

Intérêt des traitements pour le dermatologue
Bénéfices attendus du MTX, des anti TNF alpha, des
anti IL-12 IL-23, des anti IL-17
Stratégie thérapeutique
du psoriasis cutané et articulaire

Vincent DESCAMPS
Service de dermatologie – Hôpital Bichat

Secondes Journées Antillaises de Rhumatologie
Avril 2016

Etat des lieux

- Traitements locaux :
 - Émollients
 - Réducteurs
 - Dérivés de la vitamine A
 - Dérivés de la vitamine D
 - Topiques corticoïdes
 - (tacrolimus)
- Photothérapie :
 - Puvathérapie
 - UVB TL01
- Traitements systémiques conventionnels :
 - Rétinoïdes
 - Méthotrexate
 - Ciclosporine
- Biologiques :
 - Anti TNF alpha (etanercept, infliximab, adalimumab, biosimilaires)
 - Anti IL-12 IL-23
 - Anti IL-17

Éléments de discussion

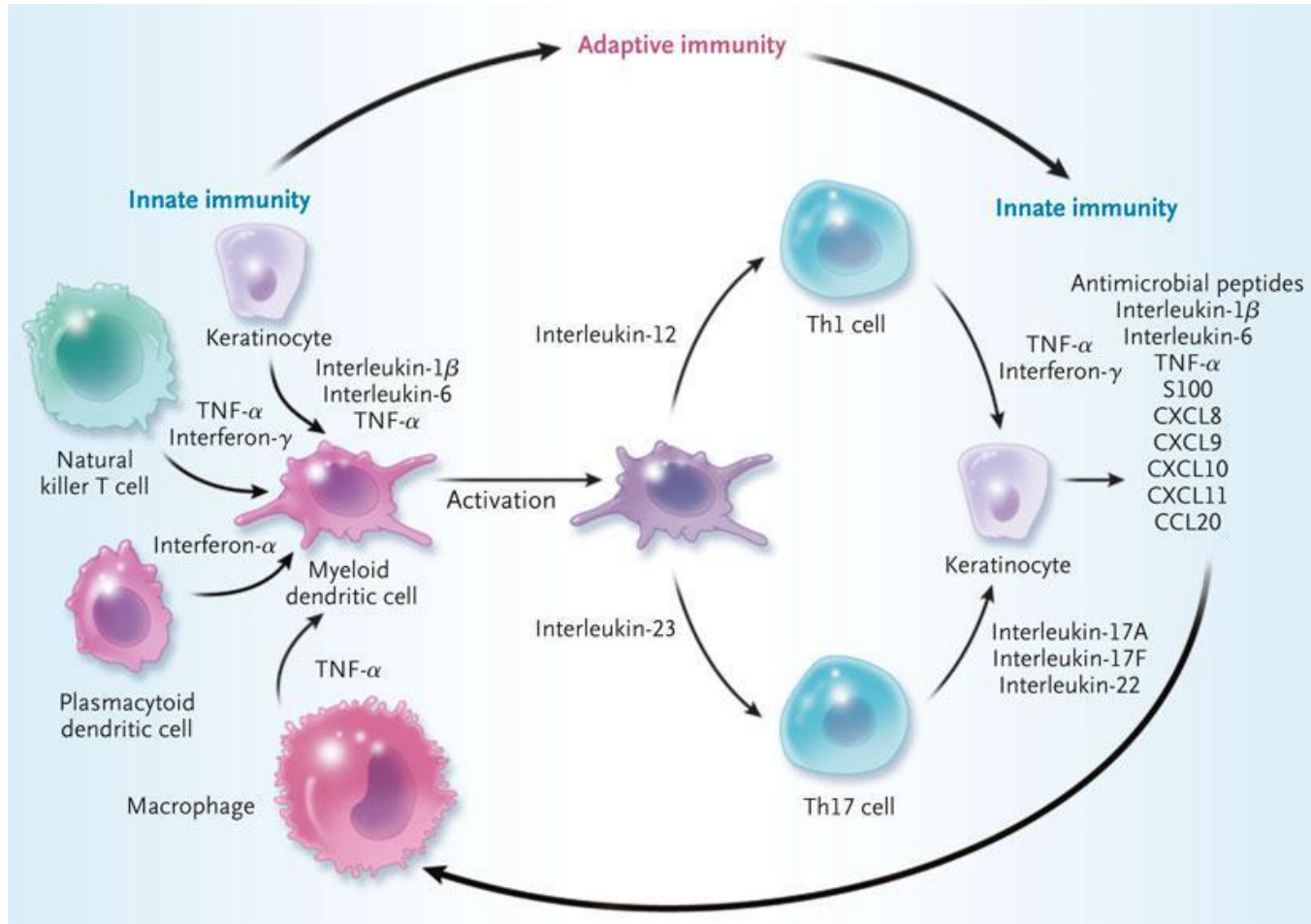
- Efficacité des traitements (objectif thérapeutique)
- Tolérance

- Type de psoriasis
- Terrain (comorbidités,...)

- Compliance au traitement

- Coût
- Données de l'AMM

Effecteurs cellulaires et cytokines du psoriasis



Les différents types d'agents biologiques

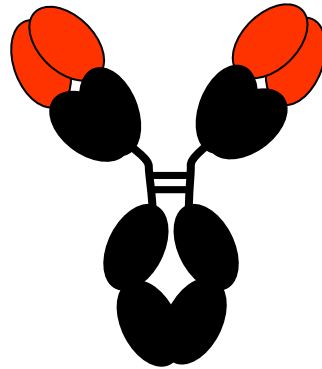
- Anti-TNF alpha
 - Récepteur soluble : etanercept
 - Anticorps monoclonaux : infliximab, adalimumab, sécukinumab

- Anti IL-12 / IL-23

- Ustekinumab

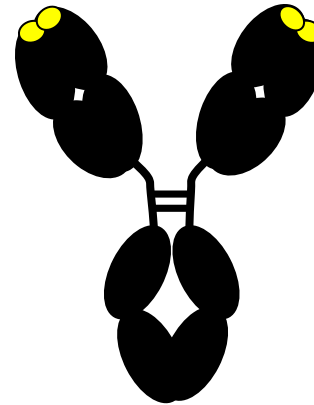
- Anti IL-17

- Sécukinumab



Anticorps
chimériques

[infliximab](#)

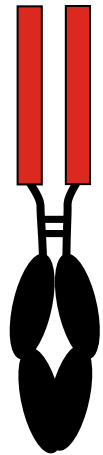


Anticorps
100 % humains

[adalimumab](#)

[ustekinumab](#)

[sécukinumab](#)



Protéines
de fusion

[etanercept](#)

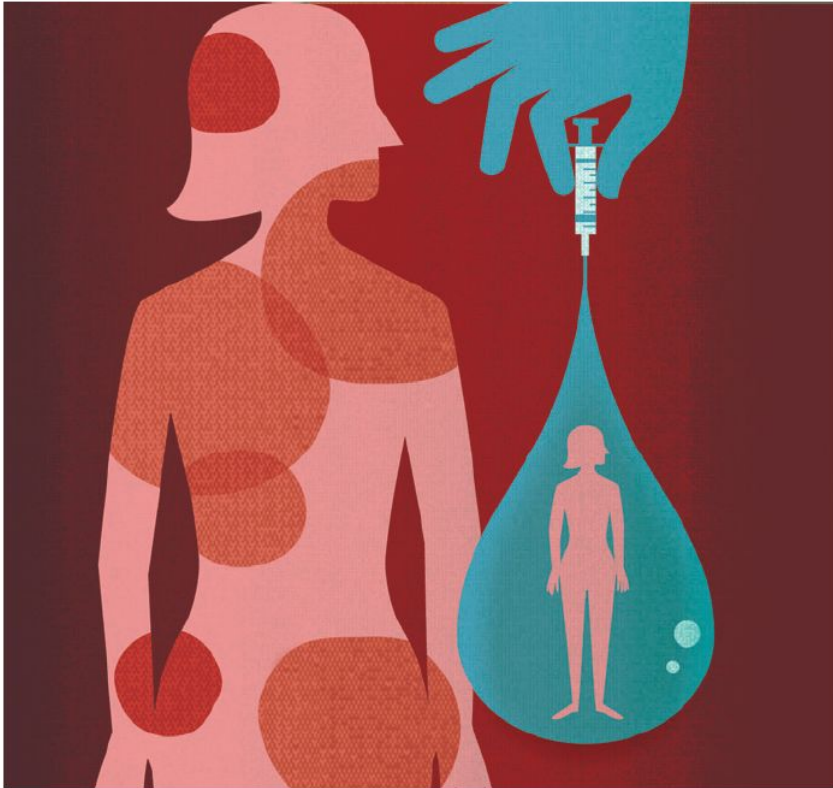
Nouvelles cibles, nouvelles molécules



- IL-17 :
 - Secukinumab (Cosentyx)
 - Ixekizumab
- IL-23 :
 - Tildrakizumab
 - Guselkumab



- JAK :
 - Tofacitibib (Xeljanz)
 - Baracitinib
- Phosphodiesterase :
 - Apremilast (Otezla)
- Récepteur de la sphingosine 1 phosphate
 - Ponesimod
- Agoniste du récepteur de A3 adénosine
 - CF101



- Classes thérapeutiques :

- Anti-TNF alpha
- Anti-IL12 –IL23
- Anti-IL17
- Anti-IL23
- Anti JAK (Janus Kinases)
 - En aval des cytokines
- Anti PDE4 (Phosphodiesterase 4)
 - Synthèse des cytokines

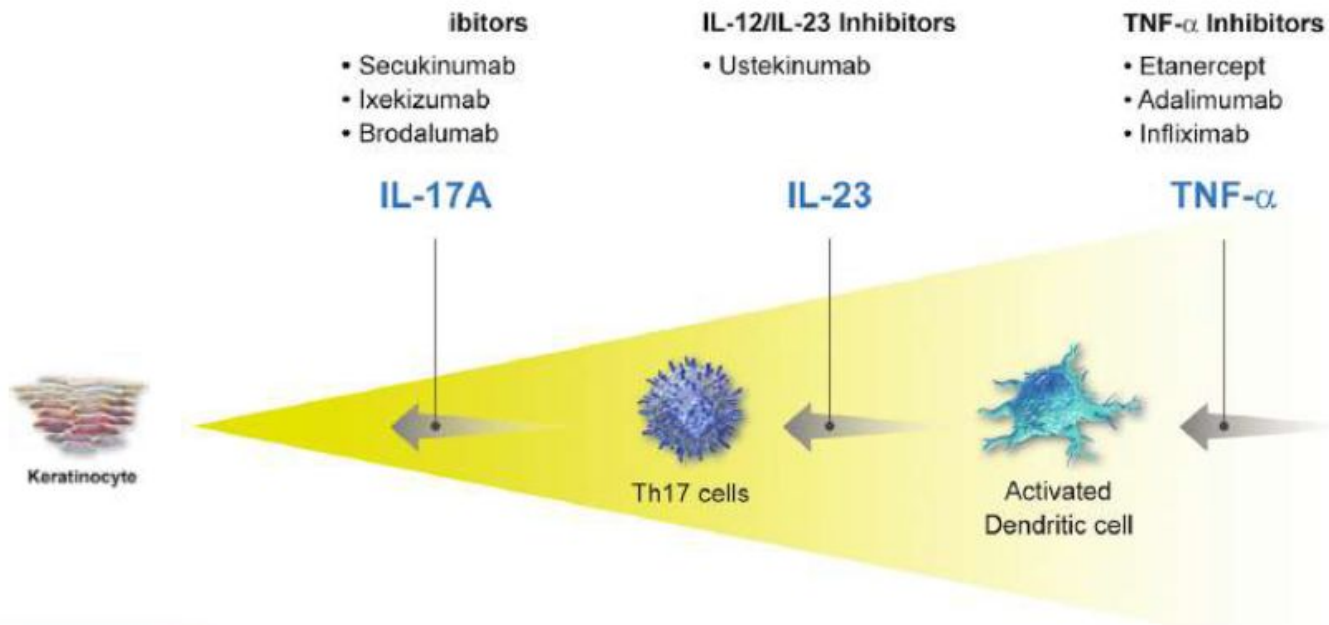
Per os / Topique

THERAPEUTICS

Silencing psoriasis

The latest drugs hold fantastic promise for people with severe psoriasis. But where are the treatment options for the far larger number with less serious cases?

Quel traitement pour les formes moins sévères de psoriasis = la majorité ?



Efficacité rapide (semaine 1-2)
Taux élevé de PASI 75 à 12 sem (75-85%) et de PASI90 (50-75%)

	Novartis	Lilly	Amgen
Nom générique	Secukinumab	Ixekizumab	Brodalumab
Type d'Ig	IgG ₁	IgG ₄	IgG ₂
Cible	IL-17A	IL-17A	IL-17RA
Effet inhibiteur	IL-17A	IL-17A	IL-17A, IL-17F, IL-25
Type d'anticorps	Humain	Humanisé	Humain
RCT Ph II	Papp NEJM2012	Leonardi NEJM 2012	Papp Br J Derm 2013 Rich Br J Derm 2013



Eléments de discussion

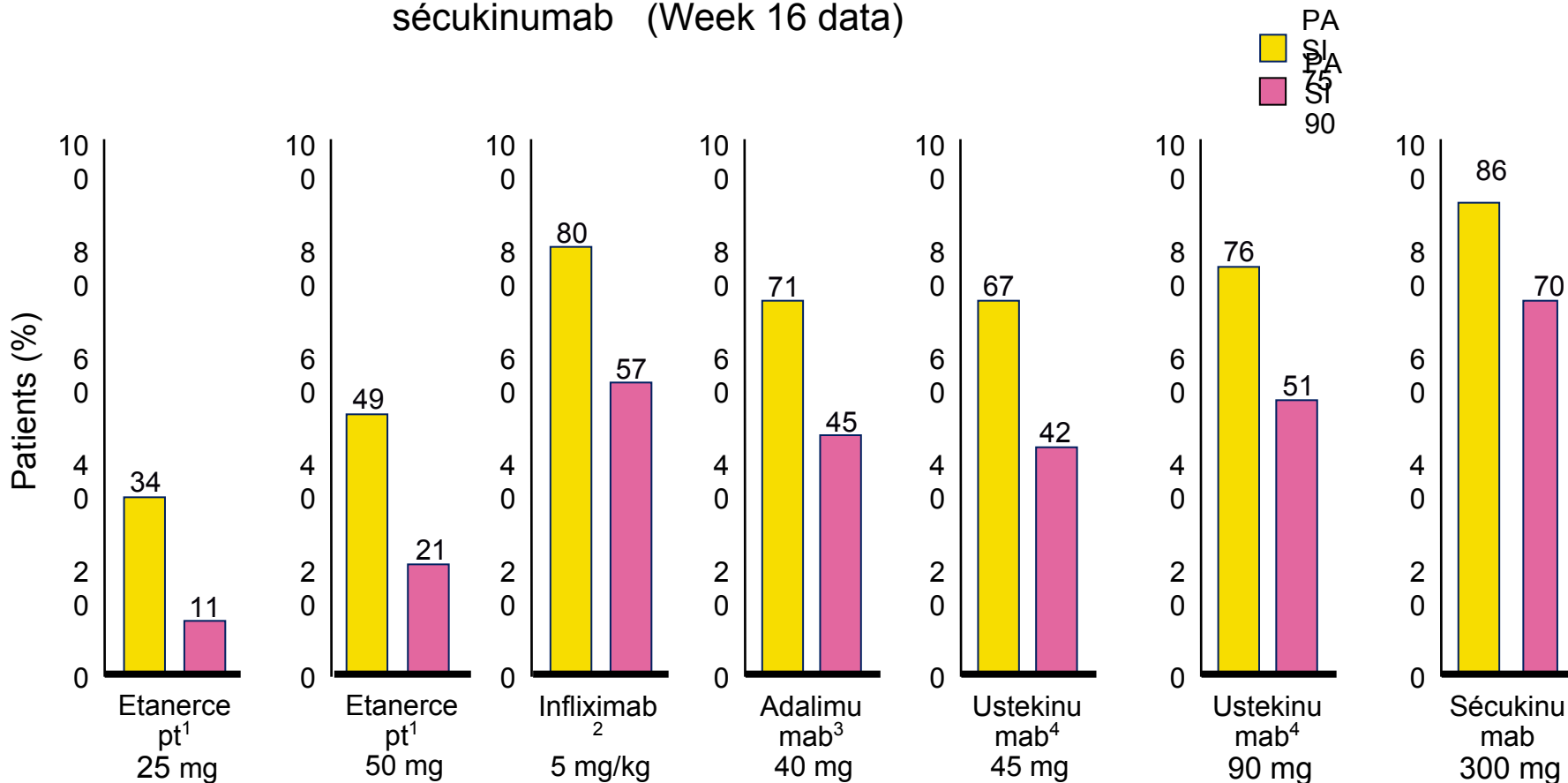
- Efficacité des traitements :
 - Données des études cliniques
 - Registres : maintien thérapeutique
- Tolérance :
 - Données des études cliniques
 - Registres
- Type de psoriasis
- Terrain (comorbidités,...)
- Compliance au traitement
- Coût
- Guidelines européennes (JEADV 2015)
- Données de l'AMM

Données d'efficacité : études cliniques

Agents biologiques

PASI 75 et PASI 90 aux semaines 10 à 16

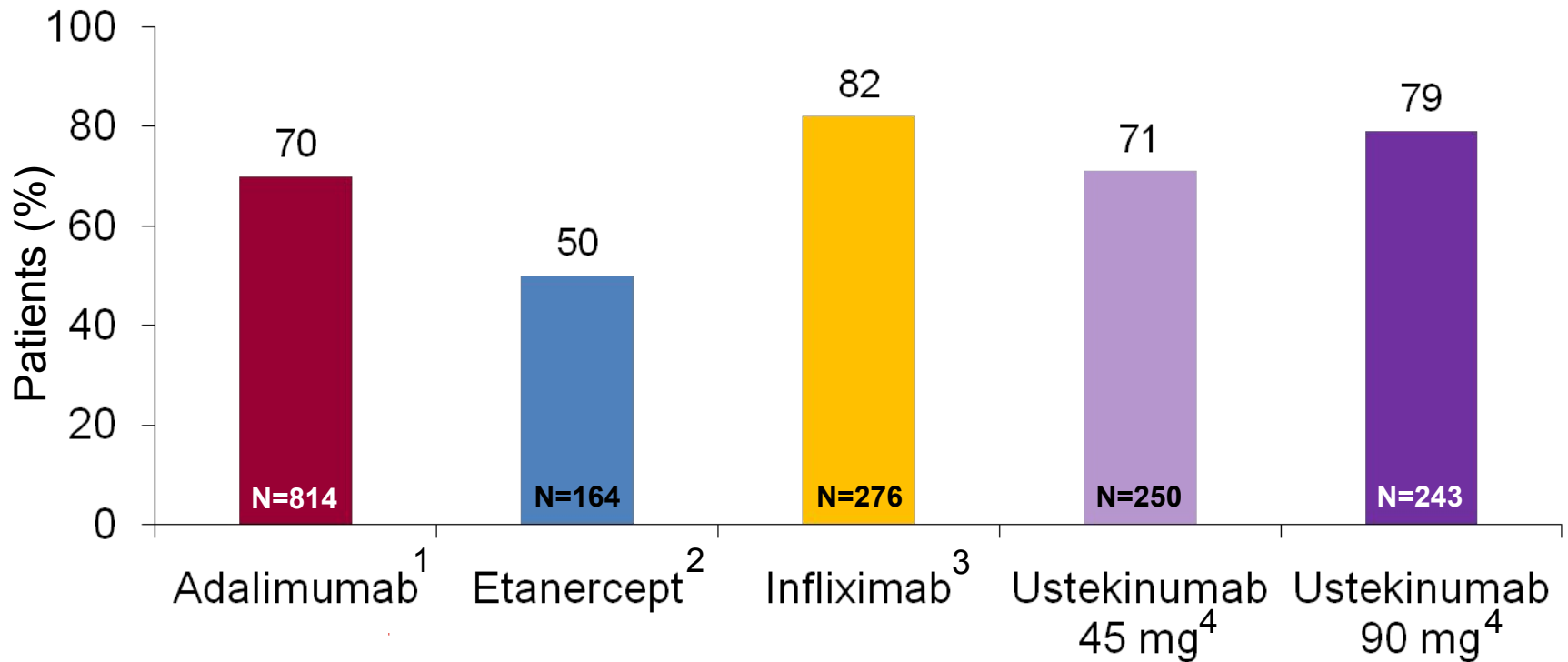
- Réponses PASI 75 PASI 90 :
 - infliximab (Week 10 data)
 - etanercept (Week 12 data)
 - ustekinumab (Week 12 data)
 - adalimumab (Week 16 data)
 - sécukinumab (Week 16 data)



1. Papp KA, et al. Br J Dermatol. 2005; 152:1304-12. 2. Reich K, et al. Lancet. 2005; 366:1367-1374.
 3. Menter A, et al. J Am Acad Dermatol. 2008; 58:106-115. 4. Papp K, et al. Lancet. 2008;371:1675-84.

PASI 75 à 6 mois dans les études de phase III

Sécukinumab : 80

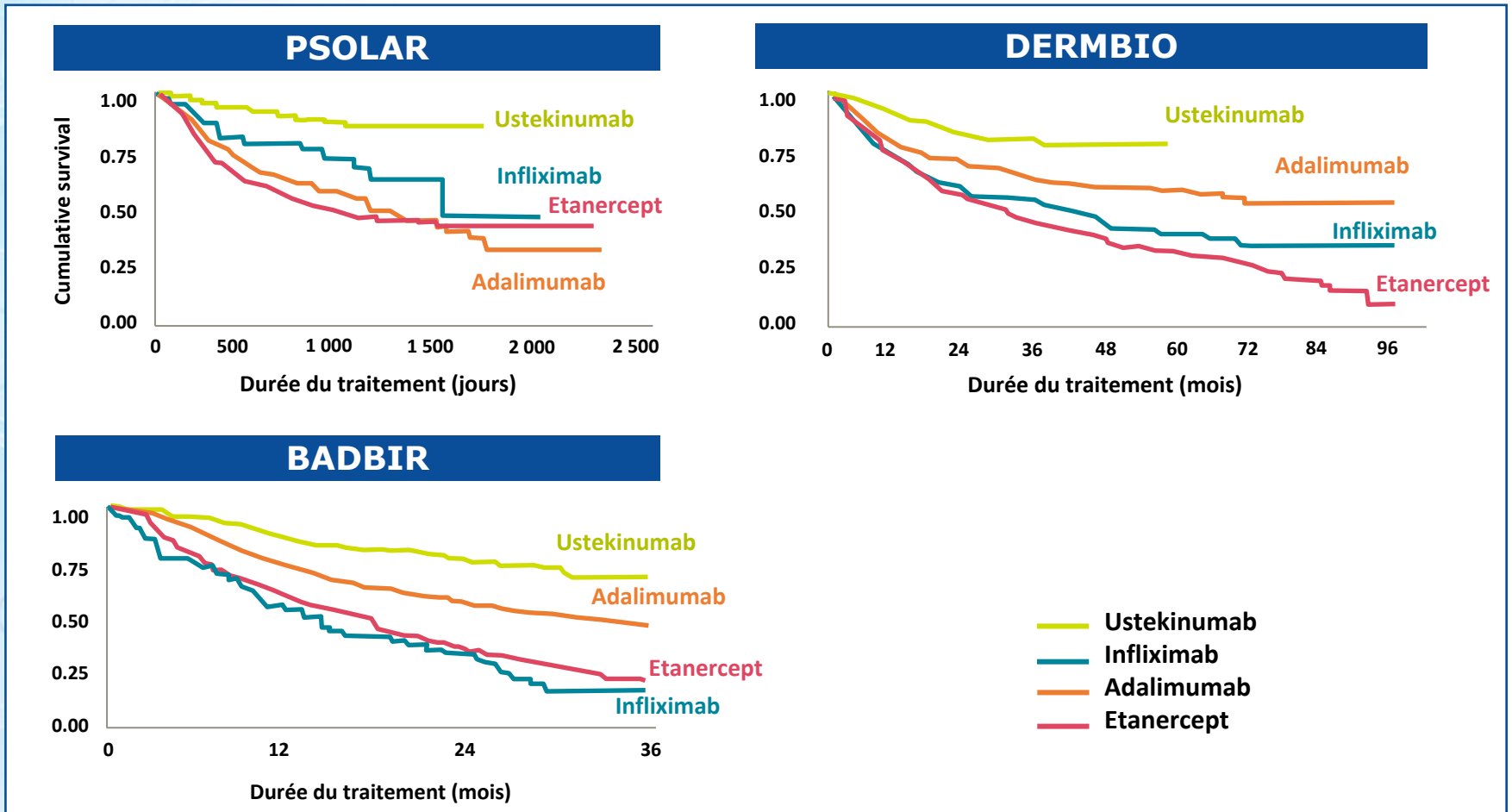


1. 40 mg every other week; Week 24; Menter AM, et al. J Am Acad Dermatol. 2008;58:106–15;
2. From 50 mg BIW to 25 mg BIW; Week 24; Papp KA, et al. Br J Dermatol. 2005;152:1304–12;
3. 5 mg/kg; Week 24; Reich K, et al. Lancet. 2005;366:1367–7;
4. Week 28; Leonardi CL, et al. Lancet. 2008;371:1665–74.

Maintien thérapeutique : registres



Psoriasis : les différents registres - Maintien thérapeutique - patients "bio-naïfs" (sans exposition antérieure aux biothérapies)

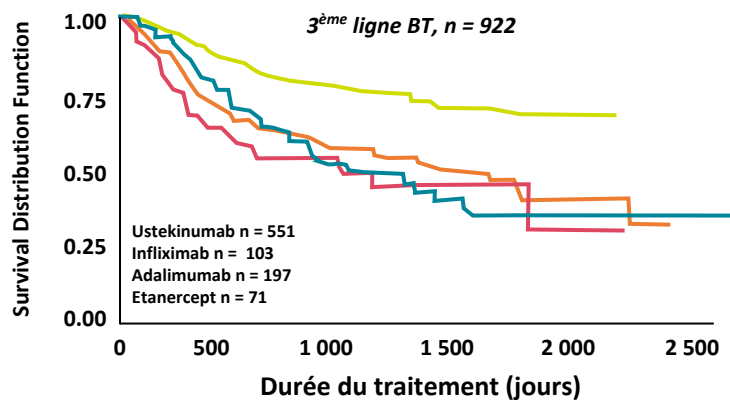
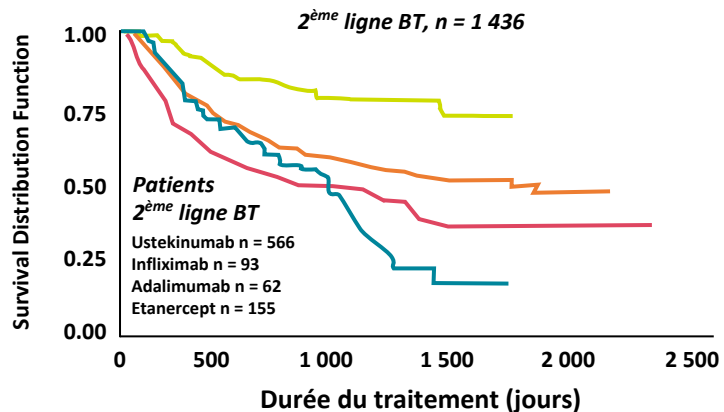


Menter A *et al.* P1705. Poster presented at 73rd American Academy of Dermatology Annual Meeting, March 20–24 2015, San Francisco, CA.
Gniadecki *et al.* Comparison of long-term drug survival and safety of biologic agents in patients with psoriasis vulgaris
Br J Dermatol 2014 ; 172 : 244-52.
Warren RB *et al.* Differential Drug Survival of Biologic Therapies for the Treatment of Psoriasis: A Prospective Observational Cohort Study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR) *J Invest Dermatol.* 2015 Nov ; 135(11) : 2632-40

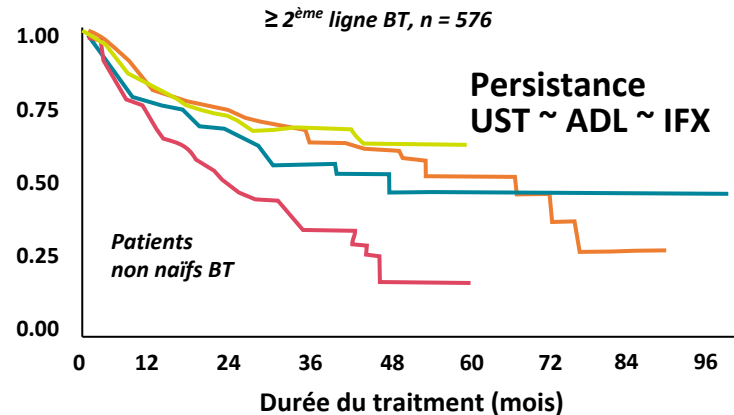


Psoriasis : les différents registres - Maintien thérapeutique - patients en 2^{ème} ou 3^{ème} ligne de biothérapie

PSOLAR



DERMBIO



- Ustekinumab
- Infliximab
- Adalimumab
- Etanercept

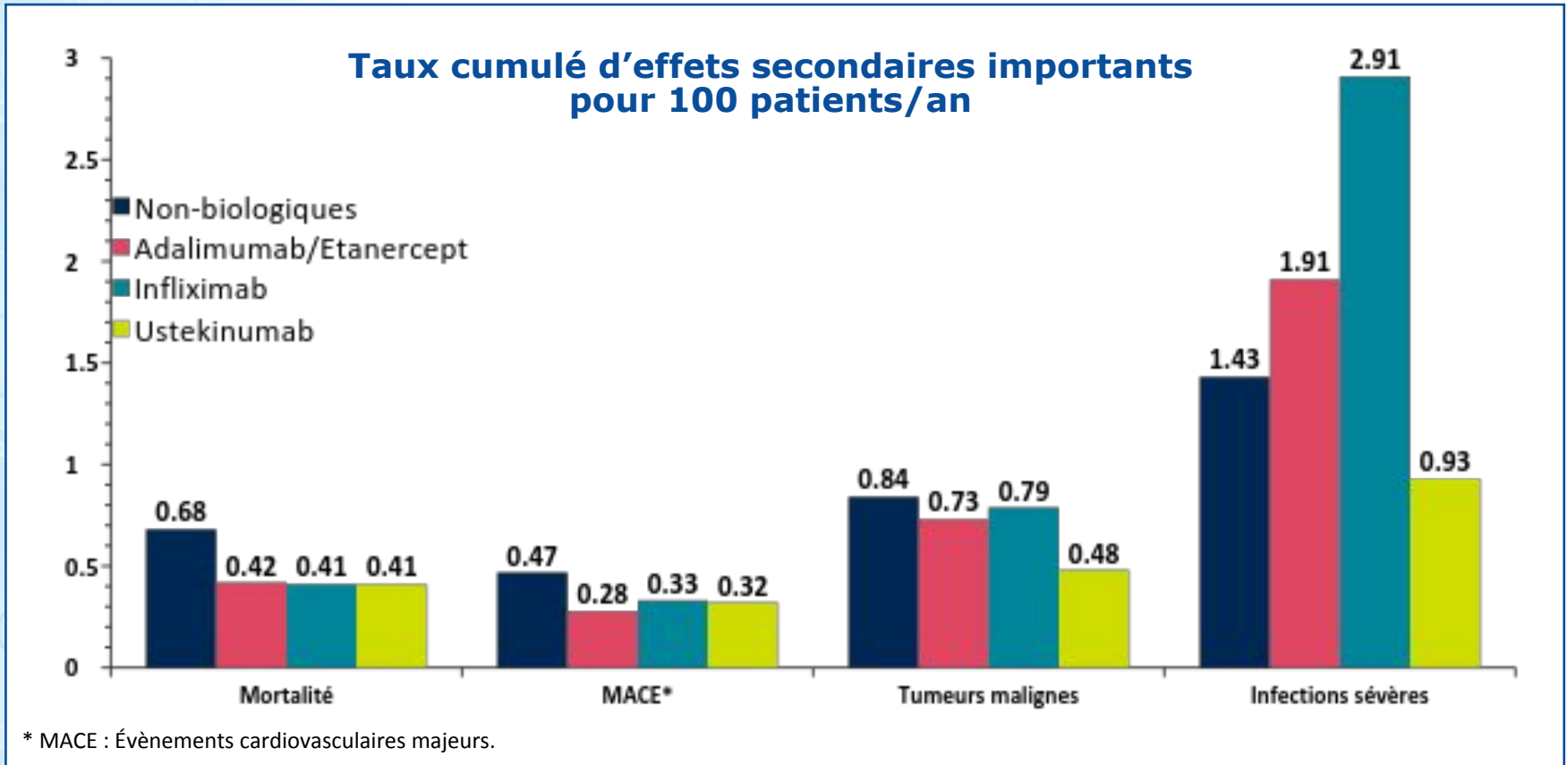
Menter A *et al.* P1705. Poster presented at 73rd American Academy of Dermatology Annual Meeting, March 20–24 2015, San Francisco, CA.

Gniadecki *et al.* Comparison of long-term drug survival and safety of biologic agents in patients with psoriasis vulgaris
Br J Dermatol 2014 ; 172 : 244-52.

Données de tolérance

PSOLAR

Incidence des effets secondaires

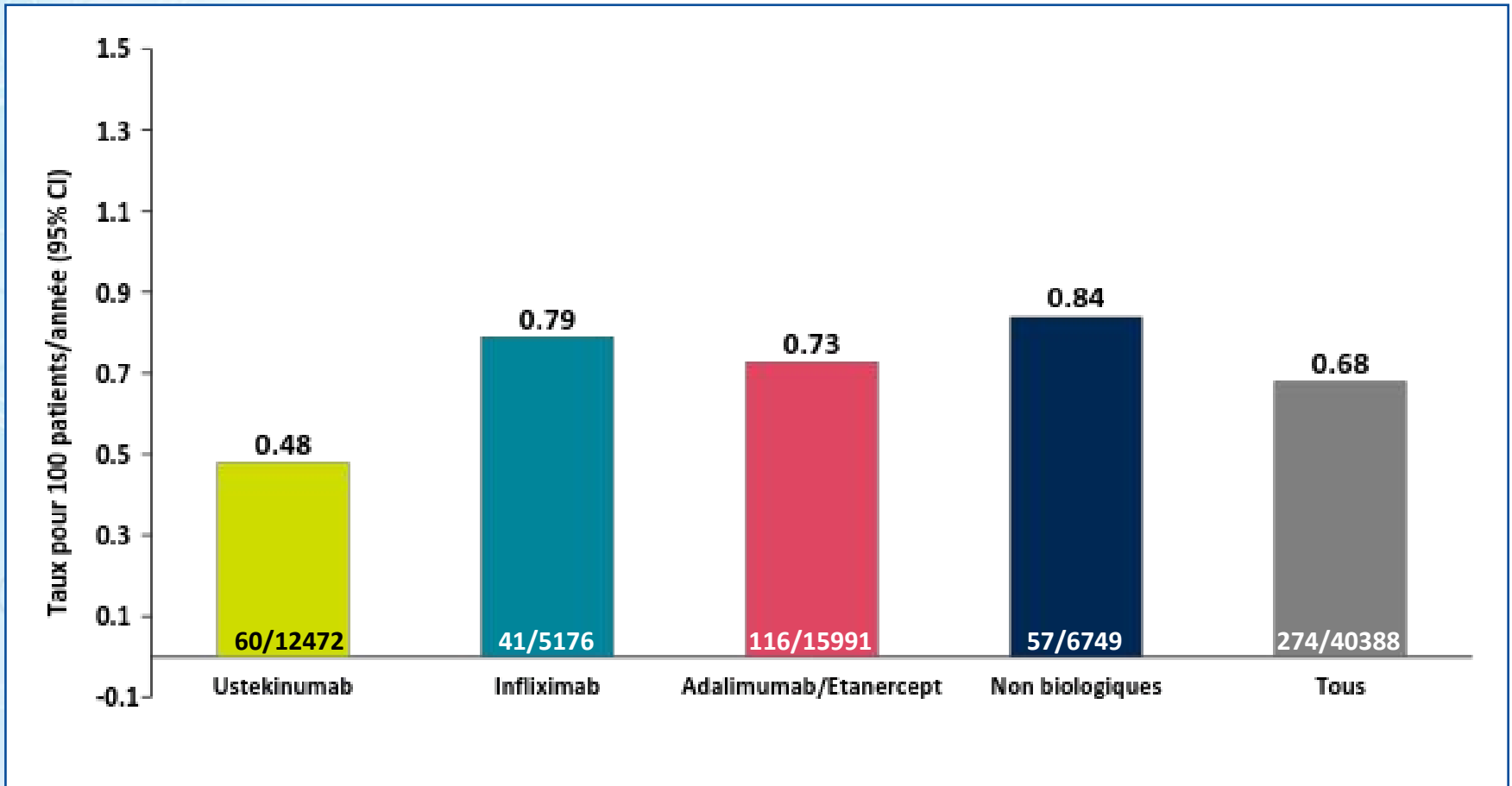


PSOLAR : Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry

Etude observationnelle multicentrique internationale. Patients adultes atteints de psoriasis ayant reçu ou étant candidat à un traitement systémique conventionnel ou à un traitement biologique. Suivi de chaque patient pendant 8 ans. 4364 patients sont traités par ustekinumab, ce qui représente un suivi de 12472 PY contre 4521 traités par adalimumab ou etanercept (15991 PY) (1394 par Infliximab (5175 PY) et 2084 sous systémiques (6749 PY))



Registre PSOLAR : Incidence cumulée des cancers (hors cancers cutanés non mélanomes) pour 100 Patient-années



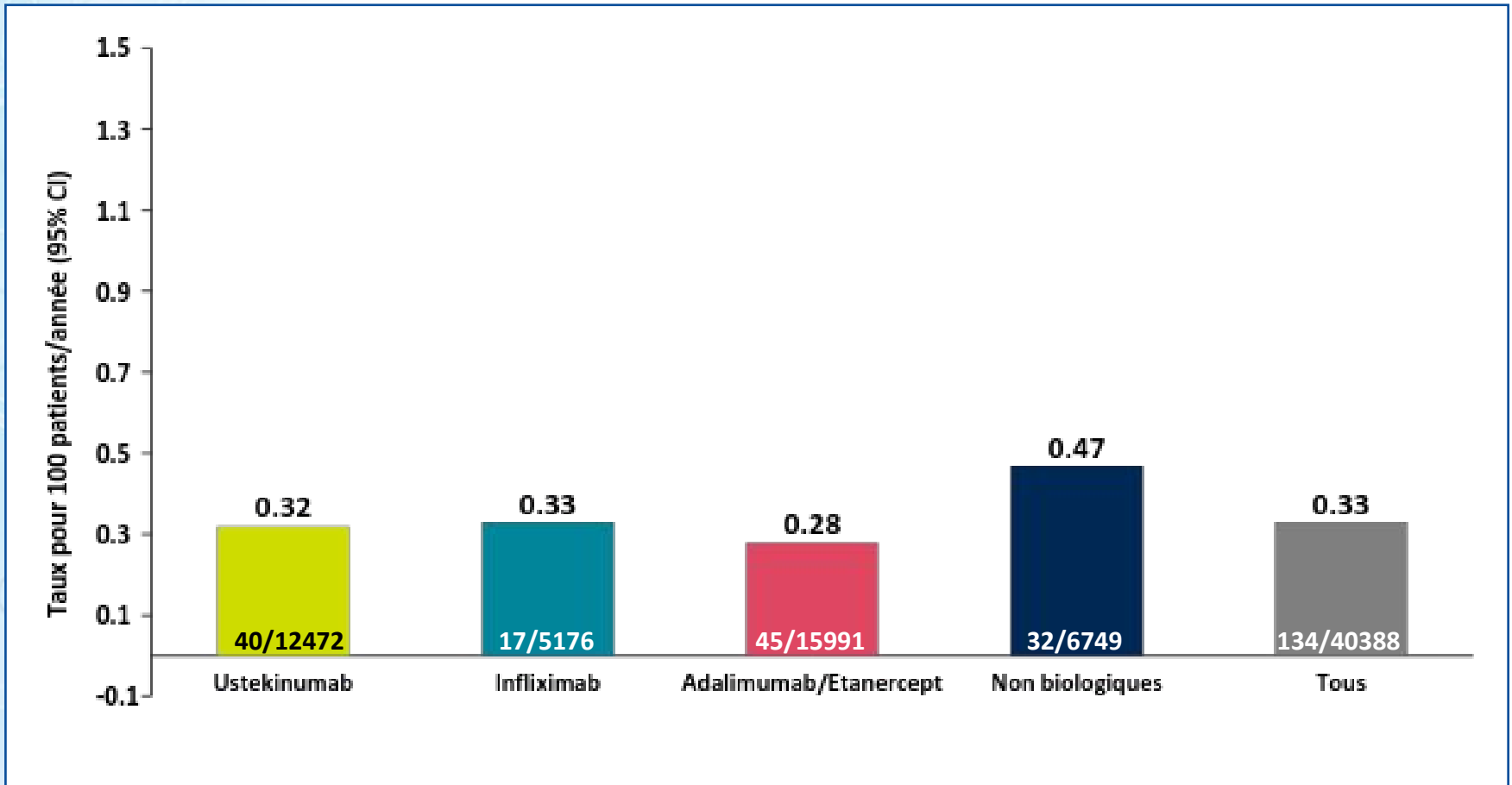
Médiane de suivi : 3,3 ans

Les taux cumulés d'effets secondaires par cohorte sont présentés sur des graphiques séparés et ne doivent pas être comparés d'une cohorte à l'autre, chaque cohorte regroupant une population différente

Les valeurs à l'intérieur des histogrammes représentent le nombre de cancers (hors cancers cutanés non mélanomes) par patients/année et les résultats présentés ne tiennent pas compte des différences entre les différentes cohortes



Registre PSOLAR : Incidence cumulée des évènements cardiovasculaires majeurs pour 100 Patient-années



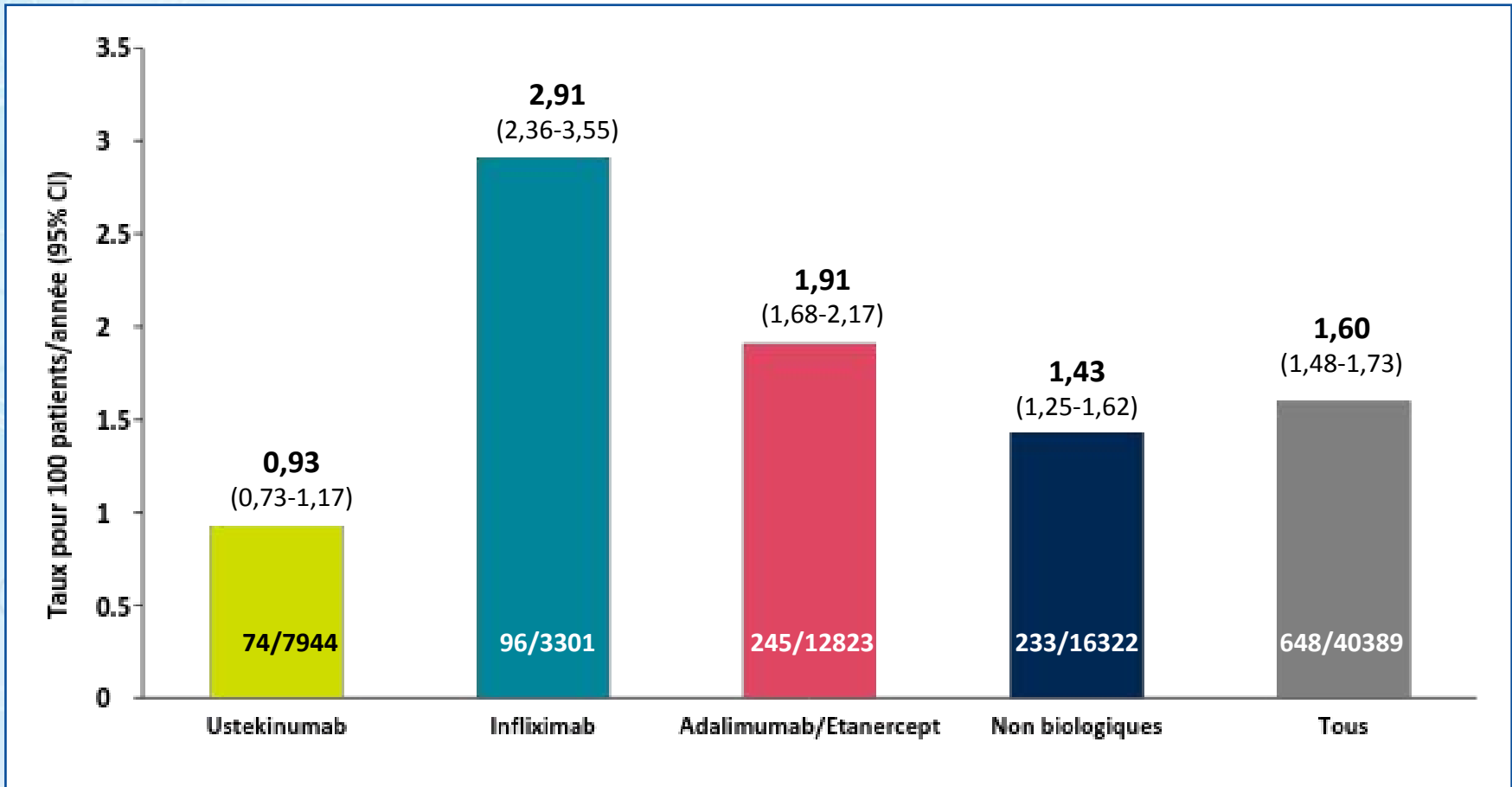
Médiane de suivi : 3,3 ans

Les taux cumulés d'effets secondaires par cohorte sont présentés sur des graphiques séparés et ne doivent pas être comparés d'une cohorte à l'autre, chaque cohorte regroupant une population différente

Les valeurs à l'intérieur des histogrammes représentent le nombre d'évènements cardiovasculaires majeurs par patients/année et les résultats présentés ne tiennent pas compte des différences entre les différentes cohortes



Registre PSOLAR : Incidence cumulée des infections graves pour 100 Patient-années



Médiane de suivi : 3,3 ans

Les taux cumulés d'effets secondaires par cohorte sont présentés sur des graphiques séparés et ne doivent pas être comparés d'une cohorte à l'autre, chaque cohorte regroupant une population différente

Les valeurs à l'intérieur des histogrammes représentent le nombre d'infections sévères par patients/année et les résultats présentés ne tiennent pas compte des différences entre les différentes cohortes

Guidelines européennes JEADV

- JEADV 2015

GUIDELINES

European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – Update 2015 – Short version – EDF in cooperation with EADV and IPC

A. Nast,^{1,*} P. Gisondi,² A.D. Ormerod,³ P. Saiag,⁴ C. Smith,⁵ P.I. Spuls,⁶ P. Arenberger,⁷ H. Bachelez,⁸ J. Barker,⁹ E. Dauden,¹⁰ E.M. de Jong,¹¹ E. Feist,¹² A. Jacobs,¹ R. Jobling,¹³ L. Kemény,¹⁴ M. Maccarone,¹⁵ U. Mrowietz,¹⁶ K.A. Papp,¹⁷ C. Paul,¹⁸ K. Reich,¹⁹ S. Rosumeck,¹ T. Talme,²⁰ H.B. Thio,²¹ P. van de Kerkhof,²² R.N. Werner,¹ N. Yawalkar²³

Recommandations européennes

- Traitements systémiques
- Biologiques

- Indications
- Bilan pré-thérapeutiques
- Suivi

- Associations

Table 3 Recommended lab controls – ciclosporin

Diagnostics	Period in weeks					
	Pre-treatment	2	4	8	12	16
Full blood count*	x	x	x	x	x	x
Liver values**	x	x	x	x	x	x
Electrolytes***	x	x	x	x	x	x
Serum creatinine	x	x	x	x	x	x
Urine status	x		x			x
Uric acid	x		x	x	x	x
Pregnancy test (urine)	x					
Cholesterol, triglycerides	x****			x		x
Magnesium*****	x			x		x
HBV/HCV	x					
HIV	x					

Not all tests may be necessary for all patients. Patient history, risk exposure and patient characteristics have to be taken into account. Further specific testing may be required according to clinical signs, risk and exposure.

*Erythrocytes, leucocytes, platelets.

**Transaminases, AP, γ GT, bilirubin.

***Sodium, potassium.

****Recommended two weeks before and on the day of treatment initiation (fasting).

*****Only with indication (muscle cramps).

Table 5 Recommended lab controls – methotrexate

Parameter	Period in weeks/months			
	Pre-treatment	After first week	During first two months, 1 x every 2 weeks	Thereafter, every 2–3 months
Blood count*	x	x	x	x
Liver enzymes	x		x	x
Serum creatinine	x		x	x
Urine status	x		x	x
Pregnancy test (urine)	x			
HBV/HCV	x			
HIV	x			
Serum albumin**	x		x	x
PIIINP where available	x		Every 3 months***	

Not all tests may be necessary for all patients. Patient history, risk exposure and patient characteristics have to be taken into account. Further specific testing may be required according to clinical signs, risk and exposure.

*If blood leucocytes <3.0, neutrophils <1.0, thrombocytes <100, or liver enzymes >2 x baseline values, decrease the dose or discontinue the medication.

**In selected cases (e.g. in cases with suspected hypoalbuminaemia or in patients using other drugs with high binding affinity for serum albumin).

***Liver biopsy when necessary in selected cases; should be considered, for example, in patients with persistently abnormal PIIINP (>4.2 mcg/l in at least three samples over a 12-month period).

Table 2 Recommended lab controls – acitretin

Parameter	Period in weeks						
	Pre-treatment	1	2	4	8	12	16
Blood count*	x				x		x
Liver enzymes**	x			x	x		
Serum creatinine	x						
Pregnancy test (urine)	x	Monthly up to 2 years after therapy (see national regulations)					
Fasting blood glucose	x						
Triglycerides, cholesterol, HDL	x			x			x

Not all tests may be necessary for all patients. Patient history, risk exposure and patient characteristics have to be taken into account. Further specific testing may be required according to clinical signs, risk and exposure.

*Hb, Hct, leucocytes, platelets.

**AST, ALT, AP, γ GT.

Suivi des traitements systémiques classiques + « lourds » que les biologiques

Suivi des biologiques

Parameter	Period in weeks			
	Pre-treatment	4	12	Thereafter, every 3–6 months
Full blood count	x	x	x	x
Liver enzymes	x	x	x	x
Serum creatinine	x	x	x	x
Urine status	x	x	x	x
Pregnancy test (urine)	x			
CRP	x			
HBV/HCV	x			
HIV	x			

Not all tests may be necessary for all patients. Patient history, risk exposure and patient characteristics have to be taken into account. Further specific testing may be required according to clinical signs, risk and exposure.

Rappel de l'AMM des biothérapies

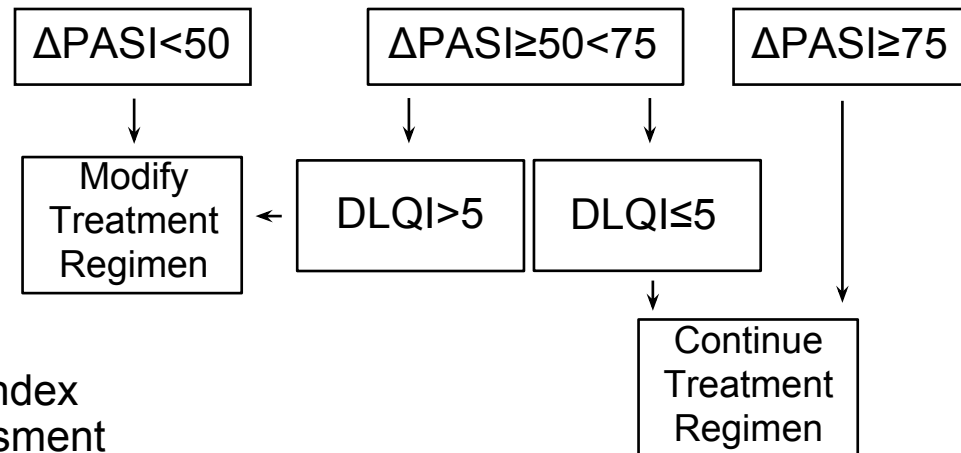
- Psoriasis :
 - Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère des patients adultes en cas d'échec, de contre indication ou d'intolérance à aux moins 2 traitements systémiques dont la PUVAthérapie, la ciclosporine, le méthotrexate
 - *Sécukinumab : Psoriasis qui nécessite un traitement systémique (AMM européenne)*

Objectifs thérapeutiques proposés

S3-EU Guidelines
2009

	Skin symptoms	HRQoL
Treatment goals* * Assessment after 10 to 16 weeks, and every 8 weeks thereafter	PASI 75 PGA 'clear' or 'almost clear'	DLQI of 0 or 1
Minimum efficacy; 'lowest hurdle'	PASI 50	DLQI <5 DLQI improvement of at least 5 points

European Consensus
2010



PASI: Psoriasis Area Severity Index
 PGA: Physician's Global Assessment
 DLQI: Dermatology Life Quality Index

Indications du MTX en Dermatologie

- AMM : Formes graves de psoriasis
 - Psoriasis étendu et résistant aux thérapeutiques classiques (photothérapie et rétinoïdes)
 - Psoriasis pustuleux généralisé
 - Erythrodermie psoriasique
- Résultats attendus :
 - Rhum psoriasique : 68 % de réponses dans les formes périphériques, maintenu à 6 ans dans 78% des cas
 - Psoriasis cutané: PASI 90 à 16 sem : pour 40% des patients et PASI 75 pour 60% des patients (Heydendael New Engl J Med 2003, Flystrom Br J Dermatol 2008). Résultats sur le long terme ??

- Peu d'études randomisées avec MTX dans le psoriasis cutané :
 - MTX versus ciclosporine 88 patients 2003
 - MTX versus IFX-**RESTORE I** 868 patients 2009
 - MTX versus ADA-**CHAMPION** 271 patients 2008
 - MTX versus briakinumab 317 patients 2010

- **Résultats**

- Taux de réponse PASI 75 pour MTX plus bas que ceux attendus
 - Environ 40 % contre 60 % attendus
- Nombre élevé d'arrêts pour manque d'efficacité dans le bras MTX
 - 58 % dans le bras MTX contre 14 % pour le briakinumab

- **Faut-il persister à traiter après S16 si pas de réponse ?**
- **Schéma de dose optimal 20 mg ?**
- **Y a-t-il vraiment un bénéfice à passer à 25 mg si 20 mg inefficace ?**

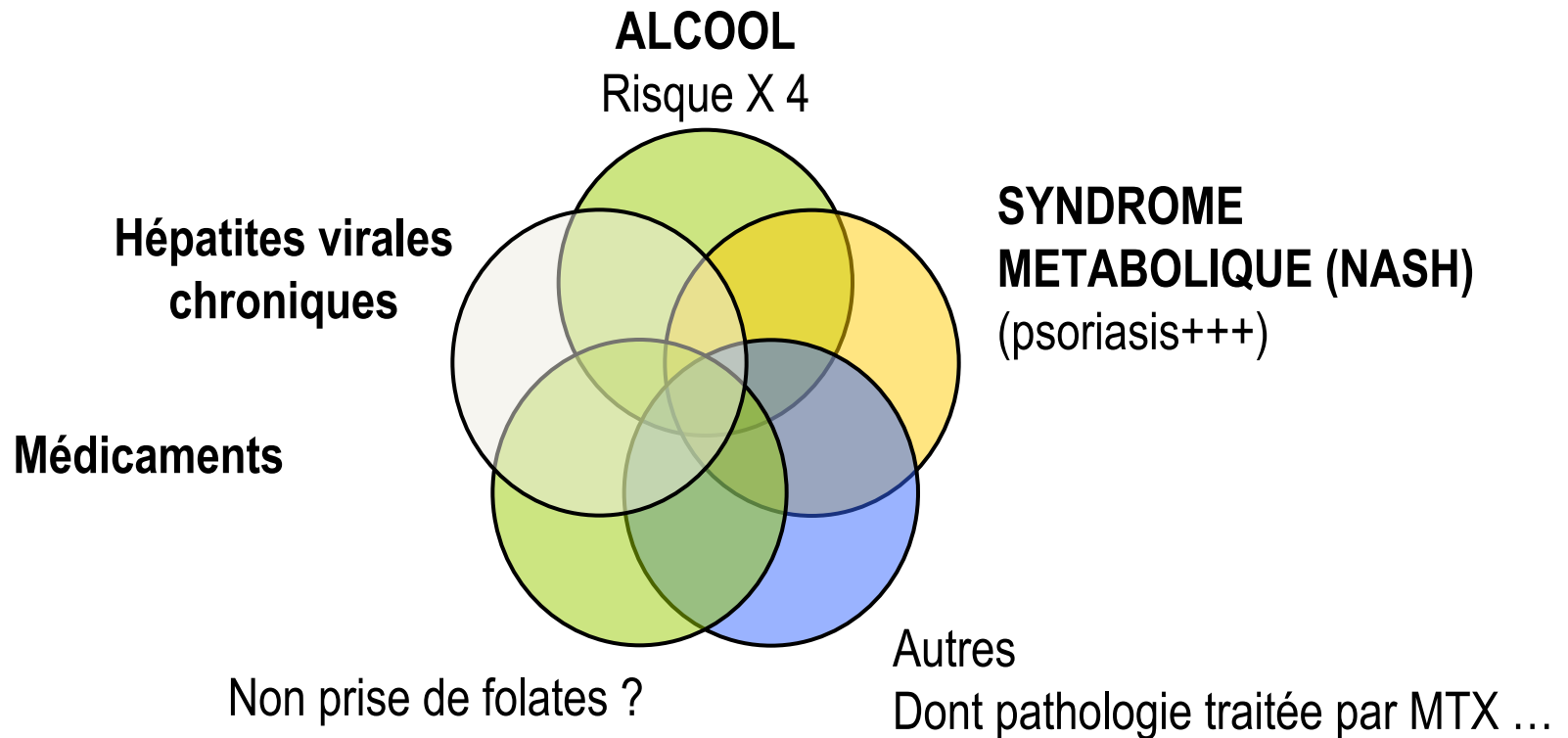
Commentaires

- Voie orale = simplicité
 - Au-delà de 15 mg hebdomadaires, répartir la dose en 2 à 3 prises à 12 h d'intervalle pour améliorer biodisponibilité et tolérance digestive
 - Attention aux erreurs : risque de prise quotidienne
- Voie injectable (SS Cut-IM) = sécurité
 - Améliore l'efficacité - Au-delà de 20 mg par prise per os, l'absorption digestive diminue
 - Auto injection possible
 - Évite les surdosages
 - Garantie l'observance (IDE)
 - Améliore la tolérance (digestive)

La toxicité cumulative du MTX a des conséquences sur le parenchyme hépatique

- Risque de fibrose et de cirrhose - Globalement peu fréquent et pour des doses élevées
- Risque semble plus élevé dans le psoriasis que dans les autres pathologies traitées par MTX
- Risque augmente avec
 - Dose cumulée de MTX
 - Durée du traitement
- Le seul examen permettant d'éliminer une atteinte hépatique est la biopsie hépatique (PBH) = examen de référence
- Mais pas de biopsie hépatique systématique à 1,5 g lors de la surveillance du traitement comme recommandé (VIDAL)

Facteurs associés à la fibrose hépatique du MTX



Diversement appréciés dans la littérature...

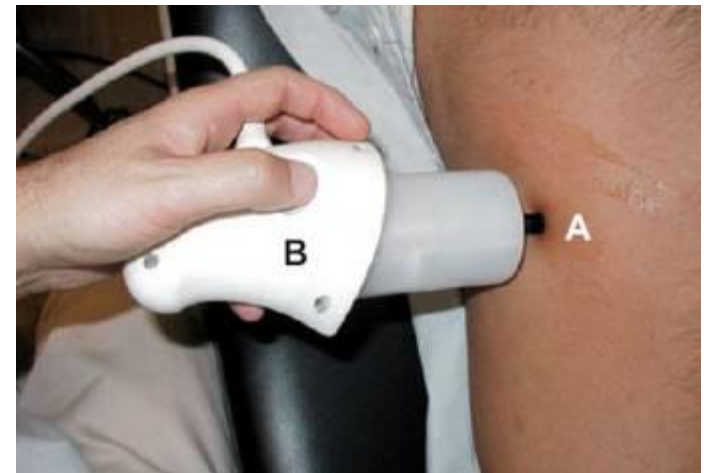
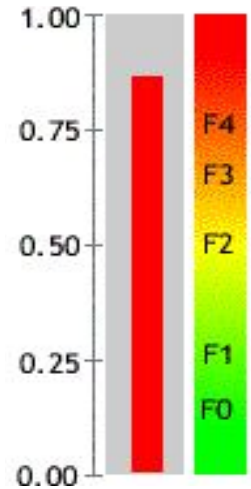
Méthodes « non invasives » les plus utilisées

Test biologique = FIBROTEST

- Bilirubine totale
- GGT
- A2 macroglobuline
- Apolipoprotéine A1
- Haptoglobine

Test physique = FIBROSCAN

Mesure le coefficient d'élasticité du foie
Elastométrie impulsionnelle ultrasonore
= innocuité



Vérifier l'échec ou intolérance ou contre-indication aux traitements systémiques

Echec :

- **BSA ou PASI** : stabilité, aggravation ou < 50% d'amélioration
- **DLQI** : stabilité, aggravation ou amélioration < 5

Sous traitement bien conduit :

- ✓ PUVAthérapie : 2-3 séances/semaine pendant 3 mois
- ✓ Méthotrexate : 15-25 mg/semaine pendant 3 mois
- ✓ Ciclosporine : 2,5 à 5 mg/kg/j pendant 3 mois

Vérifier l'absence de contre-indication / précautions d'emploi aux biothérapies

Tuberculose : ATCD de tuberculose personnelle ou familiale et entourage

→ Rx de thorax

→ IDR à la tuberculine, quantiféron

Infections : Antécédent d'infections sévères / chroniques / récidivantes

→ (NFS)

→ Sérologies des hépatites B et C, VIH

Pathologie démyélinisante : ATCD personnel et familial de pathologie démyélinisante

Affections hématologiques et néoplasies solides : ATCD personnel de néoplasie, lymphome, hémopathie

→ Examen clinique orienté, NFS

Maladie auto-immune cliniquement évolutive

Entéropathe inflammatoire

Insuffisance cardiaque (grade 3-4)

→ Examen clinique orienté

Grossesse

Vaccins vivants

Immunodéficience

Association traitement systémique non biologique et biologique ?

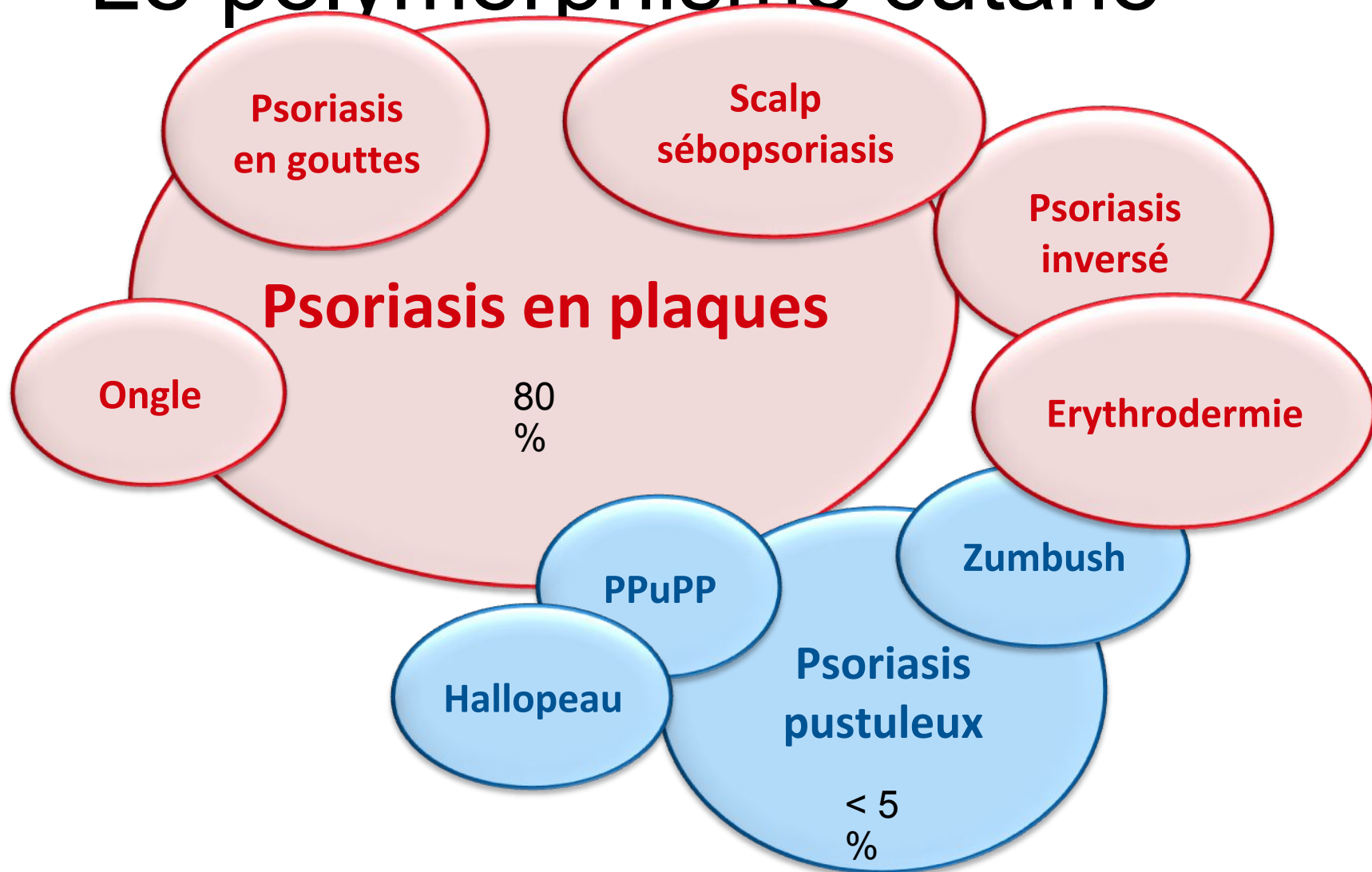
- L'association au MTX réduit l'incidence des anticorps anti-infliximab au cours de la PR et de la maladie de Crohn ^(1, 2)
- Anticorps anti-adalimumab chez 5% des PR, réduisent son efficacité ⁽⁸⁾ L'association adalimumab avec le MTX est donc recommandée dans cette indication.
- L'immunogénicité de l'etanercept ne justifie pas cette association car les Ac anti-etanercept, détectés dans 5% des cas, ne sont pas neutralisants ⁽⁹⁾
- Synergie MTX-infliximab et MTX-etanercept chez les malades atteints de PR et arthrite juvénile.
- Synergie dans les atteintes cutanées du psoriasis ?

Intérêt des traitements pour le rhumatologue et
pour le dermatologue du MTX, des anti-TNF,
des anti-IL23, des anti-IL17...
Stratégie thérapeutique du psoriasis cutané et
articulaire

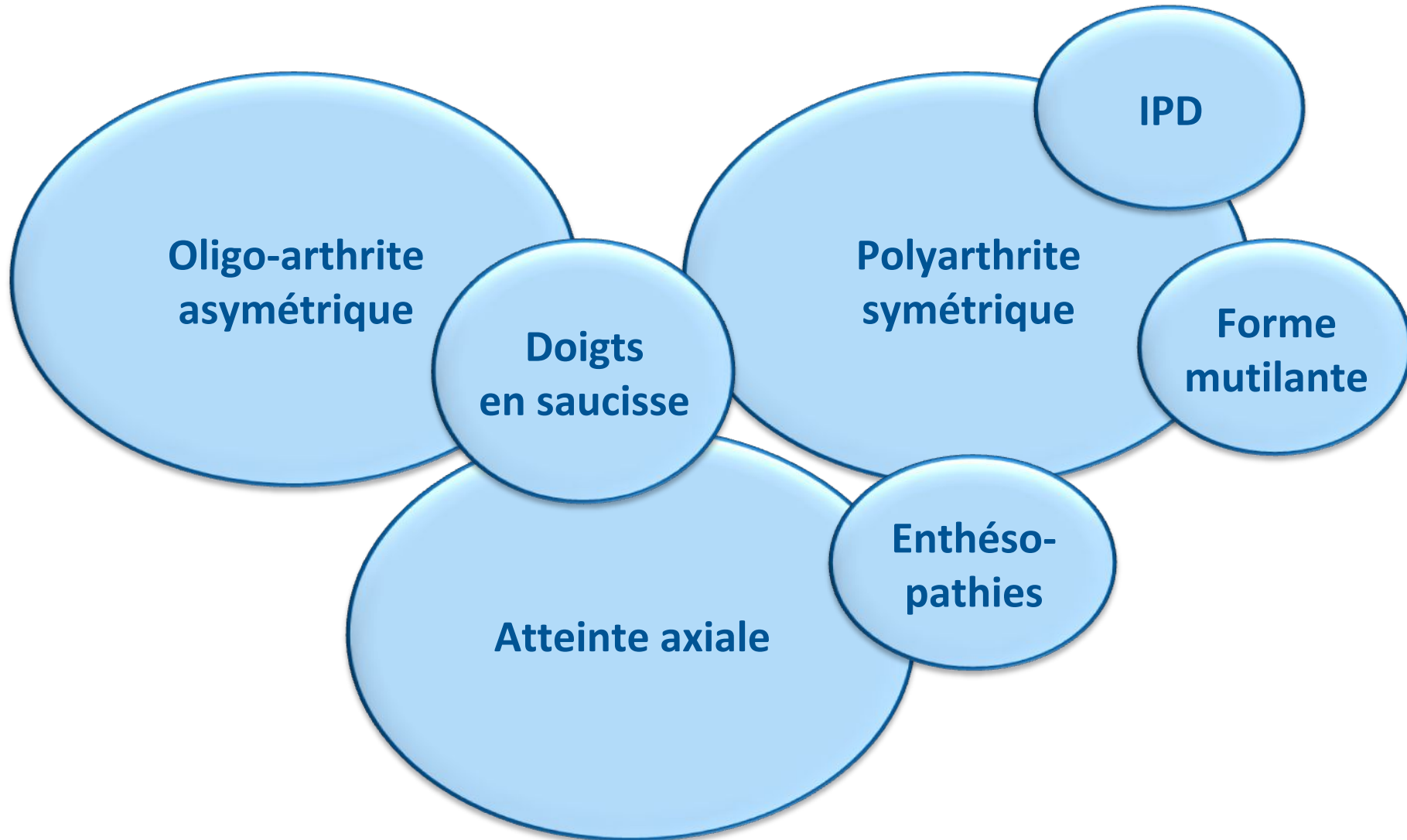
Vincent Descamps
Hôpital Bichat, Paris

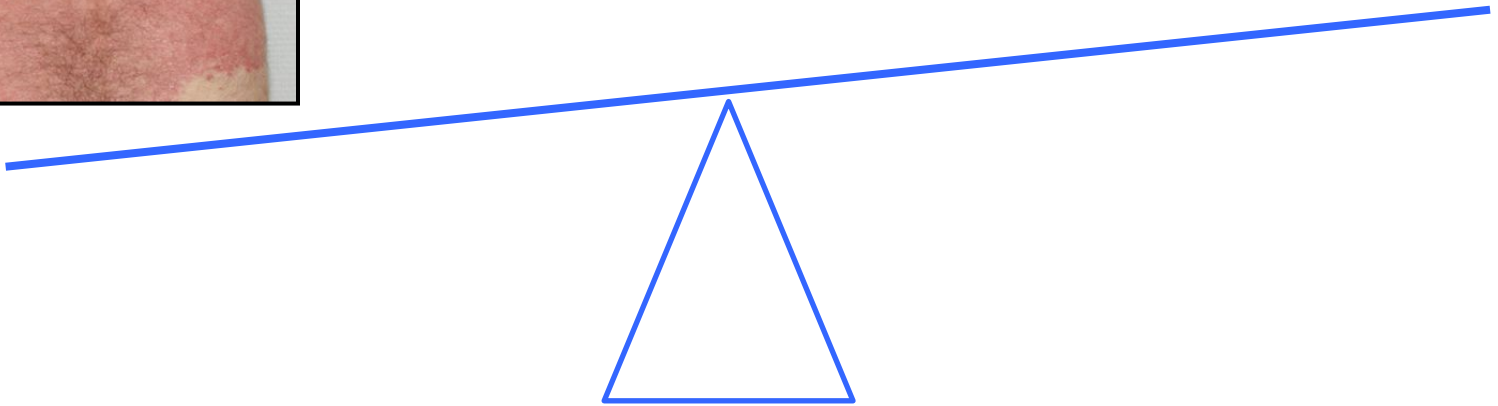
Thierry Schaefferbeke
Hôpital Pellegrin, Bordeaux

Le polymorphisme cutané



Le polymorphisme articulaire





Quand et comment traiter les
différentes formes de rhumatisme
psoriasique ?

Rh Pso : Objectifs du Traitement pour le rhumatologue

- Soulager les symptômes douloureux et l'inflammation
- Maintenir la mobilité articulaire
- Prévenir la progression de la maladie :
 - atteintes tissulaires
 - lésions osseuses

1. Clegg DO, et al. *Arthritis Rheum.* 1996;39:2013-2020
2. Wilkins RF, et al. *Arthritis Rheum* 1984;27:376-381
3. Spadaro A. *Clin Exp Rheumatol* 1995;13:589-593

AINS

- Efficaces dans 85 % des cas

Wright et Moll, 1976

- Pas de spécificité de classe
- Effets secondaires idem à PR
- Pso. pustuleux : CI Salicylés

Corticothérapie générale

- Déconseillée par les dermatologues : risque d'aggravation du pso à l'arrêt
- Dans les formes mal contrôlées par les autres Traitements
 - Prednisone < 10 mg/jour
 - Bolus

Les csDMARDs

Salazopyrine

Quelques études contrôlées positives

- Farr (Br J Rheumatol. 1990;29,1:46-9)
 - 30 patients RP
 - Amélioration du score d'arthrites (forme polyarticulaire)
- Clegg (Arthritis Rheum. 1999;42,11:2325-9)
 - 619 SpA dont 221 RP x 9 mois
 - Amélioration du score d'arthrites (forme polyarticulaire)
- Combe (Br J Rheumatol. 1996 Jul;35,7:664-8)
 - 120 RP x 6 mois
 - Amélioration uniquement sur la douleur

Effet modeste mais significatif

Parfois effet favorable dermato. aux doses 3 g/j

Méthotrexate

- le traitement de référence des rhumatologues... et efficace sur l'atteinte dermatologique
- Mais... aucune démonstration dans la littérature :
 - 1 étude en 1964 : 21 patients MTX IV posologie très élevée
 - 1 étude en 1984 : 37 patients MTX 15 mg/s vs placebo : pas de différence pour les scores articulaires
 - 1 étude observationnelle : efficacité et taux de maintien du MTX comparables dans le rhumatisme pso et la PR
 - 1 étude contrôlée récente :
 - 109 patients MTX 15 mg/s vs 112 patients placebo
 - Pas de différence significative sur les scores articulaires...

Black RL. JAMA 1964 ; 189 : 743-7

Willkens RF. Arthritis Rheum 1984 ; 27 : 376-81

Lie E. Ann Rheum Dis 2010 ; 69 : 671-6

Kingsley GH. ACR 2010 : 644

Tolérance hépatique du méthotrexate :

- Cohorte de 518 patients traités par MTX pour différentes pathologies inflammatoires :
 - PR (n = 149, 28,8%)
 - Crohn (n = 124, 23,9%)
 - Psoriasis (n = 111, 21,4%)
 - Autres connectivites (n=134, 25,9%)
- Évaluation de la fibrose hépatique / fibroscan et fibrotest
- Recueil des données démographiques, ancienneté de la maladie, posologie du MTX, voie d'administration, dose cumulée...

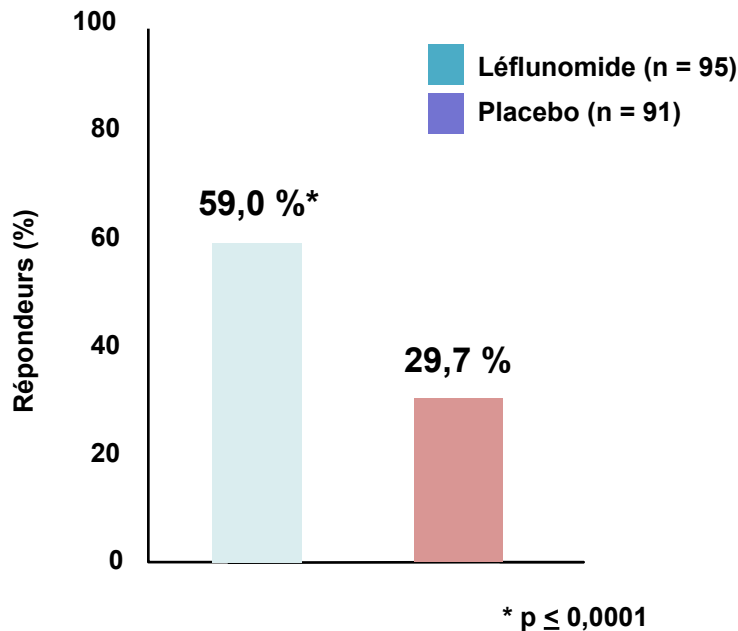
Tolérance hépatique du méthotrexate

- 43 patients (8%) ont un test (fibroscan ou fibrotest) suggérant une fibrose hépatique
- En analyse multivariée, fibrose associée à :
 - Syndrome métabolique (NASH)
 - Psoriasis (fibroscan seulement)
 - Consommation alcoolique élevée (fibrotest)
- Aucune association avec :
 - La posologie hebdomadaire du MTX
 - La dose cumulée de MTX
 - La durée d'exposition au MTX

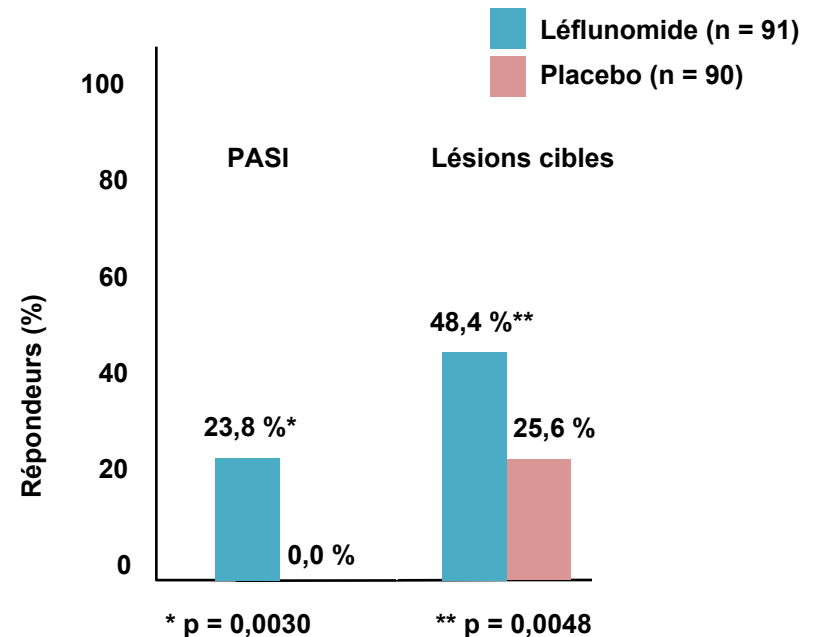
Léflunomide : étude TOPAS

- Essai randomisé, multicentrique, double aveugle, contrôlé vs placebo
- Critère principal : PsARC à 6 mois

PsARC



PASI / lésion cible



La ciclosporine

- Efficace sur dermatose
- Etudes ouvertes faible effectif
(2,5-6 mg/kg/jour) → efficacité articulaire
- Etude contrôlée CsA (3,5 mg/kg/j) VS MTX
 - (7,5 mg/sem) 35 RP 1 an
 - Efficacité articulaire : CsA = MTX
 - Effets secondaires : CsA > MTX

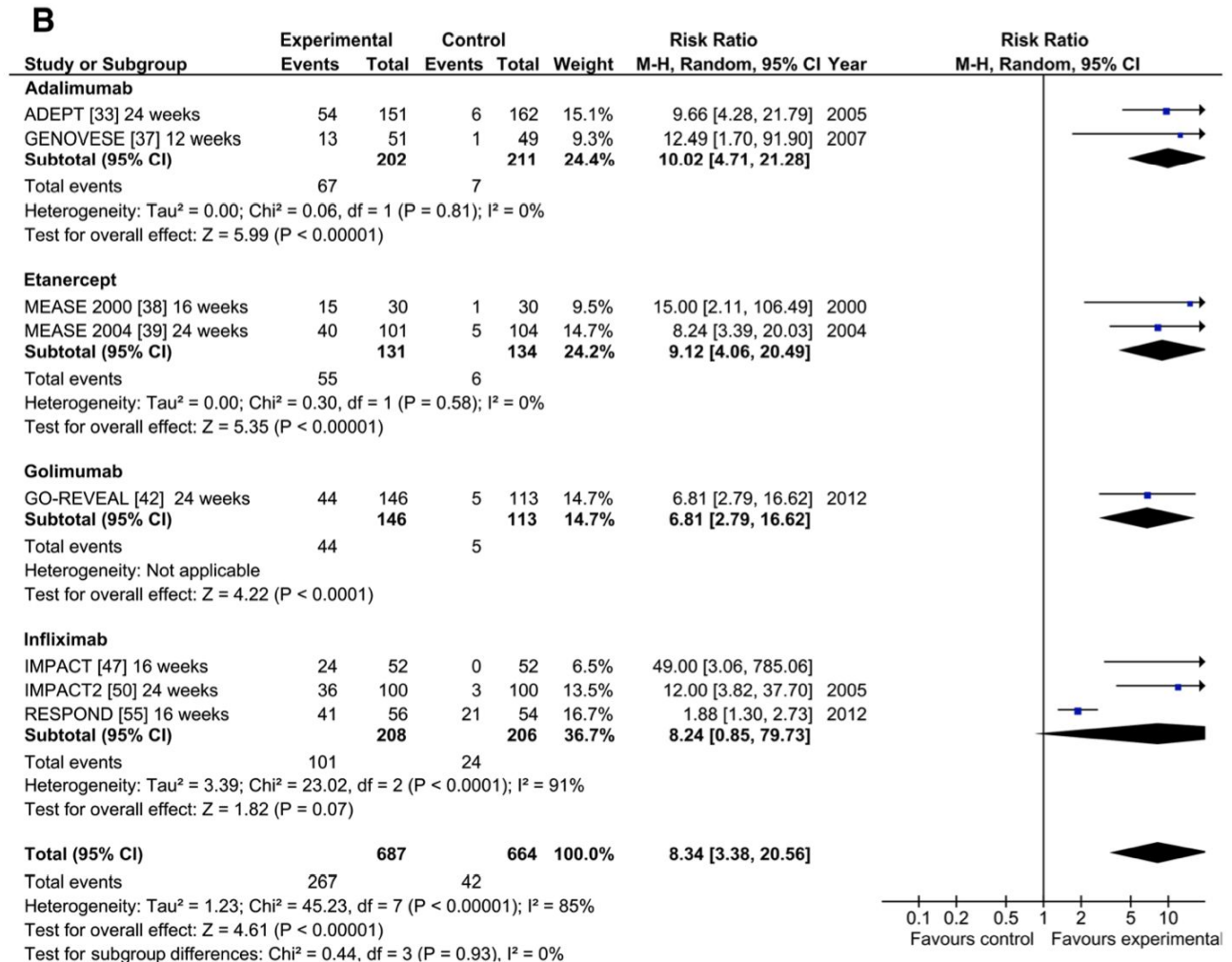
Spadaro, 1995

Les DMARDs biologiques

Les anti-TNF

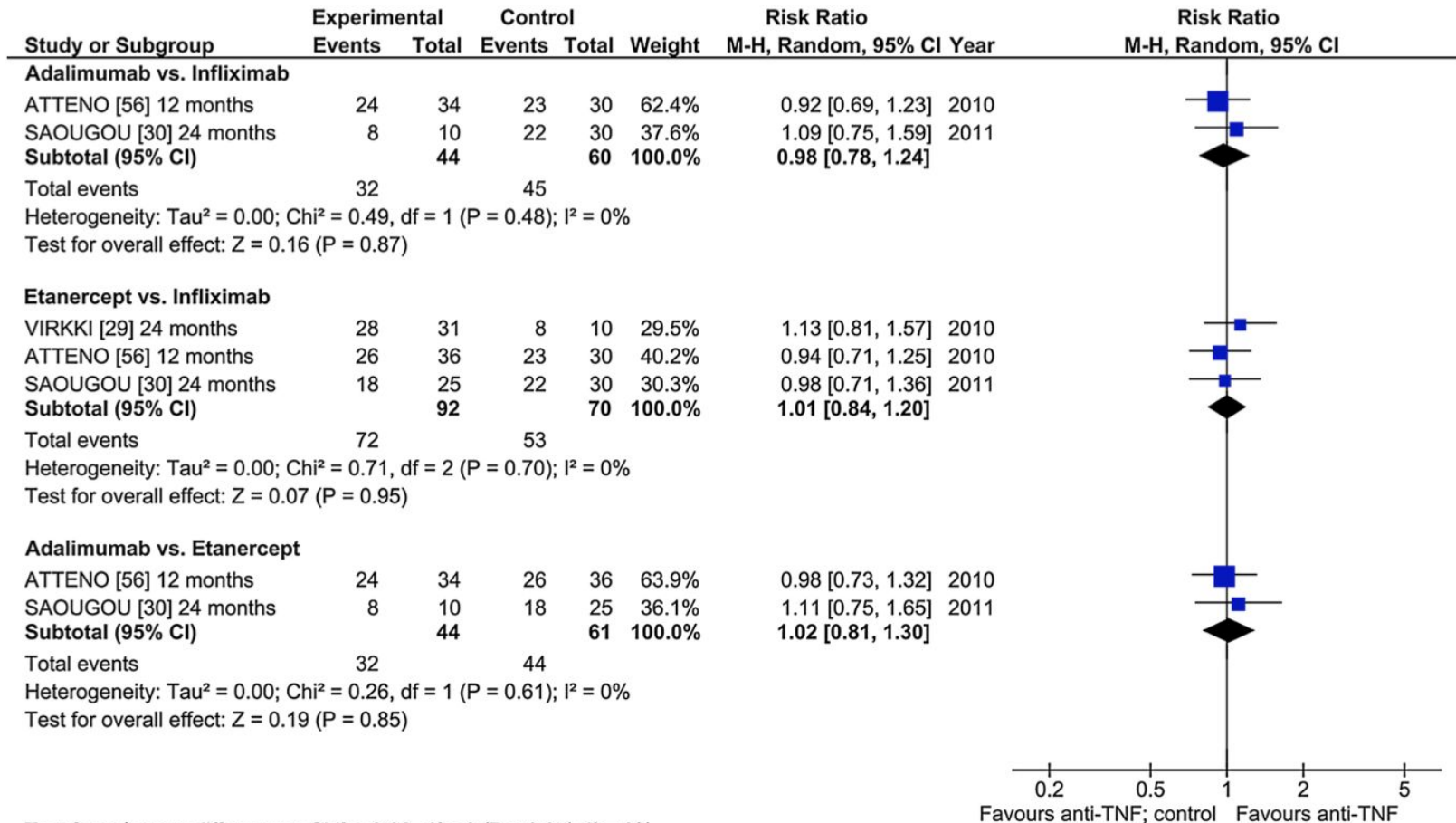
Méta-analyse de l'impact des anti-TNF sur le Rh Pso

ACR
50



Méta-analyse de l'impact des anti-TNF sur le Rh Pso

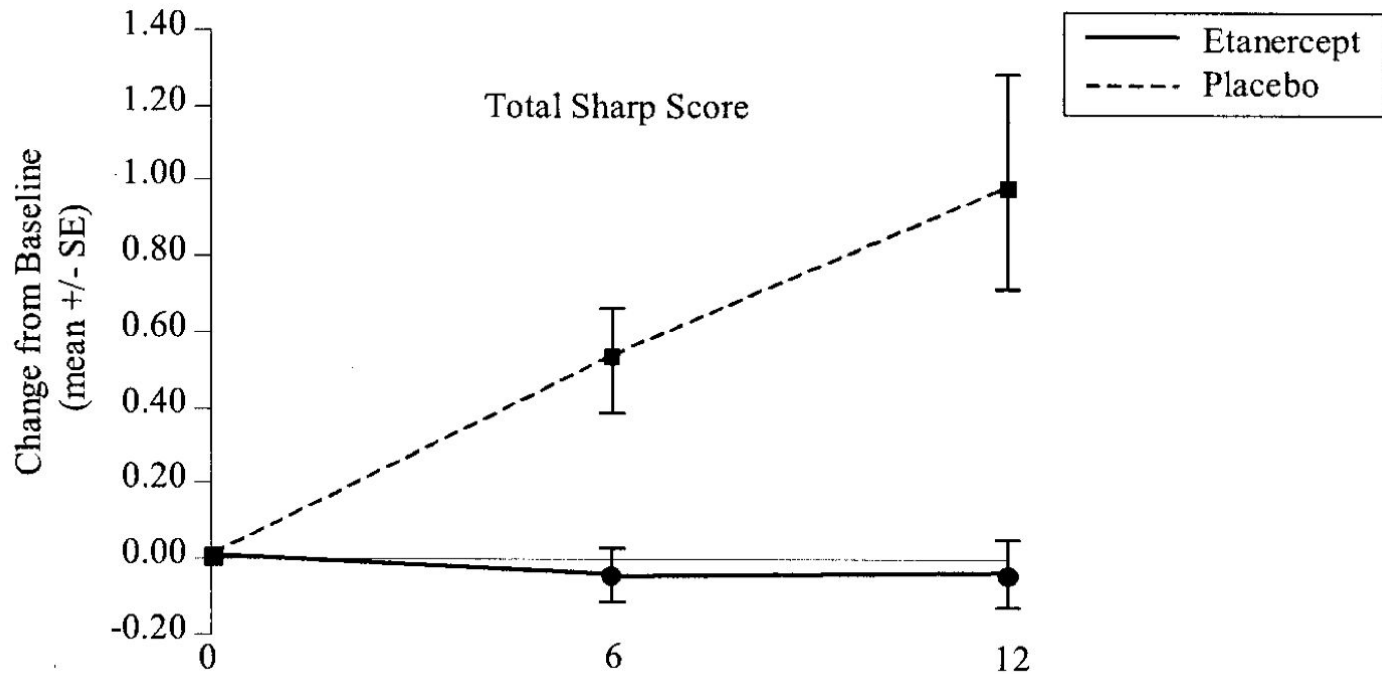
Comparaison indirecte des anti-TNF 2 à 2



Etanercept : résultats structuraux

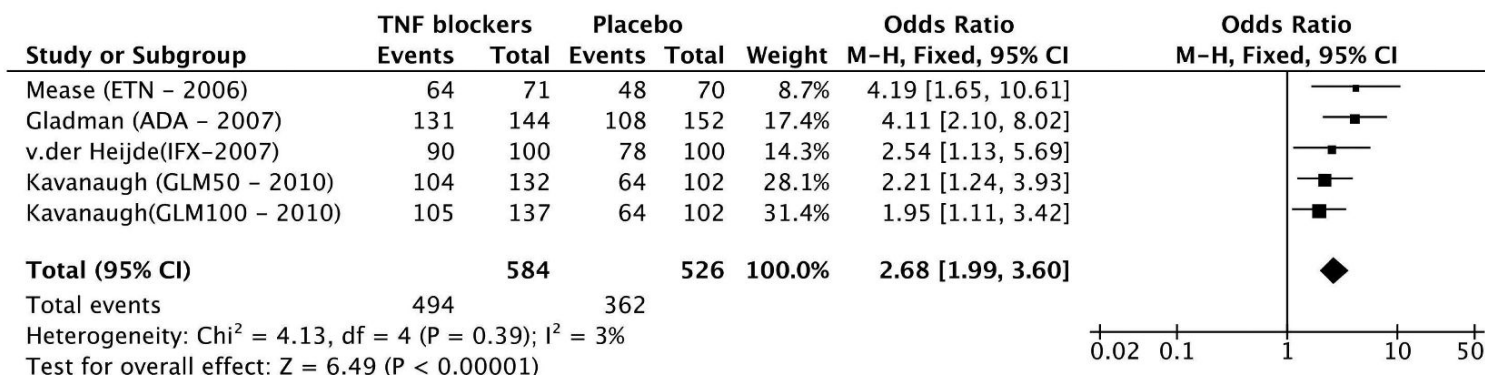
Évolution du score radiologique de Sharp :

Radiographies mains et poignets à J0, M6, M12

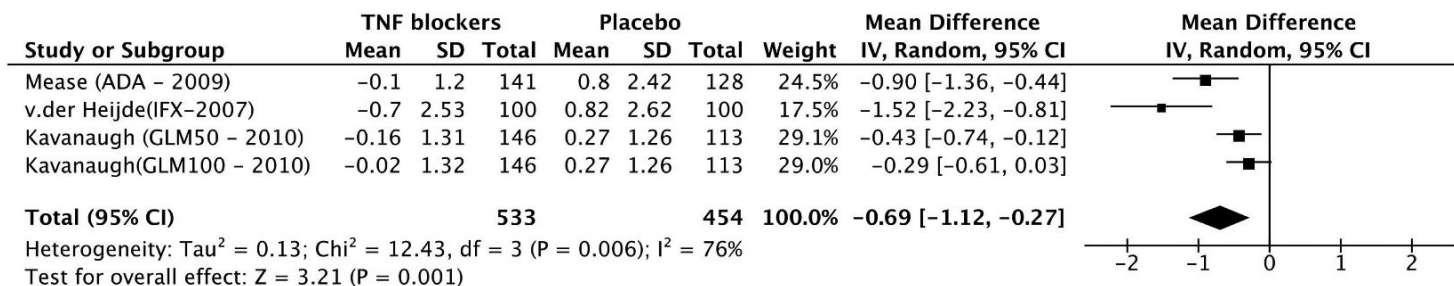


Méta-analyse de l'impact des anti-TNF sur la progression radiologique dans le Rh Pso

% patients non progressseurs à S24

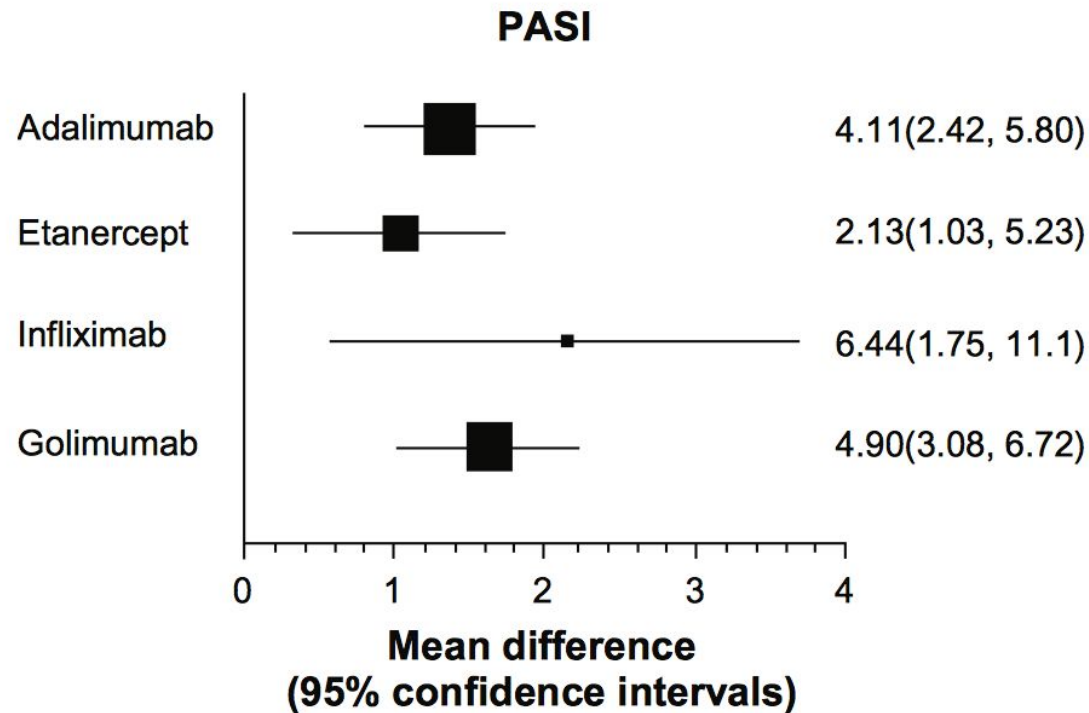


Réduction de progression du score de Sharp



Impact des anti-TNF sur l'atteinte cutanée du Rh Pso

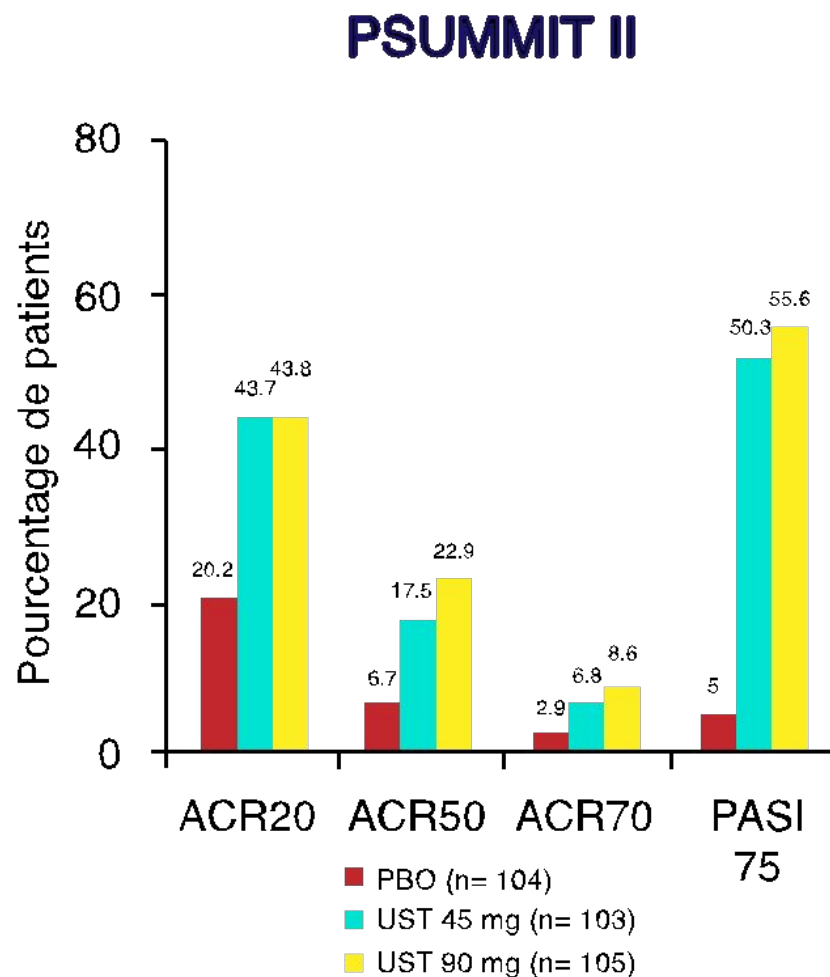
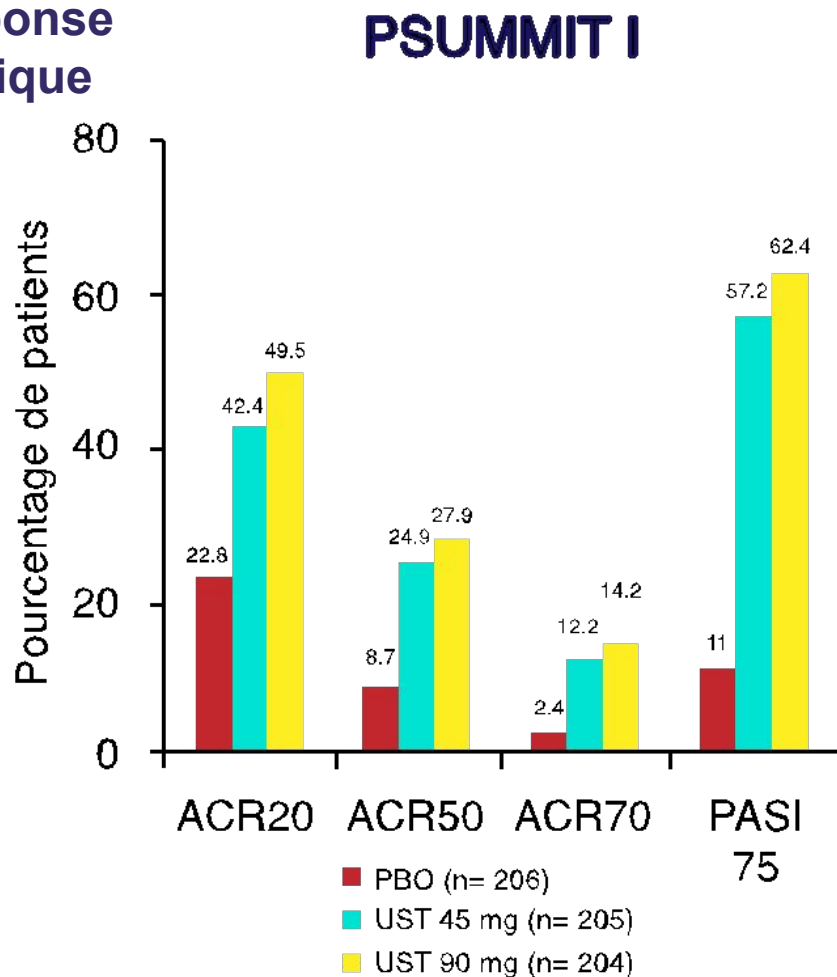
- Méta-analyse des essais cliniques



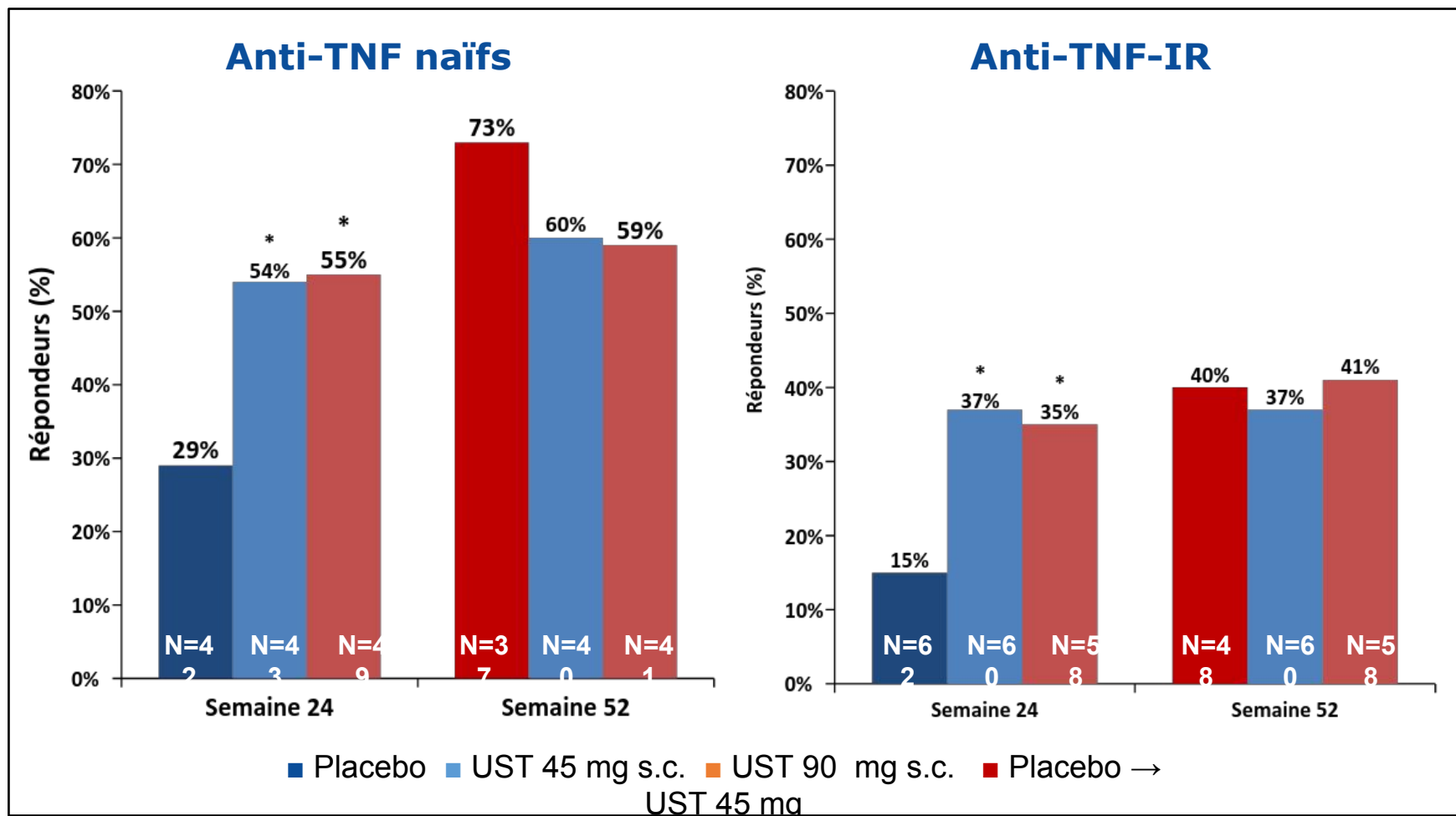
L'anti-IL12-IL23

Ustekinumab (Stelara) : Données regroupées des essais de phase III PSUMMIT 1 (échec MTX) et PSUMMIT 2 (échec MTX +/- antiTNF)

Essais phase
III
Réponse
clinique



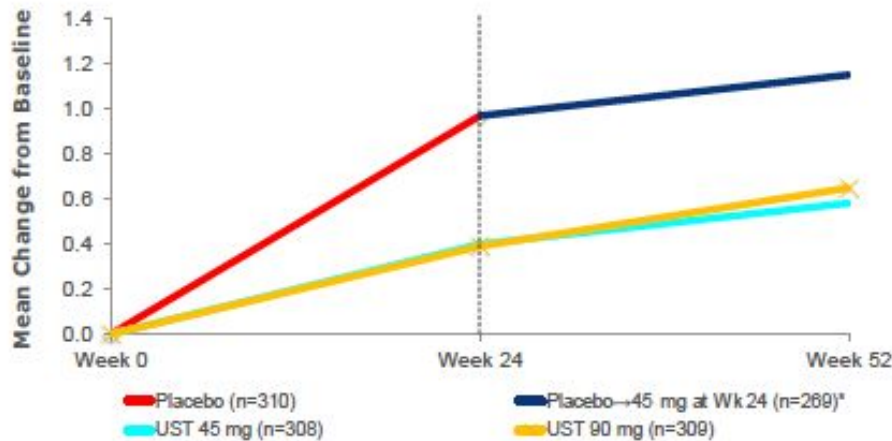
Ps Summit 2 : Ustéki Rh Pso chez les patients naïfs d'anti-TNFs et chez les anti-TNF-IR à 6 mois et 1 an



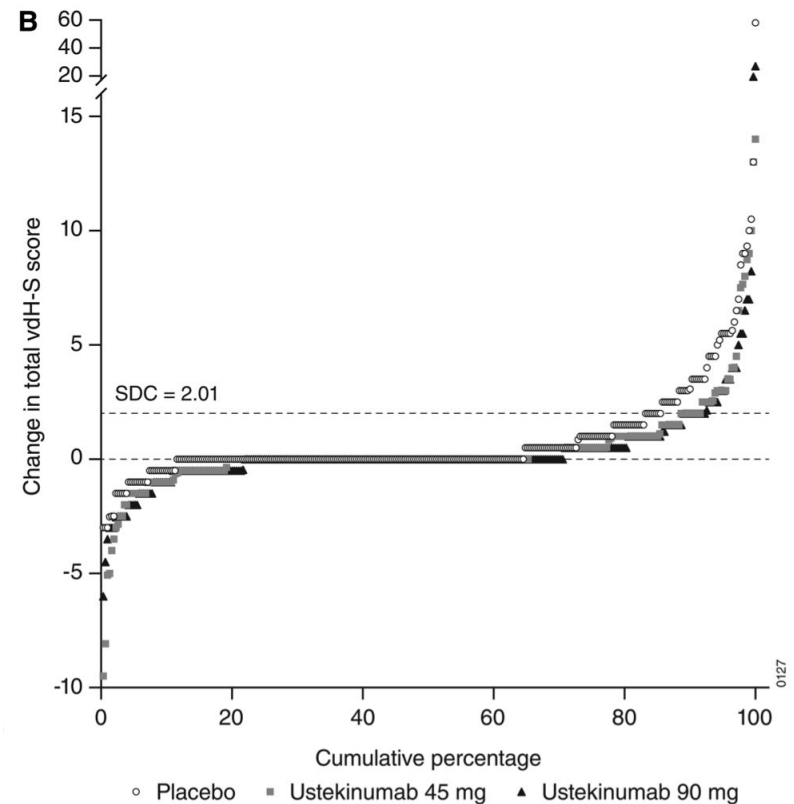
* $p < 0.001$ vs. PBO. Valeurs manquantes imputées en non-réponse (NRI) jusqu'à la semaine 52.

Impact de l'ustékinumab sur la progression radiologique

Données cumulées PSUMMIT-1 et PSUMMIT-2



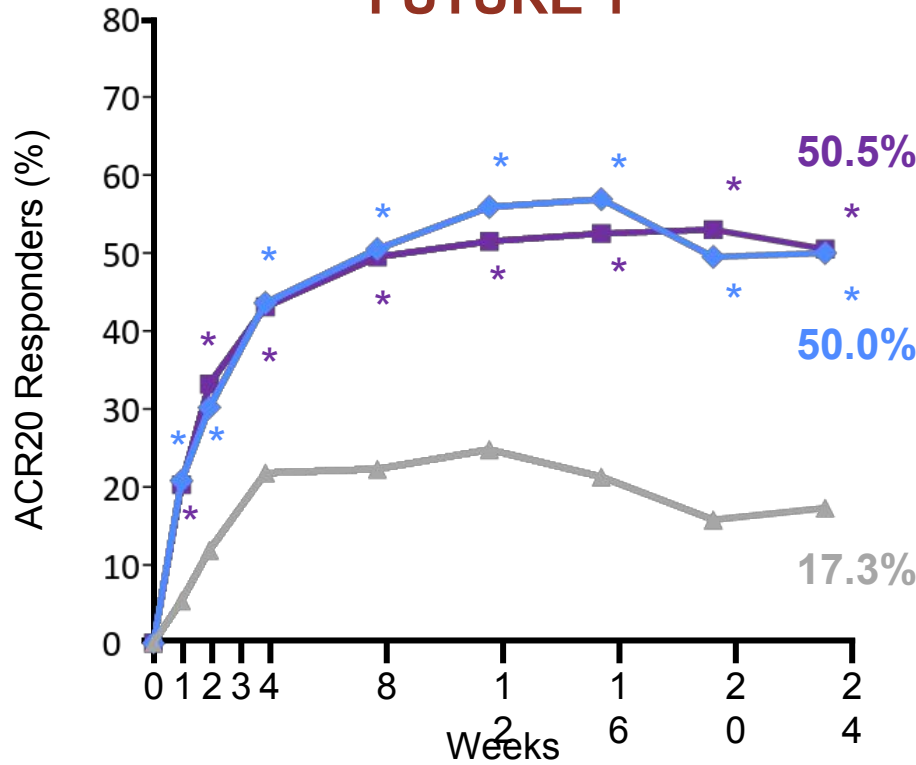
*Patients who did not receive UST are excluded



L'anti-IL17

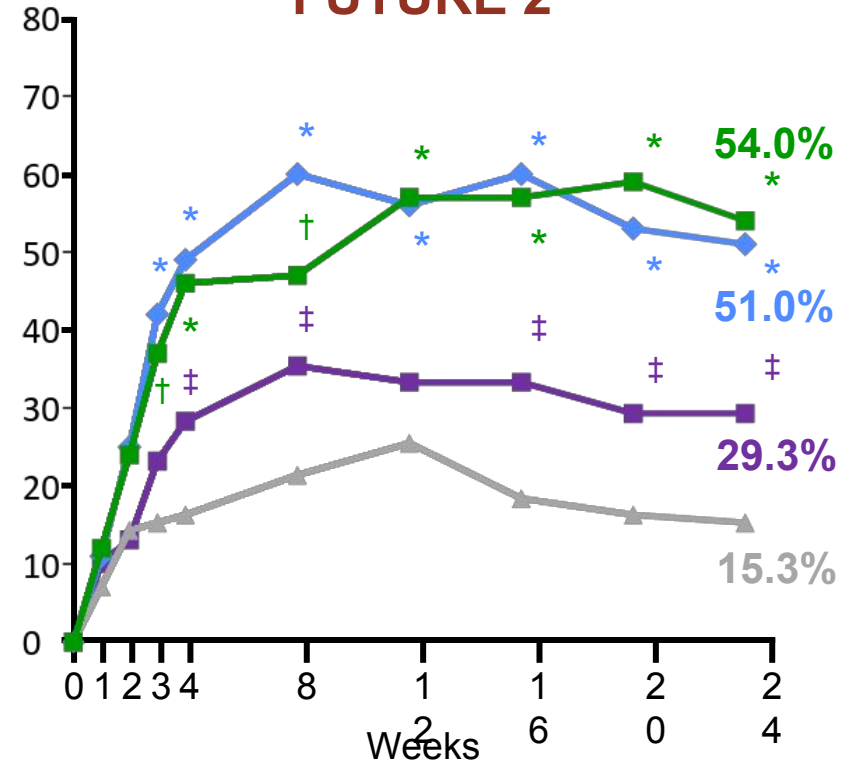
Efficacité du secukinumab dans l'atteinte articulaire du Rh Pso (ACR20 : critère primaire)

FUTURE 1



◆ Secukinumab 10 mg/kg i.v. 150 mg s.c. (n = 202)
 ■ Secukinumab 10 mg/kg i.v. 75 mg s.c. (n = 202)
 ▲ Placebo (n = 202)

FUTURE 2



■ Secukinumab 300 mg s.c. (n = 100)
 ◆ Secukinumab 150 mg s.c. (n = 100)
 ■ Secukinumab 75 mg s.c. (n = 99)
 ▲ Placebo (n = 98)

* $P < 0.0001$; † $P < 0.001$; ‡ $P < 0.01$; § $P < 0.05$ vs. placebo (P -values at Week 24 adjusted for multiplicity).
 Missing values imputed as nonresponse (nonresponder imputation).
 Mease P, et al *Arthritis Rheum.* 2014;66(Suppl):S423:Abstract 923
 McInnes IB, et al. ACR 2014 Late-breaker presentation L1

FUTURE 2 : critères ACR 20, 50 et 70

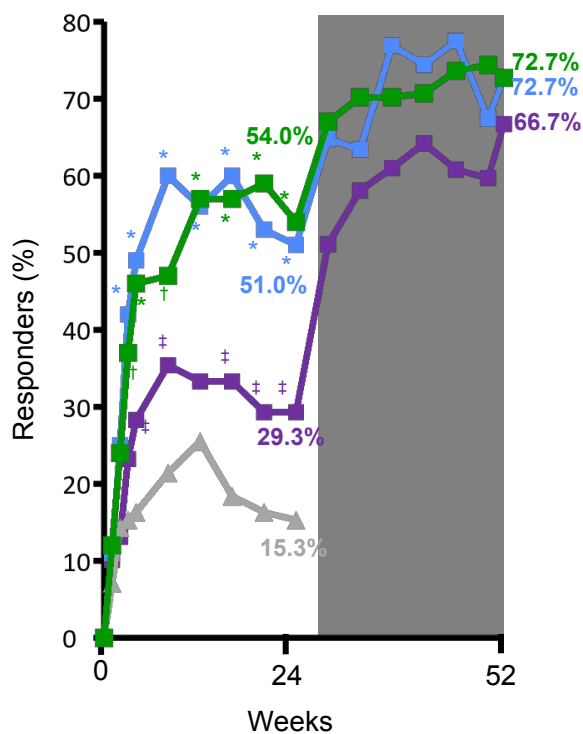
■ Secukinumab 300 mg s.c.
(n = 100)

■ Secukinumab 150 mg s.c.
(n = 100)

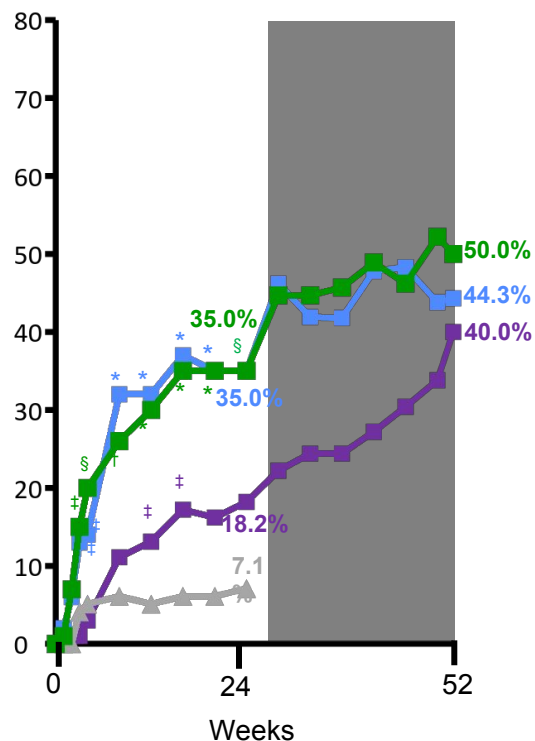
■ Secukinumab 75 mg s.c.
(n = 99)

▲ Placebo
(n = 98)

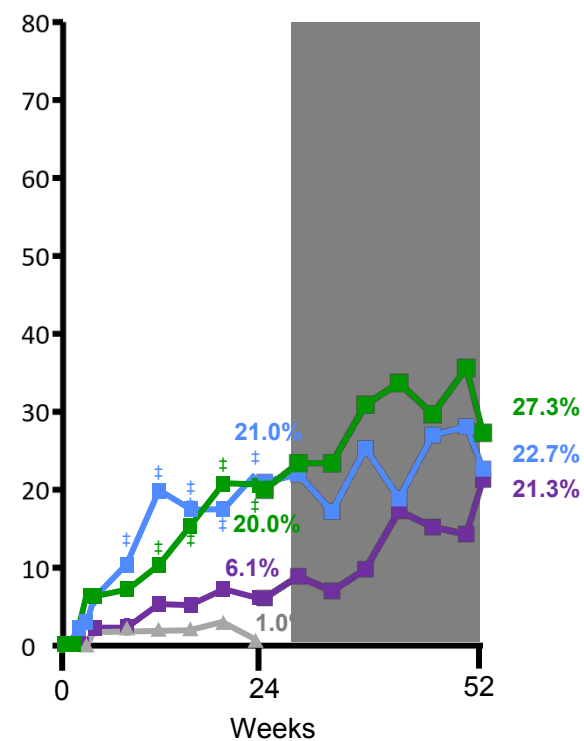
ACR20



ACR50

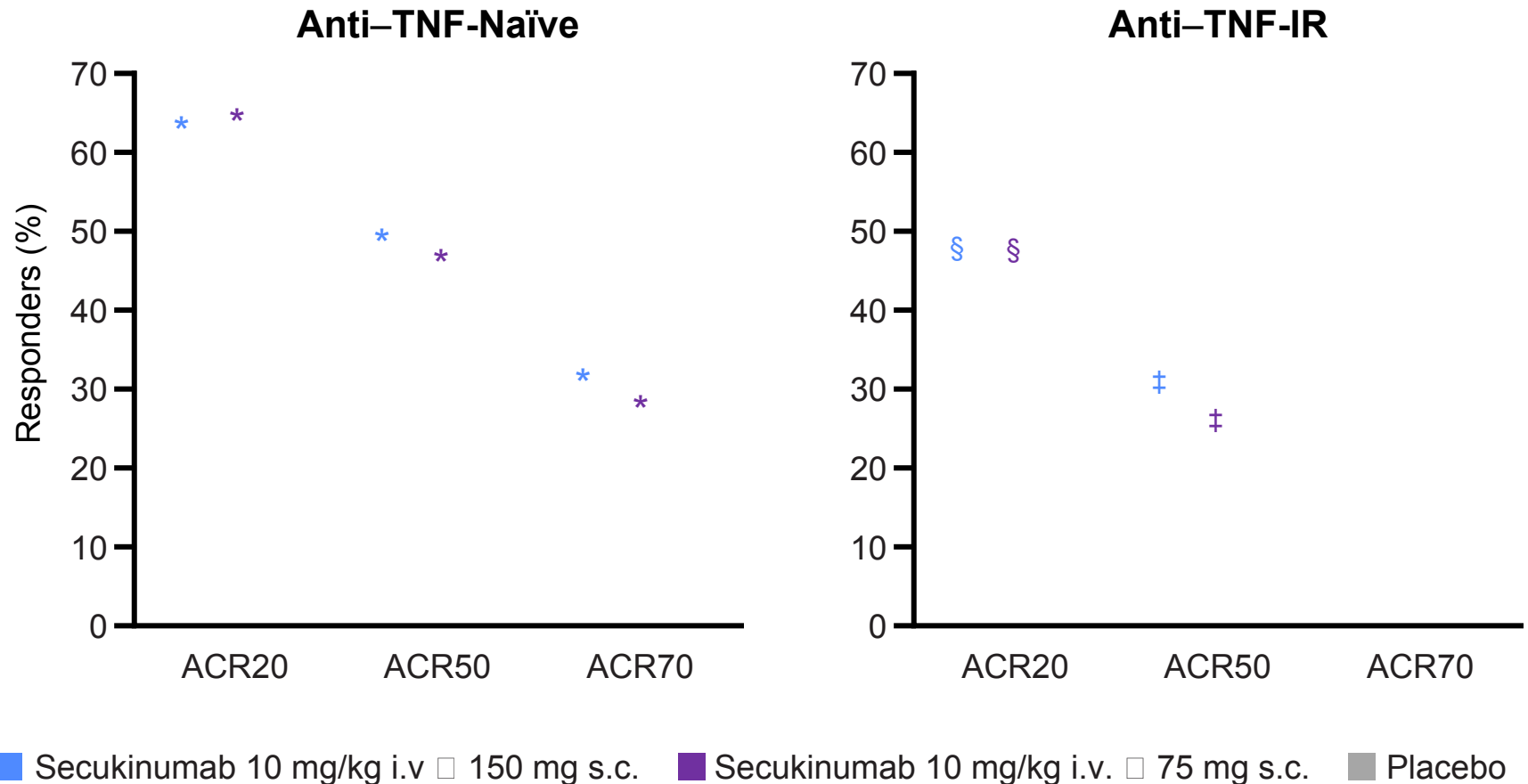


ACR70



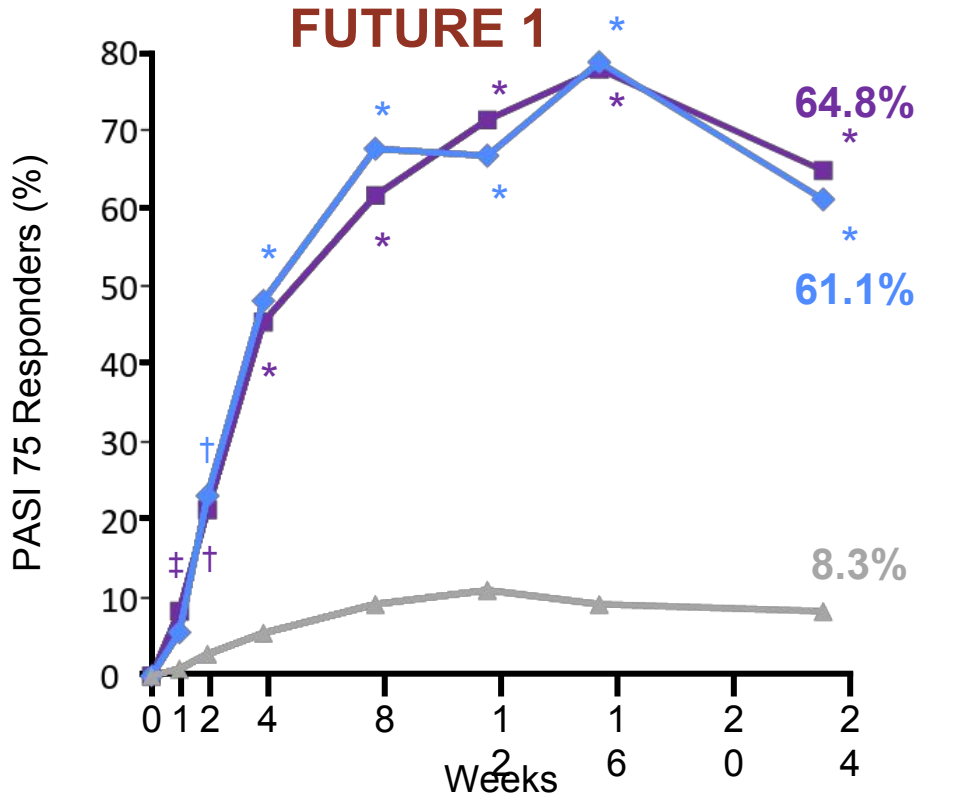
* $P < 0.0001$; † $P < 0.001$; § $P < 0.01$; ‡ $P < 0.05$ vs. placebo (ACR20 and ACR50 P -values at Week 24 adjusted for multiplicity of testing); n, number randomized; missing values were imputed as nonresponse (nonresponder imputation) up to Week 24. Observed data from Week 28–52 (grey box). Novartis data on file 2015

Efficacité du secukinumab sur l'atteinte articulaire chez les patients naïfs et en échec d'anti-TNF

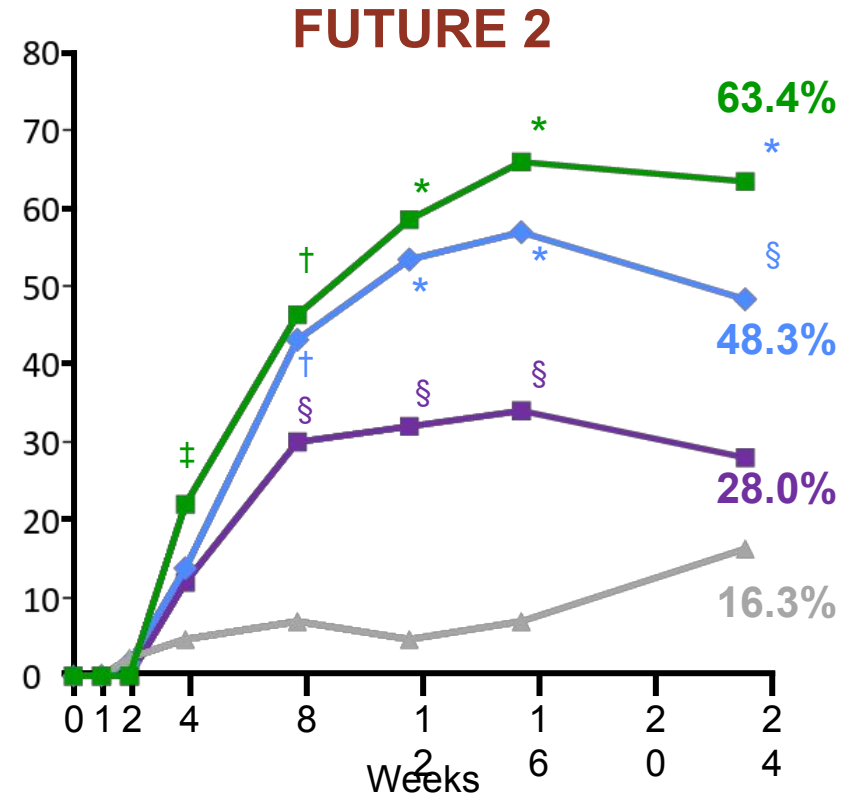


* $P < 0.0001$, § $P < 0.01$; † $P < 0.05$ vs. placebo. Missing values were imputed as nonresponse (nonresponder imputation).
Statistical analysis of ACR70 response in the anti-TNF-IR subjects not performed due to lack of responders in placebo arm.
Mease P, et al *Arthritis Rheum.* 2014;66(Suppl):S423:Abstract 923

Efficacité du secukinumab sur l'atteinte cutanée du Rh Pso



- ◆◆ Secukinumab 10 mg/kg i.v. □ 150 mg s.c. (n = 108)
- Secukinumab 10 mg/kg i.v. □ 75 mg s.c. (n = 108)
- ▲▲ Placebo (n = 109)

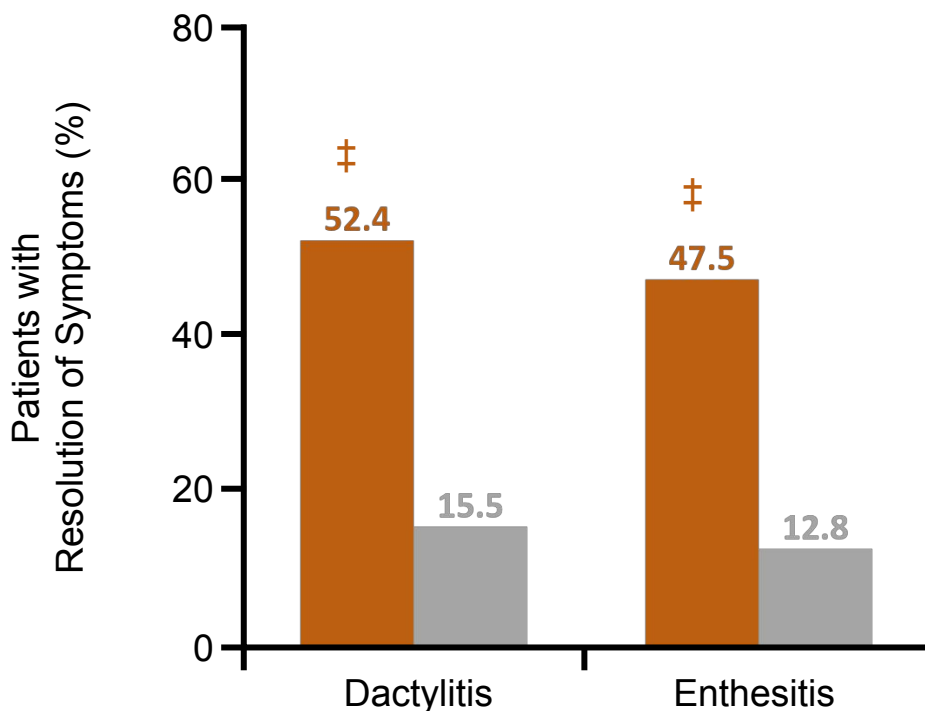


- Secukinumab 300 mg s.c. (n = 41)
- ◆◆ Secukinumab 150 mg s.c. (n = 58)
- Secukinumab 75 mg s.c. (n = 50)
- ▲▲ Placebo (n = 43)

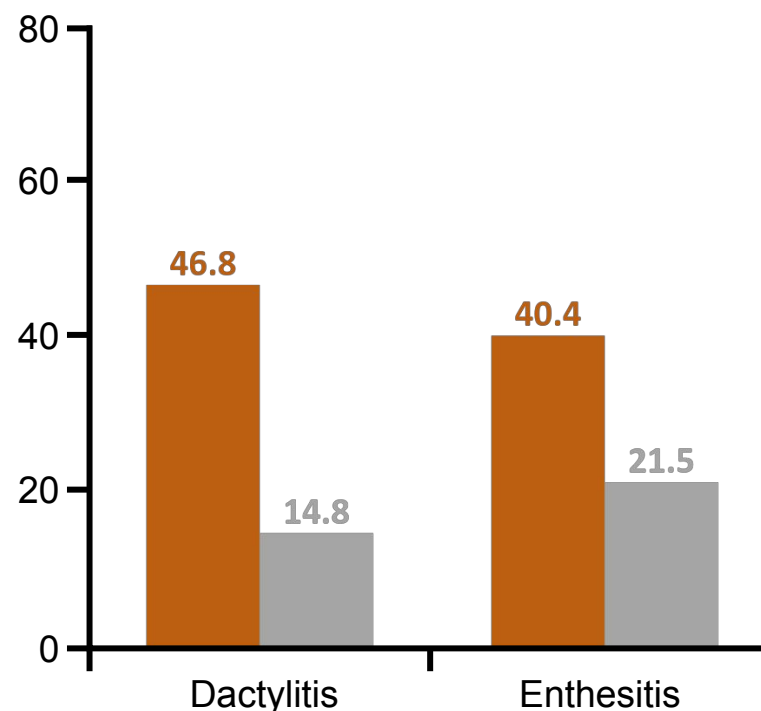
*P < 0.0001; †P < 0.001; §P < 0.01; ‡P < 0.05 vs. placebo (P-values at Week 24 adjusted for multiplicity)
 Data analyzed in patients with ≥3% body surface area affected by psoriasis. Missing values imputed as nonresponse (nonresponder imputation). Mease P, et al *Arthritis Rheum.* 2014;66(Suppl):S423:Abstract 923
 McInnes IB, et al. ACR 2014 Late-breaker presentation L1

Efficacité du secukinumab sur les dactylites et enthésites du Rh Pso

FUTURE 1



FUTURE 2

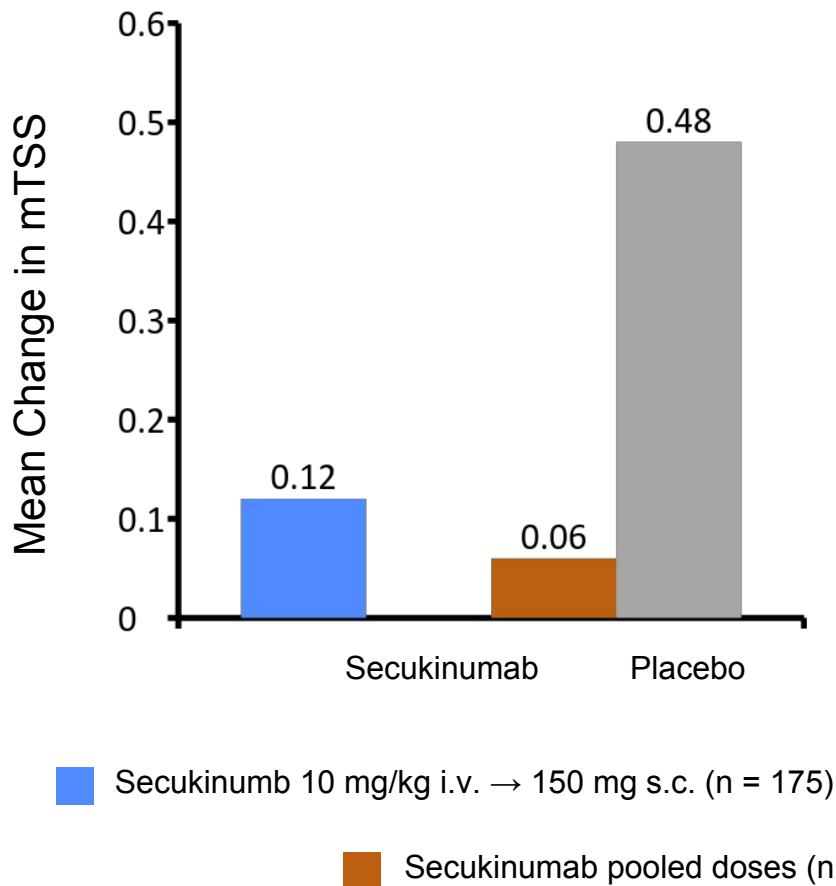


■ Secukinumab pooled doses

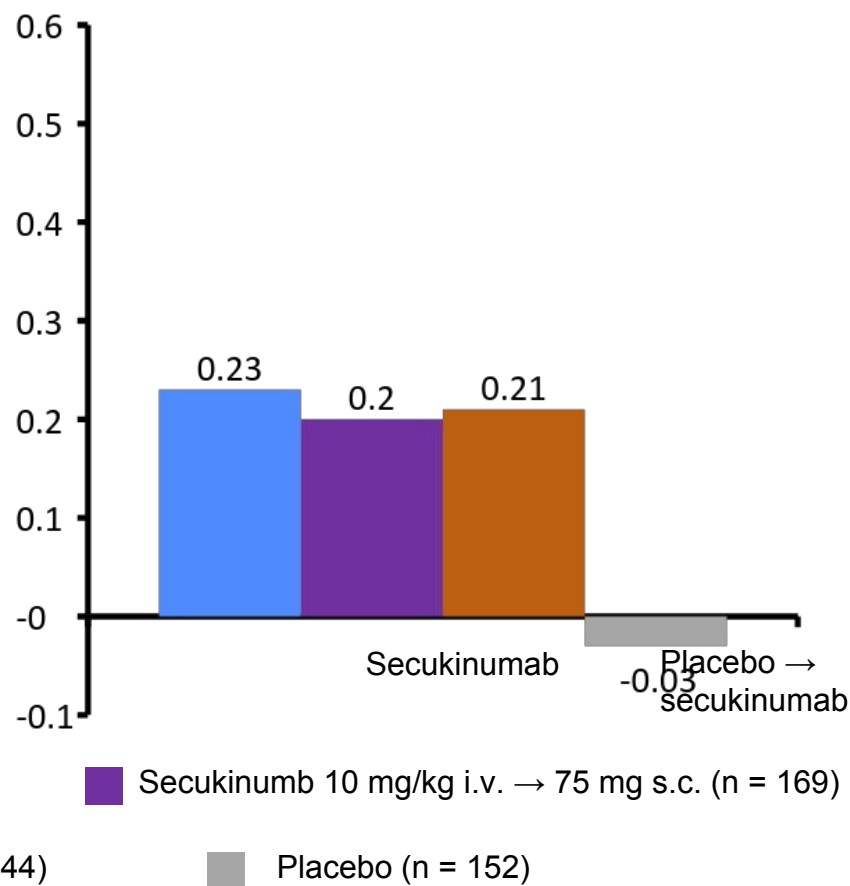
■ Placebo

Efficacité du secukinumab sur l'atteinte structurale du Rh Pso

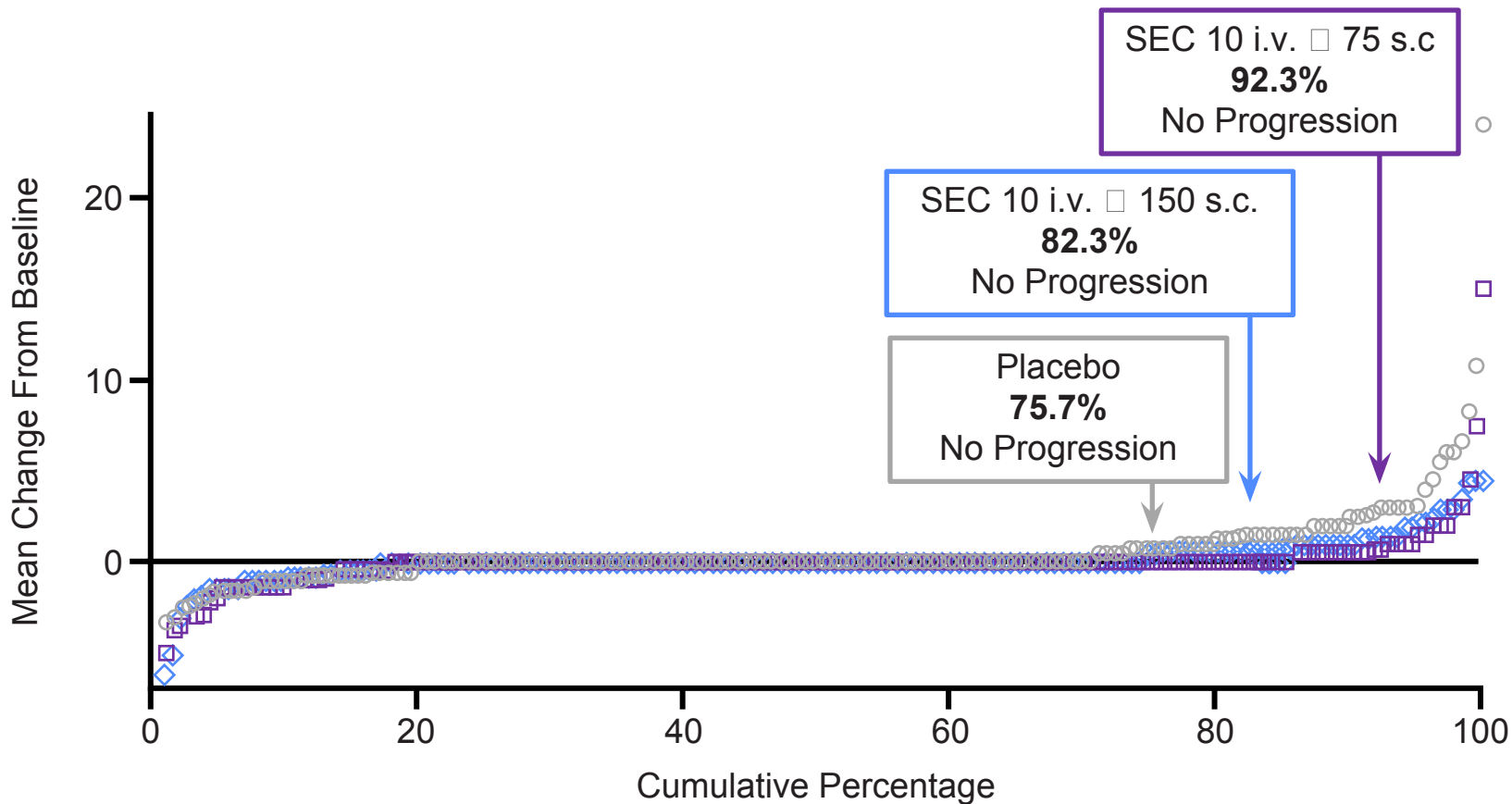
Change from Baseline to Week 24



Change from Week 24 to Week 52



Efficacité du secukinumab sur l'atteinte structurale du Rh Pso



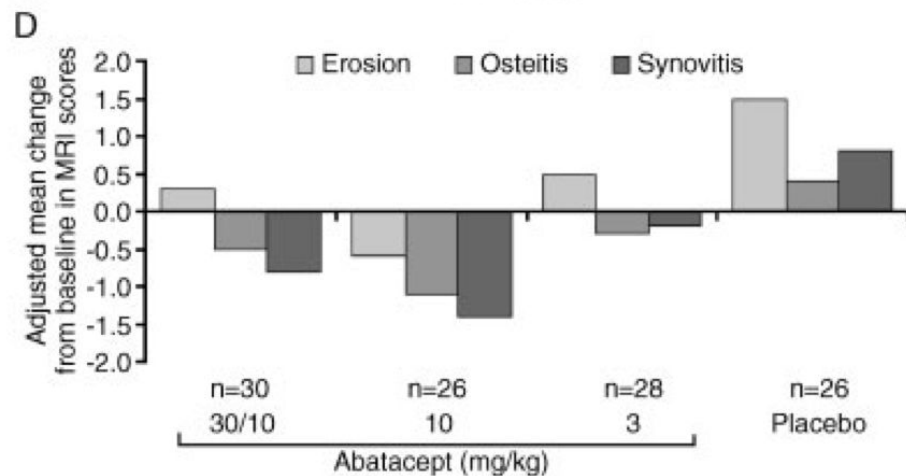
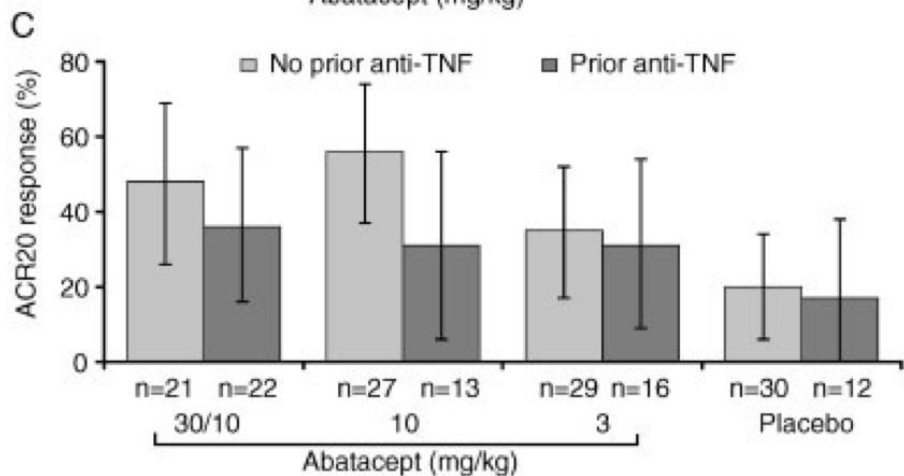
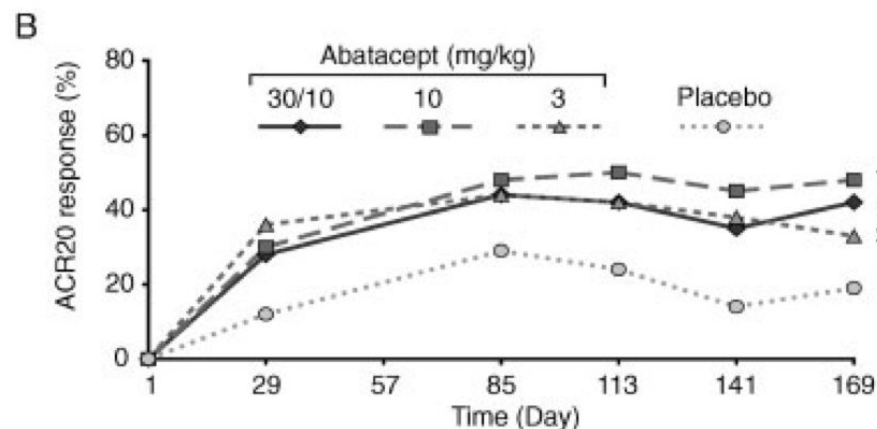
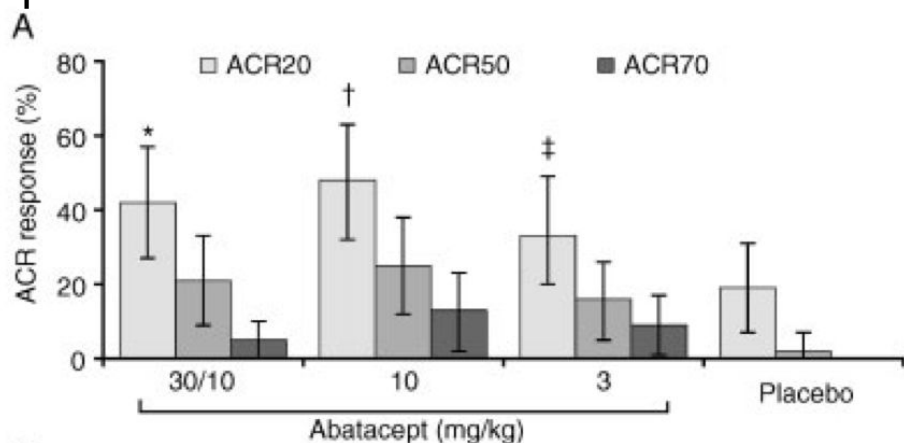
◆ Secukinumab 10 mg/kg i.v. □ 150 mg s.c. □ Secukinumab 10 mg/kg i.v. □ 75 mg s.c. ○ Placebo

L'abatacept

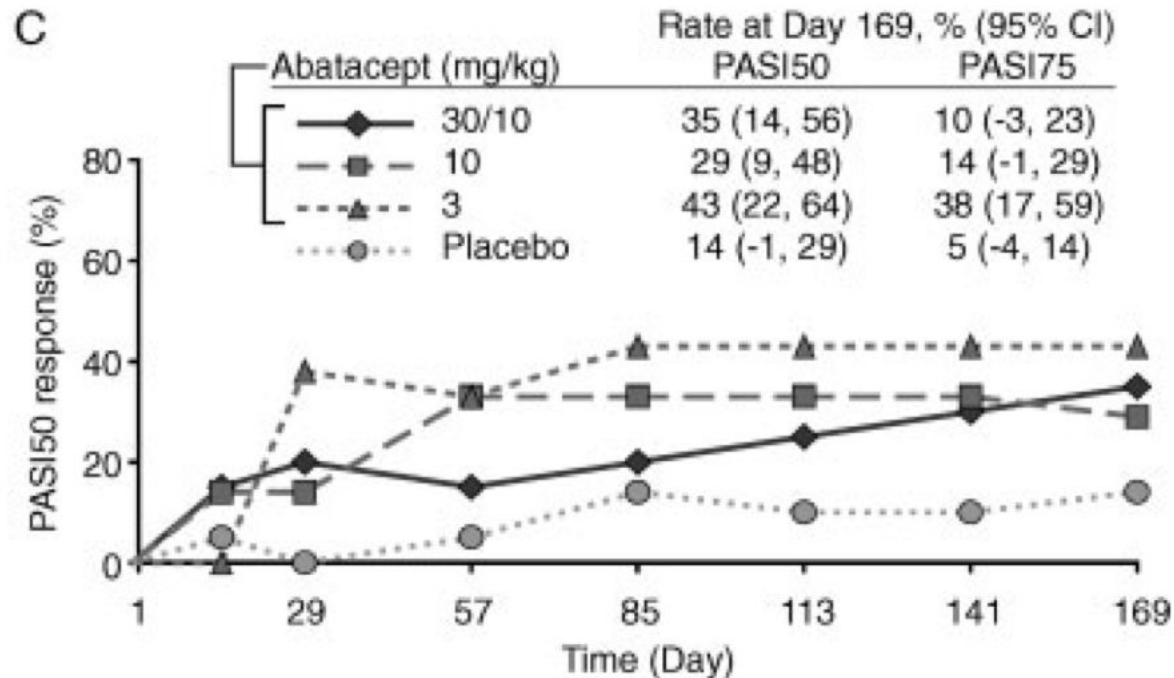
Abatacept dans le Rh Pso

impact artriculaire clinique et structural

170 patients



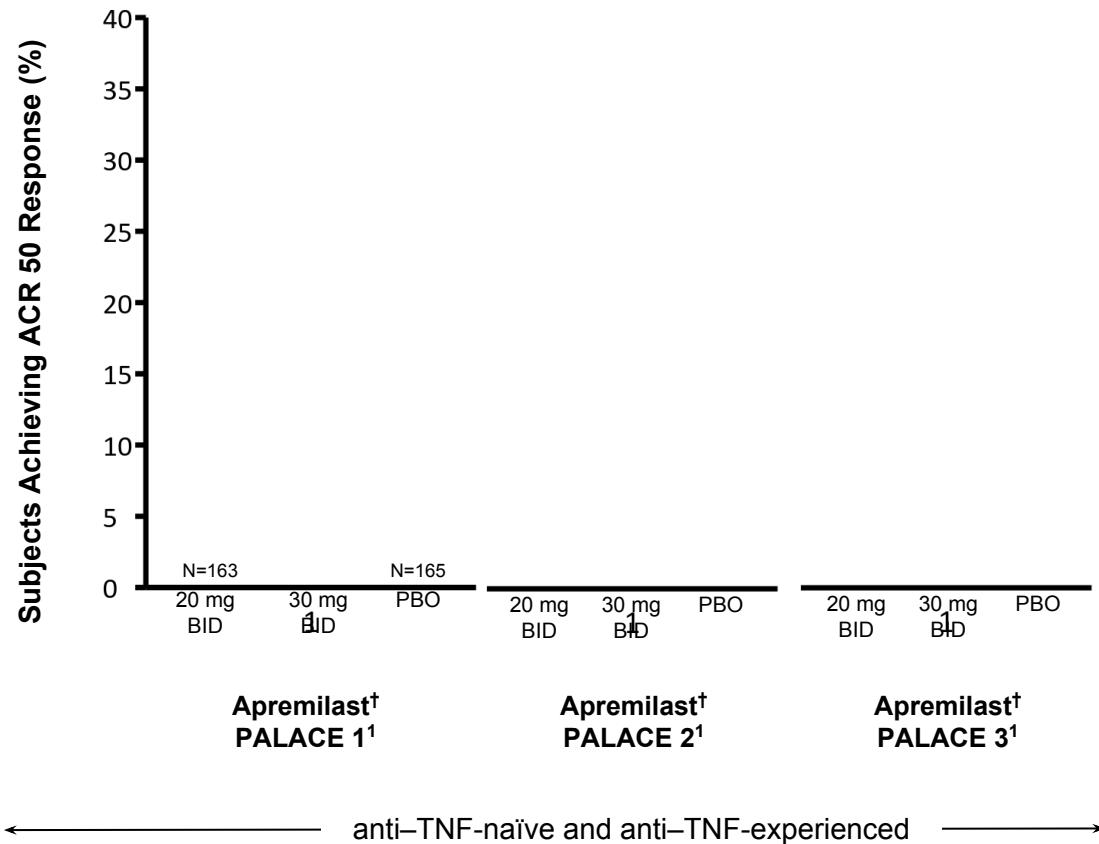
Abatacept dans le Rh Pso



L'apremilast

Effect de l'inhibiteur de la phosphodiesterase 4 (apremilast) sur la réponse ACR 50

Réponse ACR 50 à la semaine 16 sous apremilast



Kavanaugh A, et al. Arthritis Rheum. 2014;66(10 Suppl):S238–9. ACR abstract 548

Messa D, et al. Arthritis Rheum. 2014;66(Suppl):S422. Abstract 052

**Quelle stratégie thérapeutique
?**

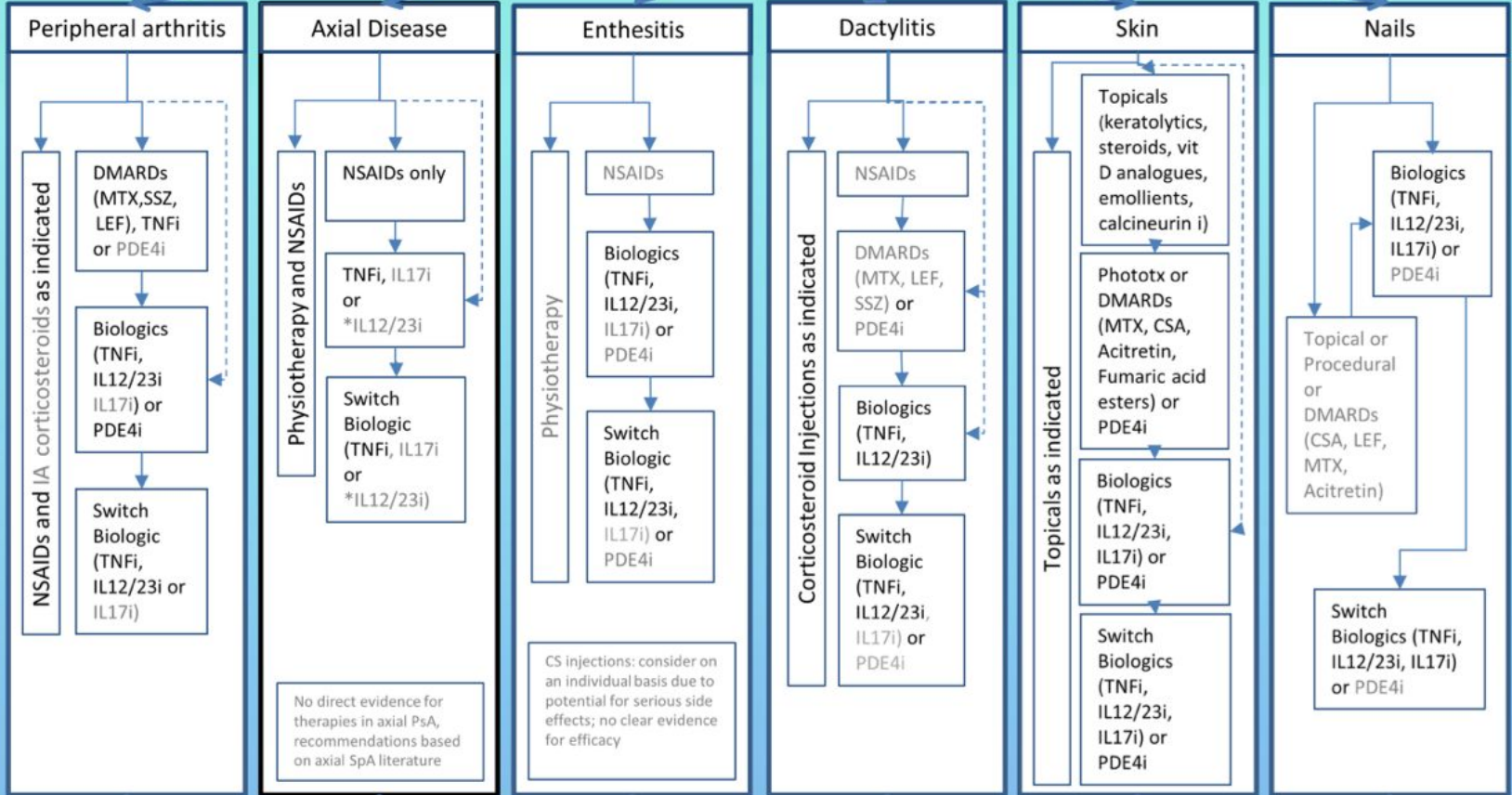
Ce qui a été montré dans la littérature

Treatment	Peripheral arthritis	Sacroiliitis and spinal disease	Enthesitis	Dactylitis	Nail involvement	Skin psoriasis
<i>TNF inhibitors</i>						
ADALIMUMAB	YES (*1a)				YES (*1a)	YES (*1a)
ETANERCEPT	YES (*1a)	YES (*1a)	YES (*1a)	YES (*1a)	YES (*1a)	YES (*1a)
CERTOLIZUMAB	YES (*1a)	YES (*1a)	YES (*1a)	YES (*1a)	YES (*1a)	YES (*1a)
GOLIMUMAB	YES (*1a)	YES (*1a)	YES (*1a)	YES (*1a)	YES (*1a)	YES (*1a)
INFLIXIMAB	YES (*1a)	YES (*1a)	YES (*1a)	YES (*1a)	YES (*1a)	YES (*1a)
<i>T cell modulators</i>						
ABATACEPT	YES (*1b)	NO (*1b)-study in AS				YES (*1b)
<i>Phosphodiesterase 4 Inhibitors</i>						
APREMILAST	YES (*1a)		YES (*1b)	YES (*1b)	YES (*1b)	YES (*1a)
<i>IL inhibition</i>						
USTEKINUMAB	YES (*1a)	YES (*1b)	YES (*1b)	YES (*1b)		YES (*1a)
BRODALUMAB	YES (*1b)	YES (*1b)	NO (*1b)	NO (*1b)		
IXEKIZUMAB	Ongoing study		Ongoing study	Ongoing study	Ongoing study	YES (*1a)
SECUKINUMAB	YES (*1a)	YES (*1a)	YES (*1a)	YES (*1a)		
TOCILIZUMAB	YES (*4)	NO (*1b)				YES (pustular psoriasis) (*4)

Traitement du Rhum Pso : Reco GRAPPA 2015

Which domains are involved?

Assess activity, impact and prognostic factors

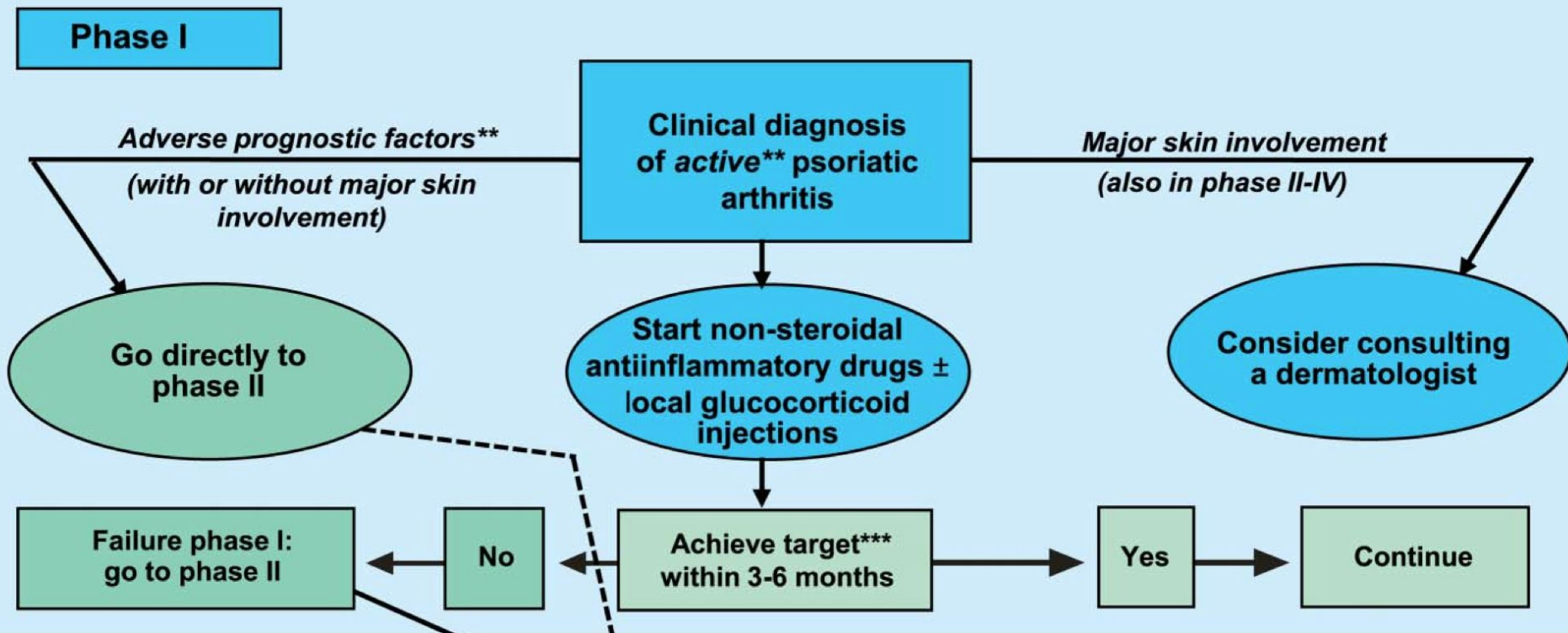


Consider previous therapy, patient choice, other disease involvement and comorbidities. Choice of therapy should address as many domains as possible

Treat, periodically re-evaluate and modify therapy as required

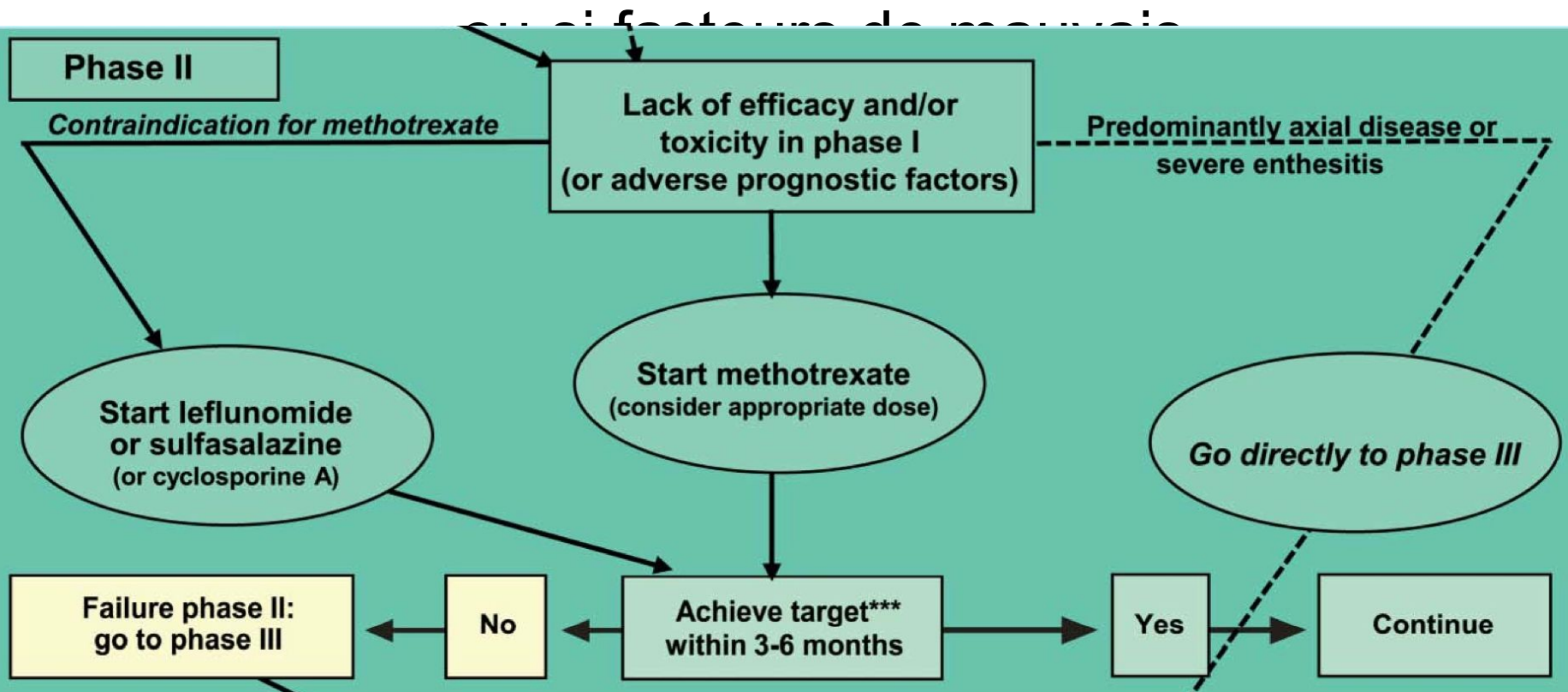
Recommendations EULAR 2015

En début de
maladie



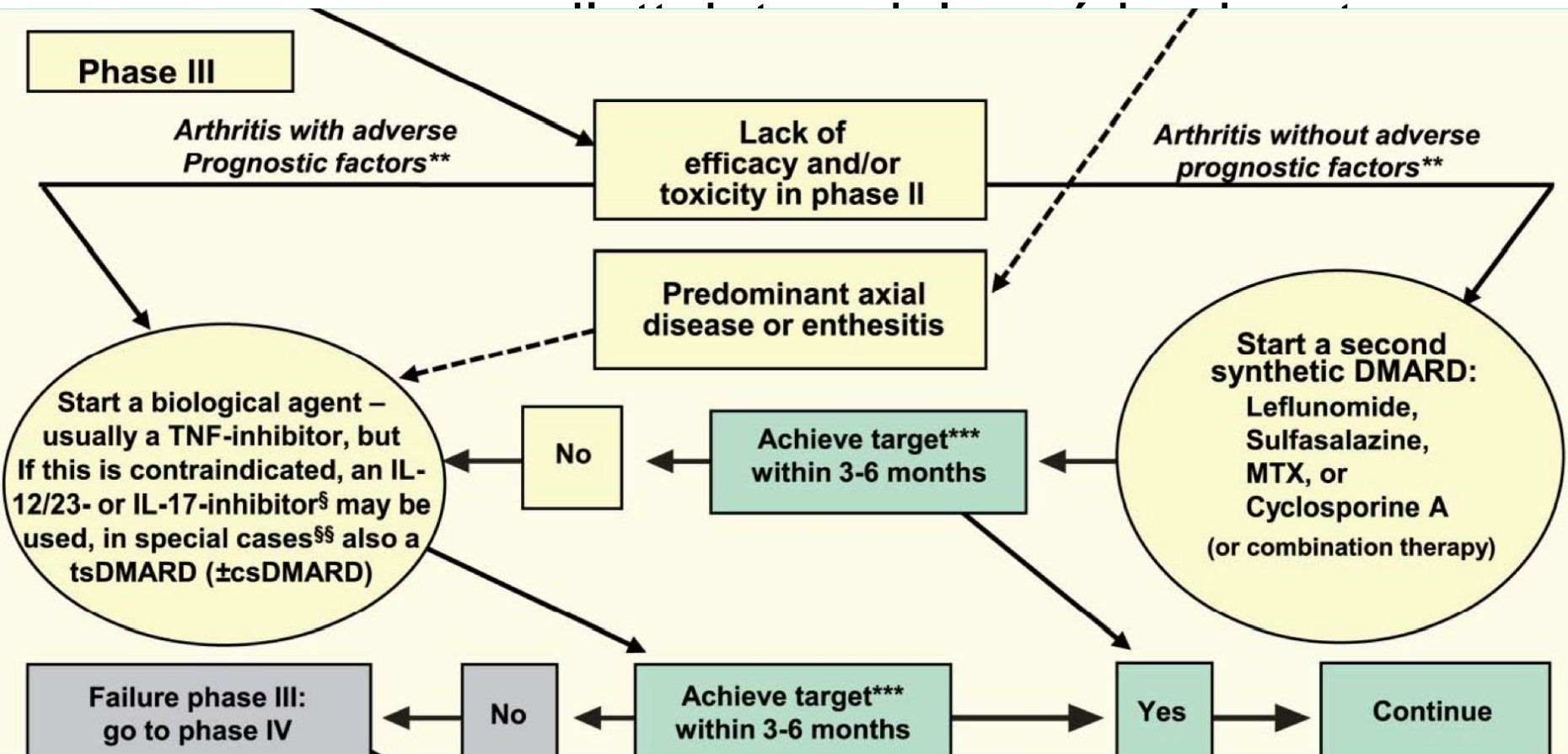
Recommandations EULAR

Après échec de la première ligne



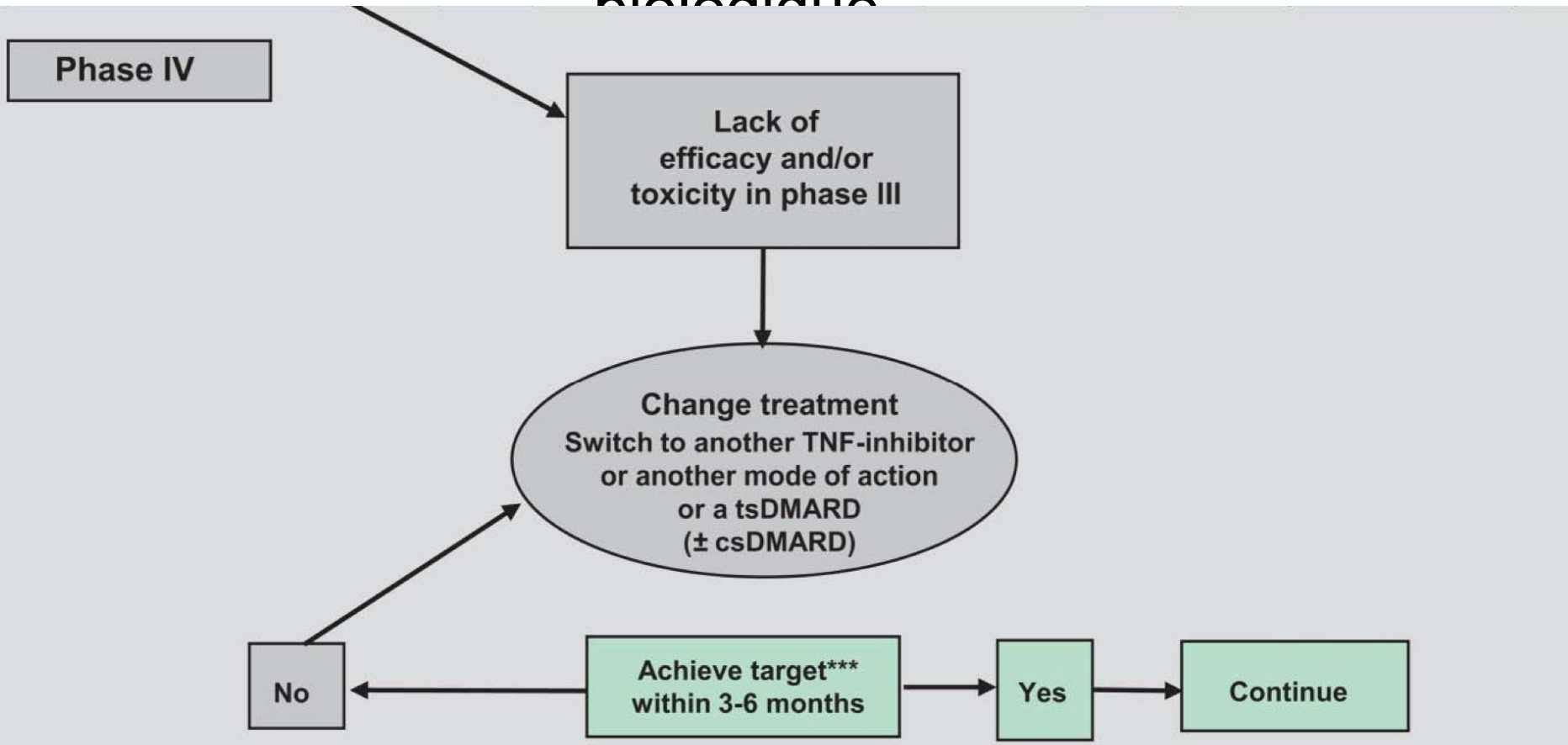
Recommendations EULAR

Après échec de la première ligne de DMARD



Recommandations EULAR

Après échec d'un premier biologique



Stratégie thérapeutique dans le Rh Pso

Type PR dans les formes oligo et polyarticulaires

Type SA dans les formes axiales et enthésitiques

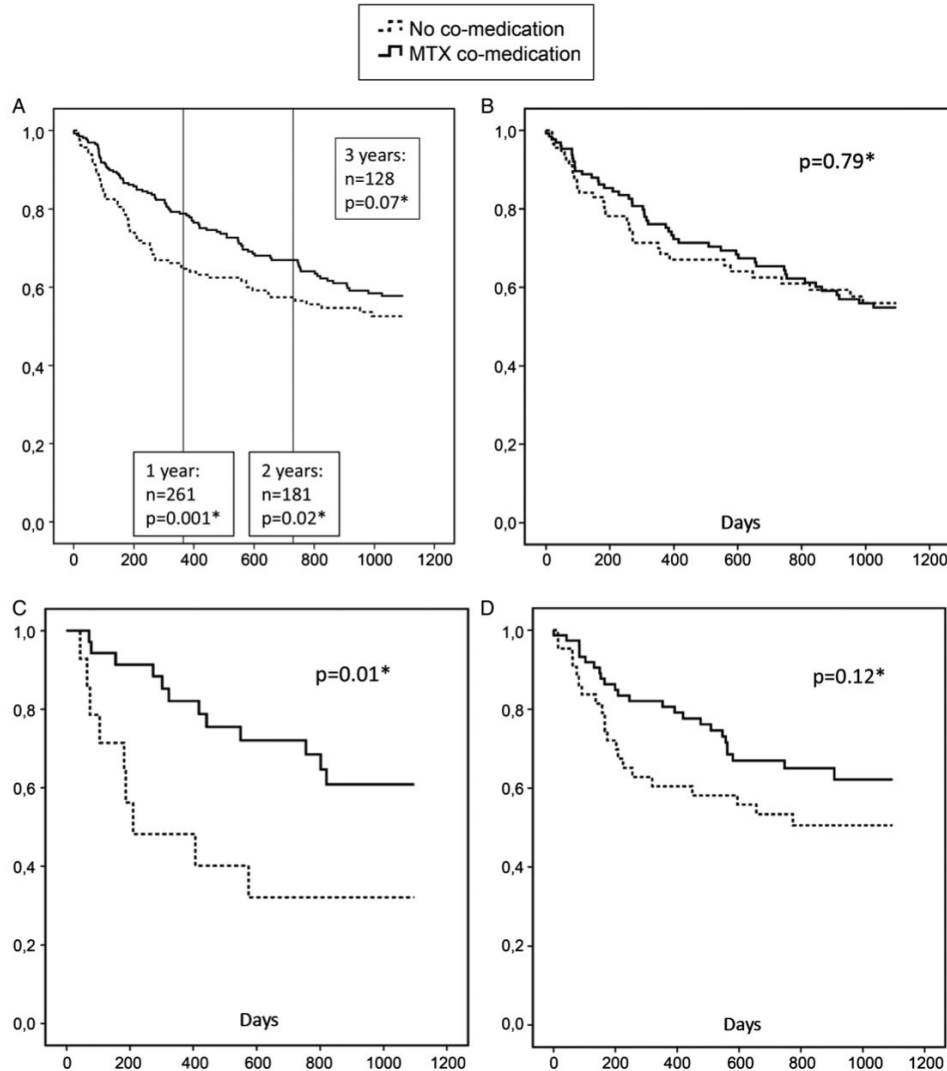
Quelques questions pratiques

**Biologiques : avec ou sans
MTX ?**

NOR-MARD : maintien des anti-TNF selon l'association au MTX dans le Rh Pso

440 patients Rh Pso

Tout anti-TNF



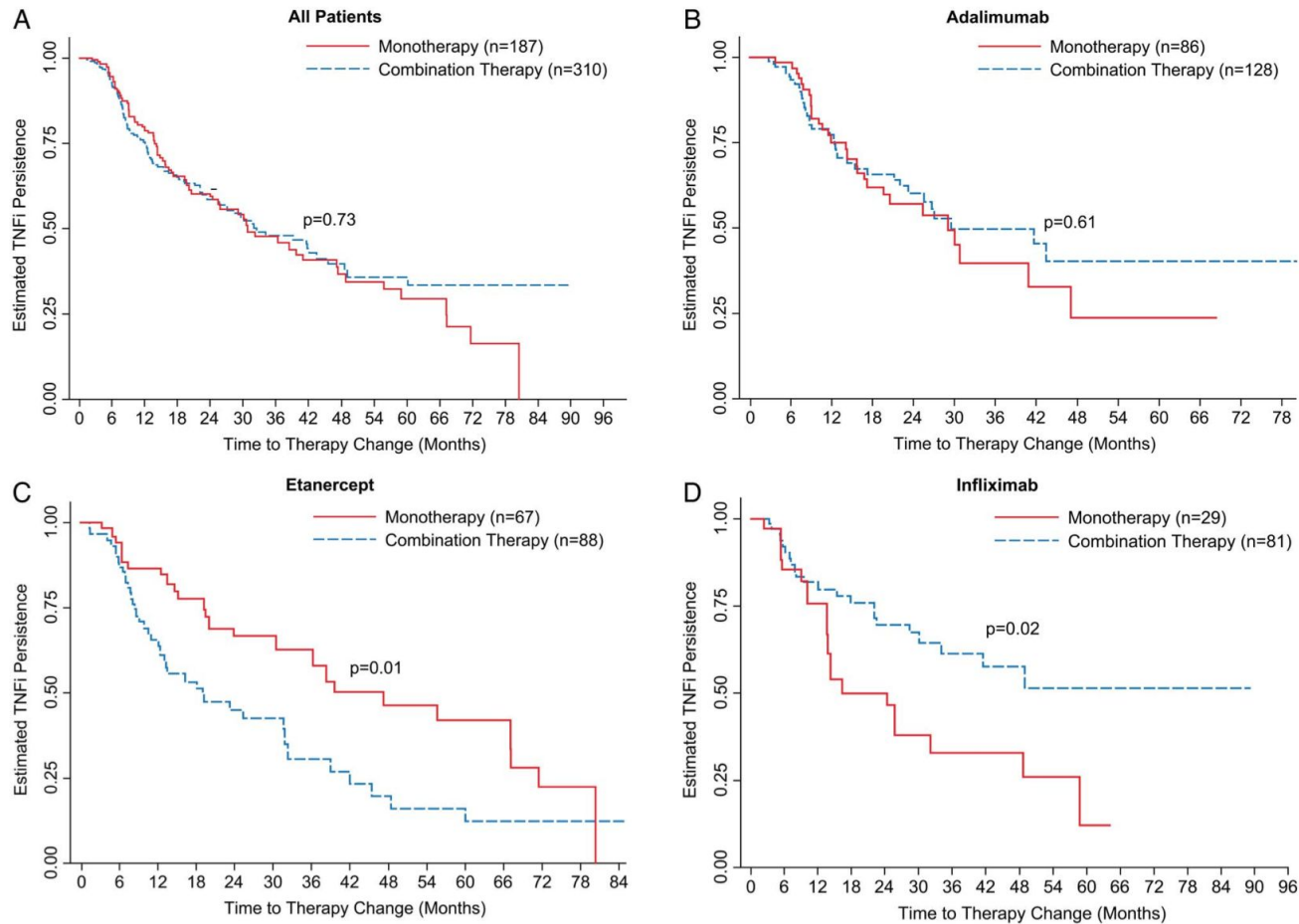
Étanercept

Infliximab

Adalimumab

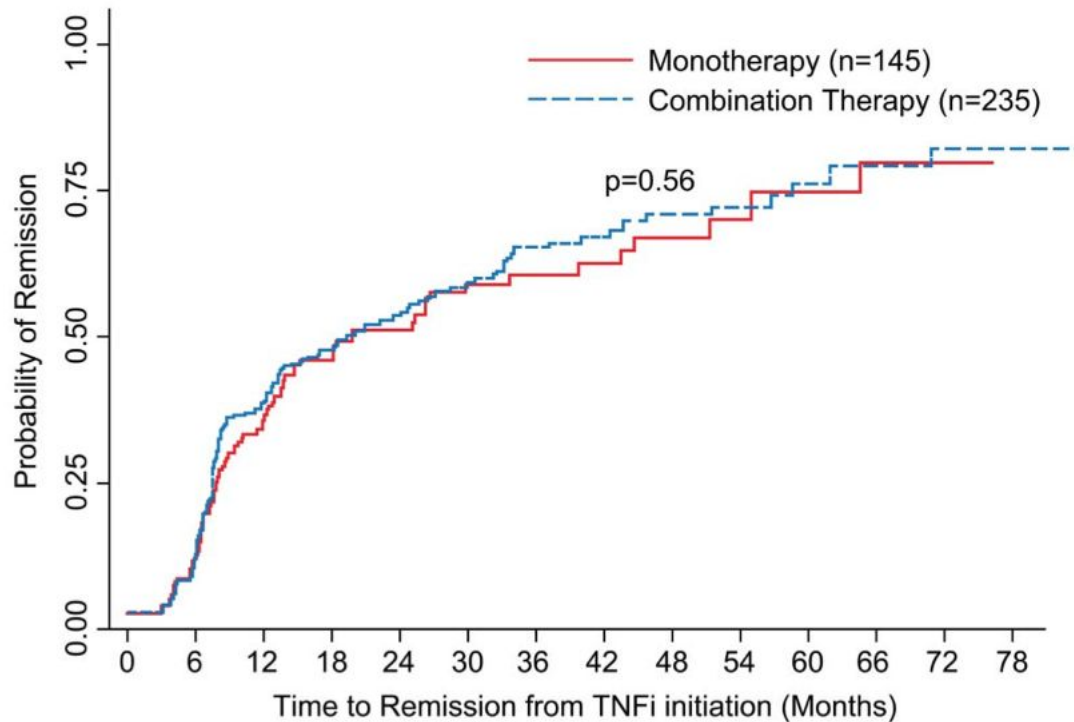
Corrona : maintien des anti-TNF selon l'association au MTX dans le Rh Pso

519 patients (318 combinaison et 201 monotherapie)



Corrona : délai d'obtention de la rémission dans le Rh Pso

519 patients (318 combination et 201 monothérapie)



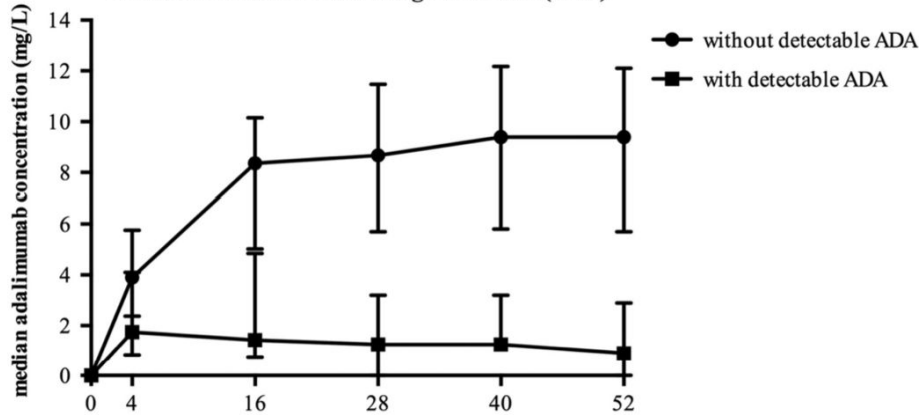
Rôle du MTX dans la prévention de l'immunogénicité

Etude prospective 103 patients rhumatisme psoriasique

Résiduelle d'ADA / ADA_b

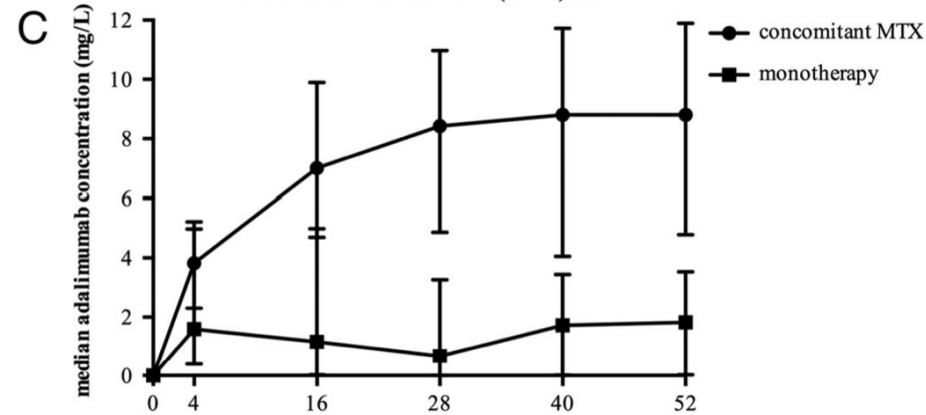
Résiduelle d'ADA / MTX

Median adalimumab concentrations in patients with or without detectable anti-drug antibodies (ADA)



No. patients / week	Week					
	0	4	16	28	40	52
without detectable ADA	80	80	78	69	66	62
with detectable ADA	23	23	20	18	15	9

Median adalimumab concentrations over time and concomitant methotrexate (MTX) use



No. patients / week	Week					
	0	4	16	28	40	52
concomitant MTX	77	77	75	66	61	55
monotherapy	16	16	14	12	11	8

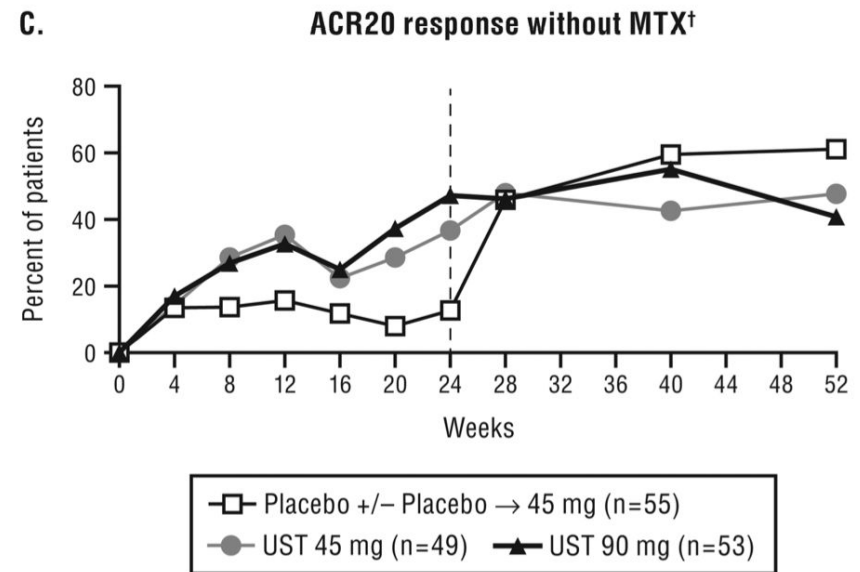
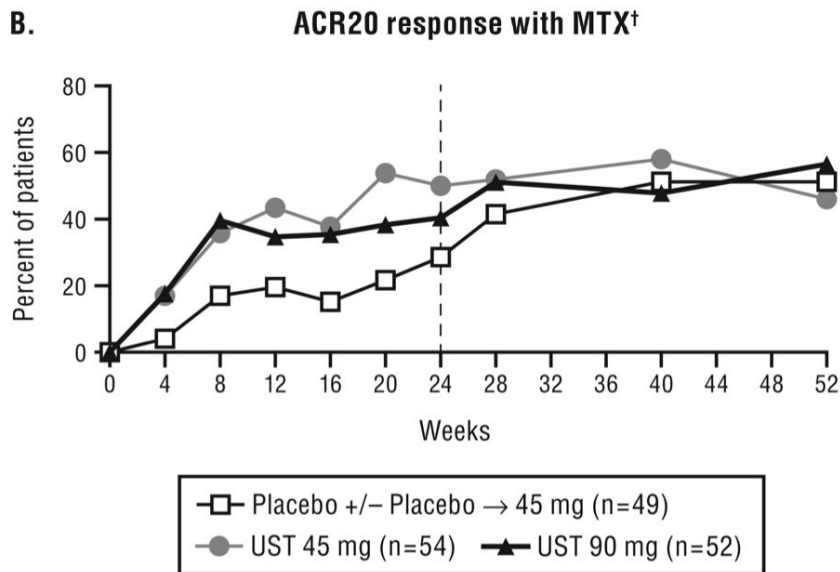
Psummit 2 : Ustékinumab Rh Pso avec ou sans MTX

312 patients avec Rh Pso actif (≥ 5 articulations douloureuses et gonflées, CRP ≥ 6 mg/l)

En réponse inadéquate à 1 csDMARD ou 1 anti-TNF ≥ 3 mois

Randomisation :

- Ustékinumab 45 ou 90 mg S0, S4 puis toutes les 12 s
- Placebo S0, S4 puis switch ustékinumab à partir de S16



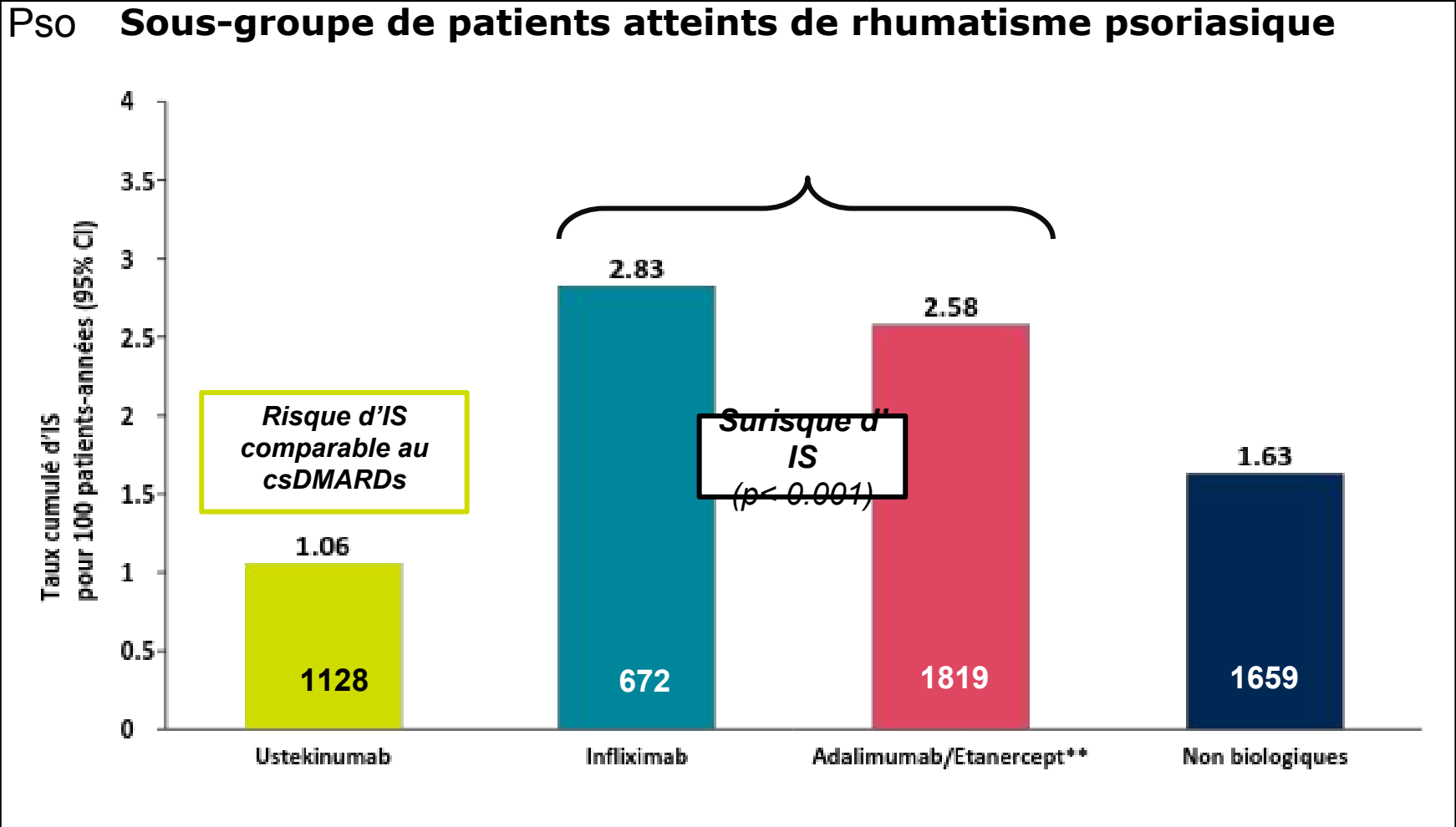
**Quel biologique en première
ligne ?**

La force de l'habitude et les reco...

- Pour les rhumatos : les anti-TNF seront probablement prescrits encore longtemps en premier biomédicament...
- Et si le pso cutané est au devant de la scène ?

Risque d'infection sévère chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique (registre PSOLAR)

1719 patient Rh



*Le groupe IFX inclus également des patients exposés au GLM mais jamais à l'IFX.

**Ce groupe inclus également des patients exposés à d'autres biologiques.

Ritchlin C, et al. ACR 2015. Abstract

**Quel traitement en cas d'échec à
un anti-TNF ?**

Pas de comparaison directe...

En fait, plusieurs situations à bien différencier :

- Échec primaire à un premier anti-TNF :
 - Le TNF n'est probablement pas la bonne cible
 - Changer de cible
- Échec secondaire :
 - Immunisation ?
 - On peut prescrire un 2^e anti-TNF
 - Association au MTX ?
 - Étanercept ?
- Intolérance :
 - Changer de cible

Quel traitement en cas de psoriasis paradoxal sous anti-TNF ?

Effet « paradoxal »

- *Psoriasis occurrence or reactivation under anti TNF therapy*

Effet classe

Localisation palmo plantaire++, cuir chevelu, plis

- Pathogénie :
 - Facteur infectieux déclenchant favorisé par anti TNF → pustulose
 - Déséquilibre de cytokines induit par anti TNF qui induit surexpression d'interféron alpha cutané qui favorise éruption pso



Attention ! Des arthrites psoriasiques paradoxales ont été décrites sous ustékinumab...

Study	PsA	M/F	Age	Psoriasis, years	UST dose, mg	UST efficacy	Time to flare	Previous biologic	Arthritis type	Laboratory findings	Stop UST	Current therapy
[2]	-	M	38	18	90	+	3 days	ETA	Abrupt polyarthritis	Normal	+	ETA
[2]	-	M	43	20	45	+	15 weeks	-	PIP left, right fourth digit	Normal	+	ADA
[3]	+	M	40	NR	90	+	1 month	ADA, ETA	PsA	NR	+	ETA
[3]	-	M	50	NR	45	+	5 months	ETA, ADA	Migratory arthritis	NR	+	ADA+MTX
[3]	+	M	60	NR	45	+	5 months	ETA, ADA	Polyarthritis	NR	-	UST+NSAID
[3]	-	M	40	NR	45	+	3 months	ETA	Migratory arthritis	NR	-	UST+NSAID
[4]	-	F	65	31	90	+	28 months	ADA, ETA	Dactylitis, erosions	Elevated CRP	+	SSZ+GOL
[4]	-	F	49	42	45	+	22 months	-	Enthesitis, dactylitis, fasciitis	-	+	PsA worsened on ETA, improved on ADA
[4]	+	M	50	>40	90	+	4 months	ADA, ETA	Synovitis, enthesitis, dactylitis	-	+	ETA
[4]	-	F	69	18	90	±	15 months	ADA, ETA	Enthesitis, dactylitis	RTG +, CRP↑	+	GOL failed, INF
[4]	-	F	57	7	45	+	8 months	ADA, ETA	Synovitis, enthesitis	-	+	GOL failed, INF
[4]	+	M	65	60	90	+	12 months	-	Enthesitis, synovitis	RTG +, CRP↑	-	Psoriasis worsened and PsA unimproved on ETA; UST re-started psoriasis improved, PsA worsened
[4]	-	F	55	14	90	+	19 months	ADA, ETA	Synovitis	-	-	UST+MTX
Our patient	-	M	46	>20	90	-	4 months	-	Migratory arthritis	CRP ↑, ESR↑, RF ↑, ANA -ANCA -	+	MTX+LEF

**Quel traitement en cas d'
uvéïte ?**

Pas de donnée spécifique au Rh Pso

- Plutôt un anticorps anti-TNF

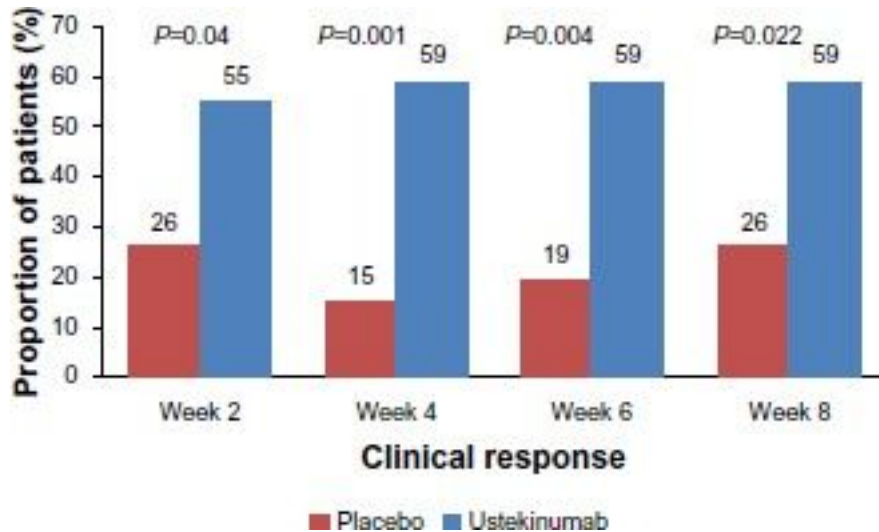
**Quel traitement en cas d'
entérocolite ?**

En première intention :

- Anticorps monoclonaux anti-TNF
- Et en cas d'échec ?

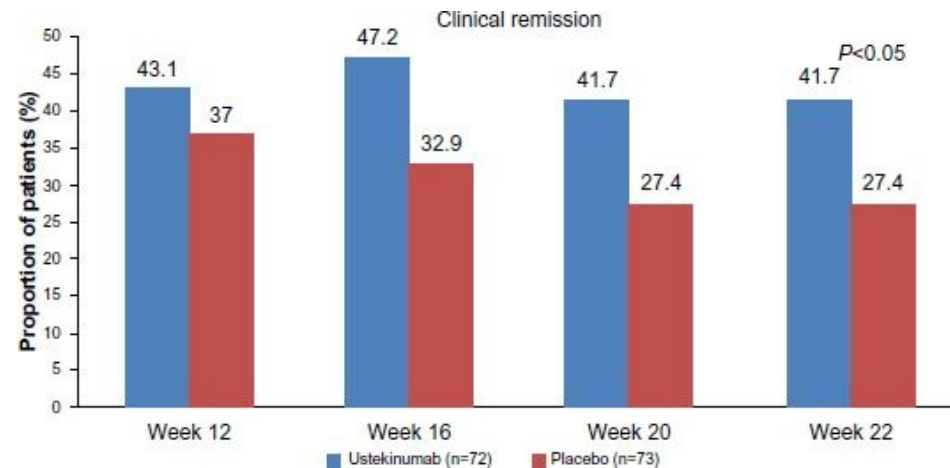
Ustékinumab dans le Crohn en échec d'anti-TNF

Réponse clinique



Sandborn WJ. *Gastroenterology*, 135, 1130–1141,

Maintien de la rémission

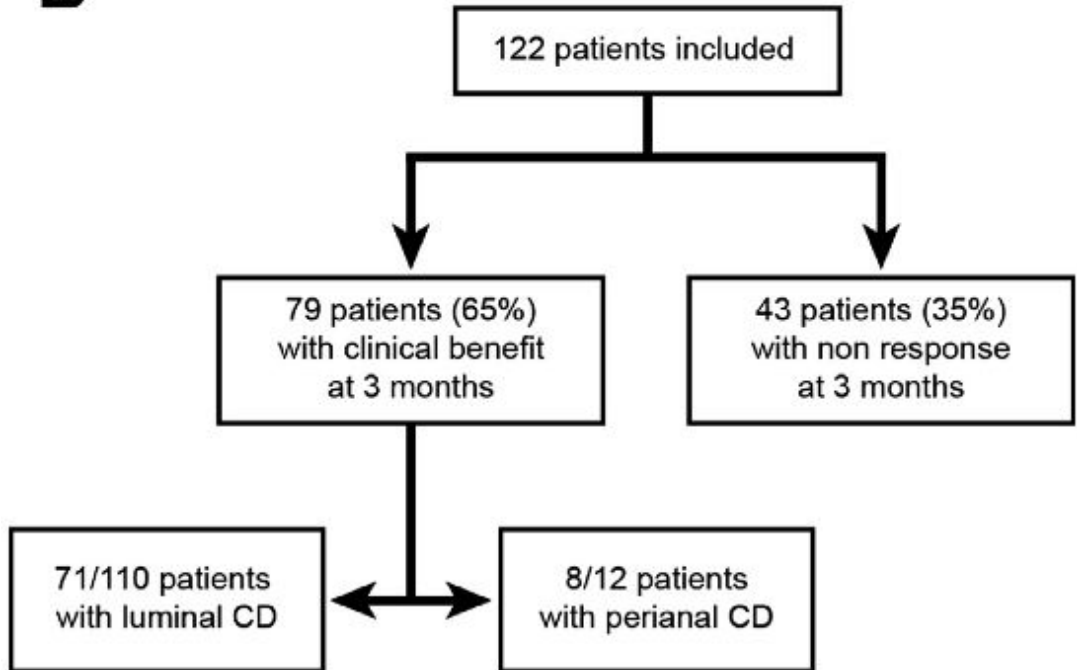


Sandborn WJ. *N Engl J Med* 367, 1519–1528,

Subcutaneous Ustekinumab Provides Clinical Benefit for Two-Thirds of Patients With Crohn's Disease Refractory to Anti-Tumor Necrosis Factor Agents

Pauline Wils,^{*} Yoram Bouhnik,[‡] Pierre Michetti,[§] Bernard Flourie,^{||} Hedia Brix,[¶] Anne Bourrier,[#] Matthieu Allez,^{**} Bernard Duclos,^{††} Jean-Charles Grimaud,^{§§} Anthony Buisson,^{|||} Aurélien Amiot,^{¶¶} Mathurin Fumery,^{##} Xavier Roblin,^{***} Laurent Peyrin-Biroulet,^{†††} Jérôme Filippi,^{§§§} Guillaume Bouguen,^{||||} Vered Abitbol,^{¶¶¶} Benoit Coffin,^{###} Marion Simon,^{****} David Laharie,^{††††} and Benjamin Pariente,^{*,§§§§} for the Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID)

B



Quelle place pour les tsDMARDs ?

- Plusieurs produits :
 - Apremilast (inhibiteur de la phosphodiesterase 4)
 - Tofacitinib
 - Baricitinib
- Une efficacité démontrée sur l'atteinte articulaire périphérique
- La place de ces produits dépendra :
 - De la tolérance
 - Du prix

Conclusion

- Une gamme thérapeutique qui s'agrandit rapidement
- Des stratégies thérapeutiques qui deviennent plus complexes et qui s'affineront grâce aux études de stratégie, comme dans la PR