

MODULE 4 DERMATOLOGIE - ENSEIGNEMENT ALLERGOLOGIE AURA

# BIOETHERAPIES ET NOUVELLES PETITES MOLECULES EN DERMATO-ALLERGOLOGIE

**Pr Audrey NOSBAUM (MCU-PH)**

Service d'Allergologie et Immunologie Clinique, Centre Hospitalier Lyon-Sud  
Université Claude Bernard Lyon 1

INSERM U1111, Centre International de Recherche en Infectiologie – CIRI

[audrey.nosbaum@chu-lyon.fr](mailto:audrey.nosbaum@chu-lyon.fr)



# Liens d'intérêts

- **Recherche clinique** : Amgen, Sanofi Regeneron, Pierre Fabre, Janssen Cilag, Celgene, Eli Lilly, Leo Pharma, Galderma, Abbvie, Leo Pharma
- **Expertise**: Amgen, Almirall, Sanofi Regeneron, Pierre Fabre, Novartis, Galderma, Pfizer, Abbvie, Eli Lilly, Leo Pharma, Medac
- **Formation**: Almirall, Sanofi Regeneron, Novartis, Abbvie, Pierre Fabre, Eli Lilly, Medac

# 21 Octobre 2021

## Message de l'ANSM communiqué par la SFA : prescription des biothérapies par les spécialistes en allergologie.

Nous vous prions de trouver ci-joint le message de l'ANSM accordant aux allergologues le droit à la prescription de certaines biothérapies aux mêmes conditions que les autres spécialités concernées.

La SFA tient à remercier le CNP d'allergologie pour leur action ayant permis d'aboutir à ce résultat qui est une avancée très positive pour l'exercice de cette nouvelle spécialité qu'est l'allergologie.

« Dans le cadre de la reconnaissance de la spécialité médicale d'allergologie, nous avons rencontré les représentants du CNP d'allergologie et avons procédé à la révision des conditions de prescription de certains nouveaux médicaments (« biothérapies ») à ce jour réservés à d'autres spécialistes et indiqués notamment dans l'asthme allergique et la dermatite atopique.

Après évaluation, nous avons considéré que la prescription de ces médicaments par les spécialistes en allergologie\* était justifiée et mesurée, et nous avons modifié en ce sens les conditions de prescription des spécialités suivantes :

- Dupilumab (Dupixent)

mAb anti IL-4/IL-13

- Omalizumab (Xolair)

mAb anti IgE

- Benralizumab (Fasenra)

- Mepolizumab (Nucala)

- Reslizumab (Cinqaero)

- Upadacitinib (Rinvoq).

Molécule anti JAK

Cette mesure permettra aux spécialistes en allergologie hospitaliers d'initier ces traitements et de les réévaluer annuellement ; entre les deux rendez-vous hospitaliers, le renouvellement par les spécialistes en allergologie de ville sera possible, dans la limite d'un an.

Les documents associés à ces médicaments, de même que les mentions d'étiquetage des boîtes, seront mis à jour progressivement pour intégrer cette évolution. »

Bien cordialement

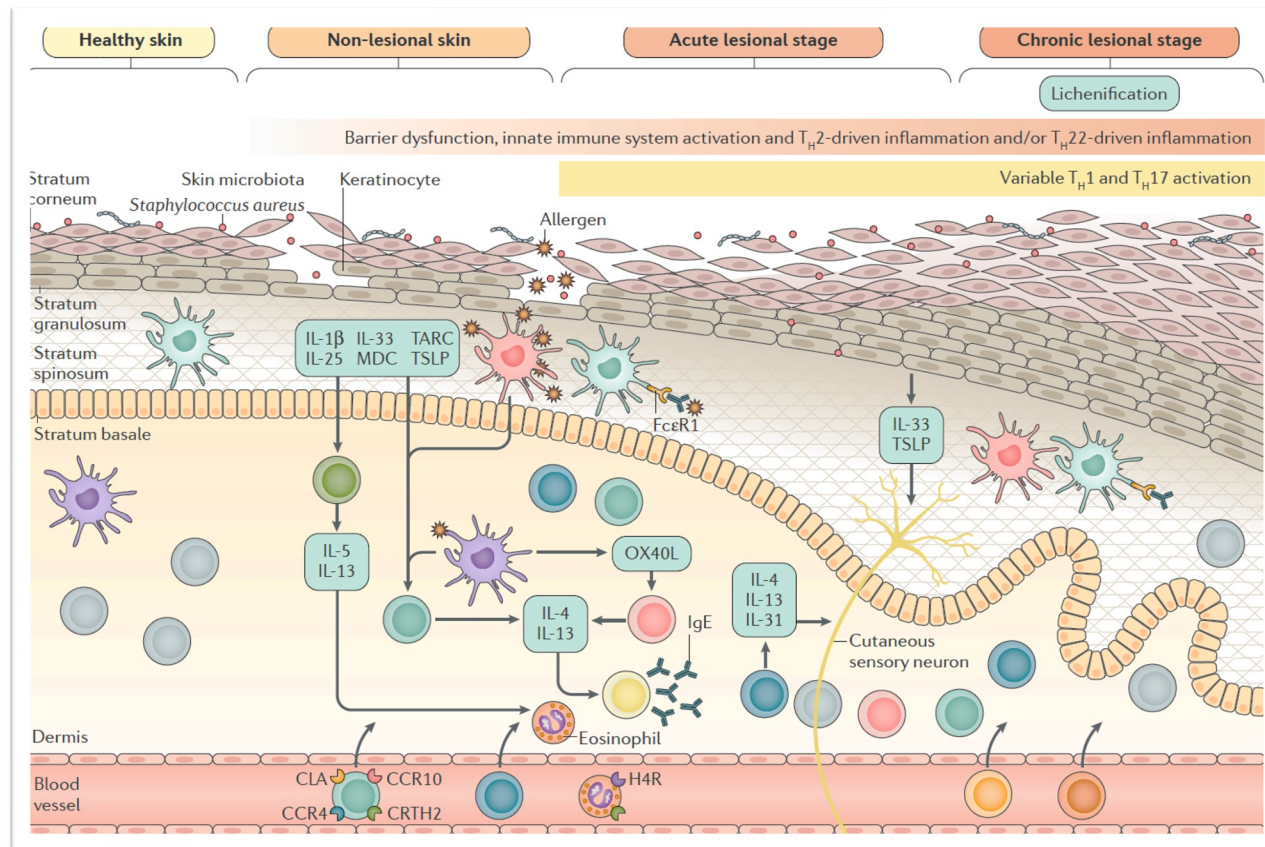
ANSM

Saint Denis

\*cette mention s'appuie sur le code de la santé publique article R5121-90 et R5121-91 (conditions de prescription et de délivrance des médicaments) qui renvoie au décret n° 2004-252 du 19 mars 2004 lui-même définissant les médecins spécialistes comme ceux ayant la qualification du CNOM

Nous remercions vivement le CNP d'Allergologie, représentatif de toutes nos structures, d'avoir porté cette demande.

# DERMATITE ATOPIQUE: UNE PHYSIOPATHOLOGIE COMPLEXE



Genetic predisposition

Barrier dysfunction

Immune inflammation

Neuro inflammation

Pruritus

Environnemental factors

→ **Multiple therapeutic targets**

# Biothérapies et nouvelles petites molécules en dermato-allergologie

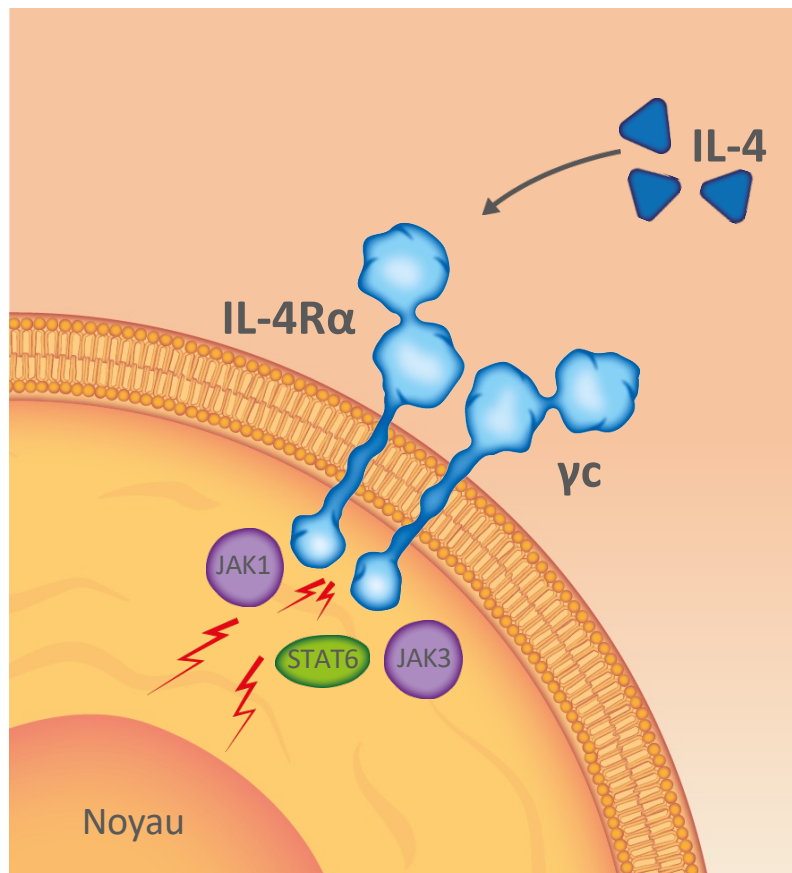
1. Biothérapies - Anticorps monoclonaux (mAb)
  - dupilumab
  - Autres mAb anti-type 2
2. Nouvelles petites molécules
  - Inhibiteurs (JAKi)
  - Autres nouvelles petites molécules
3. Comparaison

# Dupilumab

## Anticorps monoclonal humain anti-IL4 et anti-IL13

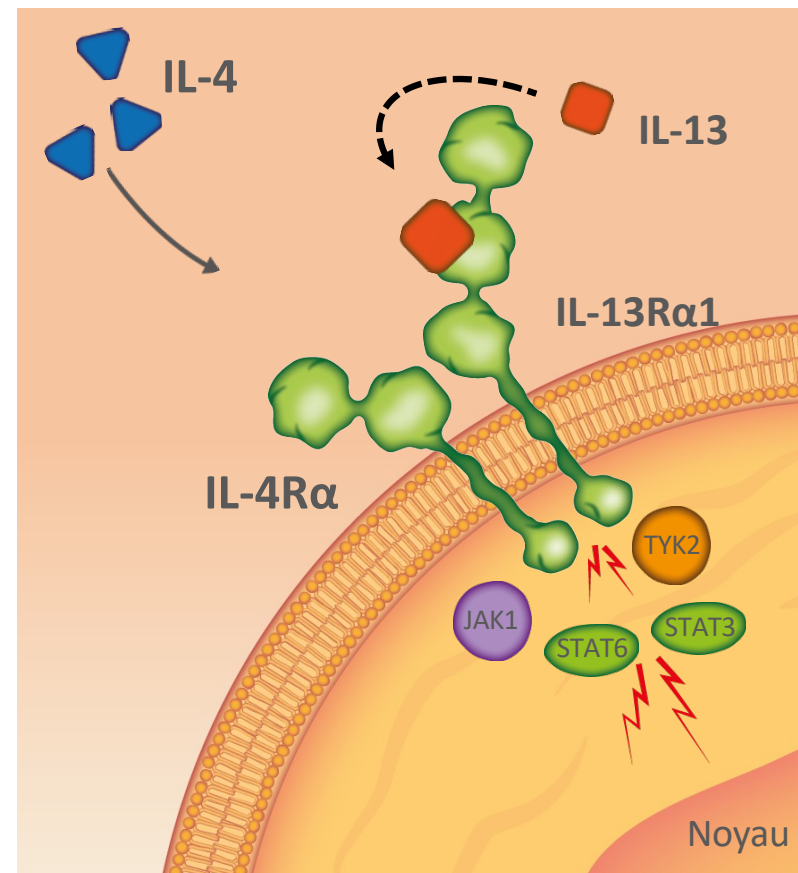
1<sup>er</sup> Ac monoclonal anti-IL4R $\alpha$  approuvé par la FDA et l'EMA dans la DA

### Récepteur de Type I Cellules Th2



IL4R $\alpha$  se lie uniquement avec IL-4

### Récepteur de Type II Cellules épithéliales



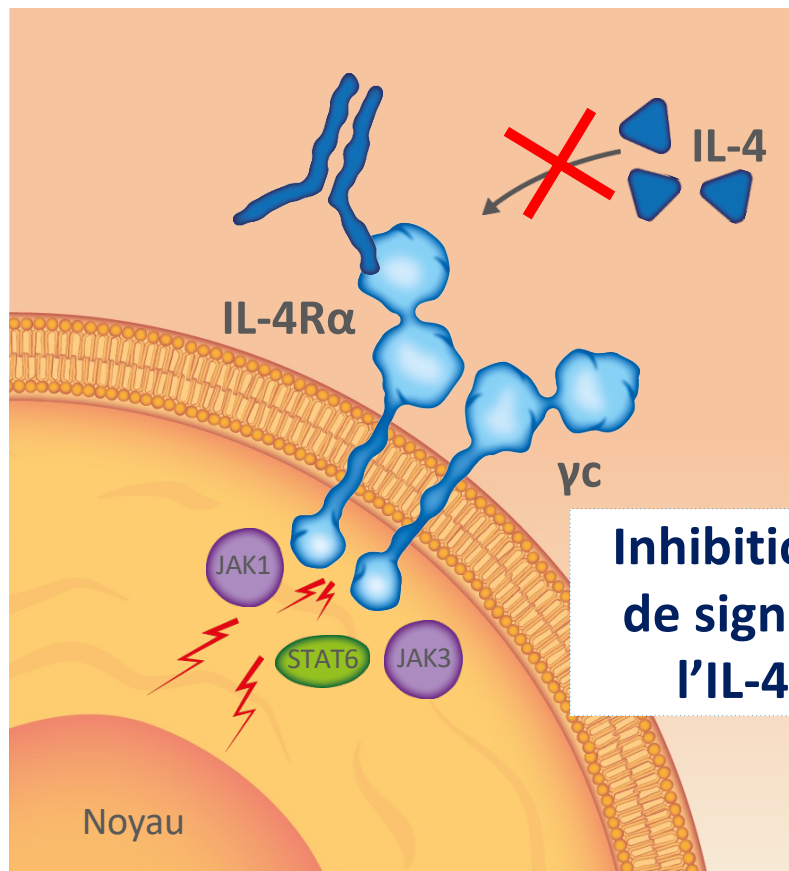
IL4R $\alpha$  se lie avec IL-4 et IL-13

# Dupilumab

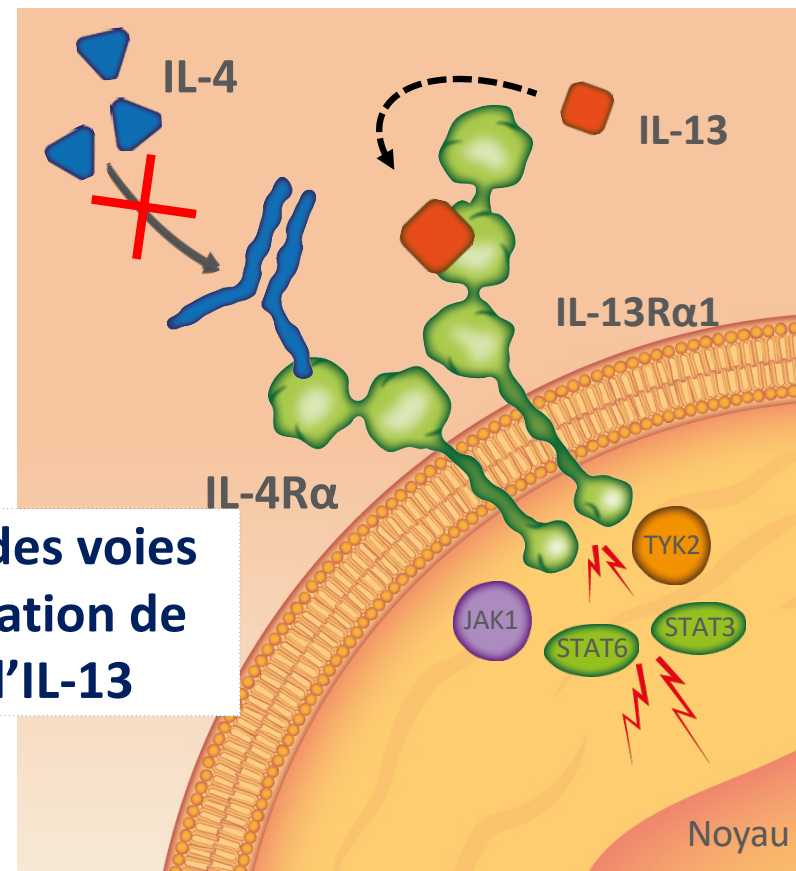
## Anticorps monoclonal humain anti-IL4 et anti-IL13

1<sup>er</sup> Ac monoclonal anti-IL4R $\alpha$  approuvé par la FDA et l'EMA dans la DA

Récepteur de Type I  
Cellules Th2



Récepteur de Type II  
Cellules épithéliales



Inhibition des voies  
de signalisation de  
l'IL-4 et l'IL-13

IL4R $\alpha$  se lie uniquement avec IL-4

IL4R $\alpha$  se lie avec IL-4 et IL-13

# Dupilumab: Où en est-on en 2022?

Traitement systémique biologique de 2<sup>nd</sup>e intention à réserver aux adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.

## Historique du dupilumab

- **2013**: premières publications USA
- **2014**: déclaré découverte capitale (FDA)
- **2017** : AMM européenne
- **2018**: avis de transparence France
- **2019**: délivrance en pharmacie de ville



Auto-injections sous cutanées 300mg tous les 15 jours  
après une dose de charge de 600mg à **domicile**  
1450€/mois (prise en charge SS 65%)

- **Depuis mars 2017**: expérience vie réelle en France
- **Depuis 2021**: Extension à l'asthme allergique et chez l'enfant





# Dupilumab: Où en est-on en 2022?

Traitement systémique biologique de 2<sup>nd</sup>e intention à réserver aux adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.

- Extension d'indication du dupilumab en dermato-allergologie

## RCP du dupilumab

	Enfants (6-11 ans)	Adolescents (12-17 ans)	Adultes
< 60 kilos*	Dose initiale de 300 mg à J1 puis 300 mg à J15 puis 300 mg toutes les 4 <u>sem</u> <sup>(a)</sup> après la dose de J15 <small>(a) La dose peut être augmentée à 200 mg toutes les 2 semaines chez les patients de 15 à moins de 60 kilos en fonction de l'évaluation du médecin.</small>	Dose initiale de 400 mg (2 inj. de 200 mg) puis 200 mg toutes les 2 <u>sem</u>	Dose initiale de 600 mg (2 inj. de 300 mg) puis 300 mg toutes les 2 <u>sem</u>
≥ 60 kilos	Dose initiale de 600 mg (2 inj. de 300 mg) puis 300 mg toutes les 2 <u>sem</u>	Dose initiale de 600 mg (2 inj. de 300 mg) puis 300 mg toutes les 2 <u>sem</u>	

\* 15 à 60 kilos chez l'enfant.

# Dupilumab: Bilan pré-thérapeutique

Traitement systémique biologique de 2<sup>nd</sup>e intention à réserver aux adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.

- NFS
- **Bilan standard à discuter dans le cadre du suivi des patients atteints de DA modérée à sévère : bilan hépatique et rénal si pas de bilan < 3 mois , pneumologique + sérologies virales (VHB, VHC, VZV et VIH)**
- Quantiféron® non nécessaire
- **Bilan des vaccinations (voir question vaccinations – vaccins pneumocoque & grippe à discuter, en particulier si asthme associé)**

# Dupilumab: Bilan pré-thérapeutique


Traitement systémique biologique de 2<sup>nd</sup>e intention à réserver aux adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.

- **Evaluation sévérité de la DA : quel score utiliser ?**
  - Un score clinique et fonctionnel au choix parmi :
    - SCORAD
    - EASI
    - IGA
    - NRS
    - EVA sommeil
    - DLQJ
- **Recherche de parasitose et/ou traitement antiparasitaire à discuter si éosinophilie persistante > 1500/mm<sup>3</sup>, notamment si patient à risque (séjours dans pays à risque)**
- **Avis spécialisés ?**
  - **Ophthalmologue (voir question spécifique) :**
    - Avis ophthalmologique à discuter seulement en cas d'antécédent de pathologie ophthalmologique infectieuse, atopique ou inflammatoire
    - Si possible, dans tous les cas informer l'ophthalmologue de proximité du patient (pour accélérer prise de rendez-vous si nécessaire)
    - NB : ATCDS ophthalmologiques n'empêchent pas initiation du traitement
  - **Pneumologue :**
    - Avis pneumologique si signes cliniques ou comorbidités déjà identifiées (asthme) en l'absence d'EFR

# Dupilumab: prescription en pratique

Traitement systémique biologique de 2<sup>nde</sup> intention à réserver aux adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.

- Faire démonstration des injections (stylo ou seringue)
- Expliquer l'efficacité et la tolérance attendues
- Remettre
  - Carnet de suivi
  - Notice d'information
  - Fiche d'information GREAT
- Ordonnance d'exception

Version 2 (11/03/2019) Groupe de Recherche dans l'Eczéma Atopique 

## Lettre d'information pour le traitement de la dermatite atopique par dupilumab (Dupixent®)

Ce document est destiné à vous informer sur l'utilisation de dupilumab (Dupixent®) pour le traitement de la dermatite atopique (ou eczéma atopique).

### Qu'est-ce que le dupilumab ?

Dupixent® contient une substance active, le dupilumab. Le dupilumab est un anticorps monoclonal (protéine spécialisée) qui bloque sélectivement l'action des protéines appelées IL-4 et IL-13 (interleukines). Celles-ci jouent un rôle clé dans l'apparition des signes et des symptômes de la dermatite atopique. Dupilumab est utilisé dans le traitement de la dermatite atopique (aussi appelée eczéma atopique) modérée à sévère chez les patients adultes. Dupilumab peut être utilisé seul ou en association avec des crèmes médicamenteuses (cortisone ou tacrolimus) appliquées sur la peau. L'objectif du dupilumab dans la dermatite atopique est d'améliorer l'état de votre peau et de limiter les démangeaisons. De plus, dupilumab aide à l'amélioration des troubles du sommeil et de la qualité de vie.

En Europe, dupilumab est autorisé depuis septembre 2017 comme traitement de la dermatite atopique modérée à sévère chez l'adulte. En France, il est réservé depuis février 2018 aux patients qui n'ont pas répondu à la ciclosporine ou qui ne peuvent pas prendre de ciclosporine en raison d'une contre-indication ou d'une mauvaise tolérance.

### Comment se déroule le traitement par dupilumab ?

Avant le traitement par dupilumab, votre médecin effectuera un examen clinique complet qui pourra être associé à l'évaluation du niveau d'activité et de gravité de la dermatite atopique par des scores appropriés et à un bilan biologique préalable. Il pourra aussi faire un point sur votre statut vaccinal.

Le dupilumab est administré par injection sous cutanée (abdomen, cuisses, haut du bras). Initialement, deux injections de 300 mg soit 600mg sont injectées, puis le traitement sera poursuivi par 1 injection de 300mg toutes les 2 semaines. Votre médecin, une infirmière et vous-même devez décider si vous pouvez vous injecter dupilumab après avoir été formé(e) à l'auto-injection. Un aidant peut également vous injecter dupilumab après avoir été formé. La dermatite atopique étant une maladie chronique, le traitement sera poursuivi à la dose de 300mg toutes les 2 semaines sur une durée prolongée (plusieurs mois voire années), cette durée étant propre à chaque patient en fonction de l'efficacité et de la tolérance.

### Comment est pris en charge le traitement par dupilumab ?

Dupilumab est disponible en pharmacie de ville à partir d'une ordonnance spécifique de Médicament d'Exception établie par un dermatologue hospitalier ou un interniste (prescription initiale et annuelle), que votre dermatologue de ville pourra renouveler.

### Quels sont les bénéfices attendus du traitement par dupilumab ?

L'efficacité du traitement par dupilumab est très souvent excellente mais peut varier suivant les patients. Une amélioration importante de la maladie est observée environ 2/3 des patients après 16 semaines de traitement. Le plus souvent, cette amélioration se maintient sous traitement.

### Durée du traitement par dupilumab

Dans la dermatite atopique, l'efficacité de dupilumab sera appréciée par le médecin au plus tard à la 16<sup>ème</sup> semaine. Si dupilumab n'a aucun effet après 16 semaines, le médecin pourra être amené, après discussion avec vous, à changer de traitement. En cas de réponse positive au traitement, il est préférable de poursuivre le traitement de façon continue.

### Conservation de dupilumab

Conservez les seringues hors de portée des enfants, dans leur emballage d'origine et au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C. Ne conservez pas dupilumab à température ambiante (< 25 °C) pendant plus de 14 jours. Si vous devez le retirer du réfrigérateur de manière permanente, inscrivez la date de sortie dans l'espace prévu à cet effet sur l'extérieur de la boîte et utilisez dupilumab dans les 14 jours. Ne jamais secouer, chauffer, exposer à la lumière du soleil ou congeler la seringue.



# Dupilumab: Suivi

Traitement systémique biologique de 2<sup>nd</sup>e intention à réserver aux adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.

**Suivi  
clinique**

Suivi clinique M4, M8, M12 puis tous les 6 mois en alternance avec dermatologue et/ou allergologue hospitalier



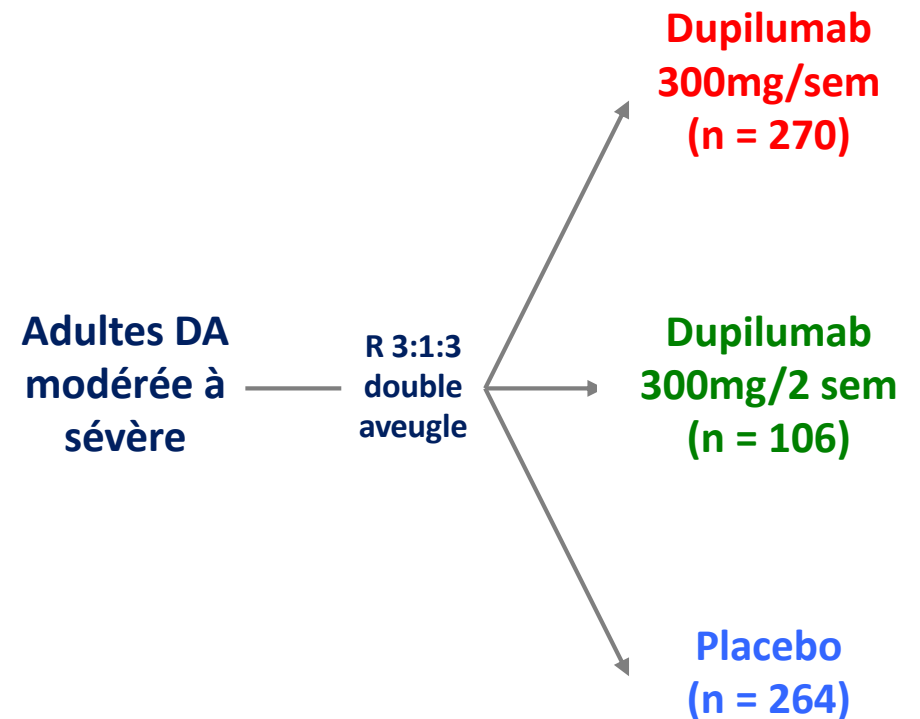
**Suivi  
biologique**

NFS avant l'initiation, à M4, M8, M12 puis stop si normal

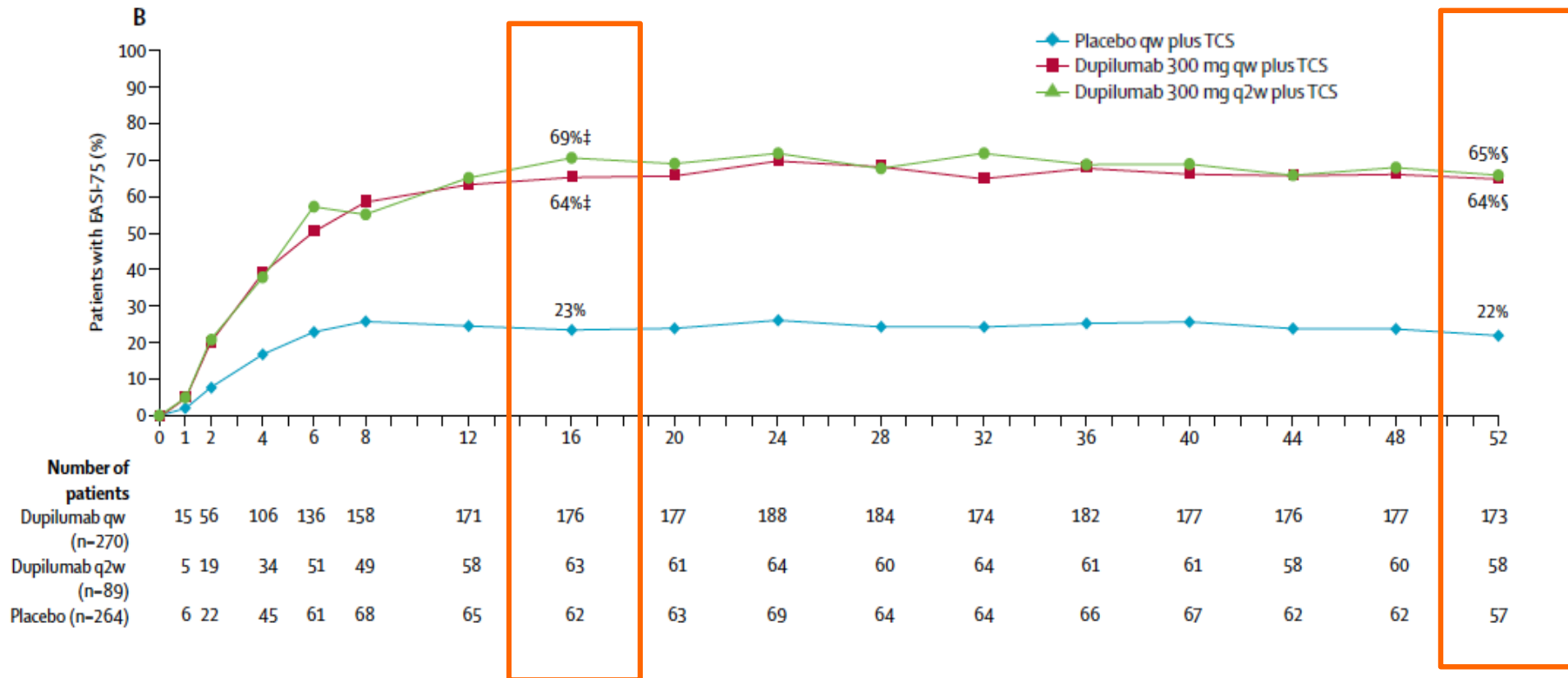
# Dupilumab : l'efficacité et la tolérance

Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial

- **ETUDE CHRONOS** : 1<sup>ère</sup> étude avec design de vie réelle, sur 52 semaines, associant dupilumab et anti-inflammatoires locaux ALD
- Objectif principal : EASI 75 à semaine 16
- Objectif secondaire : efficacité et tolérance à semaine 52



# Résultats (1) - Efficacité



→ Amélioration similaire du **DLQI**, **PGA**, **SCORAD** et score de **prurit (NRS)**

Other secondary outcomes	Placebo qw plus TCS (n=264)	Dupilumab 300 mg q2w plus TCS (n=89)	Dupilumab 300 mg qw plus TCS (n=270)
Proportion of patients with AD flares through week 52¶	41% (130)	14% (15); p<0.0001§	13% (40); p<0.0001§



# Résultats (2) - Tolérance

	n		
	Placebo qw plus TCS (n=315)	Dupilumab 300 mg q2w plus TCS (n=110)	Dupilumab 300 mg qw plus TCS (n=315)
<b>Adverse events</b>			
Total number of adverse events	1493	478	1482
Total number of serious adverse events	22	5	10
<b>Patients with adverse events</b>			
≥1 adverse event	84% (266)	88% (97)	83% (261)
Death†	0	0	<1% (1)
≥1 serious adverse event	5% (16)	4% (4)	3% (9)
Adverse events leading to treatment discontinuation	8% (24)	2% (2)	3% (9)
<b>Adverse events (SOC†-PT§)</b>			
Infections and infestations‡	58% (182)	57% (63)	53% (166)
Nasopharyngitis§	19% (61)	23% (25)	19% (60)
Upper respiratory tract infection§	10% (32)	10% (11)	14% (43)
Sinusitis§	3% (9)	2% (2)	6% (18)
Influenza§	5% (17)	4% (4)	3% (9)
Eye disorders‡	15% (46)	31% (34)	32% (102)
Conjunctivitis¶	8% (25)	14% (15)	19% (61)
Skin and subcutaneous tissue disorders‡	53% (167)	28% (31)	33% (103)
Atopic dermatitis§	46% (144)	18% (20)	17% (52)
General disorders and administration site conditions‡	16% (50)	26% (29)	26% (81)
Injection site reaction§	8% (24)	15% (16)	19% (60)
Respiratory-thoracic and mediastinal disorders‡	17% (53)	12% (13)	14% (45)
Asthma§	6% (19)	5% (5)	1% (2)
Nervous system disorders‡	12% (38)	9% (10)	12% (38)
Headache§	6% (19)	5% (5)	8% (24)
Non-herpetic skin infections**	18% (56)	11% (12)	8% (26)
Any herpes infections¶	8% (25)	7% (8)	7% (22)

→ Pas de bilan thérapeutique systématique

→ Pas d'anomalie biologique

→ Pas de risque accru d'infection systémique

→ ≈ 15% de conjonctivites

→ ≈ 15% de réactions au point d'injection

→ Diminution du risque d'infection cutanée non herpétique





# Tolérance du dupilumab

- Réactions aux points d'injection: 15%
- Atteinte oculaire : 18-38%
- Hyperéosinophilie: 9-15%
- Rares: Effets immunologiques paradoxaux

# Effets indésirables ophtalmologiques du dupilumab

- Constatés dans les **essais cliniques DA**
- Mais à faible taux : **8%**
- **Spécifique des patients DA**
- **Beaucoup plus fréquent en vraie vie** : 26,1% (IC 95% : 17,8-35,4%)

- Facteurs associés pressentis d'après les études rétrospectives :
  - **ATCD de conjonctivite allergique? → crainte des prescripteurs**



- Sévérité initiale de la DA?



- Atteinte du visage?



- Biomarqueurs?



# Effets indésirables ophtalmologiques du dupilumab

- Premières études en vraie vie prospectives!
- Avec **évaluation ophtalmologique systématique**
  - Initiale
  - Et au cours du traitement : à 4 mois et avant/après si apparition d'un effet indésirable



# Effets indésirables ophtalmologiques du dupilumab

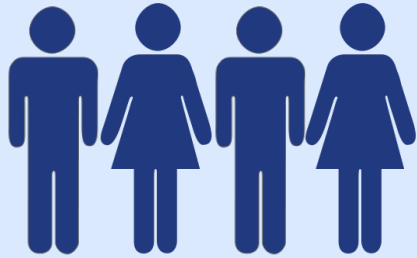


- **Etude multicentrique française prospective DUPI-OEIL**
- 270 patients avec visite initiale
- 181 patients avec visite initiale et à 4 mois de traitement



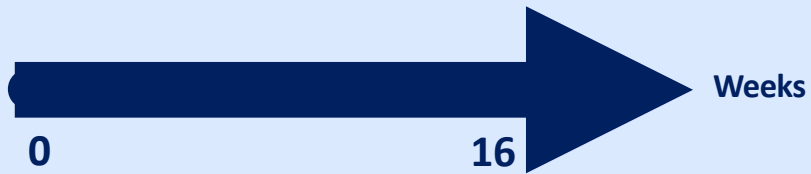
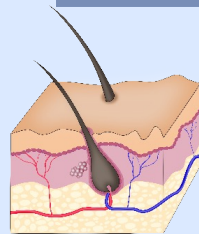
## Study Design

### DUPI-Œil Cohort



AD patients  
starting  
dupilumab  
therapy

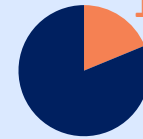
n=181



Ophthalmological and dermatological evaluation

## 16 Weeks Evaluation

n=181



81,2%

Dupilumab induced  
blepharoconjunctivitis

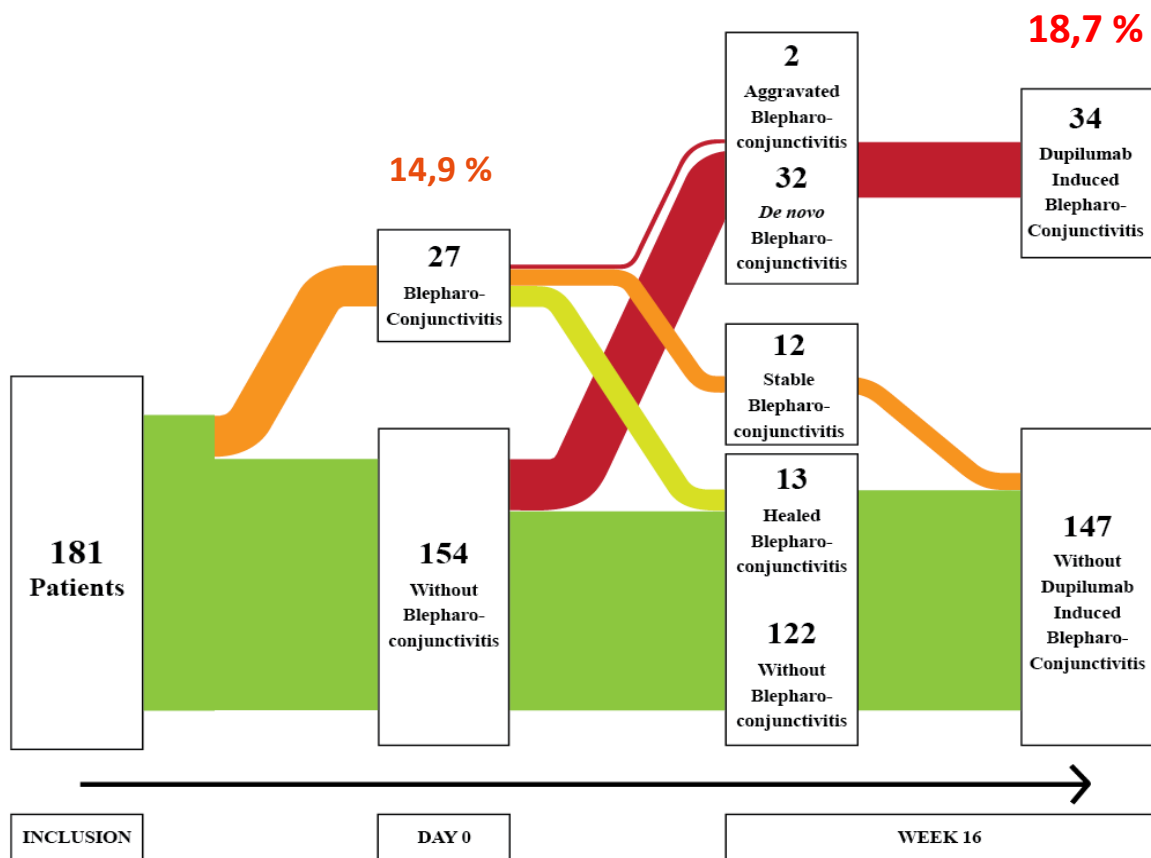
Absence of dupilumab  
induced  
blepharoconjunctivitis



- Head and neck involvement
- Erythroderma
- Dry Eye Disease

## Baseline Associations

# Etude GREAT DUPI-ŒIL *Manuscrit en préparation*



En faveur d'une amélioration/  
stabilité des conjonctives  
allergiques sous dupilumab

Ingrid Costedoat, Martin Wallaert CO021 JDP 2021 Résultats de l'étude DUPIŒIL GREAT



# Mêmes données obtenues dans les essais cliniques chez les adolescents

- 10,3% versus 4,7% dans le groupe placebo
- **Uniquement chez les adolescents traités pour une DA**
- Pas dans l'asthme
- Pas dans la polypose nasale

Mêmes incidences chez les 6-11 ans

Peut-être moins fréquent chez les < 6 ans



# Quelles pistes physiopathologiques?

- Microbiome? *Demodex*
- Infiltrat éosinophilique dans les larmes et le mucus?
- Augmentation locale de OX40 ligand, impliqué dans les kérato-conjonctivites vernaes?
- Blocage de l'IL-13 → hypoplasie des cellules caliciformes → diminution de la sécrétion de mucine → défaut de la barrière épithéliale chez des sujets prédisposés





# Effets indésirables ophtalmologiques du dupilumab

## Conjonctivites induites : comment prévenir?



- Lubrifiants oculaires matin et soir
- Mais difficulté d'observance chez des patients le plus souvent asymptomatiques et qui ont des années de « topiques » derrière eux...

## Conjonctivites induites : comment traiter?

- Pas de prise en charge validée
- Traitement lubrifiant dans les formes modérées
- Corticoïdes, ciclosporine collyre ou tacrolimus pommade
- Idéalement **collaboration étroite avec un ophtalmologiste** ayant l'expérience de cette complication
- Rarement : à l'origine d'une interruption de traitement
- **Possibilité d'espacement des doses** de dupilumab

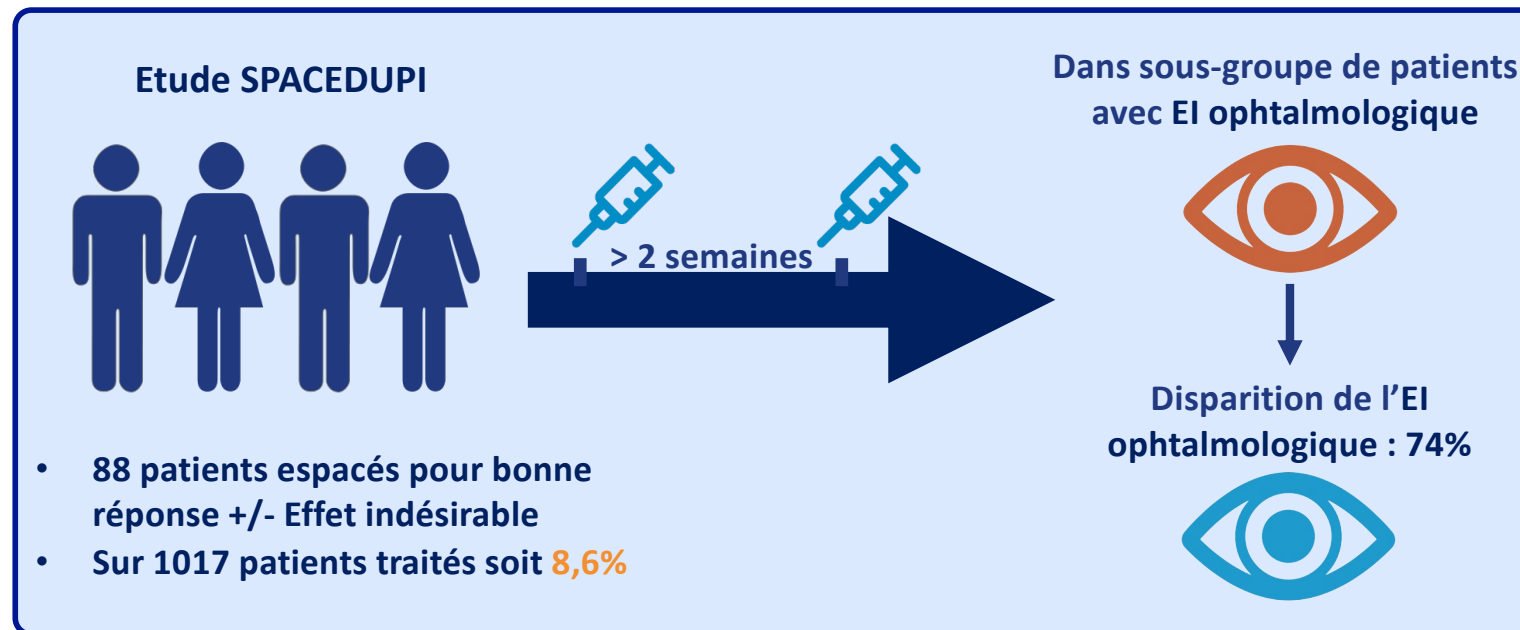
Touhouche A et al. JEADV 2021; Halling A-S et al. JAAD 2021; Fachler T et al. JAAD 2021; Simonetti O et al. Clin Exp Dermatol. 2021



# Effets indésirables ophtalmologiques du dupilumab

## Conjonctivites induites : comment traiter?

- Possibilité d'espacement des doses de dupilumab



Acheteur R JACI in Practice 2021; Jendoubi F et al. CO JDP 2021 Résultats SPACEDUPI GREAT



# Effets indésirables ophtalmologiques du dupilumab

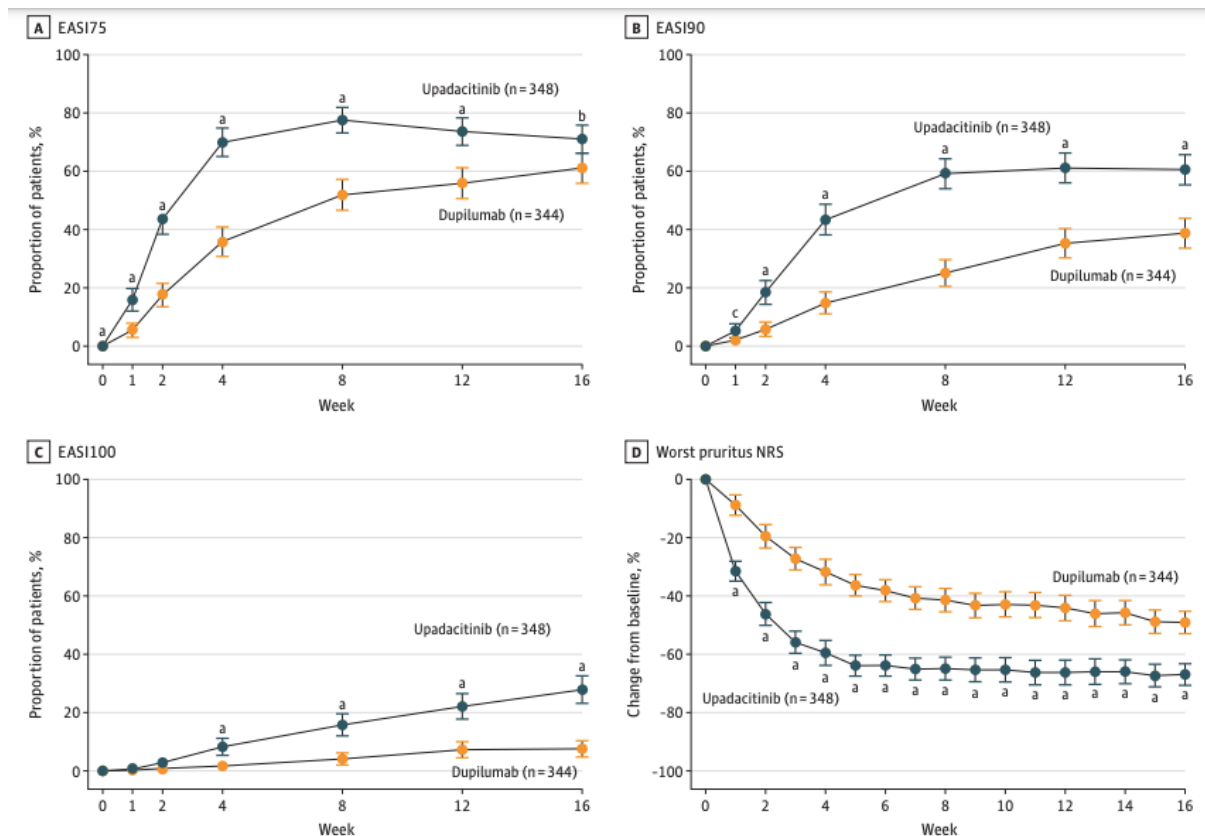
## Conjonctivites induites : comment traiter?

- Intérêt d'un relai par un anti-JAK?

Etude face à face dupilumab - upadacitinib

Supériorité de l'upadacitinib à 16 semaines

**8,4% d'EI ophtalmologiques pour le dupilumab  
Contre 1,4% pour l'upadacitinib**

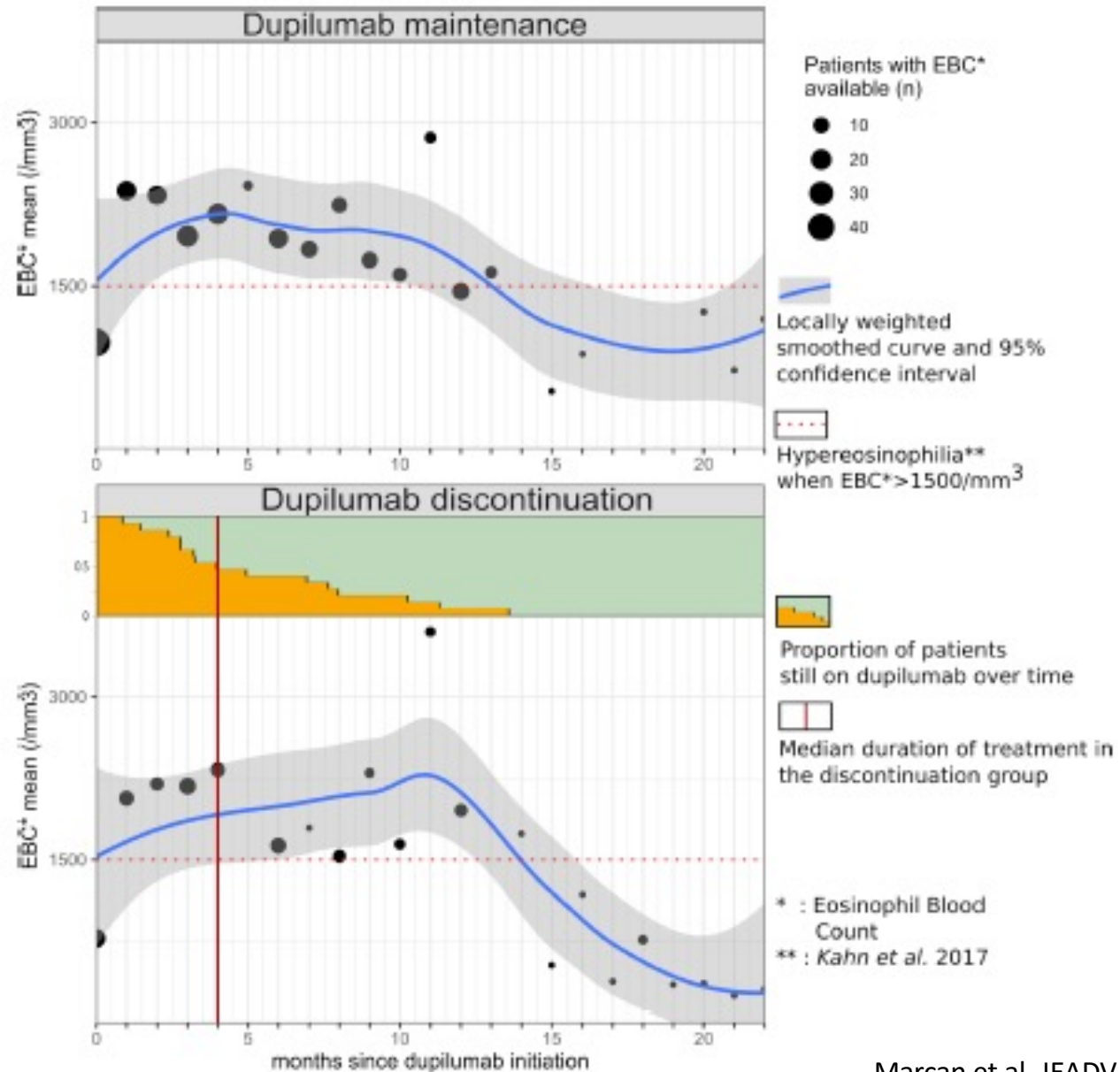


Blauvelt A et al. JAMA Dermatology 2021



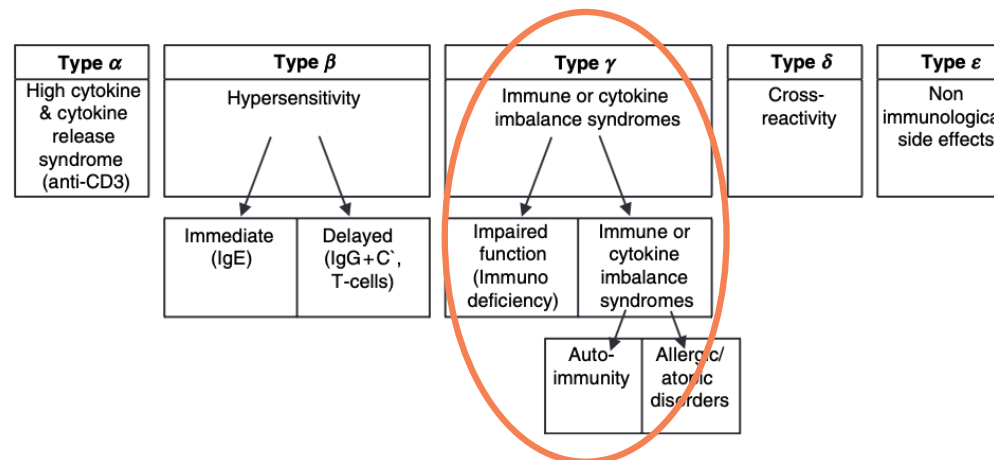
# Dupilumab et hyperéosinophilie

Dupilumab-associated hyper eosinophilia in patients treated for moderate-to-severe atopic dermatitis



# Dupilumab et effets immunologiques « paradoxaux »

- Apparition ou exacerbation sous dupilumab de symptômes ou de maladies potentiellement habituellement améliorés par ce même biomédicament
  - Autre exemple: 4,8% de psoriasis sous anti-TNF alpha dans les MICI
- Reflet du déséquilibre inflammatoire induit par le blocage des cytokines de type 2
  - Rôle inducteur ou simplement révélateur (augmentation cytokines type 1/17/22) ?



Tillack C et al. Gut 2014  
Pichler et al. Allergy 2006

# Dupilumab et effets immunologiques « paradoxaux »

- Effets secondaires rares, probablement sous-déclarés
  - Origine immunologique
- Head and neck dermatitis, pelade et psoriasis
  - Potentiellement d'autres
- Eduquer le patient. L'arrêt du dupilumab n'est pas systématique
- Justifie le développement de nouvelles molécules sélectives mais non spécifiques de la voie type 2
  - Anti-JAK: baricitinib, upadacitinib, abrocitinib, etc

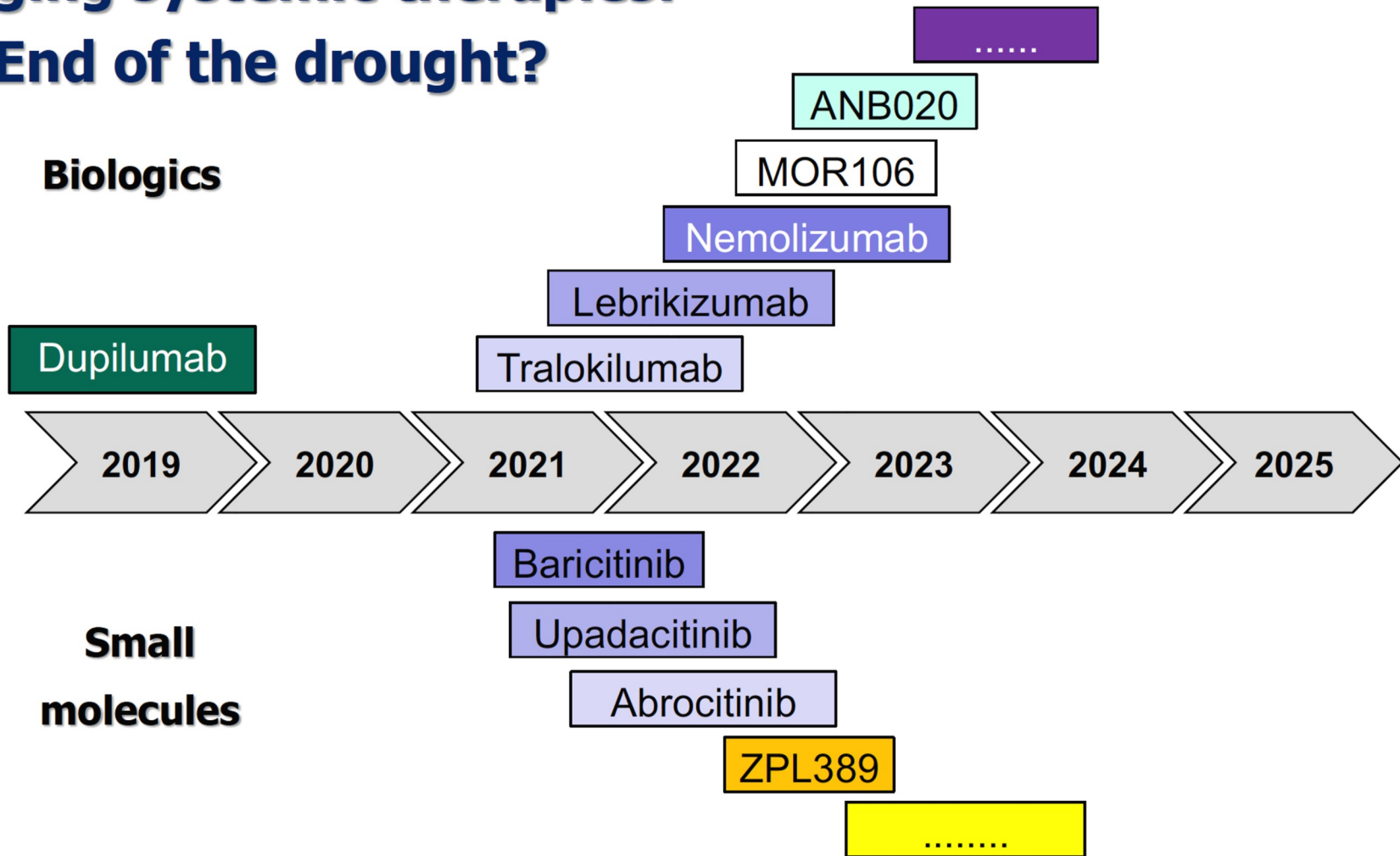
Tillack C et al. Gut 2014  
Pichler et al. Allergy 2006



# Biothérapies et nouvelles petites molécules en dermato-allergologie

1. Biothérapies - Anticorps monoclonaux (mAb)  
dupilumab  
**Autres mAb anti-type 2**
2. Nouvelles petites molécules  
Inhibiteurs (JAKi)  
Autres nouvelles petites molécules
3. Comparaison

# Emerging systemic therapies: End of the drought?






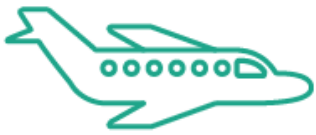
The time lines given herein highly depend on clinical development programs, are therefore only indicative and may not correspond to reality

T. Bieber. 2019 ®



# Biothérapies et nouvelles petites molécules en dermato-allergologie

1. Biothérapies - Anticorps monoclonaux (mAb)
  - dupilumab
  - Autres mAb anti-type 2
2. **Nouvelles petites molécules**
  - Inhibiteurs (JAKi)
  - Autres nouvelles petites molécules
3. Comparaison

	PETITES MOLECULES (ex. JAKi)	ANTICORPS MONOCLONAUX
SIZE	 <b>21</b> ATOMS	 <b>25,000</b> ATOMS
COMPLEXITY	 <b>150</b> PARTS	 <b>6,000,000</b> PARTS

Petite taille <500kDA  
autorise la pénétration  
épicutanée

→ Formulation topique

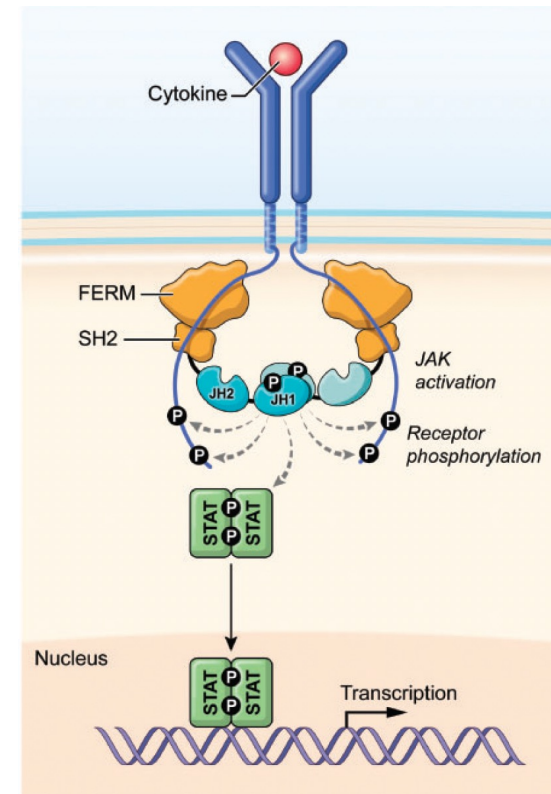
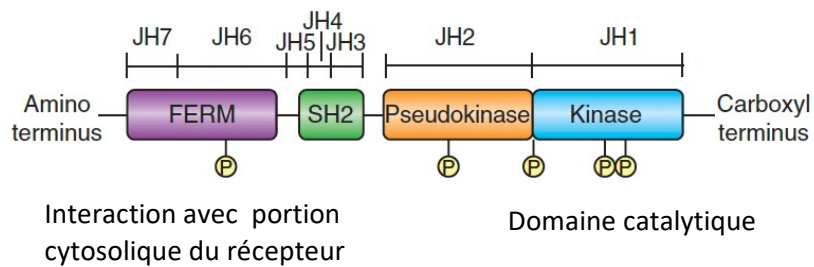
# COMPARAISON

## SMALL MOLECULES VS BIOLOGICS

Drug	Small molecule	Biologics = Monoclonal Antibody
Molecular weight (g/mol)	≈ 500	≈ 150,000
Classification	Chemical compound	Therapeutic antibody
Production	Chemical process	Biomanufacturing
Site of action	Intracellular	Extracellular
Mechanism of action	Modulation of pro-inflammatory cytokines	Blockade of a specific signaling
Administration	Tablet, capsule or injection	Injection
Immunogenicity	Possible (haptenic properties)	Possible (idiotypic recognition)
Price	Usually Moderate	High
Example	Methotrexate, JAK inhibitors	Dupilumab, mepolizumab

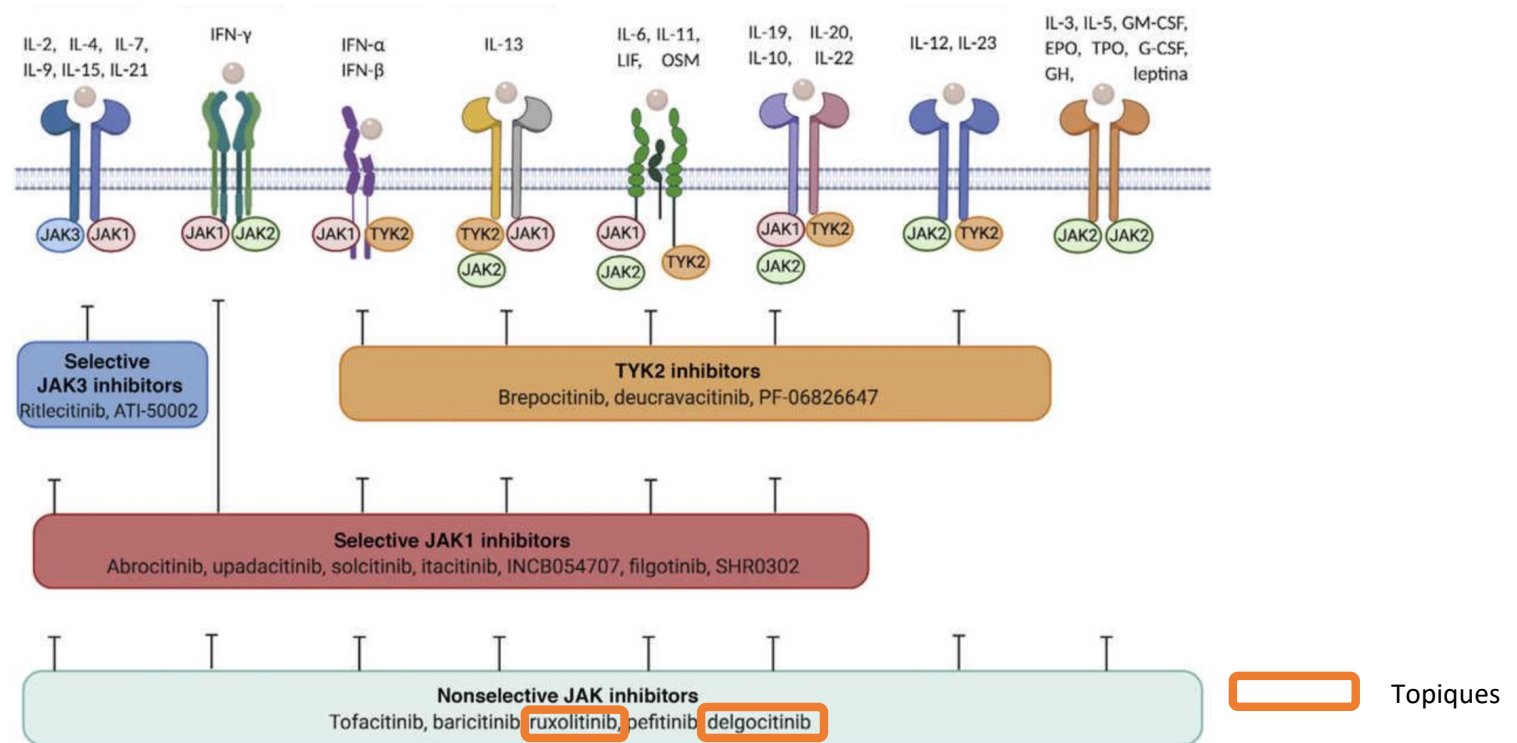
# Les janus kinases (ou Just Another Kinases - JAK)

- Découvertes en 1990, parmi >500 kinases chez l'homme
- Les JAKs transmettent les signaux induits par des cytokines ou des facteurs de croissance au noyau
  - Via la phosphorylation et l'activation des facteurs de transcription STAT
- 4 isoformes chez l'homme: JAK1, JAK2, JAK3, TYK2



Gadina et al. Rheumatology 2019





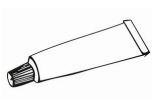
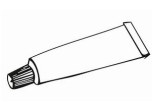
# Les différents inhibiteurs de JAK (JAKi) en dermatologie



Nombreuses molécules classées en fonction de leur sélectivité

Actas Dermosifiliogr. 2021;112:503-15

# Les principaux JAKi dans la DA

Molécule	Mode d'action	Disponibilité
 <b>Baricitinib</b>	Inhibiteur de JAK 1/2	AMM et remboursement chez l'adulte si échec/CI/intolérance ciclosporine  2 posologies : 2 et 4 mg/jour
 <b>Upadacitinib</b>	Inhibiteur de JAK1 sélectif	ATU cohorte chez l'adulte en cas d'échec ou d'intolérance des autres systémiques disponibles ou patient non incluable dans un essai clinique  2 posologies : 15 et 30 mg
 <b>Abrocitinib</b>	Inhibiteur de JAK1 sélectif	En développement avancé (phase 3 publiée)
 <b>ASN002</b>	Inhibiteur de JAK 2/3 et SYK	En développement (phase 2 publiée)
 <b>Delgocitinib</b>	Inhibiteur de JAK 1/2/3	En développement (phase 2 publiée)
 <b>Ruxolitinib</b>	Inhibiteur de JAK 1/2	En développement

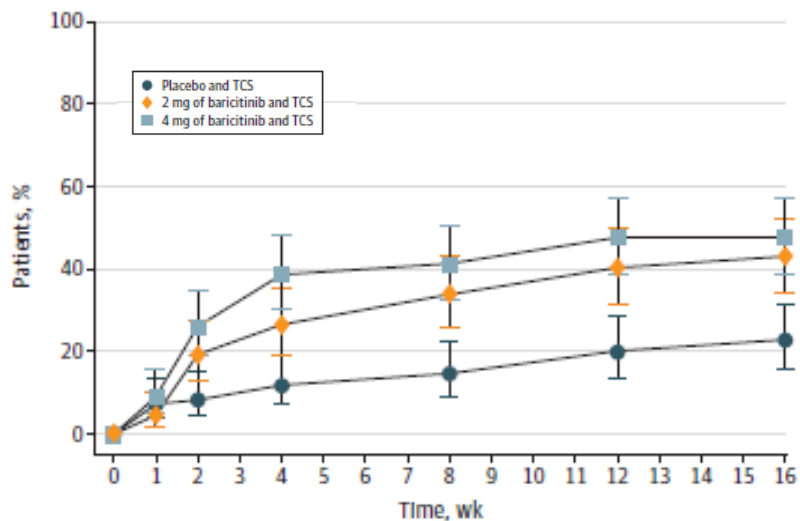
# Efficacité du baricitinib

JAMA Dermatology | Original Investigation

## Efficacy and Safety of Baricitinib Combined With Topical Corticosteroids for Treatment of Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial

Kristian Reich, MD; Kenji Kabashima, MD; Ketty Peris, MD; Jonathan I. Silverberg, MD; *JAMA Dermatol.* 2020;156(12):1333-1343.

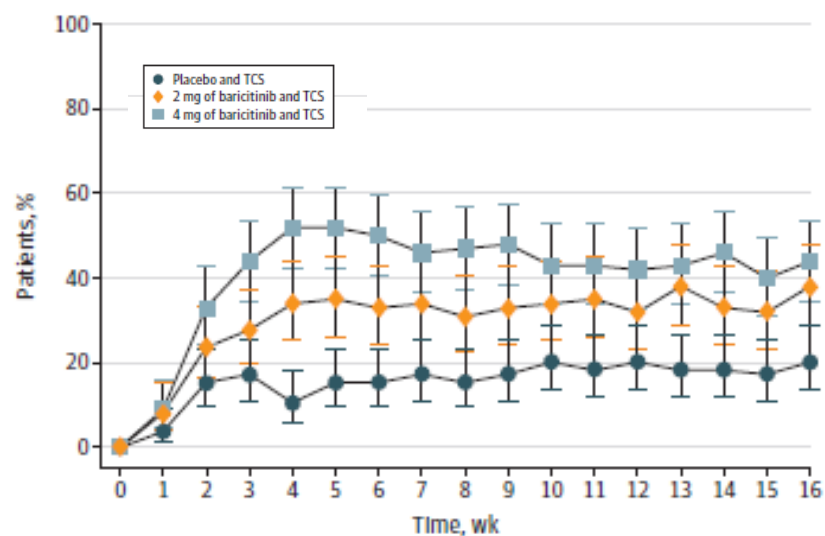
**B** 75% Improvement in EASI score



EASI75 à WK16 :

4 mg + TCS	48%
2 mg + TCS	43%
PBO + TCS	23%

**C** ≥4-Point Improvement in Itch NRS score<sup>a</sup>



Effet rapide sur le prurit

# Tolérance du baricitinib

## Pooled safety analysis of baricitinib in adult patients with atopic dermatitis from 8 randomized clinical trials

JEADV 2021, 35, 478-485

T. Bieber,<sup>1,\*</sup> J.P. Thyssen,<sup>2</sup> K. Reich,<sup>3</sup> E.L. Simpson,<sup>4</sup> N. Katoh,<sup>5</sup> A. Torrelo,<sup>6</sup> ...

	Placebo-controlled (to week 16)			2-mg – 4-mg extended		All-bari-AD†
	Placebo (N = 743)	Bari 2-mg (N = 576)	Bari 4-mg (N = 489)	Bari 2-mg† (N = 576)	Bari 4-mg (N = 489)	All-Bar-AD (N = 2531)†
<b>Exposure</b>						
Total patient-years	211.8	169.1	147.1	425.5	459.3	2247.4
No. of patients with ≥52 weeks, n(%)	—	—	—	175 (30.4)	208 (42.5)	1060 (41.9)
Median duration, days	113.0	113.0	113.0	261.5	311.0	310.0
Longest exposure, days	168	128	155	736	731	736
	Placebo-controlled (to week 16)			2-mg-4-mg-extended		All-Bar-AD (N = 2531) [PY = 2247]
	Placebo (N = 743) [PY = 212]	Bari 2-mg (N = 576) [PY = 169]	Bari 4-mg (N = 489) [PY = 147]	Bari 2-mg (N = 576) [PY = 426]	Bari 4-mg (N = 489) [PY = 459]	
<b>TEAE occurring in ≥2% of patients in any group in the placebo-controlled data sets, n (adj %) [adj IR]</b>						
Nasopharyngitis	83 (9.5) [34.9]	67 (9.5) [34.1]	67 (11.3) [40.8]	106 [28.6]	117 [34.1]	439 [22.0]
Headache	28 (3.3) [11.9]	37 (5.9) [21.1]	35 (6.3) [21.4]	43 [10.8]	46 [10.6]	166 [7.6]
Blood creatine phosphokinase increased	6 (0.8) [2.7]	8 (1.1) [3.5]	17 (2.9) [9.6]	9 [2.0]	24 [5.0]	63 [2.8]
Diarhoea	15 (1.8) [6.2]	10 (1.3) [4.3]	15 (2.7) [9.0]	15 [3.1]	19 [4.6]	78 [3.5]
Herpes simplex	8 (0.9) [3.2]	13 (2.0) [7.1]	15 (2.6) [8.6]	19 [4.5]	28 [6.2]	91 [4.0]
Upper respiratory tract infection	14 (1.4) [4.8]	23 (3.2) [11.0]	15 (2.5) [8.3]	31 [7.7]	36 [7.7]	160 [7.2]
Upper abdominal pain	10 (1.2) [4.1]	10 (1.6) [5.3]	14 (2.5) [8.5]	14 [3.2]	15 [3.6]	42 [1.8]
Influenza	8 (1.0) [3.4]	13 (1.7) [5.7]	12 (2.2) [7.2]	23 [5.0]	25 [7.1]	100 [4.4]
Oral herpes	9 (1.2) [4.1]	10 (1.2) [4.2]	12 (2.0) [6.7]	17 [4.0]	28 [6.6]	110 [4.9]
Urinary tract infection	8 (0.8) [2.6]	9 (1.1) [3.8]	11 (2.0) [6.5]	15 [3.4]	14 [3.4]	72 [3.2]
Folliculitis	11 (1.2) [4.0]	14 (1.8) [6.2]	10 (1.5) [4.9]	19 [4.1]	14 [2.8]	72 [3.2]
Nausea	8 (0.8) [2.7]	14 (1.8) [5.8]	4 (0.8) [2.5]	16 [3.4]	8 [1.8]	49 [2.1]

### Effets indésirables :

- Infections ORL
- Céphalées
- Troubles digestifs
- Infections HSV
- Folliculites
- Augmentation des CPK (asymptomatique)




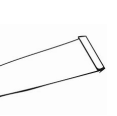
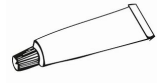
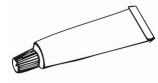
### Pas de signal pour :

- AE ophtalmologiques
- AE thrombo-emboliques
- MACE
- Cancers





# Les principaux JAKi dans la DA

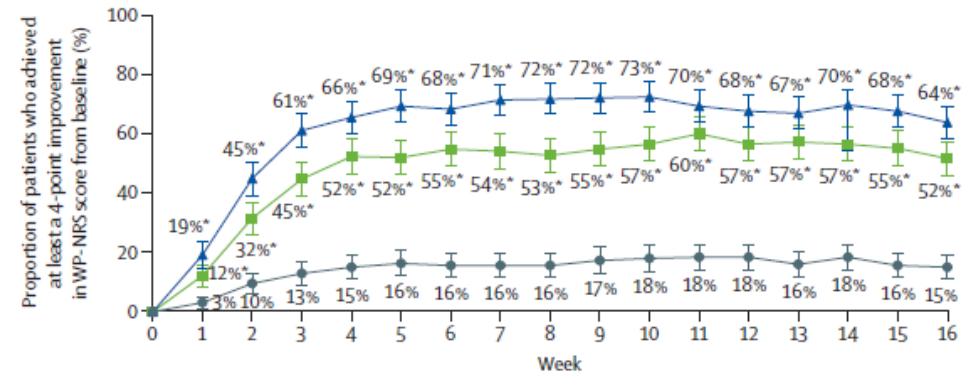
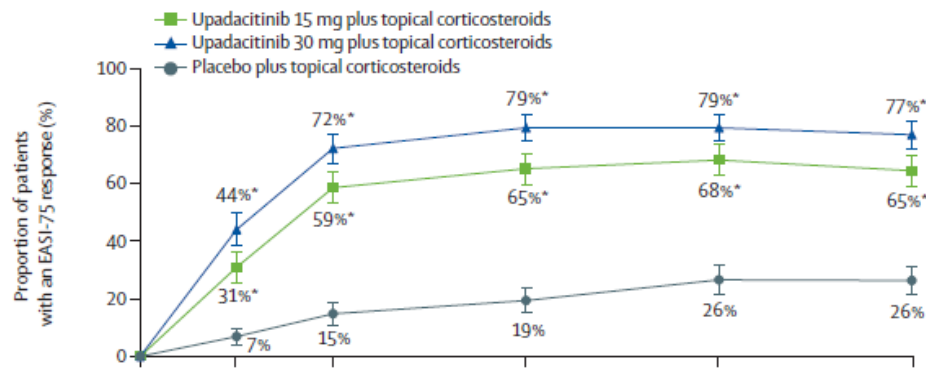
Molécule	Mode d'action	Disponibilité
 <b>Baricitinib</b>	Inhibiteur de JAK 1/2	AMM et remboursement chez l'adulte si échec/CI/intolérance ciclosporine  2 posologies : 2 et 4 mg/jour
 <b>Upadacitinib</b>	Inhibiteur de JAK1 sélectif	ATU cohorte chez l'adulte en cas d'échec ou d'intolérance des autres systémiques disponibles ou patient non incluable dans un essai clinique  2 posologies : 15 et 30 mg
 <b>Abrocitinib</b>	Inhibiteur de JAK1 sélectif	En développement avancé (phase 3 publiée)
 <b>ASN002</b>	Inhibiteur de JAK 2/3 et SYK	En développement (phase 2 publiée)
 <b>Delgocitinib</b>	Inhibiteur de JAK 1/2/3	En développement (phase 2 publiée)
 <b>Ruxolitinib</b>	Inhibiteur de JAK 1/2	En développement

# Efficacité de l'upadacitinib

Safety and efficacy of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD Up): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial

Lancet 2021; 397: 2169-81

Kristian Reich, Henrique D Teixeira, Marjolein de Bruin-Weller, Thomas Bieber, Welly Soong, Kenji Kabashima, Thomas Werfel, Jiewei Zeng, Xiaohong Huang, Xiaofei Hu, Barbara A Hendrickson, Barry Ladizinski, Alvina D Chu, Jonathan I Silverberg



	UPADA 15mg	UPADA 30 mg	placebo
EASI75 à WK16	64.6%	77.1%	26.4%
EASI90 à WK16	42.8%	63.1%	13.2%
EASI100 à WK16	NA	22.6%	1.3%

p < 0.0001

p < 0.0001

p < 0.0001

Effet rapide sur le prurit



# Tolérance de l'upadacitinib

Safety and efficacy of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD Up): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial

Lancet 2021; 397: 2169–81

Kristian Reich, Henrique D Teixeira, Marjolein de Bruin-Weller, Thomas Bieber, Welly Soong, Kenji Kabashima, Thomas Werfel, Jiawei Zeng, Xiaohong Huang, Xiaofei Hu, Barbara A Hendrickson, Barry Ladizinski, Alvina D Chu, Jonathan I Silverberg

	Upadacitinib 15 mg plus topical corticosteroids (n=300)	Upadacitinib 30 mg plus topical corticosteroids (n=297)	Placebo plus topical corticosteroids (n=303)
Any treatment-emergent adverse event	200 (67%)	215 (72%)	190 (63%)
Serious adverse events	7 (2%)	4 (1%)	9 (3%)
Adverse events leading to discontinuation of study drug	4 (1%)	4 (1%)	7 (2%)
Deaths	0	0	0
Adverse events of special interest			
Serious infections	3 (1%)	0	3 (1%)
Opportunistic infections excluding tuberculosis and herpes zoster	3 (1%)	4 (1%)	0
Eczema herpeticum (Kaposi's varicelliform eruption)	3 (1%)	4 (1%)	0
Herpes zoster	3 (1%)	5 (2%)	3 (1%)
Active tuberculosis	0	0	0
Non-melanoma skin cancer	0	1 (<1%)	0
Malignancy (excluding non-melanoma skin cancer)	0	1 (<1%)	0
Lymphoma	0	0	0
Hepatic disorder†	6 (2%)	3 (1%)	5 (2%)
Adjudicated gastrointestinal perforation	0	0	0
Anaemia†	0	3 (1.0)	1 (0.3)
Neutropenia†	2 (1%)	3 (1%)	0
Lymphopenia†	0	0	1 (0.3)
Creatine phosphokinase elevation†	13 (4%)	18 (6%)	7 (2%)
Renal dysfunction†	1 (<1%)	0	0
Adjudicated major adverse cardiovascular event	0	0	0
Adjudicated venous thromboembolic event	0	0	0

	Upadacitinib 15 mg plus topical corticosteroids (n=300)	Upadacitinib 30 mg plus topical corticosteroids (n=297)	Placebo plus topical corticosteroids (n=303)
Most frequently reported treatment-emergent adverse events (≥5% in any treatment group)			
Acne	30 (10%)	41 (14%)	6 (2%)
Nasopharyngitis	37 (12%)	40 (13%)	34 (11%)
Upper respiratory tract infection	21 (7%)	23 (8%)	22 (7%)
Oral herpes	10 (3%)	23 (8%)	5 (2%)
Blood creatine phosphokinase elevation†	13 (4%)	18 (6%)	7 (2%)
Headache	15 (5%)	14 (5%)	15 (5%)
Atopic dermatitis	11 (4%)	2 (1%)	20 (7%)



# CASE REPORT- UPADACITINIB

## *Personal clinical case*

50 year-old male with AD since childhood

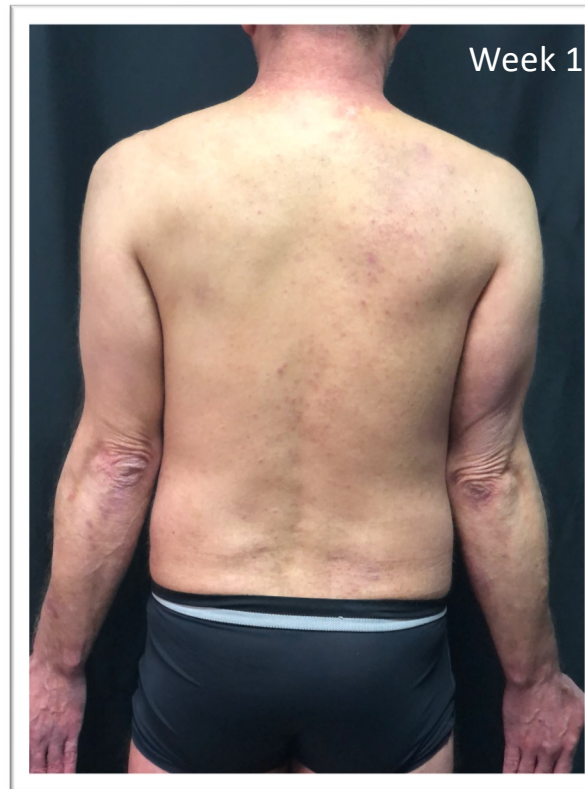
Inclusion: erythrodermic severe AD

EASI: 42/72

NRS: 10/10

DLQI: 24/30

BSA: 90%



**After only 1 week under treatment**

*« Doc, your drug, it's made in Hogwarts! Something magical. No more itch in 2 days »*



DLQI: 3/30





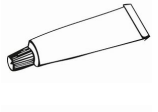
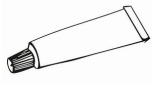
BSA: 40%

**Rapid and highly effective in controlling AD symptoms**

**HCL**  
HOSPICES CIVILS  
DE LYON



# Les principaux JAKi dans la DA

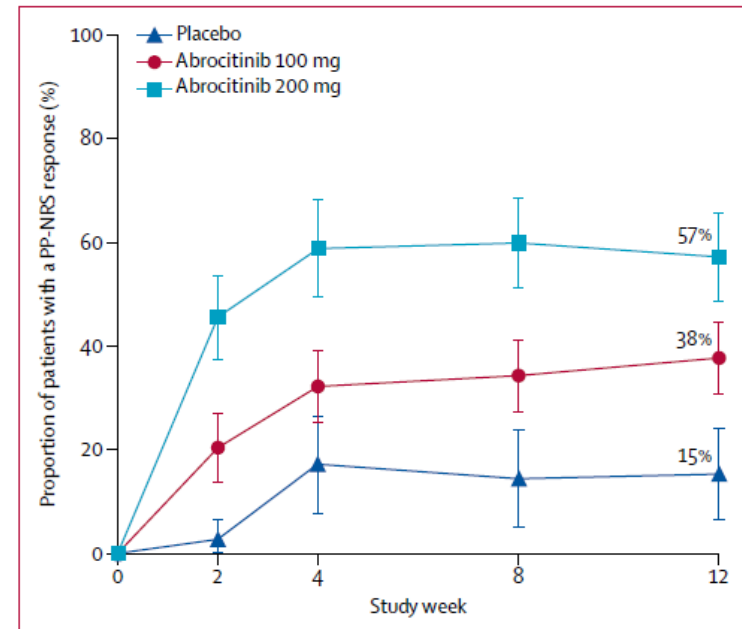
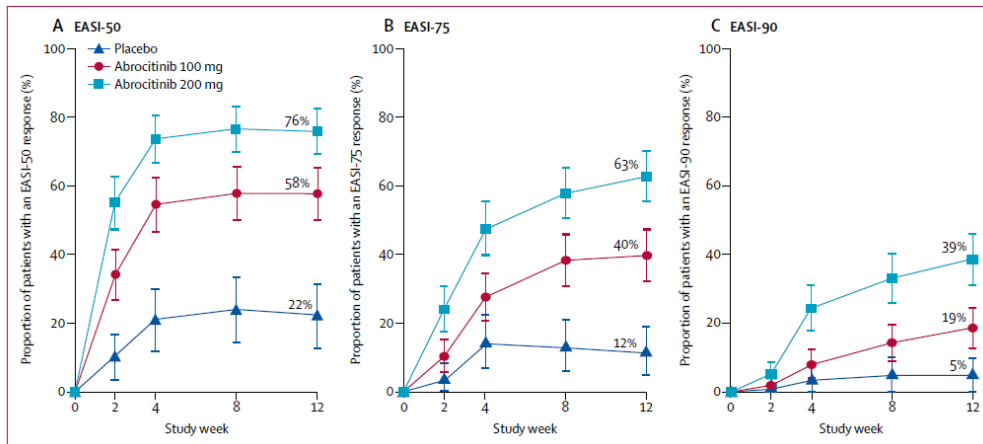
Molécule	Mode d'action	Disponibilité
 <b>Baricitinib</b>	Inhibiteur de JAK 1/2	AMM et remboursement chez l'adulte si échec/CI/intolérance ciclosporine  2 posologies : 2 et 4 mg/jour
 <b>Upadacitinib</b>	Inhibiteur de JAK1 sélectif	ATU cohorte chez l'adulte en cas d'échec ou d'intolérance des autres systémiques disponibles ou patient non incluable dans un essai clinique  2 posologies : 15 et 30 mg
 <b>Abrocitinib</b>	Inhibiteur de JAK1 sélectif	En développement avancé (phase 3 publiée)
 <b>ASN002</b>	Inhibiteur de JAK 2/3 et SYK	En développement (phase 2 publiée)
 <b>Delgocitinib</b>	Inhibiteur de JAK 1/2/3	En développement (phase 2 publiée)
 <b>Ruxolitinib</b>	Inhibiteur de JAK 1/2	En développement

# Efficacité de l'abrocitinib

Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial

Lancet 2020; 396: 255-66

Eric L Simpson, Rodney Sinclair, Seth Forman, Andreas Wollenberg, Roland Aschoff, Michael Cork, Thomas Bieber, Jacob P Thyssen, Gil Yosipovitch, Carsten Flohr, Nina Magnolo, Catherine Maari, Claire Feeney, Pinaki Biswas, Svitlana Tatulych, Hernan Valdez, Ricardo Rojo



	ABRO 100 mg	ABRO 200 mg	placebo
EASI50 à WK12	58%	76%	22%
EASI75 à WK12	40%	63%	12%
EASI90 à WK12	19%	39%	5%

p < 0.0001

Effet rapide sur le prurit



# Tolérance de l'abrocitinib

Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial

Lancet 2020; 396: 255-66

Eric L Simpson, Rodney Sinclair, Seth Forman, Andreas Wollenberg, Roland Aschoff, Michael Cork, Thomas Bieber, Jacob P Thyssen, Gil Yosipovitch, Carsten Flohr, Nina Magnolo, Catherine Maari, Claire Feeney, Pinaki Biswas, Svitlana Tatulych, Hernan Valdez, Ricardo Rojo

	Placebo (n=77)	Abrocitinib 100 mg (n=156)	Abrocitinib 200 mg (n=154)
Deaths	0	0	0
Serious adverse events	3 (4%)	5 (3%)	5 (3%)
Most frequently reported treatment-emergent adverse events (≥5% in any treatment group)			
Nausea	2 (3%)	14 (9%)	31 (20%)
Nasopharyngitis	8 (10%)	23 (15%)	18 (12%)
Headache	2 (3%)	12 (8%)	15 (10%)
Upper respiratory tract infection	5 (7%)	11 (7%)	11 (7%)
Atopic dermatitis	13 (17%)	22 (14%)	8 (5%)
Treatment-emergent herpes viral infection			
Any	0	5 (3%)	4 (3%)
Herpes simplex	0	1 (1%)	3 (2%)
Herpes zoster	0	1 (1%)	2 (1%)
Oral herpes	0	3 (2%)	1 (1%)
Eczema herpeticum	1 (1%)	2 (1%)	0




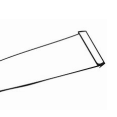
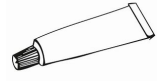
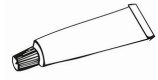
Data are n (%).

Table 3: Adverse events





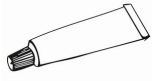
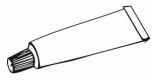
Principaux effets indésirables :

- Troubles digestifs
- Céphalées

# Les principaux JAKi dans la DA

Molécule	Mode d'action	Disponibilité
 <b>Baricitinib</b>	Inhibiteur de JAK 1/2	AMM et remboursement chez l'adulte si échec/CI/intolérance ciclosporine  2 posologies : 2 et 4 mg/jour
 <b>Upadacitinib</b>	Inhibiteur de JAK1 sélectif	ATU cohorte chez l'adulte en cas d'échec ou d'intolérance des autres systémiques disponibles ou patient non incluable dans un essai clinique  2 posologies : 15 et 30 mg
 <b>Abrocitinib</b>	Inhibiteur de JAK1 sélectif	En développement avancé (phase 3 publiée)
 <b>ASN002</b>	Inhibiteur de JAK 2/3 et SYK	En développement (phase 2 publiée) J Allergy Clin Immunol 2019 Oct;144(4):1011-1024.
 <b>Delgocitinib</b>	Inhibiteur de JAK 1/2/3	En développement (phase 2 publiée)
 <b>Ruxolitinib</b>	Inhibiteur de JAK 1/2	En développement



Molécule	Mode d'action	Disponibilité
 <b>Baricitinib</b>	Inhibiteur de JAK 1/2	AMM et remboursement chez l'adulte si échec/CI/intolérance ciclosporine  2 posologies : 2 et 4 mg/jour
 <b>Upadacitinib</b>	Inhibiteur de JAK1 sélectif	ATU cohorte chez l'adulte en cas d'échec ou d'intolérance des autres systémiques disponibles ou patient non incluable dans un essai clinique  2 posologies : 15 et 30 mg
 <b>Abrocitinib</b>	Inhibiteur de JAK1 sélectif	En développement avancé (phase 3 publiée)
 <b>ASN002</b>	Inhibiteur de JAK 2/3 et SYK	En développement (phase 2 publiée) J Allergy Clin Immunol 2019;144:10-1024.
 <b>Delgocitinib</b>	Inhibiteur de JAK 1/2/3	En développement (phase 2 publiée chez l'enfant : J Allergy Clin Immunol 2019;144:1575-83 et phase 3 publiée chez l'adulte)
 <b>Ruxolitinib</b>	Inhibiteur de JAK 1/2	En développement

# Effacité et tolérance du delgocitinib

**Delgocitinib ointment, a topical Janus kinase inhibitor, in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis: A phase 3, randomized, double-blind, vehicle-controlled study and an open-label, long-term extension study**

Hidemi Nakagawa, MD, PhD,<sup>a</sup> Osamu Nemoto, MD, PhD,<sup>b</sup> Atsuyuki Igarashi, MD, PhD,<sup>c</sup>  
Hidehisa Saeiki, MD, PhD,<sup>d</sup> Hironobu Kaino, MS,<sup>e</sup> and Takeshi Nagata, MS<sup>c</sup>  
*Tokyo and Hokkaido, Japan*

(J Am Acad Dermatol 2020;82:823-31.)

## Patients inclus :

- > 16 ans
- EASI ≥ 10
- IGA 3 ou 4
- 10 ≤ BSA ≤ 30%

Delgocitinib pommade 0,5%

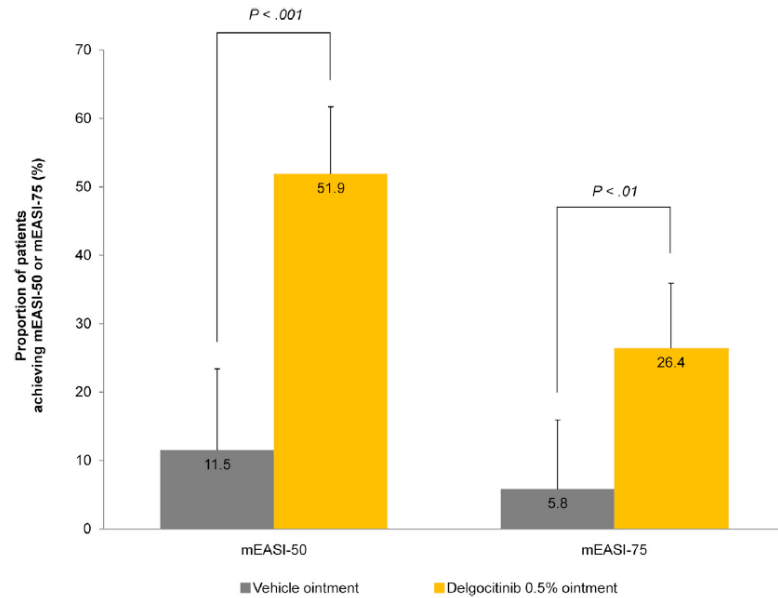
2 fois/j sur les zones lésées

Phase 1 jusque WK4 : delgo ou PBO, pas de DC

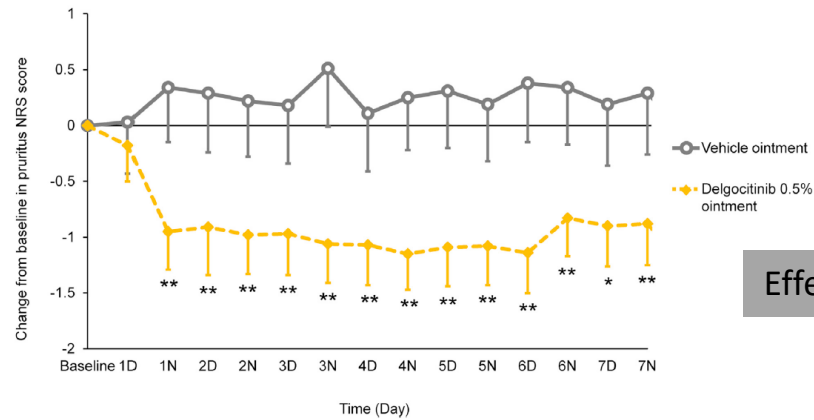
Phase 2 jusque WK24 : delgo ± DC

Characteristics	Vehicle ointment (n = 52)	Delgocitinib 0.5% ointment (n = 106)	Total (N = 158)
Age, y, mean (SD)	32.3 (11.2)	31.4 (9.6)	31.7 (10.1)
Sex, n (%)			
Men	34 (65.4)	64 (60.4)	98 (62.0)
Women	18 (34.6)	42 (39.6)	60 (38.0)
Duration of AD, y, mean (SD)	24.8 (11.1)	24.7 (9.7)	24.8 (10.2)
mEASI score, mean (SD)	14.5 (3.8)	14.2 (3.5)	14.3 (3.6)
IGA score, n (%)			
3 (moderate)	36 (69.2)	73 (68.9)	109 (69.0)
4 (severe)	16 (30.8)	33 (31.1)	49 (31.0)
Face/neck IGA score, n (%)			
0 (clear)	2 (3.8)	5 (4.7)	7 (4.4)
1 (almost clear)	0	0	0
2 (mild)	7 (13.5)	10 (9.4)	17 (10.8)
3 (moderate)	28 (53.8)	64 (60.4)	92 (58.2)
4 (severe)	15 (28.8)	27 (25.5)	42 (26.6)
Pruritus NRS score, mean (SD)			
Daytime score	5.4 (2.3)	5.3 (2.1)	5.3 (2.2)
Nighttime score	4.8 (2.4)	4.6 (2.4)	4.6 (2.4)
Percentage of BSA affected by AD, mean (SD)	23.0 (5.2)	23.5 (5.3)	23.3 (5.2)

# Efficacité et tolérance du delgocitinib



	DELGOCITINIB	placebo
EASI50 à WK24	51.9%	11.5%
EASI75 à WK24	26.4%	5.8%



**Fig 3.** Daily change (least-squares mean and 95% confidence interval) from baseline in pruritus numeric rating scale (NRS) score over the first week of treatment. D, daytime; N, nighttime. \**P* < .01, \*\**P* < .001 versus vehicle.

Effet rapide sur le prurit

## Effets indésirables :

- Eruption acnéiforme
- Eczema herpeticum
- Pas d'irritation locale

Adverse events	Total (N = 154)
Adverse events	78 (50.6)
Maximum severity	
Mild	68 (44.2)
Moderate	10 (6.5)
Severe	0
Treatment-related adverse events	9 (5.8)
Serious adverse events	0
Adverse events leading to discontinuation	1 (0.6)
Adverse events occurring in ≥2% of patients	
Nasopharyngitis	30 (19.5)
Kaposi' varicelliform eruption	6 (3.9)
Acne	5 (3.2)
Dental caries	4 (2.6)
Paronychia	4 (2.6)
Pyrexia	4 (2.6)
Treatment-related adverse events occurring in ≥1% of patients	
Kaposi varicelliform eruption	3 (1.9)

# Inhibiteurs de JAK en pratique

## Bilan pré-thérapeutique

- Hémogramme
- Bilan rénal
- Bilan hépatique
- Bilan lipidique
- (CPK)
- Sérologies hépatites B, C, VIH ( $\pm$  VZV)
- Quantiféron
- Rx Thorax
- Vérification vaccinations et dépistages liés à l'âge
- Contraception chez la femme en âge de procréer

# Fiche d'information baricitinib GREAT



## Lettre d'information pour le traitement de la dermatite atopique par baricitinib (Olumiant®)

Ce document est destiné à vous informer sur l'utilisation du baricitinib (Olumiant®) pour le traitement de la dermatite atopique (ou eczéma atopique).

### Qu'est-ce que le baricitinib ?

Olumiant® contient une substance active, le baricitinib. Ce médicament appartient à la classe des inhibiteurs de JAK, qui bloque l'action à la surface des cellules de l'organisme de messagers inflammatoires comme l'IL-4 et IL-5 (interleukines). Ceux-ci jouent un rôle clé dans l'apparition des signes et des symptômes de la dermatite atopique.

L'objectif du baricitinib dans la dermatite atopique est d'améliorer l'état de votre peau et de limiter les démangeaisons. De plus, le baricitinib aide à l'amélioration des troubles du sommeil et de la qualité de vie.

En Europe, le baricitinib est autorisé depuis 2020 comme traitement de la dermatite atopique modérée à sévère chez l'adulte quand les traitements par crèmes sont inefficaces.

En France, il est réservé depuis 2021 aux patients qui ne sont pas améliorés avec la ciclosporine, ou qui ne peuvent pas prendre de ciclosporine en raison d'une contre-indication ou d'une mauvaise tolérance. Ce même traitement est aussi autorisé pour les patients atteints d'une polyarthrite rhumatoïde.

Le baricitinib se présente sous la forme de comprimés non sécables, avec deux dosages disponibles : 4 mg et 2 mg.

### Comment se déroule le traitement par baricitinib ?

Avant le traitement par baricitinib, votre médecin effectuera un examen clinique complet qui pourra être associé à l'évaluation du niveau d'activité et de gravité de la dermatite atopique par des scores appropriés et à un bilan biologique préalable, visant notamment à contrôler vos taux de globules sanguins, de cholestérol, d'enzymes hépatiques et l'absence d'infection chronique, comme la tuberculose, les hépatites virales et le VIH. Il pourra aussi faire un point sur vos vaccinations. Une contraception est nécessaire si vous êtes une femme en âge d'avoir des enfants.

Le baricitinib est administré par voie orale, à raison de la prise d'un comprimé une seule fois par jour, à n'importe quel moment de la journée, avec ou sans aliment.

Il peut être utilisé seul ou en association avec des crèmes médicamenteuses (cortisone ou tacrolimus) appliquées sur la peau.

Le traitement est débuté à la dose de 4 mg par jour. Cependant, chez les patients âgés de plus de 75 ans, chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée et chez ceux ayant des antécédents d'infections chroniques ou répétées, la prise d'un comprimé de 2 mg par jour sera privilégiée en première intention.

En l'absence d'amélioration satisfaisante de la dermatite atopique après 8 semaines de prise à la dose de 4 mg, l'interruption du traitement et son remplacement par un autre traitement, seront discutés avec votre dermatologue. Par contre, si l'efficacité est satisfaisante, la dermatite atopique étant une maladie chronique, le traitement sera poursuivi sur une durée prolongée (plusieurs mois voire années), cette durée étant propre à chaque patient en fonction de l'efficacité et de la tolérance. Il pourra être envisagé une diminution posologique à 2 mg par jour en cas de maladie bien contrôlée sur une durée prolongée.

Des contrôles biologiques seront régulièrement effectués tout au long du traitement.

### Comment est pris en charge le traitement par baricitinib ?

# Suivi des inhibiteurs de JAK en pratique

**Suivi clinique tous les 3 mois pendant la 1<sup>ère</sup> année puis/6 mois**

**Suivi biologique**

- Hémogramme** à l'appréciation du prescripteur et en fonction Hb, PNN et plaquettes  
(en pratique : M1 M3 puis tous les 3 mois si pas d'anomalie)
- Bilan rénal** idem
- Bilan hépatique** idem
- Bilan lipidique** à 3 mois
- (CPK)** : pas utile, augmentations asymptomatiques

# Biothérapies et nouvelles petites molécules en dermato-allergologie

1. Biothérapies - Anticorps monoclonaux (mAb)  
dupilumab  
Autres mAb anti-type 2
2. Nouvelles petites molécules  
Inhibiteurs (JAKi)  
**Autres nouvelles petites molécules**
3. Comparaison: comment choisir?

# SMALL MOLECULES: NEW OR IN THE PIPELINE FOR AD

#	Family	Target	Compound	Route
1	JAK inhibitors	JAK/SYK	ASN002	Systemic
		Pan-JAK	Delgocitinib	Topical
		JAK1/2	Baricitinib	Systemic
		JAK1/2	Ruxolitinib	Topical
		JAK1	Upadacitinib*, Abrocitinib*	Systemic
2	PDE4 inhibitors	PDE4	Crisaborole, roflumilast, lotamilast	Topical
3	H4R antagonists	H4R	Adriforant	Systemic
4	AhR agonists	AhR	Tapinarof/benvitimod	Topical
5	PG/LT inhibitors	5-LO, cPLA2	Q301, ZPL-521	Topical
6	NK1R antagonists	NK1R	Tradipitant, serlopitant	Topical
7	TRPV1 inhibitors	TRPV1	PAC14028, CT327	Topical

\*US Food and Drug Administration breakthrough therapy designation.



# Biothérapies et nouvelles petites molécules en dermato-allergologie

1. Biothérapies - Anticorps monoclonaux (mAb)
  - dupilumab
  - Autres mAb anti-type 2
2. Nouvelles petites molécules
  - Inhibiteurs (JAKi)
  - Autres nouvelles petites molécules
3. **Comparaison: comment choisir?**

# Que disent les AMM (et la commission de transparence)?

Ciclosporine	Dupilumab (anti IL-4/IL-13)	Baricitinib (anti JAK)	Upadacitinib (anti JAK)	Tralokinumab (anti IL-13)	Abrocitinib (anti JAK)
<p>Formes sévères de <b>DA de l'adulte</b>, en cas d'inefficacité, d'intolérance ou de contre-indications des traitements classiques (photothérapie et/ou photochimiothérapie).</p> <p>Ciclosporine <u>non recommandée</u> par l'AMM chez les patients de moins de 16 ans</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Enfant de 6 à 11 ans:</b> traitement de 2ème intention à réserver aux <b>formes sévères</b> de DA en échec d'un traitement par dermocorticoïde.</li> <li><b>Adolescent:</b> traitement de 2ème intention à réserver aux <b>formes modérées à sévères</b> de DA en échec des traitements topiques.</li> <li><b>Adulte:</b> traitement systémique de seconde intention à réserver aux adultes atteints de <b>dermatite atopique modérée à sévère</b>, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.</li> </ul>	<p><b>Dermatite atopique modérée à sévère</b> de l'<b>adulte</b> qui nécessite un traitement systémique uniquement en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.</p>	<p><b>Dermatite atopique modérée à sévère</b> de l'<b>adulte</b> et de l'<b>adolescent âgé de 12 ans et plus</b> qui nécessitent un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication aux traitements commercialement disponibles (dose de 15 mg).</p> <p>Si échec dose 15 mg pour la dose de 30 mg.</p> <p><i>Non encore commercialisé, en attente commission transparence, actuellement en ATU de cohorte</i></p>	<p>Traitement de la <b>DA modérée à sévère</b> de l'<b>adulte</b> qui nécessite un traitement systémique, en cas de contre-indication, d'intolérance ou d'échec aux traitements disponibles.</p> <p><i>Non encore commercialisé, en attente commission transparence</i></p>	<p>Treatment of <b>moderate-to-severe</b> atopic dermatitis in <b>adults</b> who are candidates for systemic therapy.</p> <p><i>AMM européenne uniquement (octobre 2021)</i></p>

# Comparaison pratique JAKi et Ac monoclonaux

JAKi	mAb
Forme orale	Forme injectable
Plusieurs dosages disponibles Demi vie courte (maniabilité)	Modulation possible de l'intervalle d'injections (hors AMM)
Pas encore disponible chez l'enfant (baricitinib chez l'adulte, AMM upadacitinib > 12 ans mais pas encore disponible)	Dupilumab disponible chez l'enfant à partir de 6 ans et chez l'adolescent
Bilan pré-thérapeutique nécessaire	Bilan pré-thérapeutique minimal
Suivi biologique nécessaire	Suivi essentiellement clinique
Rapidité d'action notamment sur le prurit Efficacité > de l'upadacitinib vs dupilumab dans 1 essai Pas encore de données de vraie vie publiées	Données d'efficacité et de tolérance disponibles à long terme dans les essais (> 3 ans) et en vraie vie (> 4 ans)
Action sur plusieurs voies de signalisation de l'inflammation	Action ciblée sur une cytokine ou un récepteur de cytokines
Pas d'indication dans les comorbidités atopiques	Indication dans les comorbidités atopiques

Choisir un traitement biologique ou par petite molécule de la DA, en fonction de son efficacité

## Les méta-analyses en réseau



Systematic Review

### Short-Term Effectiveness and Safety of Biologics and Small Molecule Drugs for Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis

José-Juan Pereyra-Rodriguez <sup>1,2,\*</sup>, Sara Alcantara-Luna <sup>3</sup>, Javier Domínguez-Cruz <sup>1</sup>, Manuel Galán-Gutiérrez <sup>4</sup>, Ricardo Ruiz-Villaverde <sup>5</sup>, Samuel Vilar-Palomo <sup>6</sup> and Jose-Carlos Armario-Hita <sup>7</sup>

SYSTEMATIC REVIEW

### Comparative efficacy and safety of systemic therapies used in moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic literature review and network meta-analysis

J.I. Silverberg, <sup>1</sup> J.P. Thyssen, <sup>2</sup> K. Fahrbach, <sup>3</sup> K. Mickle, <sup>3</sup> J.C. Cappelleri, <sup>4</sup> W. Romero, <sup>5</sup> M.C. Cameron, <sup>6,a</sup> D.E. Myers, <sup>7</sup> C. Clibborn, <sup>5</sup> M. DiBonaventura <sup>6,\*</sup>

<sup>1</sup>The George Washington University School of Medicine and Health Sciences, Washington, DC, USA

<sup>2</sup>Bispebjerg Hospital, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

<sup>3</sup>Evidera Inc, Waltham, MA, USA

<sup>4</sup>Pfizer Inc, Groton, CT, USA

<sup>5</sup>Pfizer Ltd, Surrey, UK

<sup>6</sup>Pfizer Inc, New York, NY, USA

<sup>7</sup>Pfizer Inc, Collegeville, PA, USA

\*Correspondence: M. DiBonaventura. E-mail: marco.dibonaventura@pfizer.com

*Life* 2021, 11, 927. <https://doi.org/10.3390/life11090927>

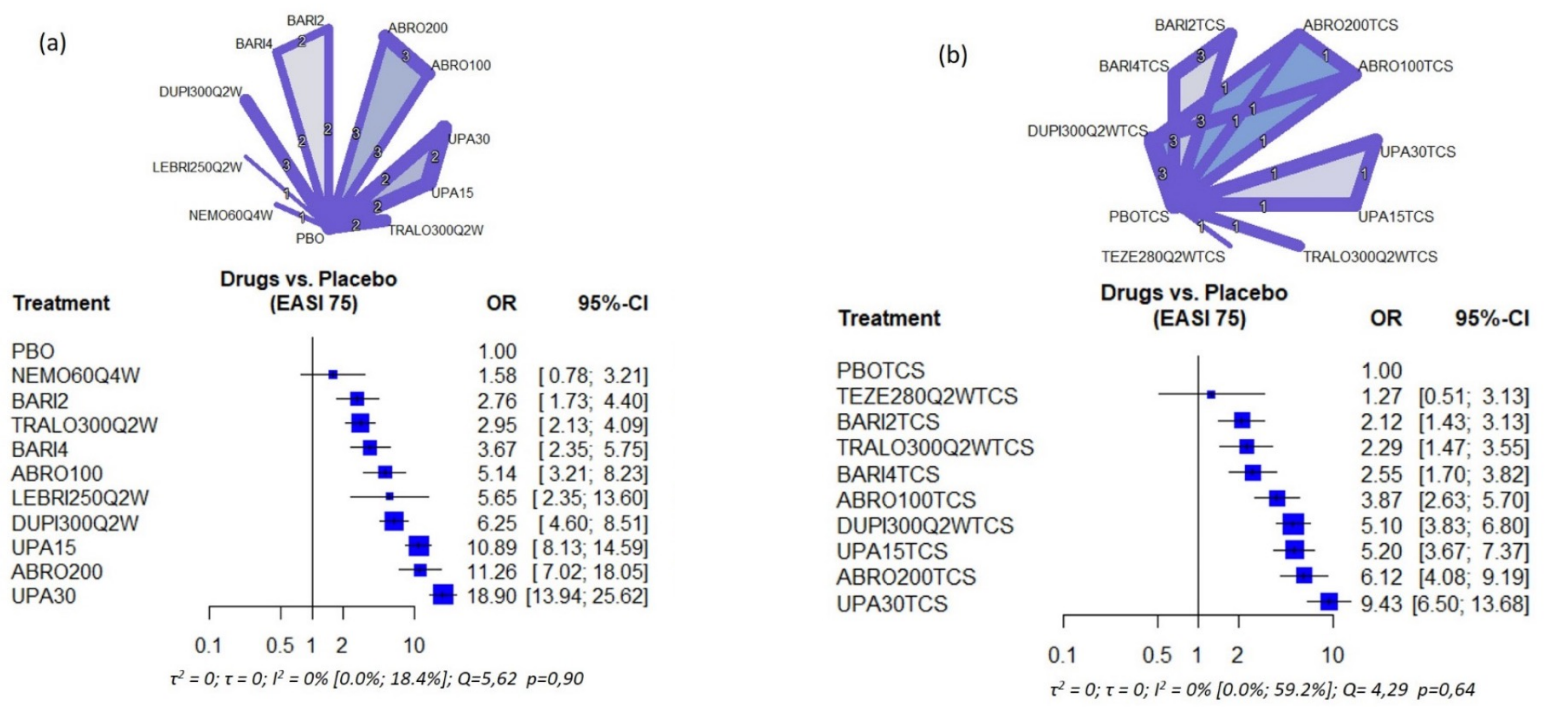
*JEADV* 2021, 35, 1797–1810



**Short-Term Effectiveness and Safety of Biologics and Small Molecule Drugs for Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis**

José-Juan Pereyra-Rodríguez <sup>1,2,\*</sup>, Sara Alcántara-Luna <sup>3</sup>, Javier Domínguez-Cruz <sup>1</sup>, Manuel Galán-Gutiérrez <sup>4</sup>, Ricardo Ruiz-Villaverde <sup>5</sup>, Samuel Vilar-Palomo <sup>6</sup> and Jose-Carlos Armario-Hita <sup>7</sup>

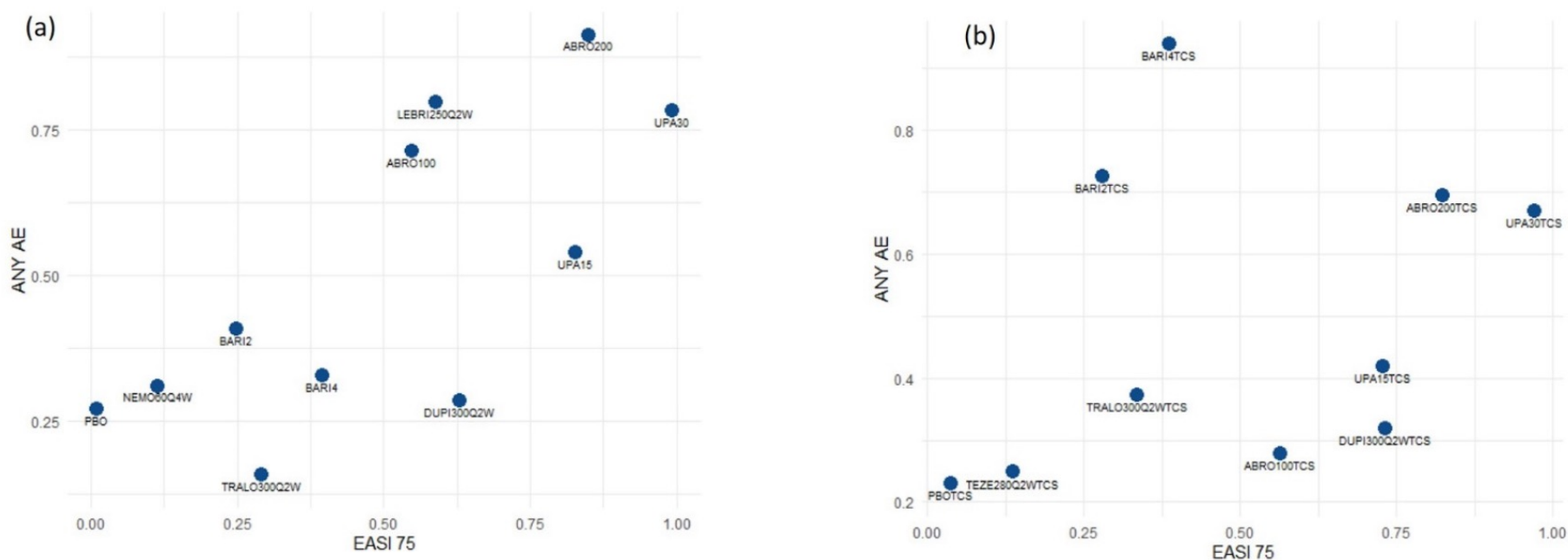
**EASI 75, sans (a) et avec (b) corticothérapie locale**



Systematic Review  
**Short-Term Effectiveness and Safety of Biologics and Small Molecule Drugs for Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis**

José-Juan Pereyra-Rodríguez <sup>1,2,\*</sup>, Sara Alcántara-Luna <sup>3</sup>, Javier Domínguez-Cruz <sup>1</sup>, Manuel Galán-Gutiérrez <sup>4</sup>, Ricardo Ruiz-Villaverde <sup>5</sup>, Samuel Vilar-Palomo <sup>6</sup> and Jose-Carlos Armario-Hita <sup>7</sup>

**Comparaison efficacité et tolérance (tout ES confondu), sans (a) et avec (b) corticothérapie locale**



**Figure 4.** Comparison of efficacy and safety parameters. SUCRA EASI 75 and any AE. The drugs in the upper right quadrant are the most effective but with the most adverse effects. (a) Monotherapy (b) Combination with TCS. ABRO100: Abrocitinib 100 mg daily; ABRO200: Abrocitinib 200 mg daily; BARI2: Baricitinib 2 mg daily; BARI4: Baricitinib 4 mg daily; DUPI300Q2W: Dupilumab 300 mg every other week; LEBRI250Q2W: Lebrikizumab 250 mg every other week; NEMO60Q4W: Nemolizumab 60 mg every 4 weeks; PBO: Placebo; TEZE280Q2W: Tezepalumb 280 mg every other week; TRALO300Q2W: Tralokinumab 300 mg every other week; UPA15: Upadacitinib 15 mg daily; UPA30: Upadacitinib 30 mg daily.



## SYSTEMATIC REVIEW

### Comparative efficacy and safety of systemic therapies used in moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic literature review and network meta-analysis

J.J. Silverberg,<sup>1</sup> J.P. Thyssen,<sup>2</sup> K. Fahrbach,<sup>3</sup> K. Mickle,<sup>3</sup> J.C. Cappelleri,<sup>4</sup> W. Romero,<sup>5</sup> M.C. Cameron,<sup>6,a</sup> D.E. Myers,<sup>7</sup> C. Clibborn,<sup>5</sup> M. DiBonaventura<sup>6,\*</sup>

<sup>1</sup>The George Washington University School of Medicine and Health Sciences, Washington, DC, USA

<sup>2</sup>Bispebjerg Hospital, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

<sup>3</sup>Evidera Inc, Waltham, MA, USA

<sup>4</sup>Pfizer Inc, Groton, CT, USA

<sup>5</sup>Pfizer Ltd, Surrey, UK

<sup>6</sup>Pfizer Inc, New York, NY, USA

<sup>7</sup>Pfizer Inc, Collegeville, PA, USA

\*Correspondence: M. DiBonaventura. E-mail: marco.dibonaventura@pfizer.com

	EASI 50	EASI 75	EASI 90
Upadacitinib 30 mg	84%	70%	52%
Abrocitinib 200 mg	75%	58%	39%
Upadacitinib 15 mg	70%	53%	34%
Dupilumab 300 mg	63%	45%	28%
Abrocitinib 100 mg	57%	39%	22%

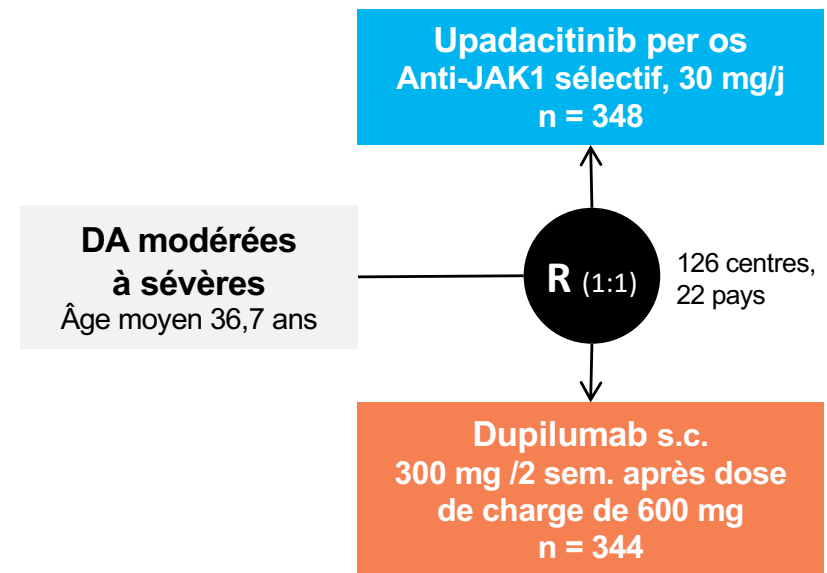
- Même classement en terme EASI 75 en monothérapie
  - Pas de différence statistique entre upadacitinib 30 mg et abrocitinib 200 mg (EASI 75)
  - Supériorité significative des 2 par rapport à dupilumab et au baricitinib 4 et 2 mg (EASI 75)
  - Pas de différence en terme d'effets secondaires graves au sein des molécules
- ... Mais à pondérer suite à la réévaluation actuelle des JAKi par l'EMA et l'ANSM



# Upadacitinib versus dupilumab

## Étude de supériorité comparant l'efficacité et la tolérance d'upadacitinib au dupilumab

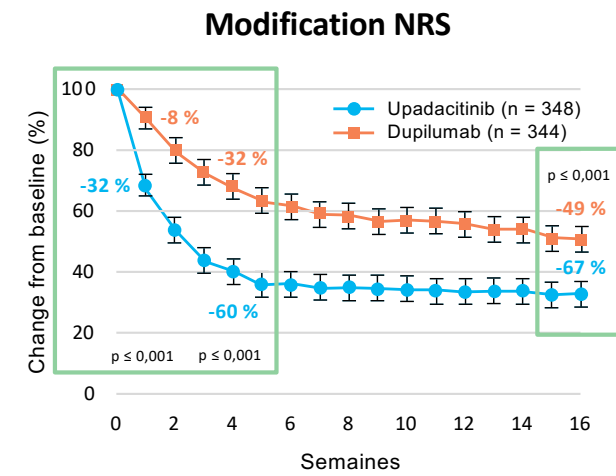
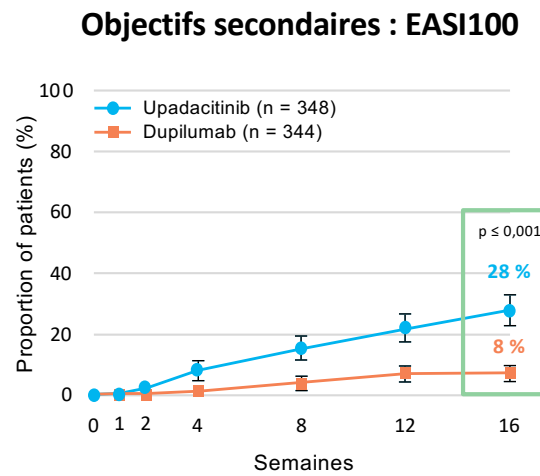
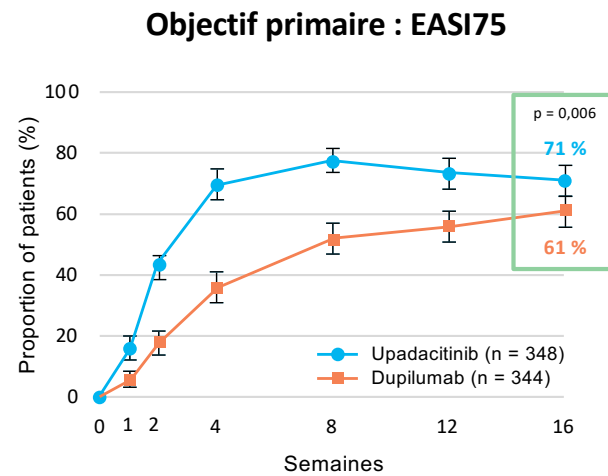
- Essai phase IIIb randomisé contrôlé multicentrique en 2 bras "face-face"
- 692 adultes DA modérée à sévère éligibles à un traitement systémique
  - BSA  $\geq 10$  %, EASI  $\geq 16$ , NRS moyen hebdomadaire  $\geq 4$
- Critères d'évaluation
  - Primaire : EASI75 à 16 semaines
  - Secondaires : EASI90, EASI100, % de modification du score de prurit NRS à S4 et S16, tolérance





# Upadacitinib versus dupilumab

## Efficacité



- Supériorité d'upadacitinib versus dupilumab à S16
  - Rémission complète (EASI100) chez presque un tiers des patients
- Efficacité plus rapide d'upadacitinib sur l'inflammation cutanée et le prurit dès S1



# Upadacitinib versus dupilumab

## Tolérance

TEAE (effets indésirables émergents sous traitement)	Dupilumab 300 mg n = 344	Upadacitinib 30 mg n = 348
	Patients, N (%)	Patients, N (%)
<b>Effets indésirables d'attention spécifique</b>		
Infections sévères	2 (0,6)	4 (1,1)
Infection opportunités, excluding tuberculose et zona	0	1 (0,3)
Zona	3 (0,9)	7 (2,0)
Tuberculose active	0	0
Cancer cutané non mélanocytaire	1 (0,3)	0
Cancer, non NMSC	0	0
Lymphome	0	0
Dysfonction hépatique	4 (1,2)	10 (2,9)
Perforation gastrointestinale	0	0
Anémie	1 (0,3)	7 (2,0)
Neutropénie	2 (0,6)	6 (1,7)
Lymphopénie	0	2 (0,6)
Augmentation des CPK	10 (2,9)	23 (6,6)
Dysfonction rénale	1 (0,3)	1 (0,3)
Effet secondaire cardiovasculaire majeur	0	0
Evènement thromboembolique veineux	0	0

TEAE (effets indésirables émergents sous traitement)	Dupilumab 300 mg n = 344	Upadacitinib 30 mg n = 348
	Patients, N (%)	Patients, N (%)
<b>TEAEs rapportés dans ≥ 5 % de chaque groupe</b>		
Acné	9 (2,6)	55 (15,8)
Dermatite atopique	29 (8,4)	24 (6,9)
Infection respiratoire haute	13 (3,8)	22 (6,3)
Augmentation CPK	10 (2,9)	23 (6,6)
Nasopharyngite	22 (6,4)	20 (5,7)
Céphalée	21 (6,1)	14 (4,0)
Conjonctivite	29 (8,4)	5 (1,4)

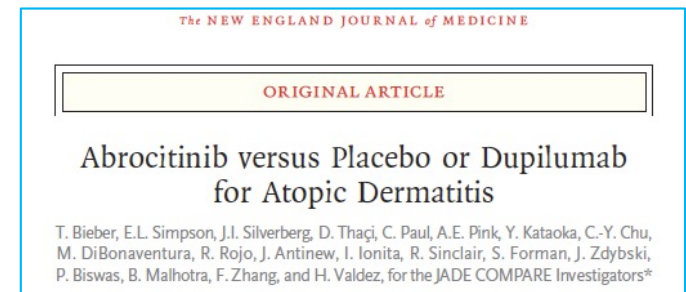
- Sous upadacitinib : plus d'infection sévère, herpès, anomalies biologiques
- Sous dupilumab : plus de conjonctivite et de réaction au point d'injection



# Upadacitinib versus dupilumab

## Comparaison de l'efficacité et de la tolérance d'upadacitinib versus dupilumab

- Supériorité d'upadacitinib 30 mg/j (dose la plus forte) comparé à dupilumab à S16
- Pas de nouveaux signaux de tolérance rapportés
- Quid de l'abrocitinib (autre anti-JAK1) 100 mg et 200 mg ?
  - Contrôle du prurit à S2 : abrocitinib 200 mg > dupilumab (mais pas à 100 mg)
  - Autres critères : pas de différence abrocitinib versus dupilumab
  - Nécessité d'études plus prolongées

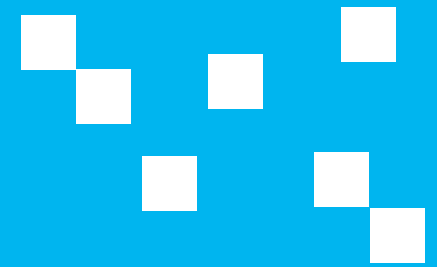


### Breaking News Mars 2022

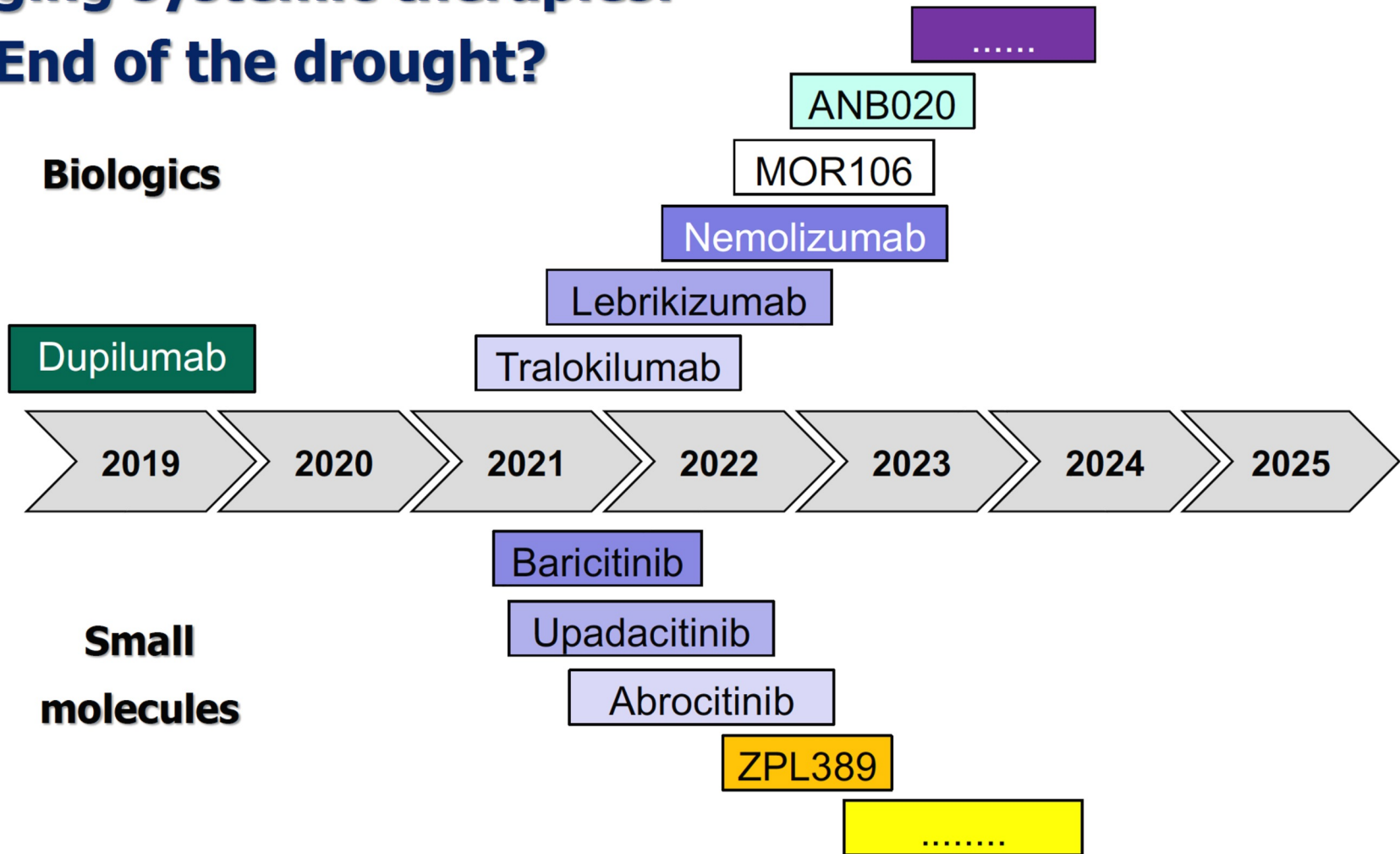
Réévaluation du risque thrombo-embolique et cardiovasculaire des JAKi > Interdiction de promotion en France. La prescription reste possible



# 5. CONCLUSION



# Emerging systemic therapies: End of the drought?



UNE RÉVOLUTION THERAPEUTIQUE NOUS INCITANT À RESTER VIGILANT

An illustration featuring stylized hands and skin in various shades of brown, tan, and teal. The hands are shown in a supportive grip, with one hand resting on the other. The background is a mix of these colors, creating a layered, artistic effect.

# 7<sup>E</sup> JOURNÉE DE L'ECZÉMA

Samedi 17 Septembre 2022 - 13h00-17h00



# Remerciements

