

À PROPOS DES AUTEURS

Alim R. Devani, MD, FRCPC

Le Dr Devani a effectué sa résidence en dermatologie à l'Université de l'Alberta, obtenant le titre de dermatologue agréé au Canada et aux États-Unis. Le Dr Devani a reçu cinq prix importants; il a rédigé un chapitre de manuel; publié dix manuscrits évalués par des pairs en format imprimé ou électronique; et fait des présentations dans le cadre de nombreuses réunions scientifiques régionales et nationales. Il exerce actuellement au Skin Health and Wellness Centre et à l'Institut de recherche en dermatologie. Le Dr Devani mène également des essais cliniques avec des adultes et des enfants et est le co-créateur de *The Dermatology Philosophy*, ainsi que le co-fondateur et codirecteur du Dermatology Learning Institute, du Dermatology Research Institute et de Dermphi Therapeutics. Il est expert dans les domaines de l'acné, de la dermatite atopique, du psoriasis, du cancer de la peau et du vieillissement. psoriasis, skin cancer, and anti-aging.



Vimal H. Prajapati, MD, FRCPC

Le Dr Prajapati est professeur adjoint d'enseignement clinique à l'Université de Calgary, co-créateur de *The Dermatology Philosophy*, ainsi que co-fondateur et co-directeur du Skin Health & Wellness Centre, du Dermphi Centre, du Dermatology Learning Institute, du Dermatology Research Institute, de Dermphi Therapeutics, and du D&P Commercial Group. En outre, il a lancé plusieurs initiatives de sous-spécialité, notamment des cliniques multidisciplinaires pour la morphee pédiatrique, la sclérodermie pédiatrique et le psoriasis pédiatrique à Calgary, des cliniques de prise en charge rapide pour le psoriasis et de l'eczéma à Calgary, ainsi que des cliniques rurales de proximité pour le psoriasis et l'eczéma à Medicine Hat.



ALGORITHME THÉRAPEUTIQUE POUR LES PATIENTS ATTEINTS DE PSORIASIS EN PLAQUES D'INTENSITÉ MODÉRÉE OU GRAVE : RECENSION FONDÉE SUR DES DONNÉES PROBANTES

Introduction

Le tildrakizumab est un anticorps monoclonal qui se lie de manière spécifique à la sous-unité p19 de l'interleukine-23 (IL-23). Il a été homologué dans plusieurs pays pour le traitement des adultes atteints d'une forme chronique de psoriasis en plaques, d'intensité modérée ou grave. La dose standard est de 100 mg par injection sous-cutanée, aux semaines 0 et 4, puis toutes les 12 semaines par la suite, bien qu'une dose de 200 mg administrée au même intervalle ait été homologuée dans quelques pays^{1,2}.

Le présent article a pour objet de passer en revue les données probantes actuellement disponibles concernant le recours au tildrakizumab pour le traitement des adultes atteints d'une forme chronique de psoriasis en plaques, d'intensité modérée ou grave. L'analyse détaillée se limitera aux études pivots et aux analyses a posteriori.

Études pivots

Dans une étude pivot en phase IIb, le tildrakizumab a été comparé à un placebo³. Cette étude était la troisième partie d'un essai contrôlé à double insu et répartition aléatoire des sujets. Le critère d'évaluation principal était le score PASI 75 à la 16^e semaine, tandis que les principaux critères d'évaluation secondaires comprenaient le score PASI 75 à la 12^e semaine et à la 52^e semaine, le score PASI 90 à la 16^e semaine, le score PGA (amélioration selon l'évaluation globale par le médecin) à la 16^e semaine et à la 52^e semaine, le temps écoulé jusqu'à l'obtention du score PASI 75, et la variation moyenne de la mesure d'évalua-

tion de la qualité de vie (DLQI) à la 16^e semaine. L'innocuité a été évaluée chez tous les participants selon le traitement administré.

En tout, 355 sujets ont été répartis aléatoirement (1:2:2:2:1) pour recevoir un traitement par tildrakizumab, à raison de 5 mg (n = 42), par tildrakizumab, à raison de 2 mg (n = 92), par tildrakizumab, à raison de 100 mg (n = 89), par tildrakizumab, à raison de 200 mg (n = 86) ou un placebo (n = 46)³. À la 16^e semaine, les traitements par tildrakizumab, à raison de 5 mg, de 25 mg, de 100 mg et de 200 mg, se sont avérés plus efficaces qu'un placebo pour obtenir le score PASI 75 (soit respectivement 33 %, 64 %, 66 % et 74 %, comparativement à 4 %; $p \leq 0,001$) et le score PGA 0/1 (soit respectivement 33 %, 58 %, 62 % et 74 %, comparativement à 2 %; $p < 0,001$). Par ailleurs, à la 16^e semaine, les traitements par tildrakizumab, à raison de 5 mg, de 25 mg, de 100 mg et de 200 mg, se sont avérés plus efficaces qu'un placebo pour obtenir le score PASI 90 (soit respectivement 25 %, 39 % et 52 %, comparativement à 2 %; $p < 0,001$). De plus, la proportion de sujets ayant obtenu le score PASI 75 à la 12^e semaine était beaucoup plus élevée ($p \leq 0,001$) chez les patients traités par tildrakizumab, à raison de 5 mg (24 %), à raison de 25 mg (59 %), à raison de 100 mg (61 %) ou à raison de 200 mg (72 %); comparativement à ceux ayant reçu un placebo (4 %). Le temps médian pour obtenir le score PASI 75 chez les sujets traités par tildrakizumab était de 85 jours (25 mg), 84 jours (100 mg) et 57 jours (200 mg). Des améliorations de la mesure d'évaluation

de la qualité de vie (DLQI) ont été observées dans tous les groupes de sujets traités par tildrakizumab, comparativement à ceux ayant reçu un placebo. Plus de 90 % des sujets ayant répondu au traitement qui ont obtenu le score PASI 75 à la 16^e semaine et qui ont poursuivi le traitement par tildrakizumab, à raison de 100 ou de 200 mg, ont conservé le score PASI 75 jusqu'à la 52^e semaine. De plus, 96 % des sujets traités par tildrakizumab, à raison de 100 mg, et 93 % des sujets traités par tildrakizumab, à raison de 200 mg, ont maintenu le score PASI 75 à la 72^e semaine, malgré l'interruption du traitement à la 52^e semaine, alors que seulement 4 % (8/222) des 75 sujets ayant répondu au traitement qui ont obtenu le score PASI 75 à la 52^e semaine ont fait une rechute.

En ce qui concerne l'innocuité, les manifestations indésirables qui ont été observées le plus souvent sont la nasopharyngite et les maux de tête³. La fréquence de manifestations indésirables graves était rare. Un patient traité par tildrakizumab, à raison de 100 mg, est décédé. Cette personne avait des antécédents de consommation abusive d'alcool. La cause du décès n'a pas été déterminée. Les manifestations indésirables présentant un intérêt particulier, comme les infections graves, les tumeurs malignes et les effets cardiaques indésirables majeurs, étaient rares.

Deux études pivots de phase III (reSURFACE 1 et reSURFACE 2) ont comparé le traitement par tildrakizumab à un placebo et à l'étanercept⁴. Ces deux études étaient des essais contrôlés, en double insu, à répartition aléatoire

des sujets en groupes parallèles. Chacune étude comportait trois parties. Dans les études reSURFACE 1 et reSURFACE 2, les paramètres primaires concomitants étaient le score PASI 75 et la réponse PGA (score de 0 ou 1 avec réduction du score de ≥ 2 par rapport au départ) à la 12^e semaine, tandis que les principaux paramètres secondaires comprenaient le score PASI 90, le score PASI 100 et le DLQI 0/1 à la 12^e semaine. Dans l'étude reSURFACE 2, le score PASI 75, la réponse PGA et la mesure DLQI à la 28^e semaine étaient également des paramètres secondaires clés. L'innocuité a été évaluée chez tous les participants selon le traitement administré.

Dans l'étude reSURFACE 1 (n = 772), les sujets ont été répartis aléatoirement (2:2:1) pour recevoir un traitement par tildrakizumab, à raison de 200 mg (n = 308) ou à raison de 100 mg (n = 309), ou un placebo (n = 155)⁴. À la 12^e semaine, les traitements par tildrakizumab, à raison de 200 mg ou de 100 mg, se sont avérés plus efficaces qu'un placebo pour obtenir le score PASI 75 (soit respectivement 62 % et 64 % comparativement à 6 %) le score PASI 100 (soit respectivement 14 % et 14 %, comparativement à 1 %), une réponse selon le score PGA (soit respectivement 59 % et 58 %, comparativement à

7 %) et la mesure DLQI 0/1 (soit respectivement 44 % et 42 %, comparativement à 5 %). Dans l'étude reSURFACE 2 (n = 1090), les sujets ont été répartis aléatoirement (2:2:2:1) pour recevoir un traitement par tildrakizumab, à raison de 200 mg (n = 314) ou à raison de 100 mg (n = 307), un placebo (n = 156) ou un traitement par étanercept, à raison de 50 mg deux fois par semaine (n = 313). À la 12^e semaine, les traitements par tildrakizumab, à raison de 200 mg et de 100 mg, se sont avérés plus efficaces qu'un placebo et l'étanercept pour obtenir le score PASI 75 (soit respectivement 66 % et 61 %, comparativement à 6 % et 48 %; $p \leq 0,001$ pour les deux groupes de sujets traités par tildrakizumab, comparativement au placebo;

$p < 0,0001$, chez le groupe de sujets traités par tildrakizumab, à raison de 200 mg, comparativement à l'étanercept; $p = 0,0010$ et chez le groupe de sujets traités par tildrakizumab, à raison de 100 mg, comparativement à l'étanercept). De plus, le traitement par tildrakizumab, à raison de 200 mg, s'est avéré plus efficace qu'un placebo et l'étanercept en ce qui a trait à la réponse selon le score for PGA (soit respectivement 59 % comparativement à 4 % et à 48 %, $p < 0,0001$ chez les sujets traités par tildrakizumab, à raison de 200 mg, comparativement au placebo; $p = 0,0031$, chez les sujets traités par tildrakizumab, à raison de 200 mg, comparativement à l'étanercept), alors que le traitement par tildrakizumab, à raison de 100 mg, s'est avéré plus efficace qu'un placebo, sans toutefois être significativement différent au traitement par étanercept, quant à la réponse selon le score PGA (soit respectivement 55 %, comparativement à 4 % et à 48 %, $p < 0,0001$ chez les sujets traités par tildrakizumab, à raison de 100 mg, comparativement au

| | Tildrakizumab 200 mg (n = 308) | Tildrakizumab 100 mg (n = 309) | Placebo (n = 154) |
|---|--|--|----------------------|
| PASI 75 | 62 % | 64 % | 6 % |
| % de variation par rapport au placebo (IC à 95 %; valeur p) | 56,6 % (49,6 à 62,8; $p < 0,0001$) | 58,0 % (51,0 à 64,1; $p < 0,0001$) | S.O. |
| PGA « éclaircie » ou « lésion minime » | 59 % | 58 % | 7 % |
| % de variation par rapport au placebo (IC à 95 %; valeur p) | 52,1 % (44,8 à 58,5; $p < 0,0001$) | 50,9 % (43,6 à 57,4; $p < 0,0001$) | S.O. |
| PASI 90 | 35 % | 35 % | 3 % |
| % de variation par rapport au placebo (IC à 95 %; valeur p) | 32,9 % (26,8 à 38,8; $p < 0,0001$) | 32,1 % (25,9 à 38,0; $p < 0,0001$) | S.O. |
| PASI 100 | 14 % | 14 % | 1 % |
| % de variation par rapport au placebo (IC à 95 %; valeur p) | 12,7 % (8,3 à 17,2; $p < 0,0001$) | 12,7 % (8,0 à 17,3; $p < 0,0001$) | S.O. |
| Score DLQI : 0 ou 1 | 44 % | 42 % | 5 % |
| % de variation par rapport au placebo (IC à 95 %; valeur p) | 38,9 % (31,9 à 45,4; $p < 0,0001$) | 36,1 % (26,3 à 42,5; $p < 0,0001$) | S.O. |

L'ensemble du groupe de sujets ayant été analysés est composé de tous les patients assignés de façon aléatoire qui ont reçu au moins une dose du médicament à l'étude. Les variations en % et les IC de 95 % ont été calculés avec la méthode Miettinen-Nurminen et stratifiés en fonction du poids corporel (≤ 90 kg vs > 90 kg) et de l'exposition antérieure à une thérapie biologique contre le psoriasis (oui ou non) avec des poids de taille d'échantillon. Les valeurs de p ont été calculées à l'aide du Cochran-Mantel-Haenszel et stratifiées selon la masse corporelle et l'exposition aux thérapies biologiques; les valeurs de p n'ont pas été rajustées en fonction de la multiplicité. La répartition des sujets qui n'ont pas obtenu une réponse au traitement a été prédéterminée et est indiquée pour toutes les données, à l'exception de l'IQDL, qui sont des données obtenues par observation. PASI = indice d'évaluation de l'étendue et de la gravité du psoriasis; S.A. = sans objet; PGA = évaluation globale par le médecin; DLQI = indice de la qualité de vie en dermatologie.

Figure 1. Paramètres d'efficacité primaires et secondaires à la 12^e semaine dans la 1^{re} partie de l'étude reSURFACE 1 (ensemble complet d'analyses); d'après Reich, et al, 2020

| | Tildrakizumab 200 mg (n = 314) | Tildrakizumab 100 mg (n = 307) | Placebo (n = 156) | Étanercept (n = 313) |
|--|-----------------------------------|-----------------------------------|----------------------|-------------------------|
| PASI 75 | 66 % | 61 % | 6 % | 48 % |
| % de variation par rapport au placebo (IC à 95 %; valeur p) | 59,8 % (52,9 à 65,9; p<0,0001) | 55,5 % (48,3 à 61,8; p<0,0001) | N.D. | N.D. |
| % de variation par rapport au Étanercept (IC à 95 %; valeur p) | 17,4% (9,7 à 24,9; p<0,0001) | 13,1 (5,3 à 20,7; p=0,001) | N.D. | N.D. |
| PGA « éclaircie » ou « lésion minime » | 59 % | 55 % | 4 % | 48 % |
| % de variation par rapport au placebo (IC à 95 %; valeur p) | 54,7 (47,9 à 60,8; p<0,0001) | 50,2 (43,2 à 56,5; p<0,0001) | N.D. | N.D. |
| % de variation par rapport au Étanercept (IC à 95 %; valeur p) | 11,7 (4,0 à 19,3; p=0,0031) | 7,3 (-0,5 à 15,0; p=0,0663) | N.D. | N.D. |
| PASI 90 | 37 % | 39 % | 1 % | 21 % |
| % de variation par rapport au placebo (IC à 95 %; valeur p) | 35,3 % (29,2 à 41,1; p<0,0001) | 37,5 % (31,1 à 43,4; p<0,0001) | N.D. | N.D. |
| % de variation par rapport au Étanercept (IC à 95 %; valeur p) | 15,2 % (8,3 à 22,1; p<0,0001) | 17,4 % (10,3 à 24,4; p<0,0001) | N.D. | N.D. |
| PASI 100 | 12 % | 12 % | 0 | 5 % |
| % de variation par rapport au placebo (IC à 95 %; valeur p) | 11,7 % (7,8 à 16,0; p<0,0001) | 12,4 % (8,5 à 16,6; p<0,0001) | N.D. | N.D. |
| % de variation par rapport au Étanercept (IC à 95 %; valeur p) | 7,0 % (2,8 à 11,6; p=0,0014) | 7,6 % (3,3 à 12,3; p=0,0006) | N.D. | N.D. |
| DLQI | 47 % | 40 % | 8 % | 36 % |
| % de variation par rapport au placebo (IC à 95 %; valeur p) | 39,3 % (31,8 à 46,1; p<0,0001) | 32,1 % (24,5 à 39,1; p<0,0001) | N.D. | N.D. |
| % de variation par rapport au Étanercept (IC à 95 %; valeur p) | 11,9 % (4,1 à 19,5; p=0,0029) | 4,8 % (-2,9 à 12,5; p=0,2206) | N.D. | N.D. |

L'ensemble du groupe de sujets ayant été analysés est composé de tous les patients assignés de façon aléatoire qui ont reçu au moins une dose du médicament à l'étude. Les variations en % et les IC de 95 % ont été calculés avec la méthode Miettinen-Nurminen et stratifiés en fonction du poids corporel (≤ 90 kg vs > 90 kg) et de l'exposition antérieure à une thérapie biologique contre le psoriasis (oui ou non) avec des poids de taille d'échantillon. Les valeurs de p ont été calculées à l'aide du Cochran-Mantel-Haenszel et stratifiées selon la masse corporelle et l'exposition aux thérapies biologiques; les valeurs de p n'ont pas été rajustées en fonction de la multiplicité. La répartition des sujets qui n'ont pas obtenu une réponse au traitement a été prédéterminée et est indiquée pour toutes les données, à l'exception de l'IQDL, pour lequel les données obtenues par observation sont indiquées. PASI = indice d'évaluation de l'étendue et de la gravité du psoriasis; S.A. = sans objet; PGA = évaluation globale par le médecin; DLQI = indice de la qualité de vie en dermatologie.

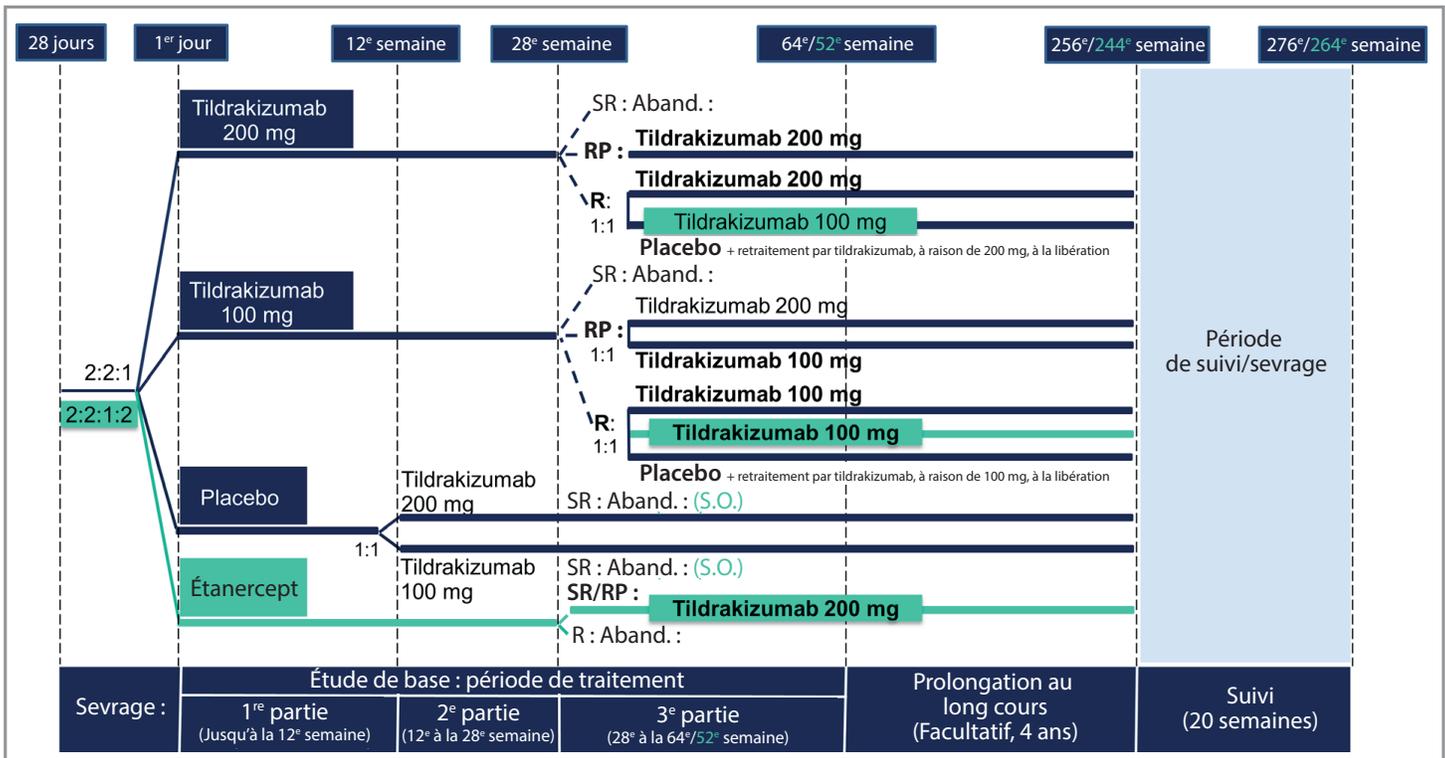
Figure 2. Paramètres d'efficacité primaires et secondaires à la 12^e semaine dans la 1^{re} partie de l'étude reSURFACE 2 (ensemble complet d'analyses); d'après Reich, et al, 2020

placebo; p = 0,0663 chez les sujets traités par tildrakizumab, à raison de 100 mg, comparativement au traitement par étanercept). Dans les deux études, une proportion plus élevée de sujets ayant reçu les deux doses de tildrakizumab ont obtenu les scores PASI 75, PASI 90 et PASI 100, ainsi qu'une réponse selon le score PGA et la mesure DLQI 0/1, à la 28^e semaine, comparativement à la 12^e semaine. De plus, une amélioration a été observée à la 12^e semaine et à

la 28^e semaine chez les sujets qui recevaient un placebo au départ, mais qui ont été répartis aléatoirement par la suite pour recevoir l'une ou l'autre des doses de tildrakizumab. Par ailleurs, ces sujets présentaient une réponse similaire à celle observée chez les sujets qui avaient reçu l'une ou l'autre des doses de tildrakizumab dès le départ (**Figures 1 et 2**).

En ce qui concerne l'innocuité, la manifestation indésirable ob-

servé le plus couramment dans les études reSURFACE 1 et reSURFACE 2 est la nasopharyngite⁴. La fréquence des manifestations indésirables graves était faible et similaire d'un groupe de sujets à l'autre. Un participant à l'étude reSURFACE 2 qui était traité par tildrakizumab, à raison de 100 mg, est décédé. Cette personne était atteinte de cardiomyopathie alcoolique éthylique et de stéatohépatite. La cause du décès n'a pas été déterminée. En ce qui a



Modélisation intégrée des essais reSURFACE 1 et reSURFACE 2. Les variations de modélisation entre les essais reSURFACE 2 et reSURFACE 1 sont indiquées en turquoise. Les groupes qui présentent un intérêt pour les analyses d'efficacité sont indiqués en gras. Aband. : abandon; RP : réponse partielle (résorption de la surface touchée par le psoriasis et de l'indice PASI d'évaluation de la gravité (≥ 50 < 75); R : réponse (PASI ≥ 75); S.O. : sans objet; SR : sans réponse [PASI < 50 < 50]; d'après Reich, et al., 2020

trait aux manifestations indésirables présentant un intérêt particulier, comme les infections graves, les tumeurs malignes et les effets cardiaques indésirables majeurs, aucune différence significative n'a été observée d'un groupe de sujets à l'autre.

Les phases de prolongation au long cours des études pivots de phase III (reSURFACE 1 and reSURFACE 2) ont évalué l'efficacité et l'innocuité des deux doses de tildrakizumab à la 148^e semaine⁵. L'efficacité a été évaluée à la 28^e semaine chez les sujets traités par tildrakizumab, à raison de 200 mg ou de 100 mg) qui avaient obtenu une réponse (PASI ≥ 75) ou une réponse partielle (PASI = 50 à < 75). Les sujets qui avaient obtenu une réponse ont par la suite continué à recevoir la dose de tildrakizumab qu'ils recevaient déjà (toutes les 12 semaines), alors que ceux qui avaient obtenu une réponse partielle ont continué de recevoir la dose de 200 mg, alors que la dose de ceux qui recevaient la dose de 100 mg au départ a

été augmentée graduellement à 200 mg. L'efficacité a également été évaluée à la 28^e semaine chez les sujets traités par étanercept, à raison de 50 mg, qui avaient obtenu une réponse partielle ou n'avaient obtenu aucune réponse (PASI < 50) et qui ont été permutés par la suite (après une période de sevrage de 4 semaines) au traitement par tildrakizumab, à raison de 200 mg (à la 32^e et à la 36^e semaine, puis toutes les 12 semaines par la suite). L'innocuité a été évaluée chez tous les participants selon le traitement administré.

En utilisant la méthode NRI (répartition des sujets qui n'ont obtenu aucune réponse) pour tenir compte des données d'efficacité manquantes, les réponses aux scores PASI 75, PASI 90 et PASI 100 à la 148^e semaine sont les suivantes : soit respectivement 80 %, 60 % et 33 % des sujets traités par tildrakizumab, à raison de 200 mg; qui ont obtenu une réponse au traitement, 73 %, 54 %, et 29 %,

sujets traités par tildrakizumab, à raison de 100 mg; qui ont obtenu une réponse au traitement; 47 %, 28 % et 13 % des sujets traités par tildrakizumab, à raison de 200 mg; qui ont obtenu une réponse partielle au traitement; 33 %, 25 %, et 10 %, des sujets traités par tildrakizumab, à raison de 100 mg; des sujets qui ont obtenu une réponse partielle au traitement et 67%, 44 et 15% des sujets traités par étanercept, à raison de 50 mg, qui ont obtenu une réponse partielle ou qui n'ont pas répondu au traitement⁵. En ce qui concerne l'innocuité, les taux d'abandon en raison d'un effet indésirable ou d'effets indésirables graves ajustés en fonction de l'exposition, comme les infections graves, les tumeurs malignes et les effets cardiaques indésirables majeurs, étaient faibles et comparables dans tous les groupes de sujets ayant reçu les traitements à l'étude, bien qu'une tendance plus forte ait été observée chez les sujets traités par étanercept, à raison de 50 mg. Au total, neuf décès

sont survenus au cours des 148 semaines de l'étude, mais aucun n'a été jugé lié au médicament par les chercheurs.

Analyses a posteriori

Une analyse a posteriori des données sur l'efficacité provenant des études combinées des phases II et III (n = 2081) a révélé que le tildrakizumab, à raison de 200 mg (n = 708) et de 100 mg (n = 705) s'est avéré plus efficace qu'un placebo (n = 355) à la 12^e semaine ($p < 0,0001$) pour obtenir un score PASI 75 (soit respectivement 65 % et 62 %, comparativement à 6 %), un score PASI 90 (soit respectivement 37 % et 36 %, comparativement à 2 %), un score PASI 100 (soit respectivement 13 % et 13 %, comparativement à 1 %) et une réponse selon le score PGA 0/1 (soit respectivement 60 % et 57 %, comparativement à 6 %)⁶. La réponse au traitement par tildrakizumab, à raison de 200 mg (n = 581) et de 100 mg (n = 575), s'est intensifiée de la 12^e à la 28^e semaine quant à l'obtention du score PASI 75 (soit respectivement 8 % et 77 %), du score PASI 90 (soit respectivement 58 % et 54 %), du score PASI 100 (soit respectivement 29 % et 23 %) et la réponse selon le score PGA 0/1 (soit respectivement 70 % et 66 %). Le même ouvrage dévoile également les résultats d'analyses additionnelles par sous-groupes⁶. L'efficacité du traitement par tildrakizumab à la 12^e semaine était plus grande chez les sujets dont le poids de référence était plus faible que chez ceux dont le poids de référence était plus élevé. De plus, la réponse au traitement par tildrakizumab était numériquement plus élevée à la 12^e semaine avec une dose de 200 mg, comparativement à une dose de 100 mg, chez les sujets ayant un poids de référence plus élevé. La différence dans la proportion de sujets ayant obtenu un score PASI 75, un score PASI 90, un score PASI 100 et une réponse selon le score PGA 0/1 à la 12^e semaine avec l'une ou l'autre des doses de tildrakizumab était significative par rapport aux

sujets ayant reçu un placebo pour tous les seuils de poids à l'étude. L'efficacité du tildrakizumab était également numériquement supérieure chez les sujets n'ayant jamais reçu auparavant un traitement par produits biologiques comparativement aux sujets ayant déjà reçu un traitement par produits biologiques. La différence n'était toutefois pas significative d'un point de vue statistique. Bien que l'obtention du score PASI 75 était semblable avec l'une ou l'autre des doses de tildrakizumab, par rapport au placebo, dans les deux groupes de sujets, comparativement à celles observées chez les sujets ayant déjà reçu des produits biologiques, l'obtention des scores PASI 90, PASI 100 et d'une réponse selon le score PGA 0/1 était généralement plus élevée chez les sujets qui n'avaient jamais reçu un traitement par produits biologiques auparavant – sauf que l'obtention du score PASI 100 était semblable chez les sujets ayant reçu une dose de 200 mg sans égard à l'exposition antérieure à des produits biologiques. Enfin, le score PASI, la réponse selon le score PGA et l'IMC au départ ne se sont pas révélés être des facteurs prédictifs de l'obtention d'un score PASI 90 à la 12^e et à la 28^e semaine chez les sujets traités par tildrakizumab, tandis que l'obtention d'un score PASI ≥ 50 à la 8^e semaine chez les sujets traités par tildrakizumab était un facteur prédictif de l'obtention d'un score PASI ≥ 90 à la 12^e et à la 28^e semaine.

Une autre analyse a posteriori des études en phase III a évalué l'impact du poids corporel sur l'efficacité du traitement par tildrakizumab⁷. Les données ont été stratifiées par déciles pondéraux. À la 12^e semaine, une légère amélioration du pourcentage médian selon le score PASI a été observée dans les déciles de faible poids : 87,4 %, 86,6 %, 83,6 %, 88,9 %, 81,5 %, 84,3 %, 83,1 %, 78,0 %, 76,7 % et 77,5 % (du décile inférieur au décile supérieur). À la 28^e semaine, ces différences étaient toutefois nettement moins marquées :

91,6 %, 91,9 %, 92,6 %, 90,4 %, 91,1 %, 90,6 %, 91,2 %, 87,7 %, 87,0 % et 86,0 % (du décile inférieur au décile supérieur). La réponse au traitement s'est ensuite maintenue dans tous les déciles pondéraux par la suite : 100 %, 96,9 %, 96,9 %, 96,6 %, 96,6 %, 97,2 %, 95,3 %, 93,4 %, 93,5 % et 90,8 % (du décile inférieur au décile supérieur).

Une analyse a posteriori des données sur l'efficacité provenant des études en phase III (n = 1862), a étudié différents scénarios thérapeutiques, comme le maintien à long terme de la dose de tildrakizumab, l'interruption ou la réinstauration du traitement par tildrakizumab, l'ajustement de la dose de tildrakizumab et le passage de l'éta nercept au tildrakizumab⁸. Pour les sujets qui avaient obtenu une réponse partielle à la 28^e semaine (PASI ≥ 50 à < 75) et qui avaient toujours reçu la même dose de tildrakizumab, soit 100 mg ou 200 mg, du début à la fin de l'étude, le maintien de l'administration au long cours a permis à une plus grande proportion de sujets de répondre au traitement (PASI ≥ 75) au fil du temps. En outre, parmi les sujets qui ont fait une rechute après le retrait du traitement par tildrakizumab, à raison de 100 mg ou de 200 mg (défini comme une réduction de 50 % de la réponse maximale selon le score PASI), la réinstauration du traitement a permis à 86 % (tildrakizumab 100 mg) et 83 % (tildrakizumab 200 mg) des sujets d'obtenir le score PASI 75 à la 64^e semaine, généralement dans les 12 semaines suivant la réinstauration du traitement. De plus, la réponse PASI 75 associée au traitement par tildrakizumab s'est intensifiée chez les sujets qui avaient obtenu une réponse partielle à la 28^e semaine, lorsque la dose a été ajustée par la suite de 100 mg à 200 mg. Cette réponse est toutefois restée la même chez les sujets qui avaient répondu au traitement à la 28^e semaine, lorsque la dose a été ajustée par la suite de 200 mg à 100 mg. Enfin,

dans le cas des sujets traités par étanercept au départ, à raison de 50 mg, qui ont été classés comme ayant obtenu une réponse partielle ou aucune réponse (PASI < 50) à la 28^e semaine, le passage au traitement par tildrakizumab, à raison de 200 mg, a permis à une plus grande proportion de sujets de répondre au traitement (PASI ≥ 75) au fil du temps. Dans les quatre scénarios thérapeutiques ci-dessus, les réponses PASI 90, PASI 100 et PGA 0/1 concordaient généralement avec les résultats PASI 75.

Dans une autre analyse a posteriori des données d'efficacité obtenues dans le cadre des études pivots en phase III, les distributions des scores PASI au niveau des patients ont été utilisées pour étudier comment l'activité de la maladie variait dans le groupe de sujets à l'étude avant et après le traitement par tildrakizumab, à raison de 100 mg, (n = 616) et par placebo (n = 309)⁹. Le score PASI médian au départ était 17,9 chez les sujets traités par tildrakizumab, à raison de 100 mg.

À la 12^e semaine, le score PASI médian était 2,9, avec un taux de réponse dichotomique PASI 90 de 37 %, tandis que 64 %, 51 % et 23 % ont respectivement obtenu un score PASI absolu < 5,0, < 3,0 et < 1,0. À la 28^e semaine, le score PASI médian était 1,7, avec un taux de réponse dichotomique PASI 90 de 52 %, tandis que 75 %, 63 % et 38 % ont respectivement obtenu un score PASI absolu < 5,0, < 3,0 et < 1,0. Les scores DLQI et PASI ont été corrélés jusqu'à la 28^e semaine (r = 0,51, p ≤ 0,0001). Cette étude a montré que l'évolution de l'activité de la maladie après le traitement était anticipée de manière plus fiable par les scores PASI absolus par rapport au pourcentage d'amélioration PASI, ce qui peut expliquer en partie les disparités entre l'efficacité observée dans le cadre des essais cliniques et l'efficacité réelle.

Plusieurs autres analyses a posteriori ont été réalisées. Celles-ci ont révélé que le traitement par le tildrakizumab entraînait une réduction rapide et progressive de l'atteinte au cuir chevelu, au visage et au cou, comme en témoigne la diminution des scores PASI¹⁰; la présence d'un syndrome métabolique préexistant n'a pas altéré l'efficacité, l'innocuité ou la survie au traitement par tildrakizumab¹¹; le traitement par tildrakizumab a été bien toléré avec de faibles taux de manifestations indésirables graves, d'interruption du traitement due à une manifestation indésirable et de manifestations indésirables présentant un intérêt particulier¹². Le traitement par tildrakizumab n'a pas été associé à un risque supplémentaire de candidose¹², de maladie inflammatoire de l'intestin^{12,13}, d'effets cardiaques indésirables majeurs,^{12,14} de tumeur maligne¹² ou de suicide¹². Les réactions au point d'injection associée au traitement par tildrakizumab ont été peu fréquentes (tildrakizumab, 200 mg : 4 %; tildrakizumab, 100 mg : 3 %) ¹²; l'exposition au tildrakizumab n'a pas été associée à de nouveaux facteurs de risque concernant l'augmentation des taux d'avortements spontanés ou de malformations/anomalies congénitales¹⁵.

Conclusion

Le traitement par tildrakizumab combine une efficacité soutenue, une posologie pratique et un profil d'innocuité favorable. Une amélioration de la qualité de vie a également été observée. Des données d'essais cliniques solides appuient l'utilisation de cet inhibiteur de l'IL-23 pour le traitement des patients adultes atteints de psoriasis en plaques, d'intensité modérée ou grave.

References:

1. Tildrakizumab (Ilumya) Product Monograph. EMA.
2. Papp K, Thaci D, Reich K, et al. Tildrakizumab (MK-3222), an anti-interleukin-23p19 monoclonal antibody, improves psoriasis in a phase IIb randomized placebo-controlled trial. *Br J Dermatol.* 2015;173(4):930-939.
3. Reich K, Papp KA, Blauvelt A, et al. Tildrakizumab versus placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): results from two randomised controlled, phase 3 trials. *Lancet.* 2017;390(10091):276-288.
4. Reich K, Warren RB, Iversen L, et al. Long-term efficacy and safety of tildrakizumab for moderate-to-severe psoriasis: pooled analyses of two randomized phase III clinical trials (reSURFACE 1 and reSURFACE 2) through 148 weeks. *Br J Dermatol.* 2020;182(3):605-617.
5. Papp KA, Reich K, Blauvelt A, et al. Efficacy of tildrakizumab for moderate-to-severe plaque psoriasis: pooled analysis of three randomized controlled trials at weeks 12 and 28. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(6):1098-1106.
6. Menter A, Draelos Z, Heim J, Parno J, Mendelsohn A, Rozzo S, Griffiths C. Impact of Body Weight on Efficacy of Tildrakizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/impact-of-body-weight-on-efficacy-of-tildrakizumab-in-moderate-to-severe-plaque-psoriasis/>. Consulté le 12 septembre 2020.
7. Kimball AB, Papp KA, Reich K, et al. Efficacy and safety of tildrakizumab for plaque psoriasis with continuous dosing, treatment interruption, dose adjustments and switching from etanercept: results from phase III studies. *Br J Dermatol.* 2020;182(6):1359-1368.
8. Gordon KB, Reich K, Crowley JJ, et al. Disease activity and treatment efficacy using patient-level Psoriasis Area and Severity Index scores from tildrakizumab phase 3 clinical trials. *J Dermatol Treat.* 2020; en ligne avant impression.
9. Menter MA, Murakawa GJ, Glover H, et al. Clearance of head and neck involvement in plaque psoriasis with tildrakizumab treatment in the phase 3 reSURFACE 1 study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; en ligne avant impression.
10. Lebowitz MG, Leonardi CL, Mehta NN, et al. Tildrakizumab efficacy and safety are not altered by metabolic syndrome status in patients with psoriasis: Post hoc analysis of 2 phase 3 randomized controlled studies (reSURFACE 1 and reSURFACE 2). *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(2):519-522.
11. Blauvelt A, Reich K, Papp KA, et al. Safety of tildrakizumab for moderate-to-severe plaque psoriasis: pooled analysis of three randomised controlled trials. *Br J Dermatol.* 2018;179(3):615-622.
12. Gooderham M, Elewski BE, Pariser DM, et al. Incidence of serious gastrointestinal events among tildrakizumab-treated patients with psoriasis: letter to the editor. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(10):e350-e352.
13. Bissonnette R, Fernandez-Penas P, Puig L, et al. Incidence of cardiovascular events among tildrakizumab-treated patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: pooled data from three large randomised clinical trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(1):e21-e24.
14. Haycraft K, DiRuggiero D, Rozzo SJ, Mendelsohn AM, Bhutani T. Outcomes of pregnancies from the tildrakizumab phase I-III clinical development programme. *Br J Dermatol.* 2020;183(1):184-186.