



Efficacité et préjudice des thérapies ciblées utilisés pour la prise en charge des maladies inflammatoires à médiation immune

Emilie Sbidian

AP-HP Hôpitaux Universitaires Henri Mondor

UPEC, EpiDermE



Absence de conflit d'intérêt avec l'industrie

Membre du Comité Scientifique Permanent de Dermatologie de l'ANSM

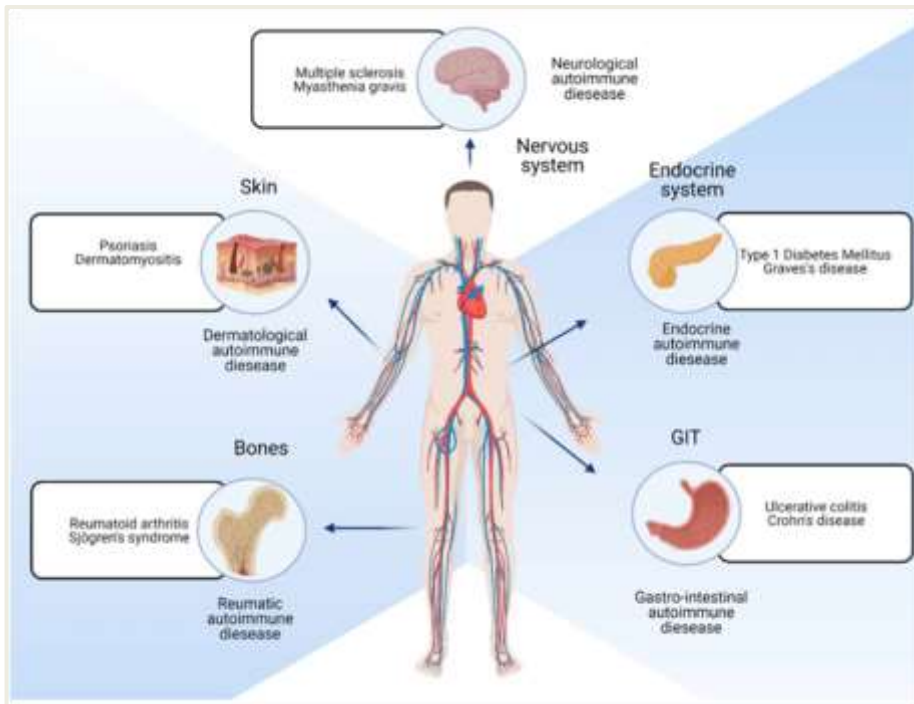
Expertise pour la commission de la transparence de la HAS

Expertise pour le PRAC- JAKi

www.team-epiderme.com

Maladies inflammatoires à médiation immunitaire (IMIDs)

Groupe hétérogène de maladies caractérisées par une inflammation chronique et des atteintes d'organes



- 7 et 10% de la population mondiale.¹
- Classification basée sur l'atteinte de l'organe principal.²
- Risque de **mortalité** augmentée, en lien avec des pathologies cardiovasculaires.³
- **Poids économique** estimé à 3.4 milliards € en 2019 en France.⁴

¹Nat Rev Immunol 2021, <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00603-1>

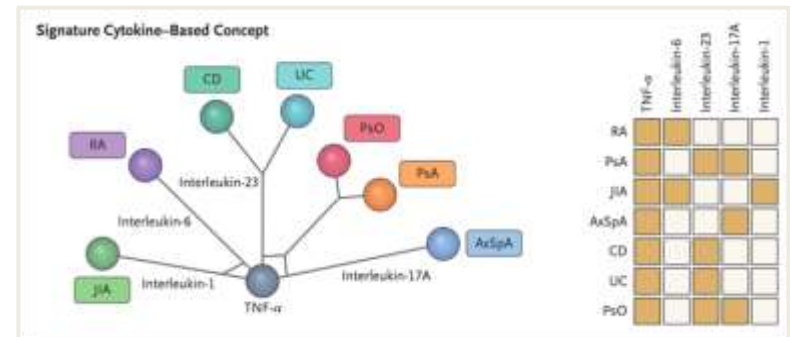
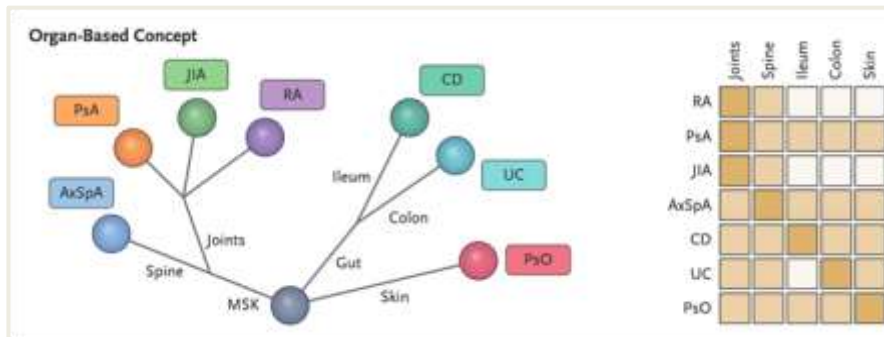
²Front Immunol 2021, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.744396>

³BMJ 2021, <http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2019-316378>

⁴Assurance Maladie : Rapport charges et produits pour 2022

Maladies inflammatoires à médiation immunitaire (IMIDs)

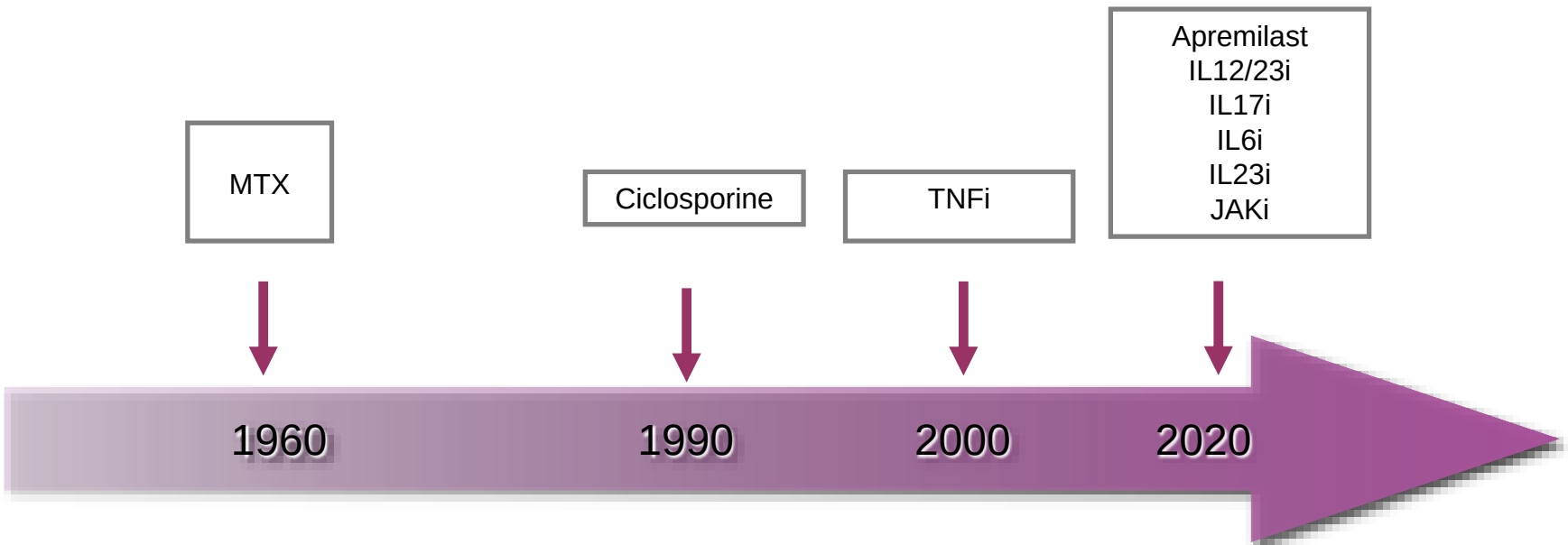
Transition vers une classification moléculaire



- Développement de biomédicament ou de thérapies synthétiques ciblant les voies moléculaires des IMIDs
- Défis communs dans l'évaluation de l'efficacité et des effets indésirables des traitements.

Nat Rev Immunol 21, 680–686 (2021) - <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00603-1>
N Engl J Med 2021; 385:628-639 - <https://doi.org/10.1056/nejmra1909094>

ACCELERATION de la mise à disposition des thérapies ciblées



ACCELERATION de la mise à disposition des thérapies ciblées

Au moins 20 thérapies ciblées + *Biosimilaires*

Biologiques					Synthétiques
TNFi (1998)	IL12/23i (2011)	IL17i (2015)	IL6i (2016)	IL23i (2019)	JAKi (2017)
<i>etanercept</i>	<i>ustekinumab</i>	secukinumab	tocilizumab	guselkumab	tofacitinib
<i>infliximab</i>		ixekizumab	sarilumab	risankizumab	baricitinib
<i>adalimumab</i>		brodalumab		mirikizumab	upadacitinib
Certolizumab		bimekizumab		tildrakizumab	Filgotinib
Golimumab					

- **Remboursement** en France, après l'échec ou la contre-indication d'au moins un traitement systémique non biologique ou d'un AINS
- **Choix laissé au prescripteur**
- Primo-prescription hospitalière, et initialement renouvellement annuel hospitalier
- **Mise à disposition à venir** pour les spécialistes en **activité libérale**

Données des essais cliniques



Efficacité contre placebo

Evaluation au moment de la phase d'induction

Pas de différences de risques d'effets indésirables graves entre bras traité et PBO

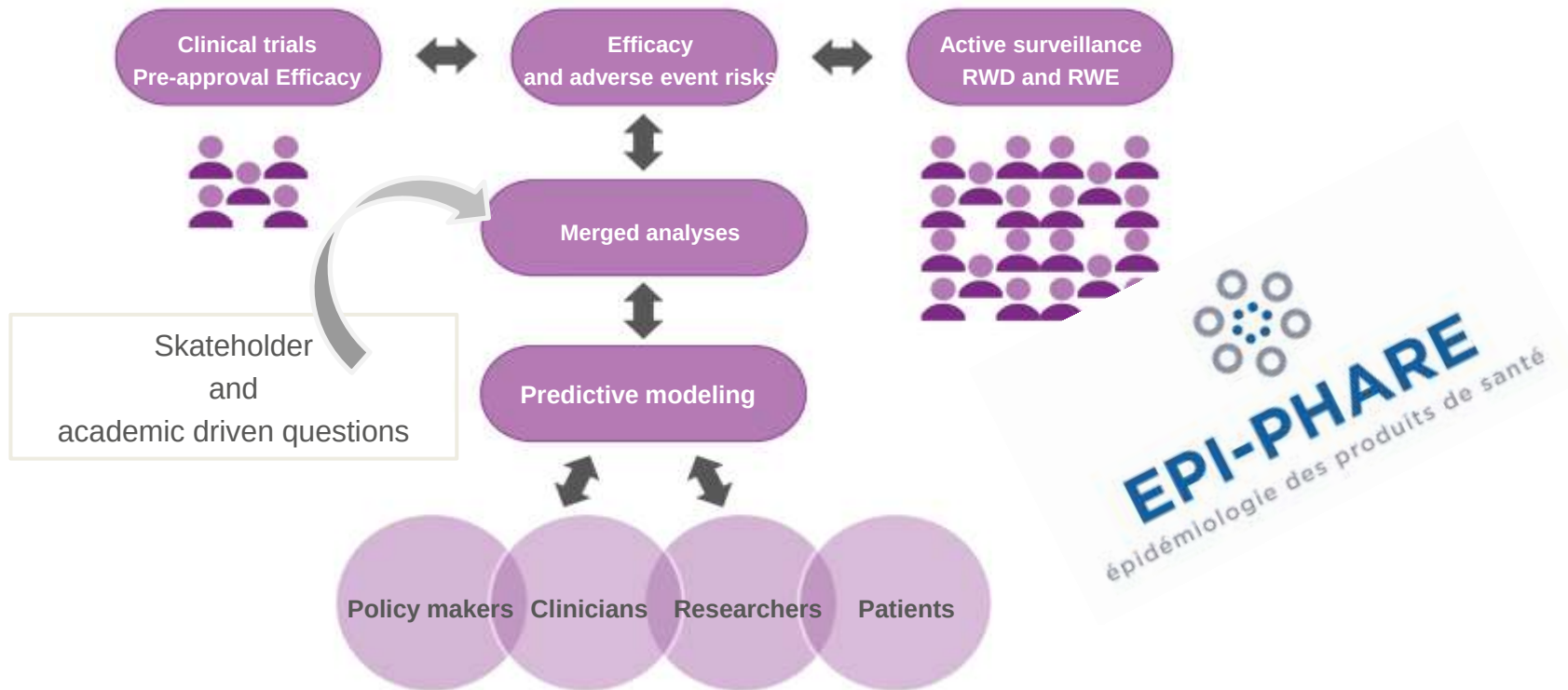
Taille d'effets diffère selon le groupe d'IMIDS

Peu d'essais face-face

Pas d'évaluation à long terme

Population sélectionnée en bonne santé

Evaluation des médicaments



Données du SNDS

- population non sélectionnée et exhaustive
- suivi à long terme
- détection d'évènements indésirables sévères mais rares !

Objectifs de la collaboration EpiPHARE – EpiDermE

Programme de travail depuis 2018

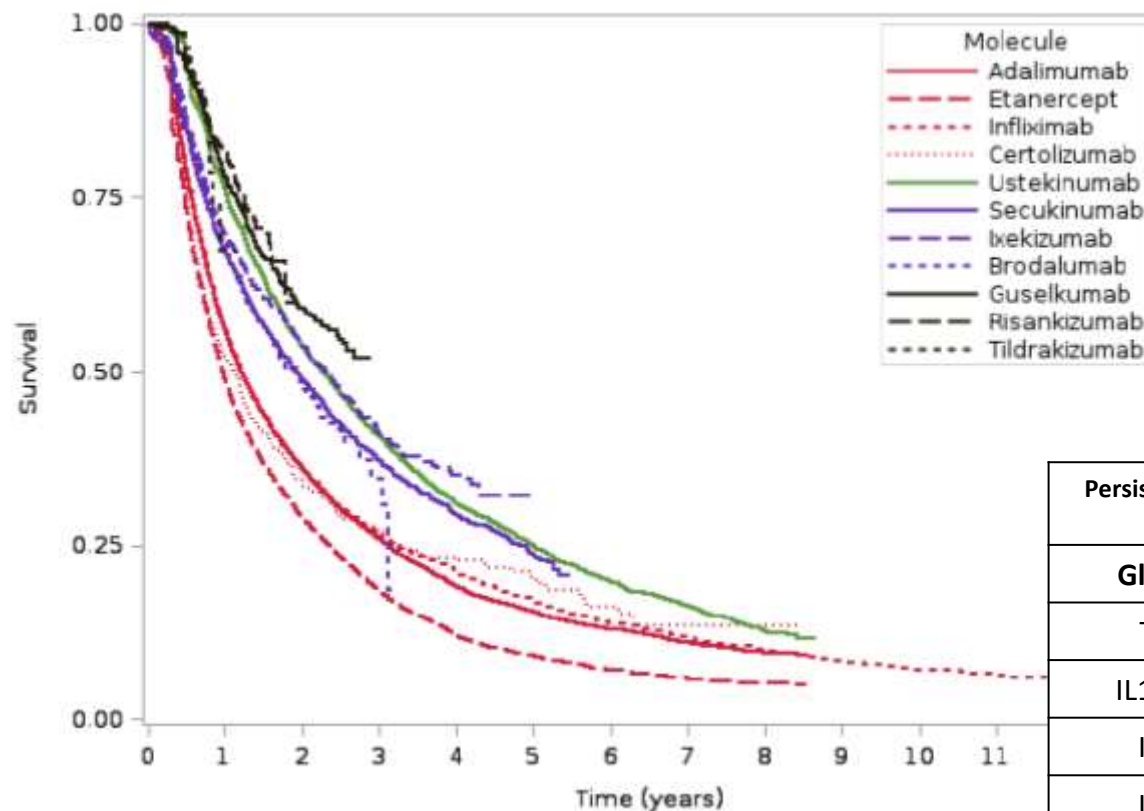
1. Efficacité à long terme des thérapies ciblées, et différences entre les thérapeutiques et/ou les groupes d'IMiDs

2. Evaluer le risque d'évènements indésirables graves selon le type de thérapies ciblées et/ou selon les groupes d'IMiDs

Persistance des thérapies ciblées à long terme

1. Cohorte de patients psoriasiques, nouveaux utilisateurs de biomédicaments

Figure 1. "Kaplan Meier of first-line biologic treatment persistence in psoriasis cohort."



N=42,747

TNFi=26,635

IL12/23i=7,142

IL17i=5,682

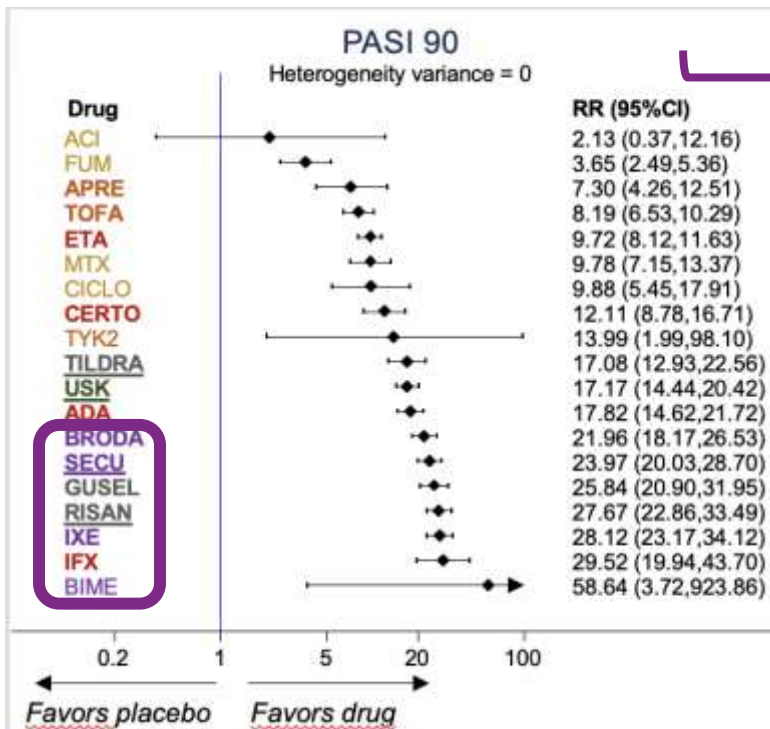
IL23i=3,288

Persistence (%)	1 an	2 ans	3 ans	5 ans	10 ans
Globale	61	40	29	17	7
TNFi	54	34	24	14	6
IL12/23i	76	54	41	25	-
IL17i	68	50	38	24	-
IL23i	79	59	-	-	-

Persistence des thérapies ciblées à long terme

1. Cohorte de patients psoriasiques, nouveaux utilisateurs de biomédicaments

Adalimumab n=14,390	1.16 [1.10 ; 1.23]	0.83 [0.76 ; 0.89]	1.01 [0.86 ; 1.18]	0.63 [0.59 ; 0.67]	0.75 [0.69 ; 0.81]	0.62 [0.54 ; 0.72]	0.68 [0.54 ; 0.86]	0.43 [0.37 ; 0.51]	0.38 [0.29 ; 0.51]	0.34 [0.13 ; 0.89]
Etanercept n=7,607		0.71 [0.66 ; 0.77]	0.87 [0.74 ; 1.02]	0.54 [0.51 ; 0.58]	0.64 [0.59 ; 0.70]	0.54 [0.46 ; 0.62]	0.59 [0.46 ; 0.75]	0.37 [0.32 ; 0.44]	0.33 [0.25 ; 0.44]	0.29 [0.11 ; 0.77]
		Infliximab n=3,372	1.22 [1.03 ; 1.45]	0.77 [0.70 ; 0.84]	0.90 [0.81 ; 1.01]	0.76 [0.65 ; 0.88]	0.83 [0.65 ; 1.06]	0.53 [0.44 ; 0.63]	0.47 [0.35 ; 0.62]	0.41 [0.16 ; 1.08]
			Certolizumab n=726	0.63 [0.53 ; 0.74]	0.74 [0.62 ; 0.88]	0.62 [0.50 ; 0.76]	0.68 [0.51 ; 0.90]	0.43 [0.35 ; 0.54]	0.38 [0.28 ; 0.52]	0.34 [0.13 ; 0.89]
				Ustekinumab n=7,142	1.18 [1.08 ; 1.29]	0.99 [0.85 ; 1.14]	1.08 [0.85 ; 1.37]	0.69 [0.58 ; 0.81]	0.61 [0.46 ; 0.81]	0.54 [0.20 ; 1.41]
					Secukinumab n=3,587	0.84 [0.72 ; 0.97]	0.91 [0.72 ; 1.17]	0.58 [0.49 ; 0.69]	0.52 [0.39 ; 0.69]	0.46 [0.17 ; 1.20]
						Ixekizumab n=1,540	1.09 [0.84 ; 1.43]	0.70 [0.57 ; 0.85]	0.62 [0.45 ; 0.84]	0.54 [0.21 ; 1.44]
							Brodalumab n=555	0.64 [0.48 ; 0.84]	0.56 [0.39 ; 0.81]	0.50 [0.19 ; 1.34]
								Guselkumab n=2,050	0.88 [0.65 ; 1.21]	0.78 [0.29 ; 2.07]
									Risankizumab n=1,046	0.88 [0.33 ; 2.39]
										Tildrakizumab n=192



ersistence. Drugs

istence of one
orrection :

riatic arthritis,
ctive pulmonary
to specialist and
rs, prescription

J Invest Dermatol. 2023 Sep;143(9):1819-1822.e3. doi: 10.1016/j.jid.2023.03.1660
Cochrane Database Syst Rev. 2023 Jul 12;7(7):CD011535. doi: 10.1002/14651858.CD011535.pub6

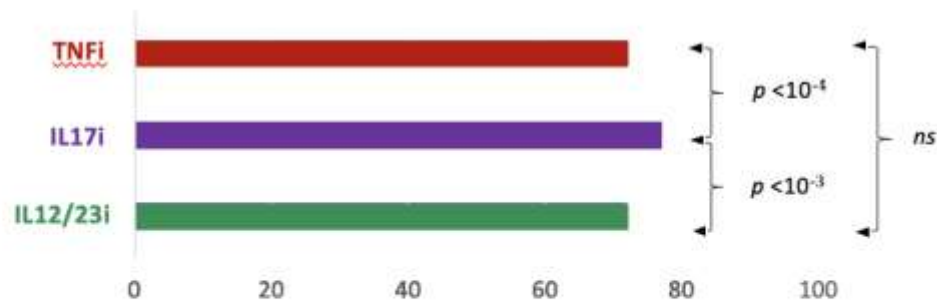
Persistance des thérapies ciblées à long terme

2. Caractéristiques associées à une meilleure persistance

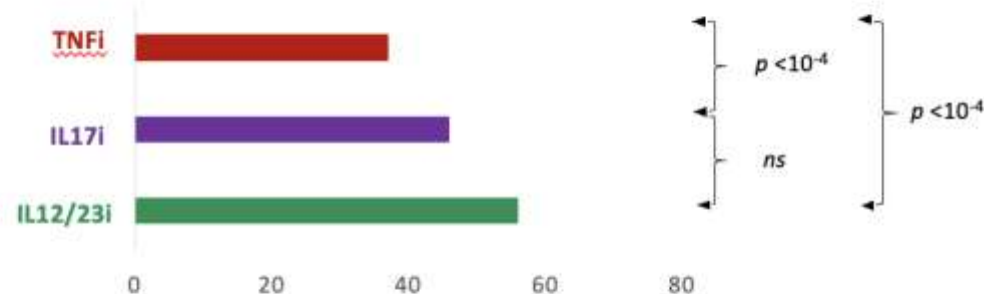
Rhumatisme psoriasique



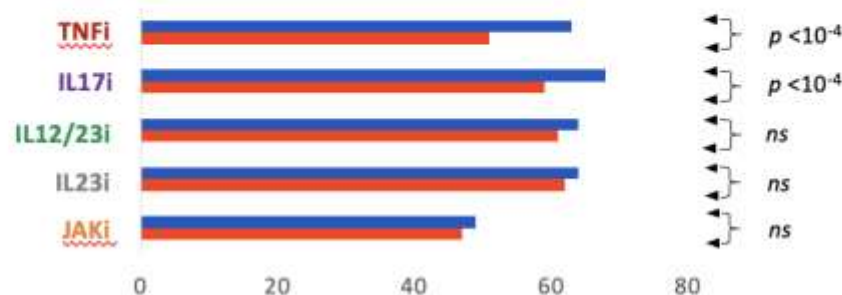
1^{ère} ligne



Deuxième ligne
après arrêt d'un **TNFi**

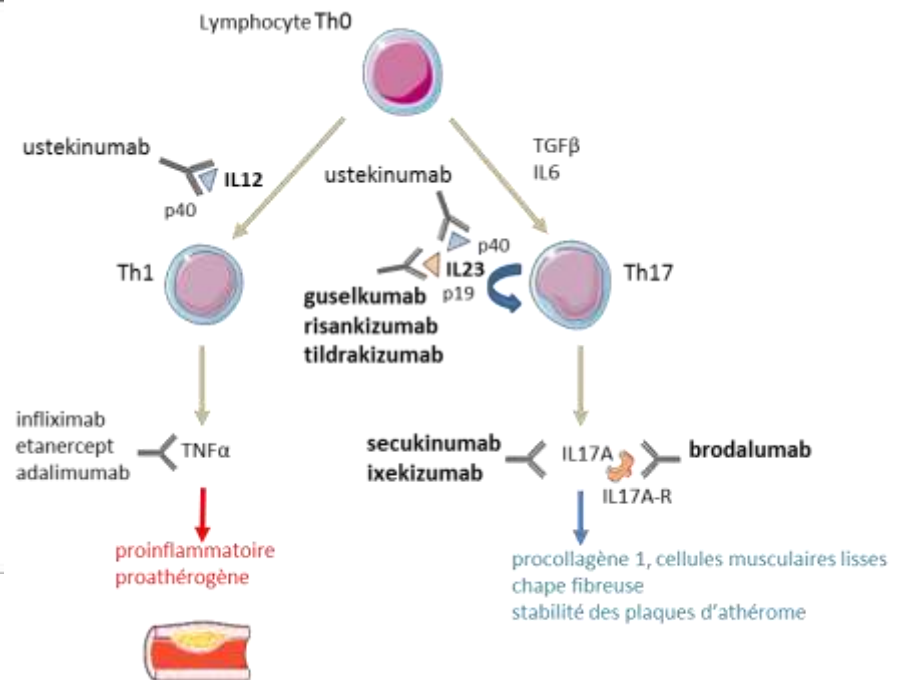
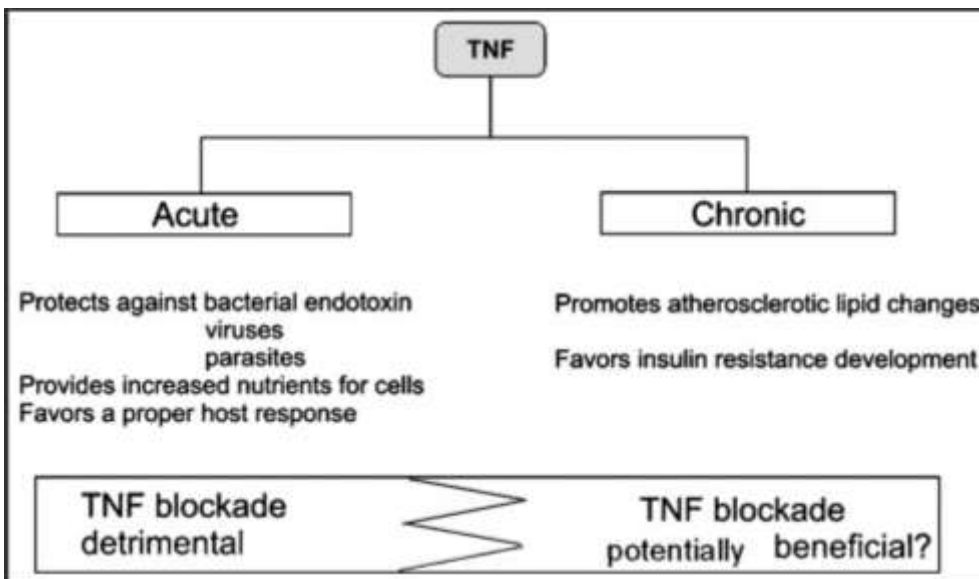


Selon le sexe



Risques à fort impact des nouvelles thérapeutiques ciblées

Effets indésirables attendus en lien avec le mode d'action des molécules



Risques



- Cardio-vasculaires
- Infectieux
- Oncologiques
- Psychiatriques

- Nouvelle IMID
 - Effet classe ?
 - Selon le groupe d'IMIDs ?
- >>> Sévères mais rares!**



Risques infectieux sévères chez 44,239 patients atteints de psoriasis

- Age moyen de 48.4 +/-14 ans
- 52% hommes
- Durée moyenne de la sequence thérapeutique 1.5 +/-1.3 ans

INFECTIONS
ALL: 1,656 (3.7%)



GASTROINTESTINAL: 645 (38.9%)

SKIN & SUBCUTANEOUS TISSUE: 324 (19.6%)

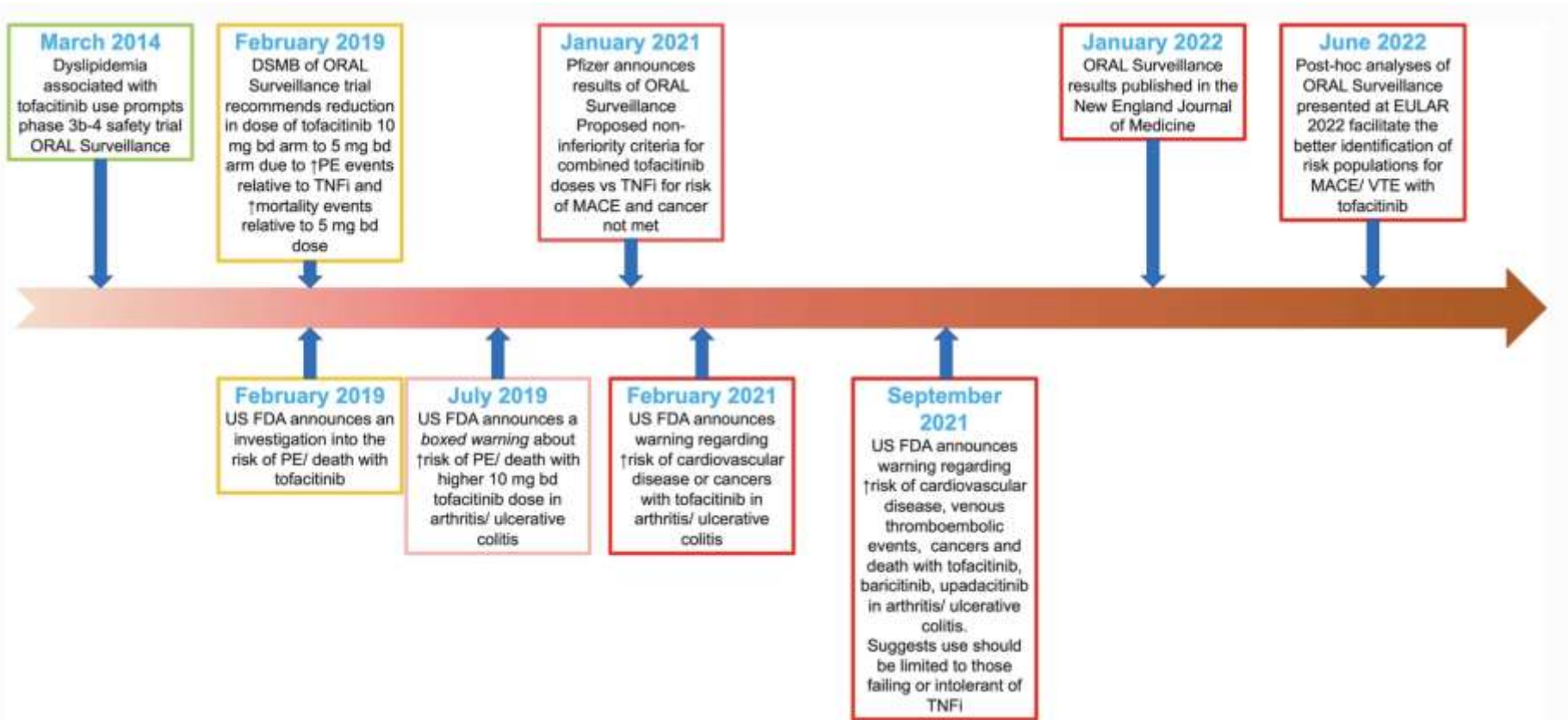
PULMONARY: 245 (14.8%)

URINARY: 157 (9.5%)

	Modèle de Cox brut			Modèle de Cox IPTW		
Exposition (ref: Etanercept)	HR	IC95%	p-valeur	HRp	IC95%	p-valeur
Adalimumab	1.12	0.99–1.27	0.08	1.22	1.07–1.38	<10 ⁻²
Infliximab	1.70	1.42–2.05	<10 ⁻⁴	1.79	1.49–2.16	<10 ⁻⁴
Certolizumab	1.06	0.75–1.50	0.75	1.15	0.83–1.59	0.87
Ustekinumab	0.67	0.56–0.79	<10 ⁻⁴	0.79	0.67–0.94	0.01
Secukinumab	0.87	0.69–1.09	0.23	0.94	0.75–1.18	0.61
Ixekizumab	0.69	0.41–1.16	0.16	0.82	0.50–1.35	0.44
Brodalumab	0.65	0.16–2.60	0.54	0.79	0.21–2.95	0.73
Guselkumab	1.07	0.53–2.16	0.86	1.37	0.70–2.67	0.36
Apremilast	0.83	0.63–1.08	0.16	0.83	0.63–1.10	0.19
Variables dépendantes du temps						
AINS	-	-	-	1.47	1.25–1.73	<10 ⁻⁴
Traitements systémiques non biologiques	-	-	-	0.99	0.87–1.13	0.90
Corticostéroïdes	-	-	-	2.32	1.95–2.76	<10 ⁻⁴

IPTW: Pondération inverse par le score de propension (inverse probability of treatment weighting); AINS: Anti-inflammatoires non stéroïdiens; HR: hazard ratio brut; IC95%: Intervalle de confiance à 95%; HRp: hazard ratio pondéré.

Risques cardiovasculaires et thromboemboliques sous JAKi



Essai contrôlé randomisé ORAL surveillance Non-infériorité



Polyarthrite rhumatoïde

- ✓ FdR cardiovasculaire
- ✓ ≥ 50 ans



Tofacitinib



10 mg x 2



Risque d'embolie
pulmonaire et mortalité



5 mg x 2



5 mg x 2



5 mg x 2



anti-TNF

2014

2019

Risques cardiovasculaires et thromboemboliques sous JAKi

Juillet 2017 – Mai 2021

15,835 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde: 8,481 (JAKi) et 7,354 (adalimumab)

Groupe JAKi : plus âgés (59.3 ans (SD 13.23) vs 55.3 years (SD 13.4)); plus de co-morbidités.

	Evènements cardio-vasculaires majeures (IDM et AVC ischémique)	Evènements thromboemboliques (EP et TVP)
JAKi	54 évènements	75 évènements
Adalimumab	35 évènements	32 évènements
Crude HR	HR 1.2 [0.8-1.9]	HR 1.9 [1.2-2.8]
weighed HR with inverse probability of treatment weighting method	<u>HRw 1.0 [95%CI 0.7-1.5]</u>	<u>HRw 1.1 [95%CI 0.7-1.6]</u>

Risques cardiovasculaires et thromboemboliques sous JAKi

Juillet 2017 – Mai 2021

15,835 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde: 8481 (JAKi) et 7354 (adalimumab)

Groupe JAKi : plus âgés (59.3 ans (SD 13.23) vs 55.3 years (SD 13.4)); plus de comorbidités.



Selon l'anti-JAK: Baricitinib, Tofacitinib



Sous-groupes selon le sexe: masculin, féminin

Sous-groupes ayant au moins un FdR cardiovasculaire



≥ 50 ans



≥ 65 ans

Quelles perspectives ?

1. Efficacité à long terme des thérapies ciblées, et différences entre les thérapeutiques et/ou les groupes d'IMiDs

Améliorer la prise en charge thérapeutique à l'échelle individuelle

Développer des algorithmes de machine-learning en tenant compte des caractéristiques socio-démographiques, des comorbidités et des lignes de traitements antérieurs pour prédire la persistance d'une nouvelle ligne pour un patient donné



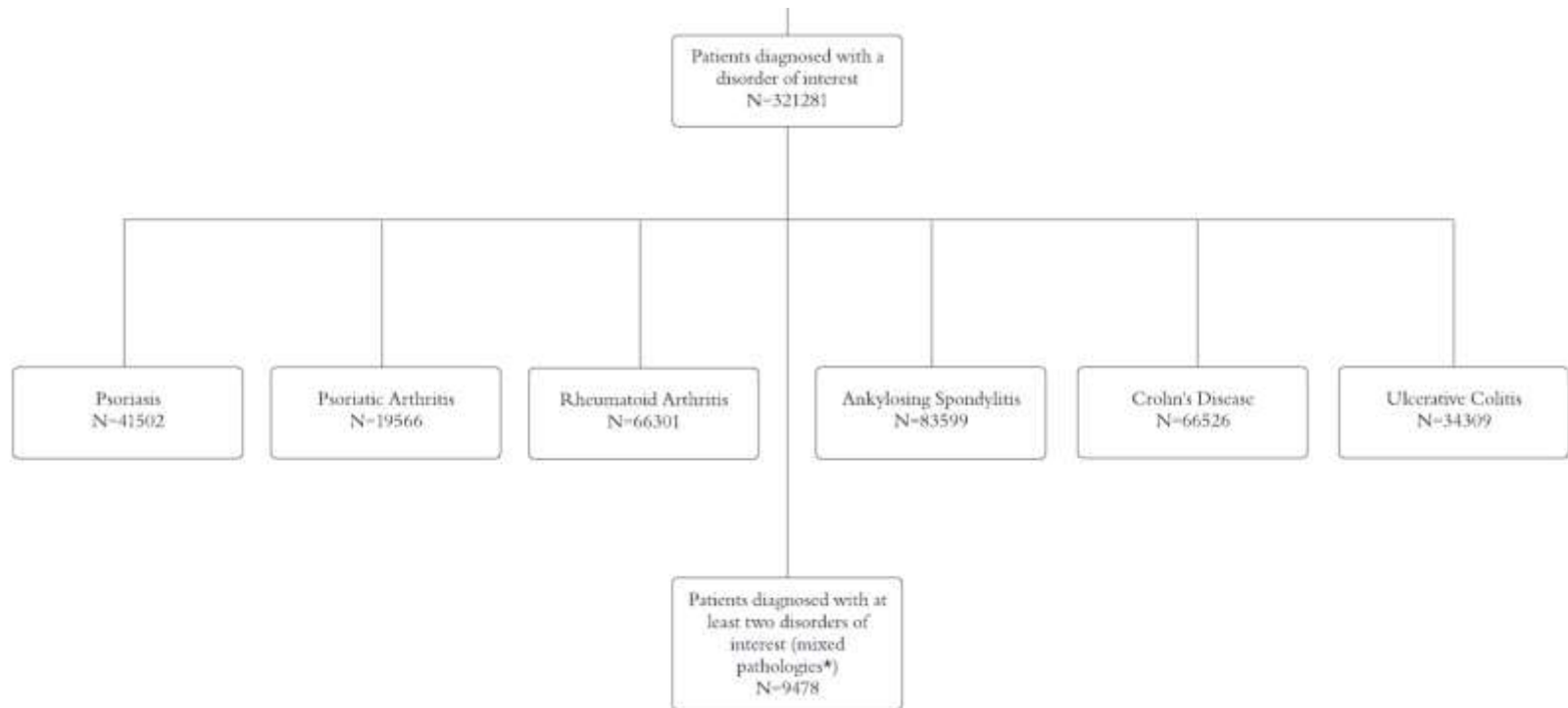
Inria

Léa Hoisnard

Quelles perspectives ?

2. Evaluer le risque d'évènements indésirables graves selon le type de thérapies ciblées et/ou selon les groupes d'IMIDs

Estimer le risque d'effets indésirables d'intérêts dans une population présentant au moins une IMID et estimer le risque selon le groupe d'IMIDs sous-jacent



Mounya Abboud

Quelles perspectives ?

2. Evaluer le risque d'évènements indésirables graves selon le type de thérapies ciblées et/ou selon les groupes d'IMiDs

EMulation of a safety clinical trial in rhEumatoid arthRitis of Janus kinasE iNhibitorS
in real-world population of patiEnts using the French health insurance data

- Comparer le risque d'événements indésirables chez les patients qui initient du tofacitinib et ceux un TNFi en reproduisant l'essai de sécurité ORAL surveillance à partir des données SNDS.
- Comparer le risque chez les patients qui sont ou ne sont pas éligibles



Laetitia Penso



Efficacité et préjudice des thérapies ciblées utilisés pour la prise en charge des maladies inflammatoires à médiation immune

Emilie Sbidian

AP-HP Hôpitaux Universitaires Henri Mondor

UPEC, EpiDermE



Absence de conflit d'intérêt

www.team-epiderme.com

Difficultés annoncées

Algorithmes diagnostiques

- Psoriasis – médicaments topiques traceurs (+ALD/hospit)
- RIC/MICI – ALD/hospit

Biais de sélection

- Choix du comparateur
- New-user design

Biais de confusion

- Ajustement
- Score de propension - IPTW

¹Br J Dermatol. 2019 Jan;180(1):86-93.doi: 10.1111/bjd.16809

Persistence des thérapies ciblées à long terme

2. Comparaison de la persistance des différentes classes thérapeutiques dans 2 cohortes de psoriasis et rhumatisme psoriasique

Cohortes	IL17i vs TNFi				IL12/23i vs TNFi				IL17i vs IL12/23i			
	Non ajusté		Score de propension		Non ajusté		Score de propension		Non ajusté		Score de propension	
	HR _b (IC95%)	p	HR _p (IC95%)	p	HR _b (IC95%)	p	HR _p (IC95%)	p	HR _b (IC95%)	p	HR _p (IC95%)	p
Rhum Pso n = 6,531	0,73 (0,61-0,88)	<10 ⁻³	0,70 (0,58-0,85)	<10 ⁻⁴	0,92 (0,79-1,07)	0,29	1,03 (0,89-1,19)	0,70	0,80 (0,63-1,00)	0,05	0,69 (0,55-0,87)	<10 ⁻³
Psoriasis n = 16,892	0,76 (0,72-0,82)	<10 ⁻⁴	0,78 (0,73-0,83)	<10 ⁻⁴	0,73 (0,69-0,77)	<10 ⁻⁴	0,76 (0,72-0,80)	<10 ⁻⁴	1,05 (0,98-1,14)	0,18	1,02 (0,94-1,10)	0,58

p-value