

15^e Journée Scientifique annuelle conjointe

du **Groupe de Recherche sur le PSORIASIS**

et du **Groupe HS France**

(Maladie de Verneuil)

Espace du Centenaire
Maison de la RATP - **Paris**

VENDREDI
 5 novembre
 2021



sous l'égide de la



Evolution du maintien des biomédicaments et de l'apremilast entre 2012 et 2018 chez les patients présentant un psoriasis

*Thomas Bettuzzi, Hervé Bachelez, Marie Beylot-Barry, Hugo Arlégui, Carle Paul,
Manuelle Viguier, Emmanuel Mahé, Nathalie Beneton, Denis Jullien, Marie-
Aleth Richard, Pascal Joly, Florence Tubach, Alain Dupuy, Emilie Sbidian, Olivier
Chosidow*

Hôpital Henri Mondor, Service de Dermatologie

Introduction

- Psoriasis maladie chronique fréquente
 - Prévalence de 0,9 à 8,5% en Europe
- Nombreux nouveaux traitements approuvés
 - anti TNFalpha,
 - anti IL12-23,
 - anti IL17
 - apremilast...

-> Large arsenal thérapeutique



- Essais contrôlés randomisés/méta-analyses:
 - efficacité du traitement
 - effets indésirables du traitement
 - *MAIS : court terme*

-> « Survie » ou maintien du traitement :

- critère en vie réelle
- équilibre efficacité/EI à plus long terme

Sbidian E, et al.. Cochrane Database Syst Rev. 2020

Lin P-T et al. Sci Rep. 2018

Introduction

- Nombreuses études ont évalué la survie des traitements du psoriasis
- Variations :
 - 79% cohorte espagnole entre 2008 et 2013
 - 77% cohorte anglaise entre 2007 et 2014
 - 62% cohorte française entre 2009 et 2016
- Une cohorte israélienne a rapporté que l'année d'initiation pourrait être associée avec une diminution du maintien des traitements

Hypothèse :

- Offre thérapeutique plus large
- Diminution du maintien des biomédicaments au cours du temps

Warren RB et al. BADBIR. J Invest Dermatol. 2015

Yiu ZZN et al. Br J Dermatol. 2020

Dávila-Seijo P et al. J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV. 2016

Sbidian E et al. Br J Dermatol. 2019

Objectif

- Evaluer l'évolution du maintien des biomédicaments et de l'apremilast selon l'année d'initiation chez les patients atteints de psoriasis modéré à sévère

Méthodes : source de données et population

Cohorte PsobioTeq

- Patients atteints de psoriasis > 18 ans
- Choix des traitements laissé au clinicien

Critères d'inclusion

- Tous les patients initiant un **premier** biomédicament ou apremilast
 - entre 2012 et 2018
 - Acitretin, méthotrexate et cyclosporine non inclus

Critères d'exclusion

- Patients initiation brodalumab, certolizumab pegol, guselkumab (non commercialisés)
 - Patients avec une seule visite
-
- Suivi conduit jusqu'à décembre 2019

Méthodes : critères de jugements

Critère de jugement principal :

- Taux de maintien à 1 an selon année d'initiation
- Arrêt défini par:
 - Changement de traitement
 - Arrêt de plus de 180 jours
- Patients censurés à 1an s'ils n'avaient pas arrêté leur traitement

Méthodes : statistiques

Méthodes génériques

- Analyse du maintien à **1an** : éviter les disparités de suivi selon l'année d'initiation
- Représentation de Kaplan Meier pour obtenir le maintien à 1 an et son intervalle de confiance à 95%
- P-values < 0,05 significatives

Méthodes : statistiques

1. Modèle de survie

- Modèle de Cox : calcul des hazard ratios (HR)
- Analyse multivariée : variables associées au maintien dans la littérature
 - **Année d'initiation**
 - Traitements
 - Anciens traitements
 - Traitements concomittants
 - Sexe
 - IMC
 - Age
 - PASI à baseline
 - Comorbidité
- Analyses en sous groupes selon traitement (sauf IL17)

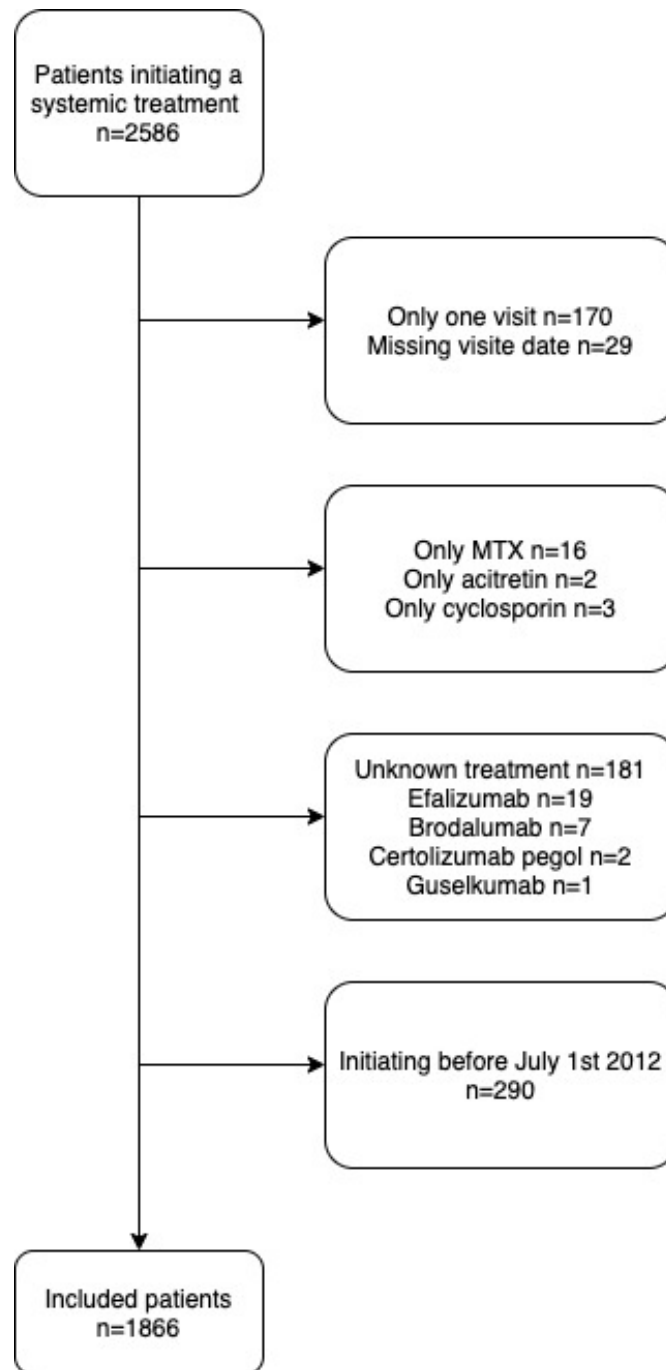
Méthodes : statistiques

2. Série temporelle

- Modèle de régression linéaire segmentée permettant d'évaluer l'impact du nombre de traitements disponibles sur le maintien de la 1^{ère} ligne de biomédicament
- Mise sur le marché de ixekizumab et secukinumab en 2016
 - 2012 à 2015 : pré-période
 - 2016 : date d'intervention
 - 2016 à 2018 : post période
- Variable à expliquer : maintien du traitement
 - Changement de niveau
 - Changement de tendance
- Variable explicative : semestre d'initiation
- Analyse en sous groupe selon traitement

Résultats

- 1866 patients inclus
- 739 femmes (39%)
- Age médian de 47ans



Résultats Population

	Total (n=1866)	Anti TNF (n=1106)	Ustekinumab (n=518)	Anti IL17 (n=80)	Apremilast (n=162)
Femmes	739 (39)	432 (39)	200 (39)	38 (47)	70 (43)
Age (EIQ)	47 (36-57)	48 (36-58)	44.0 (33.3 54.7)	43.8 (34.2-55.0)	50.5 (41.3-60.7)
IMC (kg/m2)	26.7 (23.4-30.8)	27.0 (23.4-31.1)	26.0 (23.2-30.1)	26.8 (24.2 30.8)	26.7 (23.9-30.5)
PASI à l'inclusion (mediane, EIQ)	9.6 (4.5-15.6)	10.2 (5.2-16.1)	8.9 (3.7-15.0)	9.0 (4.0-19.3)	7.4 (3.2-13.2)
Rhumatisme psoriasique	343 (19)	258 (23)	56 (11)	8 (10)	21 (13)
MICI	7 (0.5)	5 (0.5)	2 (0.4)	0 (0)	0 (0)
Uvéite	3 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.2)	0 (0)	0 (0)
Quantiféron (+)	112 (6)	68 (6)	33 (6)	4 (4)	7 (4)
MTX concomitant inclusion	221 (12)	145 (13)	43 (8)	5 (6)	28 (17)
MTX antérieur	1113 (59)	718 (65)	288 (56)	35 (44)	72 (44)
Ciclosporine antérieure	251 (13)	154 (14)	83 (16)	5 (4)	9 (6)
PUVathérapie antérieure	1245 (67)	752 (68)	354 (68)	52 (65)	87 (54)

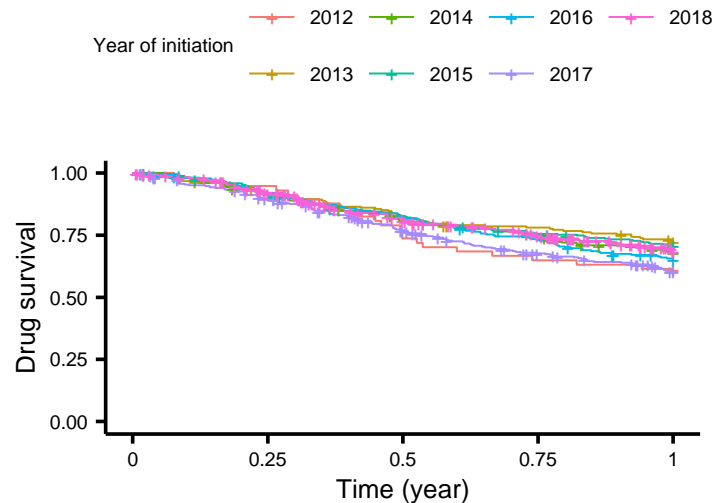
Résultats : Cox

Survie globale de 0.67 (IC95%: 0.65-0.69)
selon Kaplan Meier

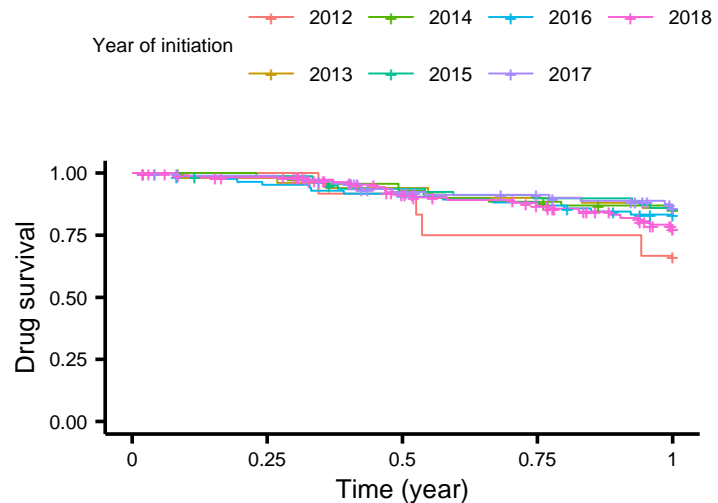
	HRa (CI95%)	P value
Traitement		<10⁻⁴
Anti TNF	Ref	Ref
Ustekinumab	0.42 (0.32-0.56)	<10⁻⁴
Anti IL17	0.36 (0.18-0.71)	0.004
Apremilast	3.60 (2.67-4.83)	<10⁻⁴
Année d'initiation		<u>0.63</u>
2012	<u>Ref</u>	
2013	<u>0.80 (0.42-1.52)</u>	
2014	<u>1.03 (0.56-1.90)</u>	
2015	<u>0.98 (0.53-1.81)</u>	
2016	<u>1.17 (0.64-2.17)</u>	
2017	<u>1.04 (0.56-1.94)</u>	
2018	<u>0.97 (0.51-1.83)</u>	

	HRa (IC95%)	P value
Femme	1.31 (1.08-1.58)	0.007
Rhum. pso	0.92 (0.72-1.18)	0.50
Age (années)	1.00 (0.99-1.01)	0.35
IMC		0.036
<25	Ref	Ref
25-30	1.22 (0.96-1.54)	0.10
>30	1.36 (1.07-1.73)	0.011
Comorbidité		
0	Ref	Ref
1+	1.11 (0.89-1.38)	0.33
Quantiféron	0.72 (0.46-1.12)	0.15
MTX concomitant à l'inclusion	1.25 (0.94-1.66)	0.12
MTX antérieur	1.10 (0.90-1.35)	0.34
Ciclosporine antérieure	1.20 (0.91-1.58)	0.19
PUVA antérieure	1.08 (0.88-1.33)	0.52
PASI à l'inclusion	1.01 (0.99-1.02)	0.15

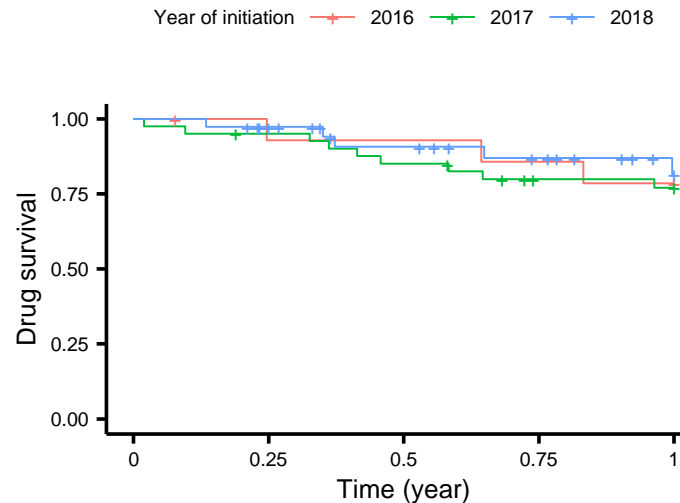
Overall



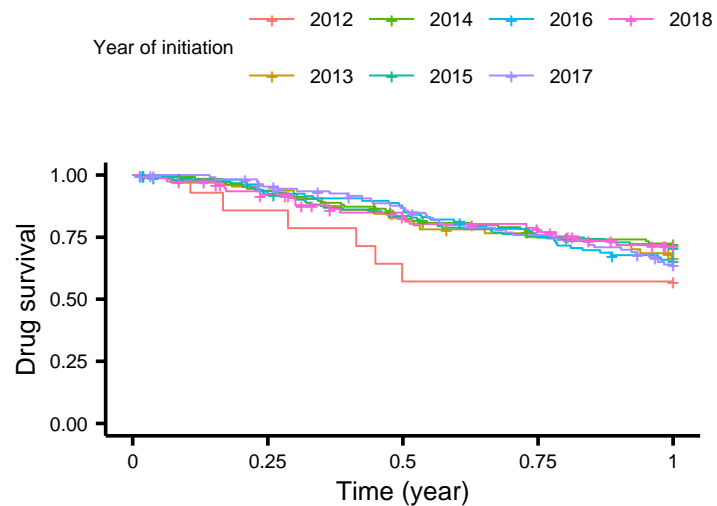
Ustekinumab



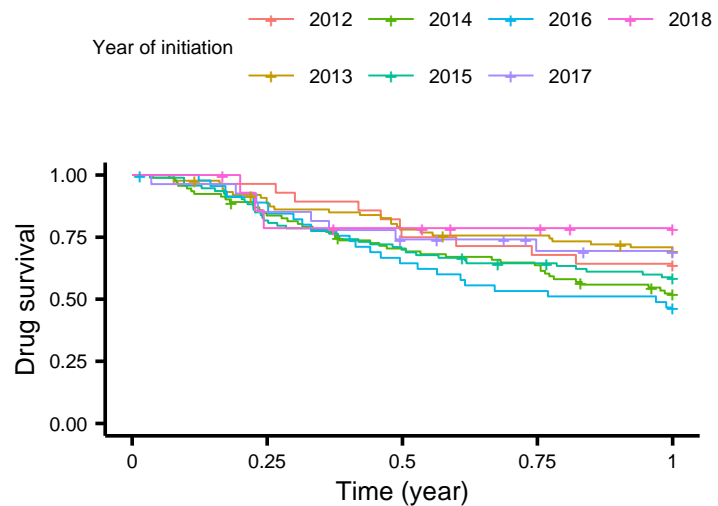
IL 17 inhibitors



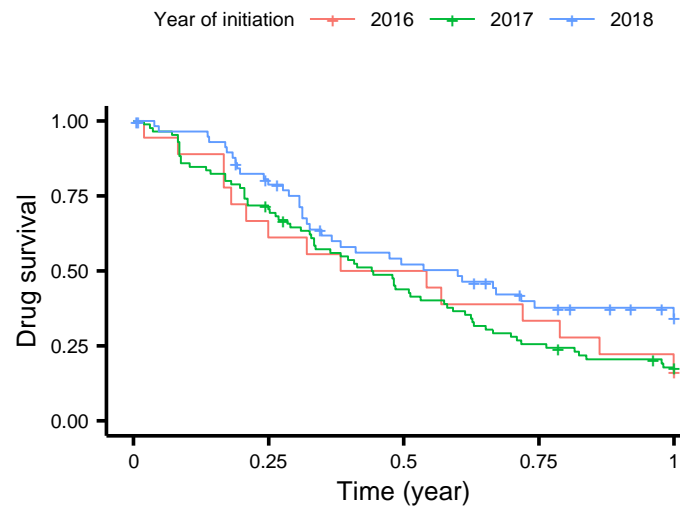
Adalimumab



Etanercept



Apremilast

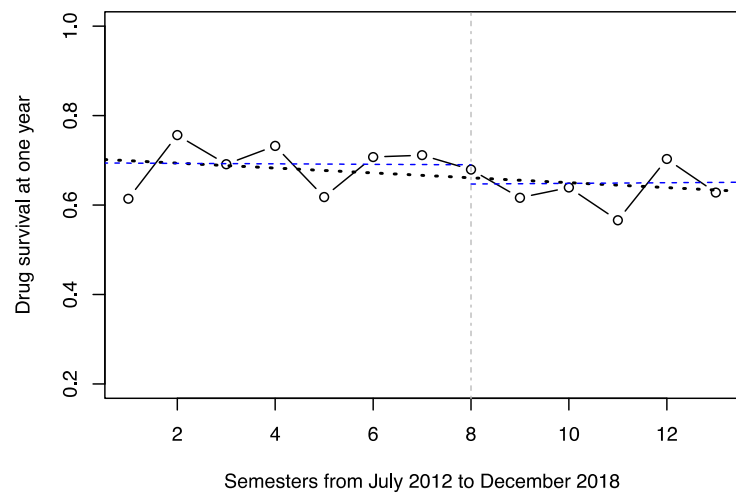


Analyses en sous groupes cohérentes

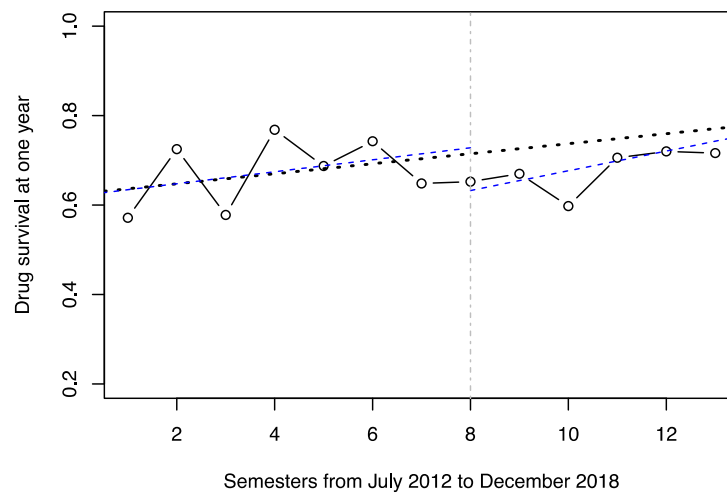
Résultats : série temporelle

	Coef	IC 95%	P-value
Régression linéaire segmentée (2012-2018)			
Niveau de base, β_0	0.69	(0.59-0.80)	$<10^{-4}$
Tendance de base, β_1	-0.0005	(-0.02-0.02)	0.96
Changement dans le niveau après 2016, β_2	-0.05	(-0.19-0.09)	0.47
Changement de tendance après 2016, β_3	-0.0004	(-0.04-0.04)	0.98
Model final*: Régression linéaire simple (2001-2019)	-0.006	(-0.01-0.002)	0.13

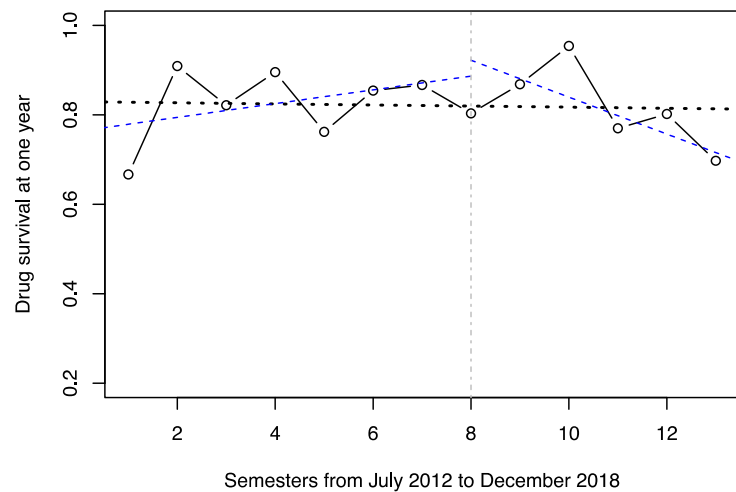
Overall



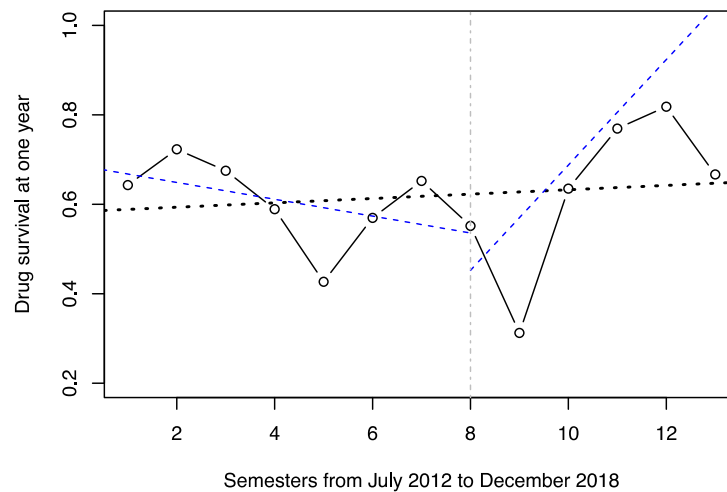
Adalimumab



Ustekinumab



Etanercept



Analyses
en sous
groupes
cohérentes

Discussion

- Absence d'association entre le maintien et l'année d'initiation du biomédicament chez les patients présentant un psoriasis modéré à sévère
 - Selon un modèle de Cox multivarié
 - Selon une régression linéaire segmentée
- Résultats discordants de *Shalom et al* et *Graier et al*
 - Diminution du maintien notamment après 2016

Mais

 - Pas de suivi limité à 1 an
 - Multiples lignes de traitements
 - Pas d'analyse multivariée pour *Graier et al*

Shalom G et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020
Graier T et al. Br J Dermatol. 2020

Forces

- Etude prospective
- Effectifs larges
- Deux modèles statistiques et analyses en sous groupes cohérentes

Limites

- Manque de puissances dans certains sous groupes
- Durée de suivi possiblement insuffisante pour démasquer une baisse à plus long terme
- Absence de patients deuxième, troisième ligne qui peuvent être maintenus sous le même traitement « faute de mieux »
- Profil des patients ayant pu changer
- Pas de données sur l'immunogénicité

Take home messages

- Arsenal thérapeutique en constante augmentation des traitements systémiques du psoriasis
- Absence d'effet sur le maintien des traitements
- Nécessite une confirmation sur des durées de suivi plus longues