

Grandir avec une dermatite atopique : Atteindre des résultats durables en cas de maladie modérée à sévère



Dr Melinda Gooderham
SKiN Centre for Dermatology
Probity Medical Research, Queen's University
Peterborough, Ontario, Canada

Clause de non-responsabilité

- *Les produits non approuvés ou les utilisations non approuvées de produits approuvés peuvent être discutés par la faculté ; ces situations peuvent refléter le statut d'approbation dans une ou plusieurs juridictions.*
- *USF Health et touchIME® ont demandé à la faculté responsable de la présentation de veiller à communiquer toute référence faite à une utilisation sans étiquette ou non approuvée.*
- *USF Health et touchIME® ne cautionnent explicitement ou implicitement aucun produit non approuvé ou utilisation non approuvée en mentionnant ces produits ou utilisations dans les activités USF Health et touchIME®.*
- *USF Health et touchIME® déclinent toute responsabilité pour toute erreur ou omission.*

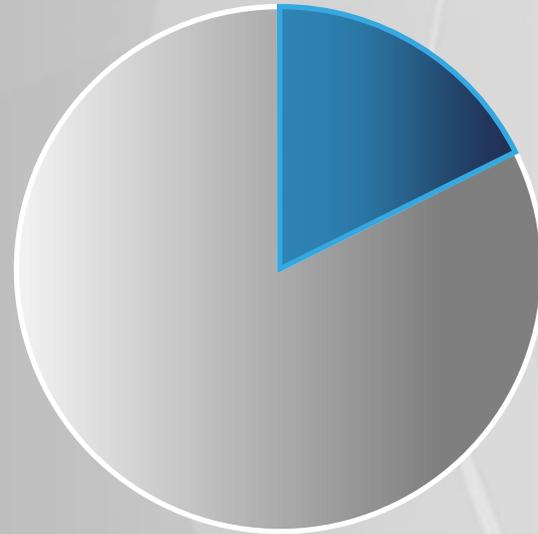
**Pourquoi est-il essentiel d'effectuer une
évaluation précise du fardeau de la
dermatite atopique modérée à sévère ?**

Dermatite atopique

Incidence mondiale

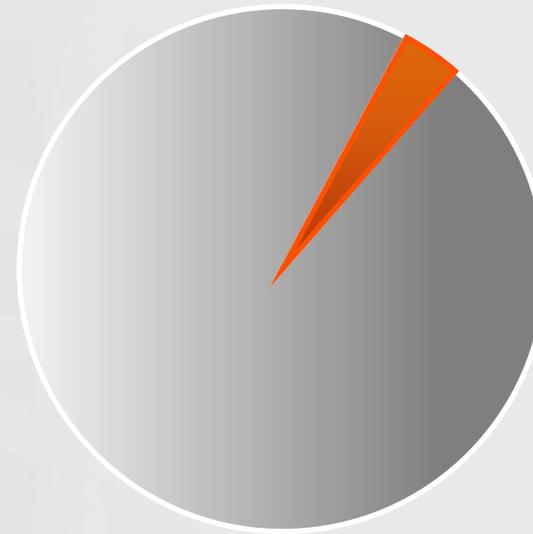
Enfants

15 à 20%



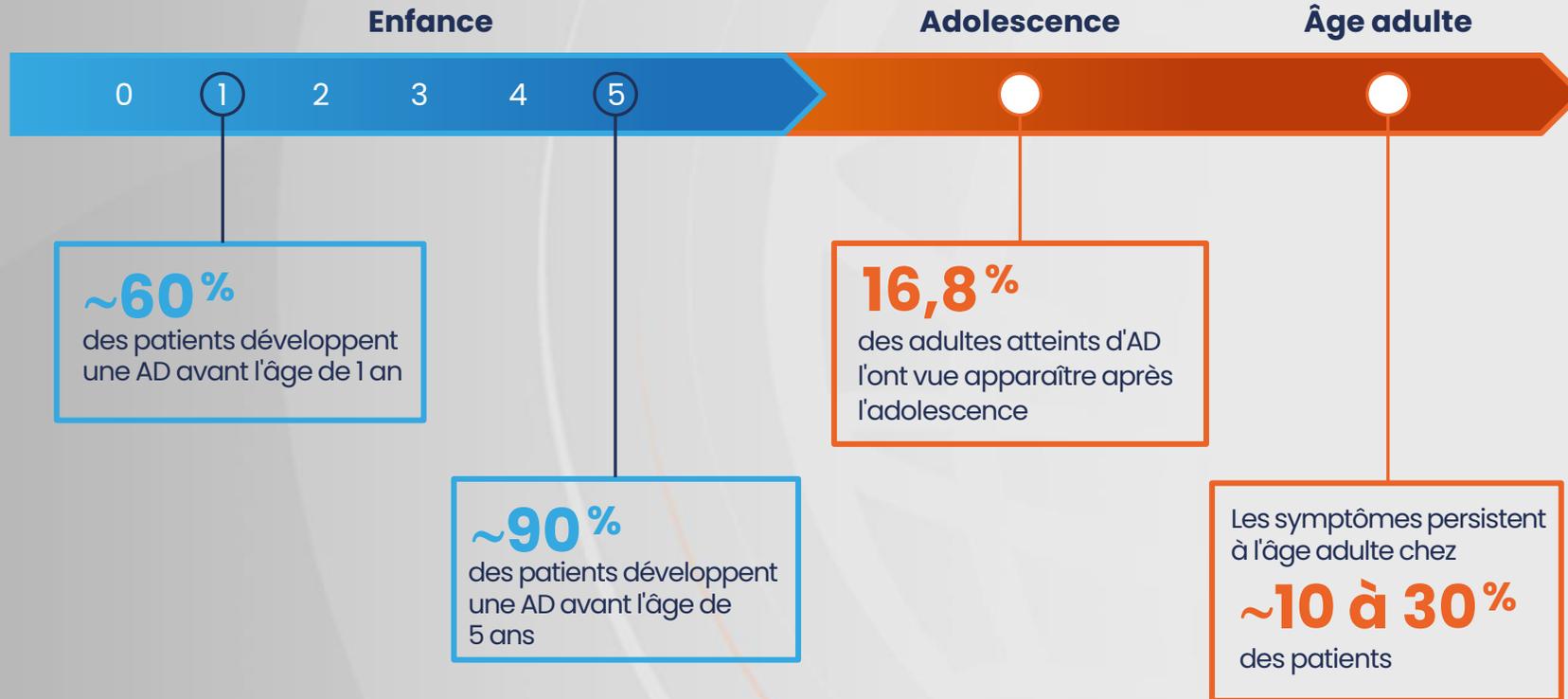
Adultes

1 à 3%



Dermatite atopique

Apparition et persistance des symptômes



Le parcours des patients

Caractéristiques cliniques essentielles¹



Adultes

- Prurit
- Vésicules et lésions cutanées érythémateuses
 - Historique de l'atteinte flexurale
 - Pas dans les régions de l'aîne et des aisselles



**Nourrissons
et
enfants**

- Prurit
- Vésicules et lésions cutanées érythémateuses
 - Atteinte du visage, du cou, des extenseurs
 - Historique de l'atteinte flexurale
 - Pas dans la région de l'aîne et des aisselles

Premiers symptômes et diagnostic

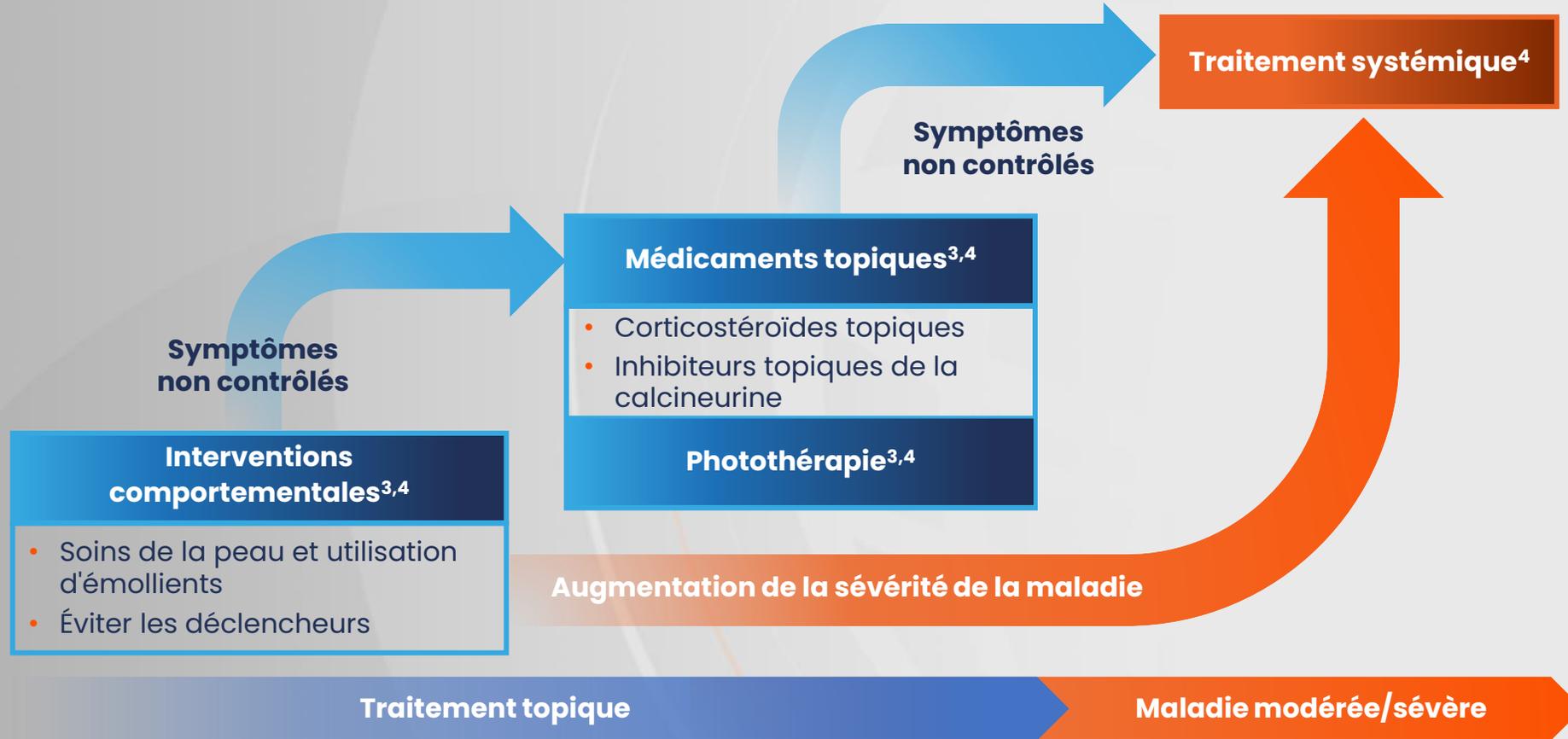
Maladies inflammatoires chroniques récurrentes²

Trois phases cliniques différentes :

- Aiguë (éruption vésiculeuse, suintante, croûteuse)
- Subaiguës (papules et plaques sèches, squameuses, érythémateuses)
- Chronique (lichénification, épaissement)

Présentation clinique

Le parcours des patients



Le fardeau des symptômes de l'AD récurrente

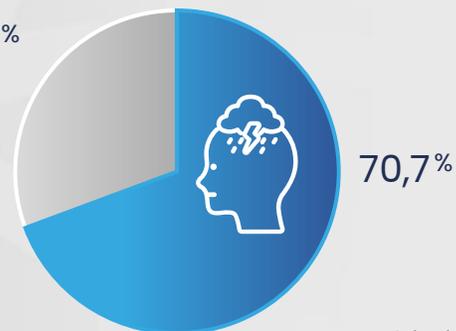


Adultes présentant une
AD modérée à sévère
Score DLQI ≥ 6 (N=1017)

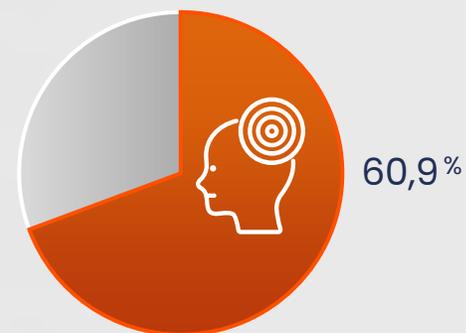
Troubles du sommeil



Dépression



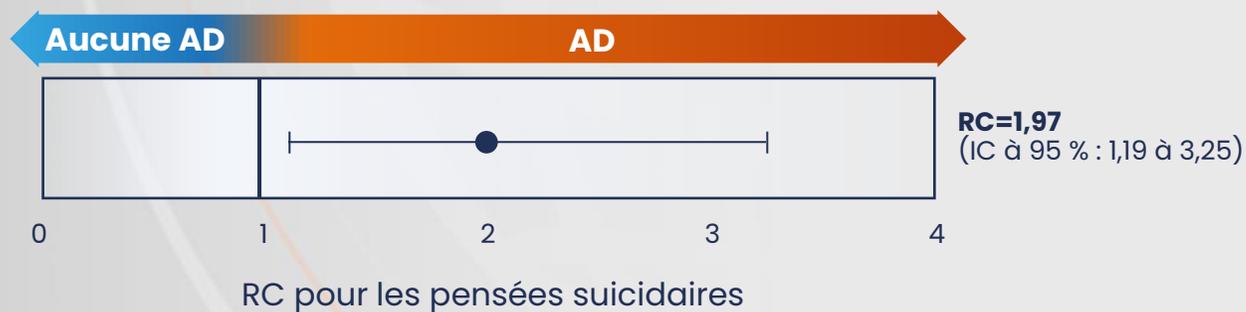
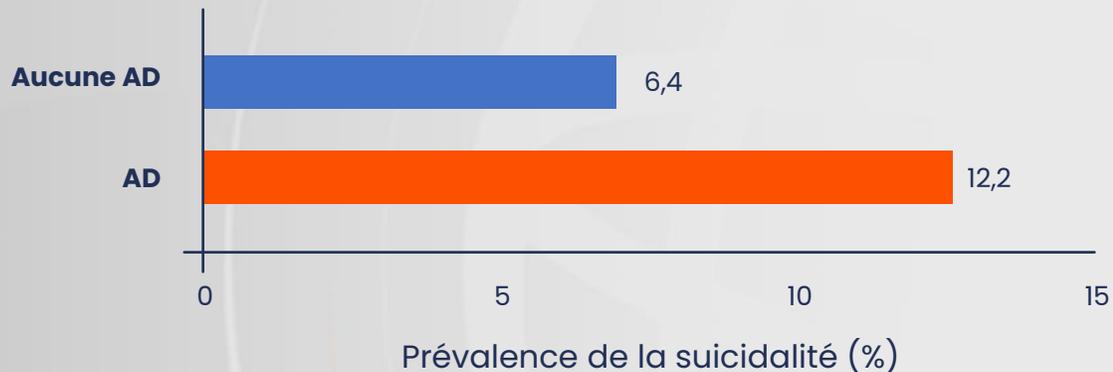
Anxiété



- Santé physique et mentale réduite
- Incapacité au travail accrue

Le fardeau des symptômes de l'AD récurrente

Suicidalité : Méta-analyse de 14 études

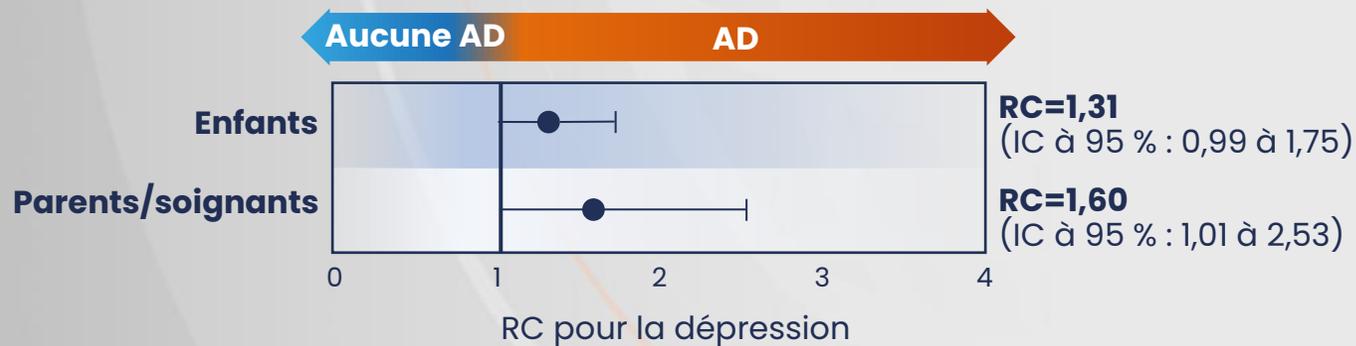


Le fardeau des symptômes de l'AD récurrente

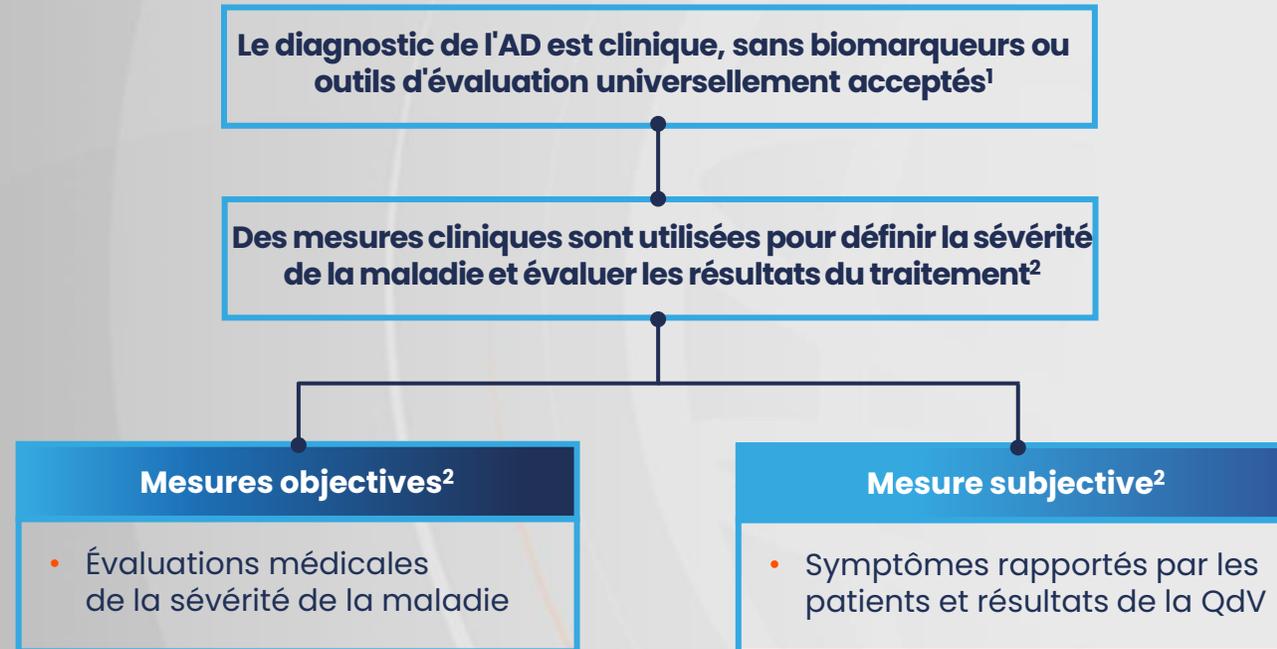
Impact sur les enfants et leur famille



RC accru pour la dépression chez les enfants atteints d'AD et leurs parents²

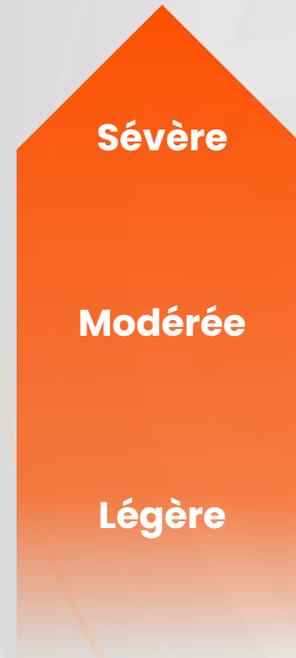


Évaluation de la sévérité de l'AD et de son impact sur la QdV des patients



Évaluation de la sévérité de l'AD et de son impact sur la QdV des patients

Les groupes de sévérité des maladies sont utilisés pour les essais cliniques et la gestion pratique



Il n'existe pas de méthode reconnue pour définir les groupes de sévérité de la maladie

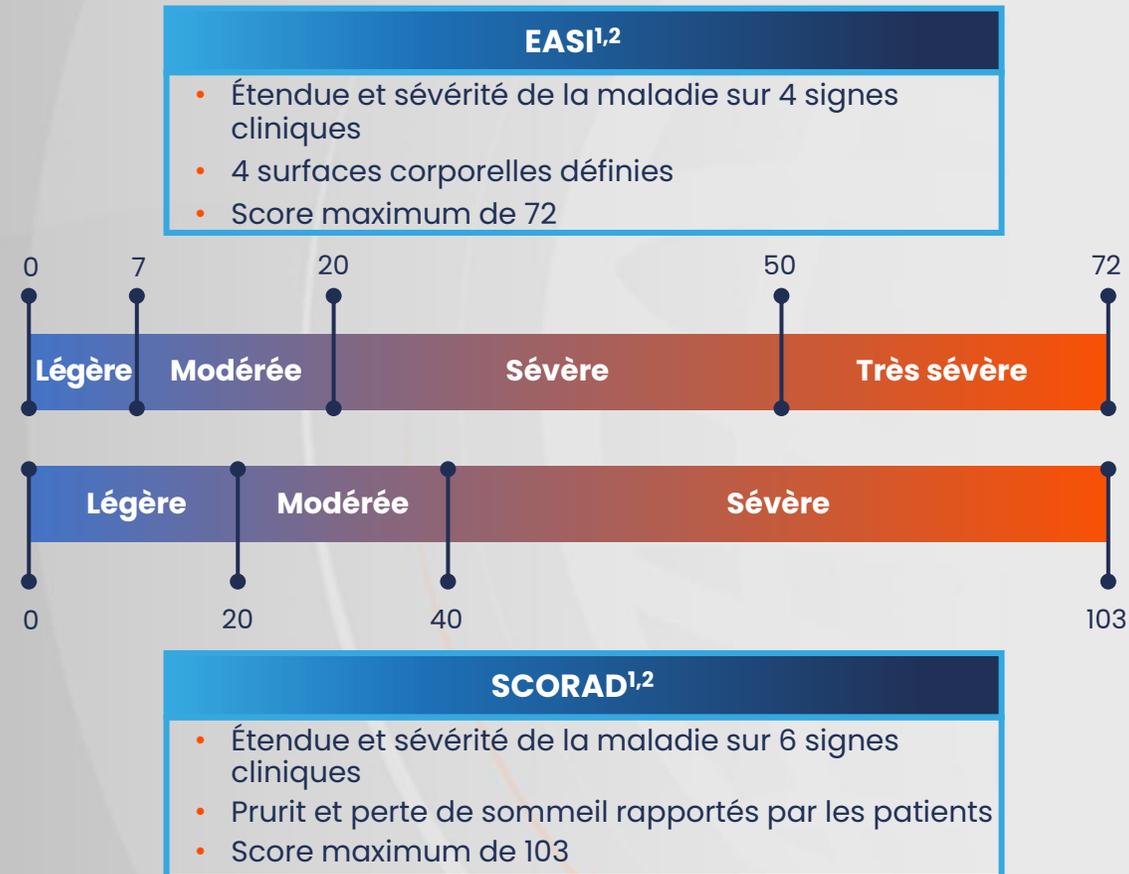
Évaluation de la sévérité de l'AD et de son impact sur la QdV des patients

Mesures objectives

| Outil | Description |
|---------------|---|
| EASI | <ul style="list-style-type: none">• Étendue et sévérité de la maladie sur 4 signes cliniques• 4 surfaces corporelles définies• Score maximum de 72 |
| SCORAD | <ul style="list-style-type: none">• Étendue et sévérité de la maladie sur 6 signes cliniques• Prurit et perte de sommeil rapportés par les patients• Score maximum de 103 |
| PGA | <ul style="list-style-type: none">• Sévérité globale de la maladie à un moment donné• Échelle de sévérité à 6 points |
| BSA | <ul style="list-style-type: none">• Étendue de la maladie en pourcentage de la surface totale du corps |
| ADSI | <ul style="list-style-type: none">• Érythème, excoriation, exsudation, lichénification et prurit• Chacun sur une échelle de 4 points |
| SASSAD | <ul style="list-style-type: none">• 6 signes cliniques• 6 sites sur le corps |

L'EASI et le SCORAD sont les seules mesures de résultat qui ont été validées pour une utilisation à la fois dans des essais cliniques et dans un cadre clinique

Évaluation de la sévérité de l'AD et de son impact sur la QdV des patients



Évaluation de la sévérité de l'AD et de son impact sur la QdV des patients

Mesures subjectives rapportées par les patients

Sévérité des symptômes

| Outil | Description |
|--|--|
| POEM ¹ | <ul style="list-style-type: none">Sévérité et durée des 7 symptômes rencontrés au cours de la semaine précédente |
| NRS du prurit ¹ | <ul style="list-style-type: none">Échelle de 0 à 10 des démangeaisons rapportées par le patient |
| NRS des douleurs cutanées ² | <ul style="list-style-type: none">Échelle de 0 à 10 des démangeaisons rapportées par le patient |

Qualité de vie

| Outil | Description |
|-------------------|--|
| DLQI ¹ | <ul style="list-style-type: none">Questionnaire à 10 éléments évaluant l'impact sur les activités quotidiennes, le sommeil et la QdV globale |

Les mesures POEM, DLQI et NRS du prurit sont souvent utilisées dans les essais cliniques sur l'AD

Évaluation de la sévérité de l'AD et de son impact sur la QdV des patients

QdV des patients pédiatriques et de leurs parents/soignants

Outils dermatologiques généraux

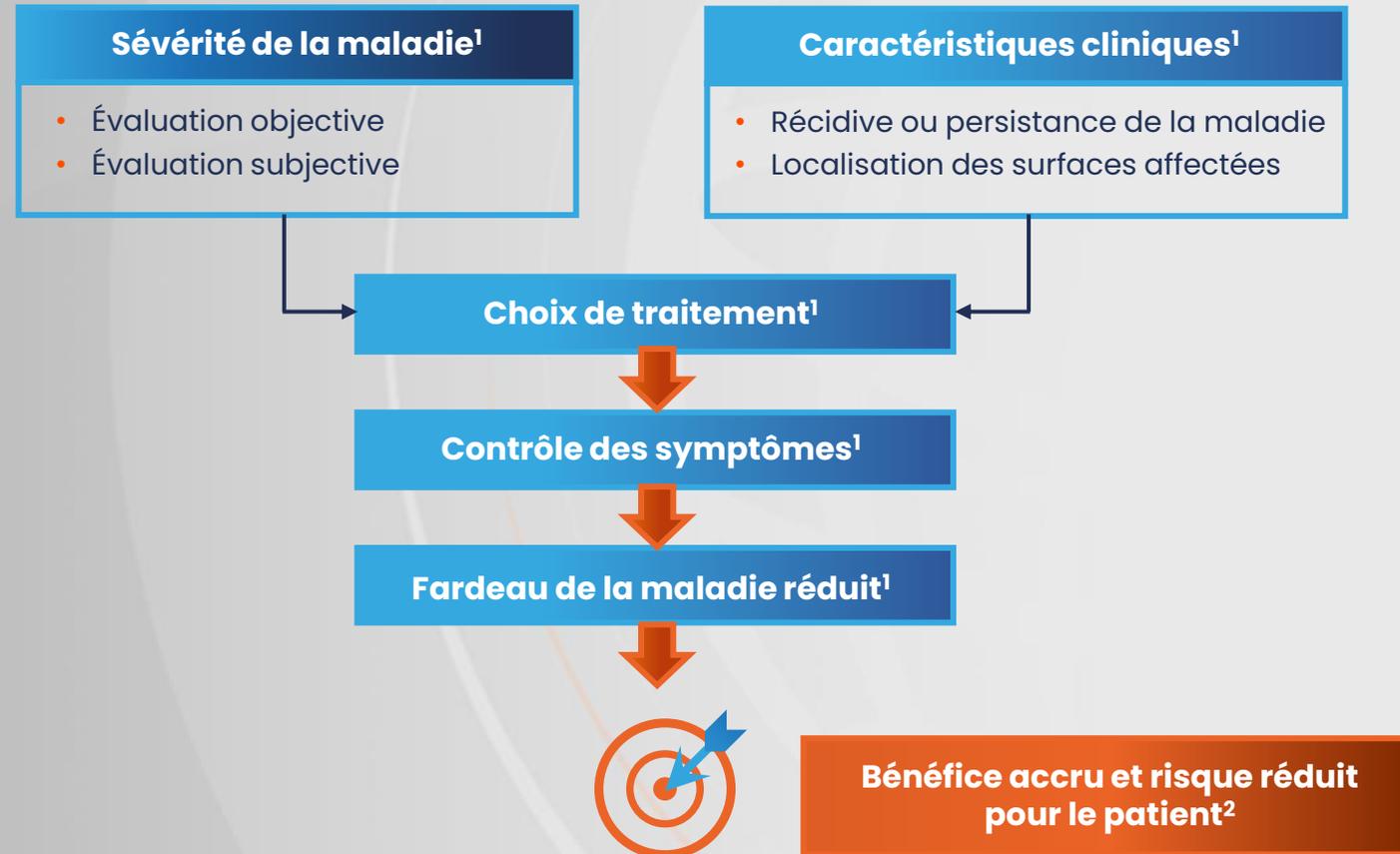
- Indice de qualité de vie en dermatologie (DLQI)
- Indice de qualité de vie en dermatologie pour les enfants (CDLQI)
- Indice de qualité de vie en dermatologie pour la famille (FLQI)
- Indice de qualité de vie en dermatologie pour le nourrisson (IDQoL)
- Skindex-Teen
- Enquête sur la QdV des tout-petits

Outils spécifiques à l'AD

- Indice familial de dermatite (DFI)
- Échelle d'impact de l'AD infantile (CADIS)
- Impact de l'AD infantile (CIAD)
- Module AD DISABKIDS
- Indice de la QdV des parents en cas d'AD (PIQoL-AD)
- QdV des principaux soignants des enfants atteints d'AD (QPCAD)
- QdV des parents d'enfants atteints d'AD

Résumé et conclusions

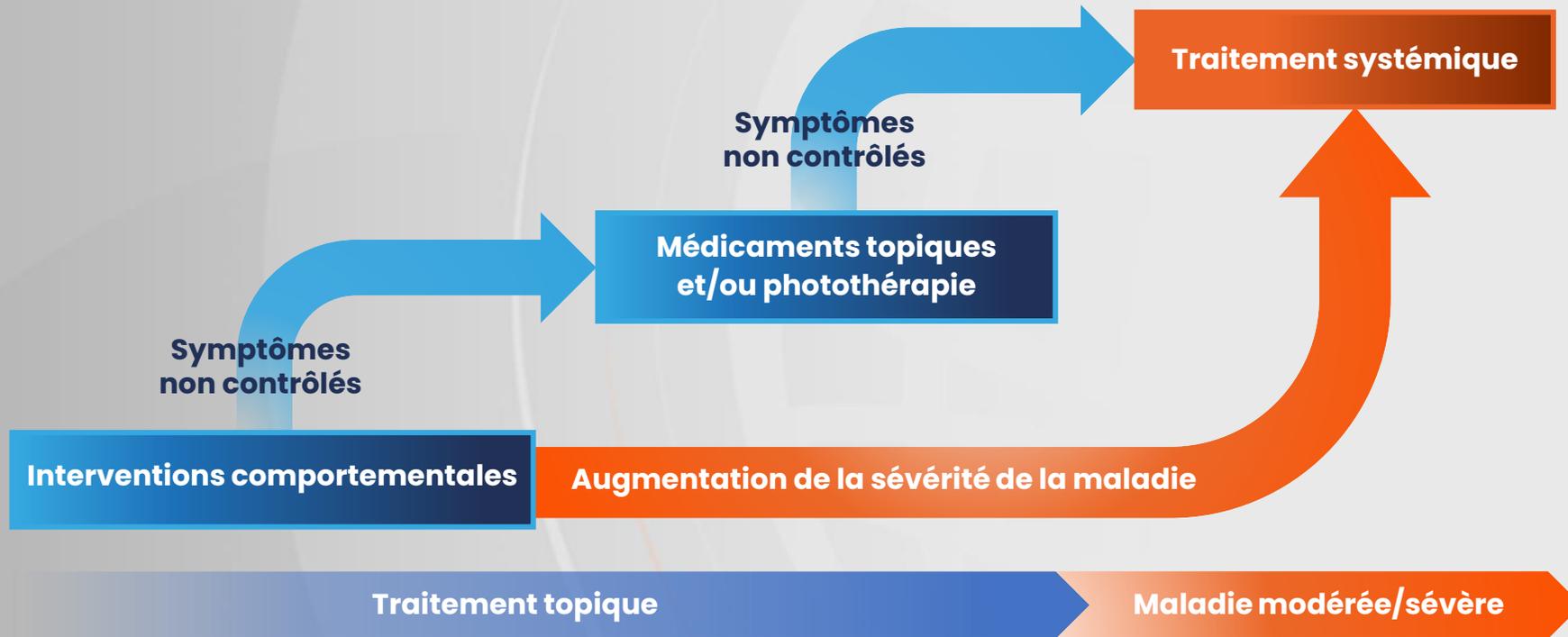
Pourquoi est-il important d'évaluer la sévérité de la maladie ?



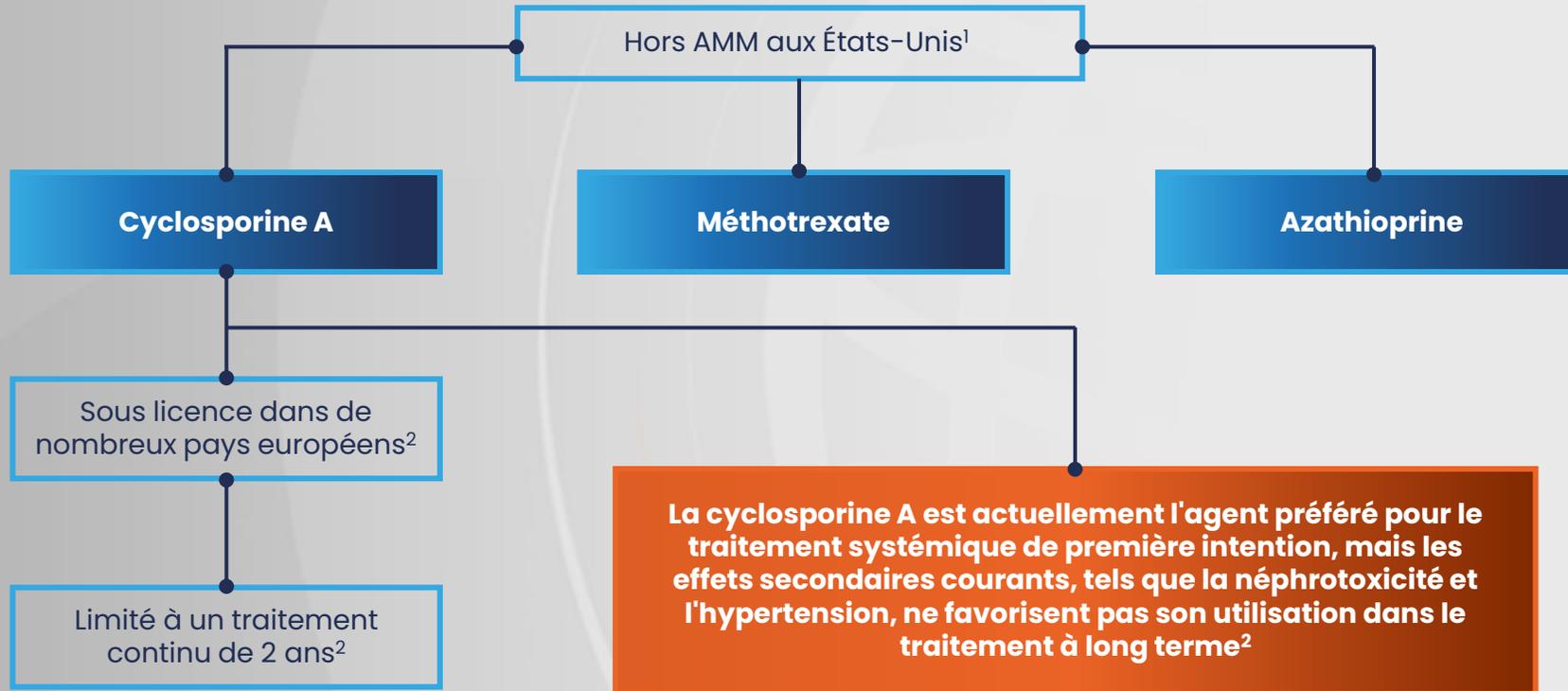
1. Gooderham MJ, et al. *J Cutan Med Surg.* 2018;22:10S–16S ; 2. Simpson EL, et al. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77:623–33.

**Le traitement systémique peut-il
permettre un contrôle soutenu des
signes, des symptômes et de la qualité
de vie dans la dermatite atopique ?**

Traitement systémique dans la voie de traitement actuelle pour l'AD



Traitement systémique conventionnel pour l'AD



Traitement systémique approuvé pour l'AD

Produits biologiques

Dupilumab¹

- mAB contre IL-4R α
- Inhibe les signaux IL-4 et IL-13

Historique d'approbation par la FDA pour l'utilisation du dupilumab dans l'AD modérée à sévère non contrôlée avec un traitement topique²



Essais de Phase III du dupilumab chez les adultes et les adolescents

Plan d'étude : Populations de patients



IGA, évaluation globale du chercheur.

1. Simpson EL, et al. *N Engl J Med.* 2016;375:2335–48 ; 2. Blauvelt A, et al. *Lancet.* 2017;389:2287–303 ;
3. Simpson ET, et al. *JAMA Dermatol.* 2020;156:44–56 ; 4. Paller AS, et al. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83:1282–93.

Essais de Phase III du dupilumab chez les adultes et les adolescents

Plan d'étude : Traitement



SOLO-1 & SOLO-2¹

- Dupilumab 300 mg QW ou Q2W
- Aucun médicament topique



CHRONOS²

- Dupilumab 300 mg QW ou Q2W
- Médicaments topiques donnés à tous les groupes



LIBERTY AD ADOL³

- Dupilumab 200 mg, ou 300 mg Q2W (en fonction du poids), ou 300 mg Q4W
- Traitement topique uniquement de secours

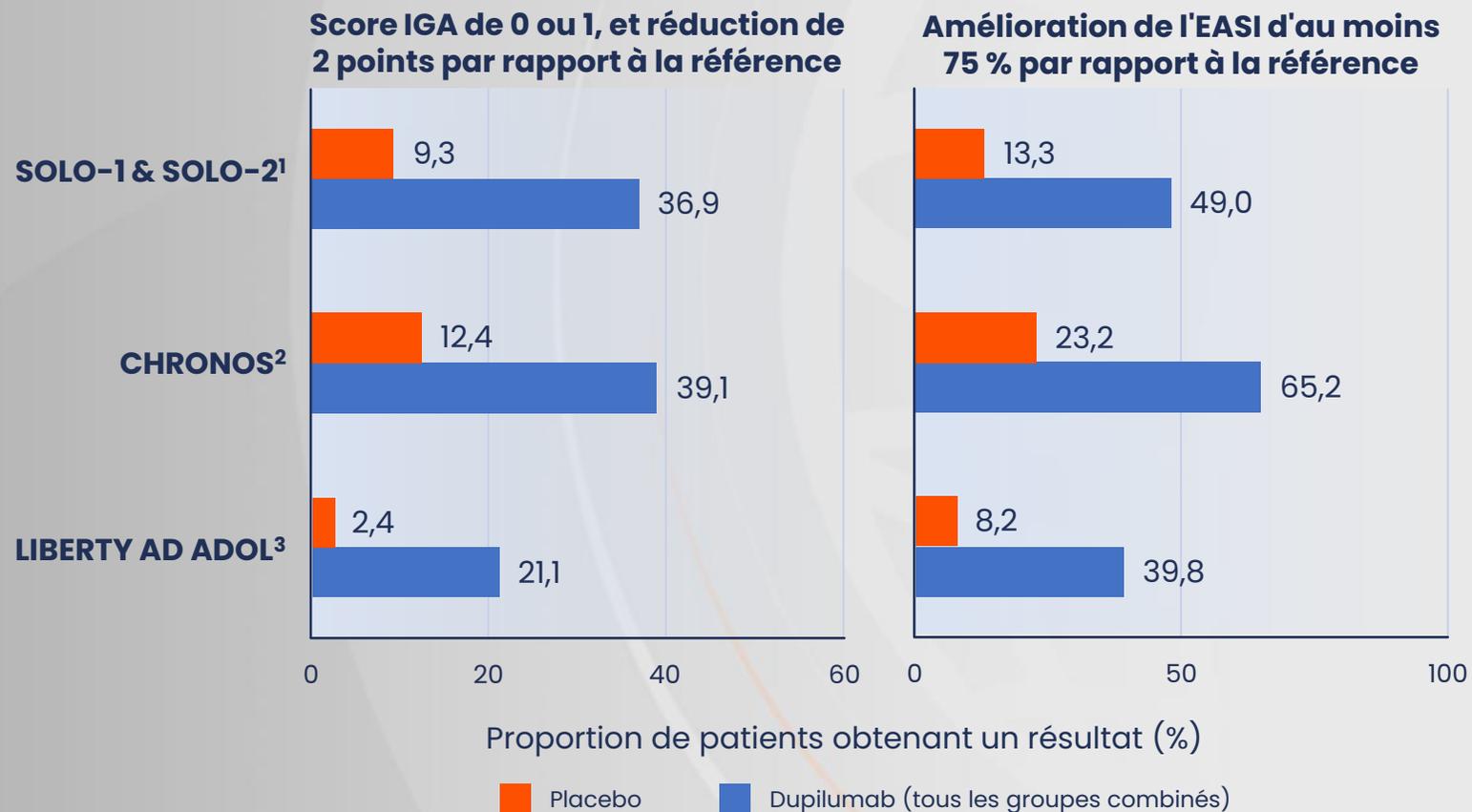


Critères d'évaluation principaux :¹⁻³

- Score IGA de 0 ou 1, et réduction ≥ 2 points par rapport à la référence de la semaine 16
- EASI-75 à la semaine 16

Essais de Phase III du dupilumab chez les adultes et les adolescents

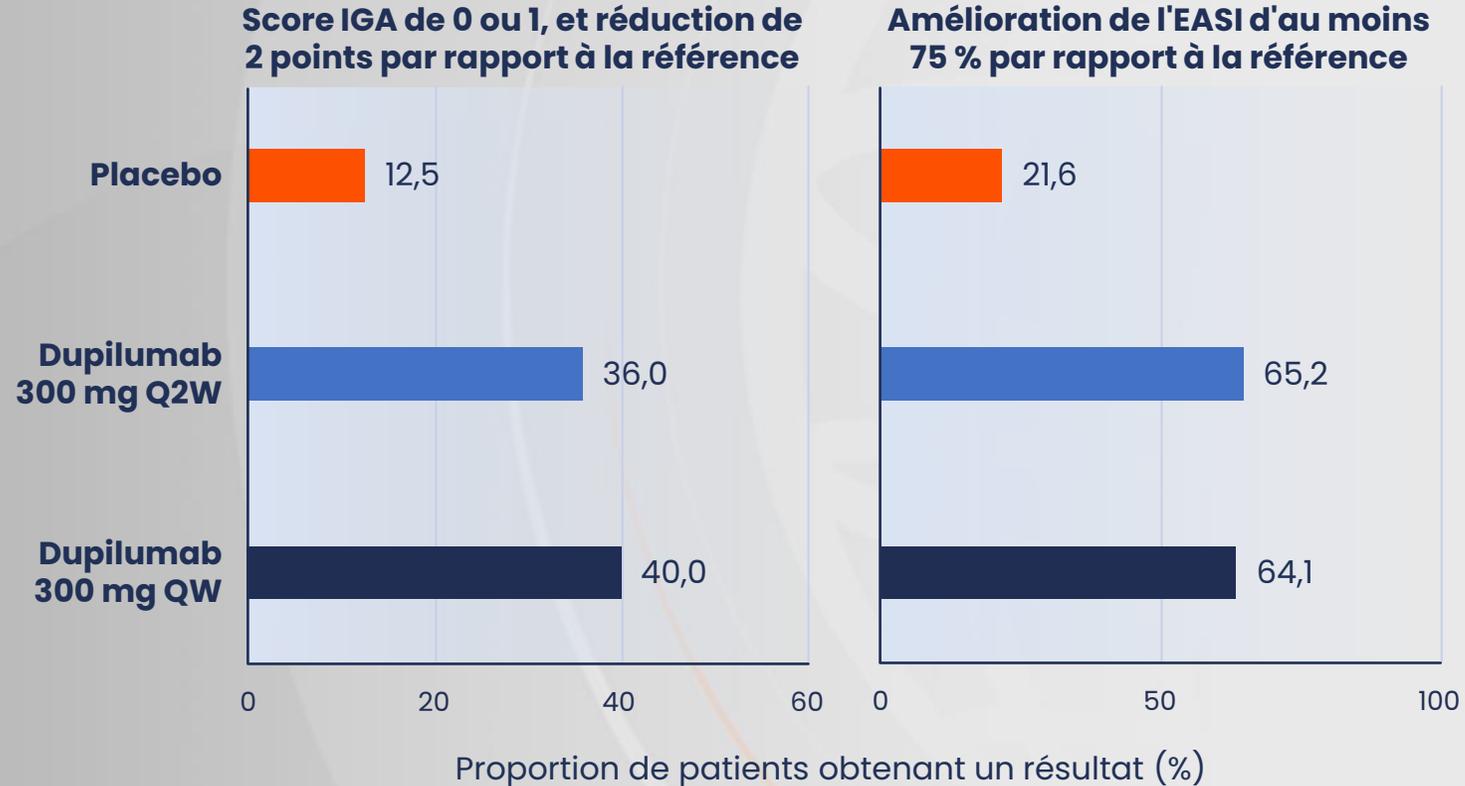
Effacité : Semaine 16



1. Simpson EL, et al. *N Engl J Med.* 2016;375:2335–48 ; 2. Blauvelt A, et al. *Lancet.* 2017;389:2287–303 ; 3. Simpson ET, et al. *JAMA Dermatol.* 2020;156:44–56.

Efficacité à long terme du dupilumab : CHRONOS

Efficacité : semaine 52



Efficacité à long terme du dupilumab : SOLO CONTINUE

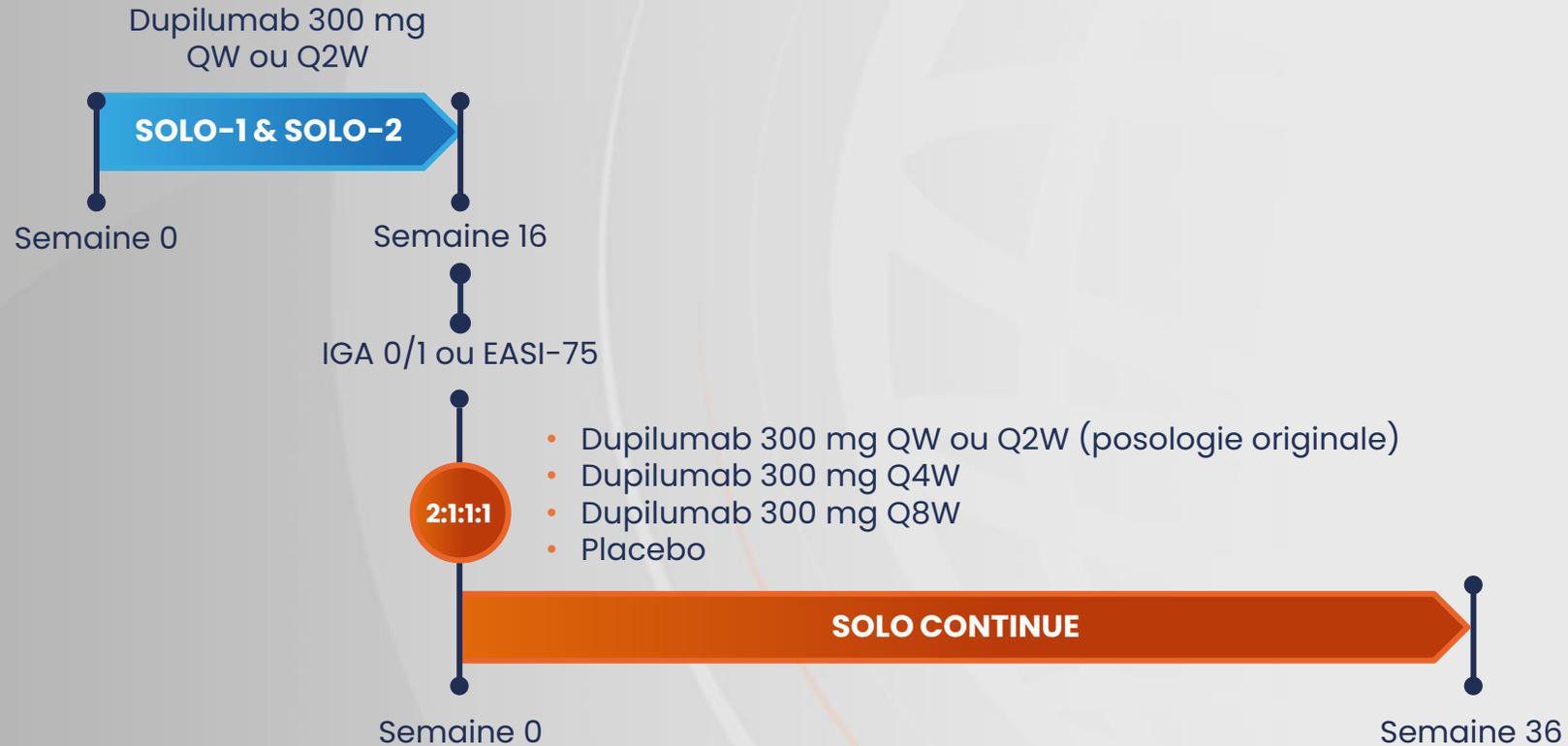
Plan d'étude



- Patients atteints d'AD modérée à sévère
- Traités par dupilumab
- Ont obtenu un score IGA de 0 ou 1, ou une amélioration d'au moins 75 % du score EASI à la semaine 16 pour SOLO-1 et SOLO-2
- N=422

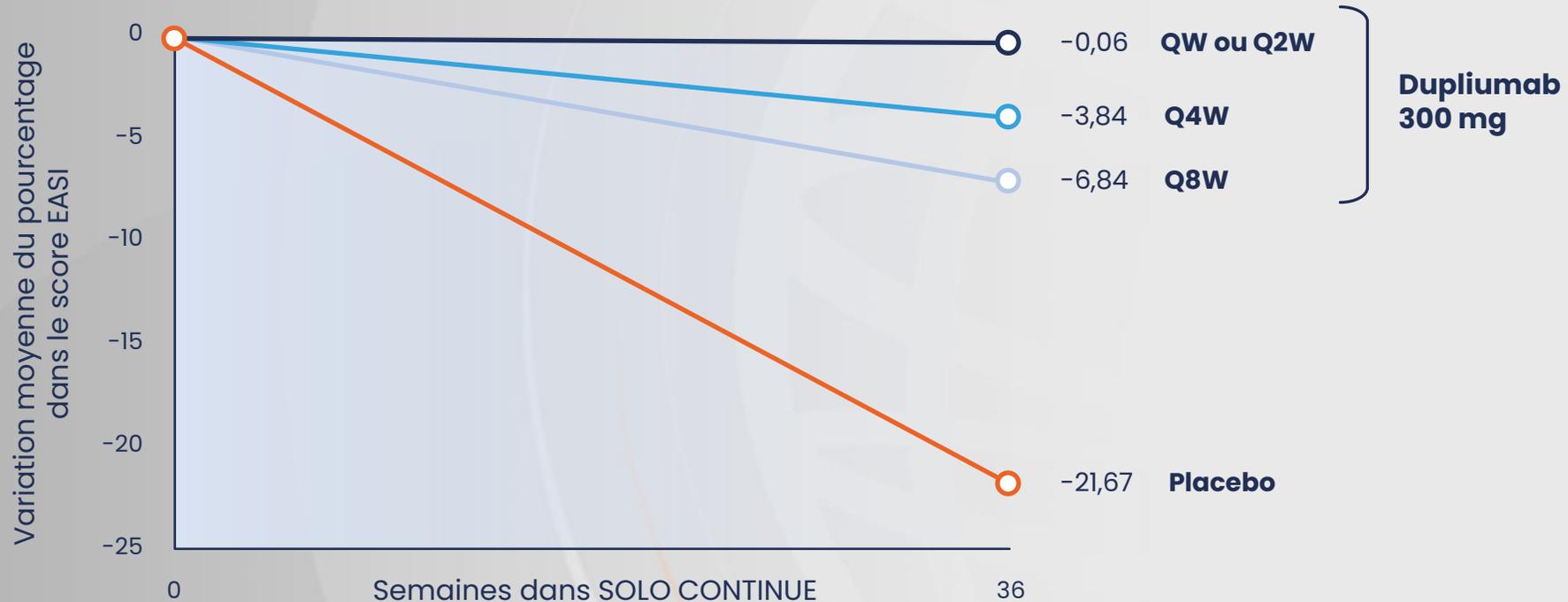
Efficacité à long terme du dupilumab : SOLO CONTINUE

Plan d'étude



Efficacité à long terme du dupilumab : SOLO CONTINUE

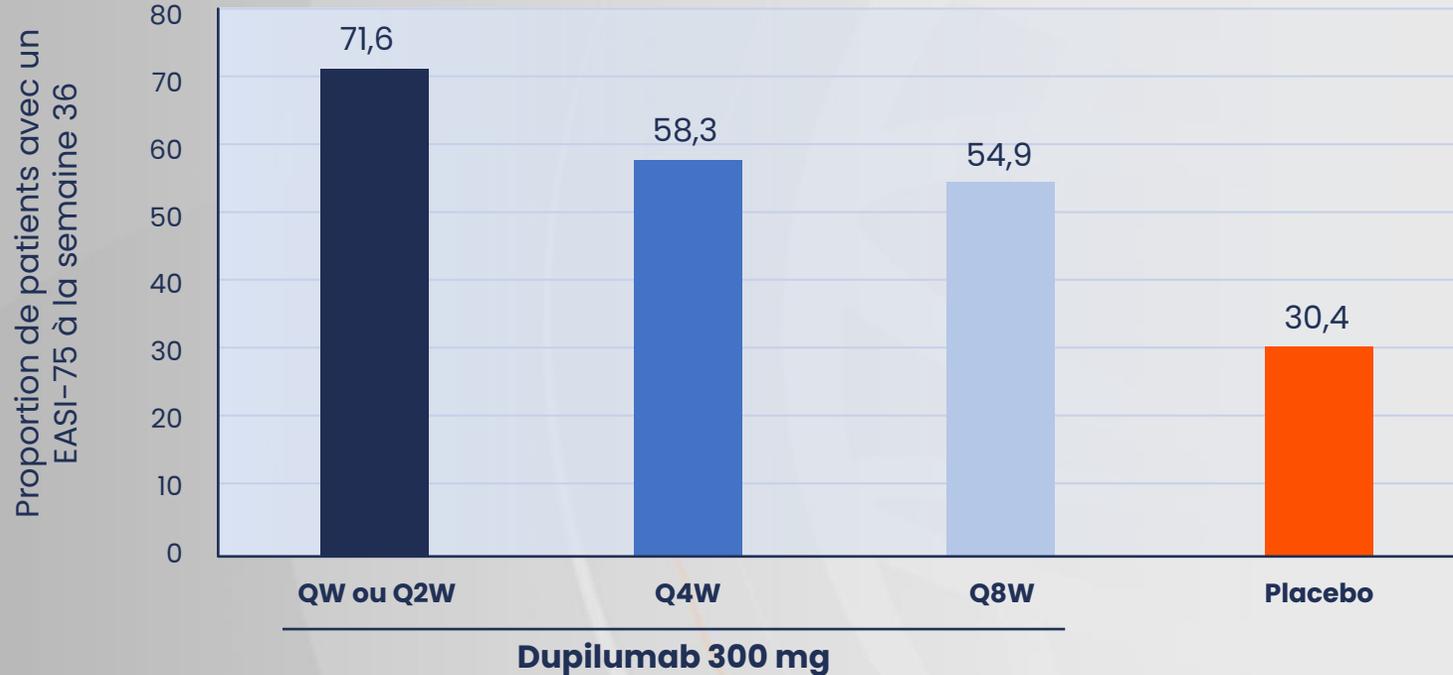
Efficacité : Semaine 36 – Variation moyenne du score EASI



La réponse continue au fil du temps a été maintenue de la manière la plus constante avec le dupilumab administré chaque semaine ou toutes les 2 semaines

Efficacité à long terme du dupilumab : SOLO CONTINUE

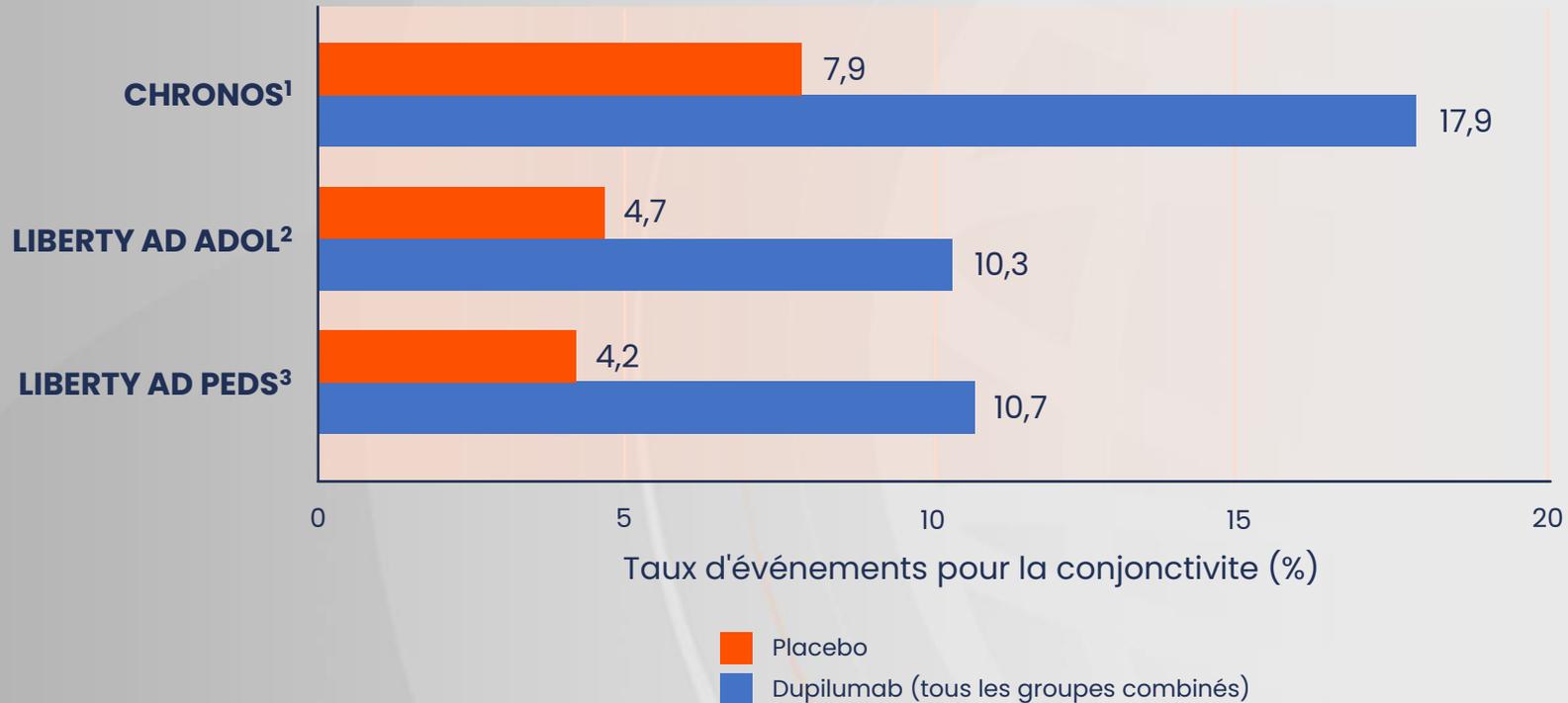
Efficacité : Semaine 36 – Proportion de patients avec un EASI-75



Le passage à des intervalles de dosage plus longs ou à un placebo a entraîné une réponse réduite au traitement

Profil d'innocuité du dupilumab

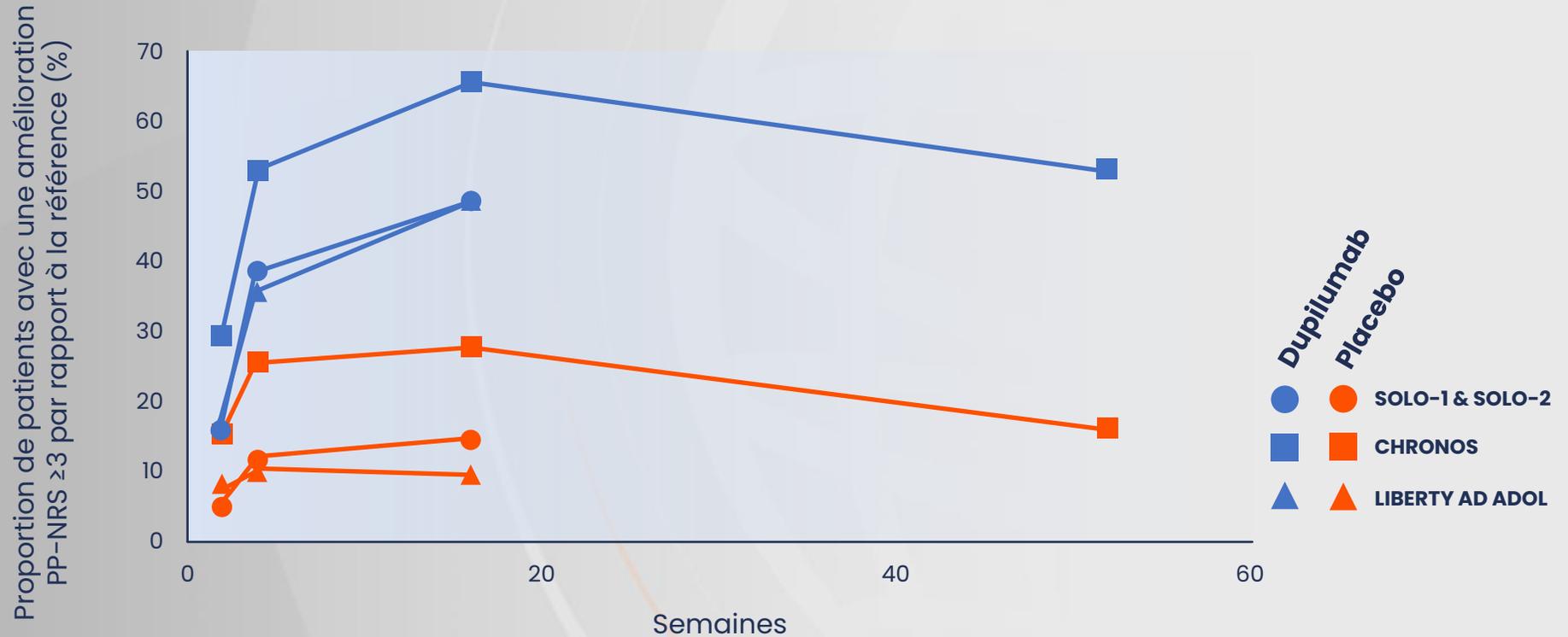
Incidence de la conjonctivite



Une incidence plus élevée de conjonctivite a été observée chez les patients recevant le dupilumab à travers tous les groupes d'âge dans différents essais

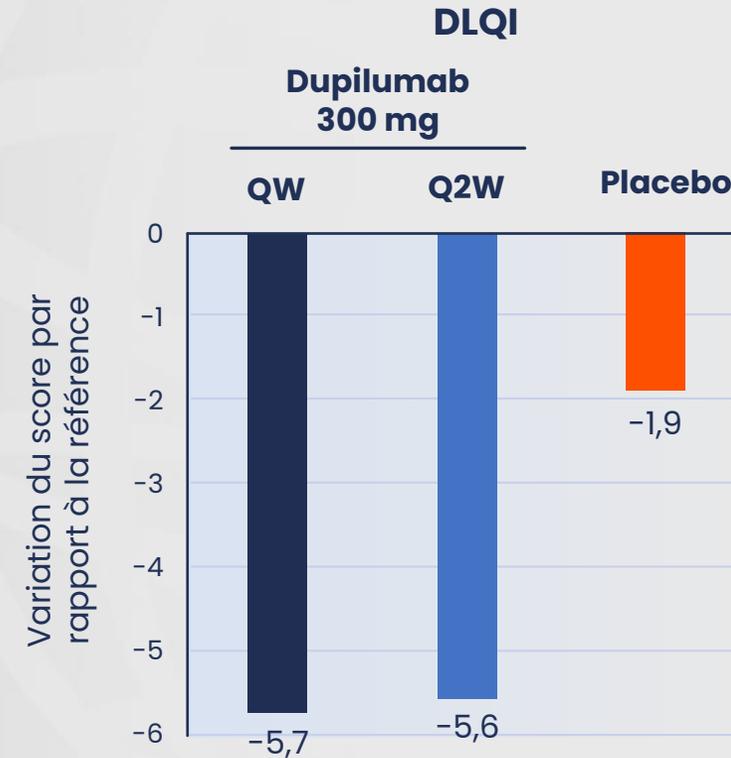
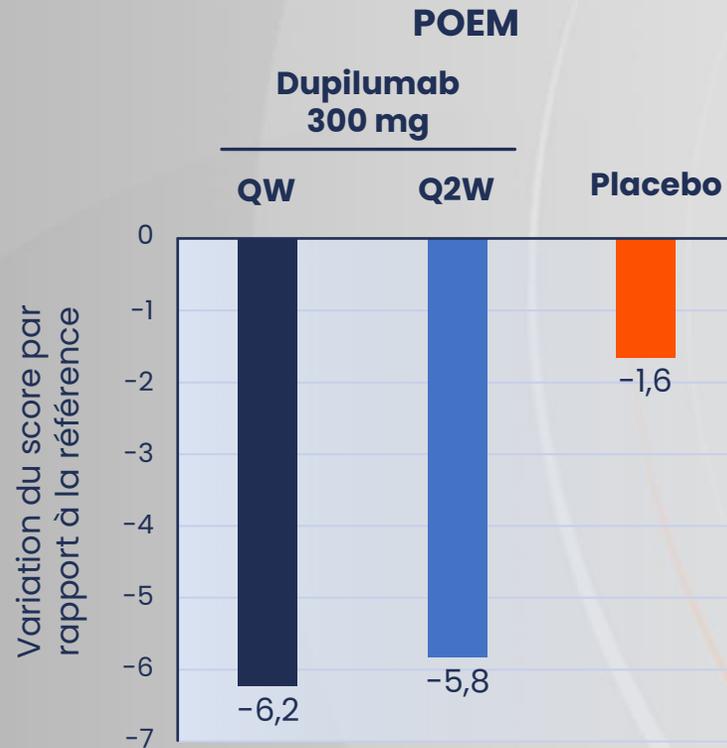
Impact d'un traitement systémique efficace sur la QdV du patient

Prurit chez les adultes et les adolescents : SOLO-1, SOLO-2, CHRONOS et AD ADOL



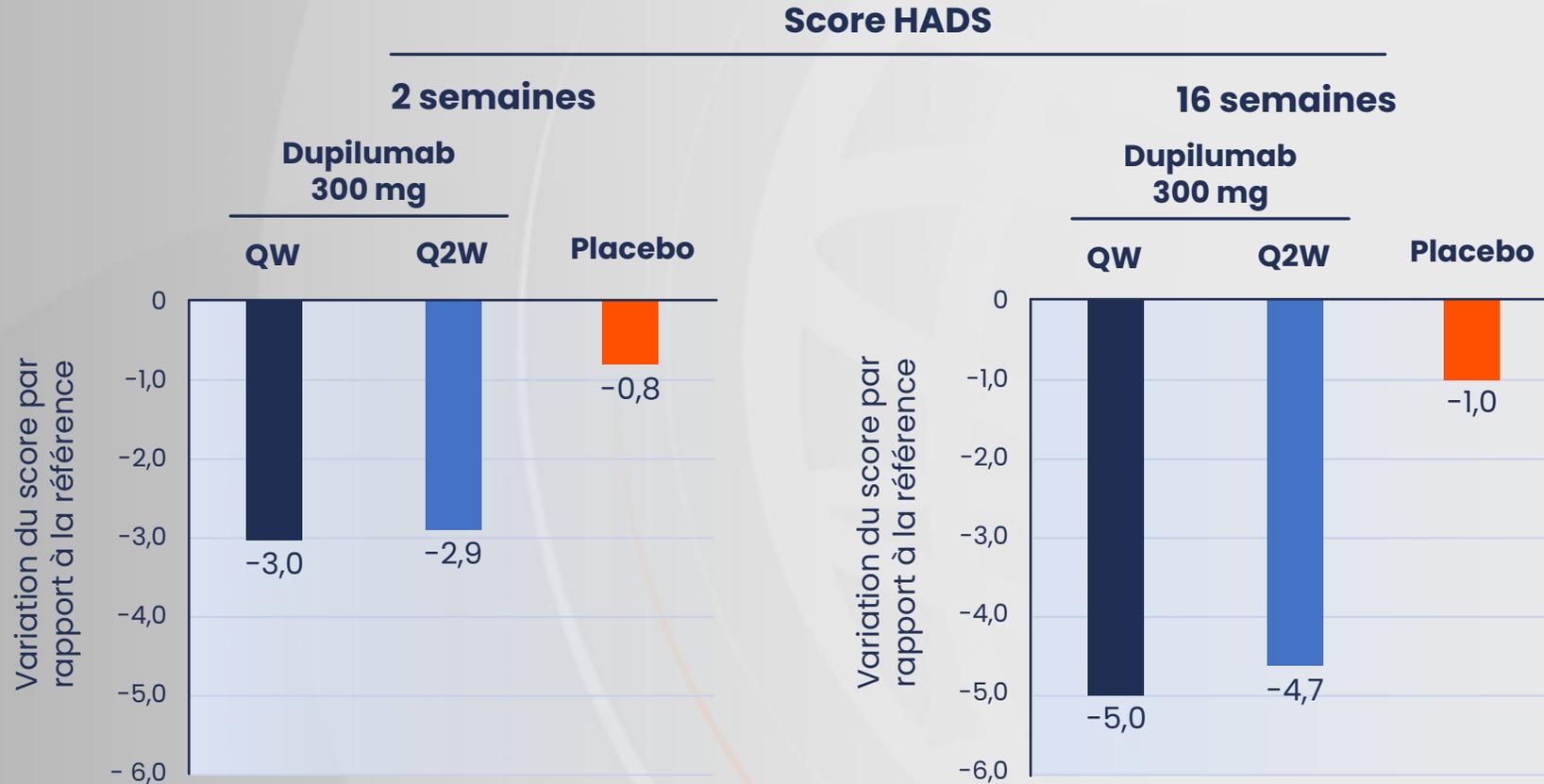
Impact d'un traitement systémique efficace sur la QdV du patient

Résultats rapportés par les patients adultes : SOLO-1 et SOLO-2



Impact d'un traitement systémique efficace sur la QdV du patient

Anxiété et dépression chez les adultes : SOLO-1 et SOLO-2



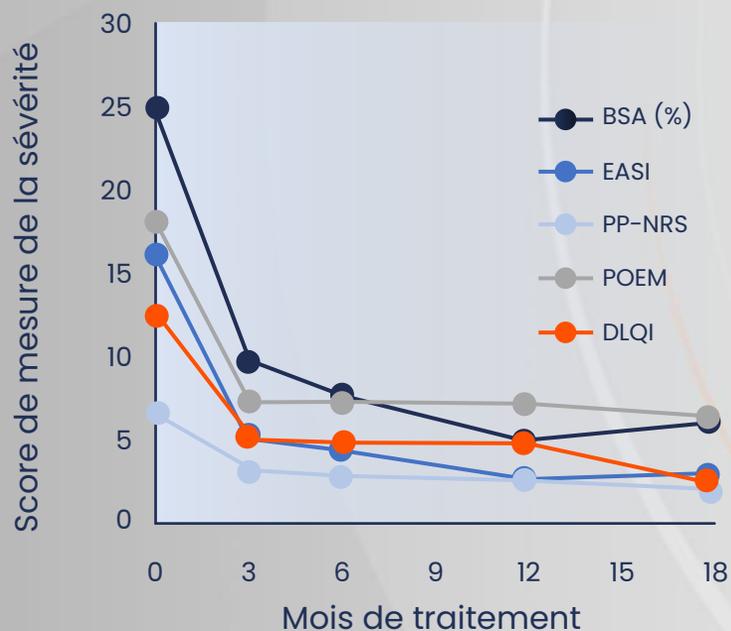
Effet réel du dupilumab sur la QdV

Registre PROSE (NCT03428646) : États-Unis et Canada

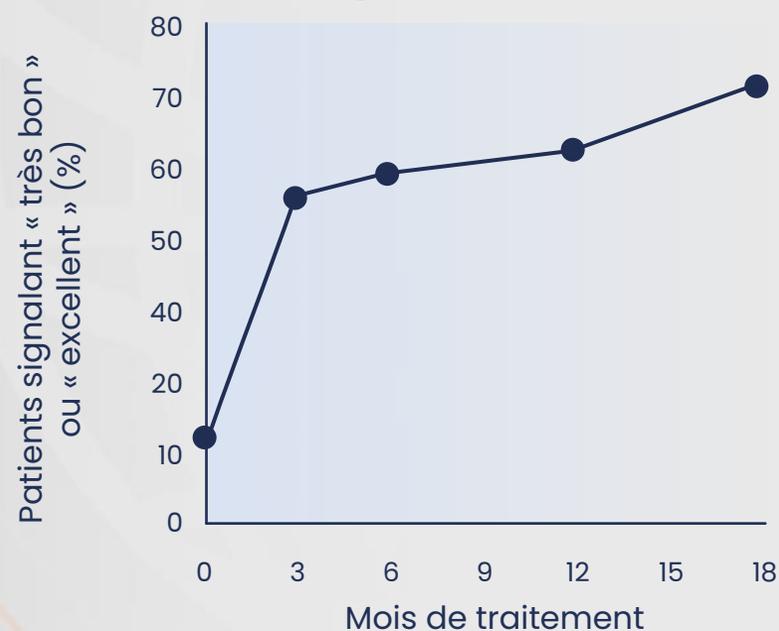


- n=563
- Adultes et adolescents (12 ans et plus)
- AD modérée à sévère
- Dupilumab initié conformément au PI approuvé

Sévérité de l'AD



Questionnaire PGAD



Traitement systémique approuvé pour l'AD

Produits biologiques

Dupilumab¹

- mAB contre IL-4R α
- Inhibe les signaux IL-4 et IL-13

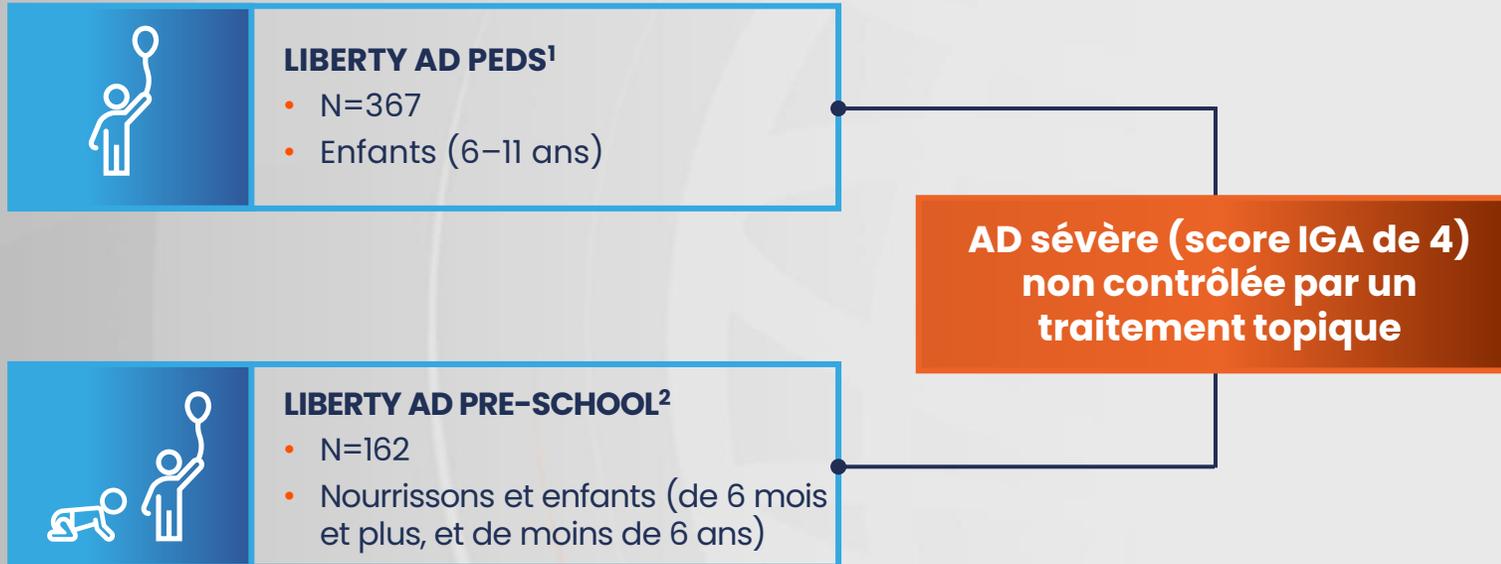
Historique d'approbation par la FDA pour l'utilisation du dupilumab dans l'AD modérée à sévère non contrôlée avec un traitement topique²



1. Davari DR, et al. *J Asthma Allergy*. 2021;14:595–607 ; 2. FDA. Historique d'approbation du dupilumab disponible à l'adresse : www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=761055 (consulté le 13 septembre 2021).

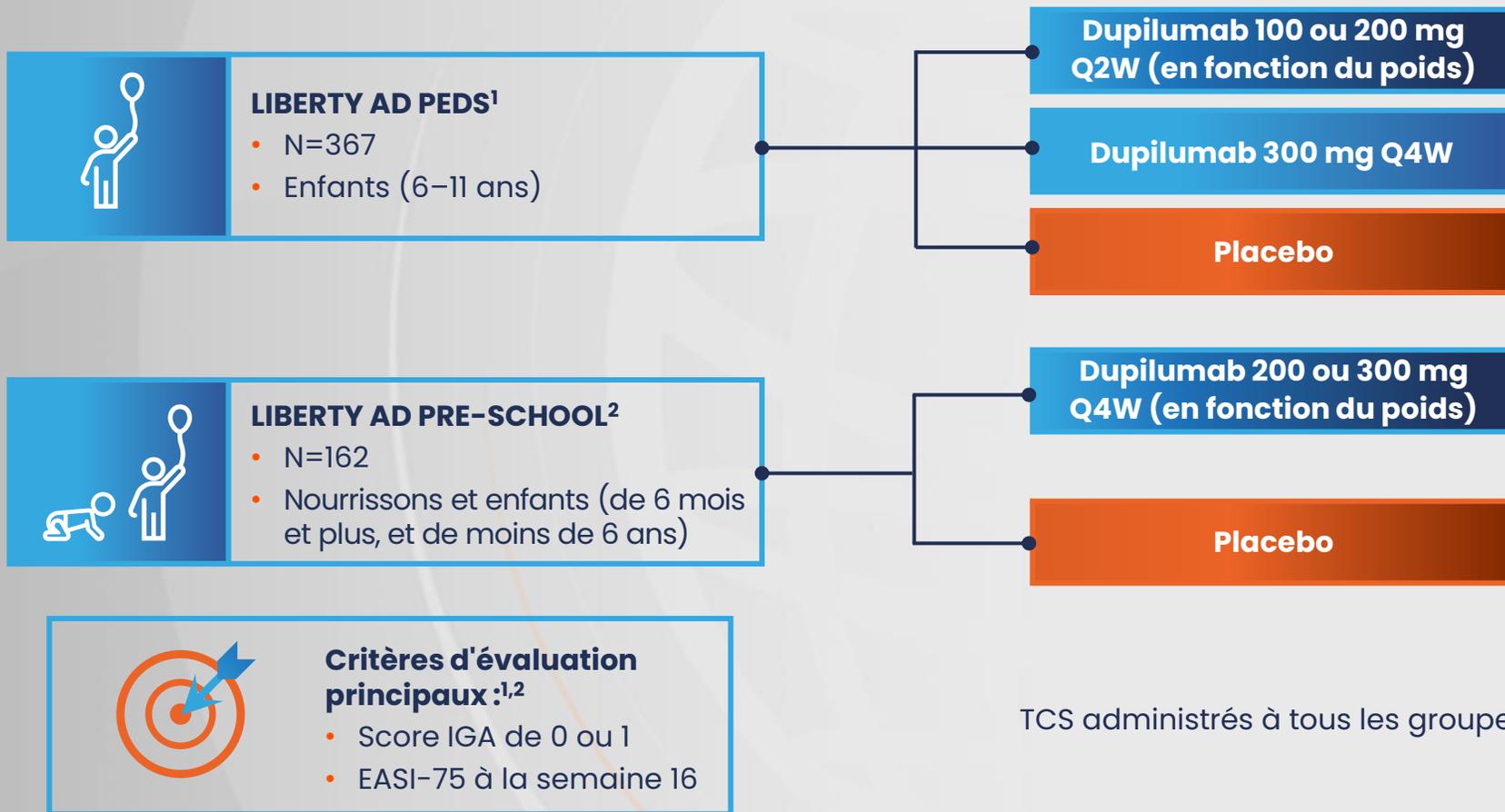
Essais de Phase III du dupilumab chez les enfants et les nourrissons

Plan d'étude



Essais de Phase III du dupilumab chez les enfants et les nourrissons

Plan d'étude



Essais de Phase III du dupilumab chez les enfants et les nourrissons

Efficacité : Semaine 16

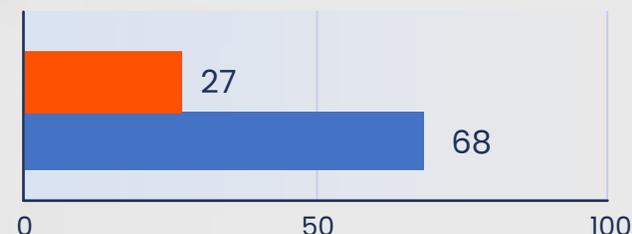
LIBERTY AD PEDS¹

- Entre 6 et 11 ans
- Approuvé par la FDA²

Score IGA de 0 ou 1



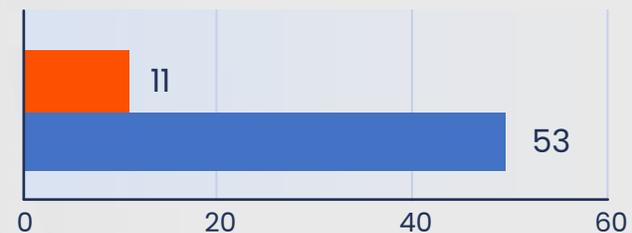
Amélioration de l'EASI d'au moins 75 % par rapport à la référence



Proportion de patients obtenant un résultat (%)

LIBERTY AD PRE-SCHOOL³

- De 6 mois et plus, et
- De moins de 6 ans
- Pas encore approuvé



Proportion de patients obtenant un résultat (%)

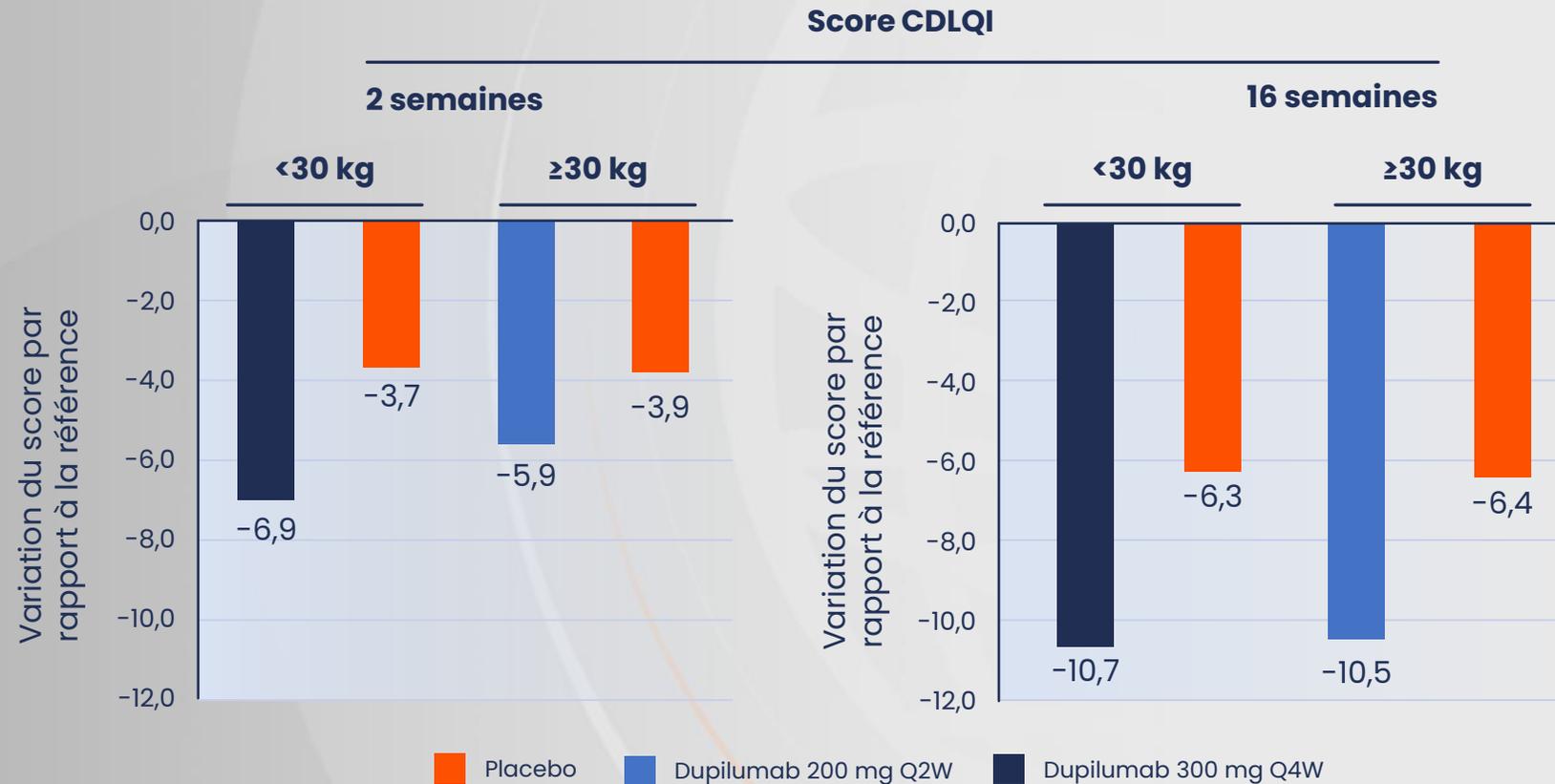


1. Paller AS, et al. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83:1282-93 ; 2. FDA. Dupilumab. Informations de prescription. 2021. Disponible à l'adresse : www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/761055s035lbl.pdf ; 3. Sanofi. Communiqué de presse : Dupilumab pivotal trial meets all primary and secondary endpoints becoming first biologic medicine to significantly reduce signs and symptoms of moderate-to-severe atopic dermatitis in children as young as 6 months 2021. Disponible à l'adresse : www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2021/2021-08-30-07-00-00-2288011.

Tous les liens consultés le 4 octobre 2021.

Impact d'un traitement systémique efficace sur la QdV des enfants

QdV des enfants : LIBERTY AD PEDS



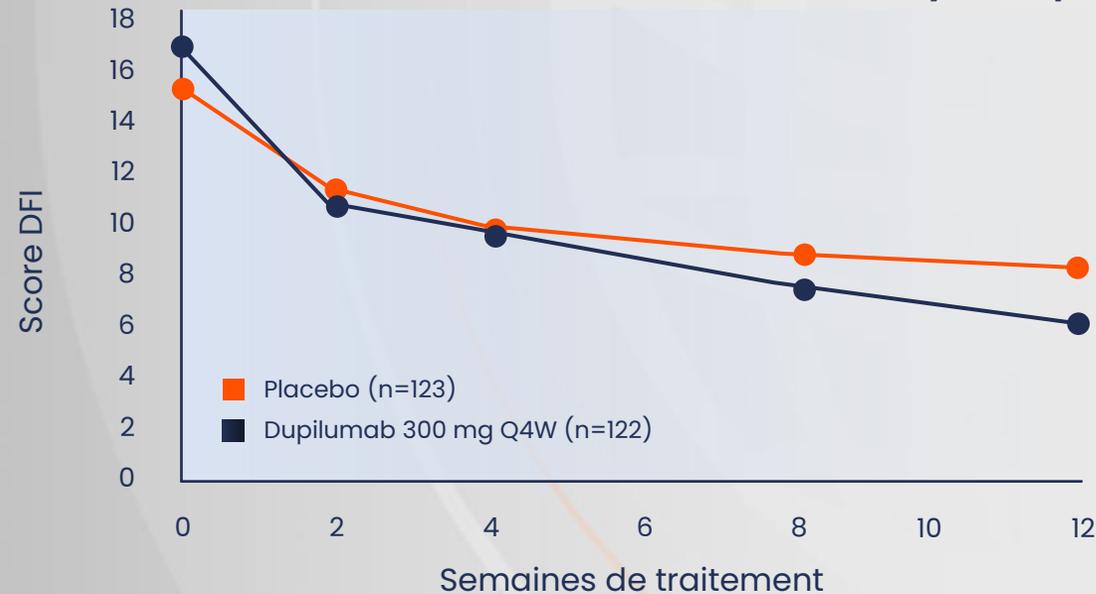
Impact d'un traitement systémique efficace sur la QdV de la famille

QdV dans les familles des enfants : LIBERTY AD PEDS

Questionnaire DFI : Impact de l'AD sur la vie familiale¹

- Travaux ménagers
- Préparation des repas
- Sommeil
- Activités de loisirs familiales
- Shopping
- Dépenses
- Fatigue
- Détresse émotionnelle
- Relations
- Aide au traitement

Variation du score DFI avec traitement systémique²



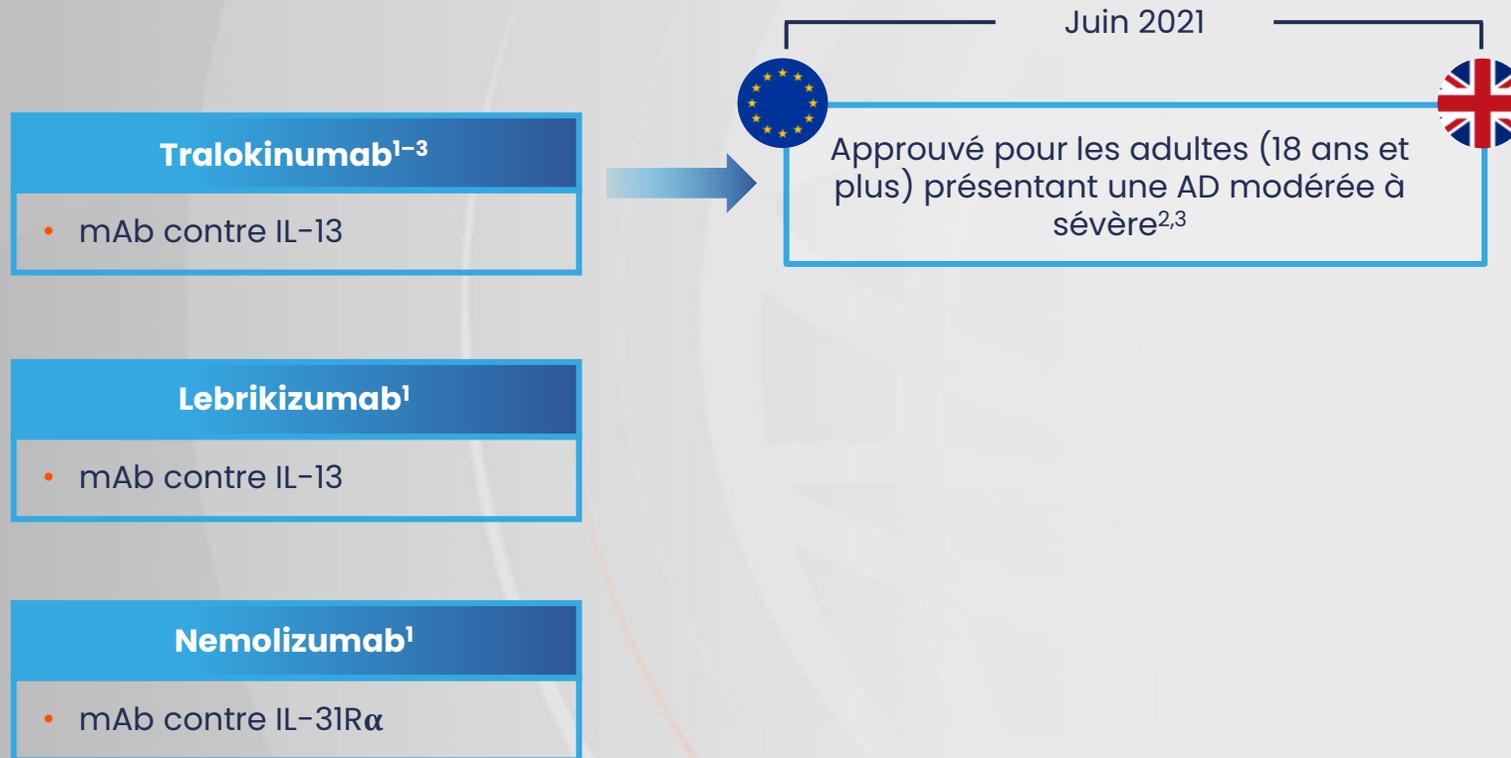
DFI, indice familial de dermatite.

1. Paller AS, et al. Présenté lors du 30e congrès 2021 de l'Académie européenne de dermatologie et de vénéréologie. Résumé n° 1648 ;

2. Paller AS, et al. Présenté lors du 30e congrès 2021 de l'Académie européenne de dermatologie et de vénéréologie. Poster n° P0239.

Évolution du paysage clinique pour l'AD

Produits biologiques

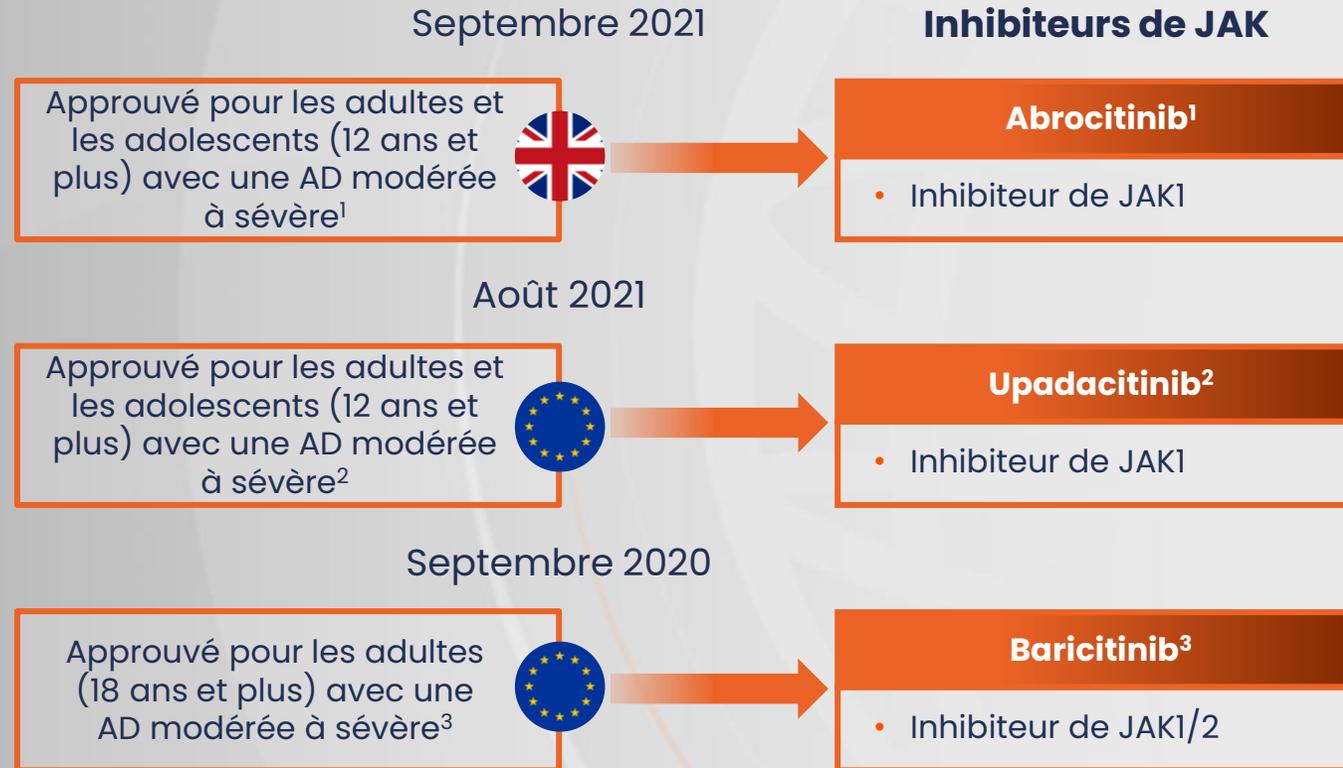


EMA, Agence européenne des médicaments ; MHRA, Agence britannique de réglementation des médicaments et des produits de santé ; SmPC, Résumé des caractéristiques du produit.

1. Puar N, et al. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021;126:21-31 ; 2. EMA. Tralokinumab. Medicine overview. 2021. Disponible à l'adresse : www.ema.europa.eu/en/documents/overview/adtralza-epar-medicine-overview_en ; 3. MHRA. Tralokinumab. SmPC. 2021. Disponible à l'adresse : www.mhraproducts4853.blob.core.windows.net/docs/5bdfd28124141b01e93d94af030d2f098f5bafa7. Tous les liens consultés le 4 octobre 2021.

Évolution du paysage clinique pour l'AD

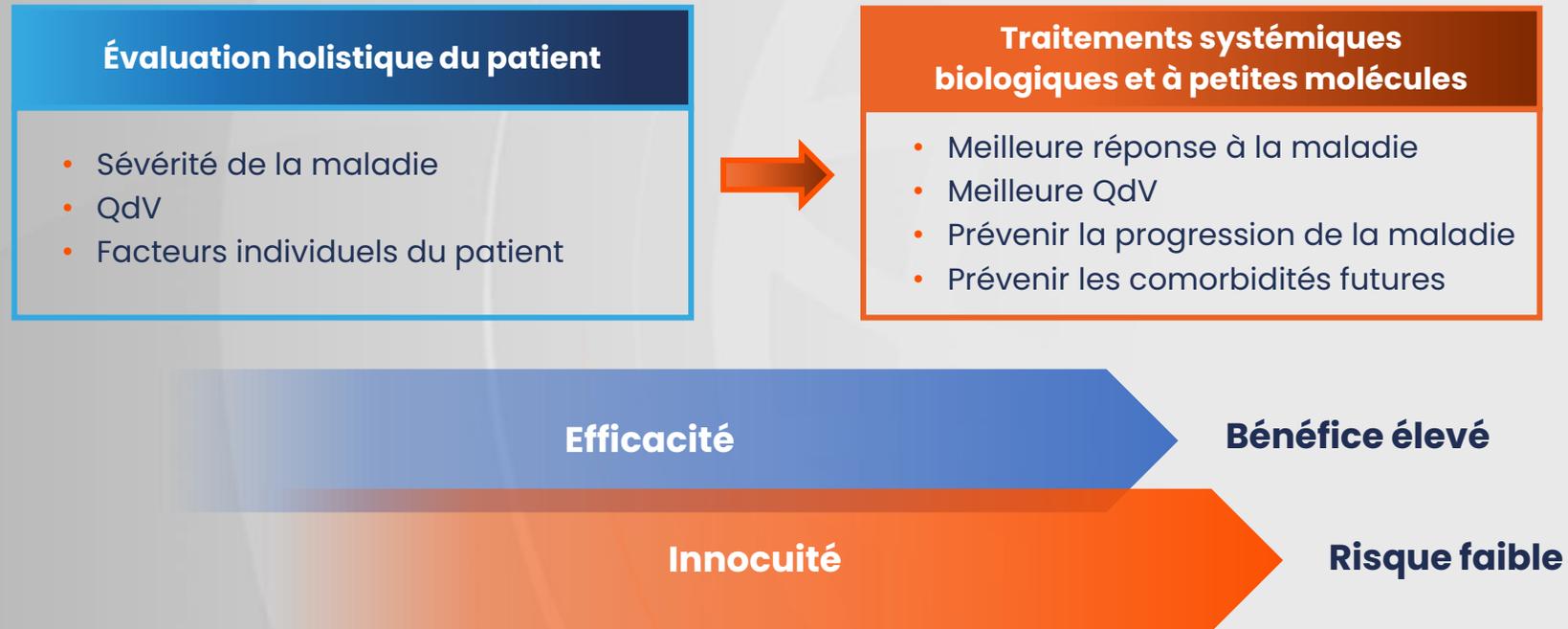
Inhibiteurs de JAK



JAK, Janus kinase.

1. MHRA. Abrocitinib. SmPC. 2021. Disponible à l'adresse : www.medicines.org.uk/emc/product/12873/smpc#gref ; 2. EMA. Upadacitinib. SmPC. 2021. Disponible à l'adresse : www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_en.pdf ; 3. EMA. Baricitinib. SmPC. 2020. Disponible à l'adresse : www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_en.pdf. Tous es liens consultés le 4 octobre 2021.

Résumé et conclusions



Comment les traitements systémiques émergents peuvent-ils modifier la gestion de la dermatite atopique modérée à sévère ?

Pathophysiologie de l'AD

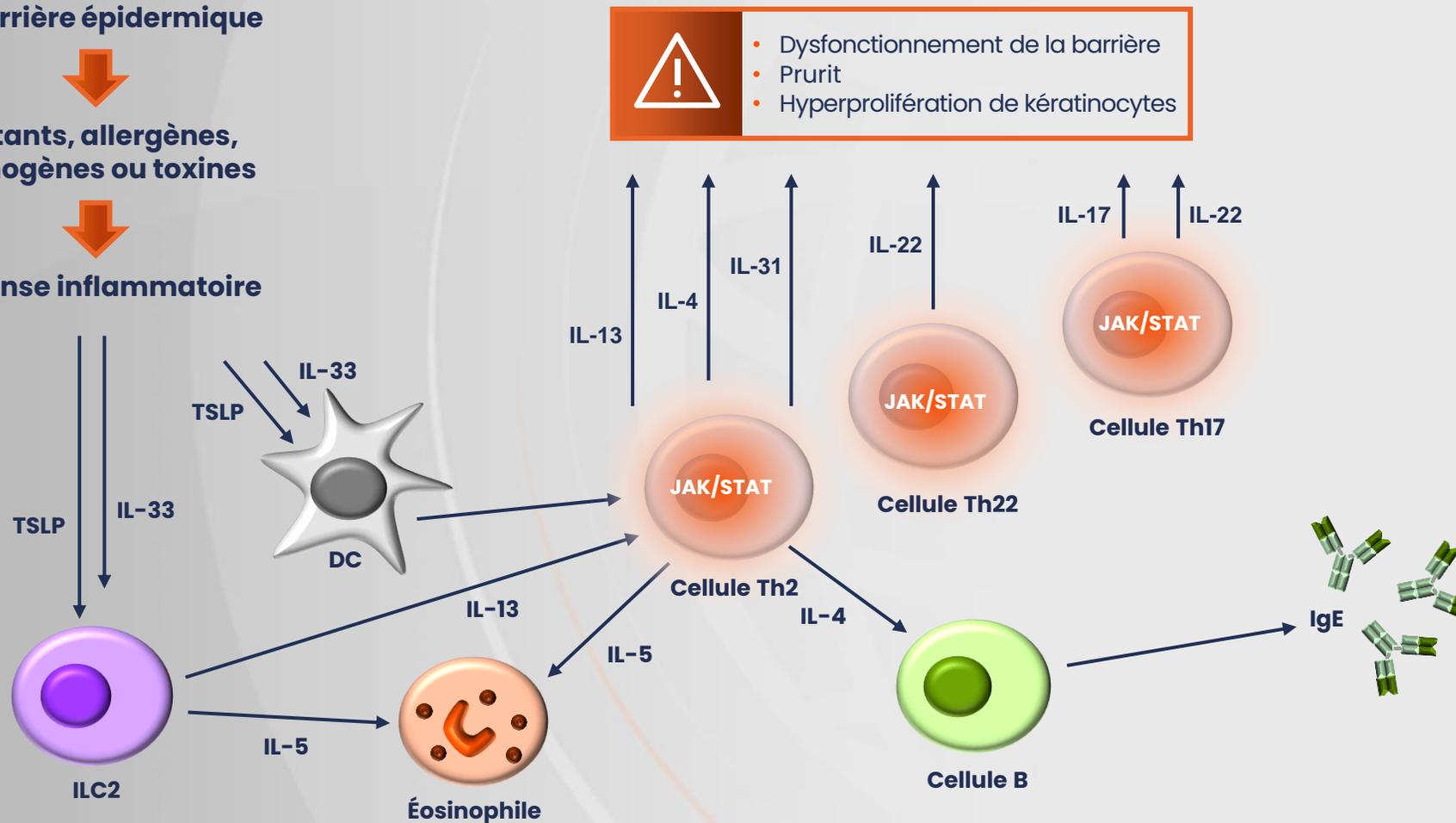
Dysfonctionnement de la barrière épidermique



Irritants, allergènes, pathogènes ou toxines



Réponse inflammatoire



Traitements systémiques émergents ciblant l'inflammation de type 2

Essais sur l'agent de phase III pour l'AD

Produits biologiques

Tralokinumab

- mAb contre IL-13

Lebrikizumab

- mAb contre IL-13

Nemolizumab

- mAb contre IL-31R α

Inhibiteurs de JAK

Abrocitinib

- Inhibiteur de JAK1

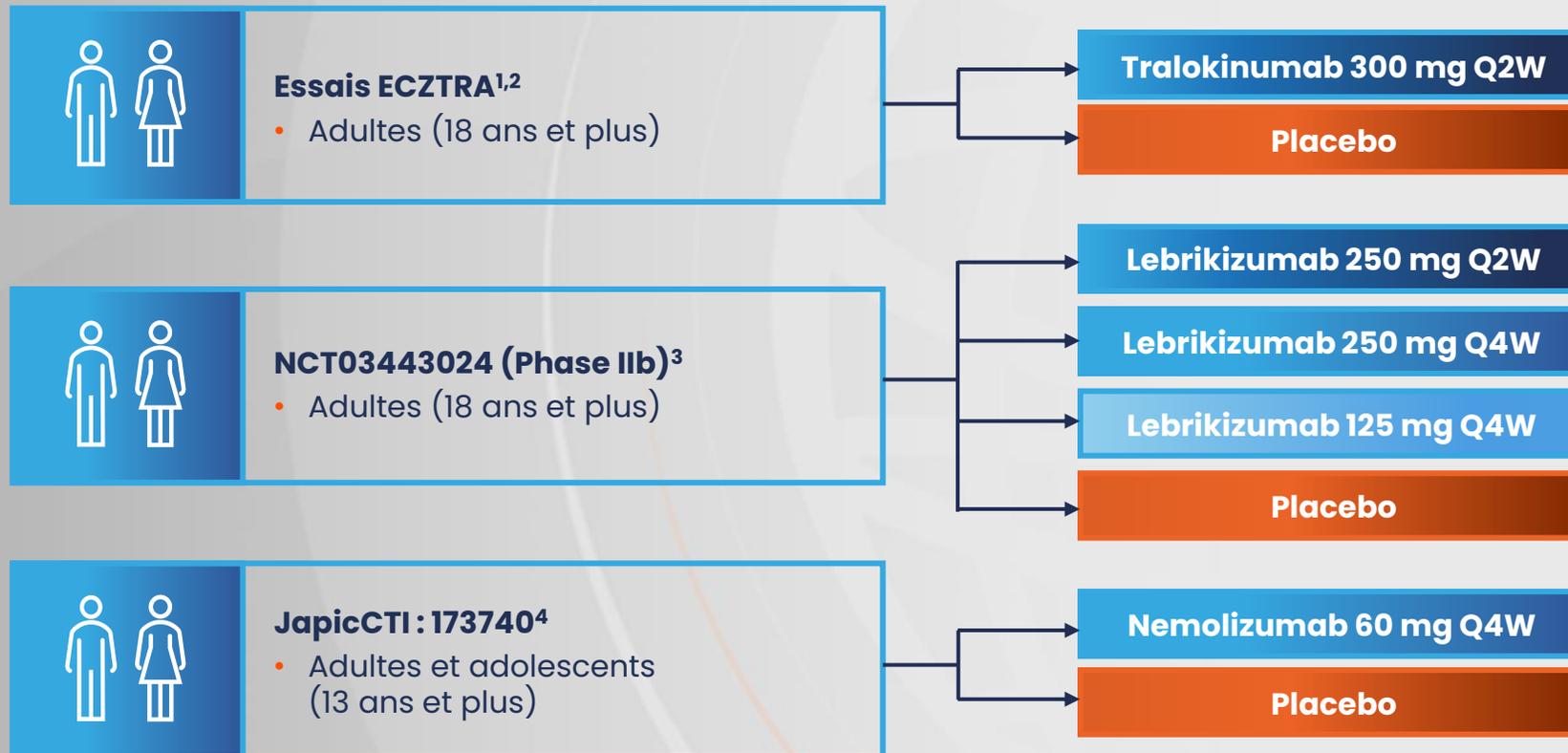
Upadacitinib

- Inhibiteur de JAK1

Baricitinib

- Inhibiteur de JAK1/2

Essais cliniques sélectionnés qui ont testé les agents biologiques pour l'AD



Q2W, une fois toutes les 2 semaines ; Q4W, une fois toutes les 4 semaines.

1. Wollenberg A, et al. *Br J Dermatol.* 2021;184:437–92 ; 2. Silverberg JI, et al. *Br J Dermatol.* 2021;184:450–63 ; 3. Thyssen JA, et al. Présenté lors du 30e congrès 2021 de l'Académie européenne de dermatologie et de vénéréologie. Résumé 1055 ; 4. Kabashima K, et al. *N Engl J Med.* 2020;383:141–50.

Agents biologiques systémiques émergents pour l'AD : Tralokinumab

Essais ECZTRA : Plan d'étude

ECZTRA-1 et ECZTRA-2¹



- N=1596
- Adultes (18 ans et plus)
- AD modérée à sévère pendant plus d'1 an
- Réponse inadéquate au traitement topique
- Traitement de l'AD éliminé avant la randomisation

ECZTRA-3²



- N=380
- Adultes (18 ans et plus)
- AD modérée à sévère pendant plus d'1 an
- Réponse inadéquate au traitement topique ou systémique
- TCS administrés pendant l'essai

Agents biologiques systémiques émergents pour l'AD : Tralokinumab

Essais ECZTRA : Plan d'étude

ECZTRA-1 et ECZTRA-2¹



ECZTRA-3²

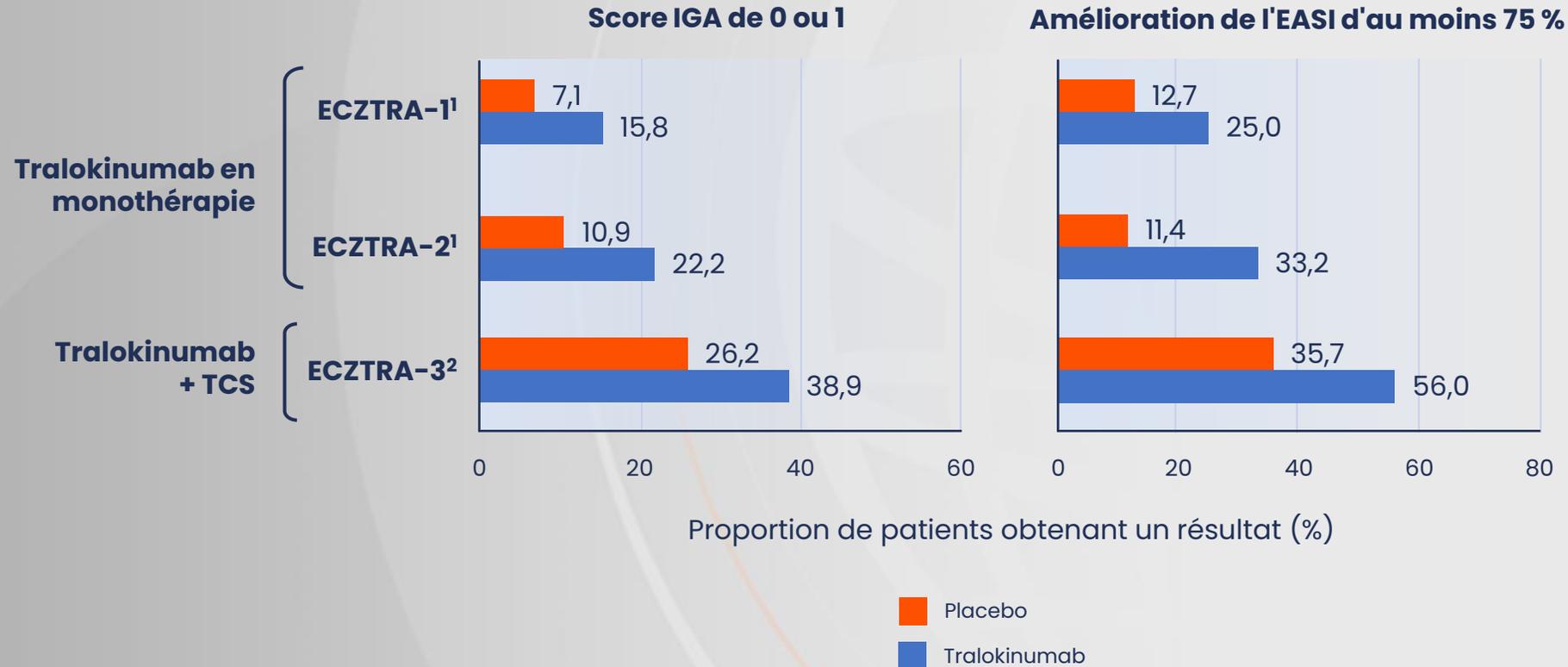


Critères d'évaluation principaux :

- Score IGA de 0 ou 1 à la semaine 16
- EASI-75 à la semaine 16

Agents biologiques systémiques émergents pour l'AD : Tralokinumab

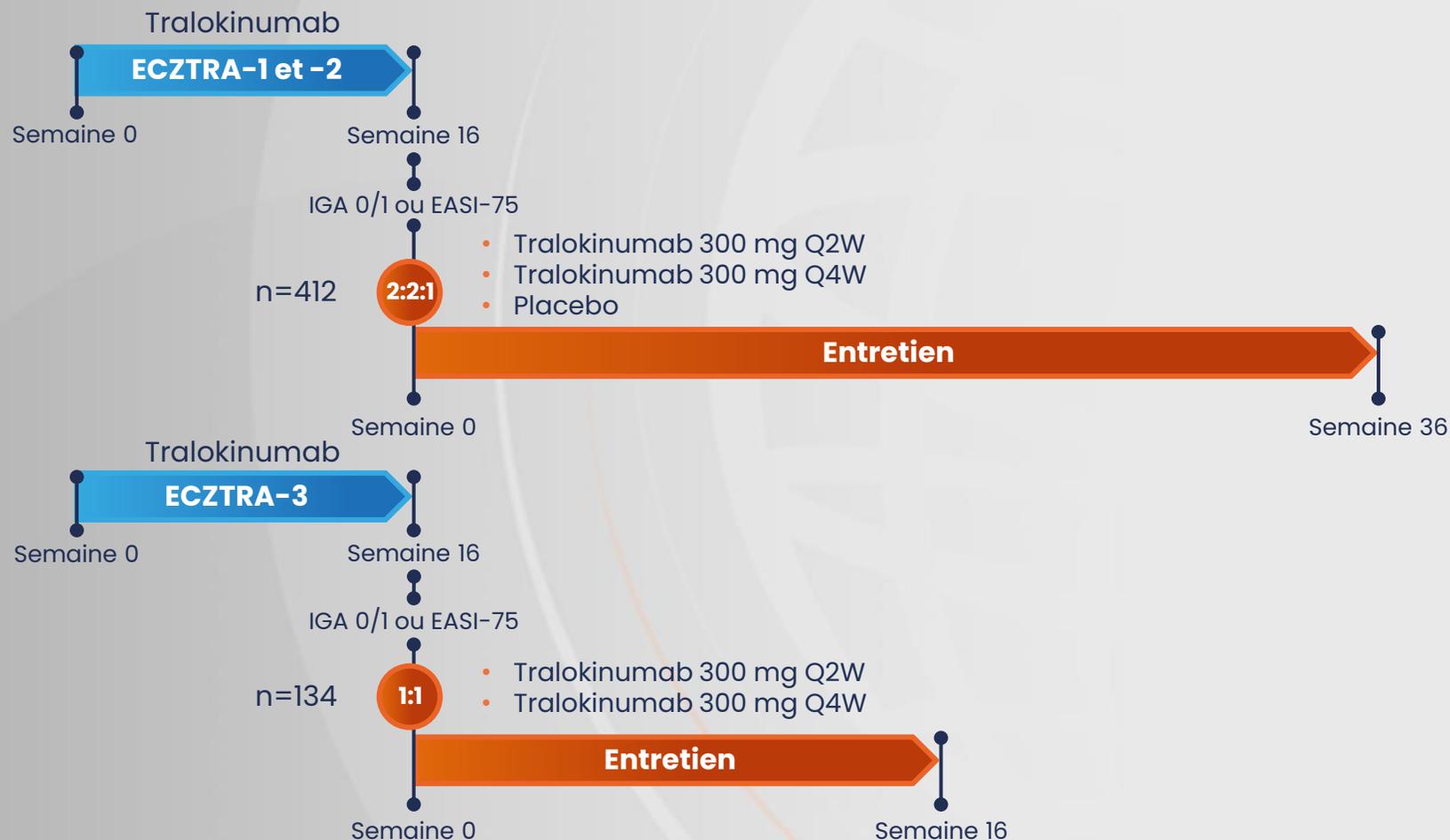
Essais d'ECZTRA : Principaux résultats d'efficacité



1. Wollenberg A, et al. *Br J Dermatol.* 2021;184:437-92 ; 2. Silverberg JI, et al. *Br J Dermatol.* 2021;184:450-63.

Agents biologiques systémiques émergents pour l'AD : Traitement d'entretien

Essais ECZTRA : Plan d'étude d'entretien

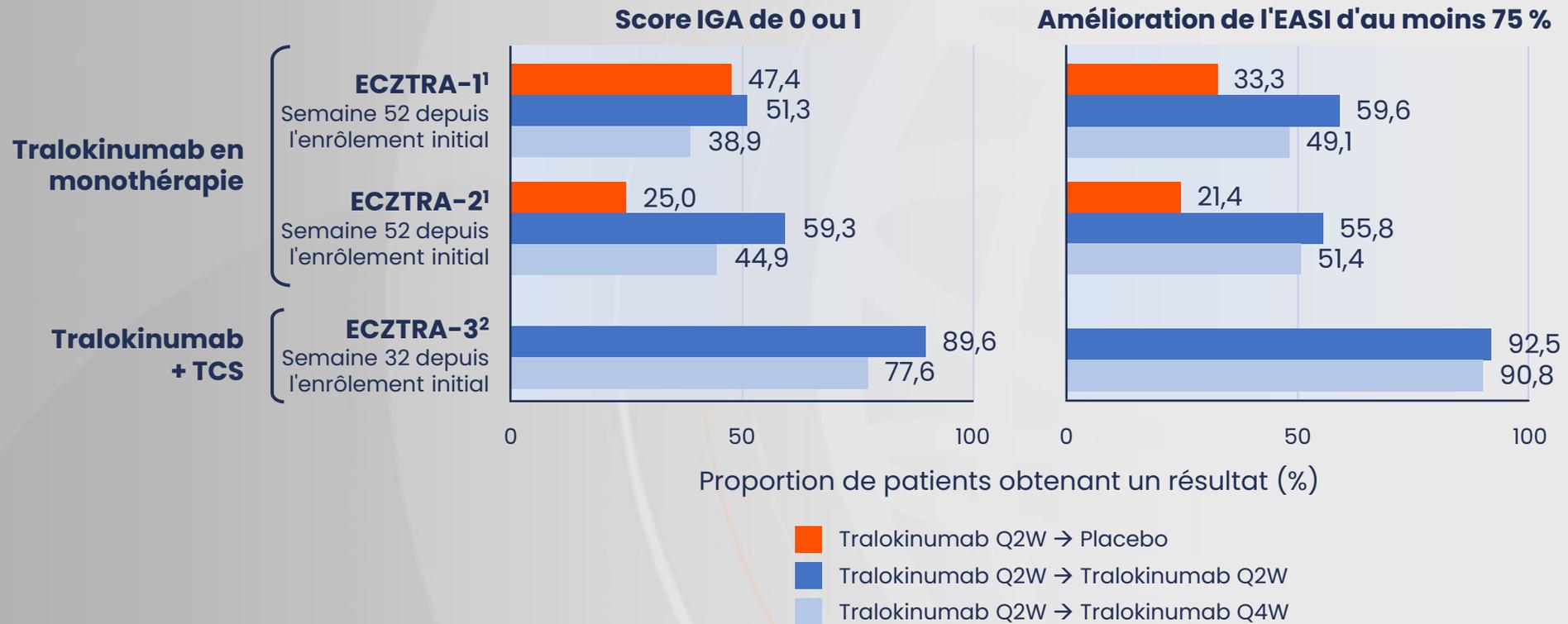


Q4W, toutes les 4 semaines.

1. Wollenberg A, et al. *Br J Dermatol.* 2021;184:437–492 ; 2. Silverberg JI, et al. *Br J Dermatol.* 2021;184:450–63.

Agents biologiques systémiques émergents pour l'AD : Traitement d'entretien

Essais ECZTRA : Résultats de l'efficacité de l'entretien

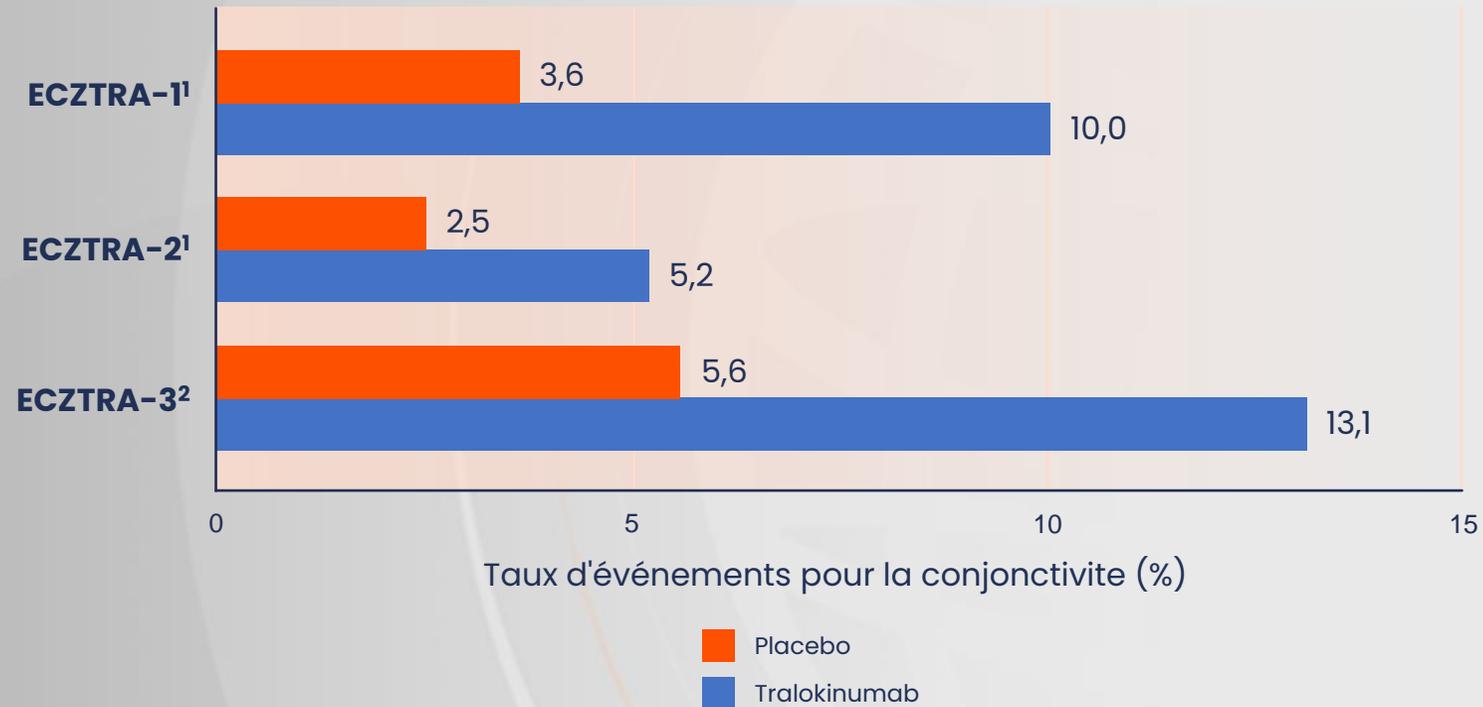


! La réponse EASI-75 a été maintenue chez 74 à 84,1 % des patients d'ECZTRA-1 et -2 traités par tralokinumab pendant plus de 2 ans (essai ECZTEND)³

1. Wollenberg A, et al. *Br J Dermatol.* 2021;184:437–92 ; 2. Silverberg JI, et al. *Br J Dermatol.* 2021;184:450–63 ;
3. Blauvelt A, et al. Présenté lors du 30e congrès 2021 de l'Académie européenne de dermatologie et de vénéréologie. Résumé n° 153.

Agents biologiques systémiques émergents pour l'AD : profil d'innocuité

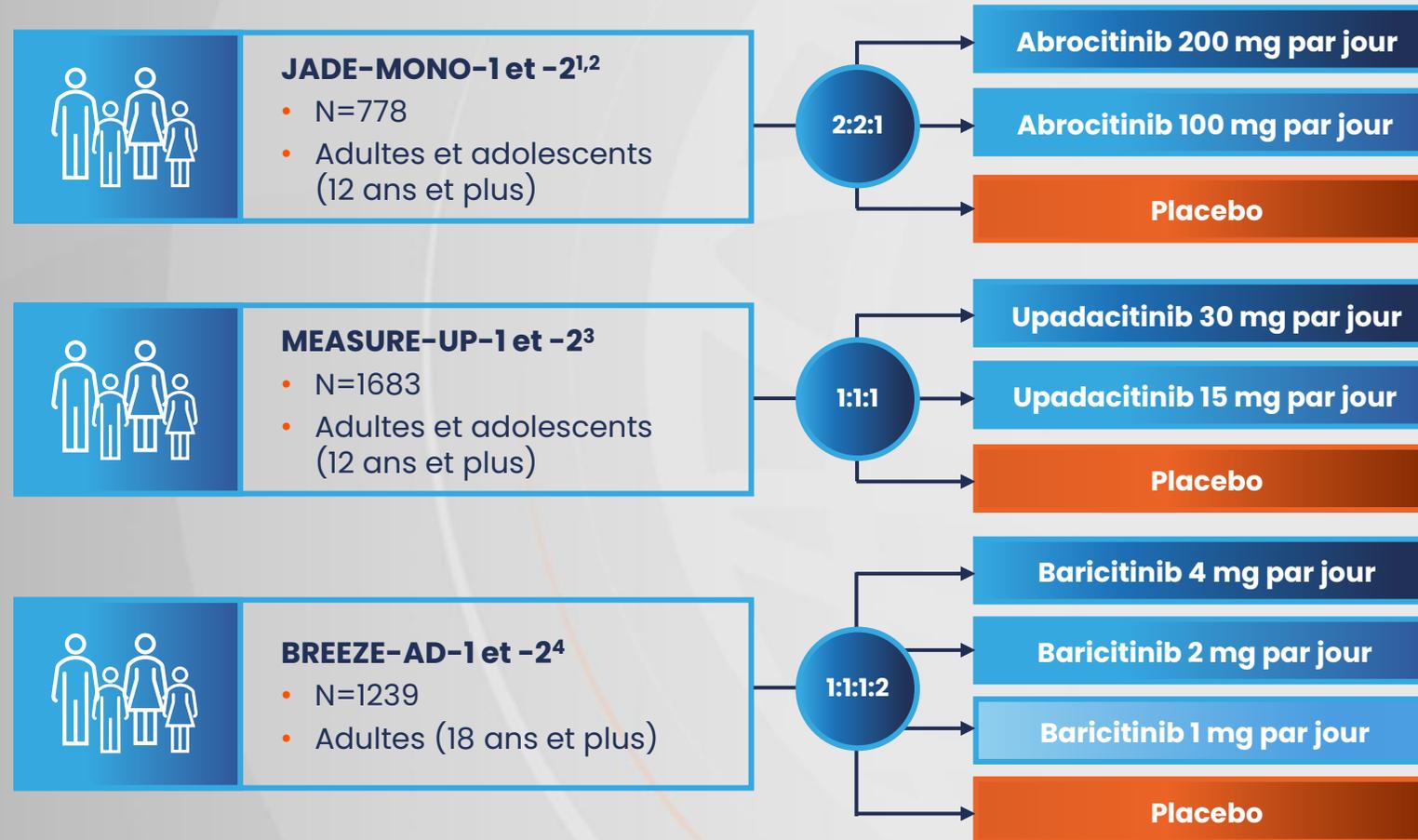
Essais ECZTRA : incidence de la conjonctivite



Une incidence plus élevée de conjonctivite a été observée chez les patients recevant le tralokinumab

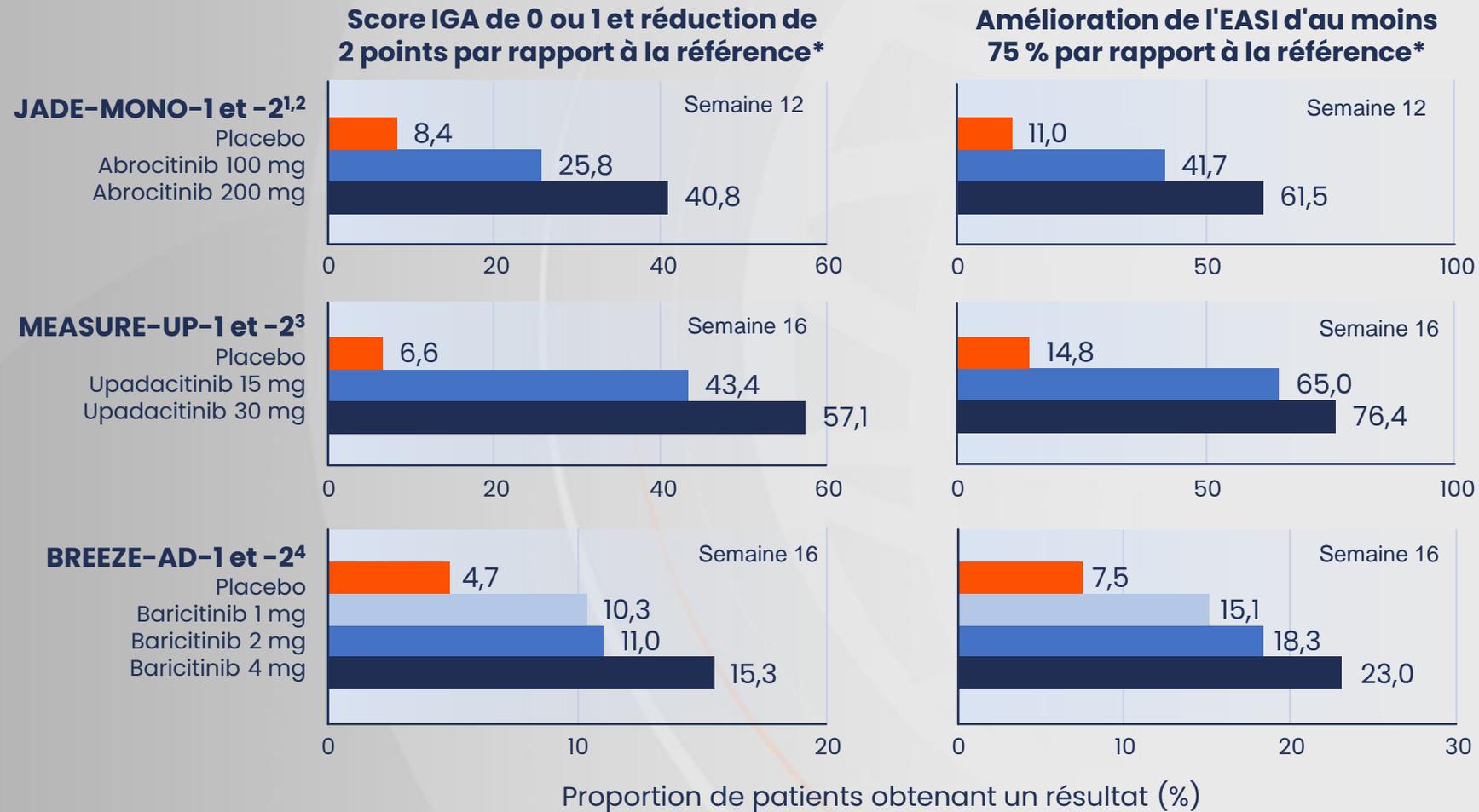
Essais de Phase III de la monothérapie de l'inhibiteur de JAK pour l'AD

Plan d'étude



Essais de Phase III de la monothérapie de l'inhibiteur de JAK pour l'AD

Résultats de l'étude

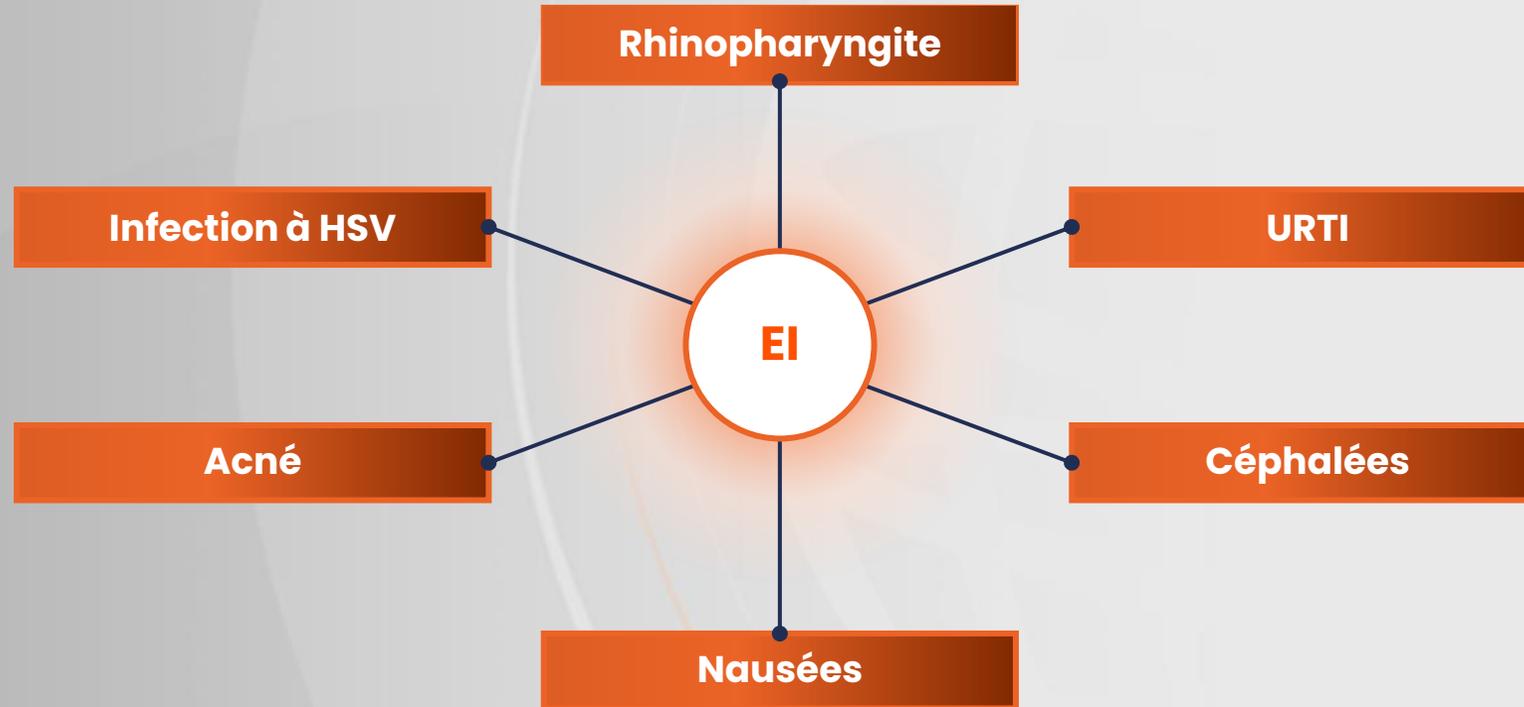


*Les comparaisons inter-essais ne peuvent pas être effectuées.

1. Simpson EL, et al. *Lancet*. 2020;396:255-66 ; 2. Silverberg JI, et al. *JAMA Dermatology*. 2020;156:863-73 ;

3. Guttman-Yassky E, et al. *Lancet*. 2021;397:2151-68 ; 4. Simpson EL, et al. *Br J Dermatol*. 2020;183:242-55.

Inhibiteurs de JAK : EI fréquemment rapportés



EI, effets indésirables ; HSV, virus herpès simplex ; URTI, infection des voies respiratoires supérieures.

1. Simpson EL, et al. *Lancet*. 2020;396:255–66 ; 2. Silverberg JI, et al. *JAMA Dermatology*. 2020;156:863–73 ;

3. Guttman-Yassky E, et al. *Lancet*. 2021;397:2151–68 ; 4. Simpson EL, et al. *Br J Dermatol*. 2020;183:242–55.

Inhibiteurs de JAK : Traitement d'entretien

JADE REGIMEN

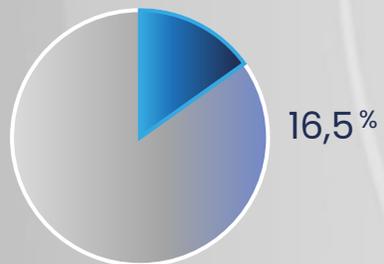
Plan d'étude¹



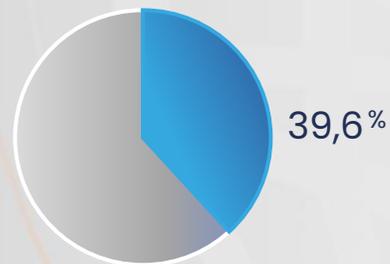
- N=1233
- Adultes et adolescents (12 ans et plus)
- Induction en ouvert par abrocitinib 200 mg pendant 12 semaines
- Les patients ayant répondu à l'induction ont été randomisés 1:1

Proportion de patients souffrant de poussées pendant l'entretien²

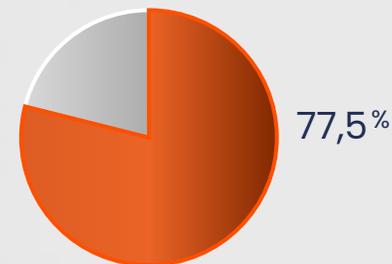
Abrocitinib 200 mg



Abrocitinib 100 mg



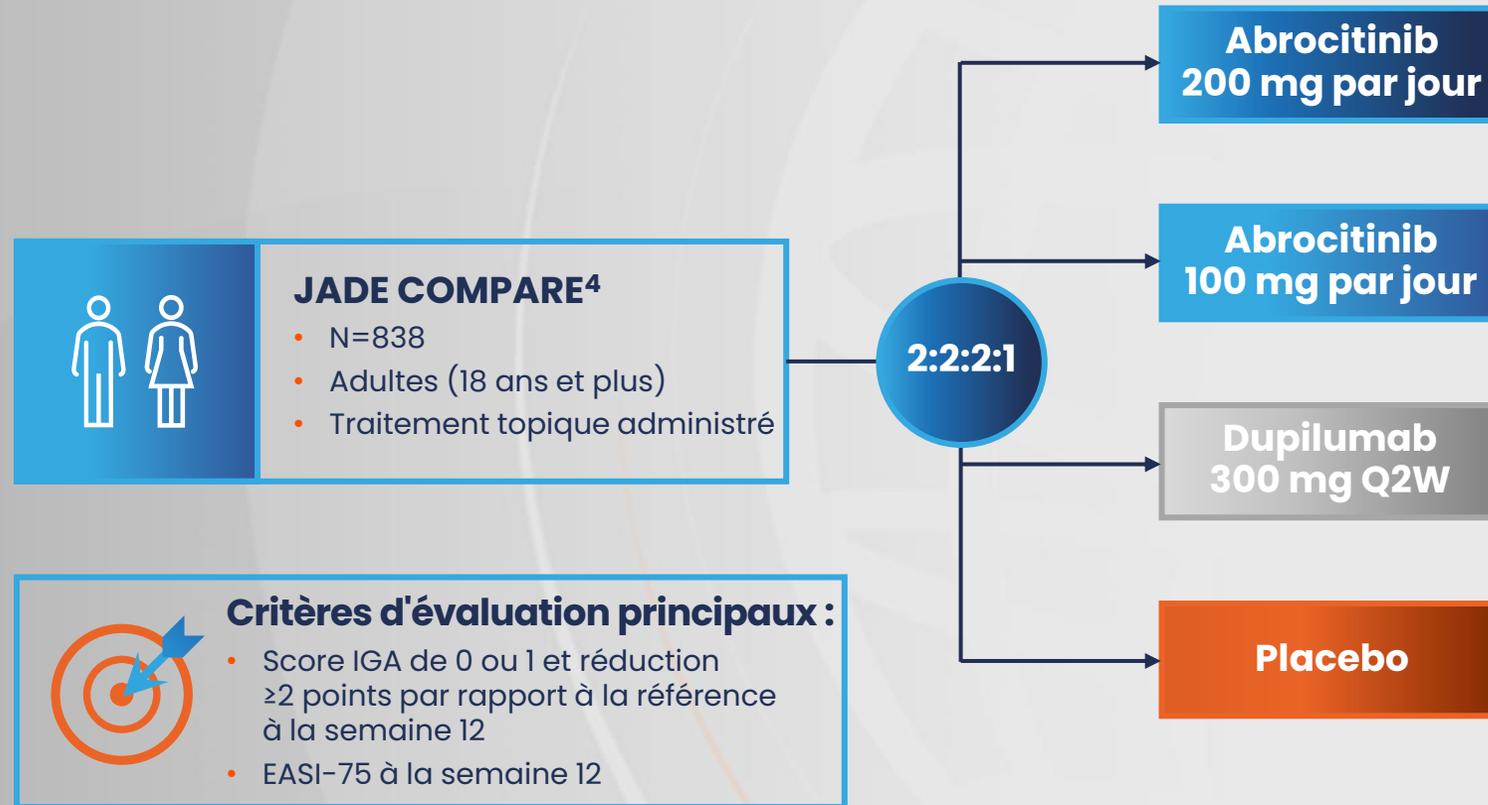
Placebo



Le traitement d'entretien avec abrocitinib a réduit le risque de poussées chez les patients atteints d'AD de manière dose-dépendante²

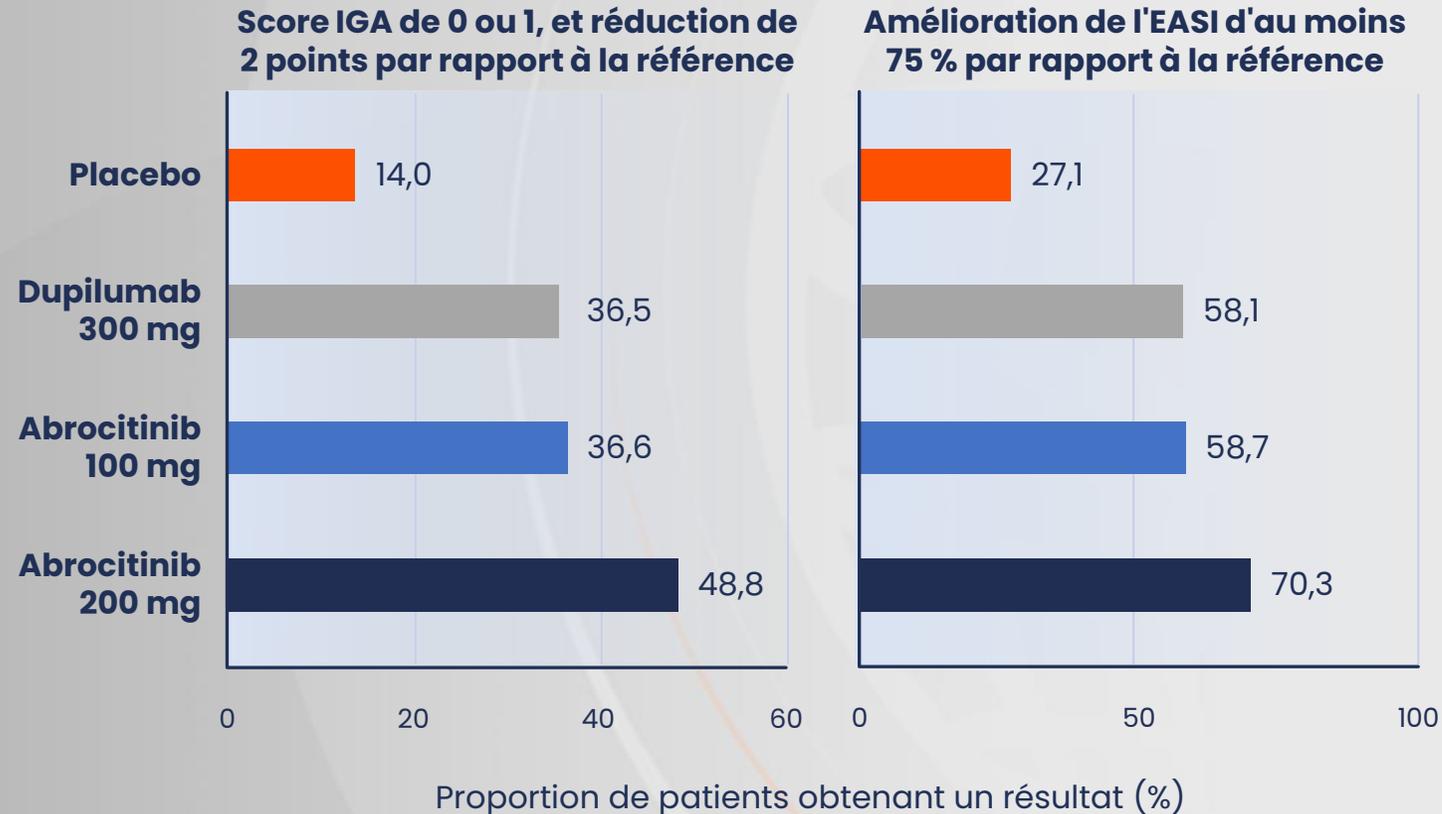
Inhibiteurs de JAK vs. agents biologiques : Abrocitinib vs. dupilumab

JADE COMPARE : Plan d'étude



Inhibiteurs de JAK vs. agents biologiques : Abrocitinib vs. dupilumab

JADE COMPARE : Efficacité



L'avenir du traitement systémique pour l'AD modérée à sévère

Cyclosporine A

Dupilumab

Nouveaux agents biologiques

Inhibiteurs de JAK