

SUPPLÉMENT
SPÉCIAL
D'ACTUALITÉ
DERMATOLOGIQUE
AU CANADA

**POINT DE
VUE SUR LE
TILDRAKIZUMAB**

**TLDRAKIZUMAB ET RHUMATISME PSORIASIQUE :
UNE RECENSION DES DONNÉES**

Juthika Thakur, MD

À PROPOS DE L'AUTEURE

Melinda Gooderham, MSc, MD, FRCPC

Directrice médicale, chercheuse en santé de la peau, professeure adjointe de recherche médicale sur les probabilités, Université de Queen's



TLDRKIZUMAB ET RHUMATISME PSORIASIQUE

Dans un supplément publié précédemment, en mars 2021, nous avons présenté des données pivots concernant l'utilisation d'un inhibiteur de l'interleukine (IL)-23 p19, le tildrakizumab, chez les patients atteints de psoriasis en plaques. Le programme d'essais cliniques reSURFACE-1 et reSURFACE-2 a démontré l'efficacité et l'innocuité durables du tildrakizumab chez les patients atteints de psoriasis en plaques d'intensité modérée ou grave. Nous avons également vu des données concernant l'efficacité et l'innocuité sur une période de cinq ans qui confirment la durabilité de la réponse, sans qu'aucune nouvelle préoccupation en matière d'innocuité n'ait été soulevée à long terme. Récemment, le tildrakizumab (Ilumyanc, Sun Pharma Canada) a été homologué au Canada pour le traitement des patients atteints de psoriasis en plaques. L'innocuité, l'efficacité, la durabilité et la commodité de quatre doses par an, suivant l'administration de la dose d'attaque, font du tildrakizumab un traitement intéressant pour les patients atteints d'une maladie chronique comme le psoriasis. Nous savons également qu'un tiers de nos patients atteints de psoriasis développeront un rhumatisme psoriasique au cours de leur vie. Au moment de choisir un traitement qui agit au niveau de la peau et des articulations, l'IL-23 est une donc option thérapeutique ciblée à considérer. Les traitements classiques contre le rhumatisme psoriasique (méthotrexate, léflunomide, sulfasalazine) sont associés à des problèmes de tolérance, de manifestations indésirables et de toxicité pour les organes cibles. Les médicaments biologiques actuellement disponibles, notamment les inhibiteurs du TNF- α et les inhibiteurs de l'IL-17, sont assez efficaces pour la prise en charge du rhumatisme psoriasique, mais ils sont eux aussi associés à de problèmes de tolérance, de perte d'efficacité et de manifestations indésirables en lien avec leur mécanisme d'action. Le tildrakizumab et son mécanisme de ciblage de l'IL-23 sont également à l'étude chez des patients atteints de rhumatisme psoriasique ou de maladies intestinales inflammatoires, puisque l'IL-23 joue également un rôle important dans la régulation de ces affections. Nous disposons actuellement d'autres inhibiteurs de l'IL-23 qui ont montré l'importance du blocage de l'IL-23 pour contrôler le rhumatisme psoriasique. L'utilisation du guselkumab est déjà approuvée et les données émergentes des essais cliniques de phase III (KEEPSAKE-1, KEEPSAKE-2) soutiennent également son utilisation chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique.

Les données de phase IIb concernant l'utilisation du tildrakizumab chez des patients atteints d'arthrite psoriasique sont présentées dans ce supplément. Celui-ci met en évidence l'efficacité et l'innocuité attendues avec l'inhibition de l'IL-23. Le tildrakizumab est un traitement qui offre tous les attributs de l'inhibition de l'IL-23 : sécurité, efficacité, commodité et amélioration globale de la qualité de vie. Les taux élevés de scores ACR20/50/70 observés dans le cadre de cet essai en phase précoce semblent prometteurs, mais les résultats de la phase III sont nécessaires pour confirmer les données de la phase IIb. Ces résultats, ainsi que l'impact sur d'autres aspects importants de la maladie, tels que l'atténuation de la dactylite et de l'enthésite ou l'amélioration de la qualité de vie, et les données sur son utilisation à long terme, sont attendus avec impatience.

À PROPOS DE L'AUTEURE

Juthika Thakur, MD

La Dre Thakur a obtenu un baccalauréat en sciences médicales de l'Université Western et un diplôme en commerce avec distinction de la Richard Ivey School of Business en 2011. Elle a ensuite obtenu son diplôme de la Michael G. DeGroot School of Medicine de l'Université McMaster et a complété sa résidence en dermatologie à l'Université de Toronto en tant que co-résidente en chef au cours de sa dernière année. Depuis, la Dre Thakur a rédigé et présenté ses travaux de recherche lors de plusieurs conférences nationales et internationales, notamment l'Association canadienne de dermatologie, l'EADV et le Congrès mondial de dermatologie, ceux-ci ont ensuite été publiés dans l'Ivey Business Review. Elle s'intéresse à l'intersection entre la cybersanté, l'apprentissage machine et la dermatologie.



TILDRAKIZUMAB EN PsA: UNE RECENSION DES DONNÉES

Étude de cas :

Un homme de 33 ans, atteint de psoriasis en plaques au niveau du corps et du cuir chevelu et ayant des antécédents de rhumatisme psoriasique depuis sept ans, présente une poussée de la maladie au niveau des articulations. Le traitement antérieur du patient comprenait plusieurs inhibiteurs du TNF- α , le plus récent étant l'infliximab administré à six semaines d'intervalle, avec l'ajout de léflunomide, et de corticostéroïdes administrés oralement pour contrer la progression de la maladie au niveau des articulations périphériques. Ses antécédents médicaux comprennent dépression, hypertension et prédiabète. Il est suivi à la fois par un dermatologue et un rhumatologue qui collaborent afin de déterminer l'approche thérapeutique optimale pour la prise en charge du rhumatisme psoriasique. Cette étude de cas décrit le patient idéal pour envisager l'utilisation d'inhibiteurs de l'IL-23 dans la prise en charge du psoriasis et du rhumatisme psoriasique.

Introduction

Le psoriasis est une maladie de peau répandue à laquelle sont associées plusieurs comorbidités, notamment la dépression, les maladies cardiovasculaires, le syndrome métabolique et le rhumatisme psoriasique, et ses conséquences se manifestent à la fois sur le plan personnel et économique¹. Aux États-Unis seulement, le fardeau économique du psoriasis est estimé à plus de 112 milliards de dollars américains². La prévalence mondiale du rhumatisme psoriasique se situerait entre 0,2 % et 0,3 %³ de la population, et il est probable que le fardeau économique soit similaire en raison des effets sur la capacité physique et la qualité de vie des personnes qui en sont atteintes.

La pathogenèse du psoriasis est le résultat d'un dérèglement des lymphocytes T et des cellules dendritiques, ce qui contribue à une prolifération aberrante des kératinocytes. Tout particulièrement, les cellules T-helper 17 (Th17) jouent un rôle clé dans la surproduction d'IL-17 et d'IL-22, soit les éléments qui sont à l'origine de la pathogenèse du psoriasis et du rhumatisme psoriasique. L'IL-22, ainsi que le TNF- α et l'IL-23, sont en cause dans l'activation des cellules résidentes (chondrocytes, ostéoblastes, ostéoclastes) dans l'articulation et au niveau de l'enthèse, ce qui finit par réguler le RANKL à la hausse et induire la formation d'ostéoclastes contribuant à l'érosion osseuse et à une nouvelle formation osseuse^{4,5}. En amont de l'activation des Th17 se trouve la production d'IL-23 par les cellules dendritiques, ce qui amplifie la différenciation des Th17⁴. En tant que tel, le ciblage de l'IL-23 peut éliminer la production aberrante d'IL-23, diminuant l'activation de Th17.

Les lignes directrices conjointes de l'American College of Rheumatology et du National Psoriasis Foundation pour la prise en charge du rhumatisme psoriasique recommandent le recours aux inhibiteurs du TNF- α , et aux ARMM avant l'instauration d'un traitement par inhibiteurs de l'IL-23. Actuellement, le guselkumab est le seul inhibiteur de l'IL-23 à avoir été homologué par la FDA pour les patients atteints de rhumatisme psoriasique⁶. Les lignes directrices thérapeutiques publiées récemment par le GRAPPA recommandent fortement l'utilisation d'inhibiteurs de l'IL-23 en association avec d'autres ARMM biologiques pour le traitement des patients atteints d'arthrite périphérique, d'enthésite ou de dactyélite⁷.

Les essais reSURFACE1 et reSURFACE2 ainsi que les études portant sur le tildrakizumab et l'arthrite psoriasique ont démontré des profils d'innocuité similaires pour le tildrakizumab. Les rhinopharyngites, les céphalées et les réactions au site d'injection sont les manifestations indésirables observées au cours du traitement qui ont été signalées le plus souvent^{8,9}. Au mois de mai 2021, Santé Canada a homologué le tildrakizumab pour le traitement des patients atteints de psoriasis en plaque d'intensité de modéré à grave.

Plan de l'étude pivot

Le tildrakizumab a récemment fait l'objet d'une évaluation pour le traitement des patients atteints d'arthrite psoriasique dans le cadre d'une étude de phase IIb menée dans 8 pays, soit 74 sites sur une période de 52 semaines, avec substitution à un placebo à la 24^e semaine. Des patients âgés de plus de 18 ans, ayant fait l'objet d'un diagnostic de rhumatisme psoriasique répondant aux critères de classification CASPAR

(CLASSification criteria for Psoriatic ARthritis) depuis > 6 mois, et qui présentaient ≥ 3 articulations douloureuses ou enflées selon l'évaluation par un évaluateur indépendant, ont été sélectionnés pour participer à l'étude. La répartition aléatoire des patients a été réalisée par ordinateur avant l'étude, et les patients ont été stratifiés en fonction de l'utilisation antérieure d'un traitement par anti-TNF- α (oui/non ; utilisation antérieure d'un anti-TNF- α plafonnée à 30 % du total des patients) et du poids corporel au départ (≤ 90 kg / > 90 kg).

Les principaux critères d'inclusion comprenaient l'utilisation stable d'AINS, l'utilisation concomitante et acceptable de médicaments antirhumatismaux modificateurs de la maladie systémiques classiques (ARMMsc) ou de prednisone, et la capacité de maintenir le traitement de fond actuel pendant les 24 premières semaines⁹. Les ARMM systémiques classiques autorisés comprenaient le méthotrexate, à raison de < 25 mg par semaine, ou la gaulunomide, à raison de < 20 mg par jour, depuis > 3 mois et une dose stable pendant > 8 semaines avant le début du traitement par tildrakizumab. Les patients étaient exclus s'ils avaient reçu plus d'un traitement biologique ou s'ils avaient déjà utilisé des traitements biologiques par IL-18, IL24 ou IL12/23 p40. Les patients traités par anti-TNF- α , par agents de déplétion des cellules B et T ou par aprémilast ont été exclus. Cinq cents patients ont été évalués, dont 391 qui répondaient aux critères d'inclusion. Ces patients, qui étaient tous atteints de rhumatisme psoriasique, ont été répartis aléatoirement dans un rapport 1:1:1:1 pour recevoir un traitement par tildrakizumab, à raison de 200 mg par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines, un traitement par tildrakizumab, à raison de

200 mg, 100 mg ou 20 mg toutes les 12 semaines, ou un placebo toutes les 4 semaines (**Figure 1**). Après 24 semaines, le traitement des patients ayant reçu tildrakizumab, à raison de 20 mg, et ceux ayant reçu un placebo a été remplacé par le tildrakizumab, à raison de 200 mg toutes les 12 semaines⁹.

Le principal paramètre d'évaluation était une réponse ACR20 après 24 semaines. Les paramètres d'évaluation secondaires et exploratoires ont également été prédéfinis, notamment l'activité minimale de la maladie et les scores ACR50/70. Le **Tableau 1** présente la liste des autres paramètres d'évaluation. Les patients ont été autorisés à s'inscrire et à continuer de prendre des médicaments antirhumatismaux concomitants. Les patients qui n'avaient pas montré une réponse minimale au traitement après 16 semaines (< 10 % d'amélioration par rapport au nombre d'articulations enflées et douloureuses au départ) pouvaient faire ajuster leur traitement par ARMMsc de fond ou par corticostéroïdes oraux en fonction de la dose quotidienne maximale autorisée et poursuivre l'étude en tant que non-répondeur. Au départ, les données démographiques ont été appariées en fonction de l'âge, du sexe et de la masse corporelle. Les patients étaient atteints de rhumatisme psoriasique depuis une période médiane de 4,4 ans par rapport au diagnostic.

Efficacité du traitement

Le principal paramètre d'évaluation, soit le score ACR20 après 24 semaines, a été atteint par 71,4 à 79,5 % des patients recevant une dose quelconque de tildrakizumab, par rapport à 50,6 % chez les patients ayant reçu un placebo, avec un plus grand nombre de répondeurs chez les sujets ayant reçu 200 mg toutes

les 4 semaines ou 100 mg toutes les 12 semaines (**Tableau 2**). Après 52 semaines, la réponse était légèrement plus élevée, puisque 67,5 à 79,5 % des patients avaient obtenu le score ACR20. De même, après 24 semaines, 50,6 à 52,6% des patients traités par tildrakizumab, à raison de 200 mg toutes les 4 semaines ou toutes les 12 semaines, ont obtenu un score ARC50, comparativement à 24,1 % chez ceux ayant reçu un placebo⁹. Bien qu'aucune comparaison directe ne puisse être faite, 52,0 à 64,1 % des patients traités par guselkumab ont obtenu un score ACR20 dans le cadre des essais DISCOVER-1 et DISCOVER-2¹⁰. En ce qui concerne le tildrakizumab, la réponse semblait plus modeste, soit 16,7 % à 28,2 %, chez les patients ayant obtenu un score ACR70 après 24 semaines de traitement (Tableau 2). Les patients ayant obtenu un score ACR70 après 52 semaines de traitement affichaient un taux de réponse plus robuste, soit 35,4 % à 50,0 %, dans tous les volets thérapeutiques à l'étude. Le taux de réponse le plus élevé, soit 50 %, était toutefois associé au traitement par tildrakizumab, à raison de 200 mg toutes les 4 semaines.

En ce qui concerne l'activité minimale de la maladie (**Figure 2**), selon une valeur composite qui incluait des évaluations globales par le médecin et par le patient ainsi que des mesures d'évaluation de la qualité de vie, le tildrakizumab, à raison de 200 mg toutes les 12 semaines, s'est avéré plus efficace que les autres doses par rapport à la plupart des critères, y compris le nombre d'articulations douloureuses ou d'articulations enflées, les scores PASI et BSA, ainsi que l'échelle visuelle analogique d'évaluation de la douleur. Une légère amélioration a toutefois été observée chez les patients au niveau des articulations douloureuses comparativement au groupe de

sujets ayant reçu un placebo (71,8 % à 80,3 % sous tildrakizumab p/r 74,4 % sous placebo), tout comme dans le cas de l'indice d'invalidité selon le questionnaire HAQ d'évaluation de la santé < 0,05 (**Figure 2**)¹¹.

Fait intéressant, l'analyse exploratoire des patients sous tildrakizumab ayant déjà reçu des traitements anti-TNF- α a également démontré une réponse soutenue qui répondait au score ACR20 par rapport au placebo. Cette réponse était toutefois moindre que celle observée chez les patients n'ayant jamais reçu de traitements par TNF- α auparavant (**Figure 3**). Après 24 semaines, 52,9 % à 70,6 % des patients atteints de rhumatisme psoriasique ayant déjà reçu des traitements par TNF- α ont obtenu un score ACR20, comparativement à 36,8 % chez les patients ayant reçu un placebo (**Figure 4**)⁹.

Après 24 semaines, la proportion de patients qui affichaient un score très faible d'activité de la maladie (VLDA) (**Figure 5**) était plus élevée chez les patients sous tildrakizumab, à raison de 200 mg aux 4 semaines, soit 15,4 %, et chez ceux sous tildrakizumab, à raison de 200 mg aux 12 semaines, soit 16,5 %, par rapport aux patients du groupe sous placebo, soit 1,3 %. Des réponses durables ont été notées après 52 semaines, avec des réponses observées chez les patients qui sont passés du groupe sous placebo ou du groupe sous tildrakizumab, à raison de 20 mg toutes les 4 semaines, au groupe sous tildrakizumab, à raison de 200 mg toutes les 4 semaines¹².

Innocuité

Cette étude a démontré que le tildrakizumab avait un profil d'innocuité similaire à celui observé pour le psoriasis en plaques dans le cadre des essais reSURFACE. Dans une analyse groupée des essais

reSURFACE 1 et reSURFACE 2 sur une période de 148 semaines, le tildrakizumab s'est révélé sûr et efficace quant aux manifestations indésirables observées au cours du traitement, soit 35,2 à 37,2 pour 100 années-patients, par rapport au placebo, soit 148,6 pour 100 années-patients⁸. Les rhinopharyngites, les céphalées et les réactions au site d'injection sont les manifestations indésirables observées au cours du traitement qui ont été signalées le plus souvent. Une faible incidence de manifestations indésirables graves a été notée dans le cadre de cette étude, tout comme dans le cadre de l'essai reSURFACE¹³. Le profil d'innocuité du tildrakizumab est également similaire à celui des autres inhibiteurs de l'IL-23 en ce qui concerne l'ensemble des manifestations indésirables, y compris les manifestations indésirables graves. Dans cette étude, aucun décès, aucune candidose systémique, aucune maladie intestinale inflammatoire, aucune manifestation cardiaque indésirable majeure, ni aucune transaminite significative n'avaient été signalés à la 52^e semaine⁹. Un cas de pyélonéphrite et un cas d'infection urinaire ont été observés dans le groupe sous tildrakizumab, à raison de 100 mg, mais aucun dans le groupe sous tildrakizumab, à raison de 200 mg toutes les 12 semaines (**Tableau 3**). Une tumeur maligne (lésion mammaire intracanalair proliférative) a été signalée chez une patiente qui a commencé un traitement par tildrakizumab, à raison de 20 mg toutes les 12 semaines, et qui est passée par la suite à un traitement par tildrakizumab, à raison de 200 mg toutes les 12 semaines.

Récapitulatif et conclusion

Comparativement au groupe sous placebo, un plus grand nombre de patients dans les groupes sous tildrakizumab ont obtenu un score

6 ACR20 ou ACR50 et des réponses d'activité minimale de la maladie à la 24^e semaine. Ces résultats ont été maintenus jusqu'à la 52^e semaine. Le profil d'innocuité de la molécule correspond à celui d'autres inhibiteurs de l'IL-23 et le médicament était généralement bien toléré. Le fait de ramener l'intervalle posologique de 12 semaines à 4 semaines pour la dose de 200 mg n'a pas entraîné d'augmentation mesurable des scores de la réponse cutanée ou articulaire. Parmi les considérations pratiques liées à l'utilisation du tildrakizumab, citons sa commodité, son innocuité, lorsqu'on l'utilise en association avec des ARMMcs et l'amélioration soutenue des scores PASI. Tous ces facteurs font de tildrakizumab une option favorable dans l'arsenal thérapeutique du clinicien.

Acronymes

ARMMsc : antirhumatismaux modificateurs de la maladie systémiques classiques

ARMMb : antirhumatismaux modificateurs de la maladie systémiques biologiques

GRAPPA – groupe GRAPPA de recherche et d'évaluation du psoriasis et du rhumatisme psoriasique

Références

- Rachakonda TD, Schupp CW, Armstrong AW. Psoriasis prevalence among adults in the United States. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(3):512-516. doi:10.1016/j.jaad.2013.11.013
- Brezinski EA, Dhillon JS, Armstrong AW. Economic Burden of Psoriasis in the United States: A Systematic Review. *JAMA Dermatol.* 2015;151(6):651. doi:10.1001/jamadermatol.2014.3593
- Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis. Longo DL, ed. *N Engl J Med.* 2017;376(10):957-970. doi:10.1056/NEJMra1505557
- Hawkes JE, Yan BY, Chan TC, Krueger JG. Discovery of the IL-23/IL-17 Signaling Pathway and the Treatment of Psoriasis. *J Immunol.* 2018;201(6):1605-1613. doi:10.4049/jimmunol.1800013
- Veale DJ, Fearon U. The pathogenesis of psoriatic arthritis. *The Lancet.* 2018;391(10136):2273-2284. doi:10.1016/S0140-6736(18)30830-4
- Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, et al. 2018 American College of Rheumatology/ National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Care Res.* 2019;71(1):2-29. doi:10.1002/acr.23789
- Coates LC, Corp N, van der Windt DA, Soriano ER, Kavanaugh A. GRAPPA Treatment Recommendations: An Update From the 2020 GRAPPA Annual Meeting. *J Rheumatol.* Published online February 15, 2021;jrheum.201681. doi:10.3899/jrheum.201681
- 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 (re SURFACE 1 and re SURFACE 2) through 148 weeks. *Br J Dermatol.* 2020;182(3):605-617. doi:10.1111/bjd.18232
- Mease PJ, Chohan S, Fructuoso FJG, et al. Efficacy and safety of tildrakizumab in patients with active psoriatic arthritis: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose, 52-week phase IIb study. *Ann Rheum Dis.* Published online May 13, 2021;annrheumdis-2020-219014. doi:10.1136/annrheumdis-2020-219014
- Deodhar A, Gottlieb AB, Boehncke W-H, et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with active psoriatic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *The Lancet.* 2018;391(10136):2213-2224. doi:10.1016/S0140-6736(18)30952-8
- Nash P, Luggen ME, Ferran JGF. Proportions of patients achieving a minimal disease activity state upon treatment with tildrakizumab in a psoriatic arthritis phase 2b study. Poster Presentation presented at the: American College of Rheumatology Convergence; November 5, 2020; Virtual Presentation.
- Chohan S, Kavanaugh A, Strand V. Efficacy of Tildrakizumab in PsA: DAPSA Remission and Low Disease Activity in PASDAS Through Week 52. Poster Presentation presented at the: American College of Rheumatology Convergence; November 5-9; Virtual Presentation.
- Yang K, Oak ASW, Elewski BE. Use of IL-23 Inhibitors for the Treatment of Plaque Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Comprehensive Review. *Am J Clin Dermatol.* 2021;22(2):173-192. doi:10.1007/s40257-020-00578-0

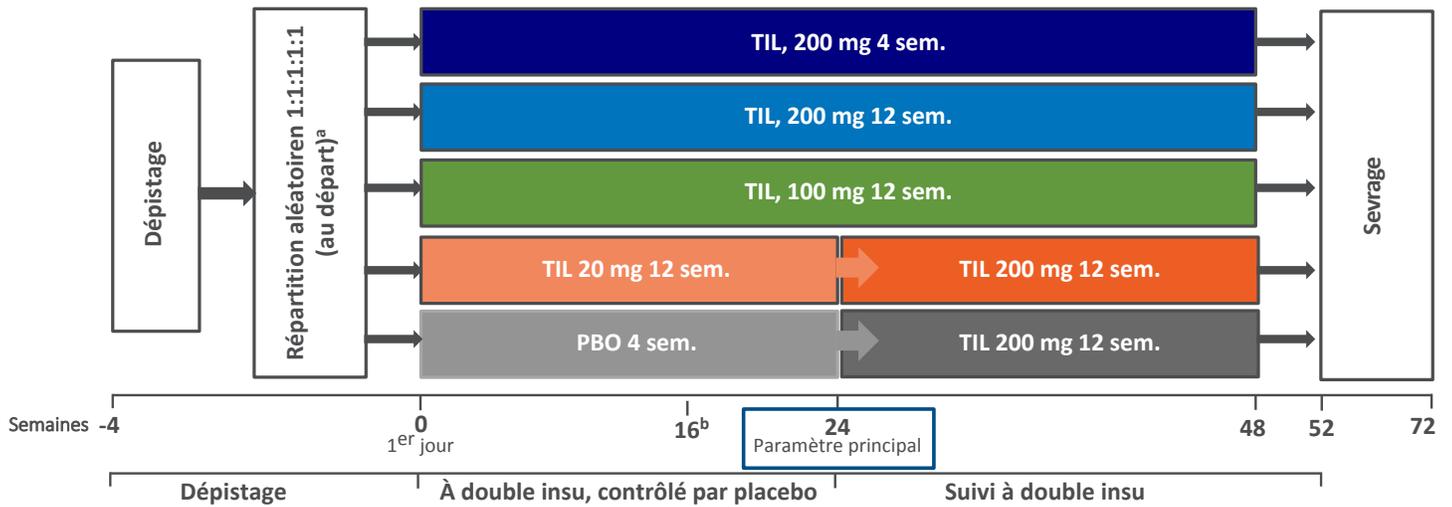
	TIL, 200 mg 4 sem. (N = 78)	TIL, 200 mg 12 sem. (N = 79)	TIL, 100 mg 12 sem. (N = 77)	TIL, 20 → 200 mg 12 sem. (N = 78)	P 20 (N
ACR20, % ± SE (P value)	79,5 ± 4,6 (0,0001)	77,2 ± 4,7 (0,0006)	71,4 ± 5,2 (0,0088)	73,1 ± 5,0 (0,0041)	50,6
ACR50, % ± SE (P value)	52,6 ± 5,7 (0,0002)	50,6 ± 5,76 (0,0006)	45,5 ± 5,7 (0,0059)	39,7 ± 5,5 (0,0364)	24,
ACR270, % ± SE (P value)	28,2 ± 5,1 (0,0040)	29,1 ± 5,1 (0,0033)	22,1 ± 4,7 (0,0550)	16,7 ± 4,2 (0,2495)	10,

Les taux de réponse sont indiqués pour les patients répartis aléatoirement qui ont reçu ≥ 1 dose du médicament à l'étude. Les valeurs P servent à comparer chaque traitement par tildrakizumab par rapport au placebo.

4 sem. : toutes les 4 semaines; 12 sem. : toutes les 12 semaines; ACR : critère de réponse selon l'American College of Rheumatology

Tableau 2 Récapitulatif des scores ACR20/50/70 dans tous les groupes de traitement à l'études à la 24e et la 52e semaine

Plan de l'étude



^aRépartition aléatoire stratifiée en fonction de l'utilisation antérieure d'un traitement par anti-TNF- α (utilisation antérieure plafonnée à 30 % du total des patients) et du poids corporel au départ (≤ 90 kg/ > 90 kg.). †Les patients qui n'avaient pas montré une réponse minimale au traitement après 16 semaines (< 10 % d'amélioration par rapport au nombre d'articulations enflées et douloureuses au départ) pouvaient faire ajuster leur traitement de fond (MTX, léflunomide ou corticostéroïdes oraux) ajusté en fonction de la dose quotidienne maximale autorisée et poursuivre l'étude en tant que non-répondeur.

4 sem. : toutes les 4 semaines; 12 sem. : toutes les 12 semaines; MTX : méthotrexate; PBO : placebo; TIL : tildrakizumab; TNF : facteur de nécrose tumorale.

Figure 1 : Plan de l'étude illustrant la stratification de la répartition aléatoire selon l'utilisation antérieure du TNF- α et le poids corporel au départ.

PBO, 200 mg (N = 79)	TIL, 200 mg 4 sem. (N = 78)	TIL, 200 mg 12 sem. (N = 79)	TIL, 100 mg 12 sem. (N = 77)	TIL, 20 → 200 mg 12 sem. (N = 78)	PBO, 200 mg (N = 79)
1 ± 5,6	79,5 ± 4,6	72,2 ± 5,04	67,5 ± 5,3	78,2 ± 4,7	77,2 ± 4,7
1 ± 4,8	68,0 ± 5,3	60,8 ± 5,5	57,1 ± 5,6	65,4 ± 5,4	59,5 ± 5,5
1 ± 3,4	50,0 ± 5,7	39,2 ± 5,5	31,2 ± 5,3	38,5 ± 5,5	35,4 ± 5,4

de.

umatology; ÉT : écart-type; PBO : placebo; TIL : tildrakizumab.

e.

Principal paramètre d'évaluation :

Activité de la maladie : ACR20. Les critères du score ACR20 exigeaient une réduction > 20 % du nombre d'articulations douloureuses, une réduction de > 20 % du nombre d'articulations enflées et une réduction de > 20 % de 3 des 5 paramètres, notamment a) l'évaluation de la douleur par le patient, b) l'évaluation globale de l'activité de la maladie par le patient, c) l'évaluation globale de l'activité de la maladie d) l'indice d'invalidité selon le questionnaire HAQ d'évaluation de la qualité de la santé et e) le réactif de phase aiguë. Les critères des scores ACR 50 et ACR70 sont les mêmes critères que ci-dessus, avec l'utilisation d'un pourcentage d'amélioration plus élevé au lieu de 20 %.

Paramètre d'évaluation secondaire :

Activité de la maladie : ACR50/70 après 52 semaines

Activité de la maladie : Score d'activité de la maladie dans 28 articulations avec la protéine C réactive (DAS28-CRP)

Activité de la maladie : Activité minimale de la maladie à la 24^e et à la 52^e semaine. L'activité de la maladie était minimale si les patients répondaient à 5 des 7 critères suivants : Articulations douloureuses (TJC68) : < 1, articulations enflées (SJC66) : < 1; indice de surface et de gravité du psoriasis : < 1 ou de surface corporelle : < 3; score à l'échelle visuelle analogique de la douleur du patient : < 15; activité globale de la maladie du patient : < 1; score à l'échelle d'évaluation visuelle analogique : < 20; indice d'invalidité selon le questionnaire HAQ d'évaluation de la santé : < 0,5, et articulations douloureuses : < 1.

Activité de la maladie : Indice de dactylite de Leeds (LDI chez les patients avec LDI > 1)

Activité de la maladie : Indice d'enthésite de Leeds (LEI ; chez les patients avec un LEI de référence > 1)

Index Bath d'évaluation de l'activité de la spondylarthrite ankylosante (BASDAI)

Paramètres d'évaluation secondaires

PASI75/90/100

Changement de l'incidence de la maladie (selon PsAID) entre les valeurs de départ et 24^e et la 52^e semaine

Analyse a posteriori

Proportion de patients chez lesquels l'activité de maladie est très faible (score VLDA)

Score d'activité de la maladie du rhumatisme psoriasique (PASDAS) < 3,2

Rémission de l'activité du rhumatisme psoriasique (DAPSA) - score de 0 à 4

Résolution complète selon LDI/LEI

Tableau 1 : Paramètres d'évaluation primaires et secondaires

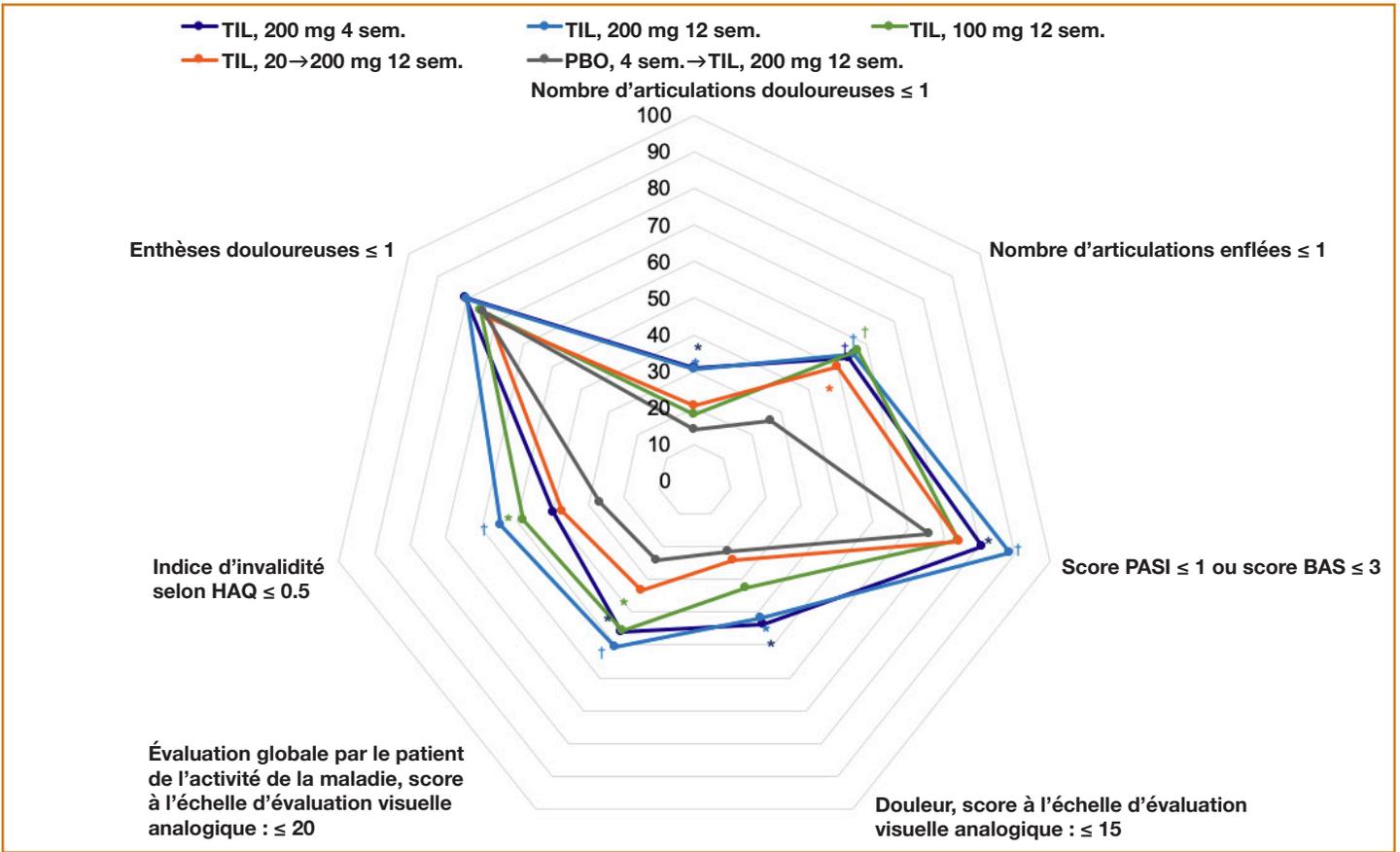


Figure 2 : Tildrakizumab et impact sur le cumulatif d'activité minimale de la maladie à la 24^e semaine. Nombre d'articulations douloureuses (TJC) : < 1; nombre d'articulations enflées (SJC) : < 1; indice de surface et de gravité du psoriasis : < 1 ou de surface corporelle : < 3; score à l'échelle visuelle analogique de la douleur du patient : < 15; activité globale de la maladie du patient : < 1; score à l'échelle d'évaluation visuelle analogique : < 20; indice d'invalidité selon le questionnaire HAQ d'évaluation de la santé : < 0,5; et articulations douloureuses : < 1.

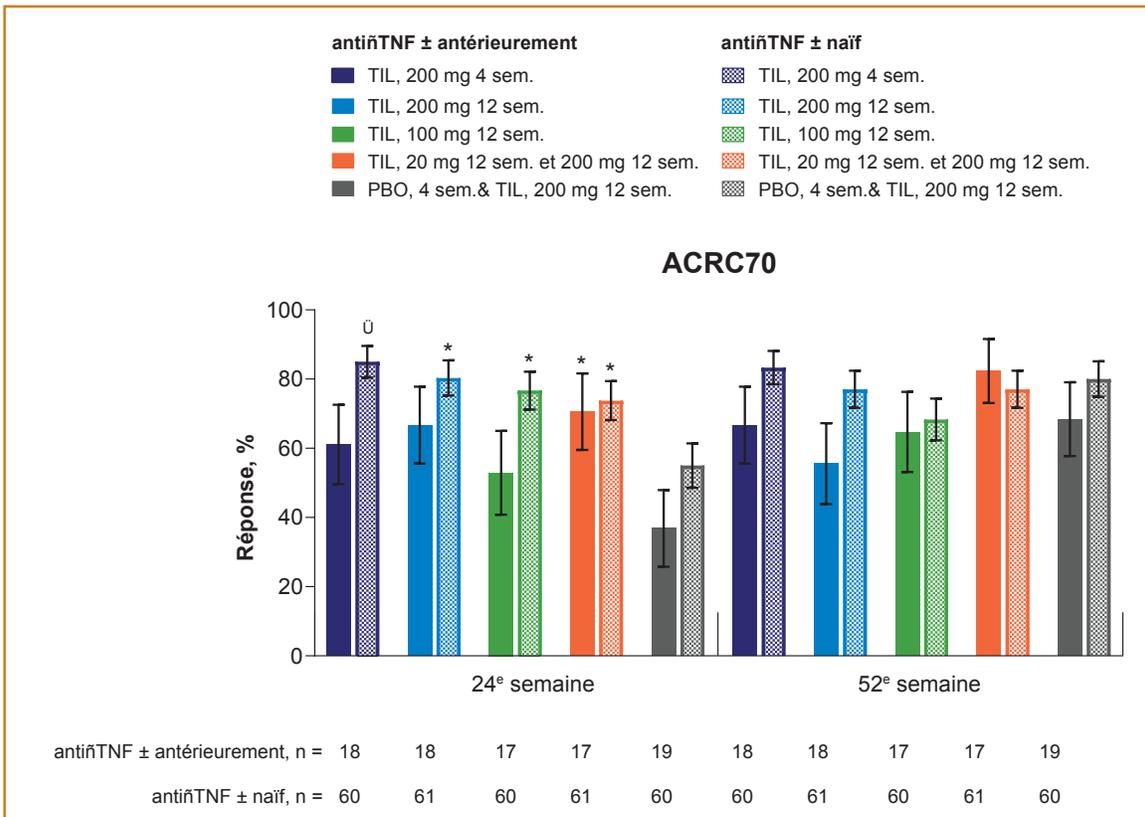


Figure 3 : Efficacité - ACRC20 à la 24^e et à la 52^e semaine en fonction de l'utilisation antérieure d'anti-TNF-α

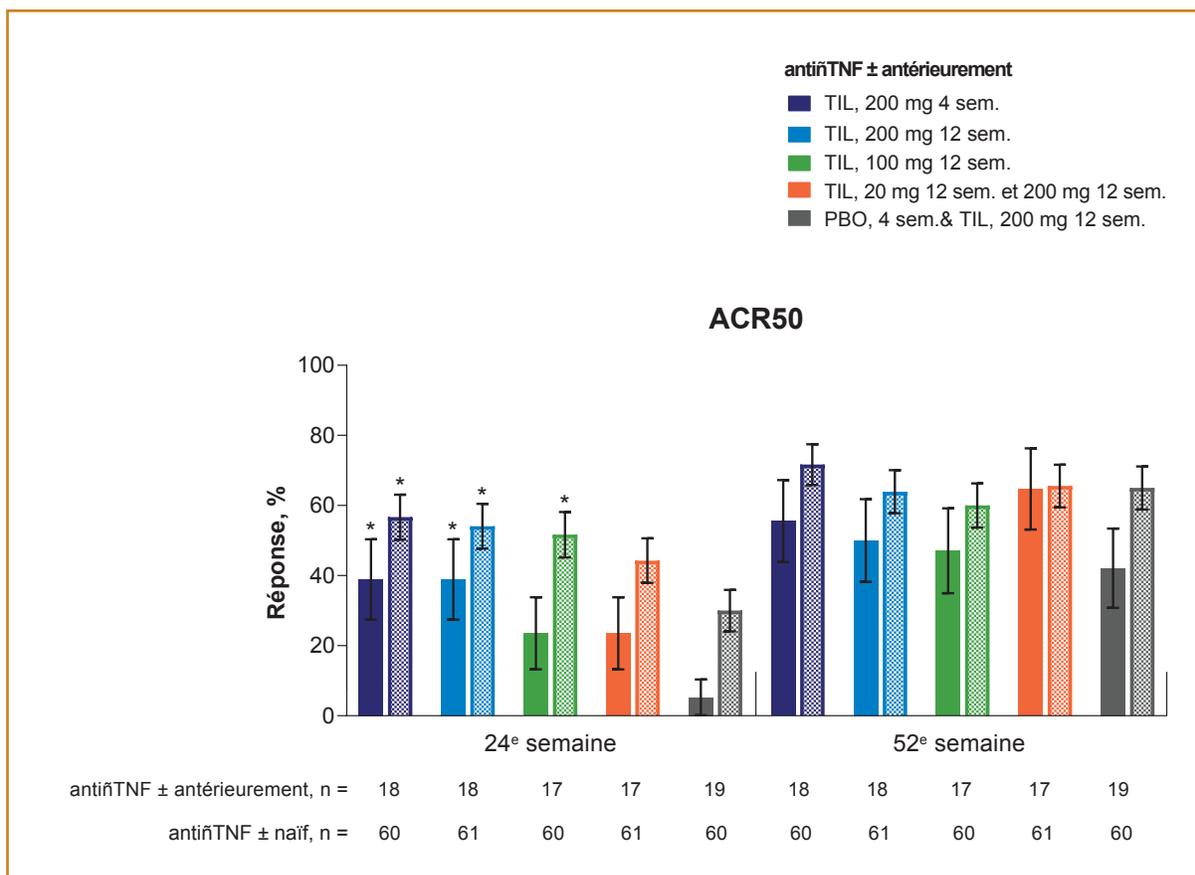


Figure 4a : Efficacité - ACR50 à la 24^e et à la 52^e semaine en fonction de l'utilisation antérieure d'anti-TNF- α

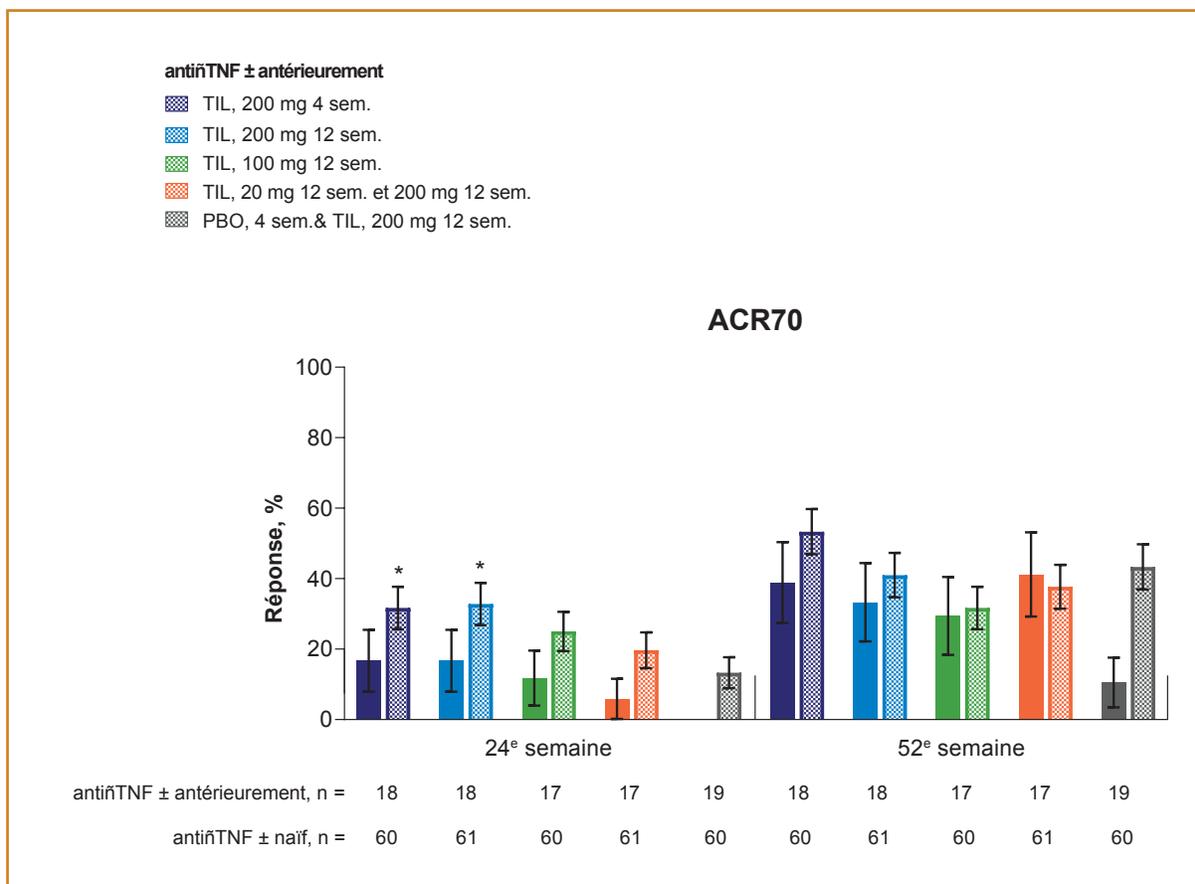


Figure 4b : Efficacité - ACR70 à la 24^e et à la 52^e semaine en fonction de l'utilisation antérieure d'anti-TNF- α

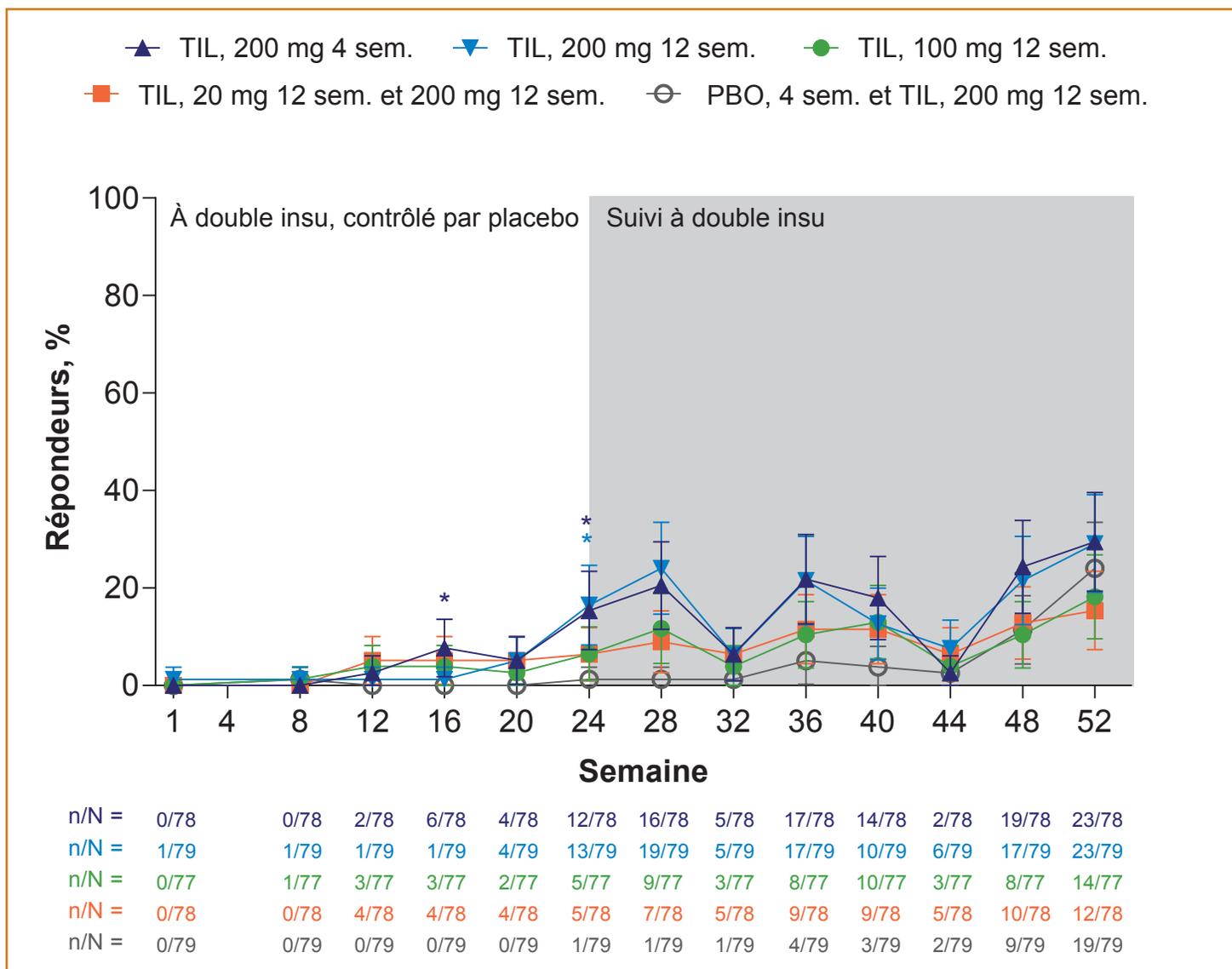


Figure 5 : Proportion de patients chez lesquels l'activité de maladie est très faible en fonction du traitement à un point temporel

	TIL, 200 mg 4 sem. (N = 78)	TIL, 200 mg 12 sem. (N = 79)	TIL, 100 mg 12 sem. (N = 77)	TIL, 20 → 200 mg 12 sem. (N = 78)	PBO → 200 mg (N = 79)
Toutes les MIOCT	51 (65,4)	50 (63,3)	53 (68,8)	51 (65,4)	47 (59,5)
Toutes les MIOCT graves	2 (2,6)	2 (2,5)	2 (2,6)	4 (5,1)	3 (3,8)
Abandons attribuables à une MIOCT	0	1 (1,3)	0	0	0
Décès attribuables à une MIOCT	0	0	0	0	0
MIOCT d'intérêt clinique	0	0	1 (1,3)	1 (1,3)	
MIOCT d'intérêt clinique			1 (1,3)	2 (2,6)	1 (1,3)

Représenté en n (%) pour les patients ayant reçu ≥ 1 dose de médicament à l'étude. * Signalé au 51^e jour de l'essai.

4 sem. : toutes les 4 semaines; 12 sem. : toutes les 12 semaines; MI : manifestation indésirable; MIOCT : manifestation indésirable observée au cours du traitement; TIL : tildrakizumab.

Tableau 3 : Profil d'innocuité du tildrakizumab, notamment les effets indésirables observés au cours du traitement, notamment ceux présentant un intérêt particulier ou un intérêt clinique.



**POUR VOUS INSCRIRE ET RECEVOIR
LES PROCHAINS NUMÉROS DE
L'ACTUALITÉ DERMATOLOGIQUE
AU CANADA, VEUILLEZ VISITER LE SITE
CANADIANDERMATOLOGYTODAY.COM**

**POINT DE
VUE SUR LE
TILDRAKIZUMAB**

**TLDRAKIZUMAB ET RHUMATISME PSORIASIQUE :
UNE RECENSION DES DONNÉES**

Juthika Thakur, MD