



Quoi de neuf dans le psoriasis à l' AAD 2019?

Washington DC
1-5 mars 2019

Dr Toni Ionescu
PATT - Polyclinique de dermatologie
Hôpital Saint Louis

Déclaration - conflits d'intérêt

Aucune 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

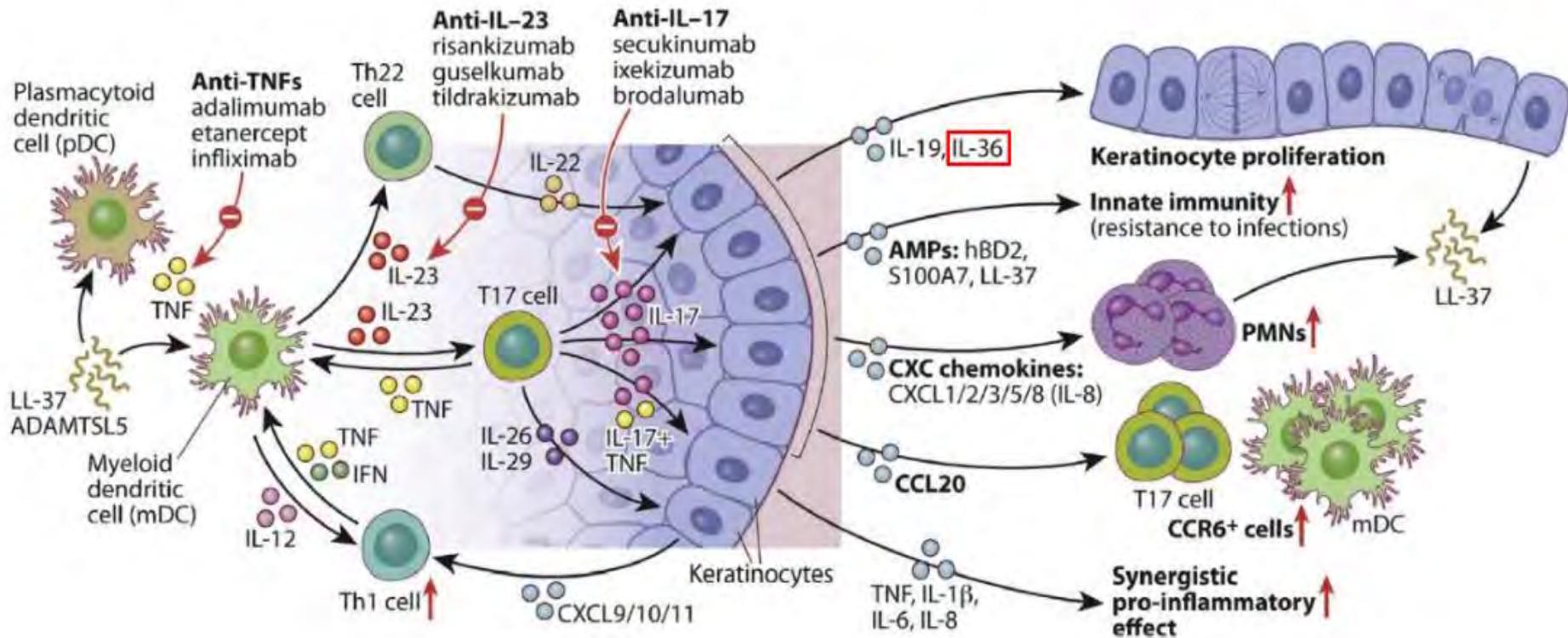
> 400 laboratoires exposants



A large audience is seated in a conference hall, facing a stage. The ceiling is a complex, geometric, white structure with recessed lights. The stage features a large projection screen displaying text. The audience is diverse in age and appearance, and the overall atmosphere is professional.

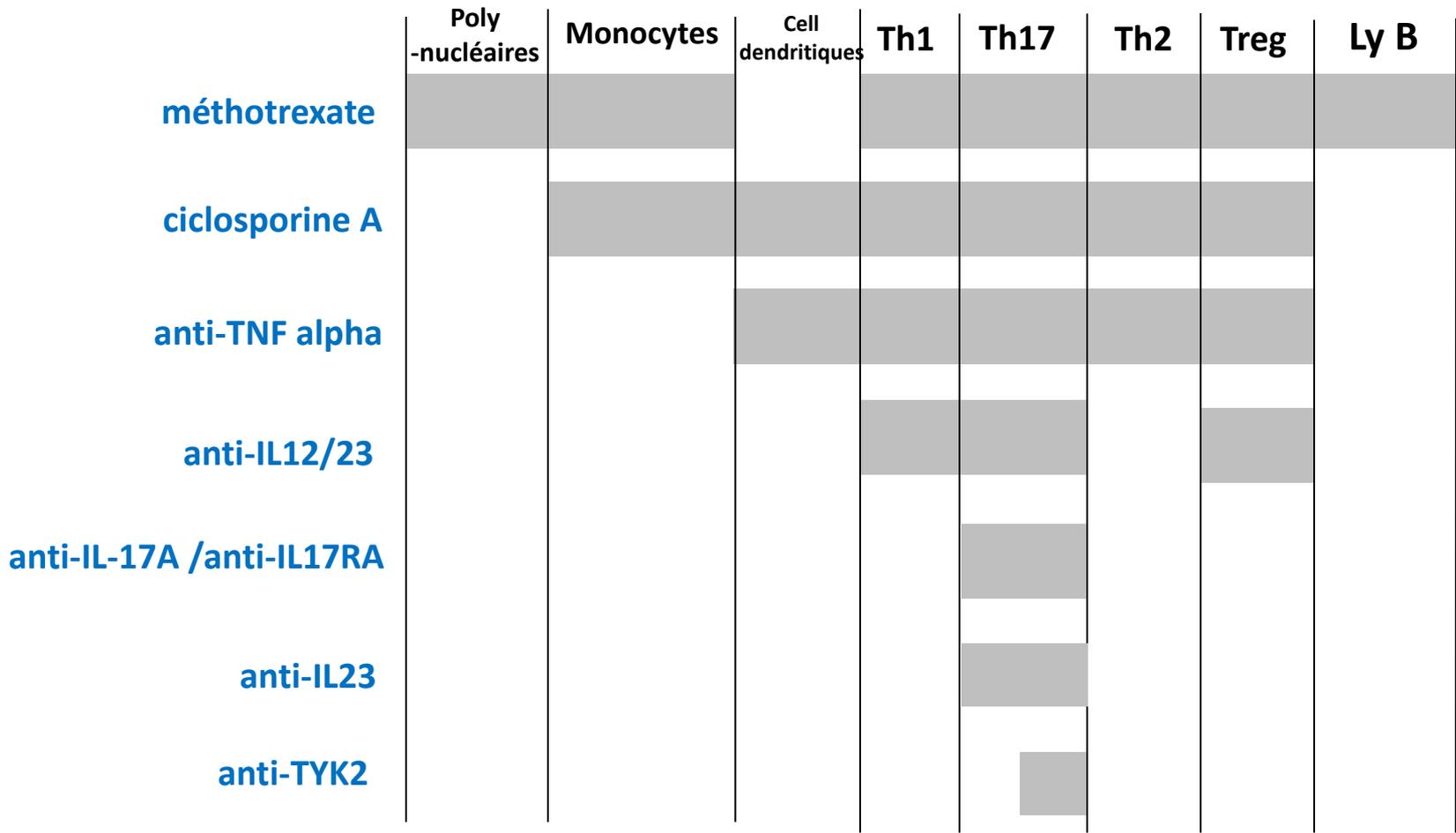
Synthèse pour
Please take a few moments
to
RESOPSO

Quoi de neuf dans
le psoriasis à l'AAD ?



Hawkes JE, Yan BY, Chan TC Krueger JG. J Immunol 2018;15;201:1605–13

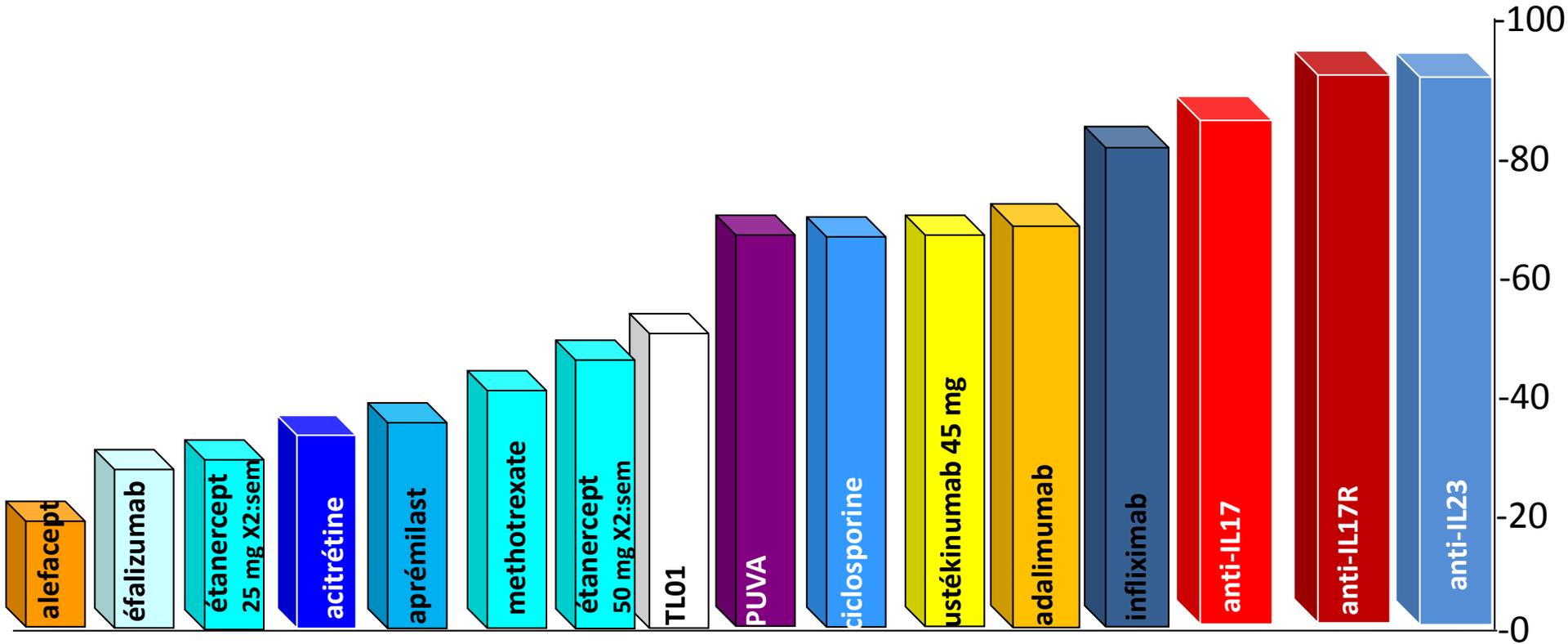
AAD 2019 les traitements systémiques du PSORIASIS en plaques continuent à être de + en + spécifiques..



*modifié d'après Strober.

... et de plus en plus efficaces

% des patients ayant atteint
PASI 75**



* pas de comparaisons directes

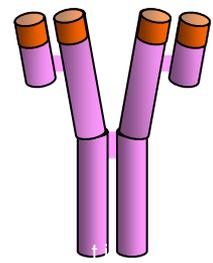
** t.i. modifié MAJ d'après Jerry Bagel - SYM Psoriasis AAD

Les biothérapies en développement et celles de plus en plus nombreuses qui obtiennent des autorisations de mise sur le marché sont de plus en plus efficaces.

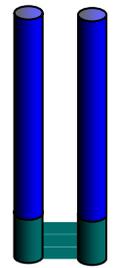


« * Comment allez-vous réussir à garder les gens travailler à la ferme quand ils ont déjà vu Paris? »

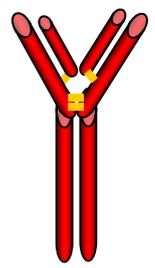
Biothérapies & petites molécules > psoriasis et RhuPso (AMM France au 04/ 2019)*



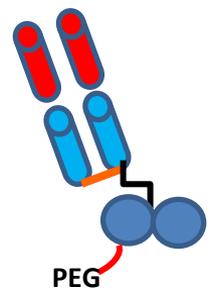
infliximab
 Remicade®
 Inflectra® Flixabi®
 Remisma®
 anticorps monoclonal



étanercept
 Enbrel®
 Bénépali®
 protéine de fusion

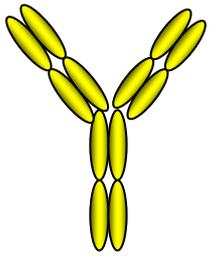


adalimumab
 Humira®
 Amgevita® Imraldi®
 anticorps monoclonal humanisé

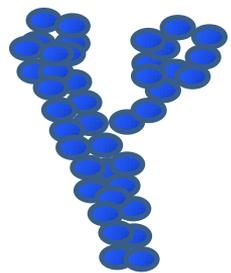


certolizumab pégol
 Cimzia®
 anticorps humanisé recombinant conjugué
 au polyéthylène glycol (PEG)

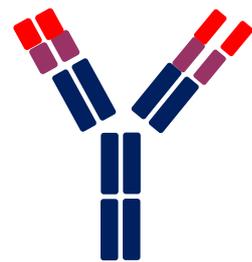
} anti-TNF α



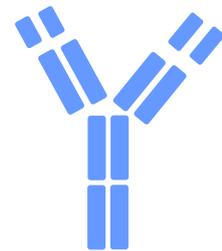
ustékinumab
 Stelara®
 anti-IL12/IL23 (anti p40)
 anticorps monoclonal



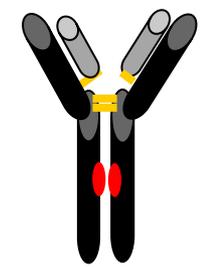
secukinumab
 Cosentyx®
 anti-IL-17A
 anticorps monoclonal



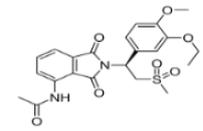
ixekizumab
 Taltz®
 anti-IL-17A
 anticorps monoclonal



brodalumab
 Kyntheum® (Siliq® US)
 anti-IL-17RA
 anticorps monoclonal



guzelkumab
 Tremfya®
 anti-IL-23(p19)
 anticorps monoclonal



aprémilast
 Otezla® (Celgene®)
 anti-phosphodiéstérase 4
 (PDE-4)

* 2019 . TI - dessins non-contractuels

Quel traitement systémique pour quel patient?*

| Classe | Molécule | Grossesse | Pédiatrie | Ac-HVC+ | HbsAg+ | Anti-Hbc+ | VIH | TB latente |
|--------------------------|---------------|-----------|-----------|---------|--------|-----------|------|------------|
| TNF- α inhibitors | Etanercept | + | ++ | ++* | - | +/-* | + | - |
| | Adalimumab | + | ++ | + | - | +/-* | + | - |
| | Infliximab | + | + | + | - | +/-* | + | - |
| | Certolizumab | ++ | + | + | - | +/-* | + | - |
| | Golimumab | + | ++ | + | - | +/-* | + | - |
| IL-12/23 inhibitor | Ustekinumab | + | ++ | - | - | ?/+* | + | - |
| IL-17 inhibitors | | | | | | | | |
| Anti-IL-17A | Secukinumab | ?/+ | ?/+ | ?/+* | ?/+* | ?/+* | ?/+* | + |
| Anti-IL-17A | Ixekizumab | ?/+ | ?/+ | ?/+* | ?/+* | ?/+* | ?/+* | + |
| Anti-IL-17 receptor | Brodalumab | ?/+ | ?/+ | ?/+* | ?/+* | ?/+* | ?/+* | + |
| IL-23 inhibitors | Guselkumab | ? | ?/+ | ? | ? | ? | ? | ? |
| | Tildrakizumab | ? | ?/+ | ? | ? | ? | ? | ? |
| | Risankizumab | ? | ?/+ | ? | ? | ? | ? | ? |
| | Mirikizumab | ? | ?/+ | ? | ? | ? | ? | ? |
| Oral novel | Apremilast | ? | ?/+ | ?/+* | ? | ? | + | + |
| Oral traditional | Methotrexate | x | + | x | x | x | x | x |
| | Cyclosporine | + | + | +/-* | x | x | x | x |
| | Acitretin | x | + | + | + | + | + | + |

*Plus de données seront nécessaires

Kaushik SB, Lebwohl M. J Am Acad Dermatol 2019;80(1):27-39

*d'après Marc Lebwohl – Which dug for which patient? AAD 2019

| | TL01 | Acitrétine | Aprémilast | Ciclosporine | Methotrexate | Anti-TNF | Ustékinumab | Anti-IL-17 |
|----------------------|------|------------|---|---------------------|---------------------|----------------------------|-------------------------|------------|
| Grossesse | Best | X | | OK | | certolizumab adalimumab | « préférable à éviter » | ? |
| Tests hépatiques + | | | | | | | | |
| Diabète | | | | Surveillance rénale | Surveillance rénale | | | |
| HTA | | | | | Surveillance rénale | | | |
| ATCD cancer peau | | | | | +++ | | | |
| Alcool | | | | | | | | |
| Dyslipidémie | | | | | | | | |
| Médicaments associés | | | Perte efficacité avec inducteurs de CYP3A4 rifampicine phénobarbital carbamazépine phénytoïne millepertuis | Nombreuses C.I. | | choix | | |
| Cardiovasculaire | | | | | choix | | | |
| Rhumatisme pso | | | | | choix | | | choix |
| Efficacité | | ± | + | ++ | + | ++ | ++ | +++ |

Quel traitement systémique pour quel patient?*

VIH+ et psoriasis sévère -> acitrétine, TL01, PUVA

Dans une série¹ de 23 cas VIH+ : ETN / MTX / UST suivis 3,2 ans
charge virale et CD4 = stables

1. Montes-Torres A, et al. J Dermatol Treat 2018;28:1-5.

VIH+ sous ttt et psoriasis sévère -> MTX faibles doses pas d'EA mais dimin. CD8+²

2. Hsue PY, et al. Clin Infect Dis 2018 [Epub ahead of print]

Anti-TNF - CI insuffisance cardiaque*

mais bénéfiques si comorbidités cardiovasculaires *

Anti-IL-17 - CI maladies inflammatoires chroniques de l'intestin*

CI candidoses chroniques*

blanchiment le plus rapide

Anti-IL-23 - moins de risques de cancer?*

moins de rebonds à l'arrêt, bon profil à long terme*

*Marc Lebwohl – Which drug for which patient? AAD 2019

Nouvelles biothérapies*

Anti-TNF *certolizumab* (AMM-FR)

Anti-IL-17

brodalumab (AMM-FR)

bimekizumab

Anti-IL-23

guselkumab (AMM-FR)

tildrakizumab (AMM - EUR)

risankizumab

mirikizumab

Anti-IL-36

spesolimab

Nouvelles petites molécules*

anti-TYK2 - BMS-986165

anti-JAK baricitinib

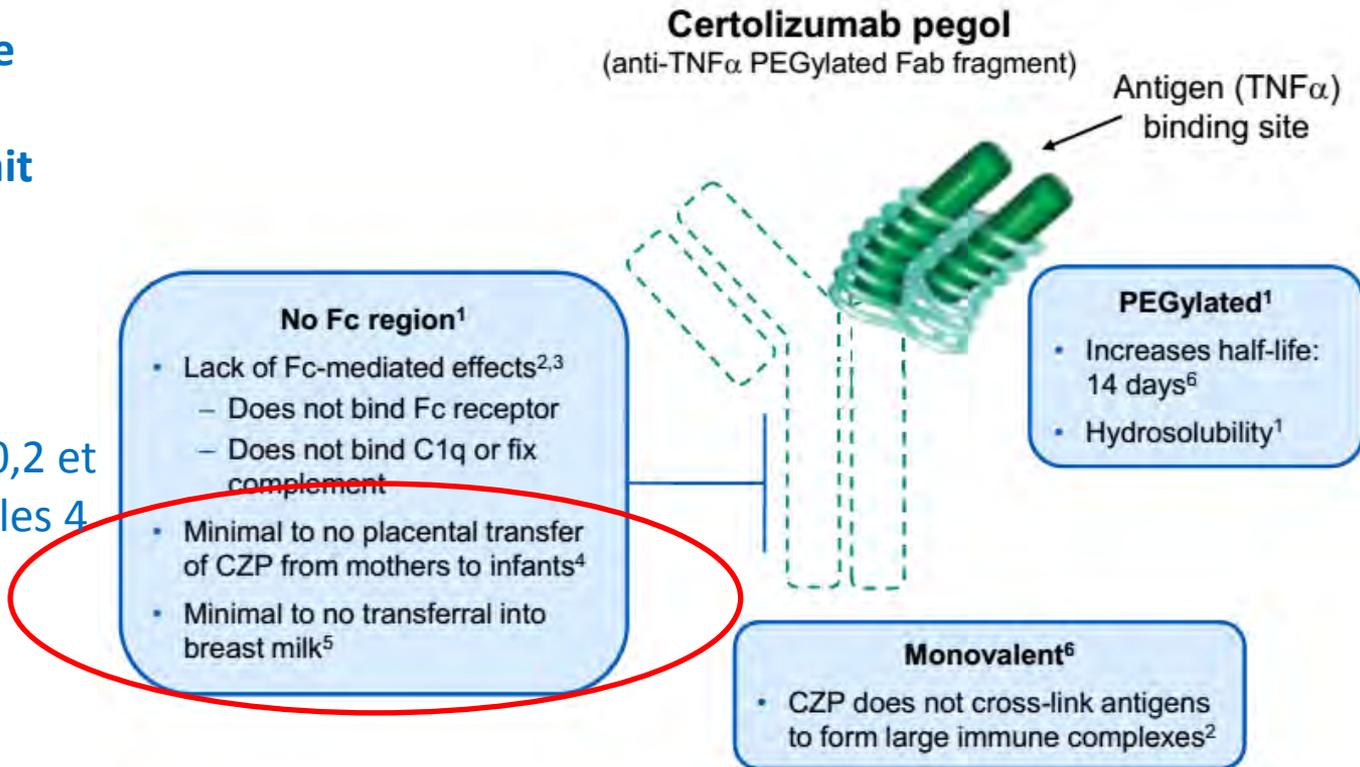
*d'après Marc Lebwohl - Hot Topics
AAD 2019

Anti-TNF α - *certolizumab pégol*^{1,2}

Passage trans-placentaire
absent ou minime,
pas de passage dans le lait
maternel

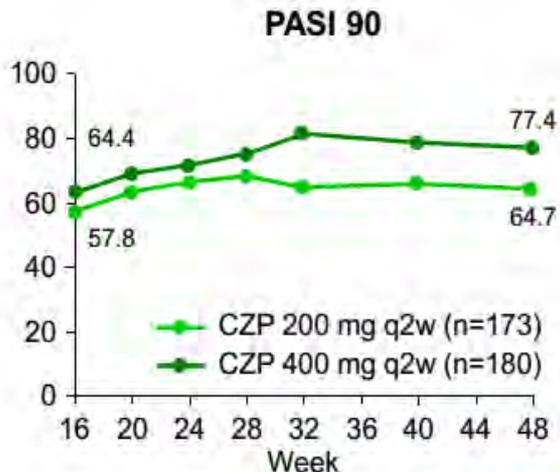
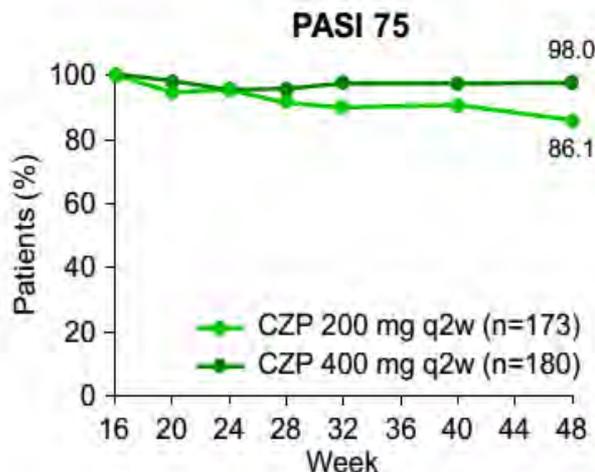
PSO 200 mg tts les 2 sem

RhumPso 200 mg à sem 0,2 et
4 puis 200 ou 400 mg tts les 4
sem.

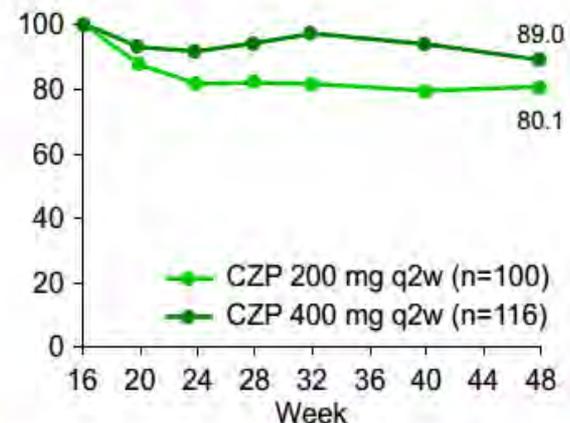


Anti-TNF α - certolizumab pégol

PASI responses among Week 16 PASI 75 responders



PASI 90 responses among Week 16 PASI 90 responders



| | | CZP 200 mg q2w | CZP 400 mg q2w |
|---------|---------|----------------|----------------|
| Week 48 | MCMC, % | 86.1 | 98.0 |
| | NRI, % | 79.2 | 91.7 |

| | | CZP 200 mg q2w | CZP 400 mg q2w |
|---------|---------|----------------|----------------|
| Week 48 | MCMC, % | 64.7 | 77.4 |
| | NRI, % | 60.1 | 73.3 |

| | | CZP 200 mg q2w | CZP 400 mg q2w |
|---------|---------|----------------|----------------|
| Week 48 | MCMC, % | 80.1 | 89.0 |
| | NRI, % | 75.0 | 84.5 |

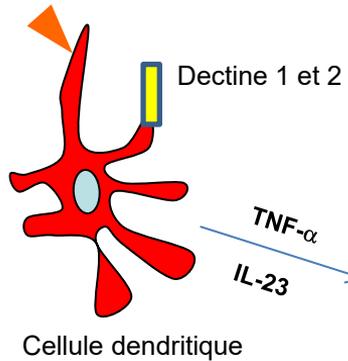
MCMC, Markov Chain Monte Carlo method

Augustin M, et al. EADV 2018, P1882 Sponsored by Dermira Inc. in collaboration with UCB Pharma

***d'après Marc Lebwohl –
What's New in Psoriasis?
AAD 2019**

La physiopathologie du psoriasis simplifiée et les cibles des biothérapies

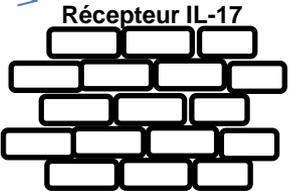
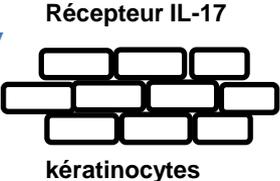
Triggers externes +
Staphylocoque
Streptocoque



IL-17A
(IL-22)

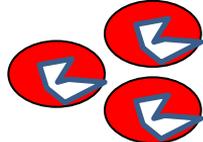
TNF- α
IL-17A

IL-22
(IL-17A)



expression de cytokines pro-inflammatoires
TNF- α

expression de peptides antimicrobiens



Accumulation
des neutrophiles

modifié d'après Andrew Blauvelt

Prolifération des kératinocytes

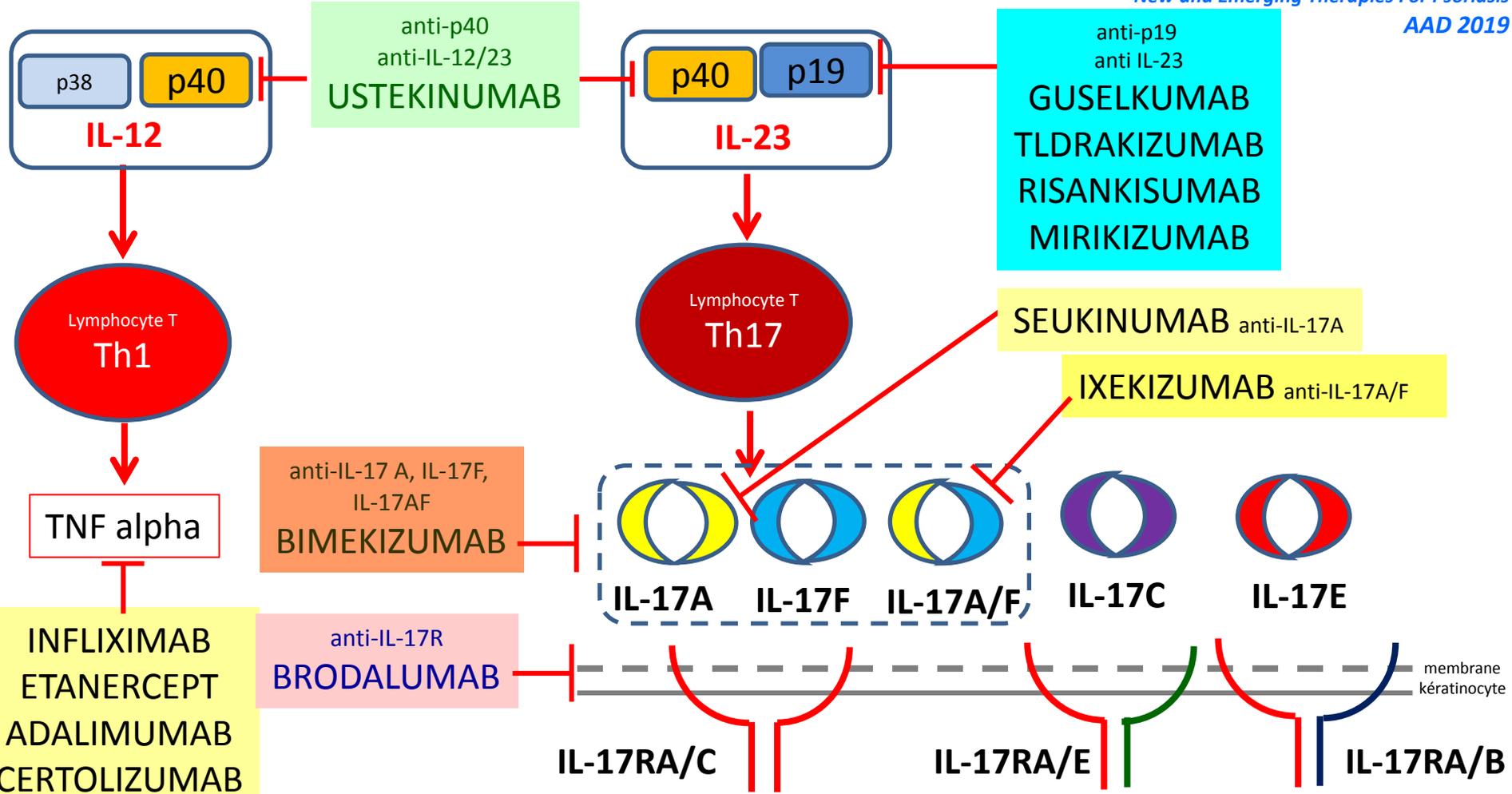
* d'après Andrew Blauvelt– SYM Psoriasis AAD 2019

Les voies de l'inflammation psoriasique et les biothérapies en 2019*

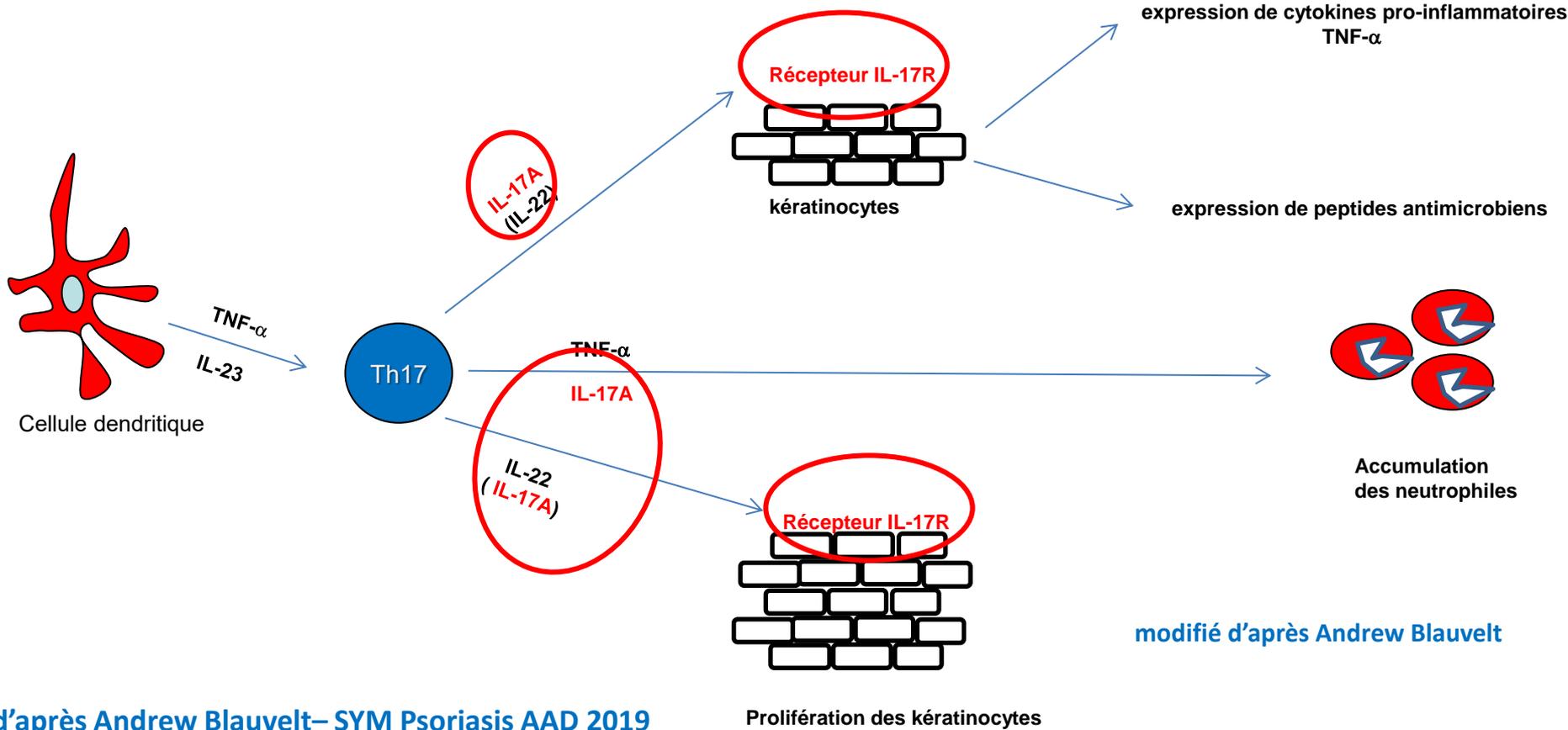
*ti d'après Leon Kircik

New and Emerging Therapies For Psoriasis

AAD 2019



La physiopathologie du psoriasis simplifiée et les cibles des biothérapies modifié d'après Andrew Blauvelt



modifié d'après Andrew Blauvelt

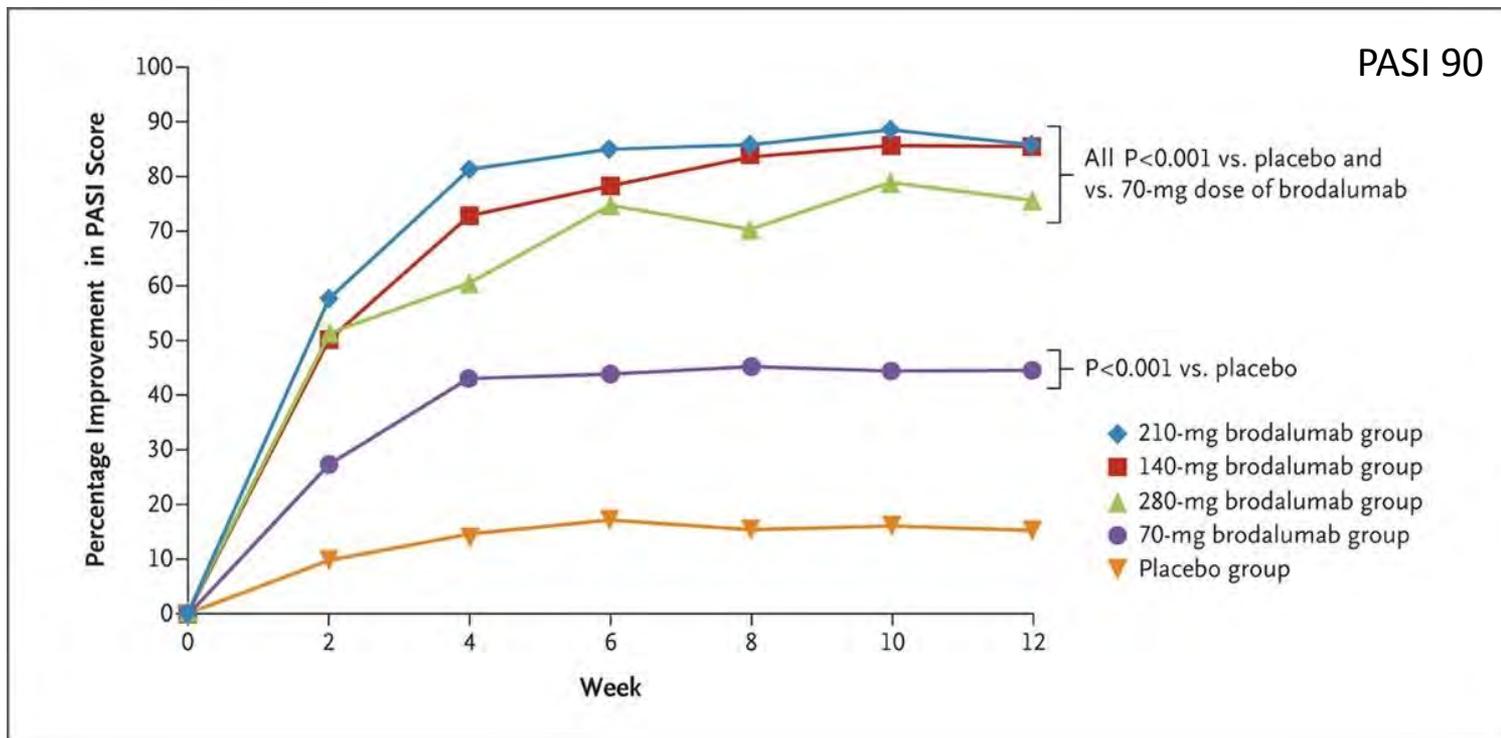
* d'après Andrew Blauvelt– SYM Psoriasis AAD 2019

AAD 2019 *

brodalumab anti-IL-17R

210 mg en SC

à semaines
0, 1 et 2, puis
toutes les 2
sem.



AMAGINE-1, 2, 3^{1,2}

*d'après Marc Lebwohl – Therapeutic Hotline AAD 2019

1. Papp KA, et al. Br J Dermatol. 2016 Aug;175(2):273-86.

2. Lebwohl M, et al. N Engl J Med. 2015 Oct;373(14):1318-28

brodalumab* anti-IL-17R et dépression: « pas de lien cause-à-effet »

AMAGINE-1, AMAGINE-2, AMAGINE-3 + open-label, long-term extensions
n=4464

Les « idées et le comportement suicidaire » (*SIB suicidal ideation and behavior*) ont été comparables entre le group *brodalumab* et le groupe *ustekinumab* à 52 semaines.

Dans le group *brodalumab*: 4 suicides

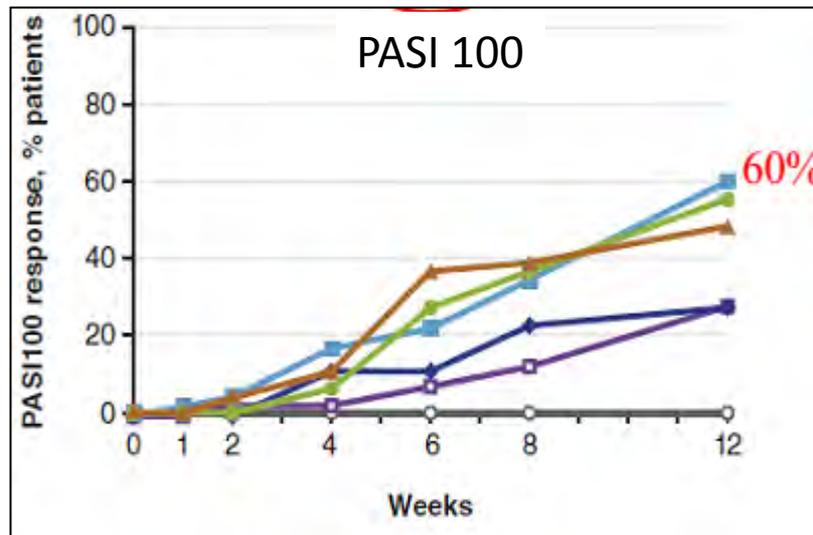
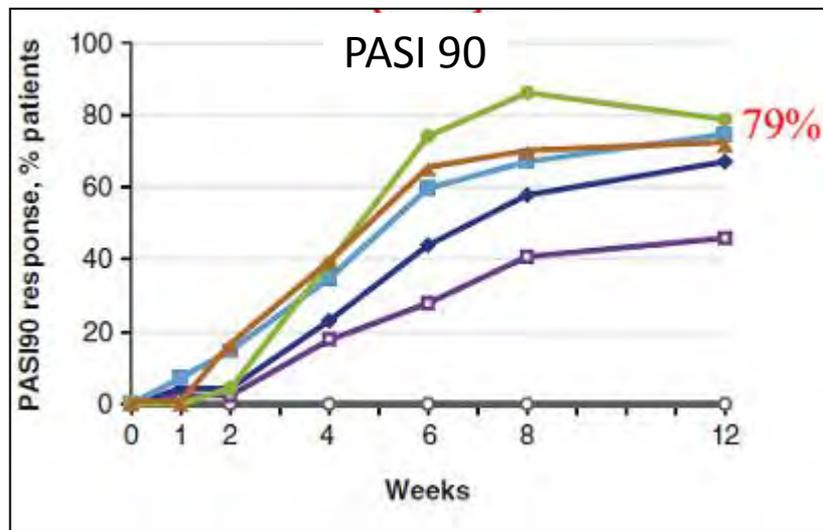
- 1 patient qui devait être emprisonné à la fin de l'étude clinique*;
- tous les 4 patients avaient des antécédents psychiatriques*.

bimekizumab - anti-IL-17 A, IL-17F, IL-17AF étude phase II

Étude phase IIb BE ABLE 1

bimekizumab en SC pendant 12 sem – 6 groupes**

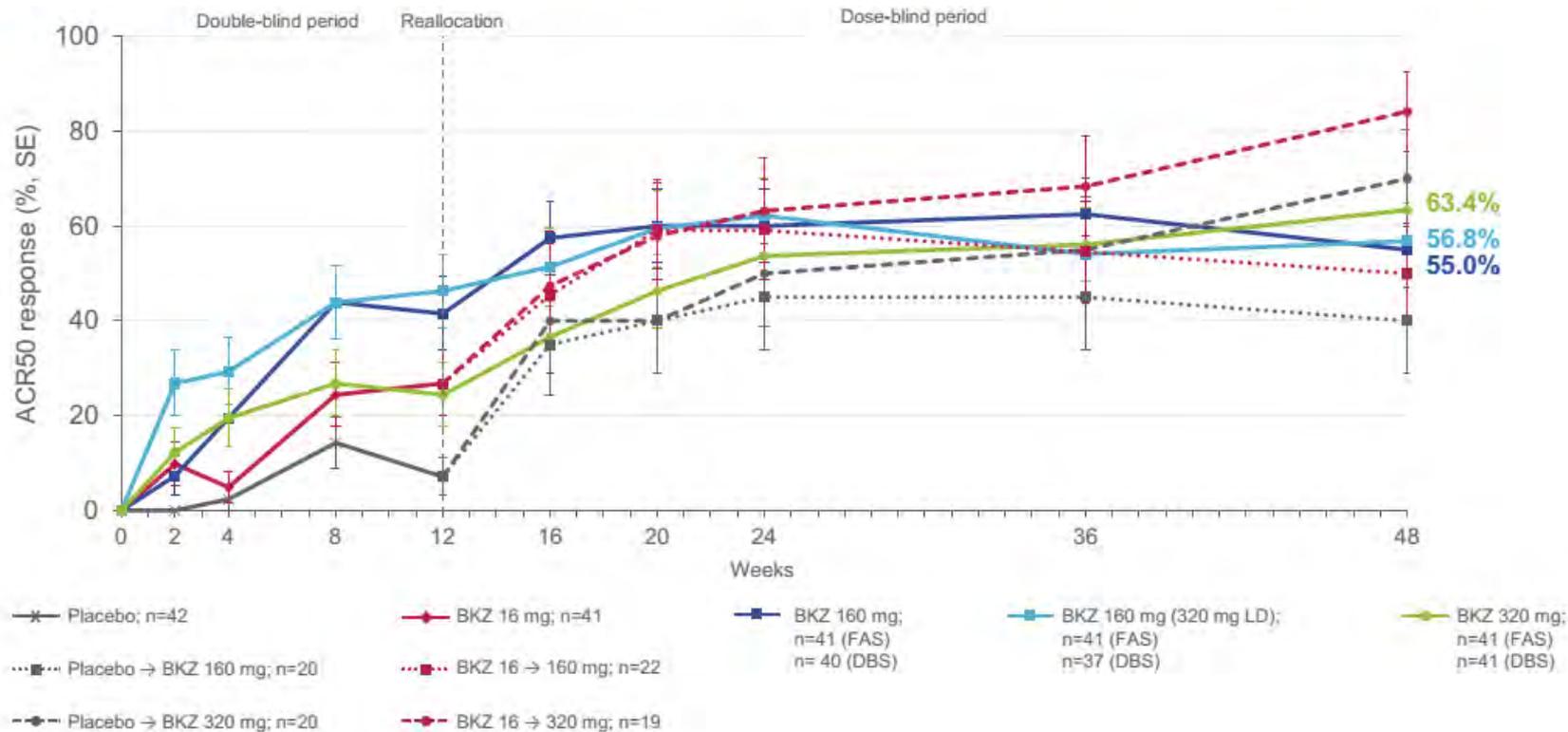
64 mg / 160 mg / 160 mg + loading dose 320 mg / 320 mg / 480 mg / placebo



○ Placebo; n = 42 ■ BKZ 64 mg; n = 39 ◆ BKZ 160 mg; n = 43
■ BKZ 160 mg (320 mg LD); n = 40 ● BKZ 320 mg; n = 43 ▲ BKZ 480 mg; n = 43

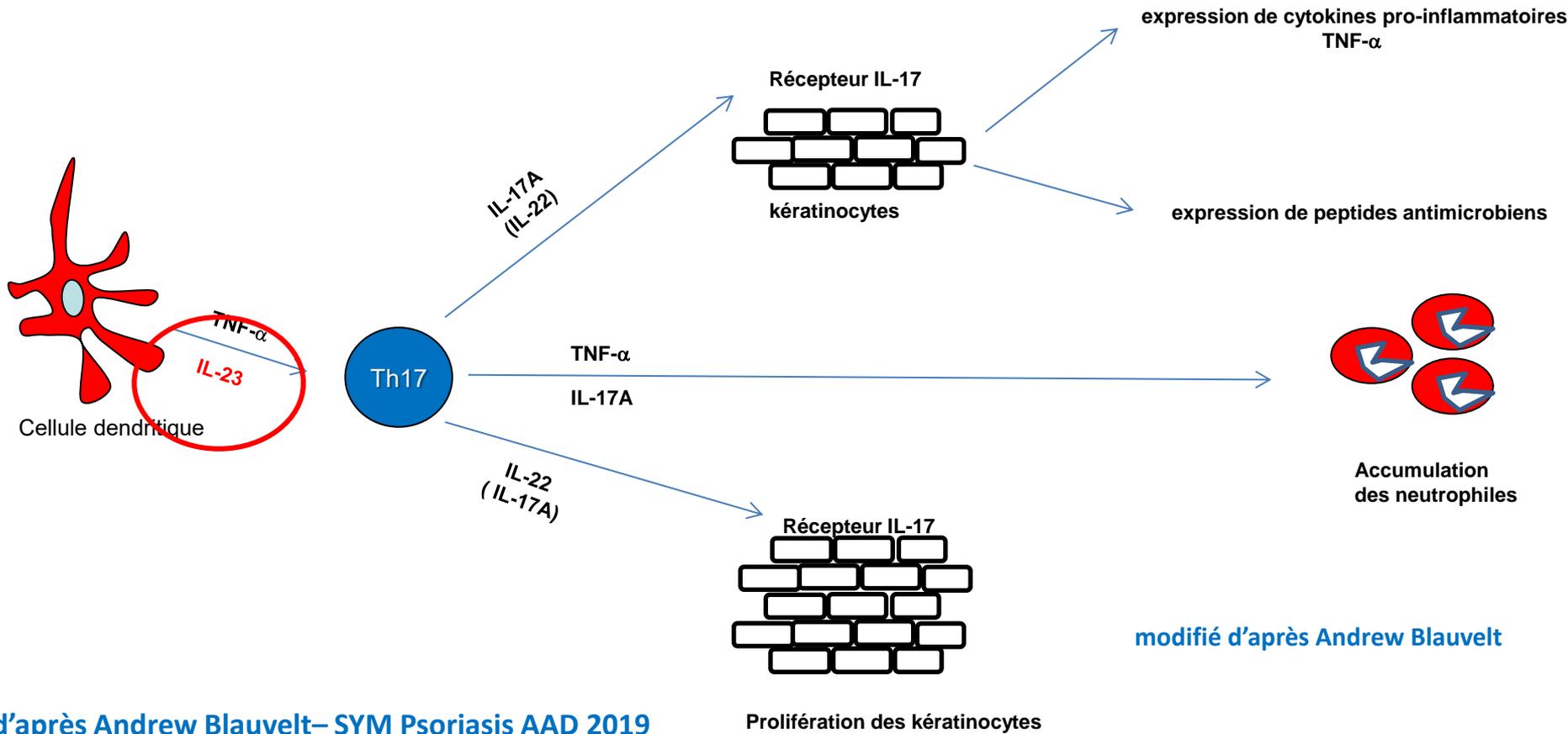
**Papp KA, et al. J Am Acad Dermatol 2018; 79(2):277–286

bimekizumab - anti-IL-17A/F/AF en rhumatologie: score ACR à 48 sem



*d'après Marc Lebwohl – What's New in Psoriasis AAD 2019

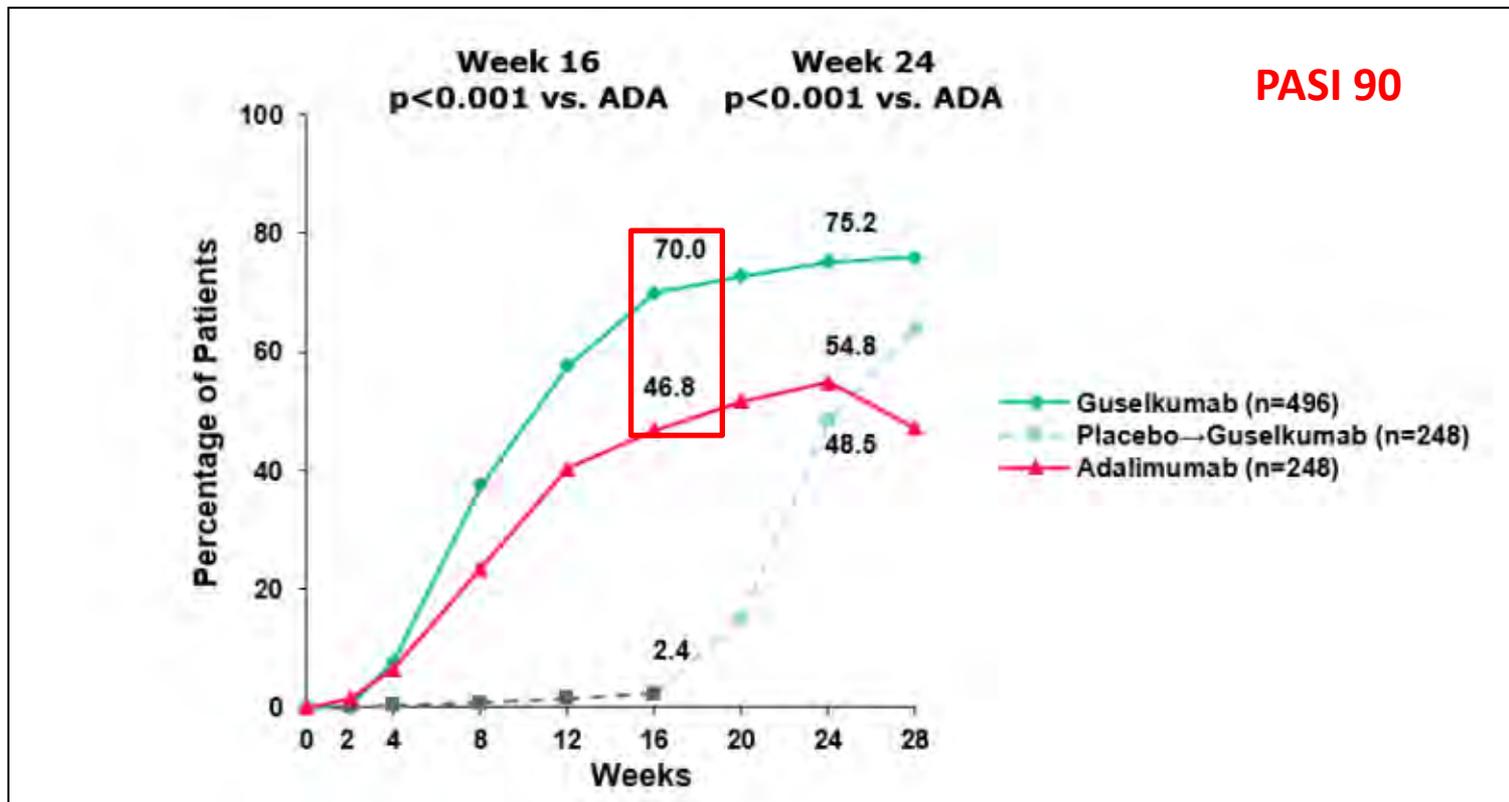
La physiopathologie du psoriasis simplifiée et les cibles des biothérapies modifié d'après Andrew Blauvelt



modifié d'après Andrew Blauvelt

guselkumab
anti-IL-23
vs
adalimumab
vs
placébo puis
guselkumab

100 mg en SC
à semaines 0, 4
puis toutes
les 8 semaines

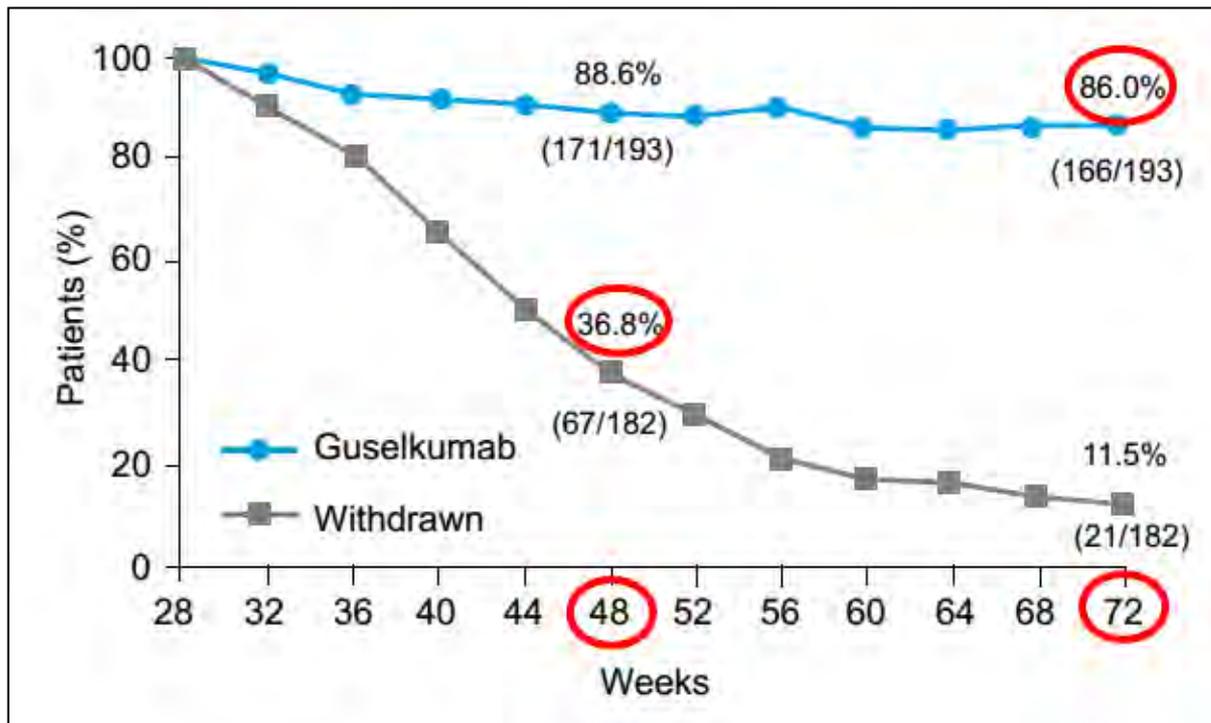


VOYAGE-2*

*d'après Andrew Blauvelt – Psoriasis AAD 2019

*Reich K, et al. J Am Acad Dermatol. 2017;76(3):418-431.

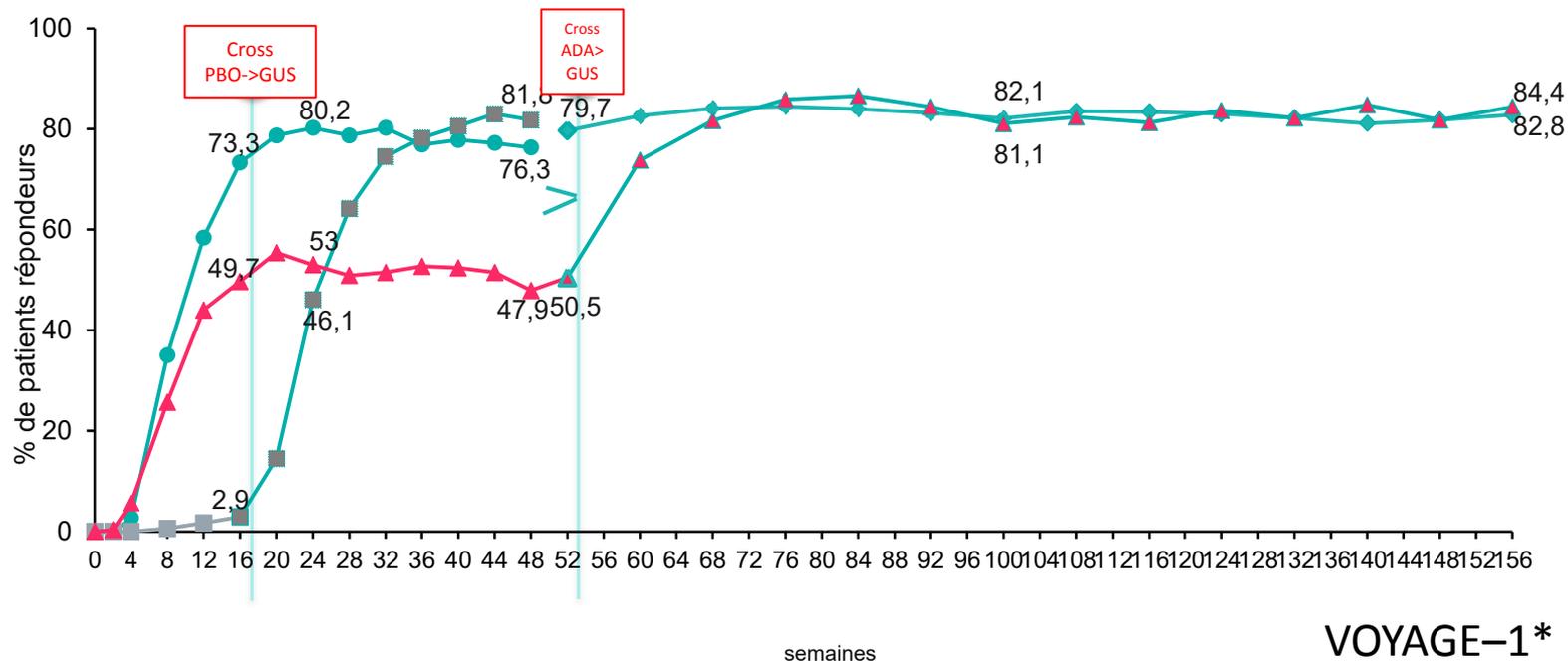
guselkumab anti-IL-23 - maintien du PASI 90 à 72 semaines



100 mg en SC
toutes
les 8 semaines

VOYAGE-2*

guselkumab anti-IL-23 - proportions de patients répondeurs PASI 90 à 3 ans



VOYAGE-1*

- guselkumab
- PBO -> GUS
- ◆ guselkumab*
- ▲ ADA -> GUS

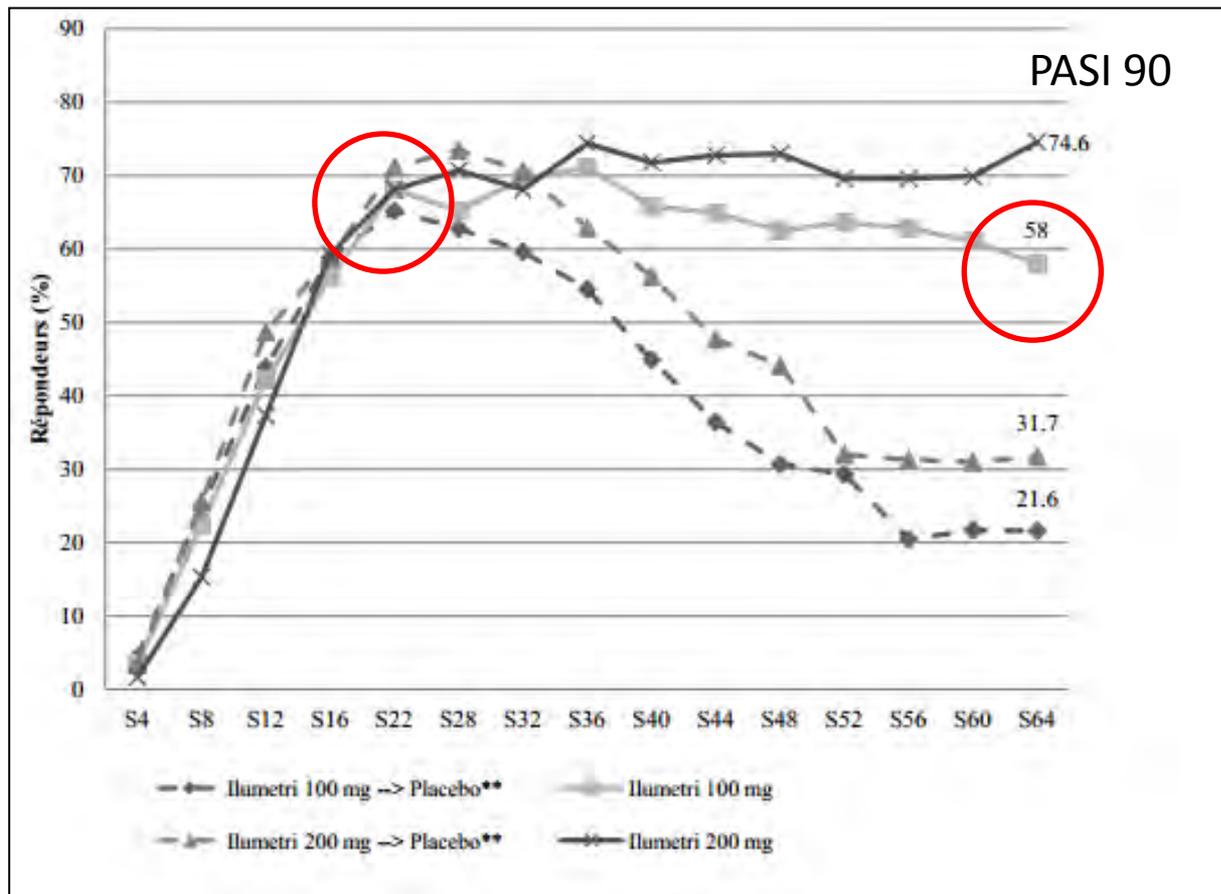
*inclus les patients randomisés sous guselkumab à l'inclusion et sous placebo ayant fait un cross-over vers guselkumab à S16

AAD 2019 *

tildrakizumab
anti-IL-23
vs placebo

100 mg en SC

à semaines 0, 4,
puis toutes
les 12 sem



reSURFACE 1 et reSURFACE 2*

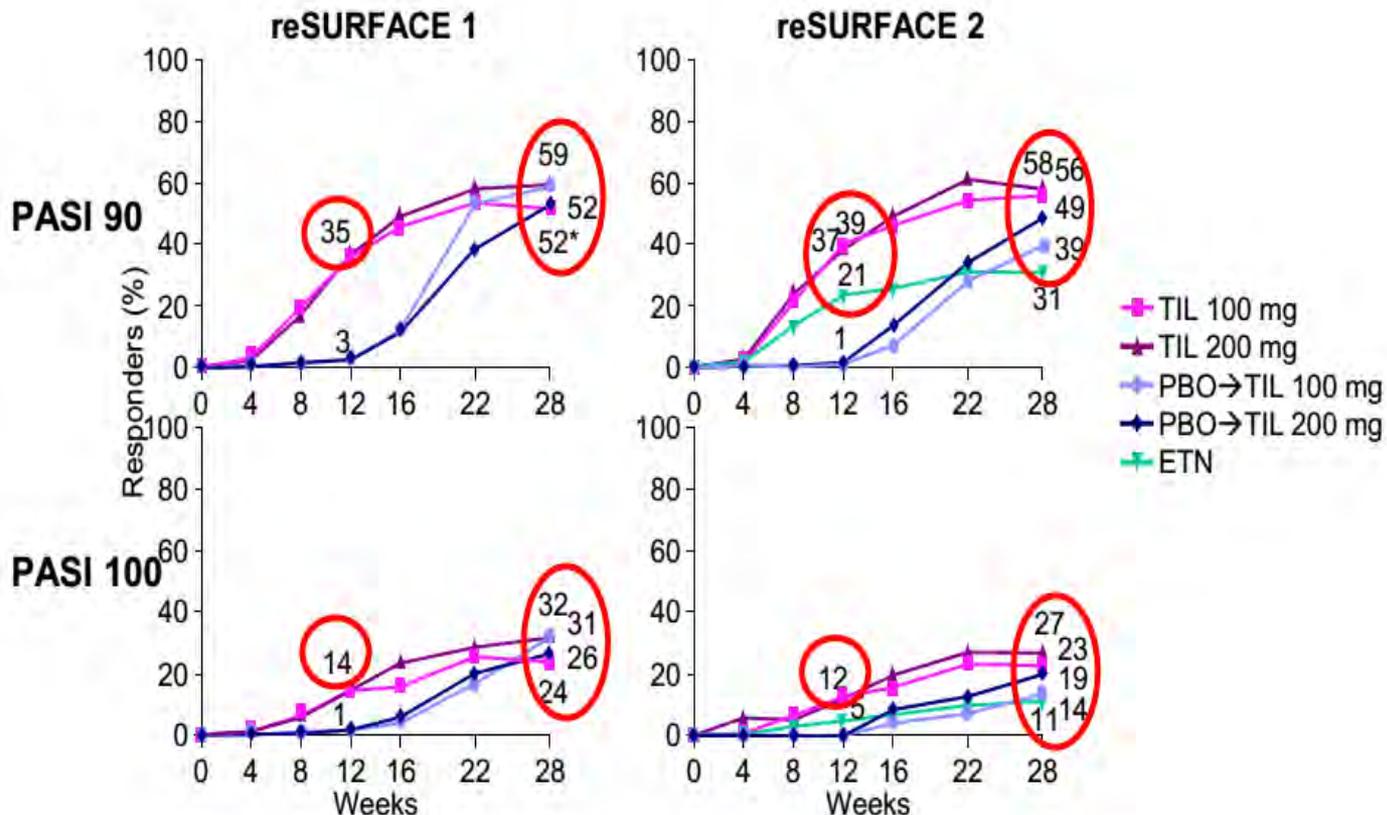
*d'après Andrew Blauvelt – Psoriasis AAD 2019

*Reich K, et al. J Am Acad Dermatol. 2017;76(3):418-431.

**tildrakizumab
anti-IL-23
vs etanercept
vs placebo->TIL**

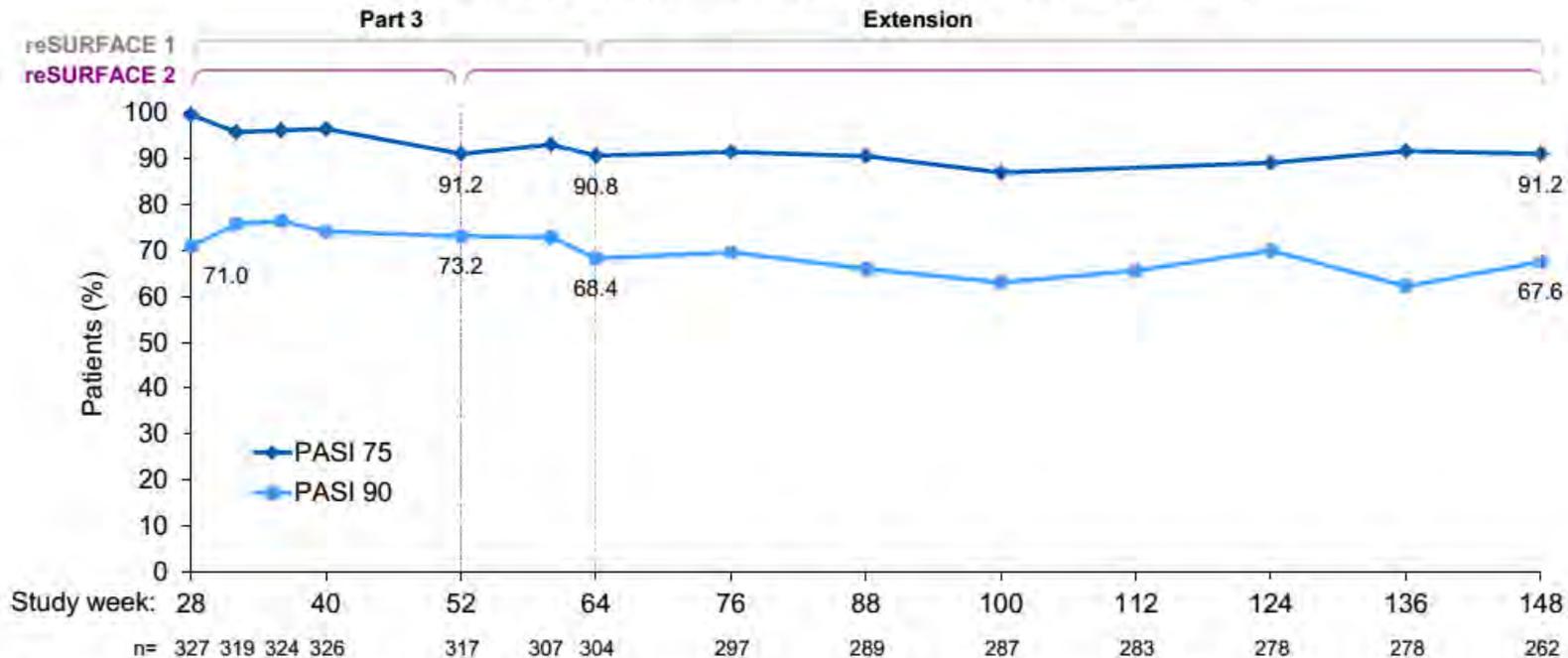
100 ou 200 mg en SC

à semaines 0, 4,
puis toutes
les 12 sem



*Reich K, et al. J Am Acad Dermatol. 2017;76(3):418-431.

tildrakizumab 100 mg PASI 75 et PASI 90 à 3 ans 100 mg toutes les 12 sem



PASI 75 responders from full analysis set Part 3 (all patients who entered part 3 [Week 28] and received ≥1 dose of study treatment)
 No imputation of missing data

Thaçi D, et al. EADV 2018, Late-breaking news D3T01.1M

AAD 2019 *

risankizumab

anti-IL-23

18 mg ou

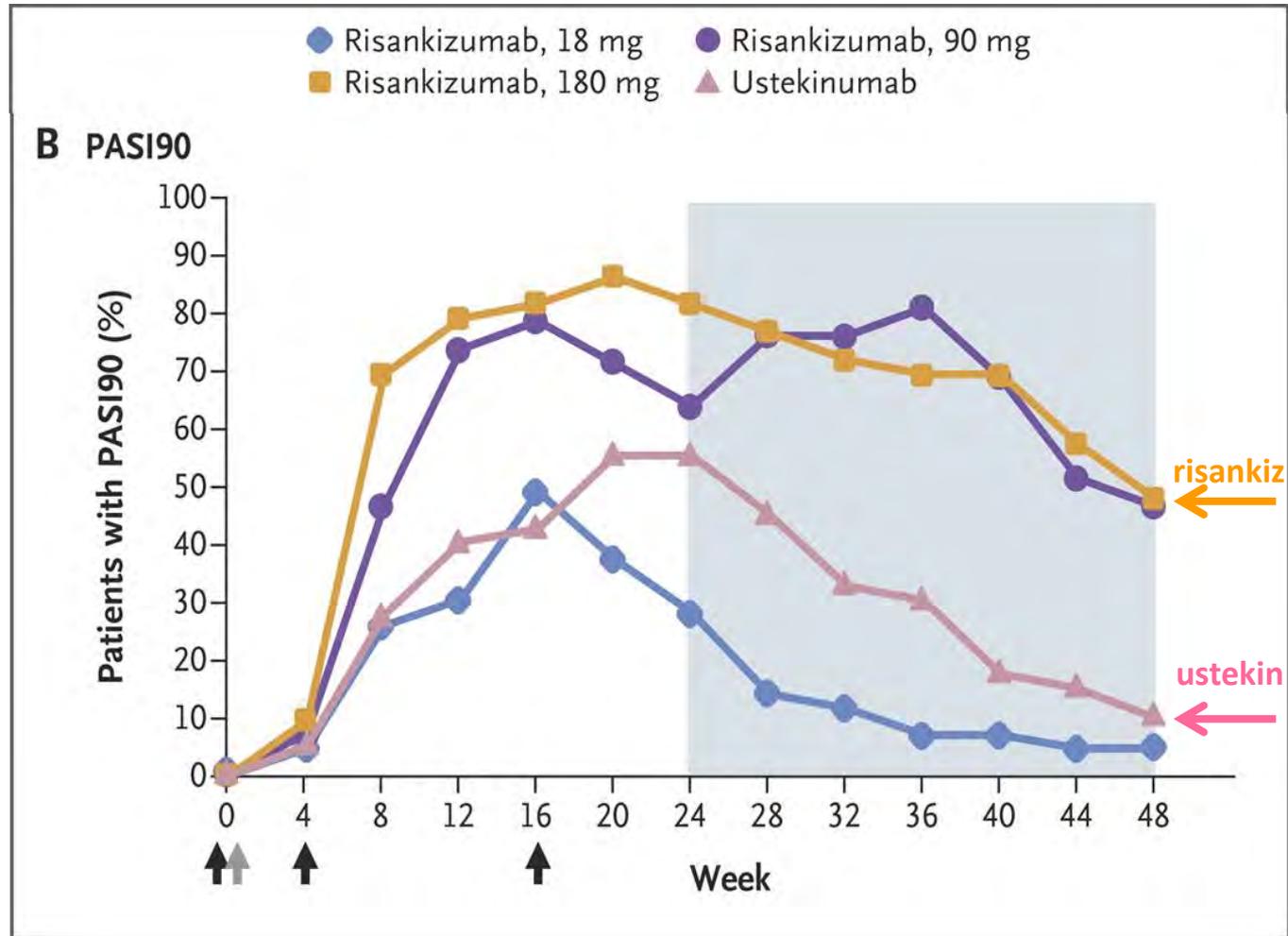
90 mg ou

180 mg

vs ustekinumab*

à semaines 0, 4,
puis tts les 12 sem:

PASI 90



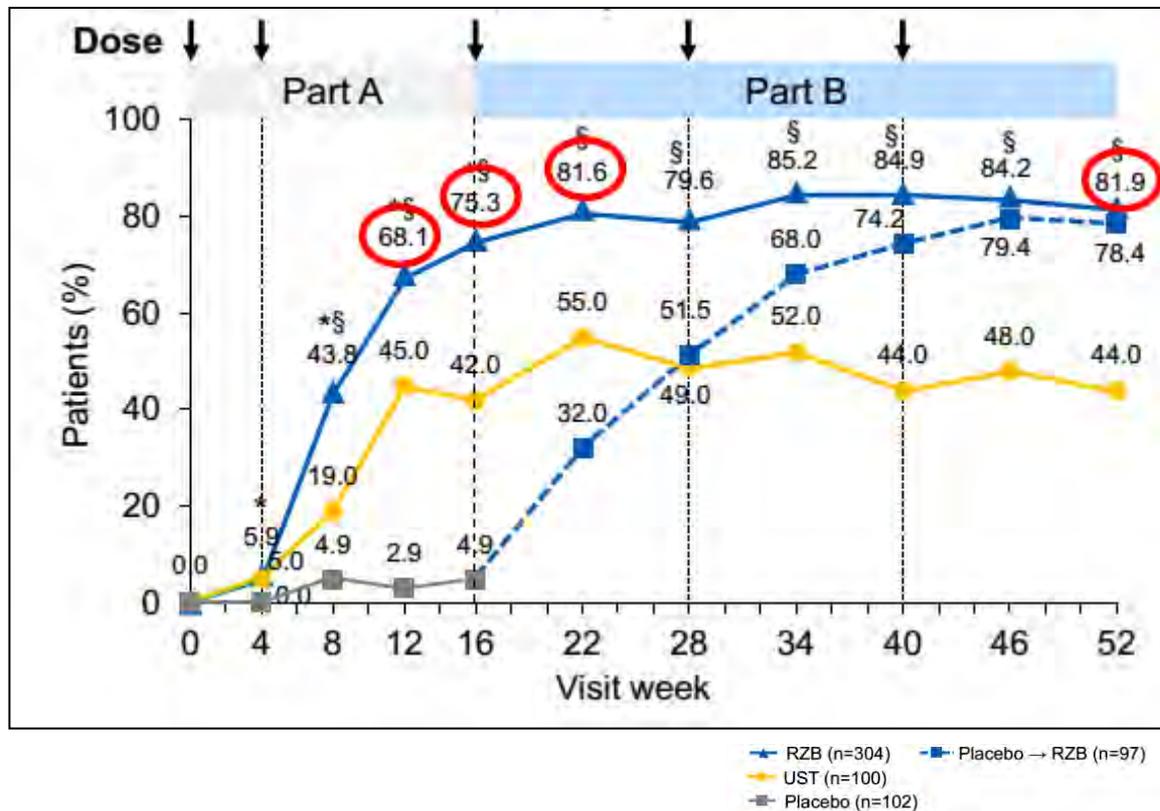
*Papp KA, Blauvelt A. N Engl J Med 2017; 376:1551-1560

*d'après Leon Kircik – New Emerging Therapies AAD 2019

AAD 2019 *

risankizumab
anti-IL-23
vs *ustekinumab**

PASI 90
à 52 semaines



risankiz
←

ustekin
←

*Gordon KB, et al. Lancet 2018; 392 (10148):650-661
Gordon KB, et al. AAD 2018, Late-breaking Research:

*d'après Mark Lebwohl What's New in Psoriasis - AAD 2019

mirikizumab anti-IL-23

étude phase II vs placebo 3 – toutes les 8 semaines¹

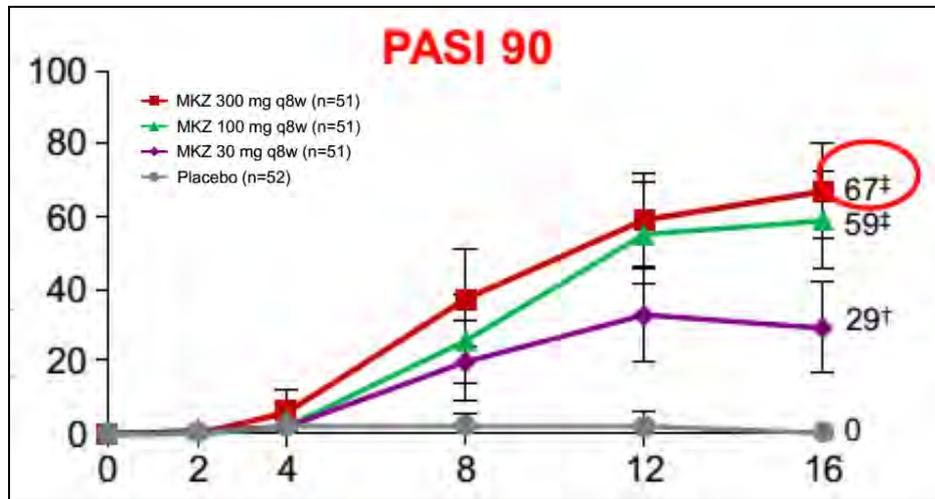
placébo (N=52) vs mirikizumab 30 mg (N=51) vs mirikizumab 100 mg (N=51) vs mirikizumab 30 mg (N=51) vs 300 mg (N=51)

PASI 90 à semaine 16

| | |
|---------------------------|--|
| 0% | <i>placébo</i> |
| 29.4% (p=0.009) | <i>mirikizumab 30 mg en SC</i> |
| 58.8% (p<0.001) | <i>mirikizumab 100 mg en SC</i> |
| 66.7% (p<0.001) | <i>mirikizumab 300 mg en SC</i> |

EAG

| | |
|----------|--------------------|
| 2 (1.3%) | <i>mirikizumab</i> |
| 1 (1.9%) | <i>placébo</i> |



Rich P, et al. AAD 2018, P6131 :

AAD 2019 *

mirikizumab anti-IL-23

étude phase III vs vs *secukinumab* - admin en SC à sem 0, 4, 16¹

Etude **OASIS-2** - en cours - multicentrique, randomisée, en double aveugle, versus placebo et vs *secukinumab*

mirikizumab 250 mg toutes les 4 sem pdt 12 sem puis 250 mg ou 125 mg tts les 8 sem.

secukinumab 300 mg toutes les sem pdt 4 sem puis tts les 4 sem

placebo (1 chance sur 13) pdt 12 sem puis *mirkizumab* 250 mg tts les 4 semaines pdt 12 sem puis 250 mg ou 125 mg tts les 8 sem.

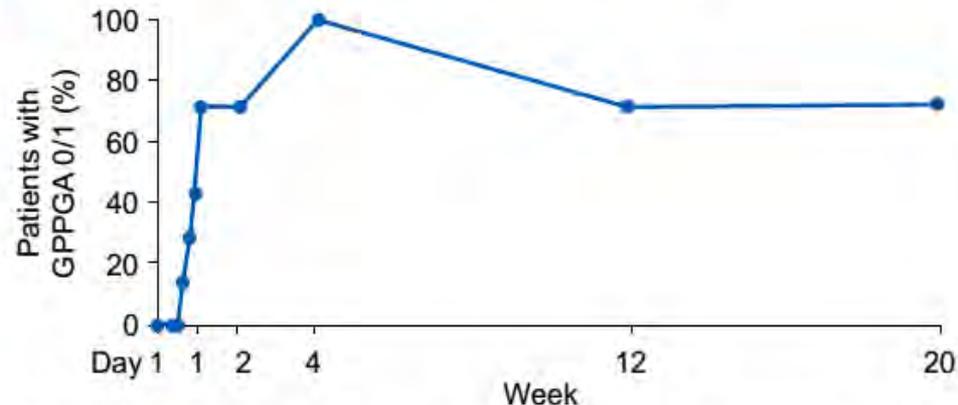
*d'après Leon Kircik – New Emerging Therapies AAD 2019

spesolimab - anti-IL36

psoriasis pustuleux généralisé - études phase II*

| AEs | BI 655130 10 mg/kg (n=7) |
|--------------------------------|-----------------------------|
| Any AE | 7 (100) |
| Severe AE | 0 |
| Drug-related AE | |
| Eosinophilia | 4 (57.1) |
| Vomiting | 2 (28.6) |
| Chills | 1 (14.3) |
| Pain ^a | 1 (14.3) |
| URTI | 2 (28.6) |
| UTI | 1 (14.3) |
| Infusion-related reaction | 1 (14.3) |
| Arthralgia | 1 (14.3) |
| AEs leading to discontinuation | 0 |
| Serious drug-related AEs | 0 |

BI 655130



GPPGA score 0/1 achieved in 5 patients (71.4%) by Week 1, and in all patients by Week 4

- Preliminary evidence in support of safety and efficacy of IL-36R inhibition to treat GPP flares

*d'après Mark Lebwohl *What's New in Psoriasis?*

- AAD 2019

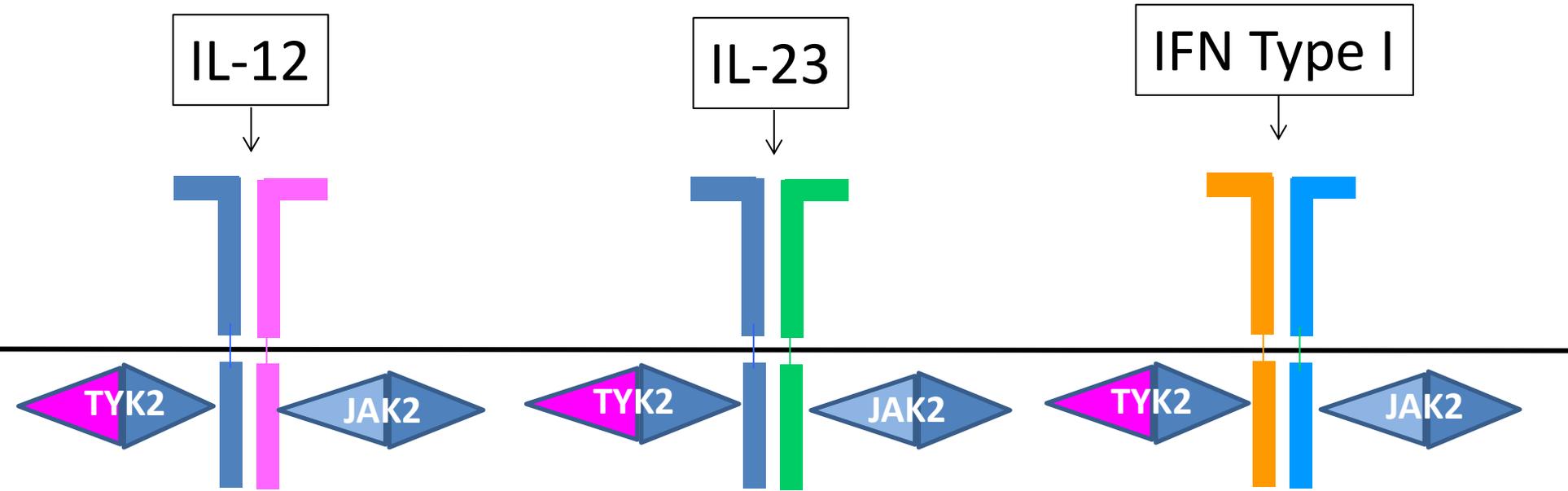
GPP, generalized pustular psoriasis; GPPGA, Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment

*Bachelez H, et al. *N Engl J Med* 2019; 380:(10)

Bachelez H, et al. EADV 2018, Late-breaking news D3T01.1E Sponsored by Boehringer Ingelheim

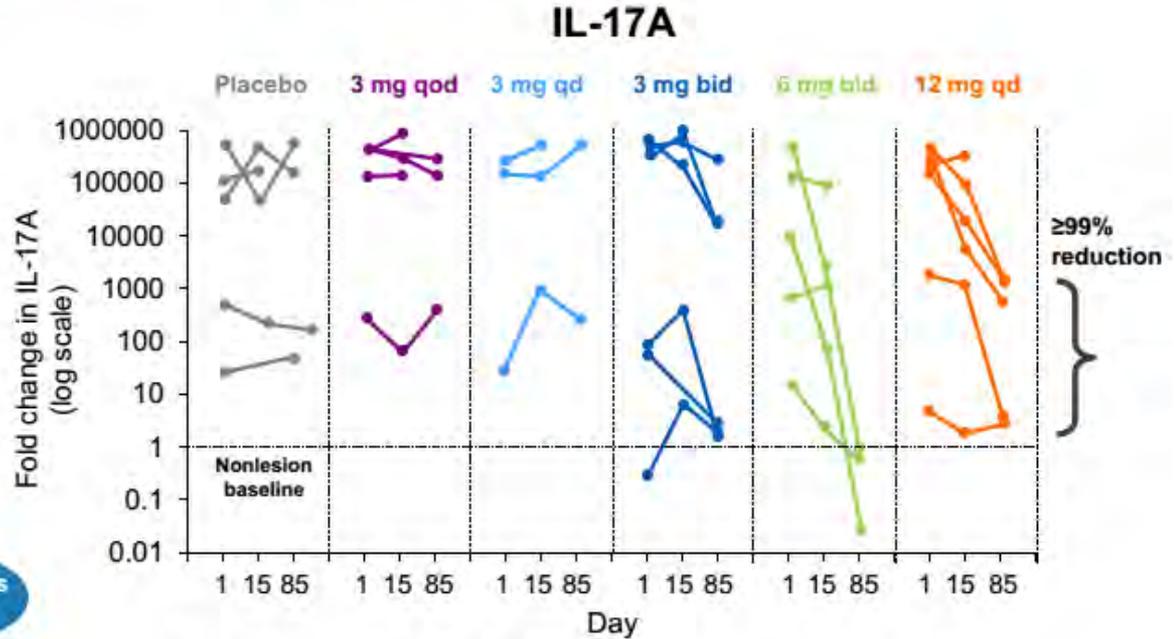
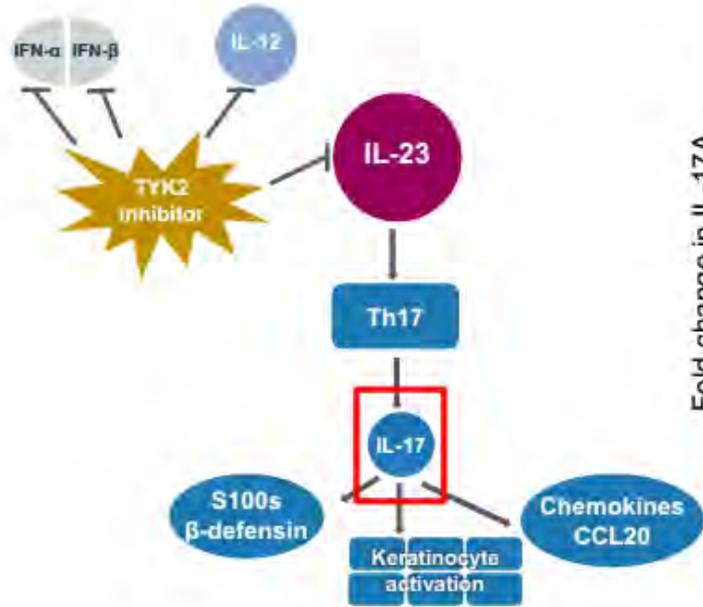
Petites molécules

Inhibiteurs de Tyrosine kinase 2 (TYK2) (plus spécifiques que les anti-JAK)
anti-TYK2 - BMS-986165



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

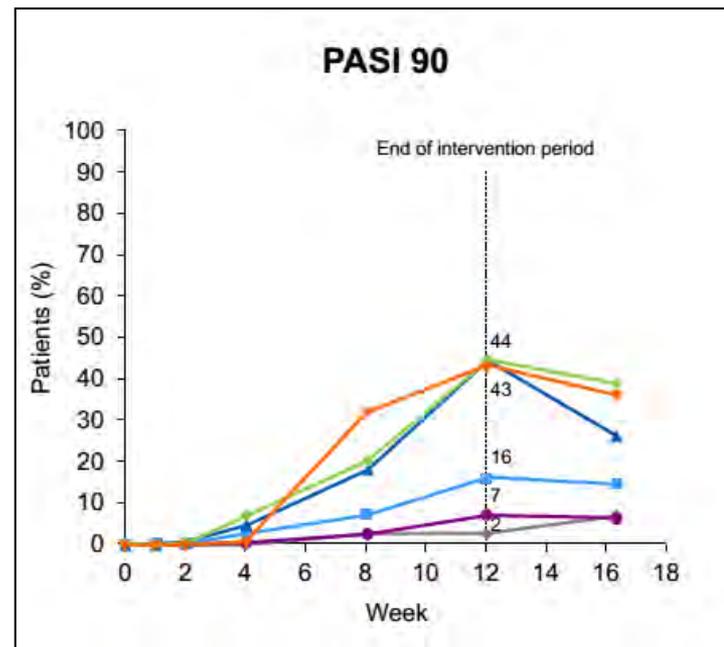
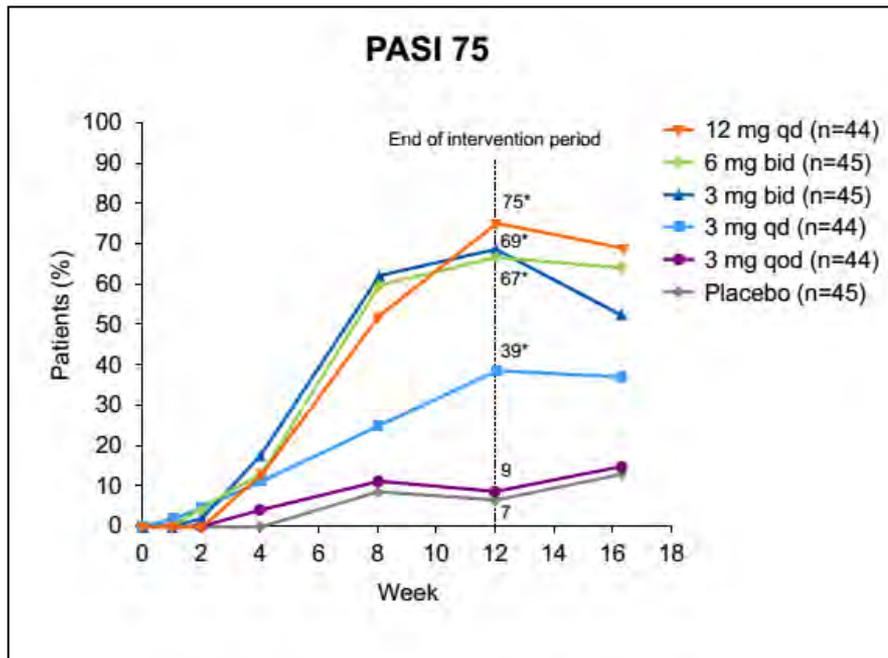
BMS-986165 (anti-TYK2) diminue la voie Th17



- Doses ≥ 3 mg bid of BMS-986165 were associated with marked reductions in expression of IL-17A, IL-17F, IL-22

Inhibiteurs de Tyrosine Kinase 2 (TYK2) anti-TYK2 - BMS-986165 oral*

- Groups**
 3 mg 1j/2
 3 mg /j
 3 mg 2X/j
 6 mg 2X/j
 12 mg /j



Papp K, et al. N Engl J Med. 2018 Oct 4;379(14):1313-1321

Inhibiteurs de Tyrosine Kinase 2 (TYK2) - BMS-986165 oral*

| | Placebo (n=45) | BMS-986165 | | | | |
|------------------------------|-------------------|--------------------|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | | 3 mg qod (n=44) | 3 mg qd (n=44) | 3 mg bid (n=45) | 6 mg bid (n=45) | 12 mg qd (n=44) |
| Serious AEs | 1 (2) | 1 (2) | 1 (2) | 1 (2) | 0 | 0 |
| AEs | 23 (51) | 26 (59) | 24 (55) | 29 (64) | 36 (80) | 34 (77) |
| Drug-related AEs | 7 (16) | 6 (14) | 7 (16) | 13 (29) | 12 (27) | 10 (23) |
| Discontinuations due to AEs | 2 (4) | 1 (2) | 2 (5) | 1 (2) | 3 (7) | 1 (2) |
| Most frequently reported AEs | | | | | | |
| Nasopharyngitis | 2 (4) | 1 (2) | 4 (9) | 5 (11) | 7 (16) | 2 (5) |
| Headache | 2 (4) | 4 (9) | 4 (9) | 3 (7) | 3 (7) | 2 (5) |
| Diarrhea | 2 (4) | 1 (2) | 1 (2) | 2 (4) | 2 (4) | 4 (9) |
| Nausea | 2 (4) | 4 (9) | 0 | 1 (2) | 1 (2) | 2 (5) |
| URTI | 0 | 1 (2) | 3 (7) | 1 (2) | 4 (9) | 1 (2) |
| Acne | 0 | 1 (2) | 0 | 1 (2) | 2 (4) | 4 (9) |

Data are n (%)

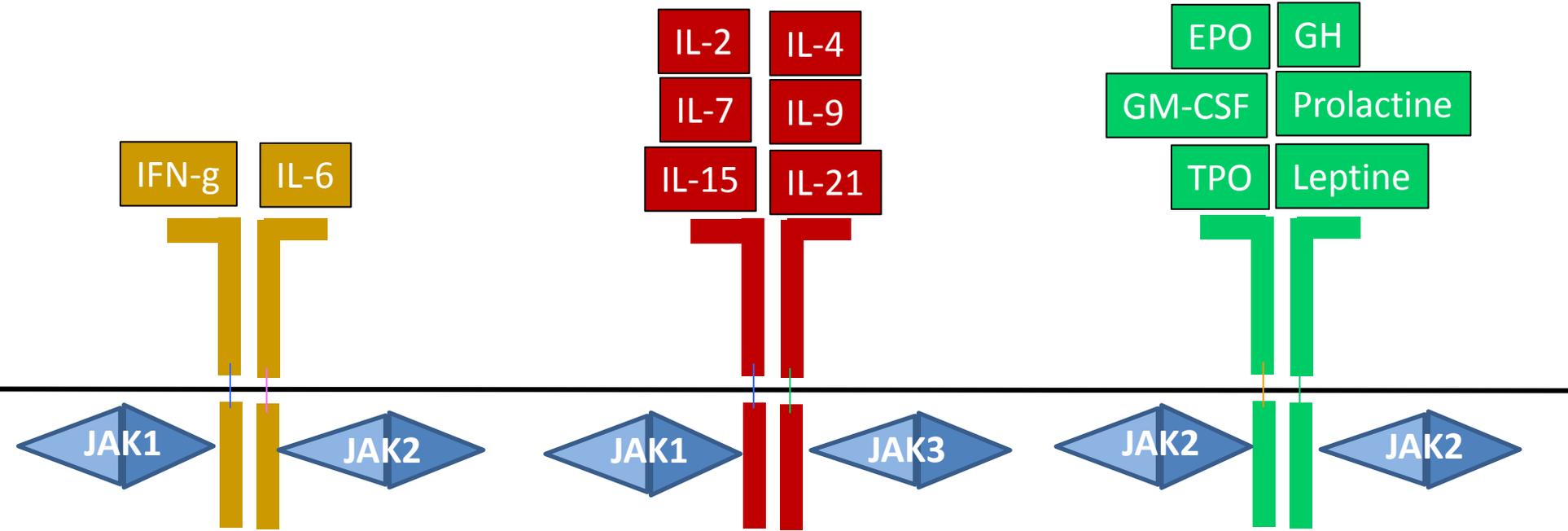
Données préliminaires qui suggèrent que l'inhibition TYK2 avec BMS-986165 est sélective et bien tolérée.

A noter l'acné chez 10% des cas du groupe à 12 mg/j

Papp K, et al. N Engl J Med. 2018 Oct 4;379(14):1313-1321

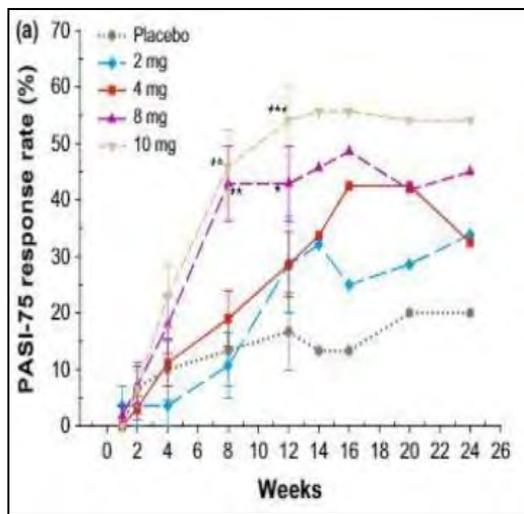
baricitinib inhibiteur de JAK1/JAK2 oral

NB: les anti-JAK ont moins de spécificité que les anti-TYK2

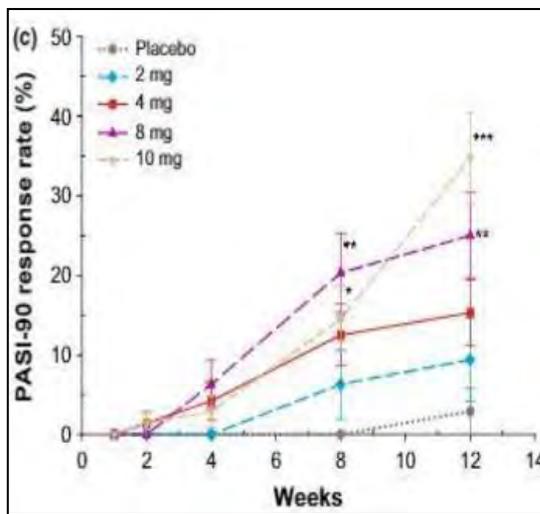


baricitinib inhibiteur de JAK1/JAK2 (moins de spécificité que l'anti-TYK2) **oral**

Étude phase IIb *baricitinib* 2 mg /j vs 4 mg/j vs 8 mg /j vs 10 mg /j vs placebo*



PASI 75



PASI 90

*Papp KA, et al.
*Br J Dermatol.*2016;174(6):1266-76.

AAD 2019 *

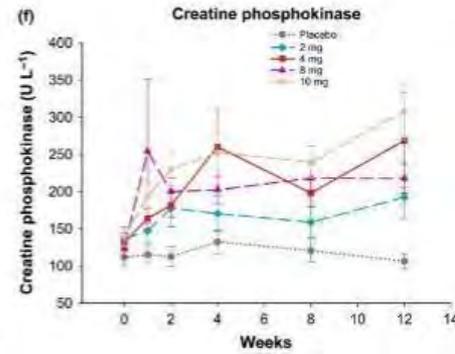
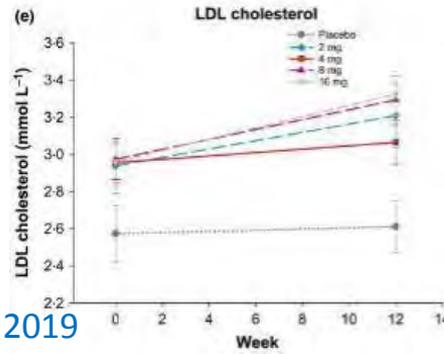
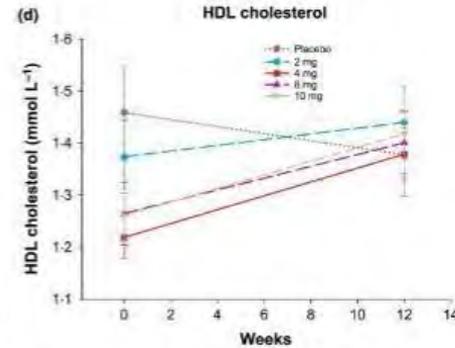
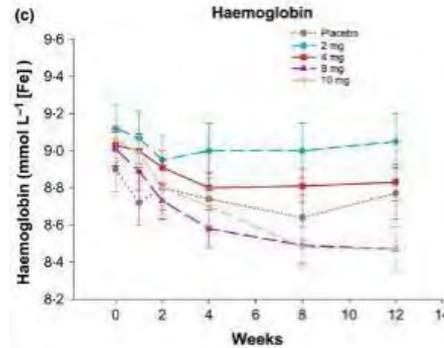
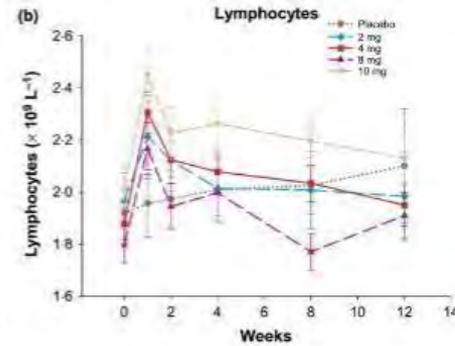
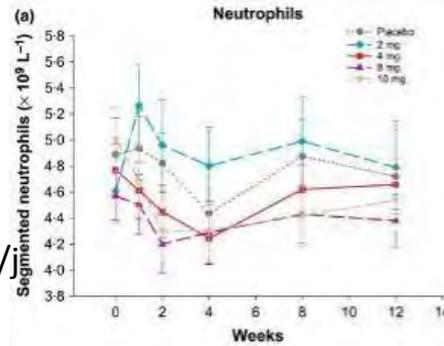
baricitinib inhibiteur de JAK1/JAK2

(moins de spécificité que l'anti-TYK2) **oral**

Étude phase IIb *baricitinib* 2 mg /j vs 4 mg/j vs 8 mg /j vs 10 mg /j vs placebo*

- EA
- Neutropénie
- Lymphopénie
- Dyslipidémie
- CPK ↗

*Papp KA, et al. *Br J Dermatol.*2016;174(6):1266-76.



CONCLUSIONS

Quoi de neuf dans le psoriasis à AAD 2019?

« *The beat goes on* »:

- Nouveau anti-TNF α
- Nouveaux anti-IL-17
- Nouveaux anti-IL-23
- petites molécules anti-TYK2, anti-JAK



Merci !

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