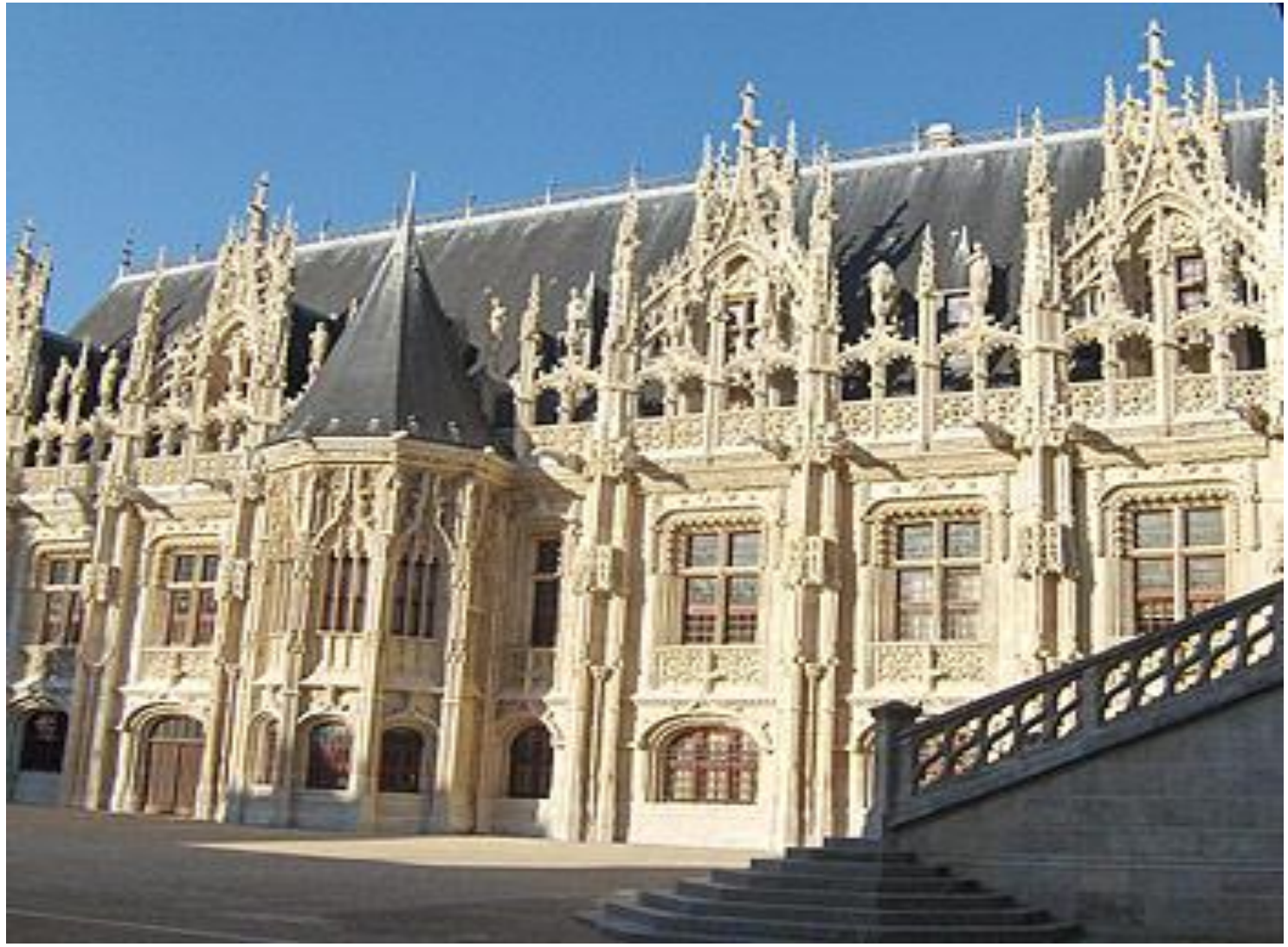
Actualités thérapeutiques dans les maladies bulleuses auto immunes

Pr Pascal JOLY

Centre de régérence MALIBUL
CHU Rouen

Liens d’intérêt

- Lilly
- Novartis
- Principia
- Sanofi
- AstraZeneca
- Argenx
- UCB
- Janssen
- Amgen
- Leo
- AbbVie



Pemphigoide Bulleuse

- **Traitements à priori actifs**
- Rituximab anti-CD20
- Omalizumab (anti-IgE)
- Dupilumab (anti –IL4)
- **Candidats Potentiels**
- Efgartigimob (anti FcRn)
- Anti- IL23
- **Médicaments dont le développement a été arrêté**
- anti-IL12-IL23
- anti-eotaxin
- drugs targerting complement components
- anti-IL5 and IL5r

Rituximab

Anticorps ciblant les globules blancs (lymphocytes B) qui fabriquent les AC responsables de la maladie

Grosse différence des résultats entre les séries rétrospectives (optimistes) et l'unique série prospective (évaluation à priori plus rigoureuse)

- **Séries rétrospectives** *Cho et al. BJD 2015 Kasperkiewicz M 2011, Lourari S, et al 2011, Lamberts A et al 2018; Polansky M, 2019 ; Ahmed AR 2016; Yoo DS, et al. Br J Dermatol. 2021*
- Taux de rémmission complete: 60%-100%
- delai: 4 mois
- peu de récidives
- Effets secondaires 0% à 40%

- **Série prospective** *Berkany N et al. Sci Rep. 2019; 9: 352*
- Taux de rémmission complete (sous traitement par corticothérapie locale): 41%
- rémission complete sevré de corticothérapie: 11%
- taux de récidive à un an : 66%
- taux de décès : 30%

Recommandations Européennes

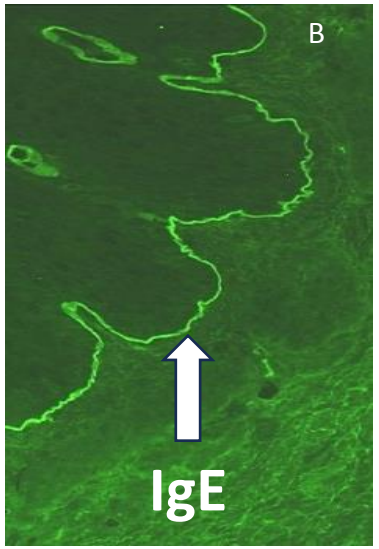
Traitement à ne réserver qu'aux patients relativement jeunes en bon état général ayant une PB très sévère non controlée par les autres traitement

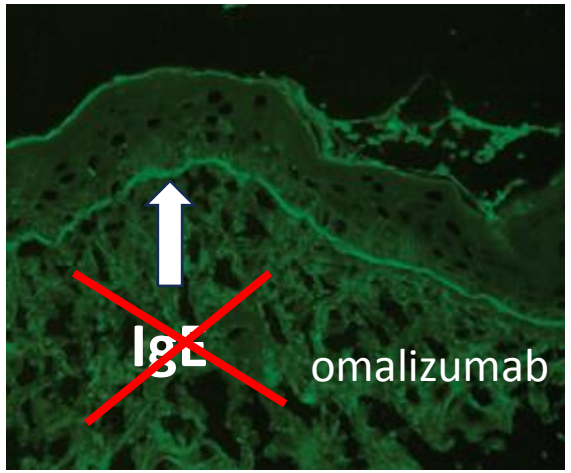
Omalizumab

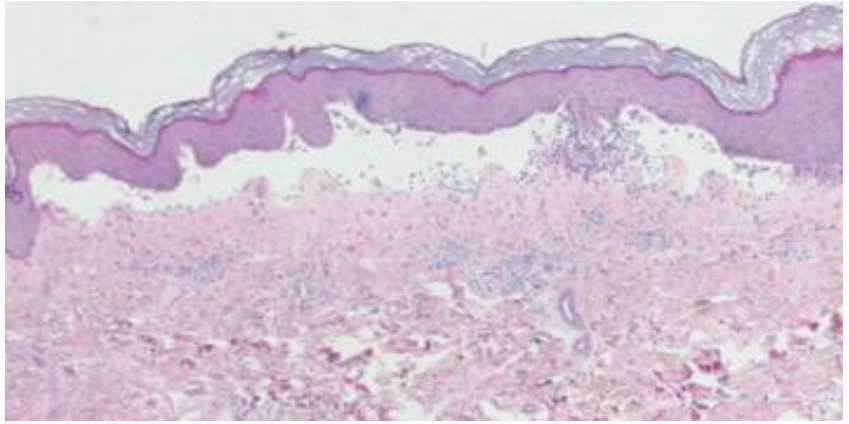
Fairley JA JACI 2009; Lonowski S JAAD case report 2020 Kremer N Am J Clin Dermatol. 2019

- également un anticorps
- reconnait d'autres AC appelés IgE qui jouent une rôle dans la maladie en se fixant sur les proteins BP180 et BP230 qui collent l'épiderme sur le derme sous jacent
- omalizumab empêche donc les AC IgE de se fixer dans la peau

- injection sous cutanée une fois par mois







Omalizumab experience rétrospective du Groupe Bulle

Chenabni R et al Br J Dermatol 2023 in press

- 100 patients recrutés dans 18 centres
- **Taux élevé de contrôle de la maladie**: 84% rapide : 15 jours
- Taux asez élevé de remission tant que l'omalizumab est poursuivi : 57%
- Beaucoup de rechutes lorsqu'on arrete le traitement
- **Taux de rémission apres arret de l'omalizumab : 11%**
- Tres bonne tolérance

→ NB: résultats suffisamment prometteurs pour que nous débutions une étude radomisée en double insu versus placébo (PHRC 2023)

Dupilumab

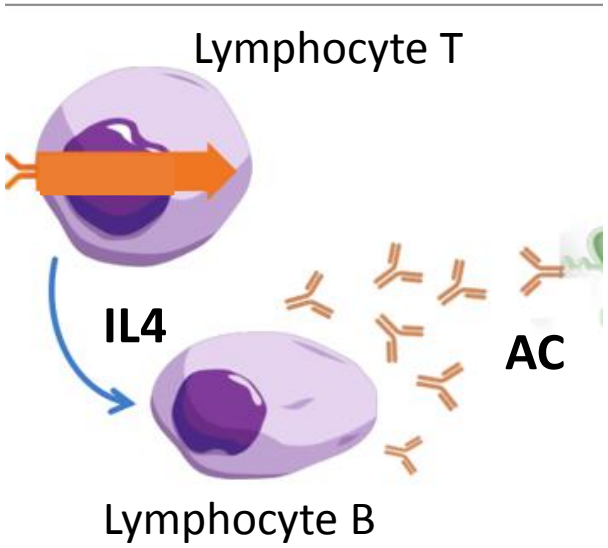
- Egalement un AC injectable par voie sous cutanée (tous les 15 jours)

- Utilisé dans l'eczéma de l'enfant et de l'adulte (dermatite atopique)

- tres efficace en particulier sur les démangeaisons

- va bloquer une molécule: **interleukine 4** qui favorise la production d'AC IgG4 et IgE par les globules blancs (appelés lymphocytes B)

cad qu'il agit plus en amont plutôt sur la production d'AC



2 séries rétrospectives ayant évalué le Dupilumab

Zhao L et al *JAMA 2023*

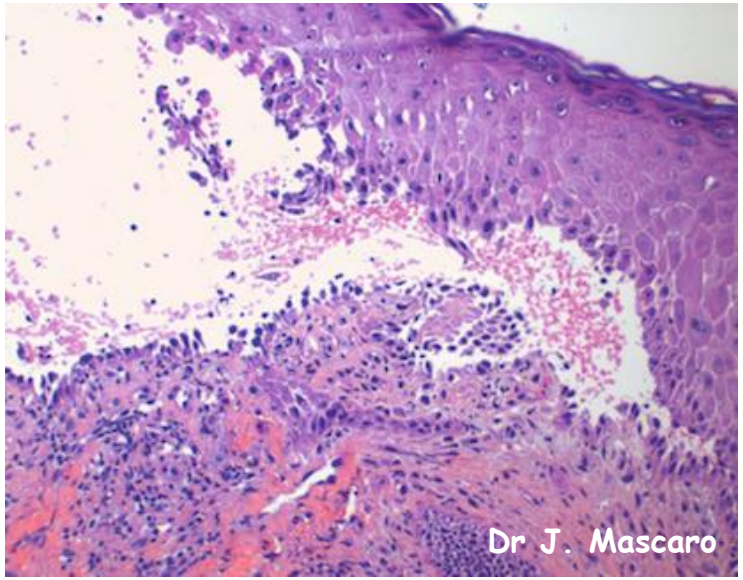
- **contrôle de la maladie : 87%**
- **Rémission complete : 62%**
- **Rechutes : 9%**
- **Effets secondaires 27%**

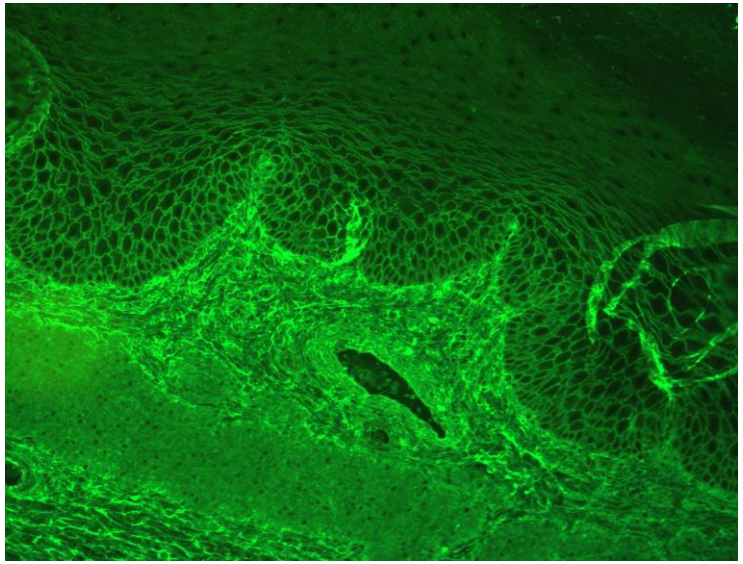
Moghadam P et al *Br J Dermatol 2023*

- **contrôle de la maladie 69%**
- **Rémission complete : 59%**
- **Rechutes 19%**
- **Effets secondaires : 25%**

Etude randomisée en double aveugle versus placébo actuellement en cours
(Sanofi- Regeneron)

Pemphigus





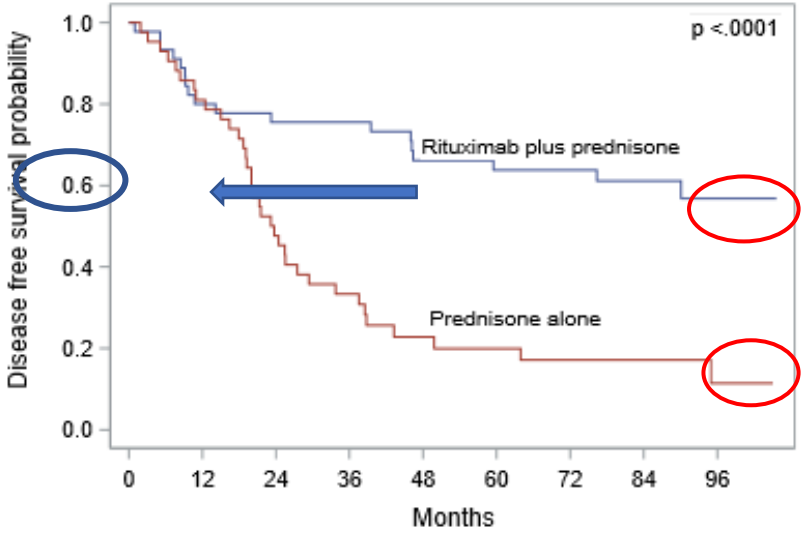
Efficacité à long terme du rituximab utilisé en 1ere intention

- Etude Ritux 3 (Rituximab en 1ere intention) : 90% de patients en rémission complete sevrés de corticoides à 2ans
- (2g au départ, puis 500 mg à M12 et M18)
- 70% des patients avaient pu arrêter les corticoides au bout de 6 mois
- **Qu'en est il du suivi à long terme ?**
- **suivi moyen des patients 7.5 ans apres la fin de l'étude**

- **57% sont restés en rémission complete sans avoir rechuté**
- **sans aucun traitement d'entretien +++,**

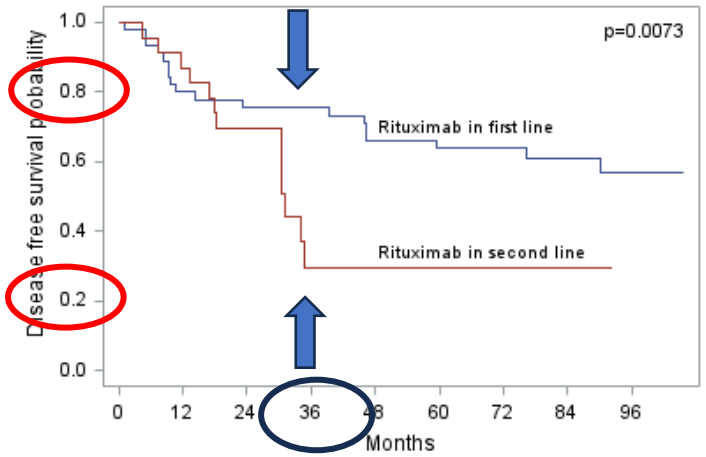
80% de ces malades n'ont plus d'AC de pemphigus (AC anti desmogleine) détectables dans leur sang depuis la fin du traitement à M18 et sont vraisemblablement définitivement guéris

Courbes de rechutes



Comparison des maladies traités en 1ere intention versus ceux traités plus tardivement (2nde ou 3eme intention)

- **Taux de remission à 2- et 3 ans: 39.2% and 17.4% chez les maladies traités tardivement** , (versus **75.6**% chez les patients traités en 1ere ligne



(p=0.0073)

Le traitment par rituximab en 1ere ligne permet d'améliorer considérablement le taux de rémission complete prolongée sevré de corticoide

- **Identification de seuils d'AC anti desmogléine** permettant de prédire la survenue de rechutes chez des malades encore en RC (afin de retraiter préventivement par rituximab pour éviter la survenue de rechutes et d'avoir à reprendre des corticoides Etude Ritux 4 PHRC 2021)

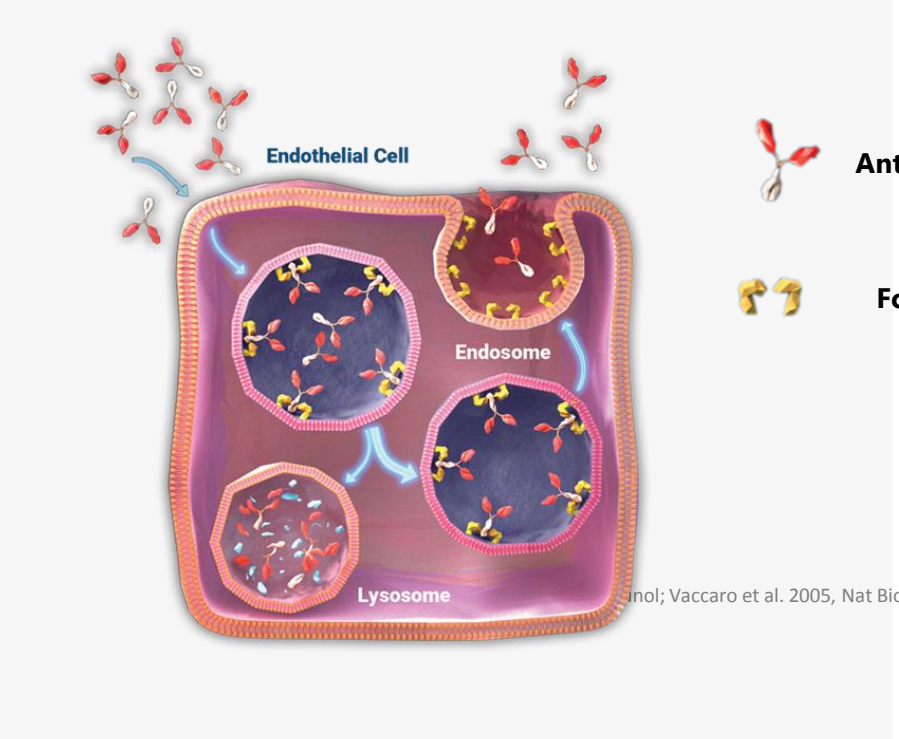
Efgartigimob

Médicament qui va bloquer le processus de réabsorption des AC au niveau des reins

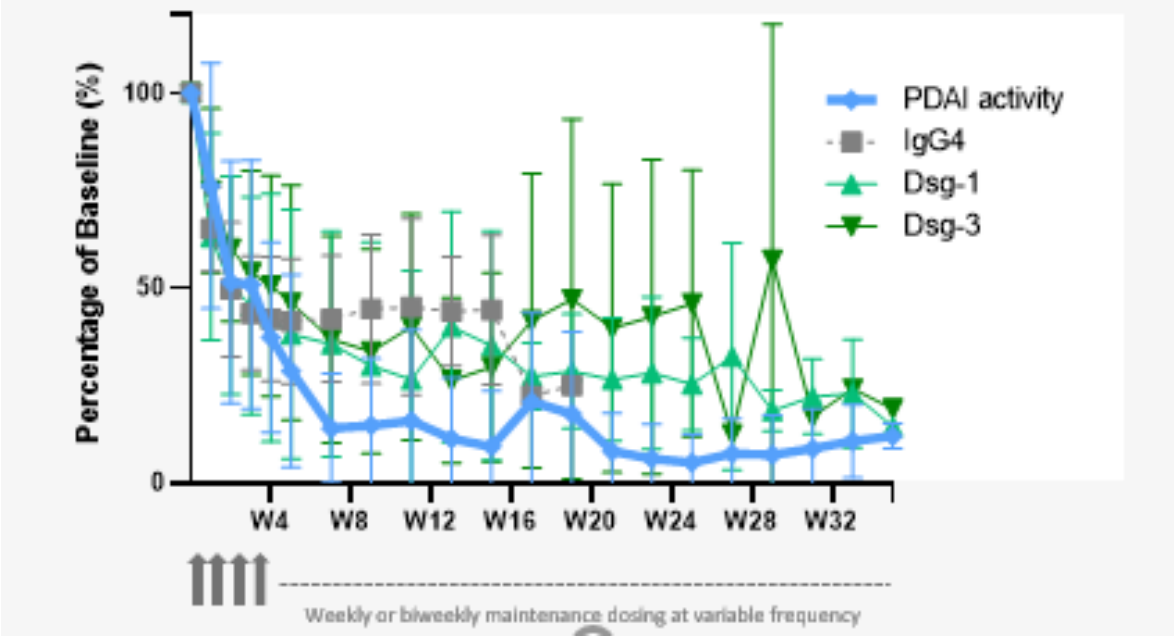
au lieu d'etre réabsorbés dans la circulation sanguine, les AC sont filtrés et passent dans l'urine

→ provoque une baisse de tous les AC (y compris les auto AC de pemphigus)

IgG Recycling in Vascular Endothelium



nol; Vaccaro et al. 2005, Nat Biotech; Ulrichts et al. 2018, J Clin Invest



Efgartigimob

- **Petite étude préliminaire sur 31 patients**
- **90% controle de la maladie** (28/31 patients)
- délai: 15 à 22 jours

- **70% remission Clinique** (7/10 patients)
- délai : 2-13 semaines
-
-
- **Forte diminution des AC anti-DSG1 and 3 Abs**

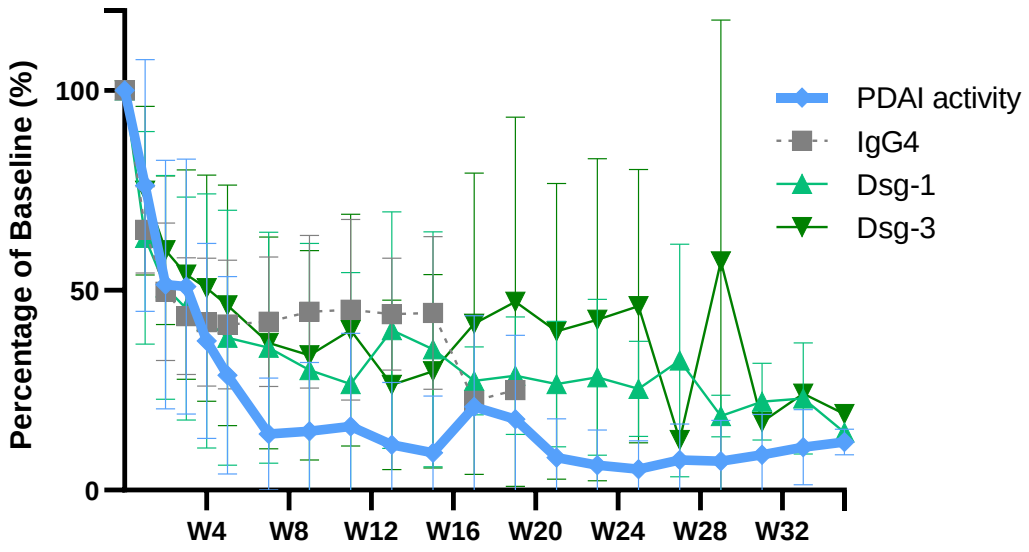
- Eude randomisée en double insu versus placébo actuellement en cours d'analyse (Argenx)

BJD British Journal of Dermatology
IMPROVING PATIENT OUTCOMES IN SKIN DISEASE WORLDWIDE

Clinical trial | Open Access

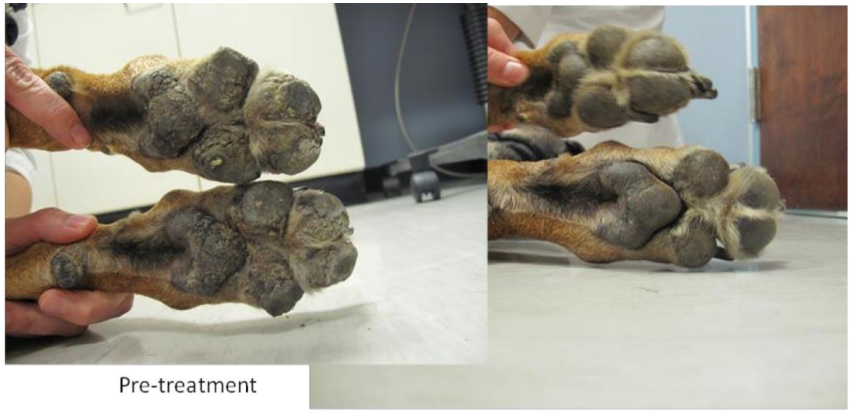
Treatment of pemphigus vulgaris and foliaceus with efgartigimod, a neonatal Fc receptor inhibitor: a phase II multicentre, open-label feasibility trial*

M. Goebeler, Z. Bata-Csörgő, C. De Simone, B. Didona, E. Remenyik, N. Reznichenko, J. Stoevesandt, E.S. Ward, W. Parys, H. de Haard, P. Dupuy, P. Verheesen, E. Schmidt, P. Joly,



PRN1008/rilzabrutinib

Médicament qui bloque l'activation des lymphocytes B (globules blancs fabriquant les AC)



Goodale EC et al. Vet Dermatol 2020; 31: 410-e110

Rilzabrutinib

Petite étude préliminaire sur : 27 patients

- **Contrôle de l'activité de la maaldie à un mois: 52%**
  (avec une faible dose de cortcicoides)

Taux de rémission **Complete** 30% à 5 mois)

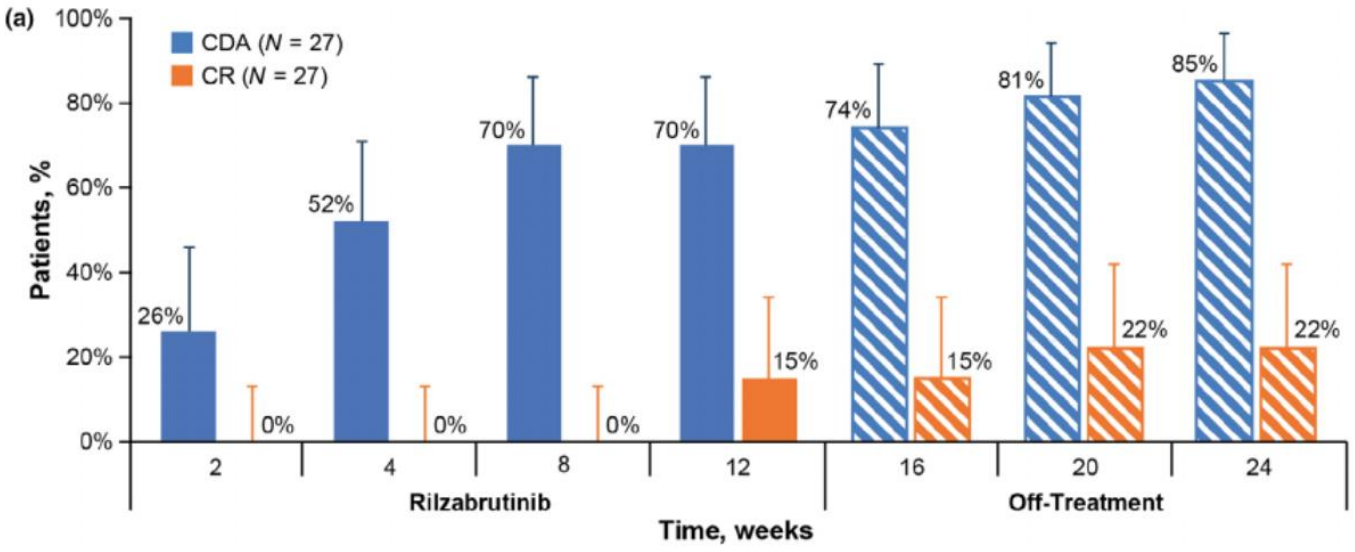
CLINICAL TRIAL

BJD
British Journal of Dermatology

Proof of concept for the clinical effects of oral rilzabrutinib, the first Bruton tyrosine kinase inhibitor for pemphigus vulgaris: the phase II BELIEVE study

D.F. Murrell,[1] A. Patsatsi,[2] P. Stavropoulos,[3] S. Baum,[4] T. Zeeli,[5] J.S. Kern,[6] A.-V. Roussaki-Schulze,[7] R. Sinclair,[8] I.D. Bassukas,[9] D. Thomas,[10] A. Neale,[10] P. Arora,[10] F. Caux,[11] V.P. Werth,[12] S.G. Gourlay[10] and P. Joly[13] on behalf of the BELIEVE trial investigators

Accepted for publication
30 April 2021

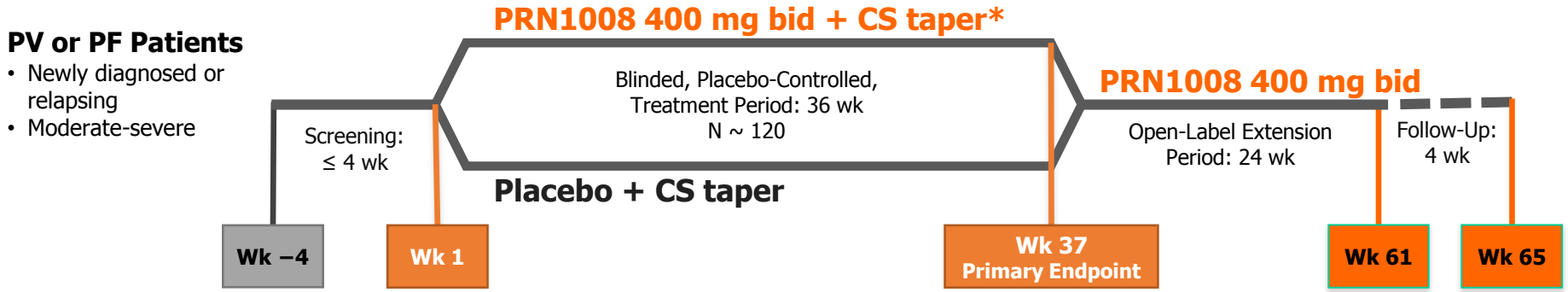


Rilzabrutinib etude randomisée versus placébo en double insu

Phase 3 study PEGASUS:

- 120 patients
-

- 26 % patients en Rémission avec dose de cortcicoides ≤10 mg/j versus 18% groupe placébo NS



SANOFI

September 09 2021 • PRESS RELEASES

Sanofi provides update on Phase 3 study evaluating rilzabrutinib for the treatment of pemphigus

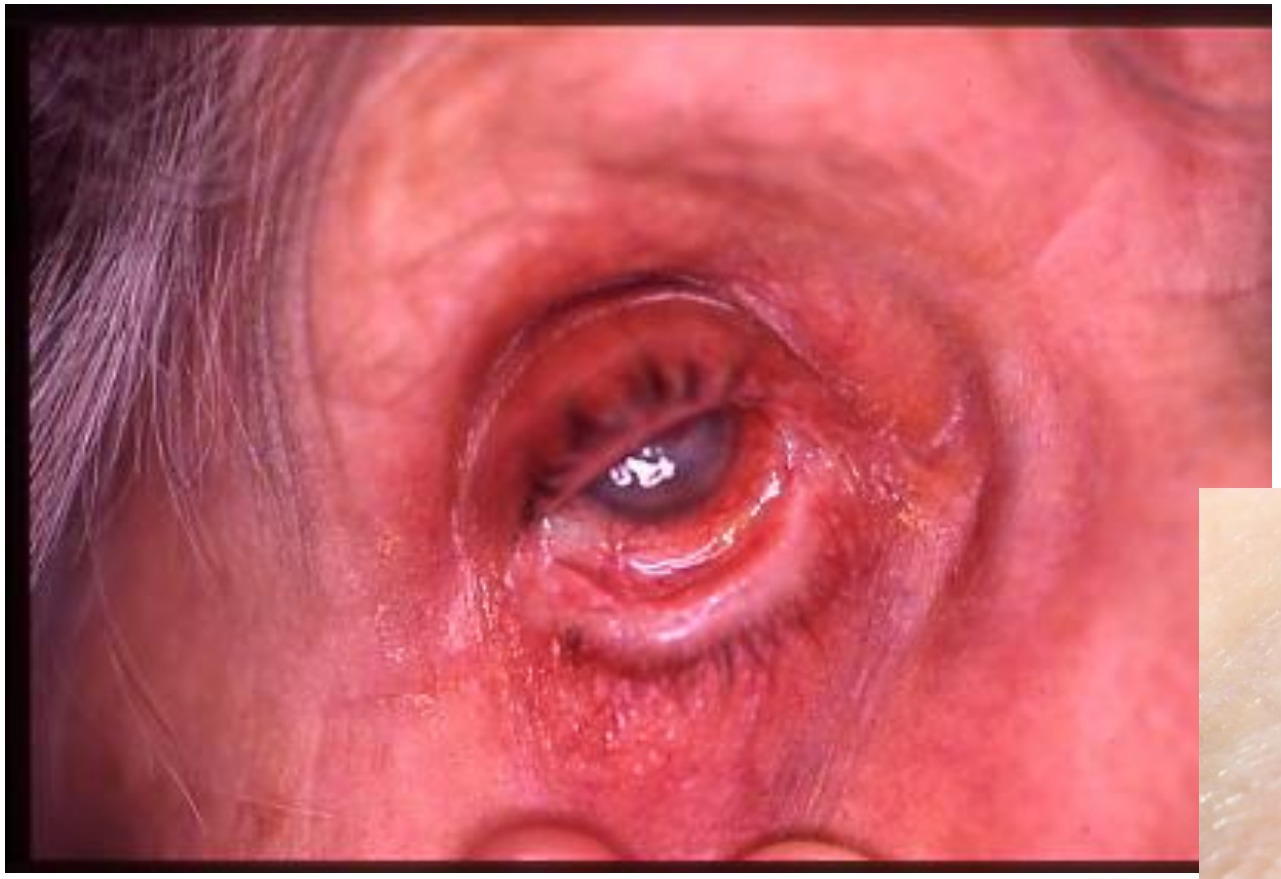
PARIS – September 9, 2021 – The Phase 3 PEGASUS trial evaluating rilzabrutinib to treat pemphigus, a rare autoimmune skin condition, did not meet its primary or key secondary endpoints. Rilzabrutinib's safety profile remained consistent with previous results and no new safety signals were identified.

CART cells ou CAAR-T cells

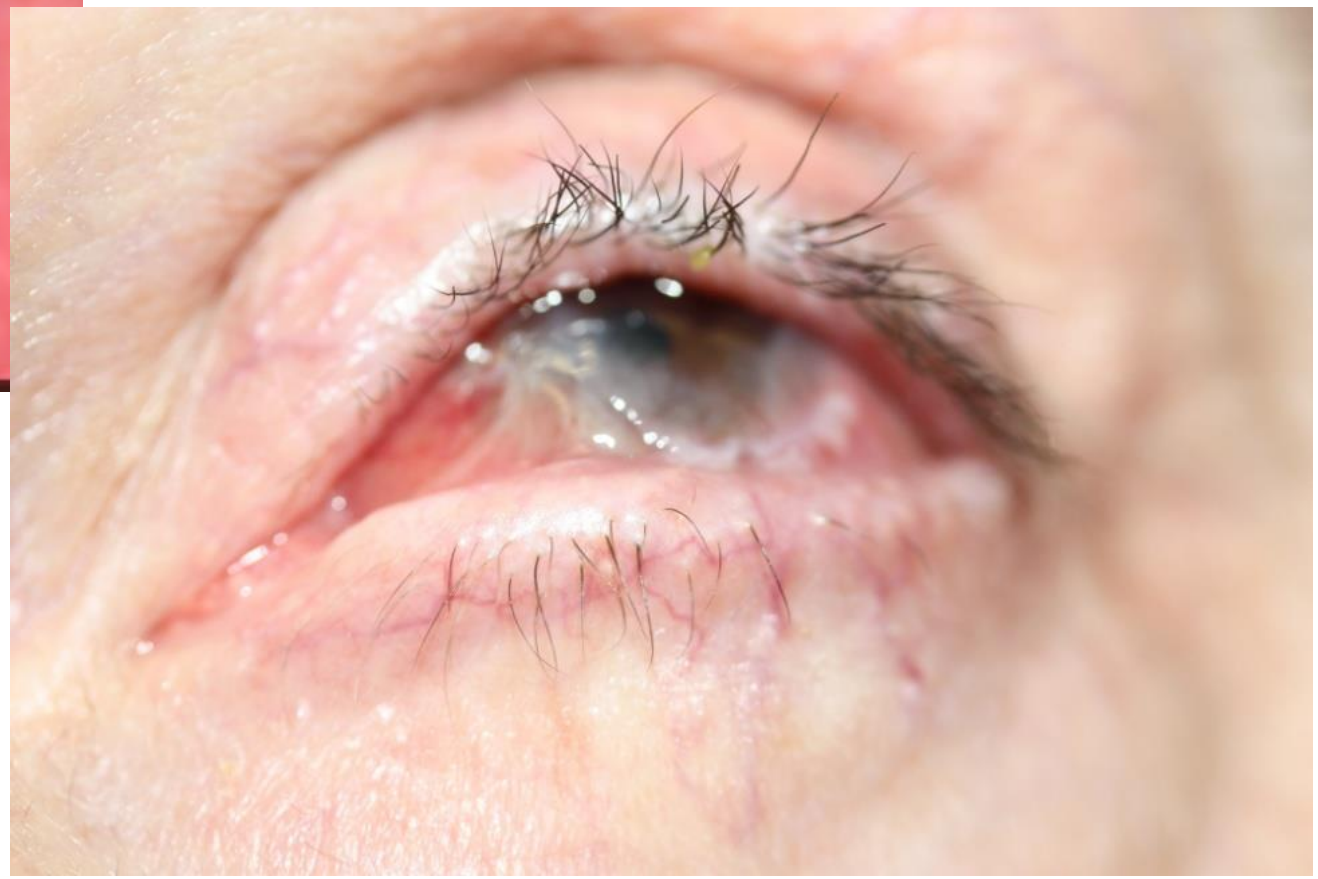
Ellebrecht C et al. Science 2016

- manipulation génétique des lymphocytes T du patient auxquels on apprend à reconnaitre spécifiquement:
- - tous les lymphocytes B (CART)
- - uniquement les lymphocytes B fabriquant les AC de pemphigus (CAART) (plus spécifique)

- 1ere approche déja utilisée dans plusieurs maladies auto immunes tres sévères (lupus)
- 2nd approche encore expérimentale (efficacité incertaine)
- tolerance parfois mediocre
- extremement cher
- à réserver aux maladies <u>tres sévères</u>



Pemphigoide des muqueuses



Rituximab

Bohelay G, Alexandre M, Le Roux-Villet C et al. .Front Immunol. 2022

- Etude retrospective sur 109 patients suivis à Bobigny
- RTX administré en combination avec dapsone,
- RTX (2 g initialement répété tous les 6 mois jusqu'à obtention d'une remission complete
- **un an apres cette séquence: remission complete chez 68.7% des patients**
- **rechutes par la suite chez 38.7% des patients**

- **Etude randomisée en double aveugle rituximab versus endoxan (PHRC 2015) 75 malades inclus**
- résultats beaucoup plus modestes : 1/3 de malades sortis d'étude pour inefficacité ou intolerance

- On ne sait pas tres bien à l'heure actuelle lequel des deux medicaments est le plus efficace dans cette maladie

Jak inhibiteurs

- **c'est quoi ??**

- médicament efficaces dans un tres grand nombre de maladies auto immunes

- qq cas cliniques / petites séries dans des atteintes oculaires de pemphigoide des muqueuses

- résultats pour le moment tres préliminaires

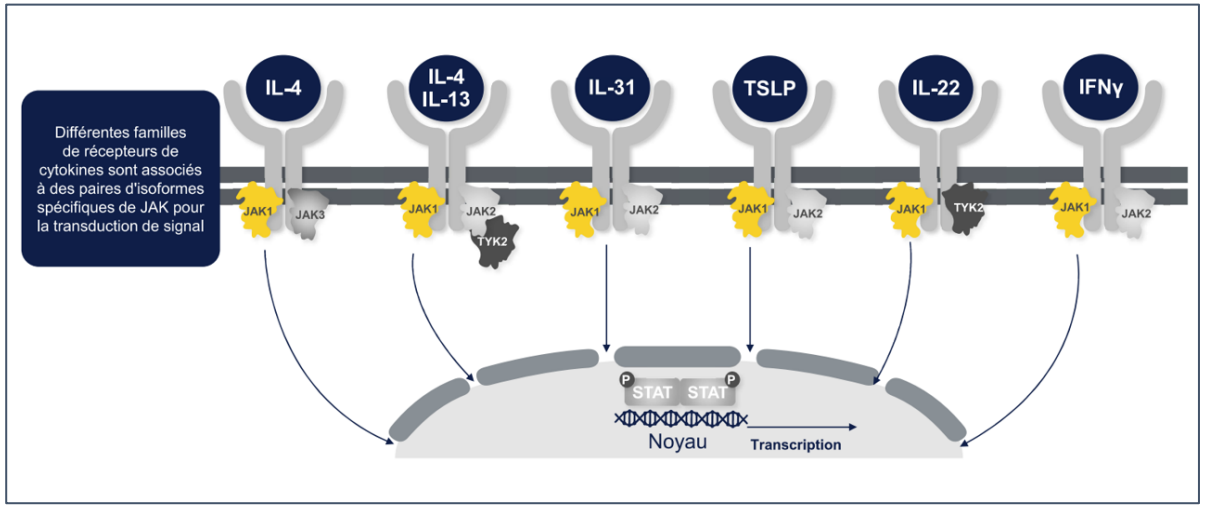


Figure 1. Right and Left Eyes Before Therapy With Baricitinib

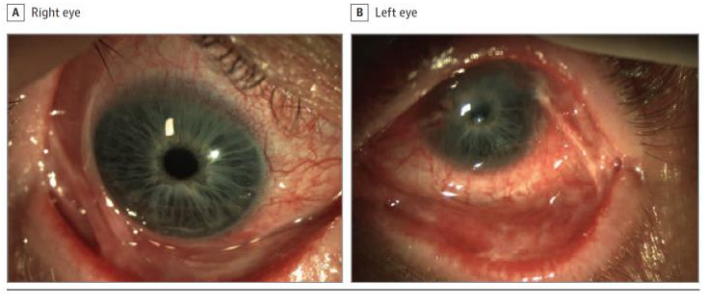
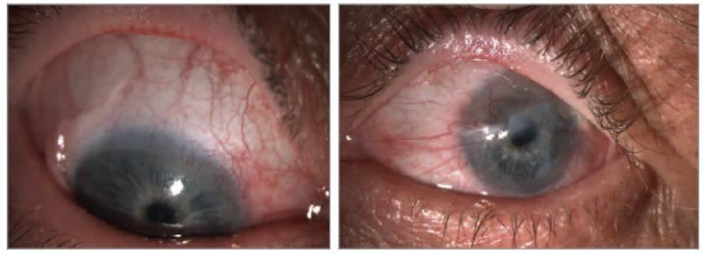


Figure 2. Right and Left Eyes After Therapy With Baricitinib



Huang D et al. Frontiers Immunol 2023

Conclusion

Nombreux nouveaux medicaments actuellement testés

Essais industriels - Rilzabrutinib, efgartigimob: Pemphigus
- Dupilumab: Pemphigoide Bulleuse

Essais académiques Ritux 3 et Ritux 4 dans le pemphigus
MMP ritux vs Endoxan dans la pemphigoide des muqueuses
Persobul dans la pemphigoide bulleuse

Grande chance Française de pouvoir bénéficier de financements PHRC +++
Ne permettent malheureusement pas des essais internationaux

Seul moyen de tester des strategies thérapeutiques (cad chercher à montrer non seulement l'efficacité du produit mais aussi à définir sa meilleure utilisation) par rapport aux essais industriels qui ne visent qu'à montrer l'efficacité du medicament/ placébo