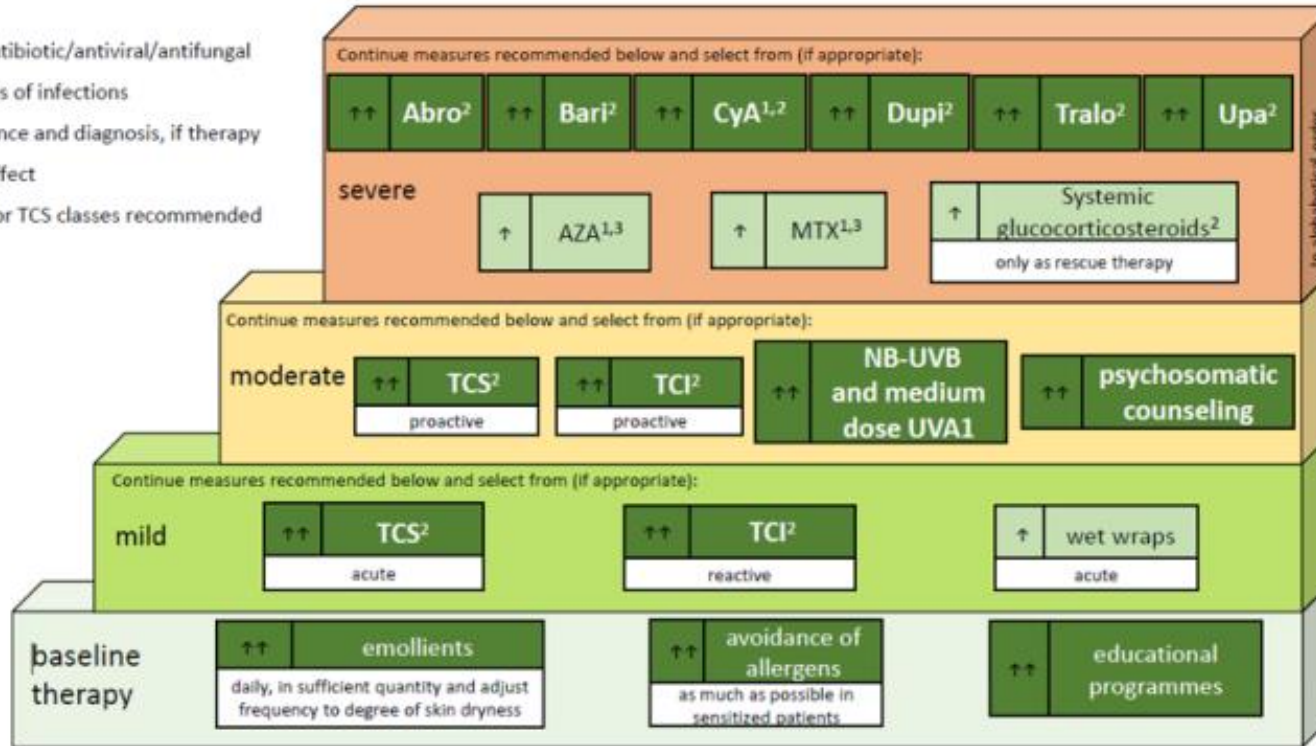
| Molécule | AMM | Remboursement | Disponibilité |
|---------------------|--|--|--|
| Dupilumab | <ul style="list-style-type: none">- DA modérée à sévère de l'adulte et adolescent à partir de 12 ans qui nécessite un traitement systémique- DA sévère de l'enfant à partir de 6 mois qui nécessite un traitement systémique | Après échec, intolérance ou en cas de contre-indication à la ciclosporine chez l'adulte | En officine depuis 2019 pour l'adulte, depuis 2020 pour l'adolescent, depuis 2021 pour l'enfant à partir de 6 ans Accès précoce pour l'enfant à partir de 6 mois depuis 2022 |
| Tralokinumab | DA modérée à sévère de l'adulte et adolescent à partir de 12 ans qui nécessite un traitement systémique | Après échec, intolérance ou en cas de contre-indication à la ciclosporine chez l'adulte | En officine depuis 2022 pour l'adulte, extension pour l'adolescent obtenue en août 2023 |
| Baricitinib | DA modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique | Après échec, intolérance ou en cas de contre-indication à la ciclosporine chez l'adulte | En officine depuis 2021 pour l'adulte |
| Upadacitinib | DA modérée à sévère de l'adulte et adolescent à partir de 12 ans qui nécessite un traitement systémique | Après échec, intolérance ou en cas de contre-indication à la ciclosporine chez l'adulte | Accès précoce à partir de 2021 puis en officine depuis 2022 chez l'adulte et l'ado |
| Abrocitinib | DA modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique | Après échec, intolérance ou en cas de contre-indication à la ciclosporine chez l'adulte | En officine depuis 2022 pour l'adulte |

C'est d'ailleurs dans les recommandations



EuroGuiDerm Guideline on Atopic Eczema Stepped-care plan for adults with atopic eczema

- Add antiseptic/antibiotic/antiviral/antifungal treatment in cases of infections
- Consider compliance and diagnosis, if therapy has insufficient effect
- Refer to table 3 for TCS classes recommended



¹ refer to guideline text for restrictions, ² licensed indication, ³ off-label treatment

↑↑ (dark green) strong recommendation for the use of an intervention / ↑ (light green) weak recommendation for the use of an intervention

For definitions of disease severity, acute, reactive, proactive see section 'VII' and section 'Introduction to systemic treatment' of the EuroGuiDerm Atopic Eczema Guideline

Abro= abrocitinib; AZA=azathioprine; Bari=baricitinib; CyA=ciclosporin; Dupi=dupilumab; MTX=methotrexate; TCl=topical calcineurin inhibitors; TCS= topical corticosteroids; Tralo=tralokinumab; Upa=upadacitinib; UVA1=ultraviolet A1; NB-UVB=narrow-band ultraviolet B



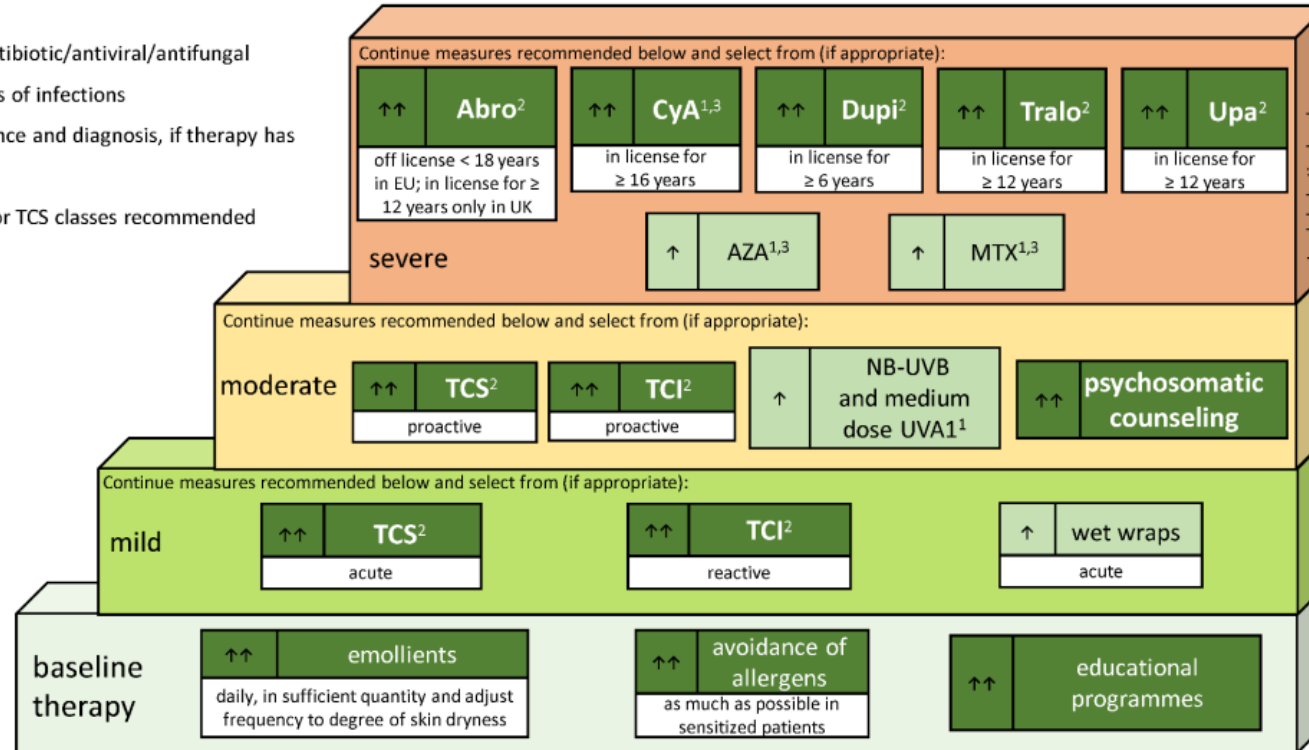
>75%
13/15

C'est d'ailleurs dans les recommandations



EuroGuiDerm Guideline on Atopic Eczema Stepped-care plan for children and adolescents with atopic eczema

- Add antiseptic/antibiotic/antiviral/antifungal treatment in cases of infections
- Consider compliance and diagnosis, if therapy has insufficient effect
- Refer to table 3 for TCS classes recommended



¹ refer to guideline text for restrictions, ² licensed indication, ³ off-label treatment

↑↑ (dark green) strong recommendation for the use of an intervention / ↑ (light green) weak recommendation for the use of an intervention

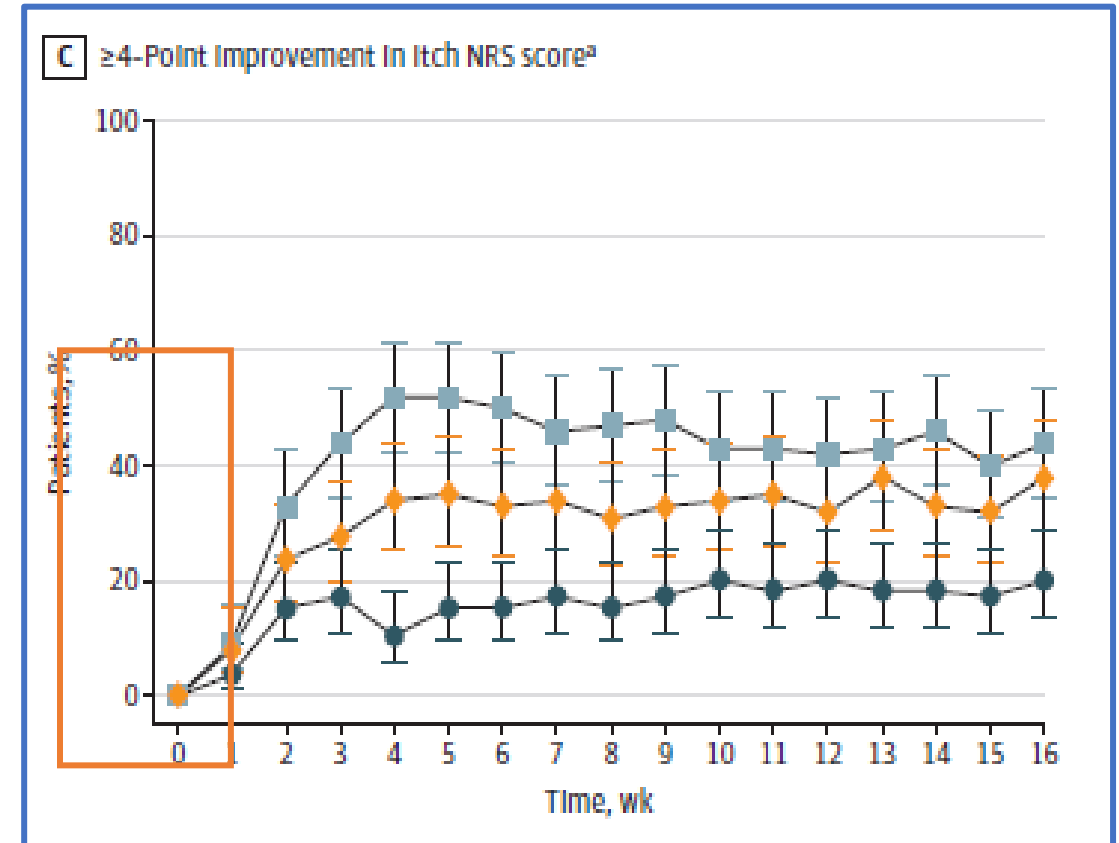
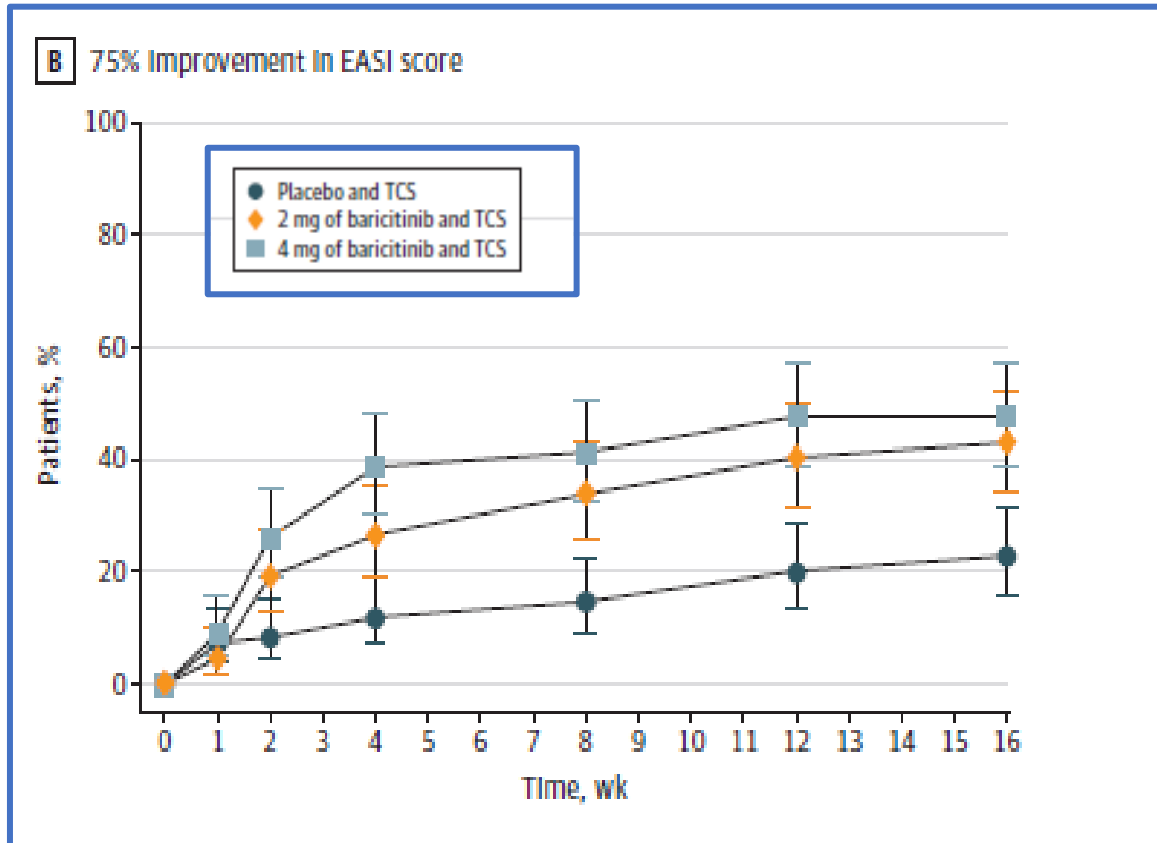
For definitions of disease severity, acute, reactive, proactive see section 'VII' and section 'Introduction to systemic treatment' of the EuroGuiDerm Atopic Eczema Guideline

AZA=azathioprine; CyA=ciclosporin; Dupi=dupilumab; MTX=methotrexate; TCI=topical calcineurin inhibitors; TCS=topical corticosteroids; Upa=upadacitinib; UVA1=ultraviolet A1; NB-UVB=narrow-band ultraviolet B



Les JAKi sont efficaces et rapidement, notamment sur le prurit

Baricitinib: BREEZE-AD 7 (Phase 3)

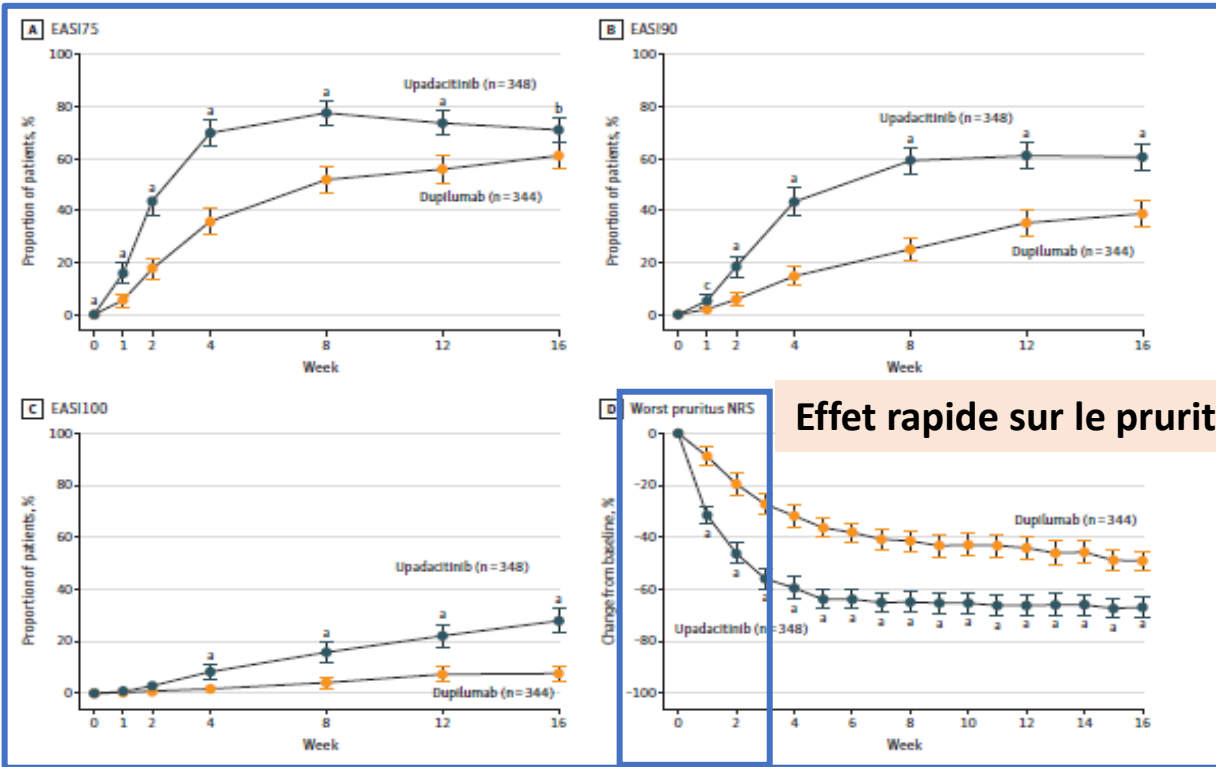


| EASI75 à S16: | Treatment | Percentage |
|---------------|-----------|------------|
| | 4 mg + DC | 48% |
| | 2 mg + DC | 43% |
| | PBO + DC | 23% |

Effet rapide sur le prurit

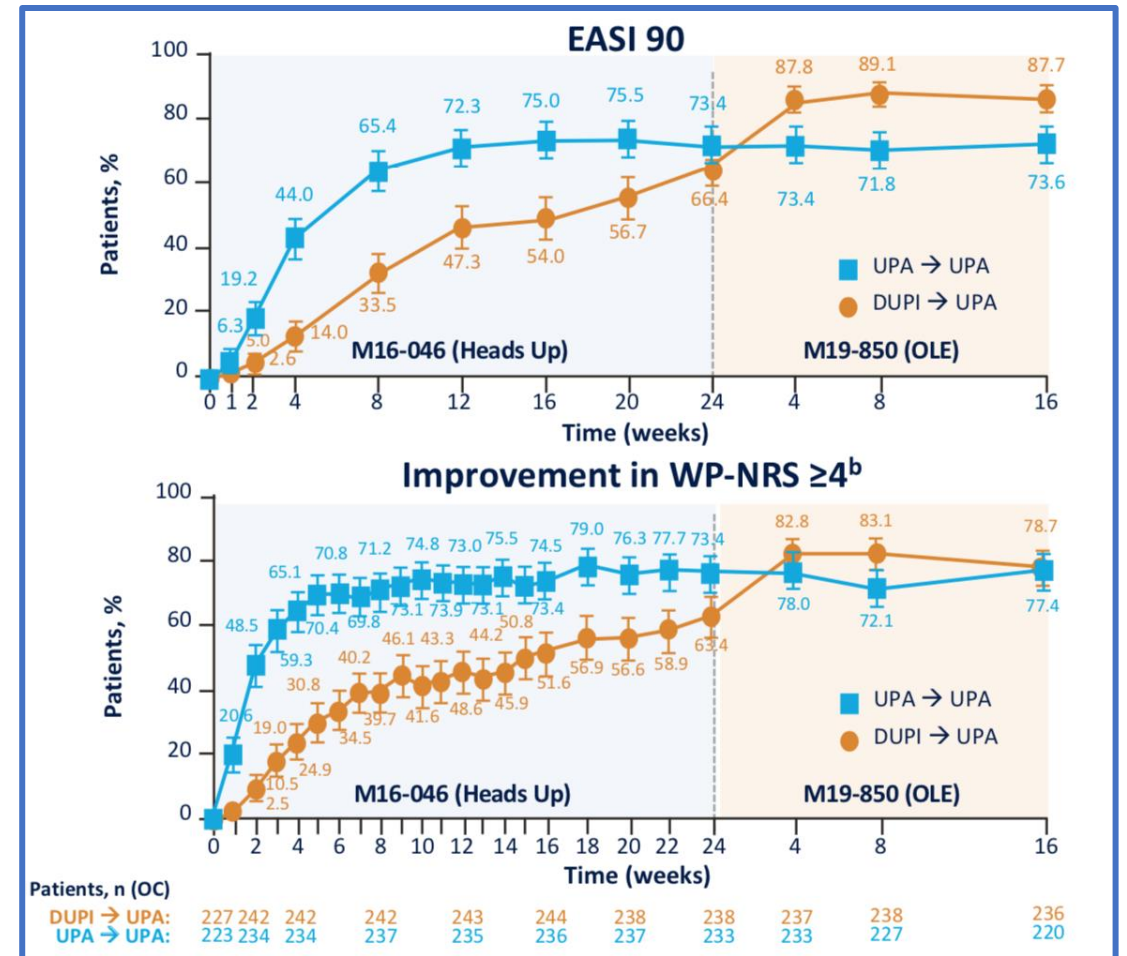
Les JAKi se sont comparés au dupilumab

Upadacitinib: Etude HEADS UP (Phase 3)



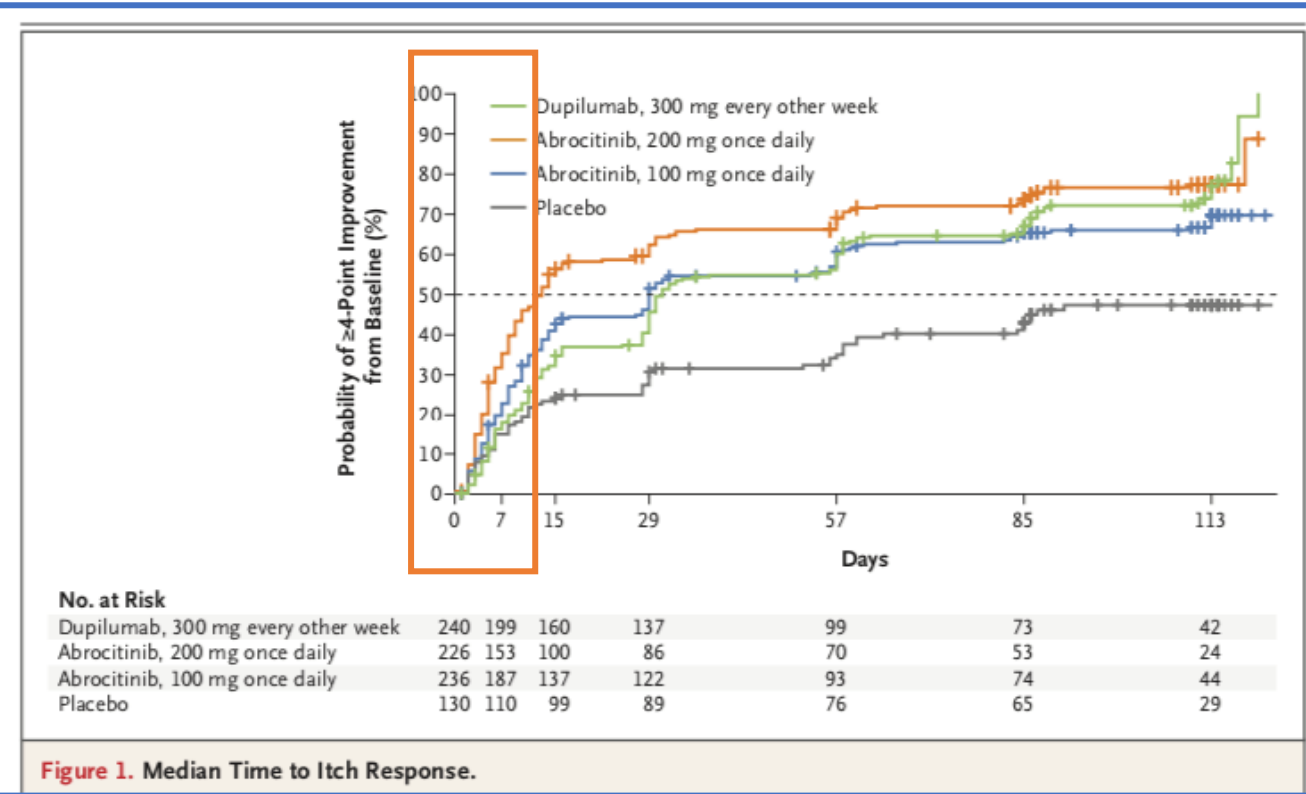
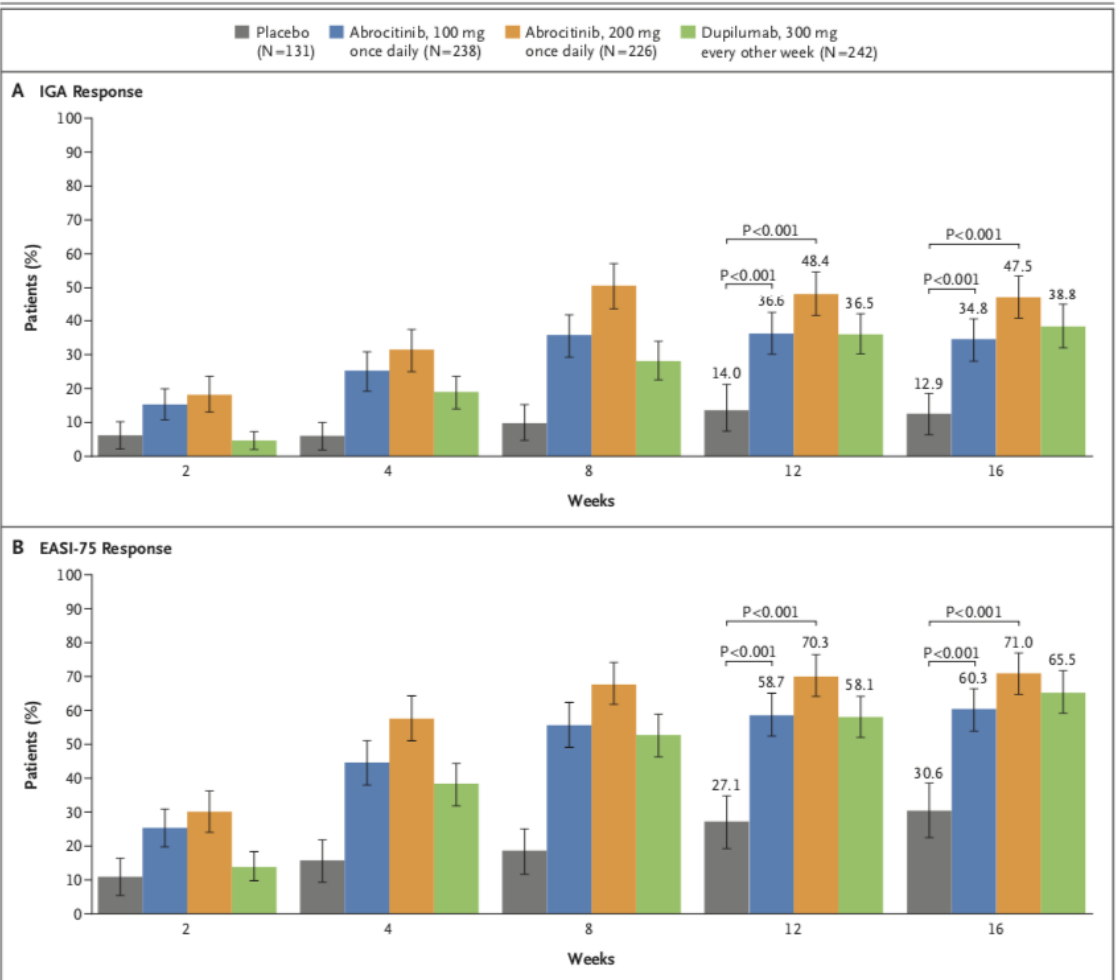
| Scores | Upadacitinib | Dupilumab |
|---------------|--------------|--------------|
| EASI75 à S16 | 71% | 61.1% |
| EASI90 à S16 | 60.6% | 38.7% |
| EASI100 à S16 | 27.9% | 7.6% |

Upadacitinib: Etude OLE avec switch DUPI > UPADA



Les JAKi se sont comparés au dupilumab

Abrocitinib: Etude JADE COMPARE (Phase 3)



Les JAKi sont bien tolérés dans la DA

Baricitinib: Analyse poolée de 8 études (adultes)

| n BARI=2531 Jusqu'à 105 sem | Placebo-Controlled (to Week 16) | | | 2 mg to 4 mg Extended | | All-bari-AD* |
|--|--------------------------------------|--|--|--|--|-----------------------------|
| | Placebo (N = 743, PYE = 211.8) | Bari 2 mg (N = 576, PYE = 169.1) | Bari 4 mg (N = 489, PYE = 147.1) | Bari 2 mg (N = 576, PYE = 425.5) | Bari 4 mg (N = 489, PYE = 459.3) | (N = 2531, PYE = 2247.4) |
| Headache, n (adj %) [adj IR/100 PYR]† | 28 (3.3) [11.9] | 37 (5.9) [21.1] | 35 (6.3) [21.4] | 43 (6.9) [10.8] | 46 (8.3) [10.6] | 166 (6.6) [7.6] |
| Acne, n (adj %) [adj IR/100 PYR]† | 7 (0.7) [2.4] | 8 (1.2) [4.0] | 9 (1.4) [4.7] | 15 (2.2) [3.3] | 17 (2.7) [3.8] | 74 (2.9) [3.3] |
| Diarrhea, n (adj %) [adj IR] | 15 (1.8) [6.2] | 10 (1.3) [4.3] | 15 (2.7) [9.0] | 15 (2.0) [3.1] | 19 (3.2) [4.6] | 78 (3.1) [3.5] |
| Abdominal pain, n (adj %) [adj IR/100 PYR] | 9 (1.2) [4.2] | 11 (1.5) [5.0] | 7 (1.3) [4.2] | 13 (1.9) [2.9] | 7 (1.3) [1.8] | 32 (1.3) [1.4] |
| Nausea, n (adj %) [adj IR/100 PYR] | 8 (0.8) [2.7] | 14 (1.8) [5.8] | 4 (0.8) [2.5] | 16 (2.1) [3.4] | 8 (1.4) [1.8] | 49 (1.9) [2.1] |

- EI légers à modérés
- Souvent transitoires
- Rarement responsables d'arrêt (n=5 arrêts définitifs)

Les JAKi sont bien tolérés dans la DA

Abrocitinib: Analyse poolée de 6 études (adultes et adolescents)

Table 2 Overall safety summary and frequent treatment-emergent adverse events (all causalities) for the placebo-controlled cohort

| n ABRO =2856 Dont n=606 ≥48 WK | Placebo N = 342 n (%) | Abrocitinib 100 mg N = 608 n (%) | Abrocitinib 200 mg N = 590 n (%) |
|---|-----------------------------|--|--|
| Patients evaluable for AEs | 342 | 608 | 590 |
| Number of AEs | 360 | 816 | 921 |
| Patients with AEs | 188 (55.0) | 371 (61.0) | 403 (68.3) |
| Patients with SAEs | 11 (3.2) | 19 (3.1) | 11 (1.9) |
| Patients with severe AEs | 20 (5.8) | 29 (4.8) | 19 (3.2) |
| Deaths | 0 | 1 (0.2) | 2 (0.3) |
| Most frequent adverse events | | | |
| Nausea | 7 (2.0) | 37 (6.1) | 86 (14.6) |
| Nasopharyngitis | 27 (7.9) | 75 (12.3) | 51 (8.6) |
| Headache | 12 (3.5) | 36 (5.9) | 46 (7.8) |
| Upper respiratory tract infection | 19 (5.6) | 40 (6.6) | 30 (5.1) |
| Acne | 0 | 10 (1.6) | 28 (4.7) |
| Dermatitis atopic | 37 (10.8) | 45 (7.4) | 24 (4.1) |
| Vomiting | 3 (0.9) | 9 (1.5) | 19 (3.2) |
| Blood creatine phosphokinase increased | 5 (1.5) | 14 (2.3) | 17 (2.9) |
| Dizziness | 3 (0.9) | 11 (1.8) | 17 (2.9) |
| Herpes simplex | 3 (0.9) | 10 (1.6) | 17 (2.9) |
| Diarrhea | 10 (2.9) | 10 (1.6) | 16 (2.7) |
| Urinary tract infection | 4 (1.2) | 10 (1.6) | 13 (2.2) |
| Folliculitis | 7 (2.0) | 6 (1.0) | 10 (1.7) |

AE adverse event, SAE serious adverse event

- El légers à modérés
- Souvent transitoires
- Rarement responsables d'arrêt
- Cancers et MACE < 0,5/100 PY
- 5 cas de TVE dans groupe 200 mg/j (IR 0,30/100PY)

Les JAKi sont bien tolérés dans la DA

Upadacitinib: Analyse poolée de 4 études (adultes et adolescents)

| n UPADA =2485 Durée moy= 12 mois | 16-week analysis | | | All upadacitinib exposure | |
|---|--|--|----------------------------------|--|--|
| | UPA 15 mg (n = 899) (PY = 271.2) | UPA 30 mg (n = 906) (PY = 273.3) | PBO (n = 902) (PY = 255.0) | UPA 15 mg (n = 1239) (PY = 1373.4) | UPA 30 mg (n = 1246) (PY = 1414.2) |
| TEAEs (E/100 PY) [95% CI] | | | | | |
| All TEAEs | 1542 (568.6) | 1813 (663.5) | 1179 (462.3) | 3771 (274.6) [265.9, 283.5] | 4411 (311.9) [302.8, 321.2] |
| AE with reasonable possibility of being drug related | 611 (225.3) | 763 (279.2) | 318 (124.7) | 1308 (95.2) [90.1, 100.5] | 1663 (117.6) [112.0, 123.4] |
| Severe AEs | 55 (20.3) | 51 (18.7) | 49 (19.2) | 170 (12.4) [10.6, 14.4] | 215 (15.2) [13.2, 17.4] |
| SAEs | 25 (9.2) | 21 (7.7) | 31 (12.2) | 98 (7.1) [5.8, 8.7] | 109 (7.7) [6.3, 9.3] |
| AEs leading to discontinuation | 23 (8.5) | 31 (11.3) | 36 (14.1) | 60 (4.4) [3.3, 5.6] | 81 (5.7) [4.5, 7.1] |
| Deaths* | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (<0.1) [0.0, 0.4] |
| Most commonly reported AEs, no. events (E/100 PY)† | | | | | |
| Acne | 90 (33.2) | 145 (53.1) | 20 (7.8) | 183 (13.3) | 286 (20.2) |
| Nasopharyngitis | 92 (33.9) | 106 (38.8) | 82 (32.2) | 211 (15.4) | 192 (13.6) |
| URTI | 74 (27.3) | 102 (37.3) | 66 (25.9) | 161 (11.7) | 165 (11.7) |
| Headache | 58 (21.4) | 64 (23.4) | 43 (16.9) | 102 (7.4) | 94 (6.6) |
| CPK elevation | 44 (16.2) | 52 (19.0) | 22 (8.6) | 97 (7.1) | 153 (10.8) |
| Oral herpes | 27 (10.0) | 52 (19.0) | 12 (4.7) | 68 (5.0) | 124 (8.8) |
| Diarrhea | 34 (12.5) | 32 (11.7) | 23 (9.0) | 46 (3.3) | 62 (4.4) |
| Folliculitis | 20 (7.4) | 31 (11.3) | 12 (4.7) | 51 (3.7) | 58 (4.1) |
| Cough | 31 (11.4) | 28 (10.2) | 14 (5.5) | 70 (5.1) | 52 (3.7) |
| Nausea | 28 (10.3) | 25 (9.1) | 5 (2.0) | 41 (3.0) | 44 (3.1) |
| Dermatitis atopic | 31 (11.4) | 15 (5.5) | 80 (31.4) | 120 (8.7) | 81 (5.7) |

- EI légers à modérés
- Souvent transitoires
- Rarement responsables d'arrêt
- MACE et TVE ≤0,1/100PY

Conclusions du PRAC pour les JAKi

Mesures pour minimiser le risque d'EI graves avec les JAKi: troubles cardiovasculaires, thromboses, cancers et infections graves.

- **Éviter les JAKi chez les patients suivants sauf si aucune alternative thérapeutique appropriée n'est disponible :**
 - Personnes âgées de 65 ans ou plus
 - Sujets avec risque accru de problèmes cardiovasculaires majeurs (tels qu'un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral), fumeurs ou ex-fumeurs sur une longue période ou avec un risque accru de cancer.
- **Utilisation avec prudence** chez les patients présentant des facteurs de risque de maladie thrombo-embolique veineuse (thrombophlébite veineuse et embolie pulmonaire)
- **Réduction des doses** chez les patients pouvant être à risque de maladie thrombo-embolique veineuse, de cancer ou d'événement cardiovasculaire majeur.

Ces recommandations s'appliquent à tous les JAKi et dans toutes les maladies inflammatoires chroniques (polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique, arthrite juvénile idiopathique, spondylarthropathie axiale, rectocolite hémorragique, dermatite atopique, pelade).

PRAC highlight : <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-24-27-october-2022>

Résumé des recommandations du PRAC : <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-measures-minimise-risk-serious-side-effects-janus-kinase-inhibitors-chronic>

Actualisation chez les patients à haut risque: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-9-12-january-2023>

Pourquoi cette étude du PRAC ?



PRAC

Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

« **black box** »
JAKi

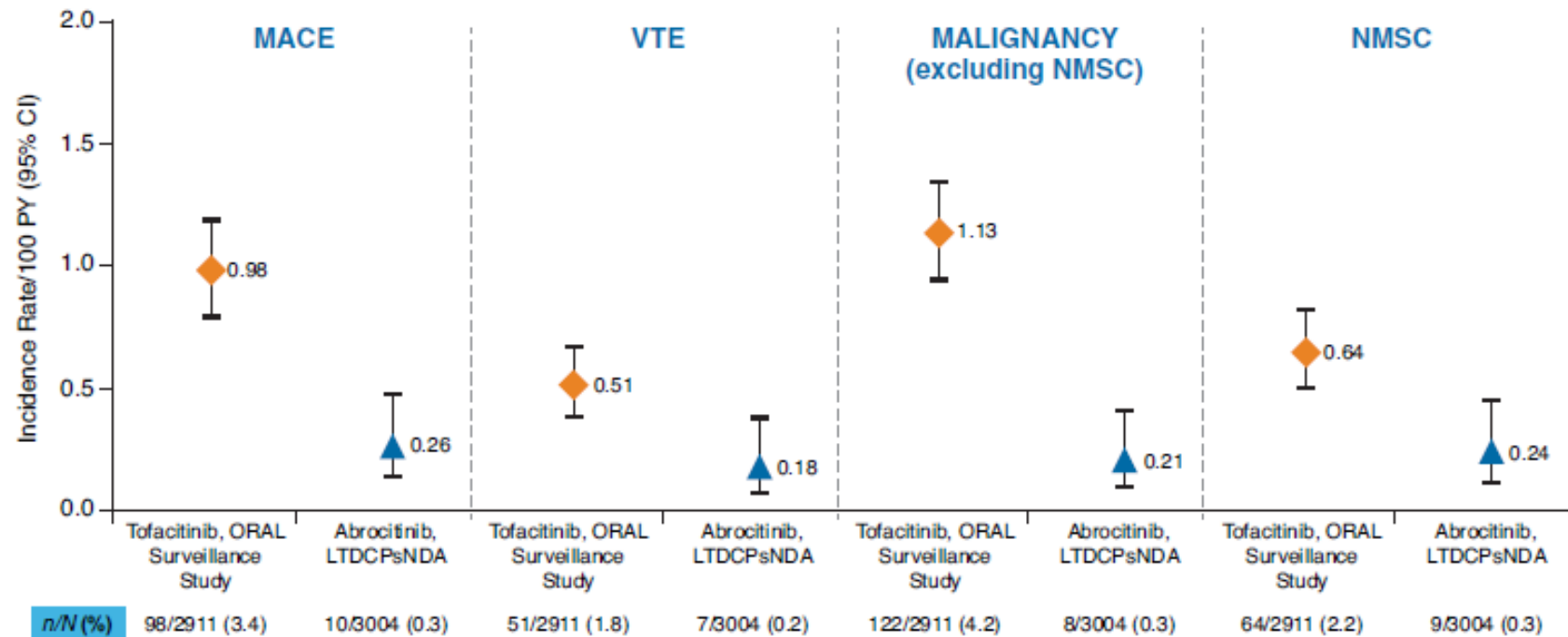
El thrombo-emboliques
El cardio-vasculaires majeurs (MACE)
El néoplasiques (cancers poumon)

Etude ORAL SURVEILLANCE : tofacitinib dans la PR
Ytterberg SR et al. N Engl J Med 2022

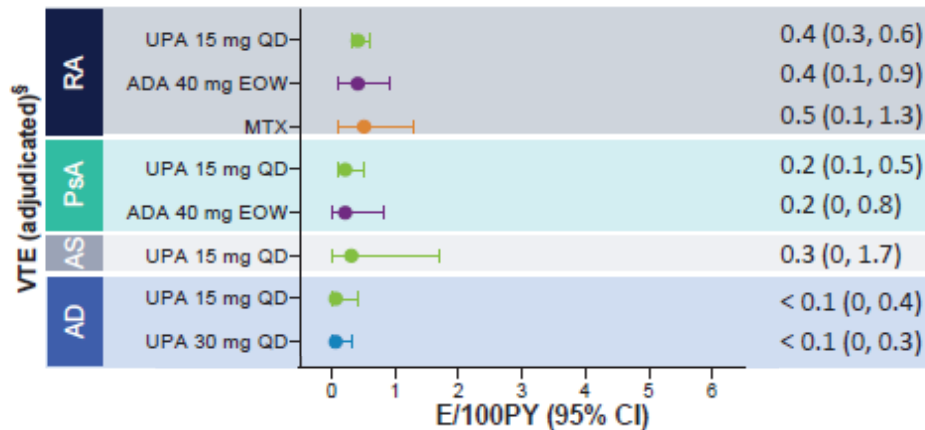
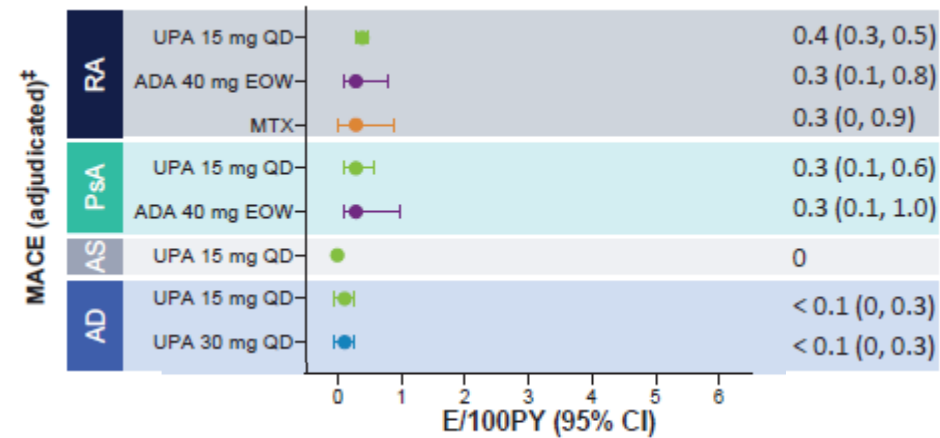
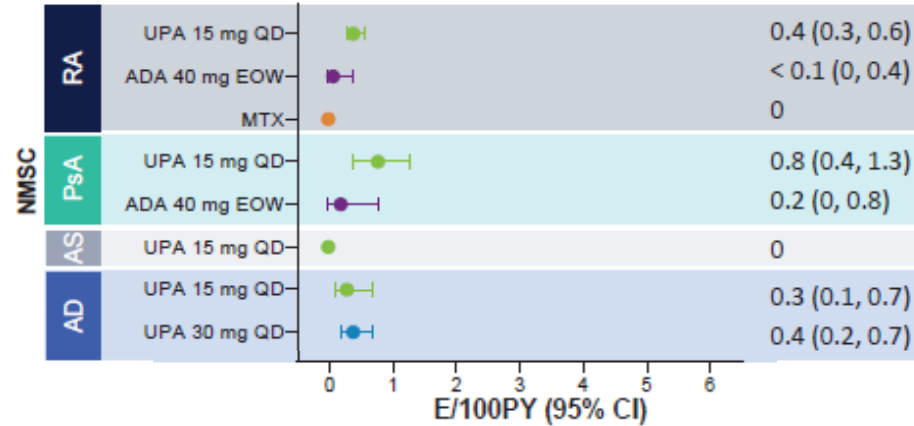
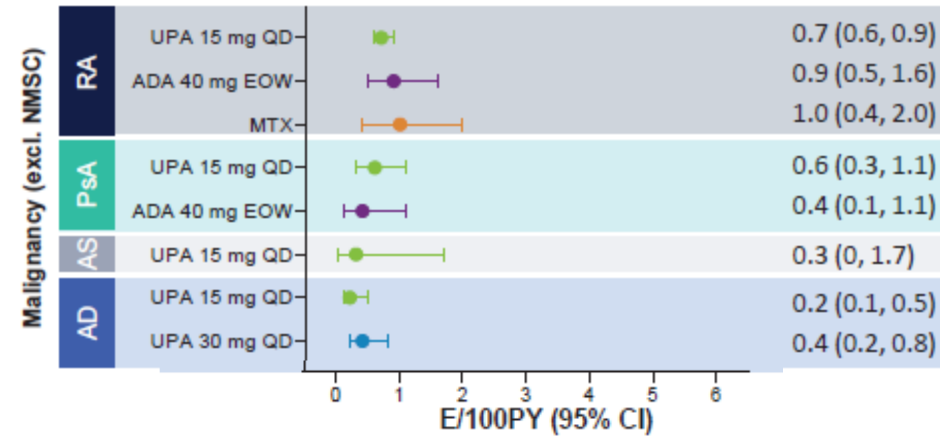
Etude B203 : baricitinib dans la PR
Salinas C et al. Rheumatol Ther 2022



Les résultats d'ORAL Surveillance ne sont pas transposables à la DA



Même les données dans la PR sont rassurantes



Upadacitinib
 >15 000 PA
 2,75 à 5,45 ans
 PR n=3209
 RPSo n=907
 SPA n=182
 AD n=2693
Comparateurs:
 MTX, ADA

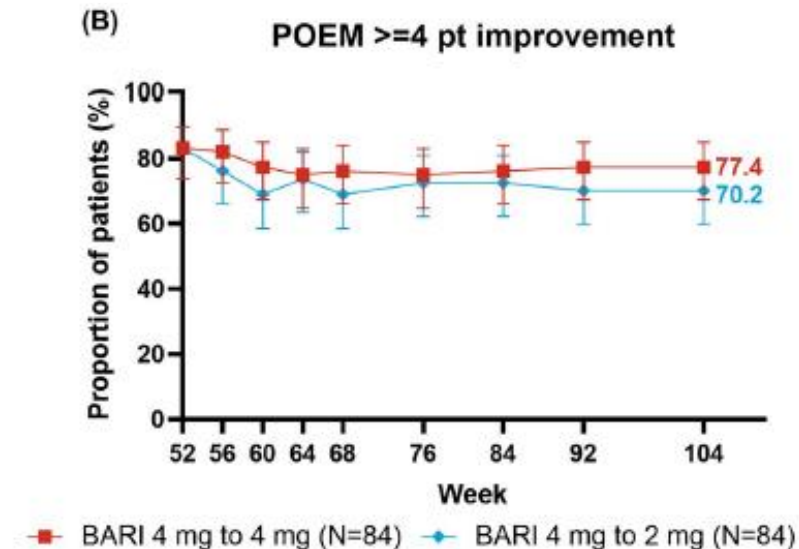
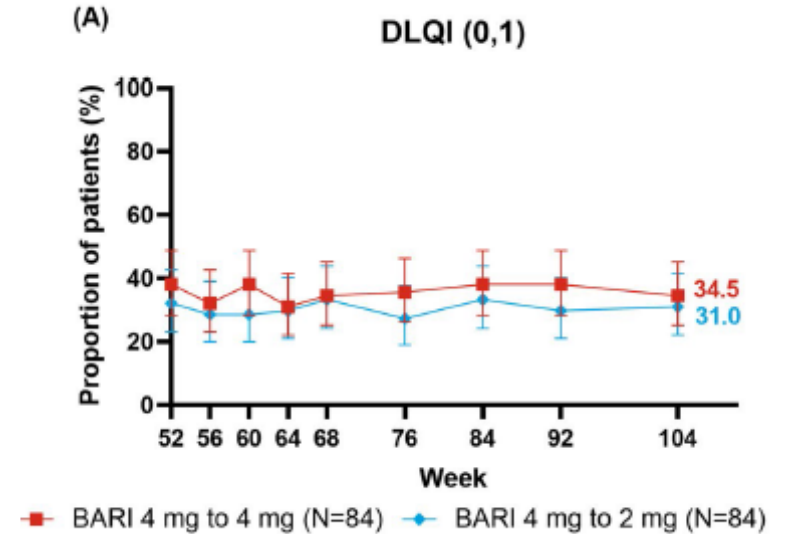
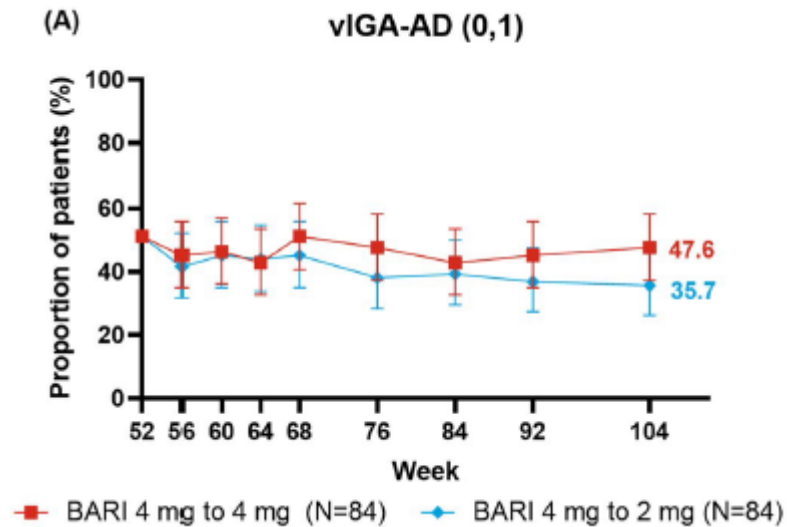
Les recommandations du PRAC ne sont pas insurmontables

- On a l'habitude de dépister nos patients
- On a l'habitude de faire un bilan pré thérapeutique
- On a l'habitude de faire un suivi biologique
- Aide à la prescription: fiche « évaluation pratique du risque de MACE et de VTE »



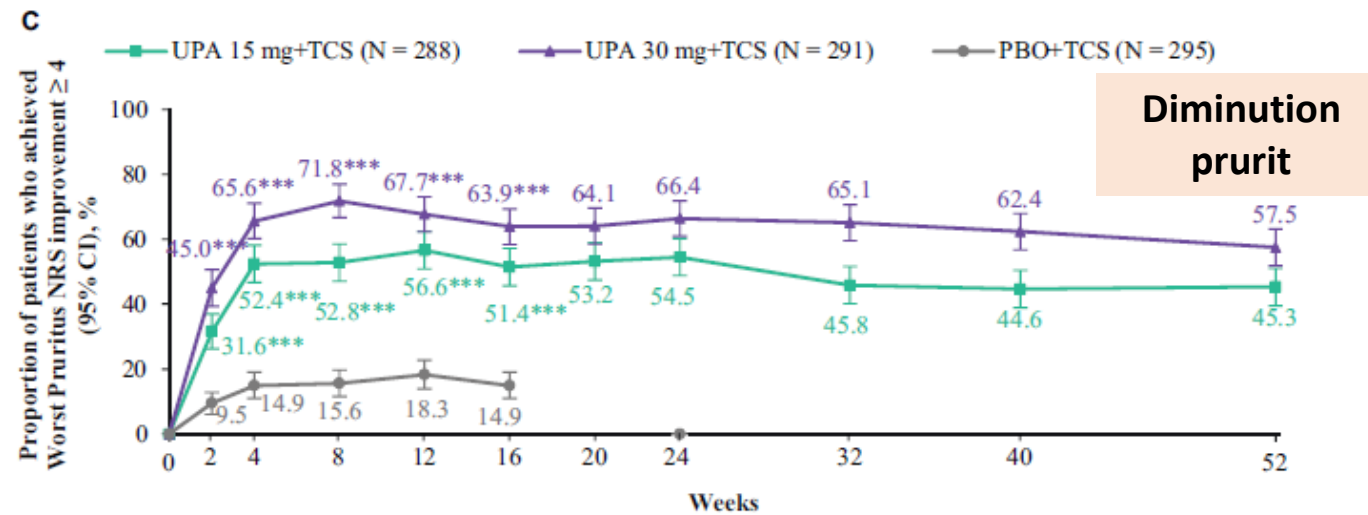
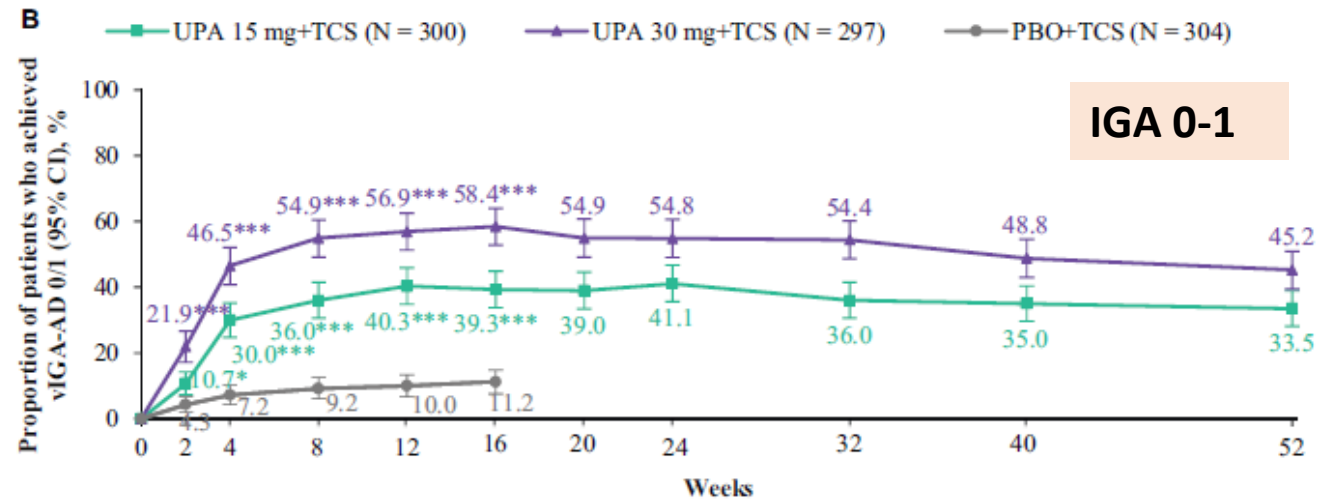
Déjà du recul avec les JAKi dans la DA

Baricitinib (BREEZE-AD 3)
Phase 3, Long-term extension
Maintien de la réponse à 104 semaines



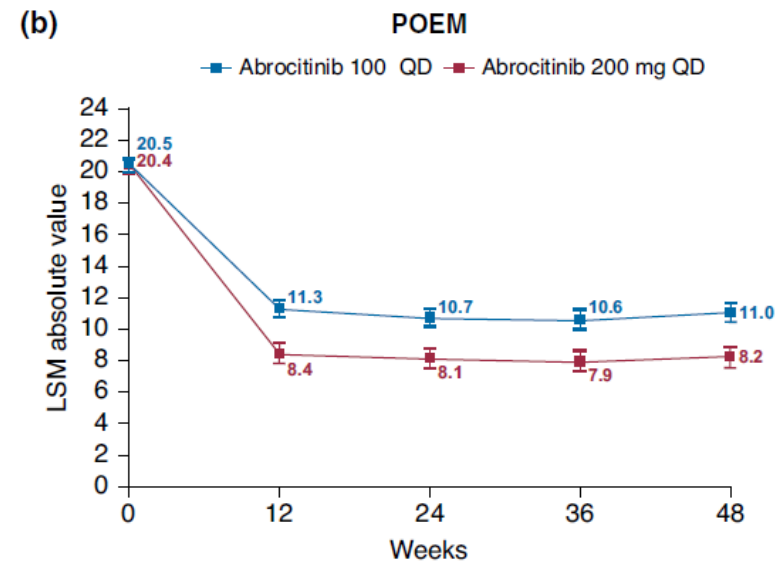
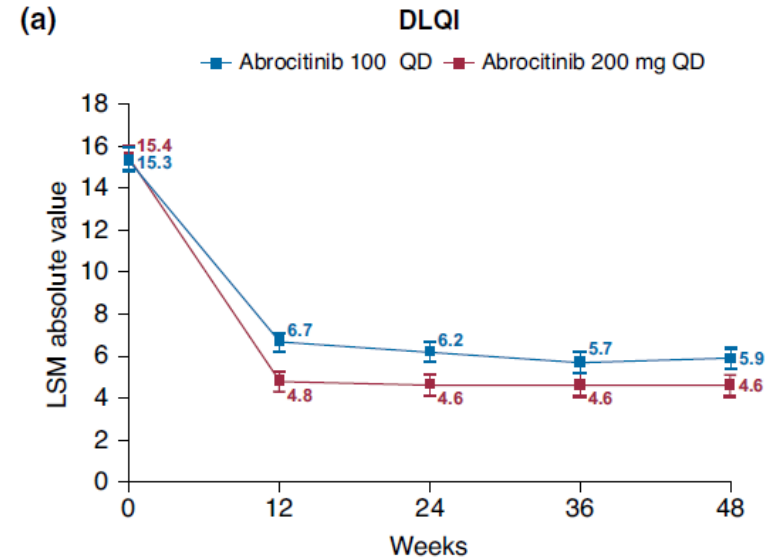
Déjà du recul avec les JAKi dans la DA

Upadacitinib (AD Up)
Phase 3
Maintien de la réponse à 52 semaines









Déjà du recul avec les JAKi dans la DA

Abrocitinib (JADE EXTEND)
Phase 3, Long-term extension
48 semaines
Maintien de réponse sur la QdV



Déjà du recul avec les JAKi dans la DA

Données de vraie vie: efficacité et profil de tolérance favorable

-  Cohorte française FIRST (baricitinib 4 mg n=34, upadacitinib 15 n=54 et 30 mg n=12)¹
-  Cohorte italienne (upadacitinib 15 ou 30 mg, n=146, 48 semaines)²
-  Cohorte belge (upadacitinib 15 et 30 mg, 29 patients, 22 adultes et 7 ados)³
-  Cohorte néerlandaise BioDay (upadacitinib, n=47, 16 semaines)⁴
-  Cohorte japonaise (baricitinib 4 mg, n=36, ≥15 ans)⁵
-  Etude de phase IV en cours pour abrocitinib (ADAIR)

¹Vanlerberghe J et al. J Am Acad Dermatol 2023; 88:900-904.²Chiricozzi A et al. Am J Clin Dermatol 2023 Jun 15 doi: 10.1007/s40257-023-00798-0.

³De Greef A et al. Adv Ther 2023;40:2509-14.⁴Boesjes CM et al. Acta Derm Venereol 2023;103:adv00872.⁵Hagino T et al. J Dermatol 2023;50:869-79.

Des schémas adaptables

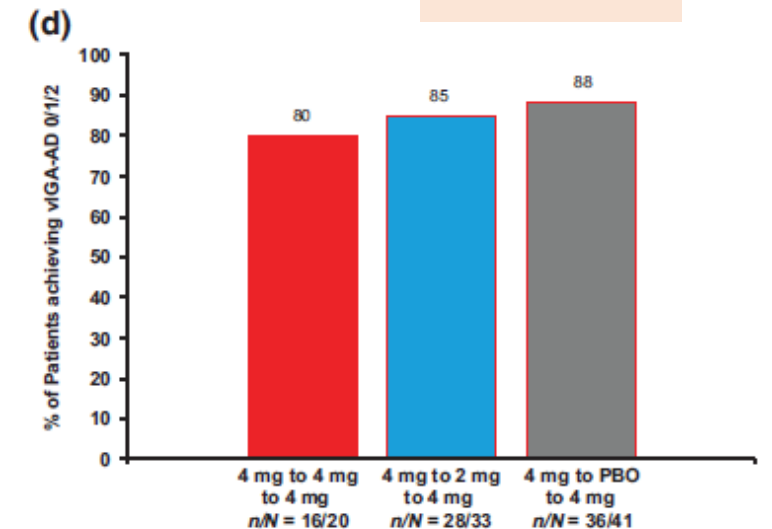
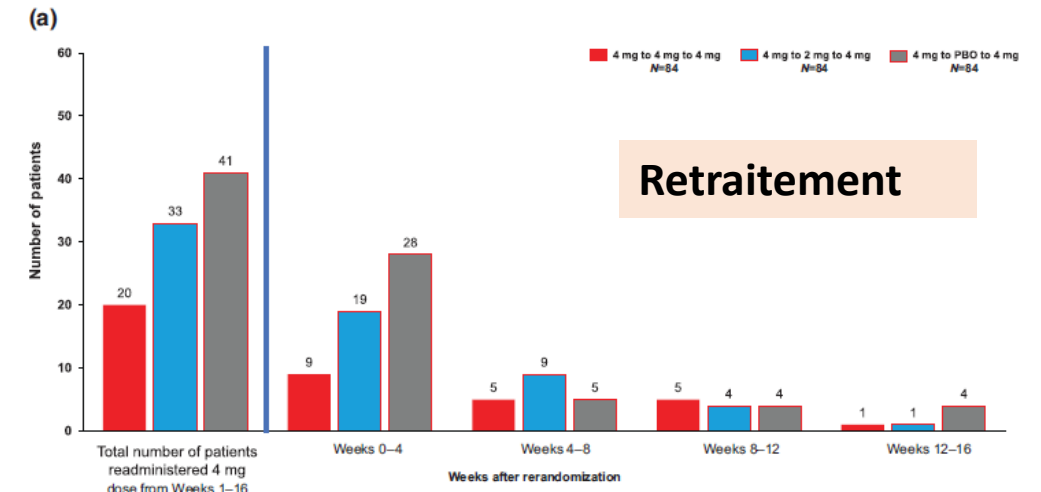
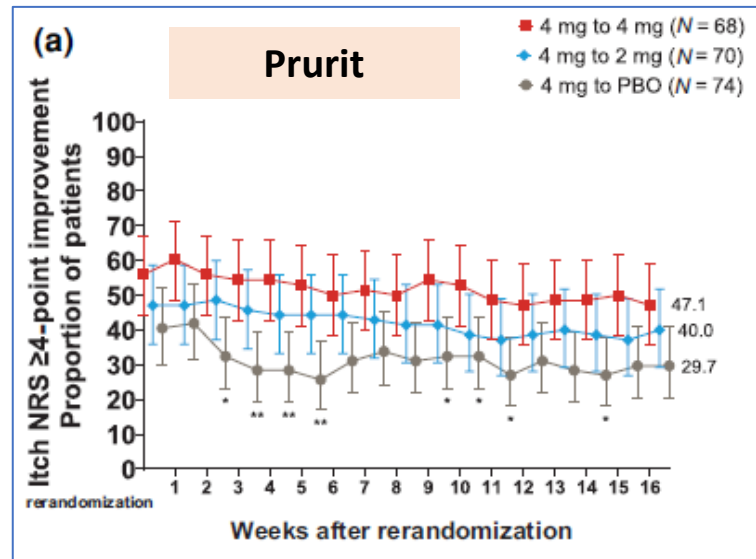
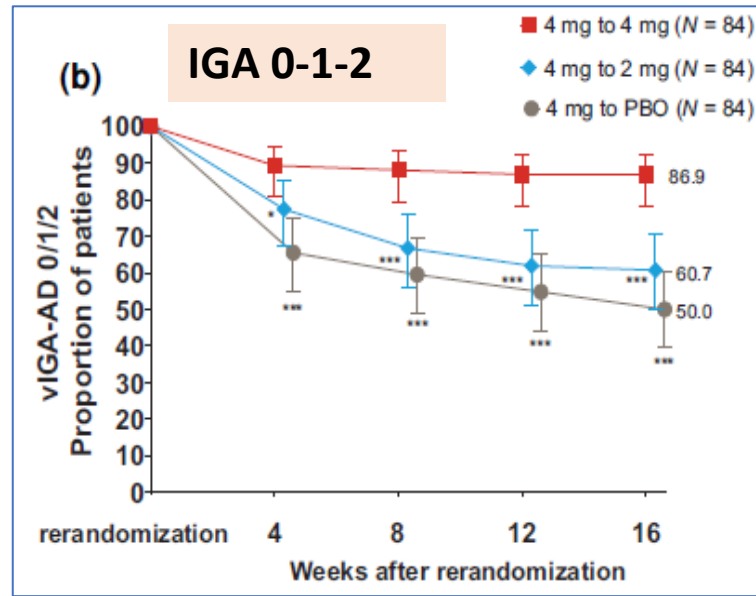
- Prise orale
- Modulation de la dose
- Traitements séquentiels
- Retraitement

Des schémas adaptables

Baricitinib

Répondeurs à S52
dans BREEZE-AD3

- Maintien de la
réponse après
réduction de dose
- Bonne réponse au
retraitement par BARI
4 mg



Des schémas adaptables

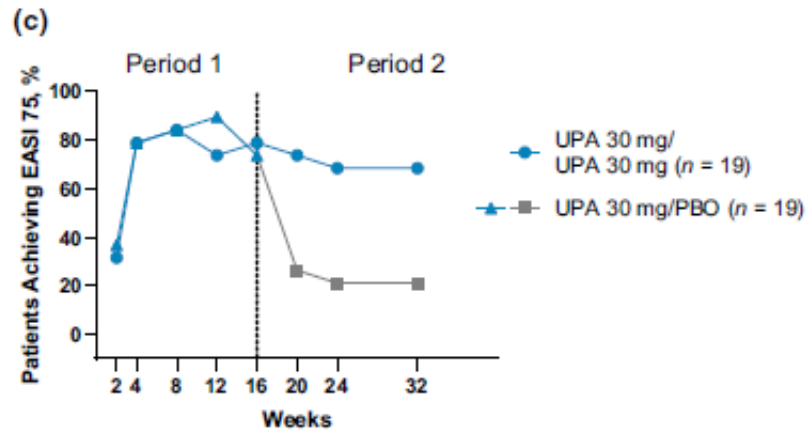
Upadacitinib

Etude de phase 2b

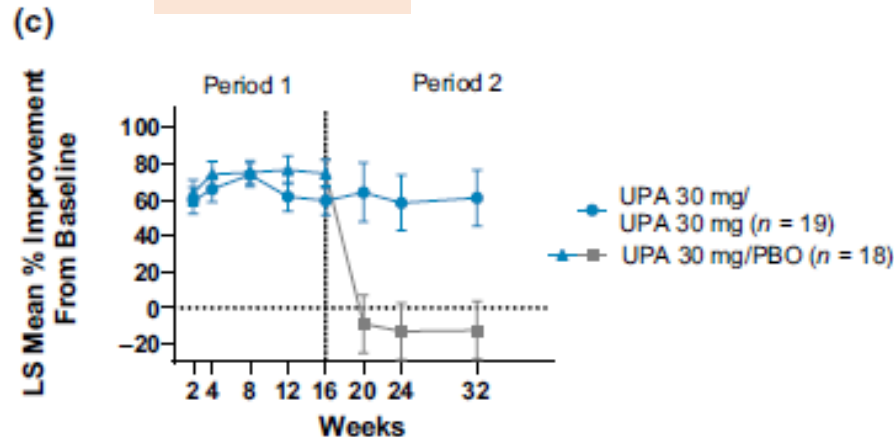
- Rapide perte de réponse si arrêt de l'UPADA

- Bonne réponse au retraitement par UPADA 30 mg en cas de perte de réponse (<EASI50)

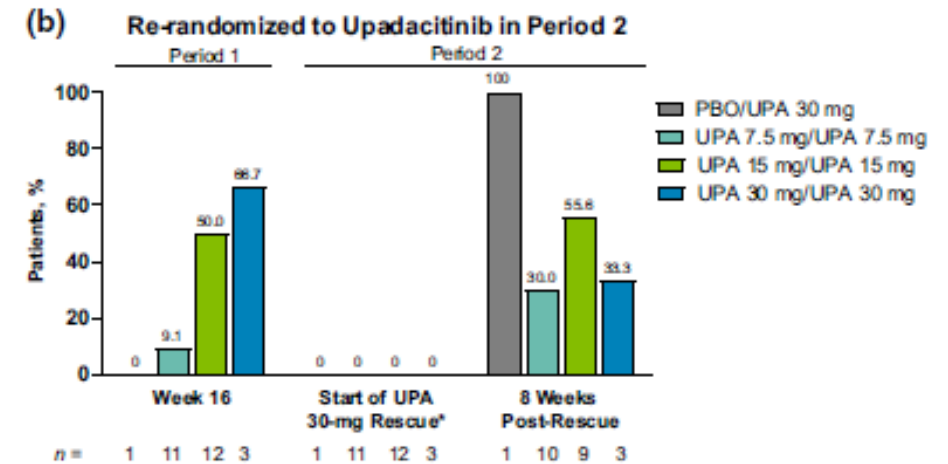
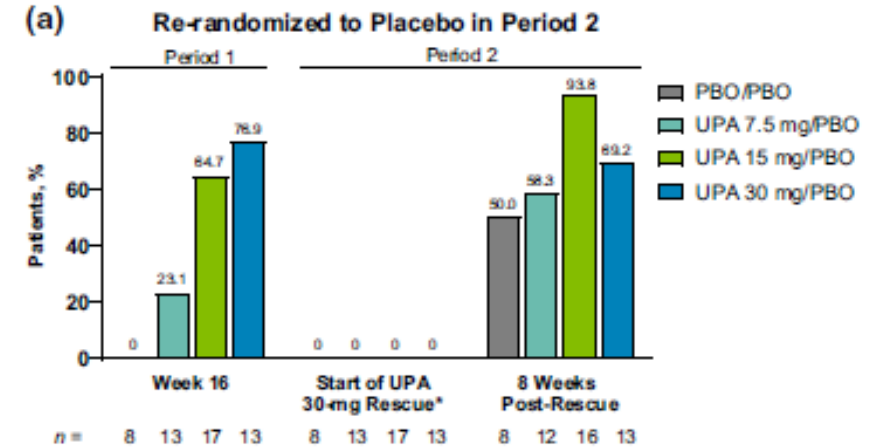
EASI75



Prurit



EASI75



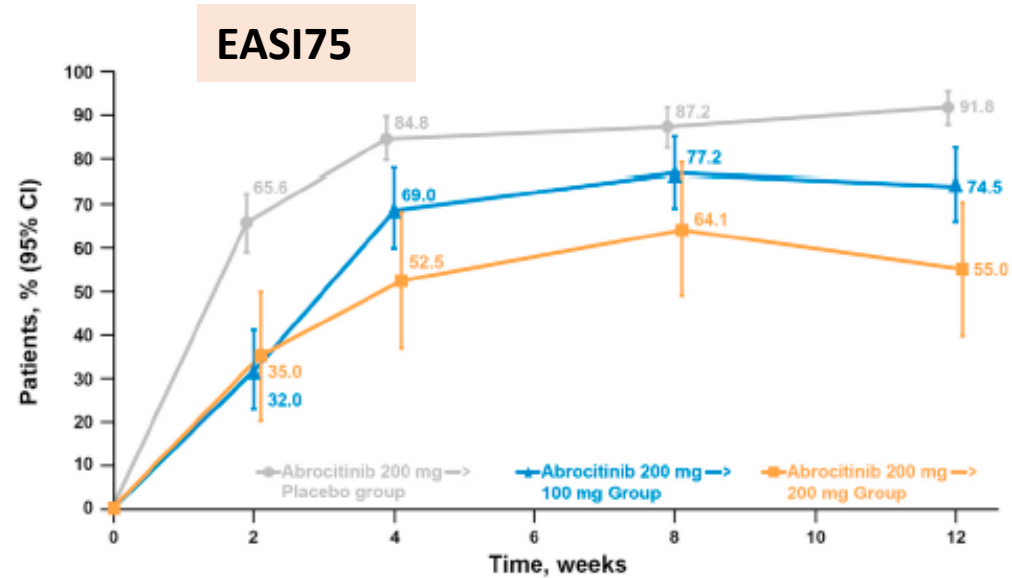
Des schémas adaptables

Abrocitinib

Patients répondeurs dans JADE REGIMEN à S12

- Maintien de la réponse après réduction de dose
- Bonne réponse au retraitement par ABRO 200 mg en cas de poussée

| Période de maintien | ABRO 200 mg | ABRO 100mg | PBO |
|---------------------|-------------|------------|-------|
| % poussées | 18.9% | 42.6% | 80.9% |



Evaluable Patients, n

Placebo

192

198

203

196

Abrocitinib 100 mg

100

100

101

102

Abrocitinib 200 mg

40

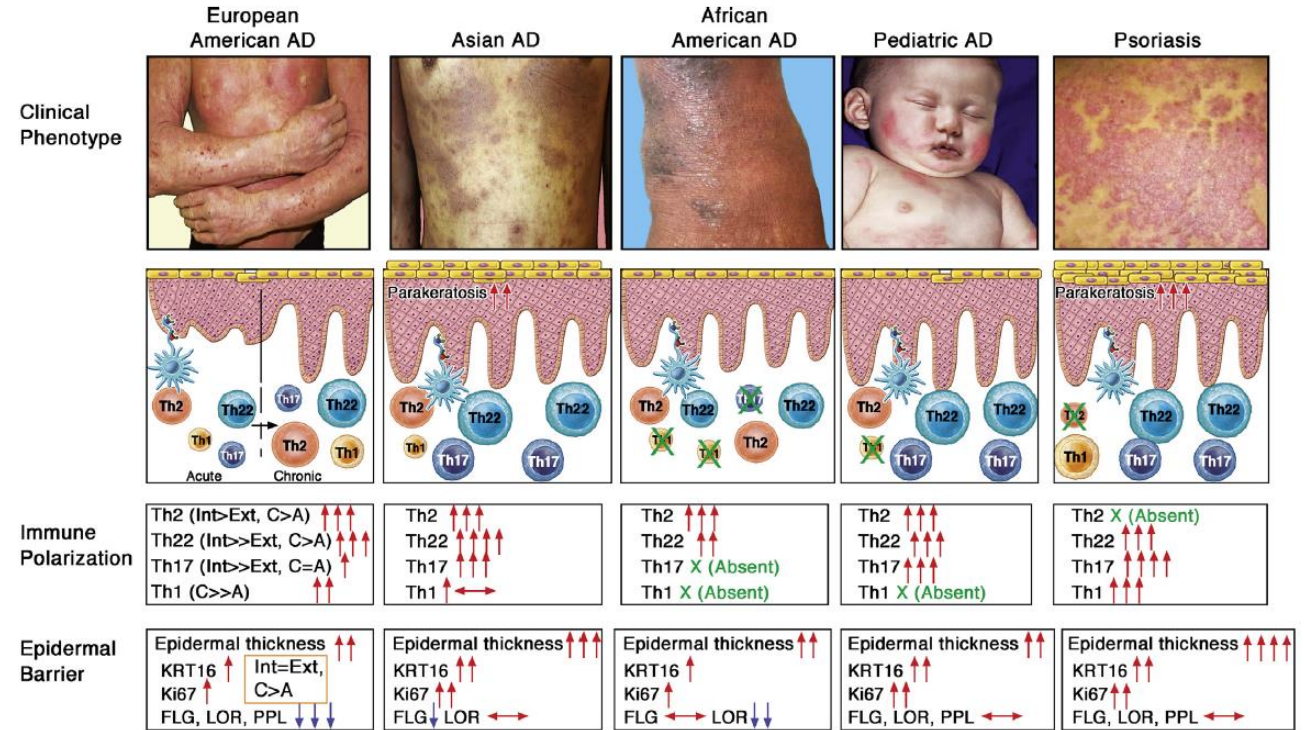
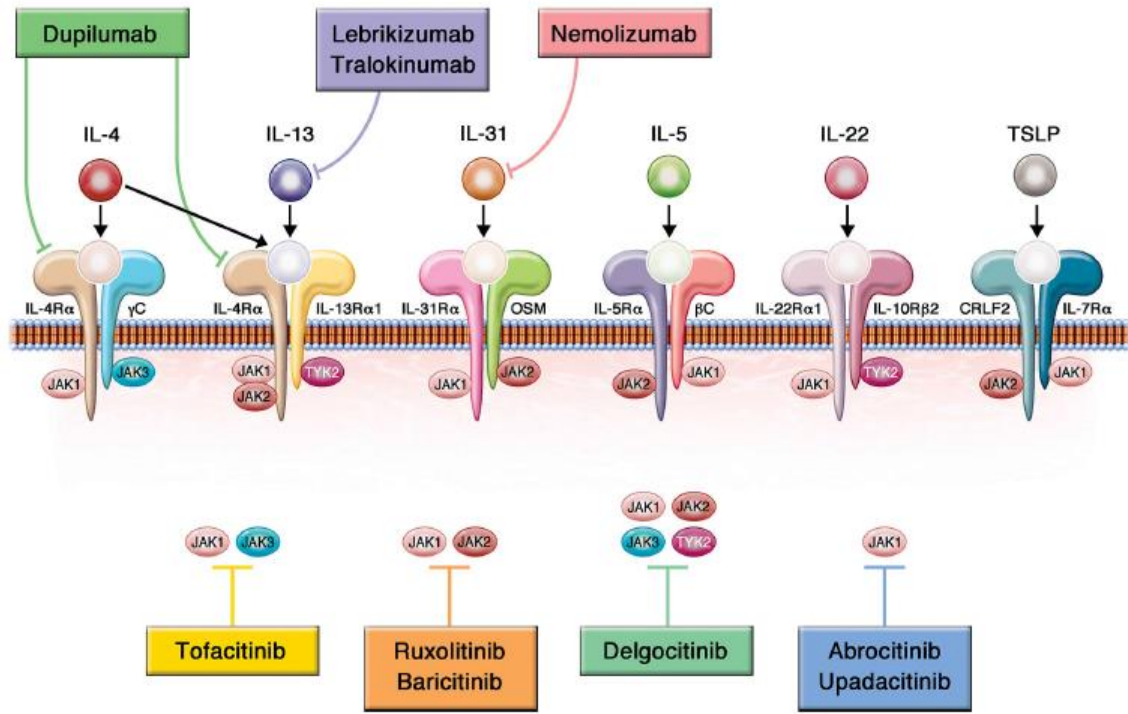
40

39

40

Fig 2. Proportion of patients who recaptured $\geq 75\%$ improvement in eczema area and severity index response during the rescue period.

Un autre mode d'action: couvrir d'autres endotypes ?



Chovatiya Ret al. J Allergy Clin Immunol 2021;148:927-40.

Czarnowicki T et al. J Allergy Clin Immunol 2019;143:1-11.

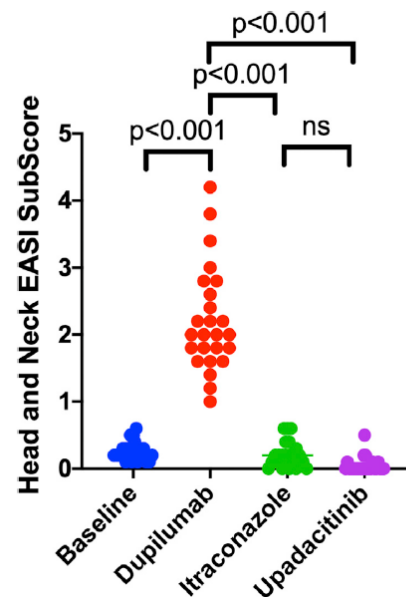
Un autre mode d'action: couvrir certains phénotypes ?

Tête et cou

- Efficacité montrée dans les analyses post-hoc des essais avec baricitinib¹ et abrocitinib²

¹Wollenberg A et al. EJD 2022;32:522-9. Andrew A et al. ²Dermatol Ther 2022;12:771-85.3

- Pistes actuellement en cours d'exploration:
 - Utilisation en cas d'atteinte tête et cou induite ou aggravée par le dupilumab¹
 - Utilisation en 1^e intention en cas d'atteinte tête et cou sévère/isolée ?



¹Kozera E et al. JAAD 2023;88:255-7.

Etude DUPISWITCH (en cours)

great
GROUPE DE RECHERCHE
SUR L'ECZEMA ATOPIQUE

Intérêt certaines localisations de la DA

Mains

- Efficacité démontrée du delgocitinib (pommade) dans l'ECM

Worm M et al. BJD 2022;187:42-51.

- Efficacité montrée dans les analyses post-hoc des essais dans la DA avec upadacitinib

Simpson EL et al. JEADV 2023;37:1863-70.

D'autres indications en dermatologie inflammatoire

- Vitiligo (ruxolitinib crème)
- Pelade (AMM baricitinib cp)
- Autres ? Lichen, lupus chronique ...

Synthèse: POUR

- Alternative dans la DA nécessitant un traitement systémique **au même niveau** que les biomédicaments
- **Autre mode d'action, autre voie d'administration**
- Profil efficacité/tolérance **favorable dans la population DA**
- Les recommandations du PRAC sont **faciles** à prendre en compte ; l'**expérience à long terme** des rhumatologues peut nous rassurer si besoin.
- De plus en plus de données **à long terme** et **en vraie vie** dans la DA
- Sans doute une opportunité pour **certaines populations, certaines localisations**

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

Merci de votre attention

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

SYNTHESE

Le prix (est-ce un argument dont il faut tenir compte?)

- **Baricitinib** 2 ou 4 mg, 28 cp= 593.60 euros
- **Upadacitinib** 15 mg 28 cp=626.48 euros 30 mg 28 cp= 1218.61 euros
- **Abrocitinib** 100 ou 200 mg 28 cp= 1194.26 euros
- **Dupilumab** 2 seringues ou 2 stylos 300 mg= 1282.74 euros
- **Tralokinumab** 4 seringues de 150 mg = 929.72 euros