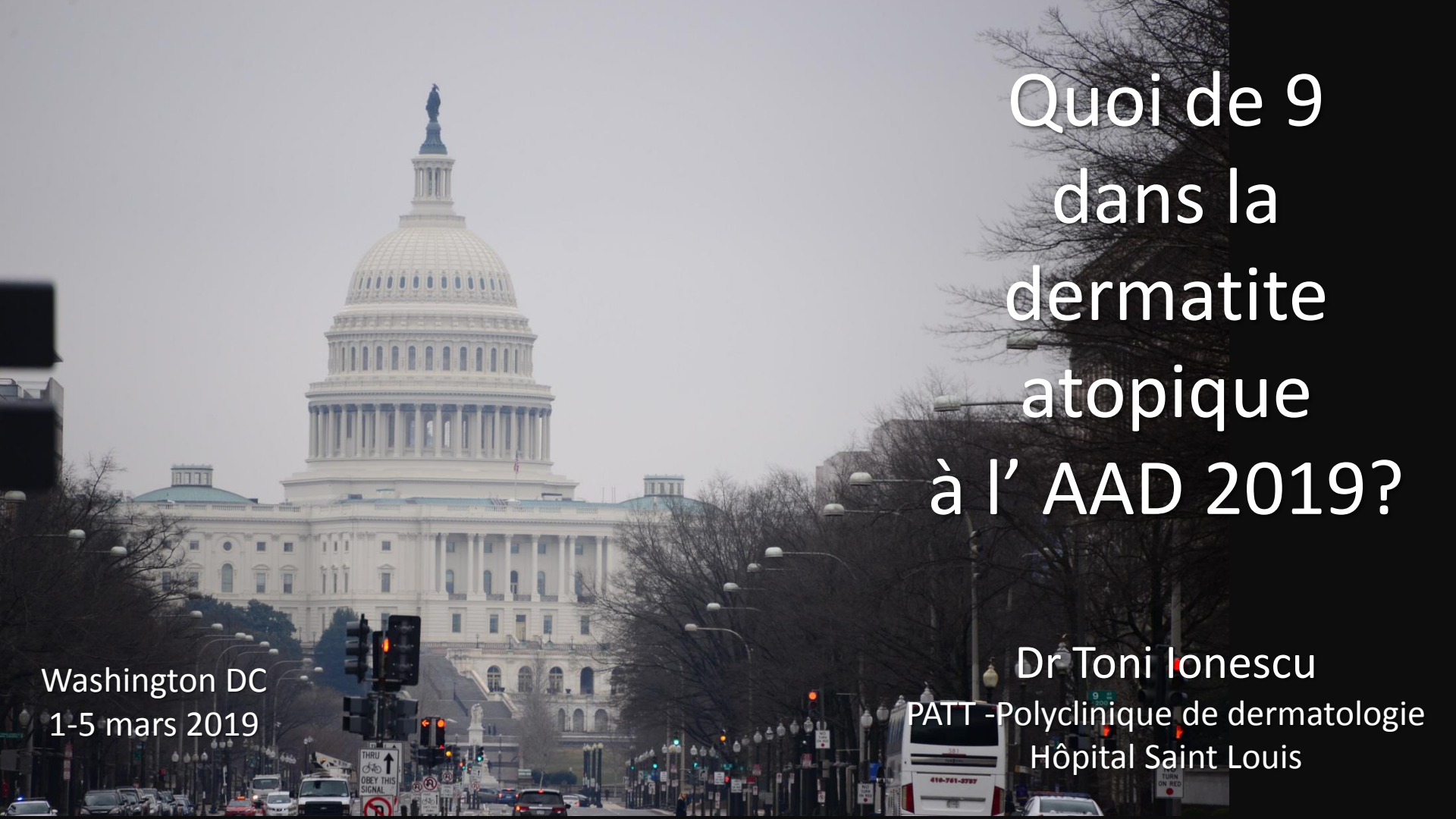




Quoi de 9 dans la dermatite atopique à l' AAD 2019?

Washington DC
1-5 mars 2019

Dr Toni Ionescu
PATT - Polyclinique de dermatologie
Hôpital Saint Louis

Déclaration - conflits d'intérêt

Aucun conflit d'intérêt à déclarer pour les médicaments et les études présentés.

Déplacement à l'AAD 2019 sponsorisé 100% par les Laboratoires Dermatologiques d'Uriage®

AAD 2019

> 18 000 participants

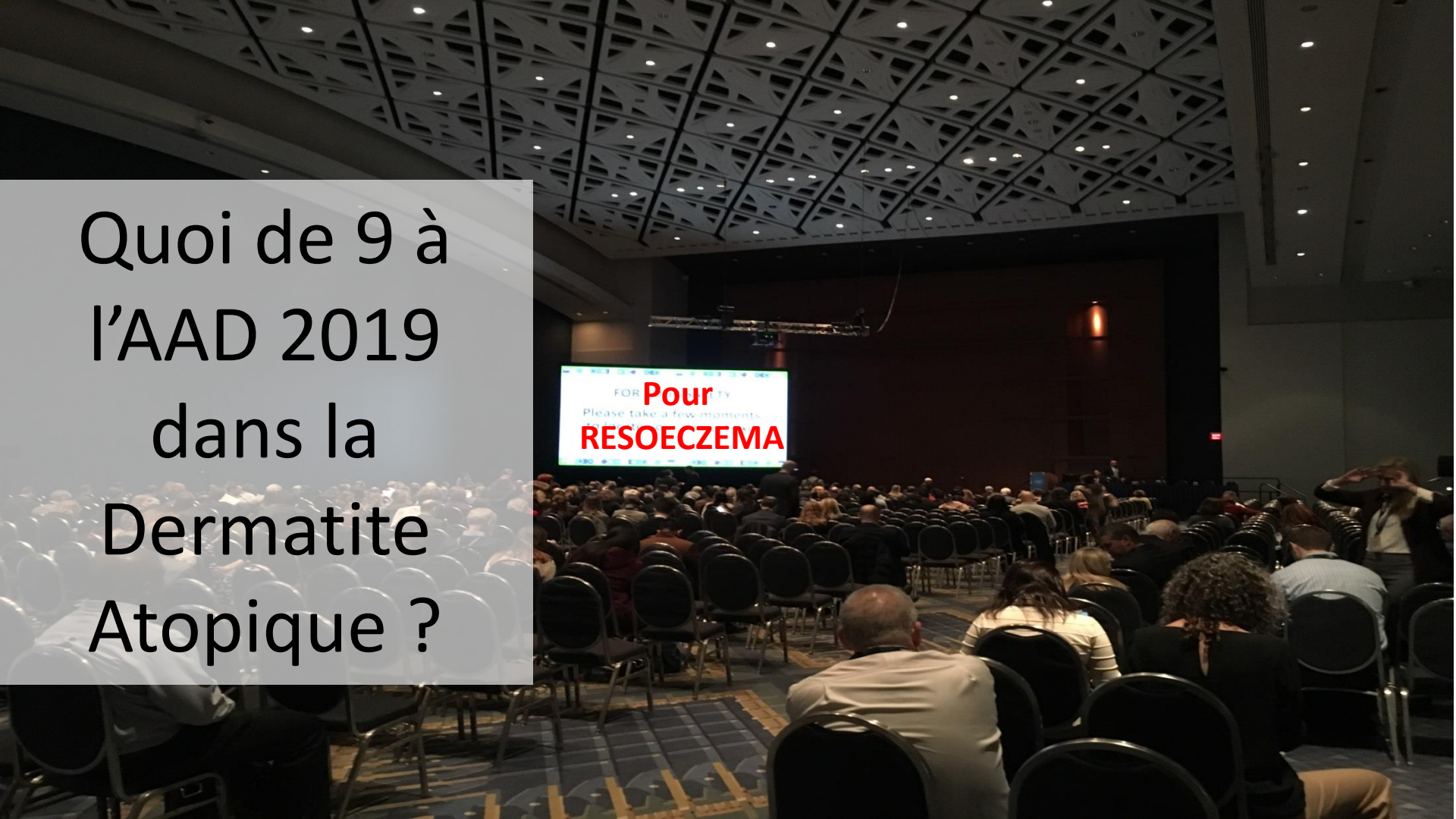
8 000 Etats-Unis

8 000 Monde

- top 10 pays: Brésil, Mexique, Canada, Royaume Uni, Colombie,
Argentine, Espagne , Pakistan, Inde, et Arabie Saoudite

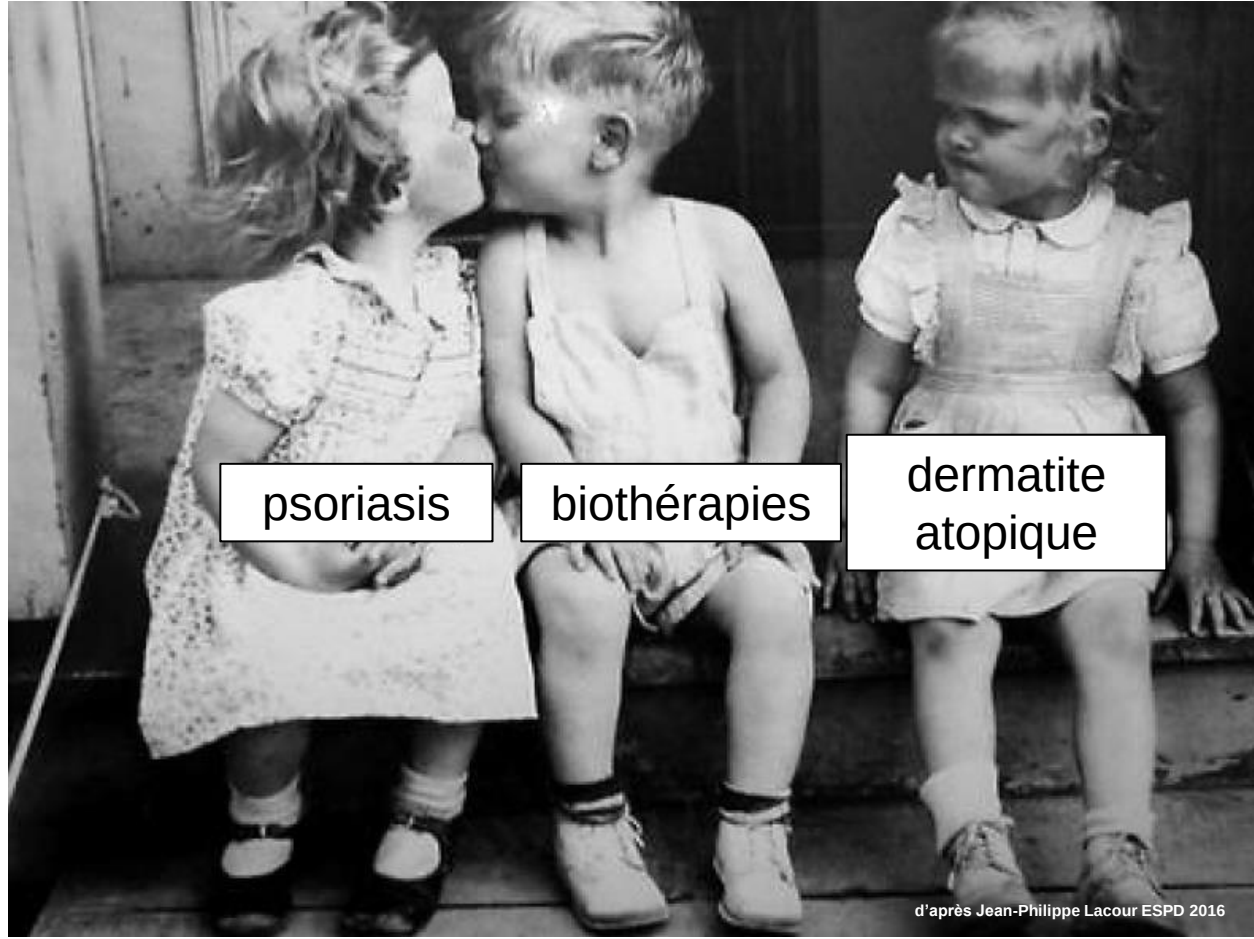


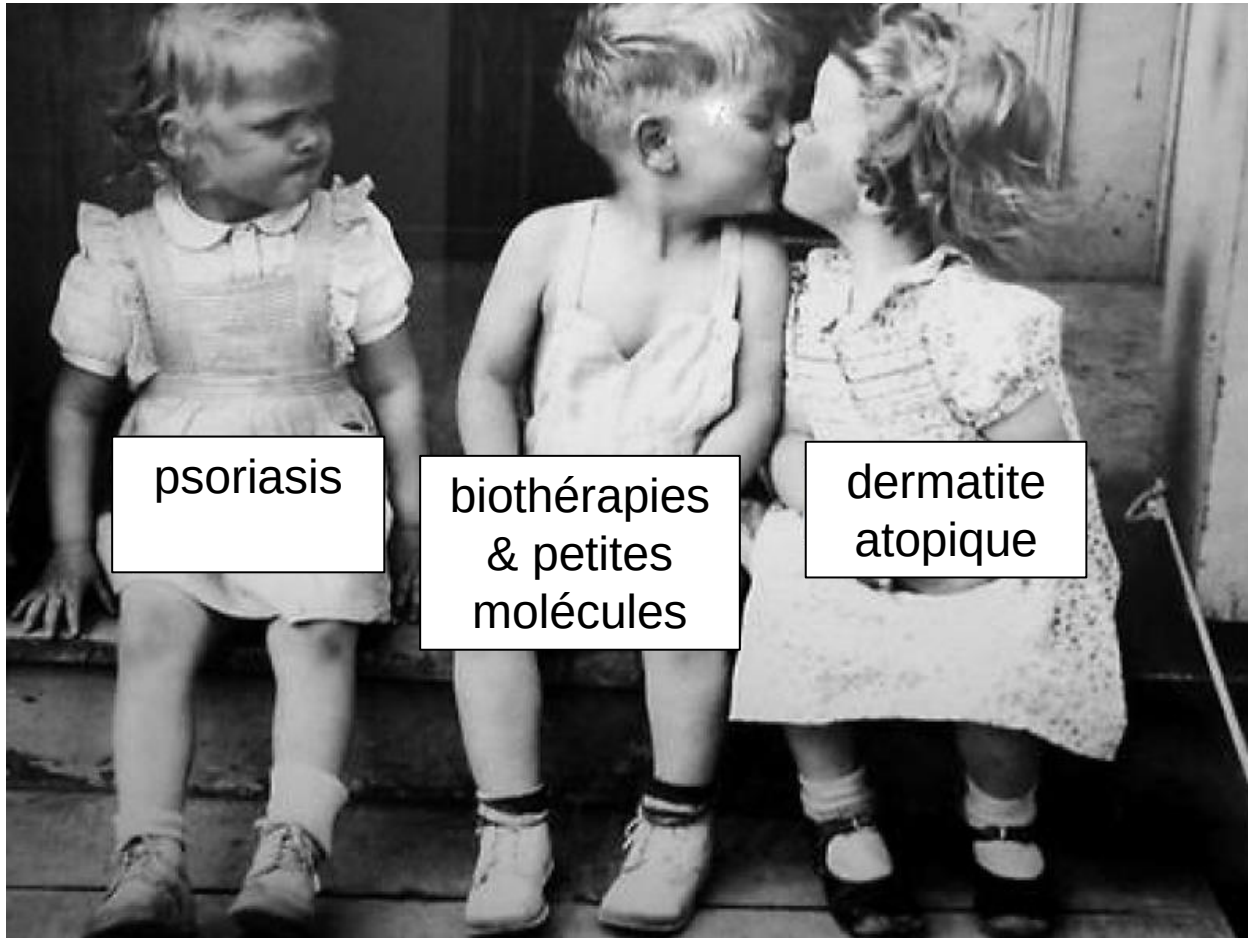
Quoi de 9 à
l'AAD 2019
dans la
Dermatite
Atopique ?



FOR **Pour** TY
Please take a few moments
RESOECZEMA

Ça c'était avant..





psoriasis

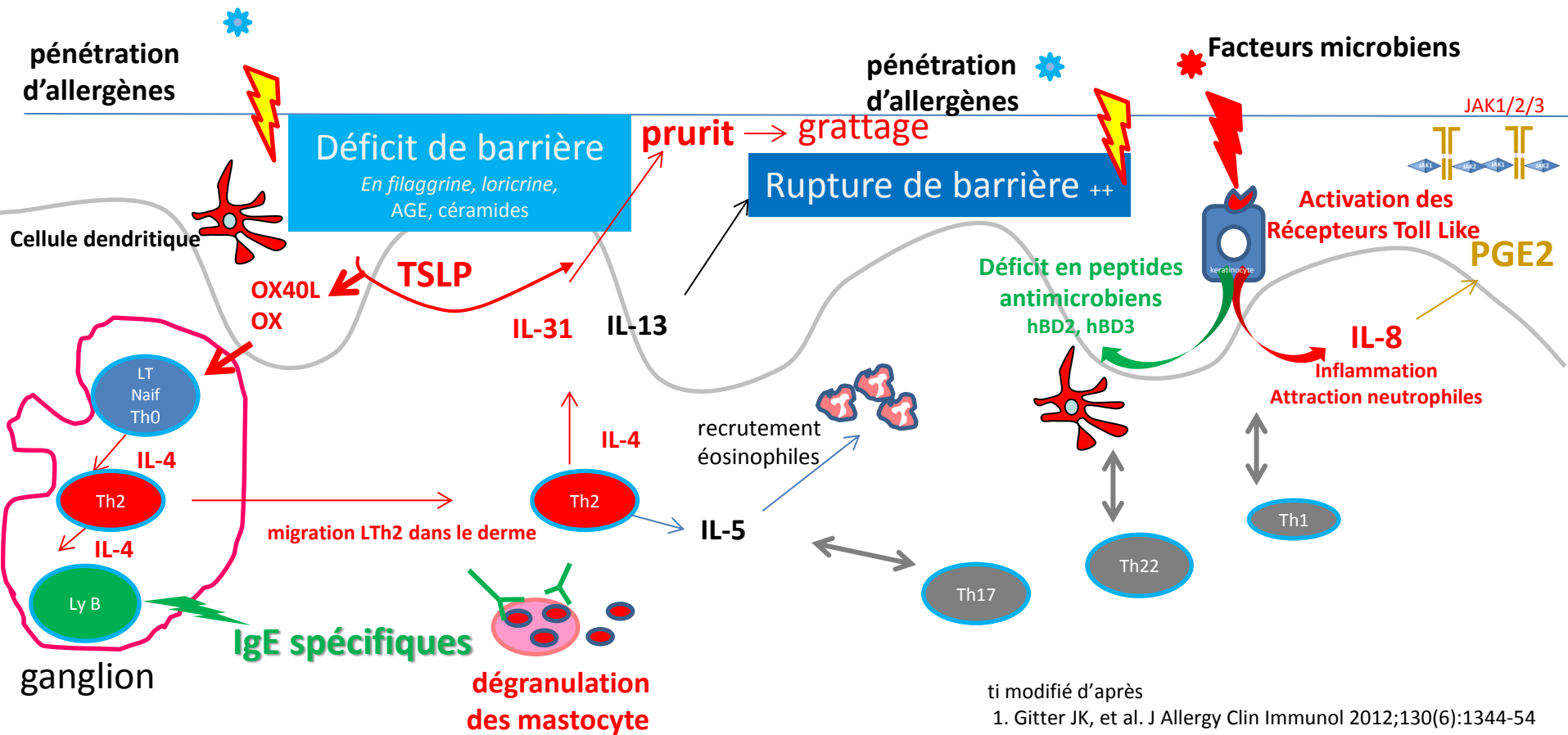
biothérapies
& petites
molécules

dermatite
atopique

Dermatite Atopique

Immunité innée et adaptative dans la dermatite atopique^{1,2}

Modifié d'après la communication de David Cohen - New and emerging therapies for AD - AAD 2019



ti modifié d'après

1. Gitter JK, et al. J Allergy Clin Immunol 2012;130(6):1344-54

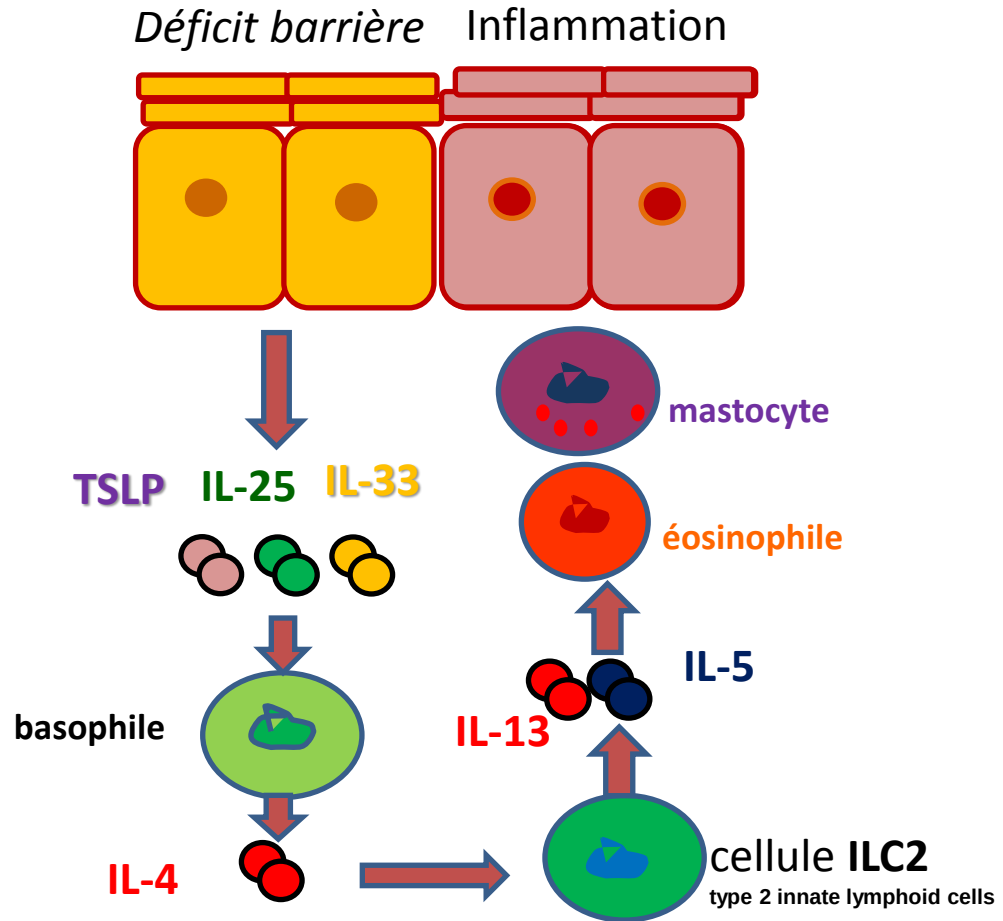
2. Biedermann T, et al. Front Immunol 2015;6:353

- La rupture de barrière et la cascade inflammatoire:
- Rôle des « alarmines »
TSLP*, IL-33
- Plusieurs « acteurs »

OX40L
OX

*TSLP - Thymic Stromal Lymphopoietin

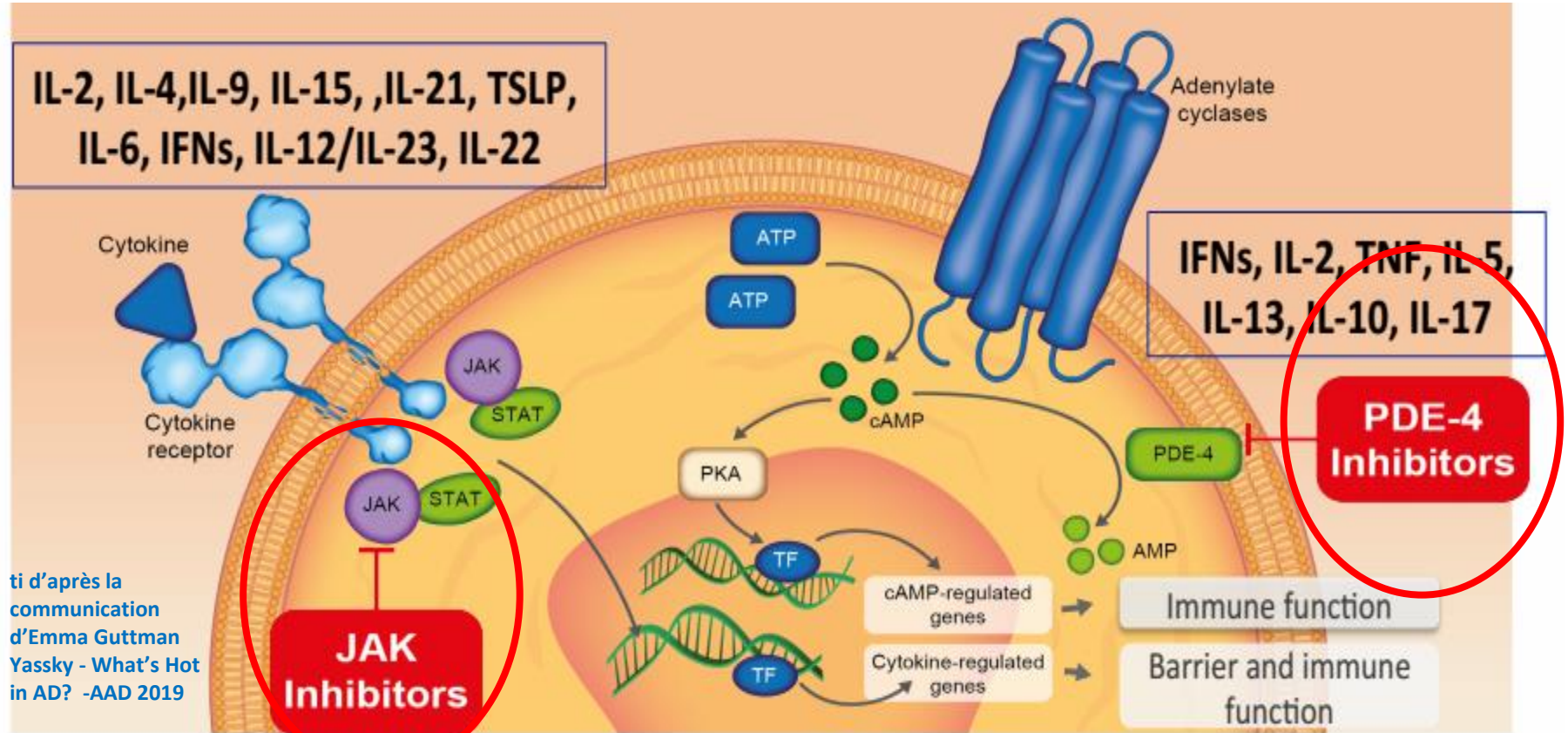
*Emma Guttman-Yassky / Alan Irvine - AAD 2019



Cibles intracellulaires dans la dermatite atopique: **anti Janus Kinases (JAK)**

AAD 2019*

anti anti-phosphodiesterase 4 (PDE-4)



ti d'après la
communication
d'Emma Guttman
Yassky - What's Hot
in AD? -AAD 2019

1. Kofoed K, Skov L, Zachariae C. *Acta Derm Venereol* 2015;95:133–139.
2. Raker VK, Becker C, Steinbrink K. *Front Immunol* 2016;7:123.
3. Bao L et al. *JAK-STAT* 2013;2:3:e24137.
4. Gooderham M and Papp K. *BioDrugs* 2015;29:327–339.

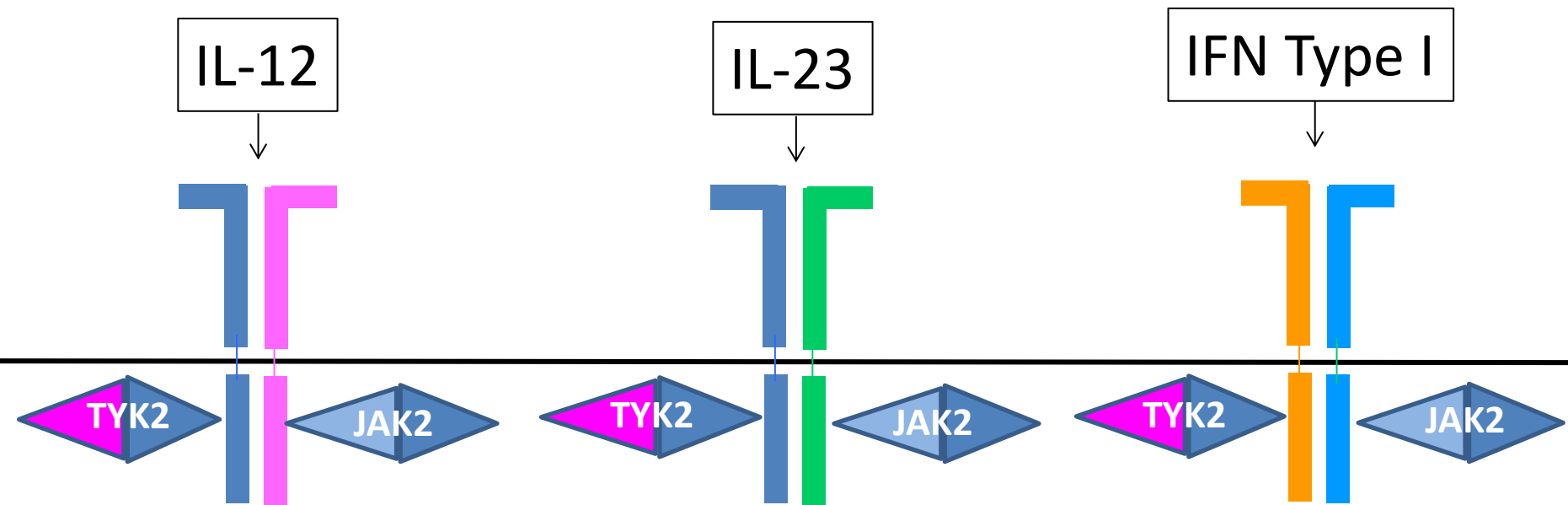
Les Janus Kinases - JAK

Janus était le Dieu
romain des
commencements et
des fins, du passage et
des portes.

Il a deux têtes
avec une face tournée
vers le passé,
l'autre sur l'avenir.

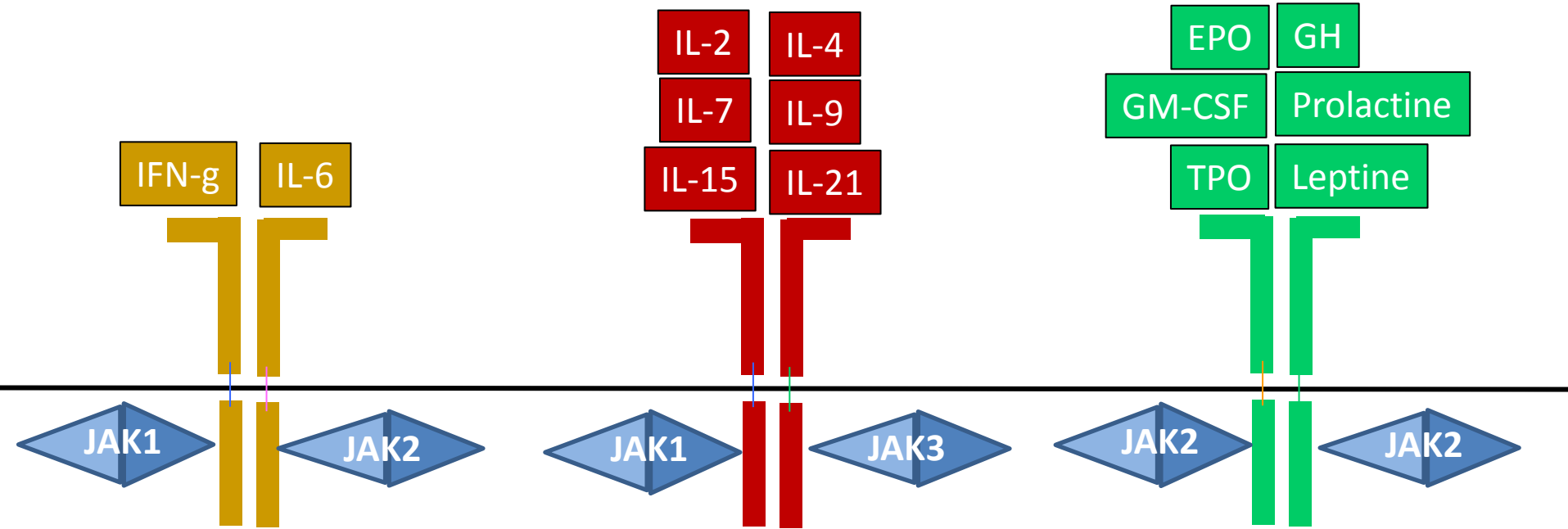


Les récepteurs JAK2 et les récepteurs de Tyrosine kinase 2 (TYK2)



ti adapté d'après Gihooly et al. ACR Meeting 2016

Les récepteurs JAK1/JAK2/JAK3 (moins spécifiques que les JAK2-TYK2)

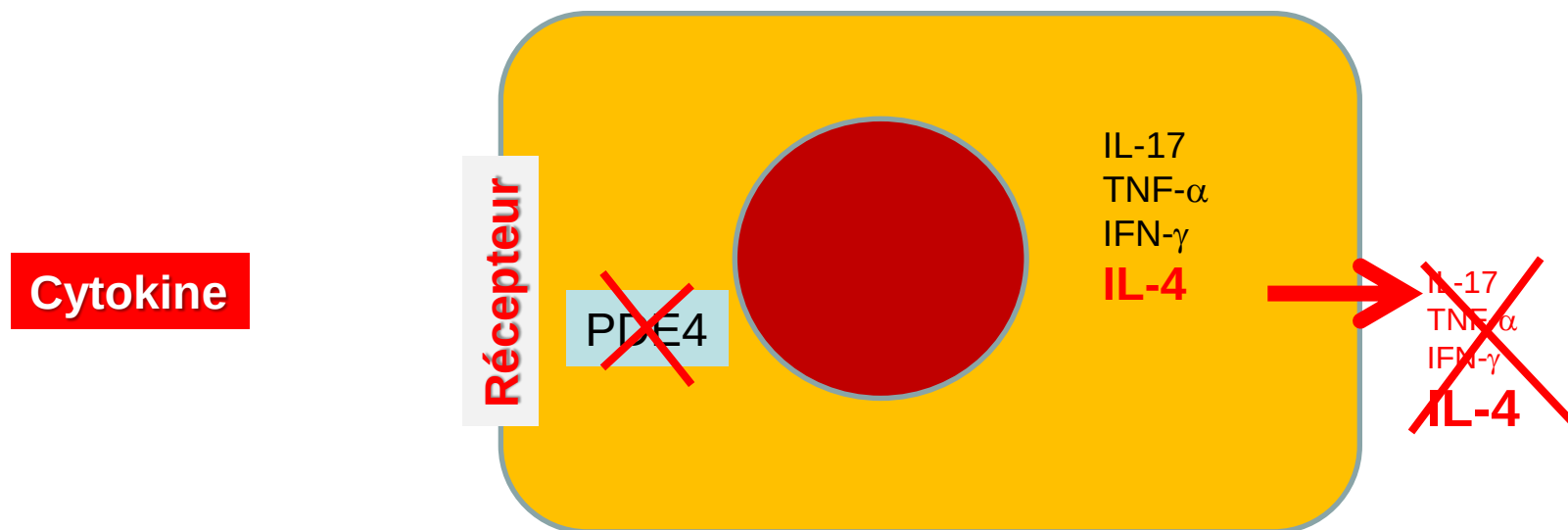


Les topiques *anti-phosphodiesterase 4B*

L'activation des récepteurs de cytokines -> production de cAMP

cAMP est converti en AMP par la PDE4 et augmente l'expression d'IL-17, TNF- α et IFN- γ – plaques

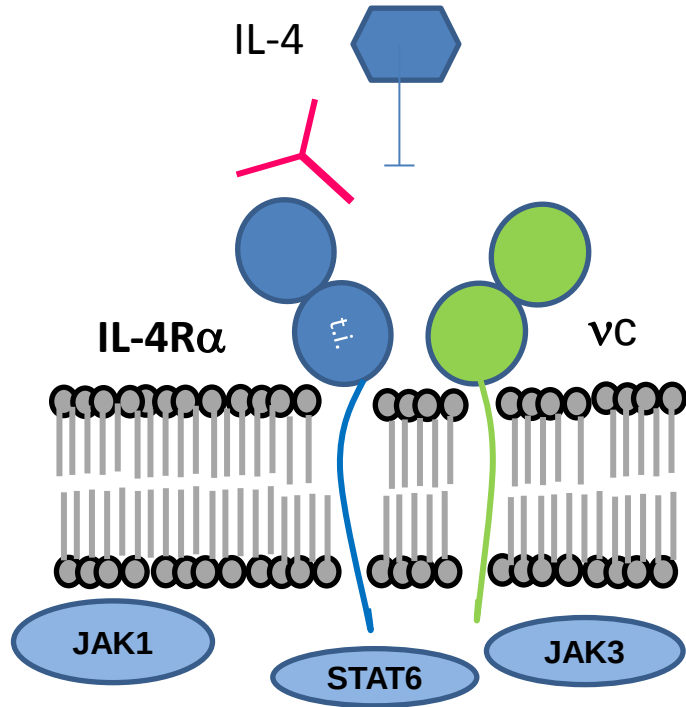
Une augmentation de PDE4 augmente aussi l'expression de l'IL4^{1,2}



1. Shafer P, et al. Biochem Biopharmacol 2012;83(12):1583-90

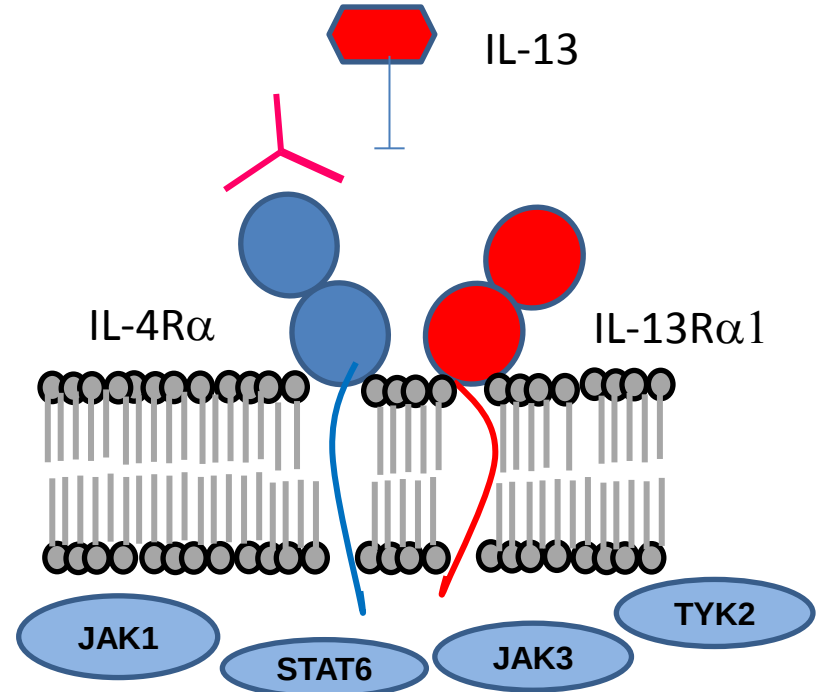
2. Gooderham M, et al. BioDrugs 2015;29(5):327-39

dupilumab - anti-IL-4Receptor* (+anti-IL-13)



Récepteur Type I

Ly B, Ly T, Monocytes, Eosinophiles, Fibroblastes



Récepteur Type II

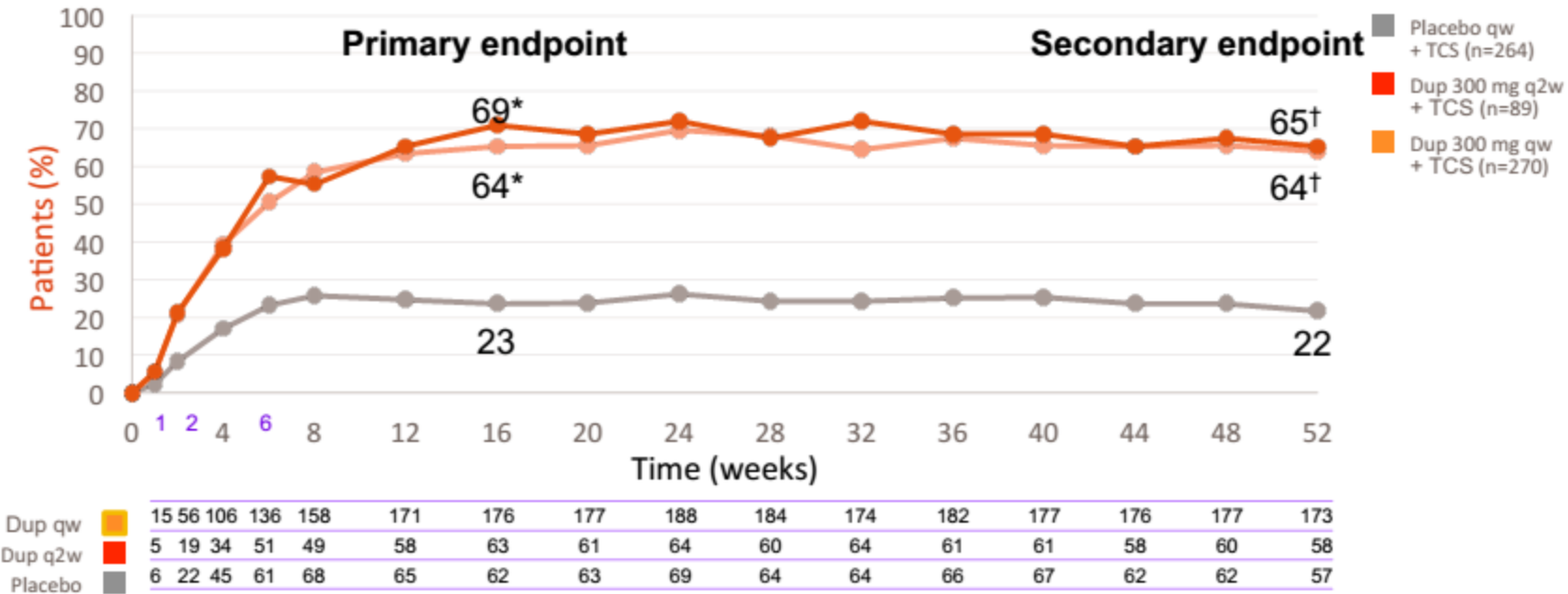
Cellules épithéliales, cellules fibres musculaires lisses,
Monocytes, Fibroblastes, Cellules B activées

D'après la communication de David Cohen AAD 2019
New and emerging therapies for Atopic Dermatitis

dupilumab anti-IL-4 / IL-13 adultes à 52 semaines Étude CHRONOS¹

Dup 300 mgX2/sem + dermocorticoïdes (n=89) vs Dup 300 mg /sem + dermocorticoïdes (n=270) vs placebo + dermocorticoïdes (n=264)

EASI-75 responder rate through Week 52

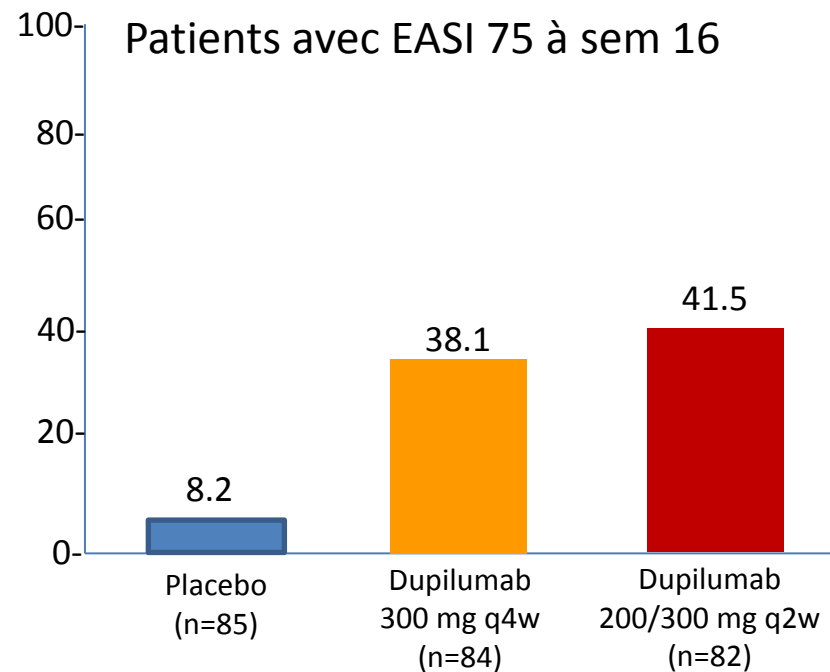
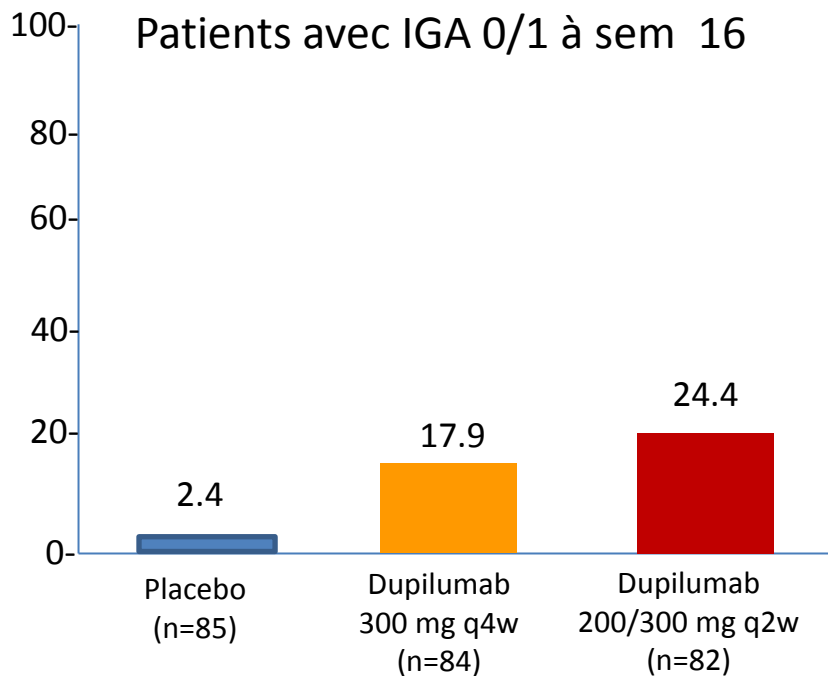


1. Blauvelt A, et al. Lancet 2017 Jun 10; 2287-2303

D'après la communication de David Cohen AAD 2019
New and emerging therapies for Atopic Dermatitis 7

dupilumab anti-IL-4 / IL-13

ADOLESCENTS – AD-1526 étude phase III en cours (double aveugle vs placebo)



dupilumab anti-IL-4 / IL-13

ADOLESCENTS – AD-1526 étude phase III en cours (double aveugle vs placebo)

	Placebo (N=85)	300 mg Q4W (N=83)	200 mg or 300 mg Q2W (N=82)
Overall rate of AEs	69%	64%	72%
AEs leading to Treatment discontinuation	1.2%	0%	0%
Injection Site Reactions	3.5%	6%	8.5%
Conjunctivitis	5%	11%	10%
Skin Infections	20%	13%	11%

EA :

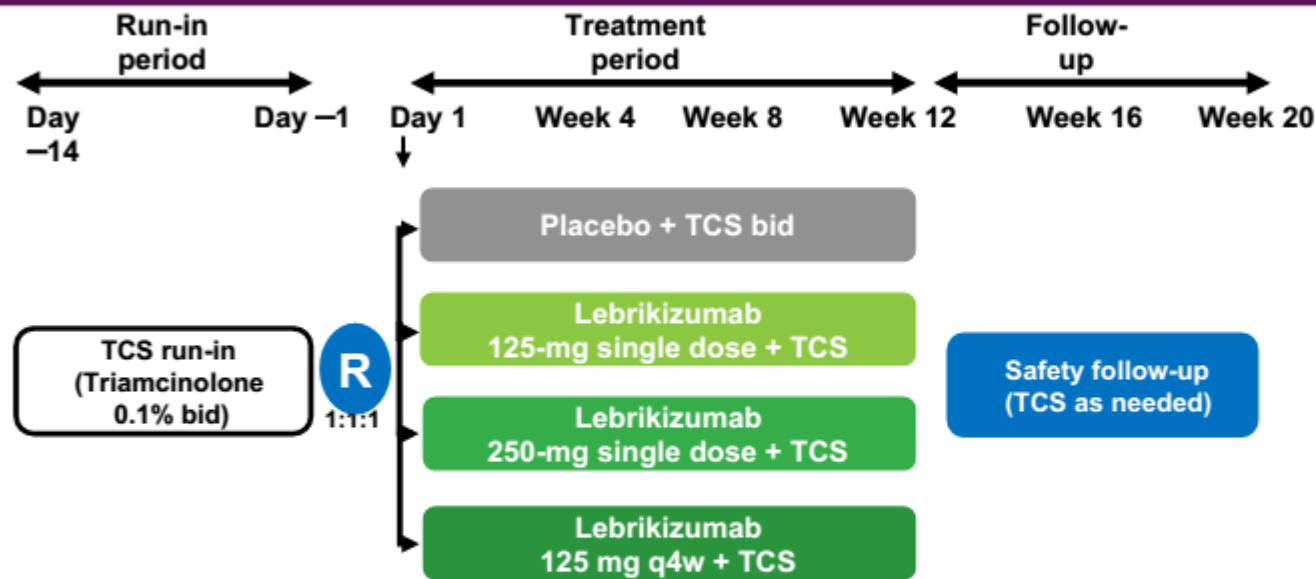
	<u>placebo</u>	<u>dupil 300 mg q4w</u>	<u>dupil 200-300 q2w</u>
- infections cutanées:	20%	13%	11%
- conjonctivites:	5%	11 %	10%

*Emma Guttman Yassky AAD 2019

DA

lebrikizumab anti IL-13

TREBLE: Phase 2 study of the IL-13 inhibitor lebrikizumab in patients with moderate to severe AD



Inclusion criteria

- Age 18–75 years
- Moderate to severe AD present for ≥ 1 year
- Inadequate response to TCS
- Adherence to the 2-week run-in TCS regimen

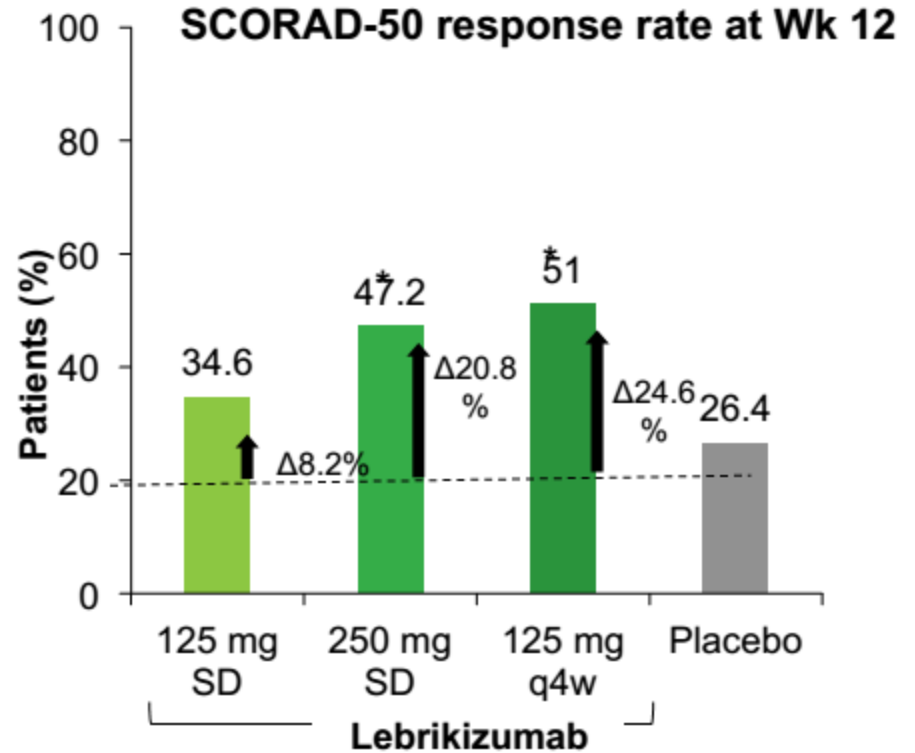
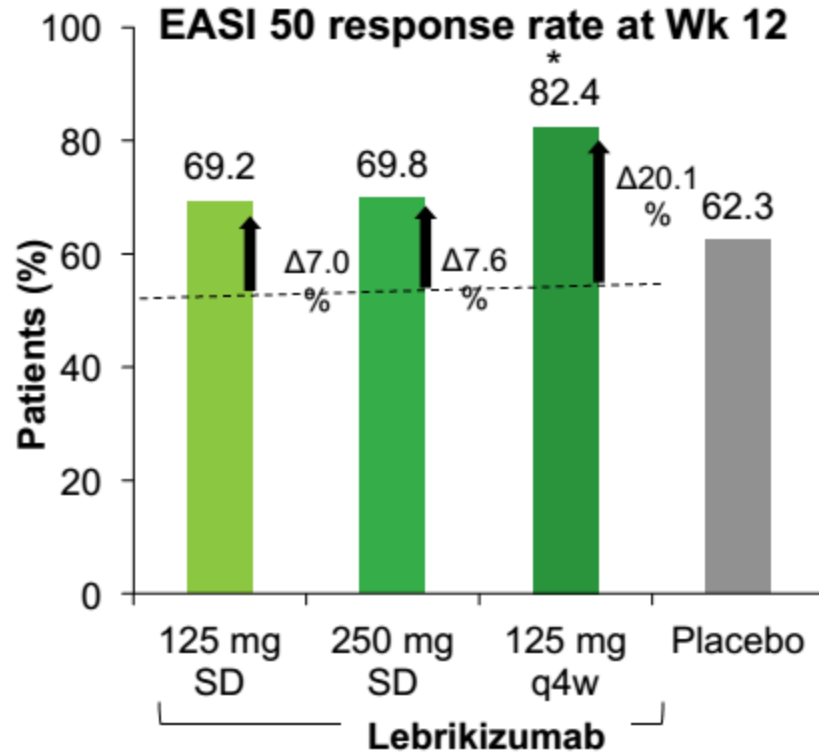
Exclusion criteria

- Use of TCI
- Use of systemic therapy or phototherapy for AD

- Primary endpoint: % of patients achieving EASI 50 at Week 12
- Secondary endpoints: EASI 75 and 90, SCORAD 50, IGA score of 0 or 1, % change in pruritus, % change in EASI score at Week 12

lebrikizumab anti IL-13*

125 mg dose unique vs 250 mg dose unique vs 125 mg X4/sem vs placebo



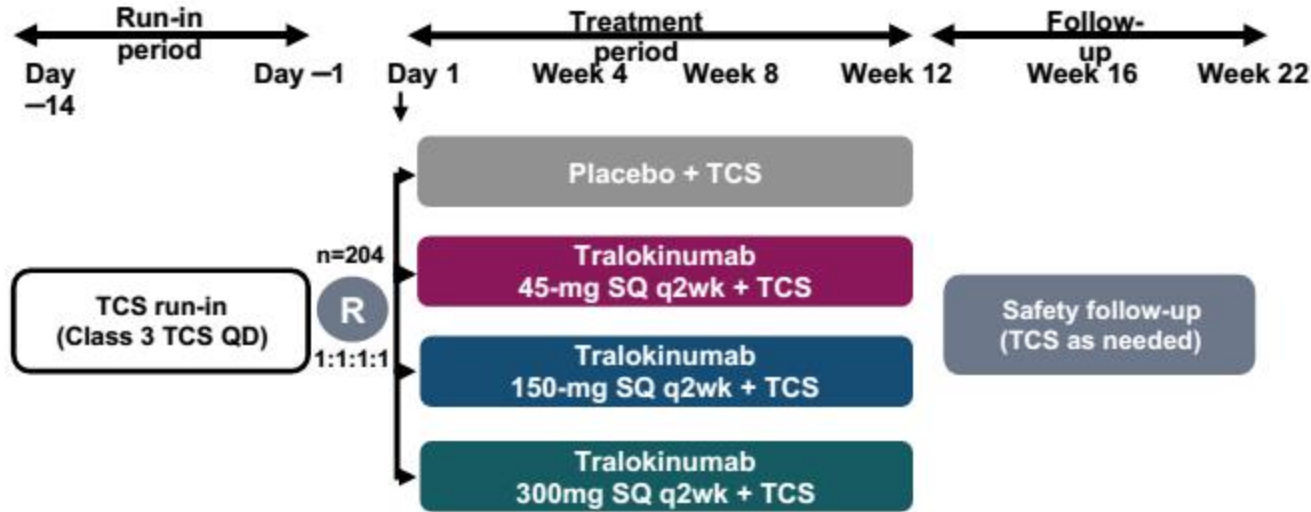
* $P < 0.05$ vs placebo; SD, single dose

DA

tralokinumab anti IL-33

tralokinumab anti IL-33

45 mg 2X/sem vs 150 mg 2X/sem vs 300 mg 2X/sem vs plaquenil



Inclusion criteria

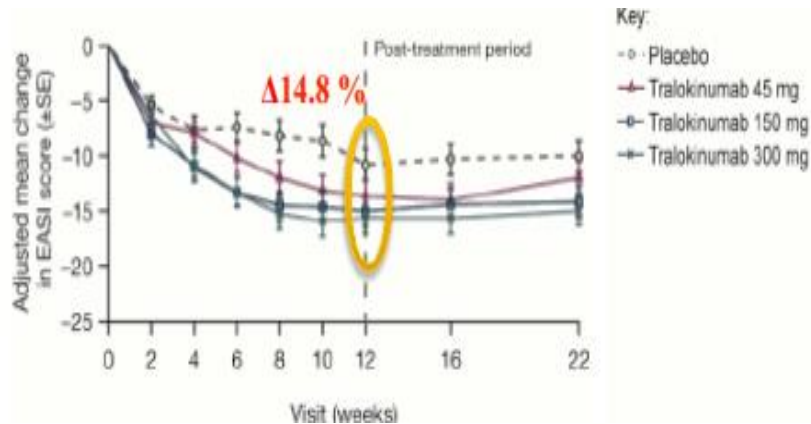
- Age 18–75 years
- Moderate - severe AD ≥ 1 year
 - BSA $\geq 10\%$
 - EASI ≥ 12
 - IGA ≥ 3
- Adherence to the 2-week run-in TCS regimen

- ◆ Primary endpoints: % change in EASI, % achieving IGA 0 or 1 + ≥ 2 pt improvement at wk 12
- ◆ Secondary endpoints: change in EASI/SCORAD at week 22, EASI/SCORAD 50 at week 12, pruritus NRS, DLQI

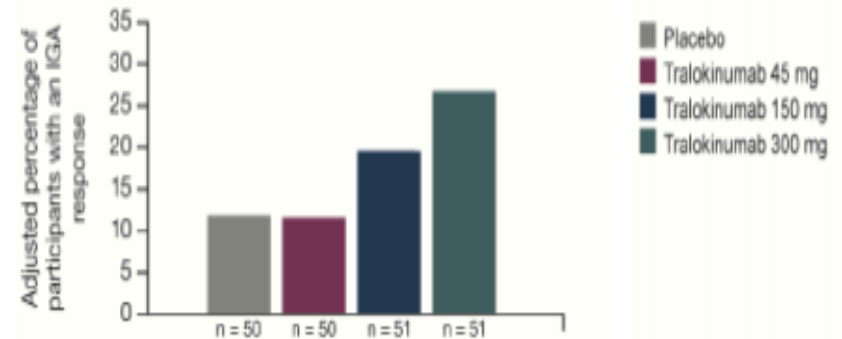
tralokinumab anti-IL-33*

45 mg 2X/sem vs 150 mg 2X/sem vs 300 mg 2X/sem vs placebo

EASI score



Réponse IGA



Wollenberg et al. J Allergy Clin Immunol 2018 June 12

Diminution du score EASI (différence de 14,8% vs placebo)

*d'après Emma Guttman Yassky AAD 2019

DA

nemolizumab anti IL-31

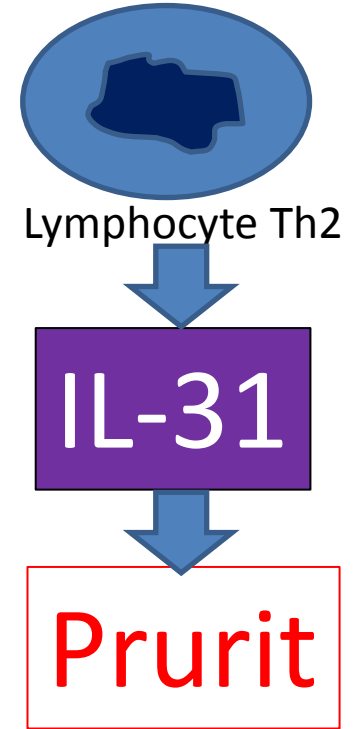
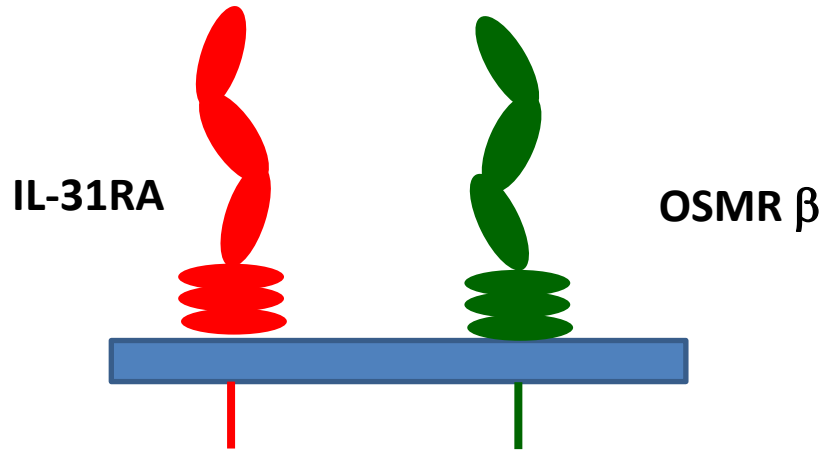
Pourquoi cibler l'IL-31?*

IL-31 – considérée la cytokine du prurit¹

Récepteurs à l'IL-31– kératinocytes, neurones

Expression augmentée dans la DA

Corrélée à la sévérité de la DA



*d'après Emma Guttman Yasky Hot Topics AAD 2019

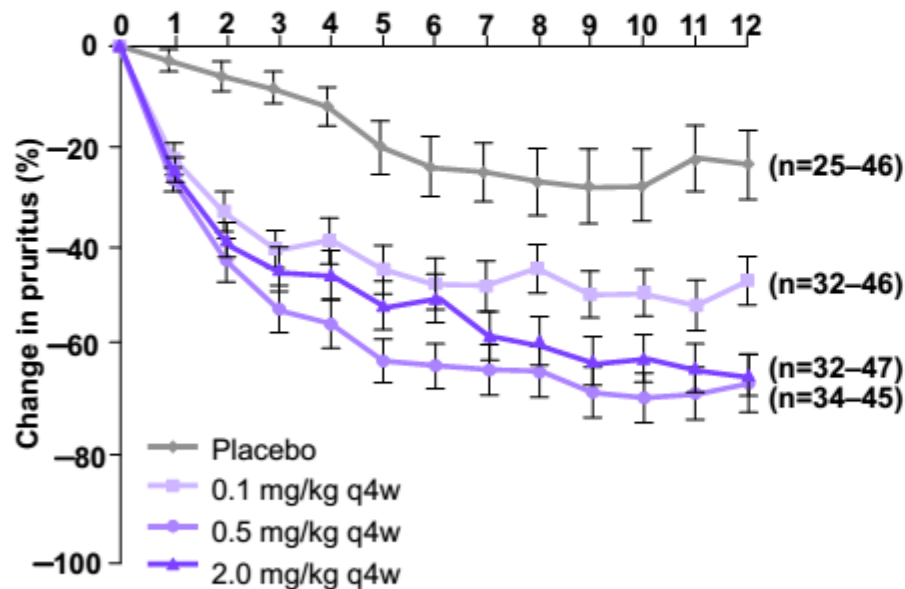
1. Bieber T, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:S58-S64

2. Nemoto O, et al. *Br J Dermatol*

nemolizumab anti IL-31 étude phase IIb

nem 0,1 mg/kg tts les 4 sem vs 0,5 mg/kg 4X/sem tts les 4 sem vs 2 mg/kg tts les 4 sem vs *placebo cross nem*

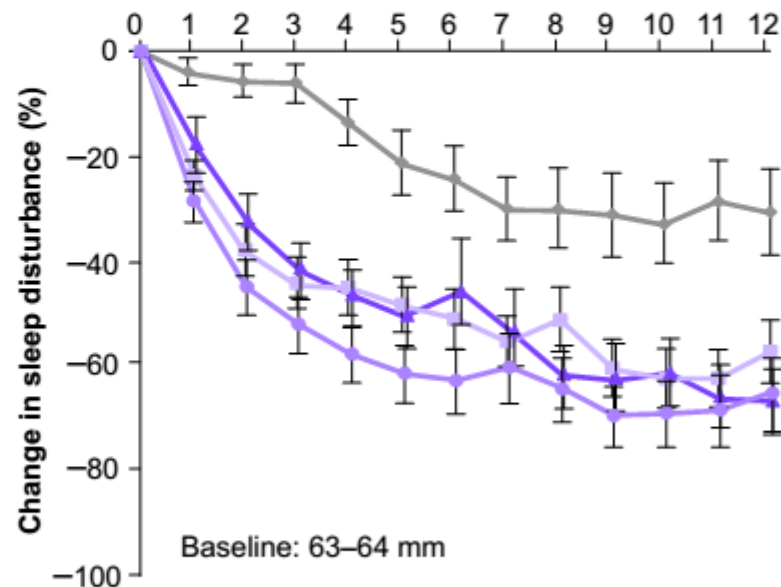
L'évolution du prurit
(échelle visuelle analogique VAS)
semaines



Mean $\pm$ SE; Per-protocol population, no imputation, excluded data after rescue therapy

Ruzicka T, et al. NEJM 2017.

L'évolution des troubles du sommeil
(échelle visuelle analogique VAS)
semaines

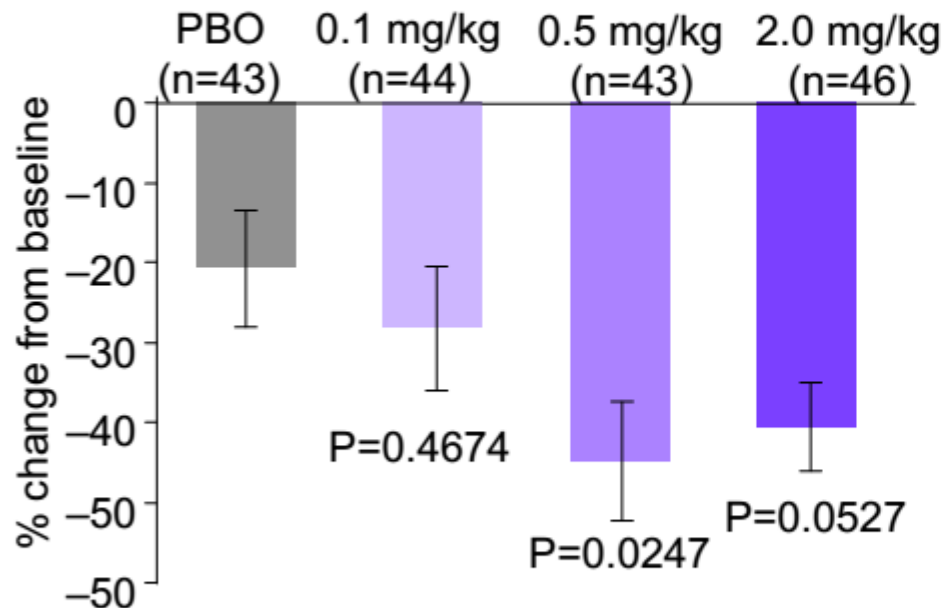


*d'après Emma Guttman Yasky Hot Topics AAD 2019

nemolizumab anti IL-31 étude phase IIb

nem 0,1 mg/kg tts les 4sem vs 0,5 mg/kg tts 4sem vs 2 mg/kg tts les 4sem vs *placebo cross nem*

Diminution du score EASI (en %) à semaine 12



Diminution du prurit -60%

Qualité du sommeil et
qualité de vie améliorées

Score EASI amélioré

Ruzicka T, et al NEJM 2017

*d'après Emma Guttman Yasky Hot Topics AAD 2019

DA

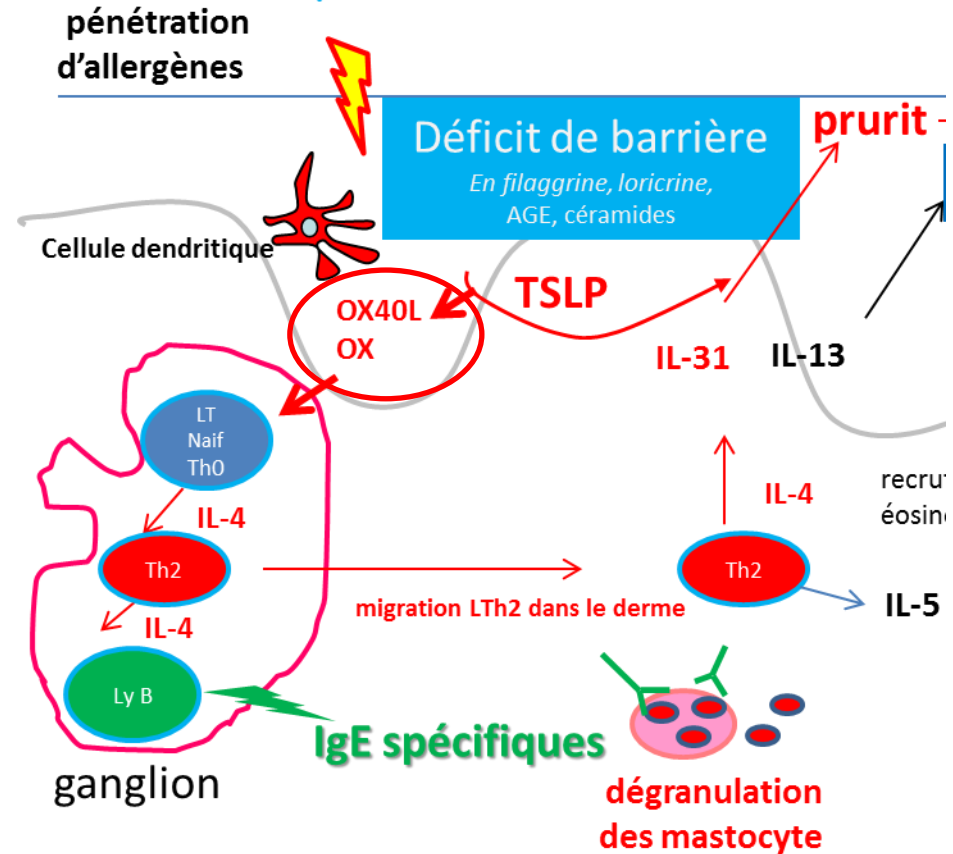
anti-OX40L - mab

anti-OX40L anticorps monoclonal

OX40L est une molécule qui:

A. co-stimule le switch
lymphocytes T naifs -> Th2

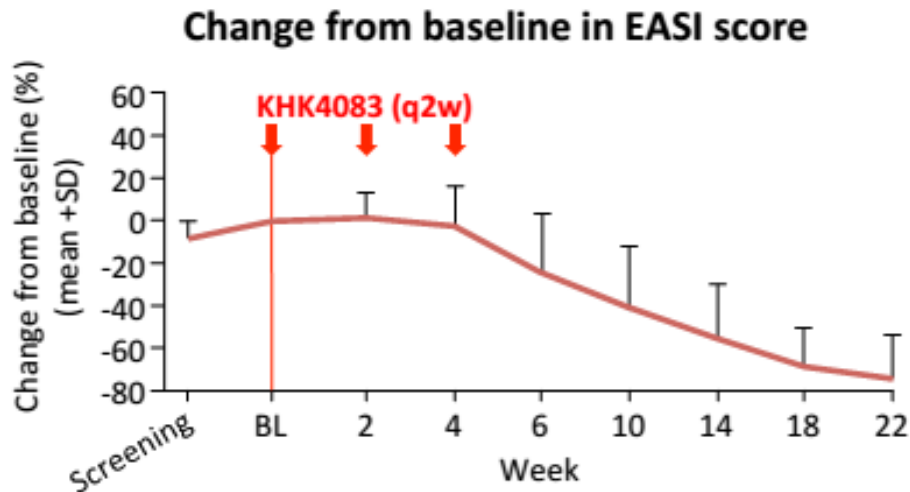
B. Augmente Tregs et la tolérance
->> modification de la DA



anti-OX40L anticorps monoclonal en administration intraveineuse

KHK4083 toutes les 2 semaines

**Diminution du score
EASI
à 22 semaines
(3 administrations)**



Nakagawa H, et al. EADV 2018, P0252. Sponsored by Kyowa Hakko Kirin

DA

tradipitant anti-NK1R

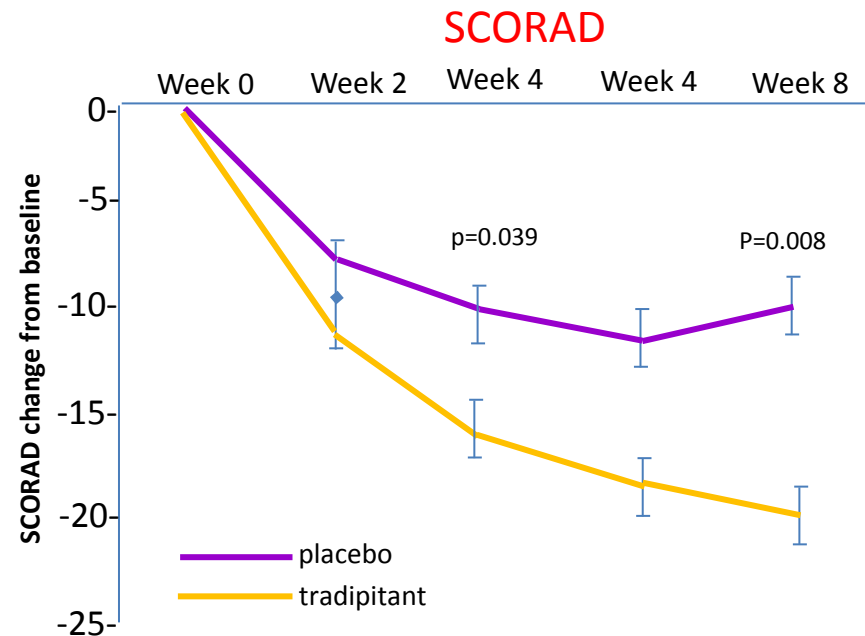
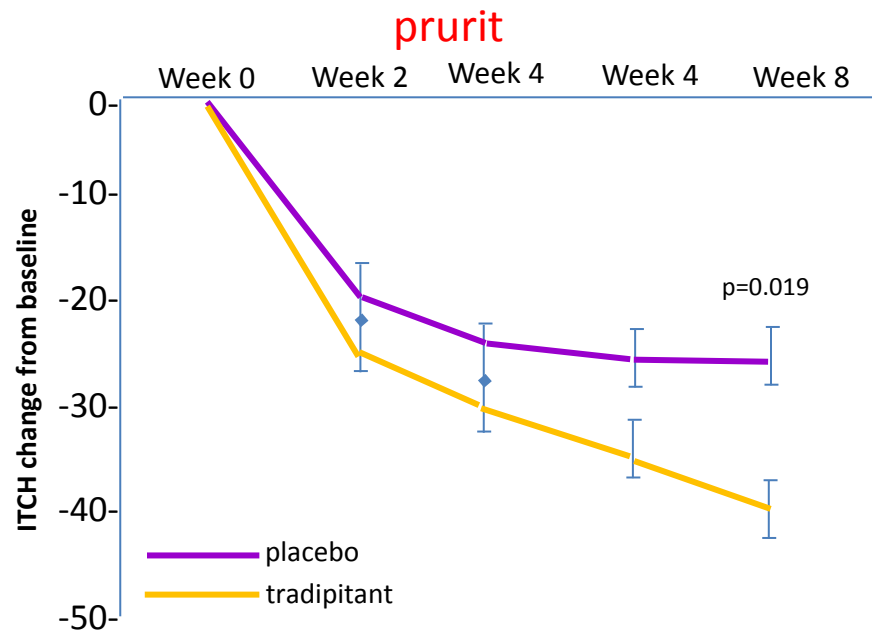
anti-récepteur neurokinine 1 (NK1R)

tradipitant anti-neurokinine-1-Recepteur

Le prurit chronique dans la DA modérée à sévère (phase II)

tradipitant 80 mg 2X /j (n=84)

placebo 2X /j (n=84)



baricitinib oral - anti-JAK1

Etude phase II

baricitinib 2 mg/j + dermocorticoïdes
(n=37)

vs

baricitinib 4 mg/j + dermocorticoïdes
(n=38)

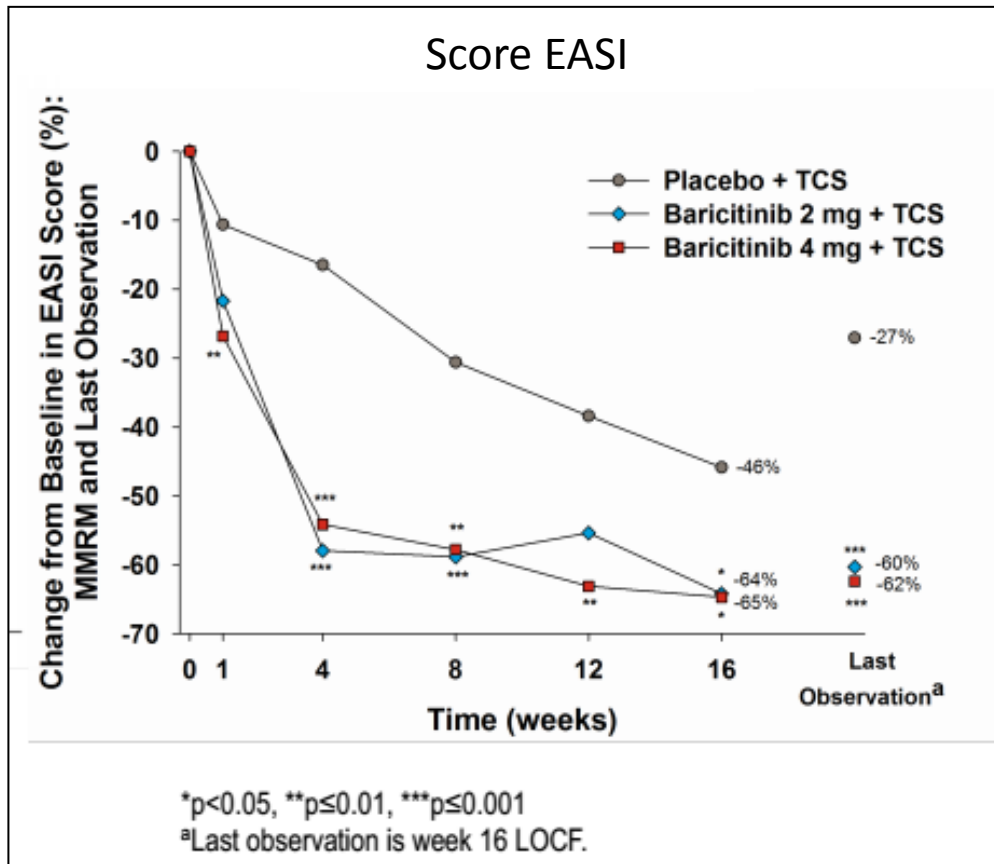
vs

placebo + dermocorticoïdes
(n=49)

EA >5%

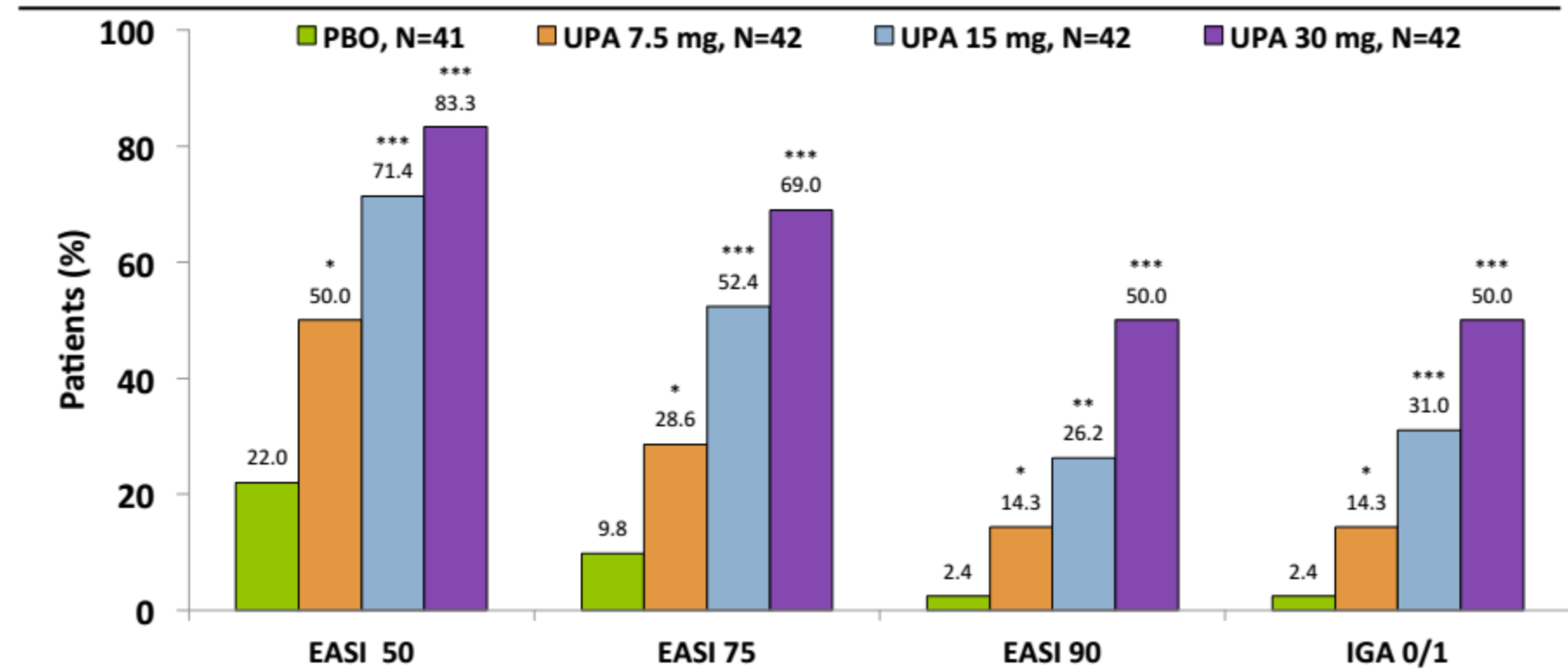
Céphalées, nasopharyngites, CPK augm

D'après la communication de David Cohen
New and emerging therapies for Atopic Dermatitis
et la communication de Emma Guttman Yassky
What's Hot in AD?
AAD 2019



ubadacitinib oral anti-JAK1

Etudes phase IIb à 32 semaines



Statistical significance: ***P<0.001, **P<0.01, *P<0.05, UPA vs placebo. NRI. Definitions: IGA 0=clear, 1=almost clear.

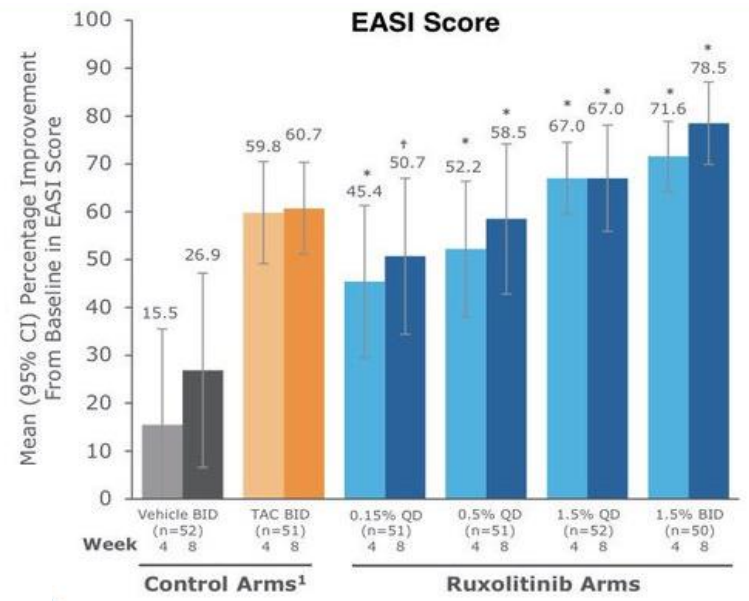
ruxolitinib crème anti-JAK1/JAK2

Etude phase IIb EASI à 16 semaines

rux 0,15% 1X/j
vs
rux 0,5% 1X/j
vs
rux 1,5 % 1X/j
vs
rux 1,5% 2X/j
vs
triamcinolone 0,1% 2X/j
vs
excipient 2X/j

1,5% 2X/j - pas de différence
significative vs triamcinolone
EA comparables

Sa forme orale Jakavi 10 mg AMM FR:
- splénomégalie / myélofibroses / maladie de
Vaquez (polycythémie vraie) en cas de résistance
ou intolérance à l'hydroxyurée.



Kim B. EADV 2018 FC03.01 sponsored by Incyte

Treatment-Related AEs*						
n (%)	Vehicle BID (n=52)	TAC (n=51)	0.15% QD (n=51)	0.5% QD (n=51)	1.5% QD (n=51)	1.5% BID (n=50)
Any TEAE	5 (10)	1 (2)	2 (4)	1 (2)	5 (10)	3 (6)
Application site pain	2 (4)	0	1 (2)	0	2 (4)	1 (2)
Application site pruritus	2 (4)	0	0	0	1 (2)	0

In the ruxolitinib groups, there were no grade 3 or 4 treatment-related AEs

DA et prurit

serlopitant anti-récepteur pour
la substance P et la neurokinine-1

serlopitant oral - anti-recepteur substance P/neurokinine 1

dans le prurit chronique

0,25 mg/j

Vs

1 mg/j

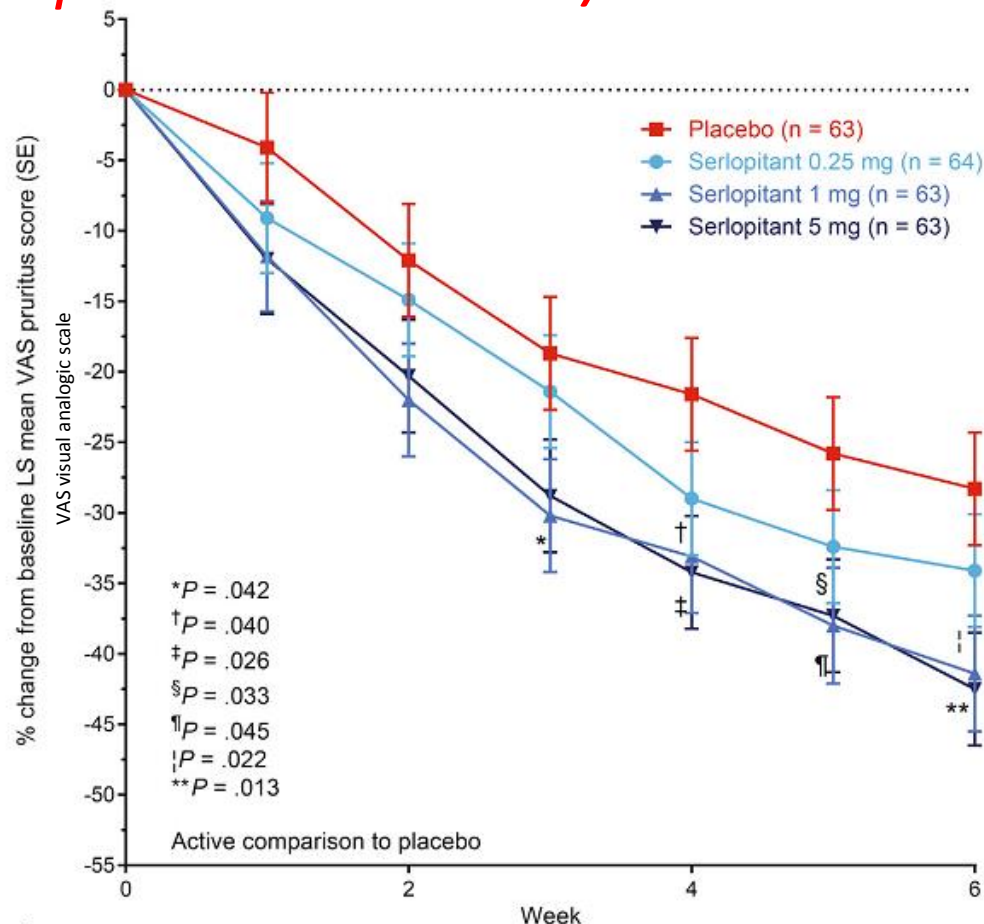
Vs

5 mg/j

Vs

placebo

*d'après
Marc Lebwohl .
What's New in
Dermatology?
AAD2019



*Yosipovitch G, et al. J Am Acad Dermatol 2018;78:882-91

DA

anti-phosphodiesterase 4 (PDE-4) topiques

difamast 1%

crisaborole 2%

difamast 1% onguent

–anti phosphodiesterase-4B

dans la DA modérée-à-sévère BSA de 43,7% à 80%

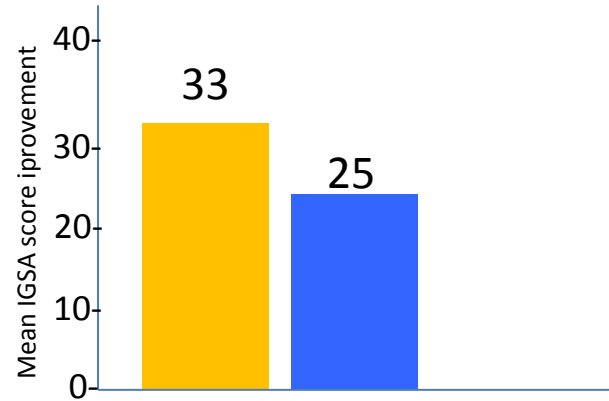
diminution significative du prurit à 5,76 h (moyenne)
après la première application,

effet maintenu à 29 jours
(application quotidienne).

crisaborole 2% onguent

anti PDE-4B**

crs vs excipient: score IGSA amélioré de ≥ 2 points sur une échelle de 0 à 4



- peu supérieur à son excipient**
- pas supérieur aux topiques usuels**
- coût
- EA 10,2%: eczéma de contact, infections cutanées**

** Paller A, et al. J Am Acad Dermatol 2016;75:494-503
Ahmed A, et al . Br J Dermatol 2018;178:659-62.

CONCLUSIONS

Quoi de 9 à AAD 2019 dans la DA?

Dermatite atopique:

- anti-IL-4/ IL-13/ IL-31
- *petites molécules anti-JAK* + anti-neurokinine-1R

Prurit chronique - *serlopitant* oral anti-récepteur pour la substance P/neurokinine-1R



dr.toni.ionescu@gmail.com

Pierre Bonnard (1867-1947)
« Fenêtre à Uriage » 1918.
Metropolitan Museum of Art, New York

www.sfdermato.org
www.fffcedv.org
www.grpso.org
www.syndicatdermatos.org
www.resopso.fr
www.aad.org
www.eadv.org