

MUHC COE AD : Center of Excellence for Atopic Dermatitis / Centre d'excellence  
en dermatite atopique

Nouveaux traitements systémiques pour la dermatite atopique

---

JULIEN RINGUET MD MSC FRCPC

Canadian  
Dermatology  
Association



Association  
canadienne de  
dermatologie

CRDQ

Centre de  
RECHERCHE  
DERMATOLOGIQUE  
de Québec

# Liens commerciaux d'intérêts

**Consultant** : Sanofi Genzyme, Eli Lilly, Bausch Health, AbbVie, Janssen, Sun Pharma, Novartis, UCB, LéoPharma, Bristol Myers Squibb, L'Oréal, Sandoz, Amgen, Pfizer, Incyte, NKS Health, Boehringer Ingelheim, Organon, Apogee

**Conférencier** : Sanofi-Genzyme, AbbVie, Eli Lilly, La Roche Posay, Bausch Health, LéoPharma, Pfizer, Janssen, UCB, Galderma, Bristol Myers Squibb, Arcutis

**Subvention de recherche** : Pfizer, AbbVie, UCB, Concert Pharmaceuticals, Incyte corp, Janssen, Amgen, LéoPharma, Celgene, Bristol Myers Squibb, Correvitas, ASLAN Therapeutics, Aristeia Tx, Innovaderm, Alumis

# Objectifs

- Identifier les meilleurs **candidats** pour les **traitements systémiques** en dermatite atopique modérée à sévère
- Explorer les **options thérapeutiques** systémiques en dermatite atopique
- Avoir un aperçu des **thérapies systémiques à venir** en dermatite atopique.

# Sévérité de la DA au Canada



## En résumé

### Prévalence<sup>1-3</sup> :

- Enfants : 15-20%
- Adulte : 2-10%

### Distribution de la sévérité<sup>5-6</sup>

- Légère : 60-80%
- Modérée : 10-30%
- Sévère : 10-15%

	Léger	Modéré	Sévère	Très Sévère
EASI (Lesham et al 2015 )	0-7,0	7,1-21,0	21,1-50	50,1-72,0
EASI (Chopra et al 2017)	0-5,9	6,0-22,9	23,0-72	-
SCORAD <sup>4</sup>	0-24	25-50	51-103	-
Impact fonctionnel	limité	Impact modéré sur QdV et sommeil	Impact sévère sur les AVQ- AVD	

\*les catégorisations varient selon les sources

Une atteinte sévère peut aussi être définie par la nécessité d'un traitement systémique et une limitation des activités quotidiennes (opinion de panel d'experts)

# Traitement de la DA : diminuer l'activité de la maladie et en améliorer les symptômes

Léger

Modéré

Sévère



**Émollients**  
non médicinaux,  
Antiseptiques, etc.

+/-



**Traitements topiques**

(p. ex., corticostéroïdes, inhibiteurs de la calcineurine, inhibiteur de la PDE4)



**Traitements à action générale**

(p. ex., immunosuppresseurs classique, agents biologiques (anti IL4-13, anti IL13), JAKi)

+/-



**Photothérapie**  
UVA/UVB  
UVB-SE

+/-

+/-

# Options systémiques



## Immunosuppresseurs classiques :

- Méthotrexate
- Cyclosporine
- Corticostéroïdes systémiques (ex: Po, IM)
- *Mycophenolate mofetil*
- *Azathioprine*



Efficacité relative  
Coûts faibles,  
Accessibilité

Innocuité  
Bilans sanguins  
Utilisation restreinte  
dans le temps (cyclo. CS)



Petites molécules orales (ex: iJAK)

Biothérapies

# Quel patient serait candidat pour une thérapie systémique ?

---

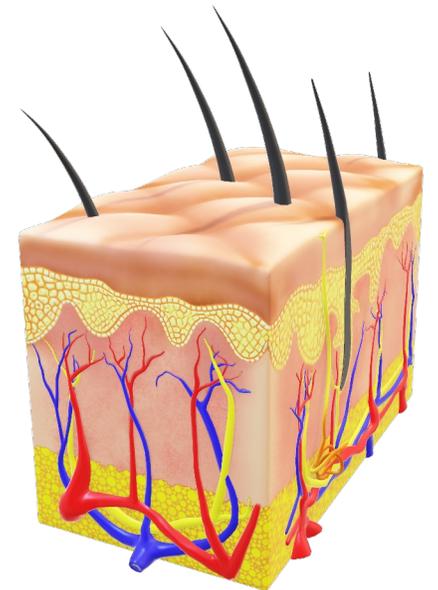
## Aperçu des facteurs à considérer :

### **Facteurs liés au patient :**

- Sévérité clinique
- Échecs thérapeutiques antérieurs
- Symptômes prédominants
- Comorbidités
- Évolution de la maladie  
(poussée-rémission VS uniforme)
- Tolérance orale vs SC

### **Facteurs environnementaux :**

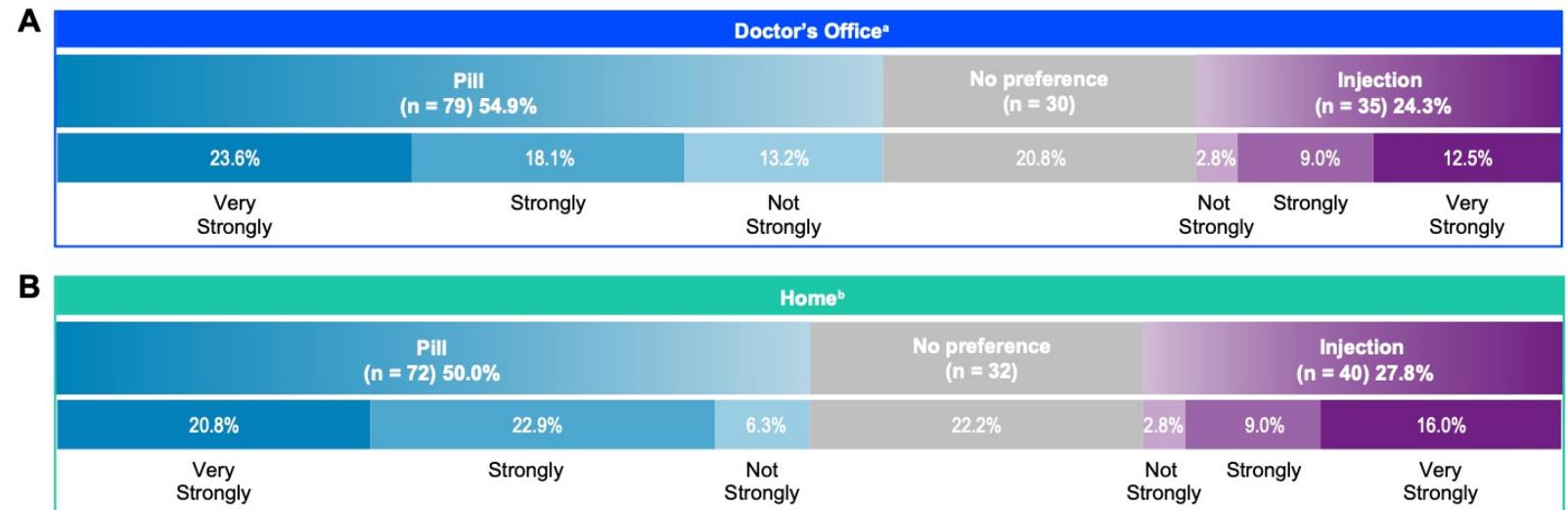
- Pharmaco-économie (coûts)
- Facilité d'accès



# Facteurs patient-dépendant influençant les choix thérapeutiques

Figure 3. Patients' Strength of Treatment Preference

**Preference for Oral versus Injectable Treatment in Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Results From the Phase 3b Heads Up Clinical Trial**  
 Vimal H. Prajapati<sup>1</sup>, Lawrence F. Eichenfield<sup>2</sup>, Marie L.A. Schuttelaar<sup>3</sup>, Barry Ladizinski<sup>4</sup>, Namita Vigna<sup>4</sup>, Najun Chen<sup>4</sup>, Brian M. Calimlim<sup>4</sup>, Antonio Costanzo<sup>5</sup>



<sup>a</sup>P = .0016 (Wilcoxon Signed-Rank test).

<sup>b</sup>P = .0419 (Wilcoxon Signed-Rank test).

# Facteurs patient-indépendant influençant les choix thérapeutiques

---

## Pharmacoéconomie

Médicaments d'exception :

- coûts plus importants
- médiés par certains critères de remboursement



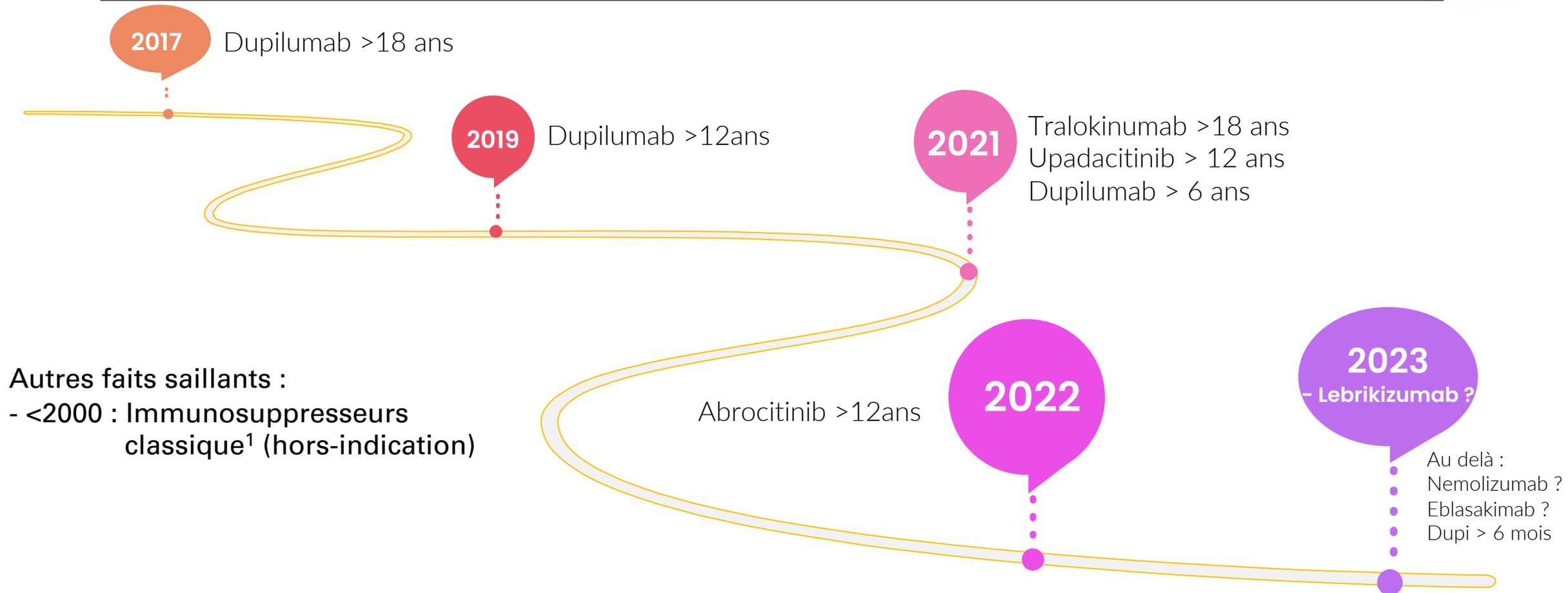
## Critères de remboursements actuels :

**(\*\*\* VARIABLE selon l'assurance ET selon la province ET dans le temps\*\*\*\*\*)**

Ex: Accès public au Québec - Dupilumab

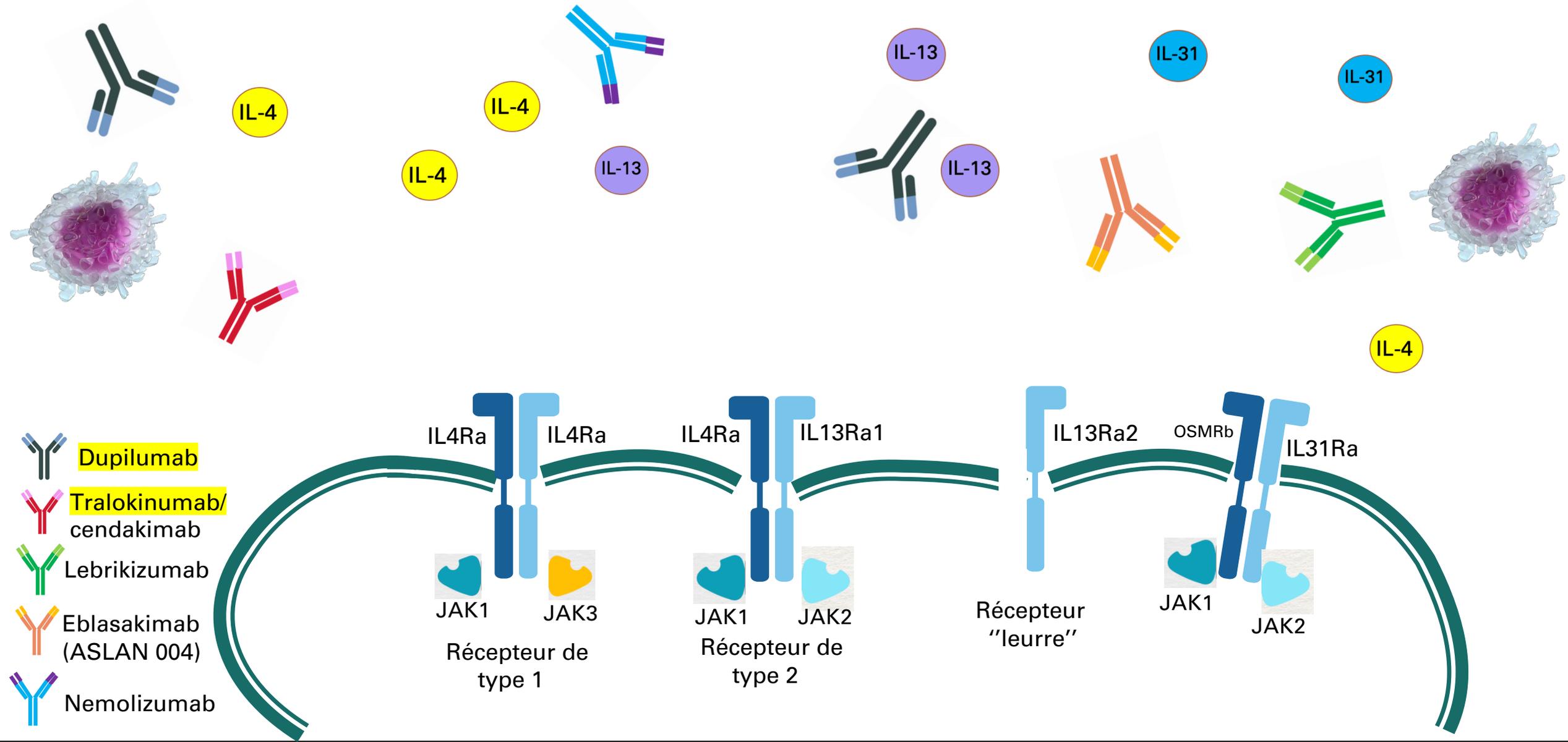
- EASI 16 SC 10 DQLI 8. (\*en négociation : atteinte sévère paumes/plantes, visage, OGE)
- Échec a deux corticostéroïdes topiques modérés-puissants ET  
1 inhibiteur de la calcineurine ET Photothérapie >30séances sur 3mois ou 12 séances sur 1 mois  
ou si contre-indiqué ou inaccessible

# Évolution des thérapies systémiques approuvées au **Canada** à travers les années

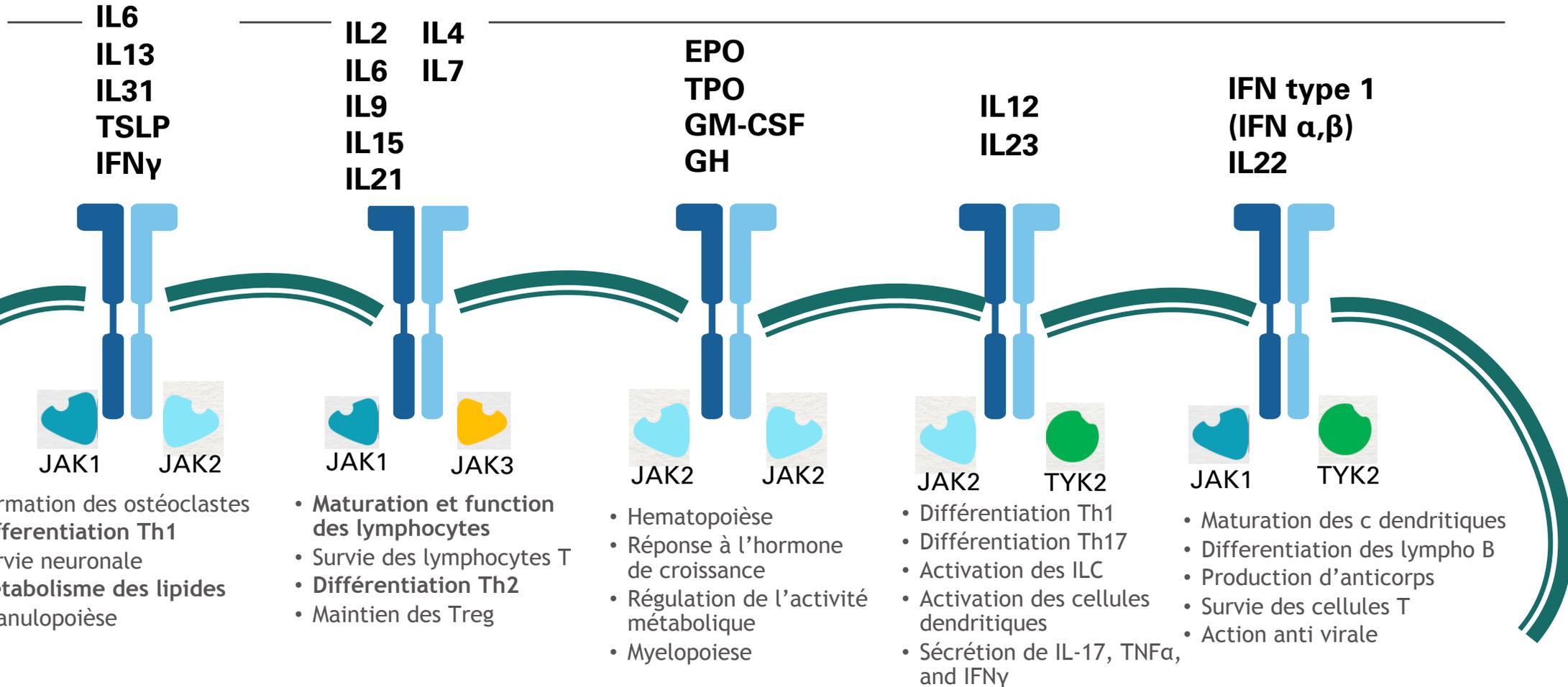


1 : Incluant mais non limité à MTX, cyclosporine, Mycophénolate mofétil, Azathioprine

# Revue des principes de base des mécanismes d'action des biothérapies



# Médiateurs et rôles



1. Hammarén HM et al. *Cytokine*. 2019;118:48-63. 2. Gonciarz M et al. *Immunotherapy*. 2021;13:1135-1150.  
 3. Burke JR et al. *Sci Transl Med*. 2019;11:eaaw1736. 4. Krueger JG et al. *J Am Acad Dermatol*. 2022;86:148-157.

# Médiateurs et rôles

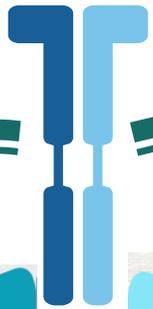
## Dermatite atopique

## À Éviter

Infections virales

IL6

IL13  
IL31  
TSLP  
IFN $\gamma$

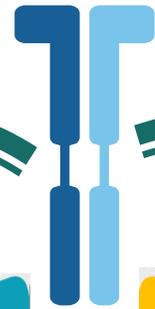


- Formation des ostéoclastes
- Différentiation Th1
- Survie neuronale
- Métabolisme des lipides
- Granulopoïèse

IL2

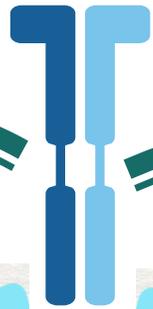
IL4  
IL7

IL6  
IL9  
IL15  
IL21



- Maturation et fonction des lymphocytes
- Survie des lymphocytes T
- Différentiation Th2
- Maintien des Treg

EPO  
TPO  
GM-CSF  
GH



- Hématopoïèse
- Réponse à l'hormone de croissance
- Régulation de l'activité métabolique
- Myélopoïèse

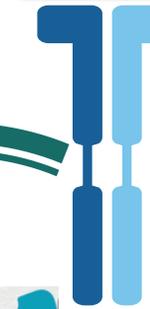
IL12  
IL23



- Différentiation Th1
- Différentiation Th17
- Activation des ILC
- Activation des cellules dendritiques
- Sécrétion de IL-17, TNF $\alpha$ , and IFN $\gamma$

IFN type 1  
(IFN  $\alpha, \beta$ )

IL22



- Maturation des c dendritiques
- Différentiation des lympho B
- Production d'anticorps
- Survie des cellules T
- Action anti virale

# Thérapies actuellement approuvées au Canada



Indication(s), dosage, voie d'administration<sup>1</sup>

	Dupilumab <sup>2</sup>	Tralokinumab <sup>3</sup>	Abrocitinib <sup>4</sup>	Upadacitinib <sup>5</sup>
Indication	<p>Traitement de la dermatite atopique modérée à sévère chez les patients de <b>6 ans et plus</b> ayant présenté un échec aux thérapies topiques ou ayant une contre-indication à ceux-ci.</p> <p>Asthme sévère avec un phénotype TH2 ou dépendant aux corticostéroïdes oraux chez patients de 12 ans et plus</p> <p>Rhinosinusite chronique sévère avec polypose nasale non contrôlée par corticostéroïdes oraux et/ou chirurgie</p>	<p>Traitement de la dermatite atopique modérée à sévère chez l'adulte ayant présenté un échec aux thérapies topiques ou ayant une contre-indication à ceux-ci.</p>	<p>Traitement de la DA modérée ou sévère réfractaire, <b>y compris pour le soulagement du prurit</b>, chez les patients âgés de 12 ans ou plus qui ont obtenu une réponse insatisfaisante à d'autres médicaments à action générale (p. ex., corticostéroïde ou médicament biologique) ou pour qui l'emploi de tels médicaments est déconseillé</p>	<p>Traitement des adultes et des adolescents âgés de 12 ans ou plus atteints de DA modérée à grave réfractaire dont la maladie n'est pas maîtrisée de façon adéquate par un traitement à action générale (p. ex., corticostéroïde ou médicament biologique) ou lorsqu'un tel traitement est déconseillé</p>
Cible	IL4Ra	IL-13	JAK1	JAK1
Posologie	<p>600mg sem 0 puis 300mg q 2 sem</p> <p><b>Ped</b> : &gt;60kg idem qu'adulte 30-60kg: 400mg puis. 200mg q 2s 15-30kg. : 600mg puis 300mg q 4s</p>	<p>600mg sem 0 puis 300mg q 2 sem possible espacement à 300mg q 4 sem si IGA0-1 à la sem 16</p>	<p>100 mg ou 200 mg 1 f.p.j.</p>	<p>15 mg ou 30 mg 1 f.p.j.</p>
Voie d'administration	SC	SC	Orale	Orale
Demi vie	5-20 jours	22 jours	2,8-5,4 heures <sup>6</sup>	9-14 heures

# Généralités vis-à-vis les thérapies systémiques avancées disponibles actuellement

---

## **Biothérapies S/C :**

- efficacité
- E2nd limités : réactions site injection, oculaires (conjonctivites, kératites, etc.),  
érythème persistant du visage et du cou

## **Petites molécules orales :**

- efficacité VS innocuité raisonnable mais surveillance nécessaire
- rapidité d'action
- indication différente (échec à un traitement systémique)
- commodité

# Données comparatives traitements oraux VS SC

Qu'en disent les études?

## **Upadacitinib vs Dupilumab**

- Étude Heads Up (comparaison directe Upadacitinib 30mg VS Dupilumab)

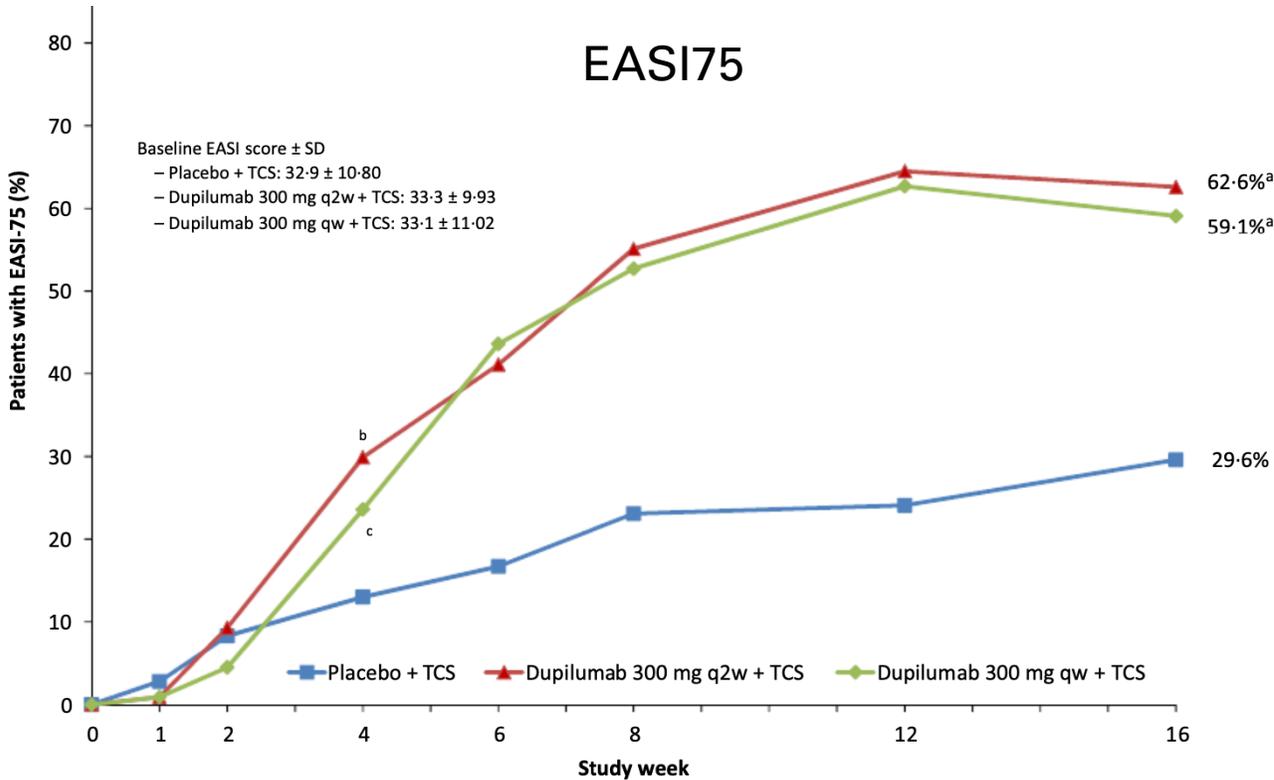
## **Abrocitinib vs Dupilumab**

- JADE Compare (vs placebo avec comparateur actif (Dupilumab))

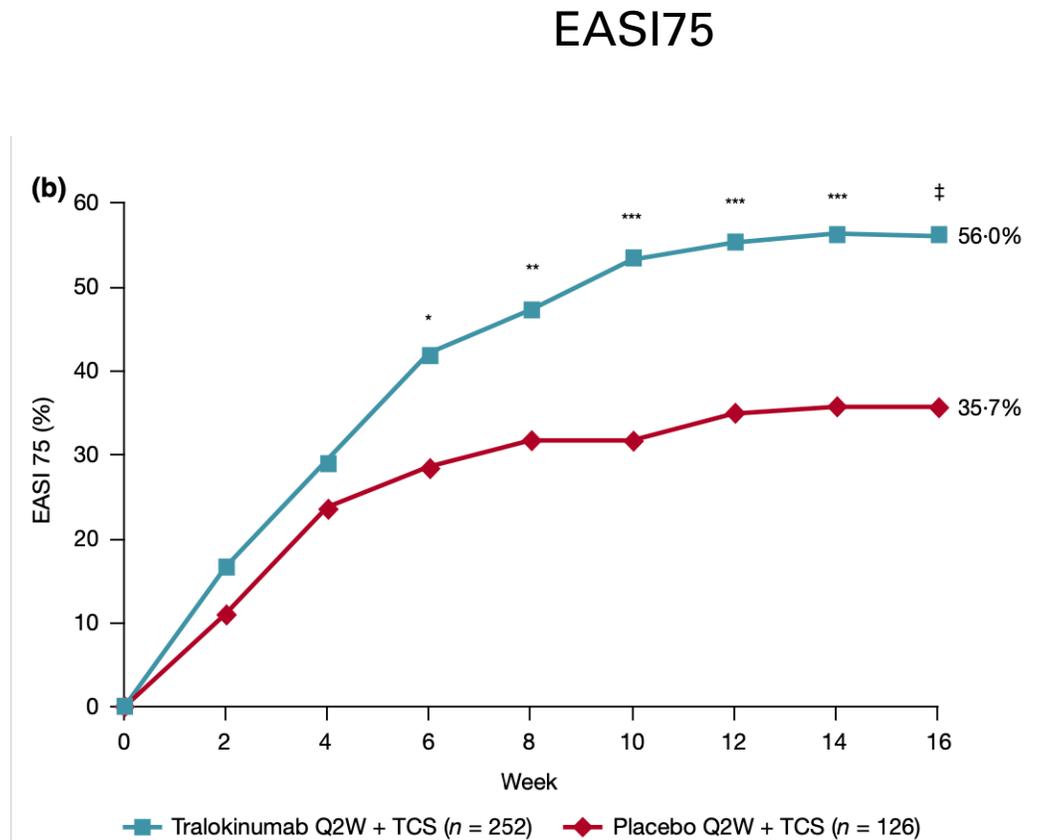
- JADE Dare (comparaison directe Abrocitinib 200mg VS Dupilumab)

## **Méta-analyses en réseau**

# Thérapies biologiques sous-cutanées : Efficacité (combinaison avec corticostéroïdes)

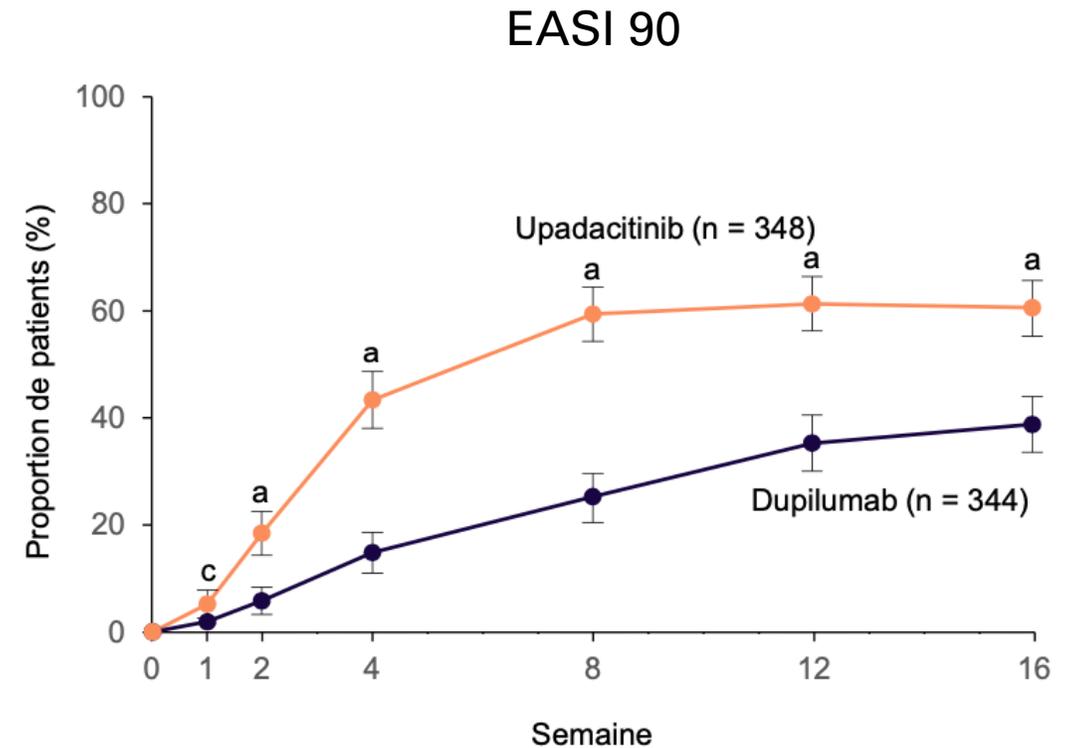
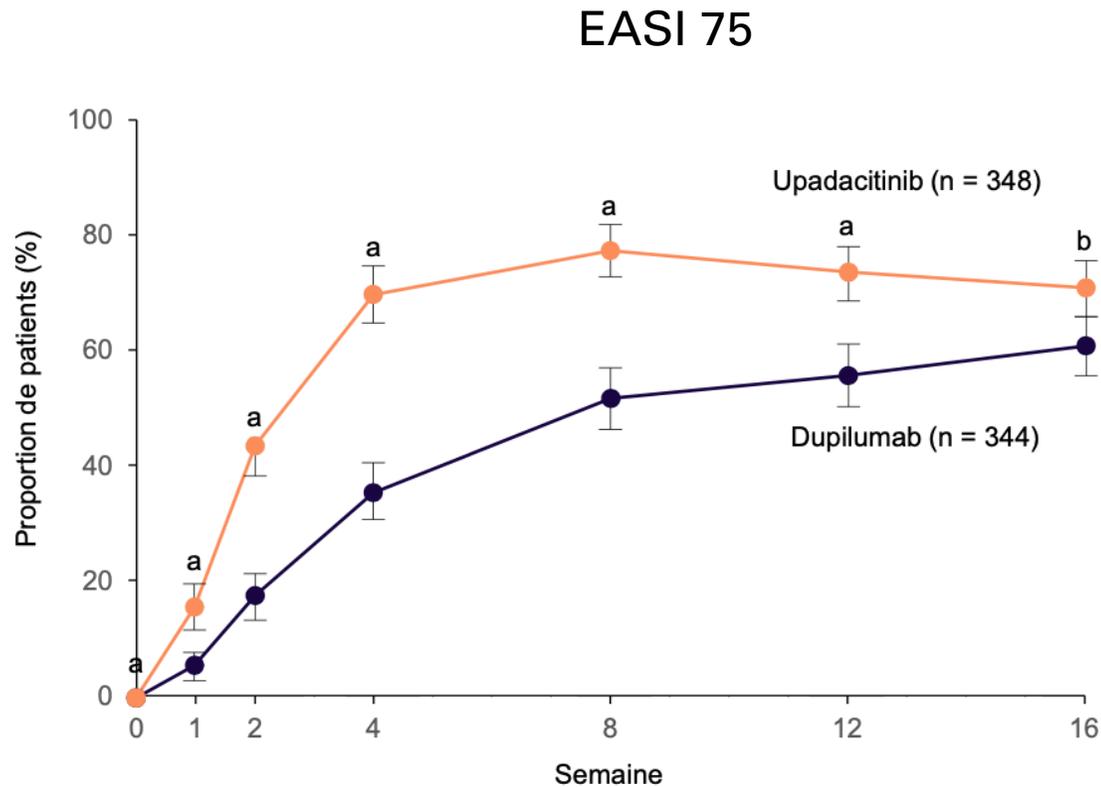


Liberty-AD-Cafe : association avec corticostéroïdes



ECZTRA 3 : associations avec corticostéroïdes

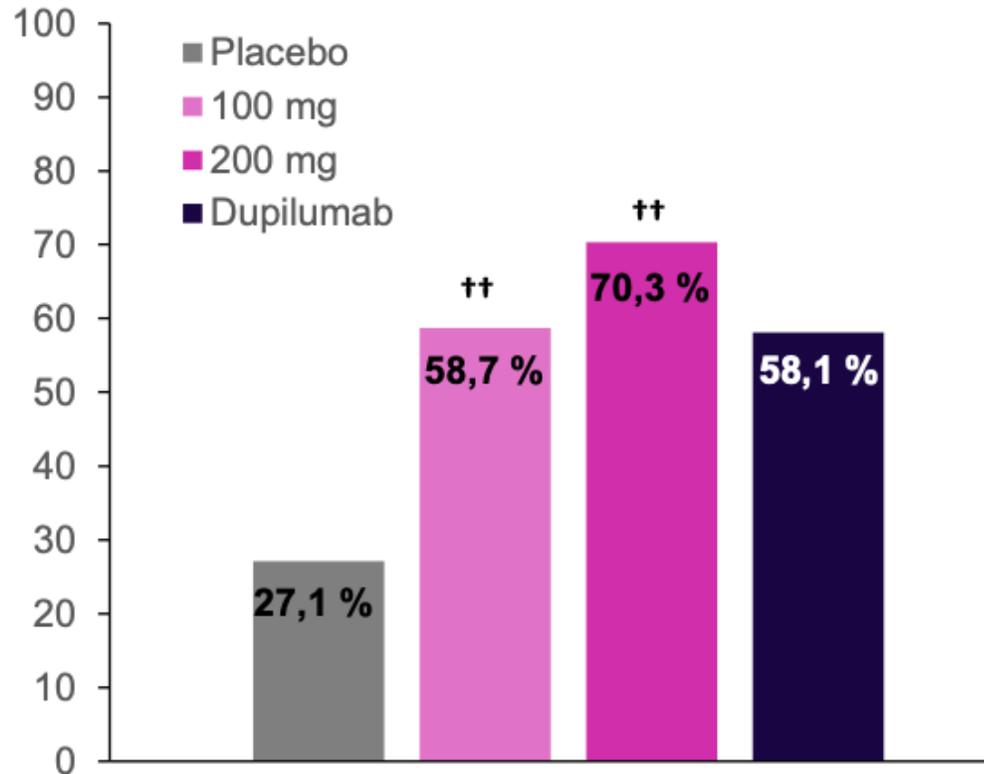
# Upadacitinib 30mg vs Dupilumab



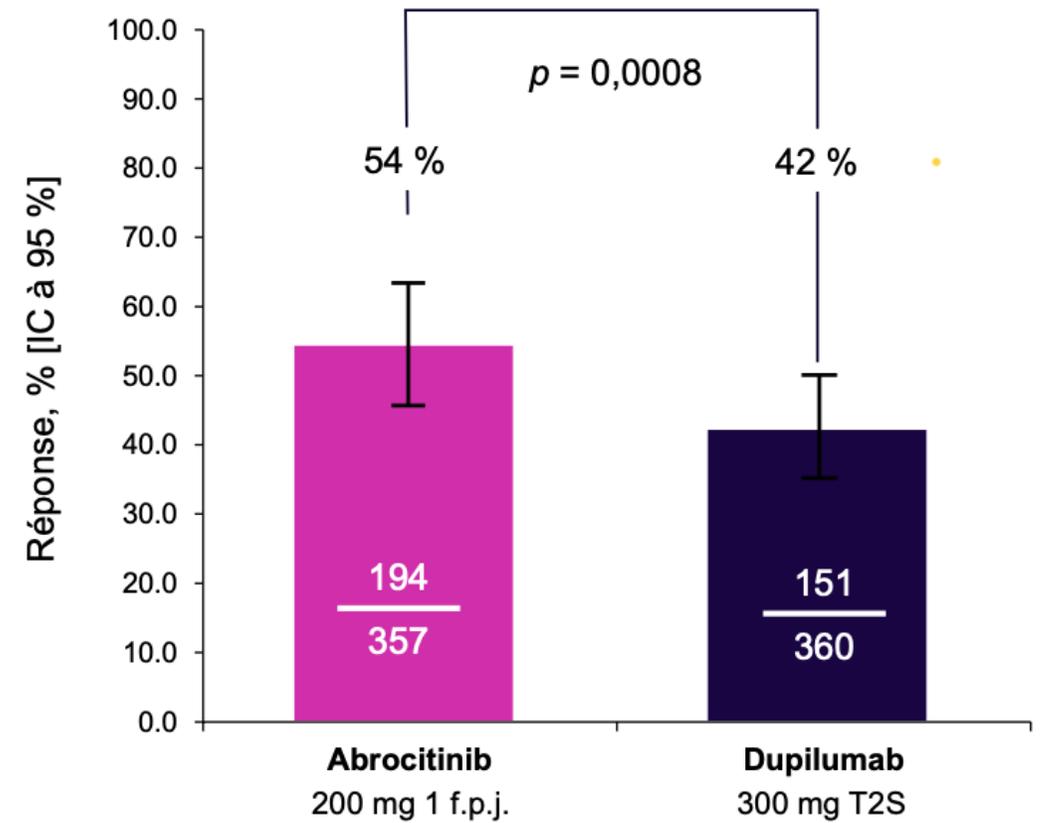
Faits saillants : rapidité d'action, démarcation surtout pour les critères d'évaluation plus rigoureux (EASI90-100)

# Abrocitinib vs Dupilumab

EASI75 à la semaine 12  
(JADE Compare)



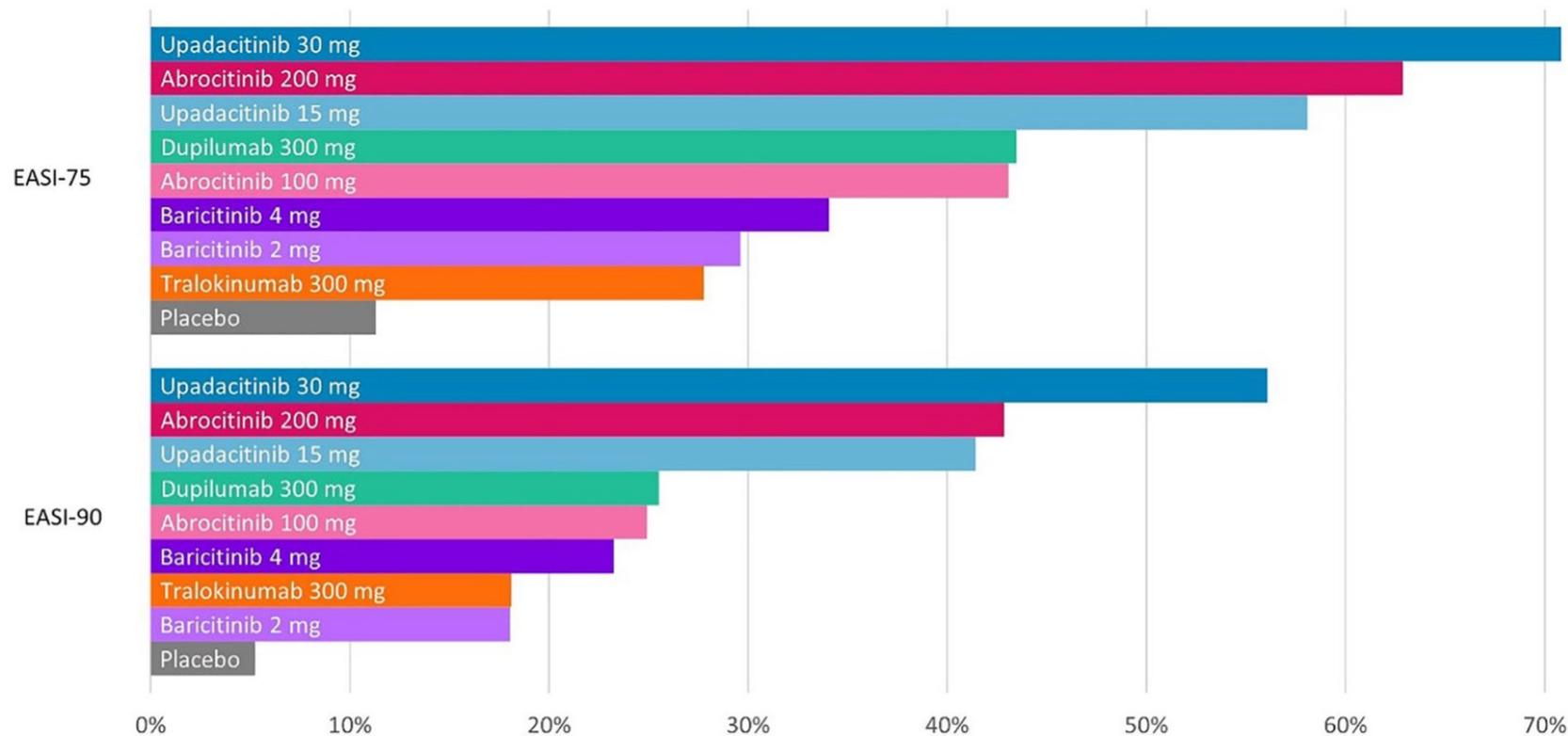
EASI90 à la semaine 16  
(JADE Dare)



# Efficacité comparative : Que nous dit la littérature

3 études rétrospectives : revue systématique et méta analyses en réseau. 2020-2022<sup>1-3</sup>

Limitations : Données inclues court terme et moment issues primaires différents (12 vs 16 semaines) financées par l'industrie.



## Conclusions :

Pour EASI 75, 90 et ppNRS, Upadacitinib 30mg statistiquement supérieur aux autres thérapies sauf pour l'abrocitinib 200mg

# Innocuité JAK – fréquents (NACH)

---

## Abrocitinib et Upadacitinib

### **E2nd fréquents** : truc mnémotechnique = NACH

- **N**ausées (5-18%)
- **A**cné (7-15%)
- **C**éphalées
- **H**erpès (HSV) et Zona (VZV) → ex: Upa 30>15mg ie : VZV 5,2/100PA et 3,5/100PA<sup>1</sup>
- Infections mineures
- Anomalies de laboratoire (augmentation des CPK)

Surtout patient >50ans

### **E2nd rares** :

- Anomalies de laboratoires
- Infections sérieuses
- "Thromboses, Néoplasies, Maladie coronarienne"

\* pour le moment, taux semblent corrélés avec population de comparaison<sup>1</sup>

# Innocuité et JAKi

---

## Avertissement de type "boîte noire" élargit à tous les JAKi<sup>1</sup>

- Augmentation du risque de néoplasie, épisodes thrombotiques, maladie coronarienne, décès toute catégorie. Particulièrement >65 ans.

## Provenance : Étude ORAL surveillance<sup>2</sup>

- PAR >50 ans avec  $\geq 1$  FR cardiovasculaire
- groupes : Tofa 5mg<sup>PO BID</sup>, Tofa 10mg<sup>PO BID</sup>, Anti TNF (n=1500 chaque). Suivi 4 ans
- Environ 75% des patients = MTX ou Prednisone orale de façon concomitante au Tofacitinib
- MACE (incidence) : Tofa combiné = 3,4% (n=98). Anti TNF = 2,5% (n=37)  
RR : 1,33 (95%CI : 0,91-1,94)
- Cancer (incidence) : Tofa combiné = 4,2% (n=122). Anti TNF = 2,9% (n=42)  
RR : 1,48 (95%CI : 1,04-2,09)



# Association of Risk of Incident Venous Thromboembolism With Atopic Dermatitis and Treatment With Janus Kinase Inhibitors

## A Systematic Review and Meta-analysis

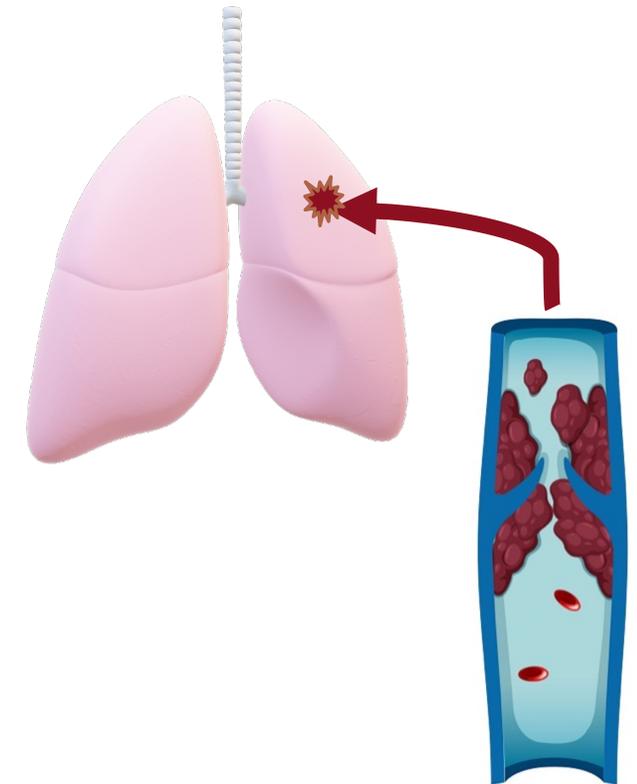
Tai-Li Chen, MD<sup>1,2</sup>; Ling-Ling Lee, PhD, RN<sup>3</sup>; Huei-Kai Huang, MD<sup>4,5</sup>; et al JAMA Dermatology, Aug 2022<sup>1</sup>

Dans la population de **D.A. modérée à sévère**,  
Qu'en est-il des **épisodes thrombotiques**

Faits :

- Il y a eu des **cas rapportés** de TVP/EP dans les études pivots impliquant les JAKi en dermatite atopique modérée à sévère
- **Conclusion** : Actuellement, **manque de données** pour conclure sur augmentation réelle du risque<sup>1</sup>.
- Autres articles semblant appuyer ce manque de données pour conclure dans d'autres indications (Pso, PAR, MII)<sup>2-3</sup>

**Limitations** : manque de données long terme (>16 semaines) pour comparer le risque relatif réel



Adapté de [www.cmvc.be](http://www.cmvc.be)

# Thérapies à venir au Canada

## LEBRIKIZUMAB (LY36500150)

### Mécanisme d'action :

- IgG4 humain anti IL13 empêchant l'activation du récepteur de type 2 par l'IL13

### Dose :

- Phases 3 : 500mg sem 0 puis 250mg q 2 sem.
- Inclusion : EASI >16

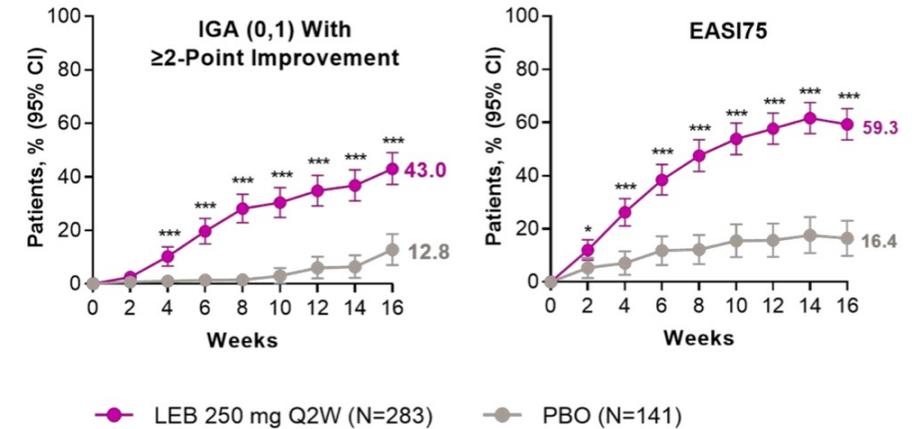
### Données et stade d'avancement :

- Études de phase 3 ADVOCATE 1 et 2 monothérapie (CDP)
- Étude de phase 3 ADhere<sup>2</sup> combinaison corticostéroïdes
- \* conjonctivites : 7% sur 16sem et 8,3% sur 52 sem

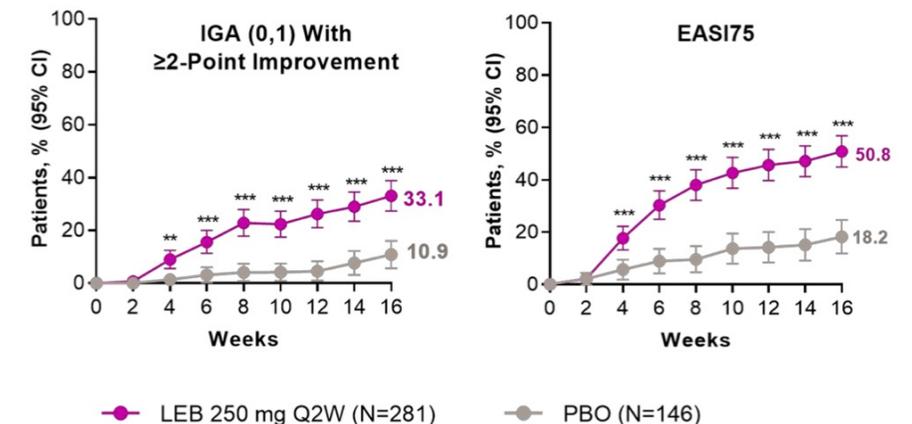
### Approbation :

- En attente approbation FDA pour D.A. modérée à sévère (2023?)

### ADvocate1 (ITT, MCMC-MI)



### ADvocate2 (mITT, MCMC-MI)



# Thérapies à venir au Canada

CENDAKIMAB (CC-93538) et EBLASAKIMAB (ASLAN 004)

## Mécanisme d'action :

- **Eblasakimab** : Anti IL13Ra1

## Doses :

- phases 2<sup>1</sup> : 200,400,600mg vs placebo

## Données et stade d'avancement

- Études de phase 2 :  
résultats au congrès annuel AAD 2022  
publication à venir.
- Données préliminaires :  
EASI 75 : 50%, 57%, 50% vs 13%

## Approbation :

- En attente approbation FDA pour D.A.  
modérée à sévère (2023?)

- **Cendakimab** : anti IL13 (limitant liaison à IL13Ra1 et IL13Ra2)

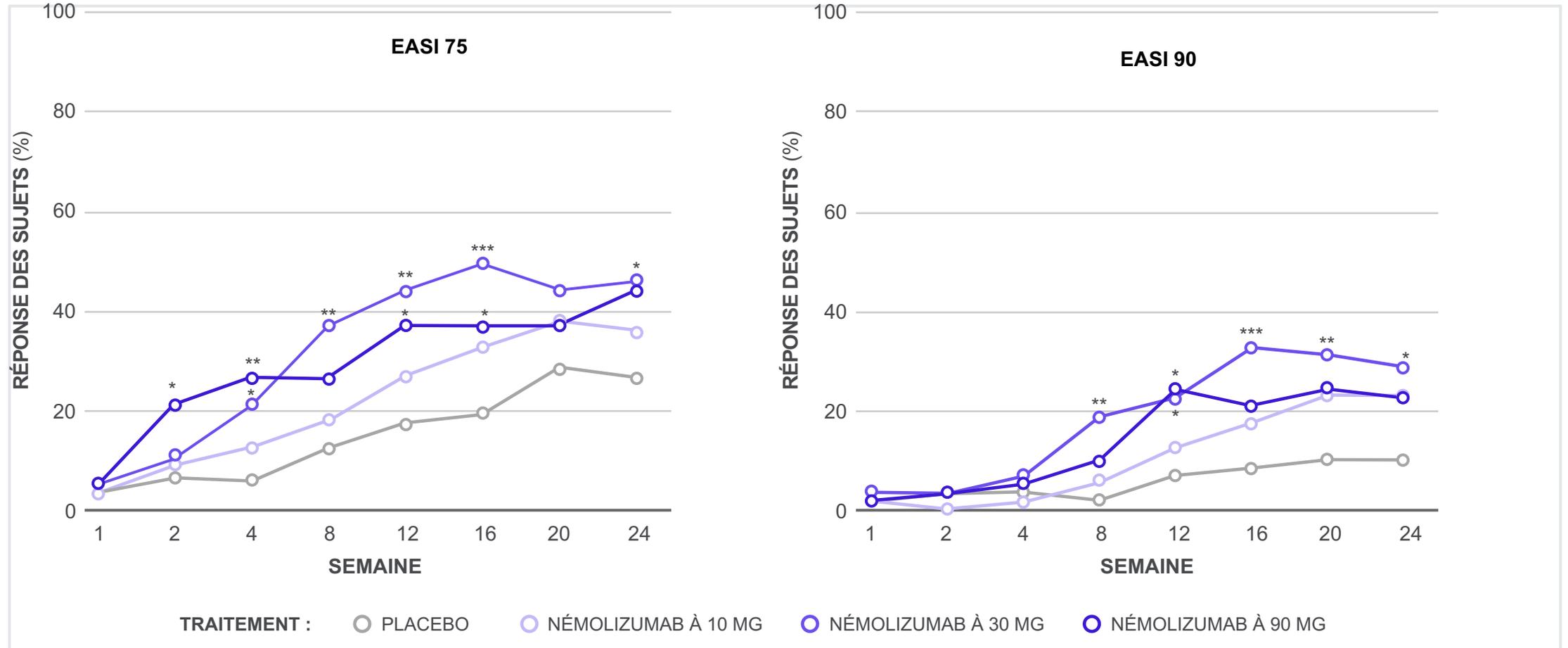
- Phases 2 : complétées

résultats à venir

# Thérapies à venir au Canada

## NEMOLIZUMAB (ANTI IL31):

- ÉTUDE DE PHASE IIB,<sup>1</sup> ÉTUDE DE PHASE 3<sup>2</sup> + CS (JAPON)



\*  $p \leq 0,05$ ; \*\*  $p \leq 0,01$ ; \*\*\*  $p \leq 0,001$  vs placebo. EASI : *Eczema Area and Severity Index* (indice de l'étendue et de la gravité de l'eczéma); IL : interleukine.

1: Silverberg JI, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2020;145:173–82. 2: Kabashima et al, *NEJM* 2020

# Thérapies à venir au Canada et mécanismes d'action novateurs

## ANTI OX40<sup>1</sup> :

- Autre mécanisme d'action exploré :

Molécules en vue à ce jour :

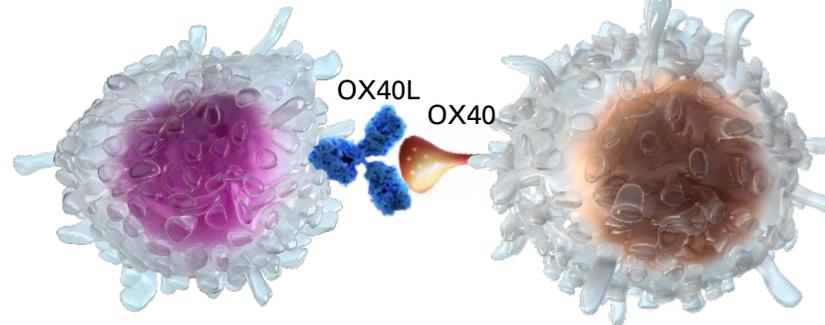
- Rocatinlimab (AMG451)
- Amlitelimab (SAR445229)

Données et stade d'avancement :

- phases 2 complétées<sup>2-4</sup>
- phases 3 à débiter

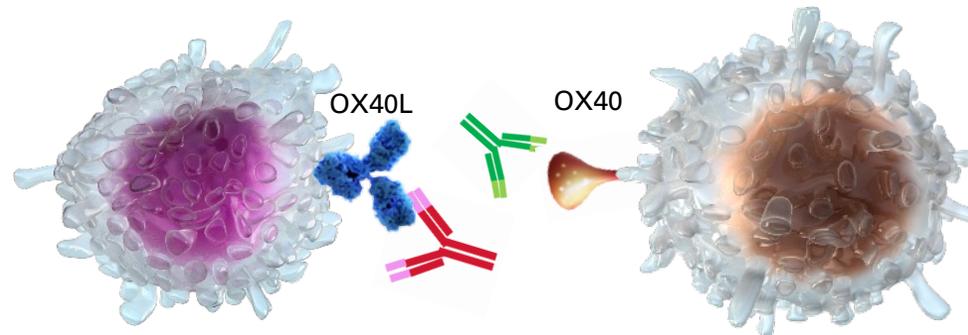
Cellules présentatrices  
d'antigène (CPA) activées et  
cellules endothéliales

Cellules T effectrices  
et régulatrices



=

Activation des cellules T  
(Th1, Th2, Th17, Th22)  
Création de cellules T mémoire  
Diminution des fonctions régulatrices



=

Régulation à la baisse des  
cellules T (Th1, Th2, Th17, Th22)

# Thérapies à venir au Canada et mécanismes d'action novateurs

## ANTI OX40<sup>1</sup> :

### - En résumé<sup>1-4</sup> :

#### 1) Rocatinlimab

phase 2b : SC 150mg q 4s, 600mg q 4s, **300mg q 2s**,  
600mg q 2, placebo

- Efficacité : EASI75 à sem 16 = 44.2, 40.4, 53.8, 38.9% vs 10,5%
- Effet sustensif : poursuite d'amélioration et maintien de réponse  
300mg q 2 sem = a la sem 24 et 36 : EASI 75 = 65,4% et 63%
- Bonne Innocuité : réactions injections (T, frissons) post 1<sup>e</sup> injection  
pas de signal infectieux

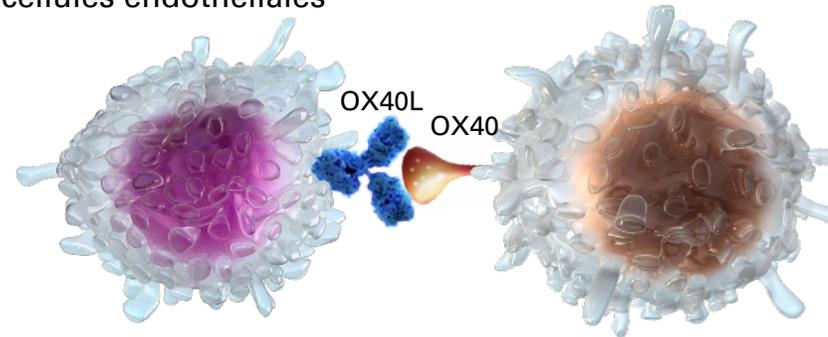
#### 2) Amlitelimab

phase 2a : IV 200mg puis 100mg q 4 sem, 500mg puis 250mg q 4s  
vs placebo

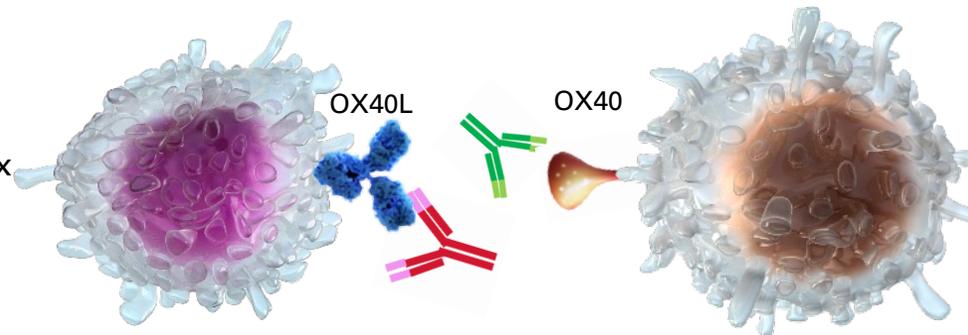
- Efficacité sem 16 : EASI 75 = 59.5, 51.9, 25%  
IGA0-1 = 44%, 37%, 8%
- Effet sustensif : maintien de réponse IGA 0-1 plusieurs sem post tx
- Bonne innocuité : pas de signal particulier vs placebo

Cellules présentatrices  
d'antigène (CPA) activées et  
cellules endothéliales

Cellules T effectrices  
et régulatrices



=  
Activation des cellules T  
(Th1, Th2, Th17, Th22)  
Création de cellules T mémoire  
Diminution des fonctions régulatrices



= Régulation à la baisse des  
cellules T (Th1, Th2, Th17, Th22)

# Conclusion

- La sélection des patients potentiels pour des thérapies systémiques se base sur plusieurs facteurs **dépendants ou indépendants** du patient
- Les thérapies systémiques, orales ou sous cutanées, pour la dermatite atopique modérée à sévère présentent des **profils d'efficacité et d'innocuité différents**
- L'élargissement de l'arsenal thérapeutique permet de personnaliser la prise en charge de ces patients
- De **nouvelles thérapies novatrices** sont à venir dans les prochaines années



# Sources :

---

- Zelma C. Chiesa Fuxench, Julie K. Block, Mark Boguniewicz, John Boyle, Luz Fonacier, Joel M. Gelfand, Mitchell H. Grayson, David J. Margolis, Lynda Mitchell, Jonathan I. Silverberg, Lawrence Schwartz, Eric L. Simpson, Peck Y. Ong, Atopic Dermatitis in America Study: A Cross-Sectional Study Examining the Prevalence and Disease Burden of Atopic Dermatitis in the US Adult Population, *Journal of Investigative Dermatology*, Volume 139, Issue 3, 2019, Pages 583-590
- Chen TL, Lee LL, Huang HK, Chen LY, Loh CH, Chi CC. Association of Risk of Incident Venous Thromboembolism With Atopic Dermatitis and Treatment With Janus Kinase Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2022 Nov 1;158(11):1254-1261.
- Bilal J, Riaz IB, Naqvi SAA, Bhattacharjee S, Obert MR, Sadiq M, Abd El Aziz MA, Nooman Y, Prokop LJ, Ge L, Murad MH, Bryce AH, McBane RD, Kwoh CK. Janus Kinase Inhibitors and Risk of Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2021 Jul;96(7):1861-1873.
- Yates M, Mootoo A, Adas M, Bechman K, Rampes S, Patel V, Qureshi S, Cope AP, Norton S, Galloway JB. Venous Thromboembolism Risk With JAK Inhibitors: A Meta-Analysis. *Arthritis Rheumatol.* 2021 May;73(5):779-788.
- Lytvyn Y, Gooderham M. Targeting Interleukin 13 for the Treatment of Atopic Dermatitis. *Pharmaceutics.* 2023 Feb 8;15(2):568.
- Lé AM, Torres T. OX40-OX40L Inhibition for the Treatment of Atopic Dermatitis-Focus on Rocatinlimab and Amlitelimab. *Pharmaceutics.* 2022 Dec 8;14(12):2753
- Guttman-Yassky E, Thyssen JP, Silverberg JI, Papp KA, Paller AS, Weidinger S, Hong HC-h, Hendrickson B, Dilley D, Tenorio AR, Ladizinski B, Chu AD, Liu J, Irvine AD, Safety of upadacitinib in moderate-to-severe atopic dermatitis: An integrated analysis of phase 3 studies, *Journal of Allergy and Clinical Immunology* (2022)
- Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, Koch GG, Fleischmann R, Rivas JL, Germino R, Menon S, Sun Y, Wang C, Shapiro AB, Kanik KS, Connell CA; ORAL Surveillance Investigators. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2022 Jan 27;386(4):316-326.