

# Inhibition sélective de TYK2 dans le traitement du psoriasis en plaques chronique modéré à grave

Melinda J. Gooderham, M. Sc., M.D., FRCPC<sup>1,2</sup>; H. Chih-ho Hong, M.D., FRCPC<sup>2,3</sup>;

Ivan V. Litvinov, M.D., Ph. D., FRCPC<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Skin Centre for Dermatology, Peterborough (Ontario), Canada

<sup>2</sup> Probit Medical Research, Waterloo (Ontario), Canada

<sup>3</sup> Department of Dermatology and Skin Science, Université de Colombie-Britannique, Vancouver (Colombie-Britannique), Canada

<sup>4</sup> Division de dermatologie, Département de médecine, Université McGill, Montréal (Québec), Canada

**Conflits d'intérêts** : M. Gooderham a été investigatrice, conférencière ou membre d'un conseil consultatif pour les entités suivantes, ou a reçu une subvention ou des honoraires de ces entités : AbbVie, Akros Pharma, Amgen, AnaptysBio, Arcutis Biotherapeutics, Arena Pharmaceuticals, Asana BioSciences, ASLAN Pharmaceuticals, Bausch Health/Valeant, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Celgene, Coherus, Dermira, Dermavant, Eli Lilly, Galderma, GSK, le CIDPSM, Incyte, Janssen, Kyowa Kirin, LEO Pharma, MedImmune, Merck, Moonlake, Nimbus, Novartis, Pfizer, Regeneron, Reistone, Roche, Sanofi-Aventis/Genzyme, Sun Pharma, Takeda et UCB. H. C. Hong a été investigateur, conférencier ou membre d'un conseil consultatif pour les entités suivantes, ou a reçu une subvention ou des honoraires de ces entités : Abbvie, Amgen, Arcutis, Bausch Health, Boehringer-Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Celgene, Cutanea, Dermira, Dermavant, DS Biopharma, Eli Lilly, Galderma, GSK, le CIDPSM, Incyte, Janssen, Leo Pharma, MedImmune, Merck, Mirimar, Novartis, Pfizer, Regeneron, Roche, Sanofi-Genzyme, Sun Pharma et UCB. I. Litvinov a reçu une subvention ou des honoraires de ces entités : AbbVie, Actelion, Bausch Health, Bristol Myers Squibb, Galderma, le CIDPSM, Janssen, Johnson & Johnson, Merck, Novartis, Pfizer et Sun Pharmaceuticals.

Le financement provient d'une subvention à l'éducation de Bristol Myers Squibb Canada Co.

*Skin Therapy Letter* • volume 27 • numéro 6 • novembre - décembre 2022

## Résumé

*Le psoriasis en plaques chronique modéré à grave peut être difficile à maîtriser avec les traitements actuels, ce qui a conduit au développement d'une nouvelle gamme de médicaments, les inhibiteurs sélectifs de tyrosine kinase 2 (TYK2), afin de répondre à ce besoin non satisfait. Le deucravacitinib par voie orale est le premier inhibiteur sélectif de TYK2 de sa catégorie; il a montré son efficacité dans le traitement du psoriasis en plaques chronique modéré à grave dans le cadre de deux essais pivots de phase III (POETYK PSO-1 et PSO-2). Lors de ces essais, les taux de réponse étaient significativement plus élevés avec le deucravacitinib qu'avec le placebo ou l'aprémilast selon le score PASI 75 (Psoriasis Area Severity Index / indice d'étendue et de gravité du psoriasis) et l'évaluation globale statique du médecin (sPGA) 0/1. Le deucravacitinib a été généralement bien toléré et s'est avéré sûr par rapport au placebo et à l'aprémilast. Bien que le deucravacitinib soit un type d'inhibiteur de janus kinase (JAK), il ne bloque que les réponses spécifiques induites par les cytokines, réduisant potentiellement les effets non voulus (hors cible) plus fréquemment associés aux autres inhibiteurs de JAK. Les taux d'incidence des effets indésirables graves, comme les infections graves, les tumeurs malignes, les thromboses, les manifestations cardiovasculaires, les hausses du taux de créatinine kinase, les modifications hématologiques et les anomalies du profil lipidique, étaient nuls ou faibles*

**Mots-clés** : psoriasis en plaques; inhibiteur de TYK2; deucravacitinib; aprémilast; essai clinique; efficacité; innocuité; PASI; sPGA.

## **Introduction**

Le psoriasis est une maladie inflammatoire courante, chronique et à médiation immunitaire qui toucherait un million de personnes au Canada<sup>1,2</sup>. Sa forme la plus courante est le psoriasis en plaques chronique, qui concerne 90 % de cette population de patients<sup>1</sup>.

Le psoriasis en plaques chronique modéré est généralement défini comme une atteinte d'au moins 3 à 10 % de la surface corporelle; au-delà de 10 %, le psoriasis est qualifié de grave<sup>3</sup>. À défaut d'un traitement adéquat, cette maladie peut avoir des répercussions psychosociales graves et nuire à la qualité de vie des patients<sup>3</sup>.

À l'heure actuelle, Santé Canada a approuvé divers agents oraux à action générale, des agents biologiques, ainsi que de la photothérapie, pour le traitement du psoriasis en plaques chronique modéré à grave. Malgré cet arsenal thérapeutique, il existe encore des besoins non satisfaits. Les inhibiteurs sélectifs de tyrosine kinase 2 (TYK2) représentent une nouvelle classe de médicaments en cours de développement, qui pourrait répondre à ces besoins. Le deucravacitinib par voie orale est un inhibiteur sélectif de TYK2, premier de sa catégorie, qui a récemment été approuvé par la FDA aux États-Unis et qui fait actuellement l'objet d'une évaluation par Santé Canada. Il existe d'autres inhibiteurs sélectifs de TYK2 par voie orale pour le traitement du psoriasis en plaques modéré à grave qui en sont à différentes étapes de développement, notamment le GLPG3667 et le NDI-034858<sup>4,5</sup>.

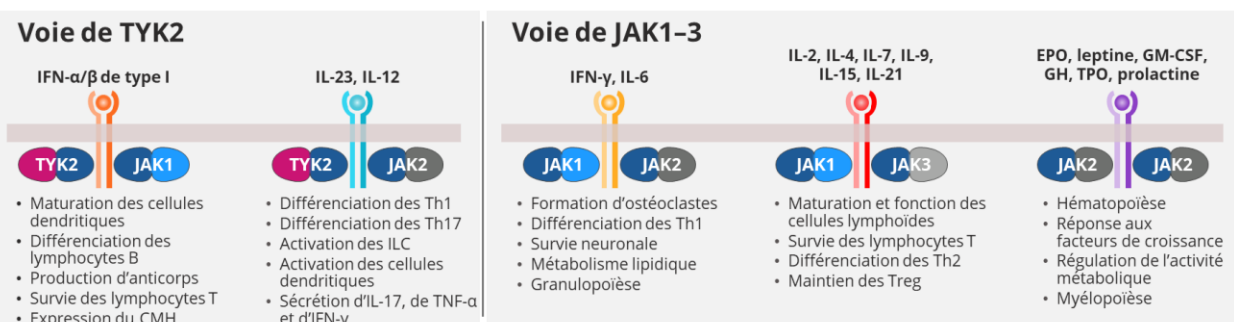
## **Pathogenèse du psoriasis en plaques**

Le psoriasis en plaques chronique commence par des déclencheurs environnementaux, immunologiques et/ou génétiques qui peuvent entraîner la libération de cytokines par les cellules immunitaires innées, ce qui active les cellules dendritiques myéloïdes<sup>6,7</sup>. Les cellules dendritiques myéloïdes activées présentent des antigènes aux lymphocytes T et libèrent des cytokines, notamment l'interleukine (IL)-23 et l'IL-12<sup>6-8</sup>; l'IL-23 et l'IL-12 envoient un signal par l'entremise de voies médiées par TYK2. L'IL-12 contribue à la différenciation des lymphocytes T auxiliaires (Th)1 et l'IL-23 active les kératinocytes par l'intermédiaire des lymphocytes Th17 pro-inflammatoires<sup>6</sup>; ces deux processus entraînent la production de facteur de nécrose tumorale (TNF)- $\alpha$  et d'interféron (IFN)- $\gamma$ . Les cytokines sécrétées par les lymphocytes Th17 et Th1 activent les kératinocytes<sup>9</sup>; c'est l'une des premières étapes du développement des lésions psoriasiques. En raison d'une boucle de rétroaction positive, d'autres cellules immunitaires sont mobilisées, ce qui renforce encore le processus inflammatoire<sup>6</sup>.

## Pourquoi cibler la TYK2 dans le traitement du psoriasis en plaques?

TYK2 est une enzyme janus kinase (JAK) codée par le gène *TYK2* et exprimée de manière constitutive dans les cellules immunitaires<sup>10</sup>. Les mutations et les polymorphismes de *TYK2* ont un effet sur la signalisation à médiation immunologique de l'IL-23, de l'IFN- $\alpha/\beta$  et de l'IL-12, et sont associés à un risque modifié de psoriasis; par exemple, les mutations à perte de fonction de *TYK2* se sont avérées offrir une protection contre l'auto-immunité, y compris le psoriasis<sup>10</sup>. L'inhibition sélective de TYK2 bloque les réponses induites par l'IL-23, l'IL-12 et l'IFN de type I, mais pas celles qui sont induites par d'autres JAK<sup>11-13</sup>.

**Figure 1.** Réponses cytokiniques dans les voies de tyrosine kinase 2 (TYK2) et de janus kinase (JAK)



CMH : complexe majeur d'histocompatibilité; EPO : érythropoïétine; GH : hormone de croissance; GM-CSF : facteur de stimulation des granulocytes et macrophages; IFN : interféron; IL : interleukine; ILC : cellule lymphoïde innée; JAK : janus kinase; Th : lymphocyte T auxiliaire; TNF : facteur de nécrose tumorale; TPO : thrombopoïétine; Treg : lymphocyte T régulateur; TYK : tyrosine kinase. D'après Baker et Isaacs. 2018<sup>11</sup>.

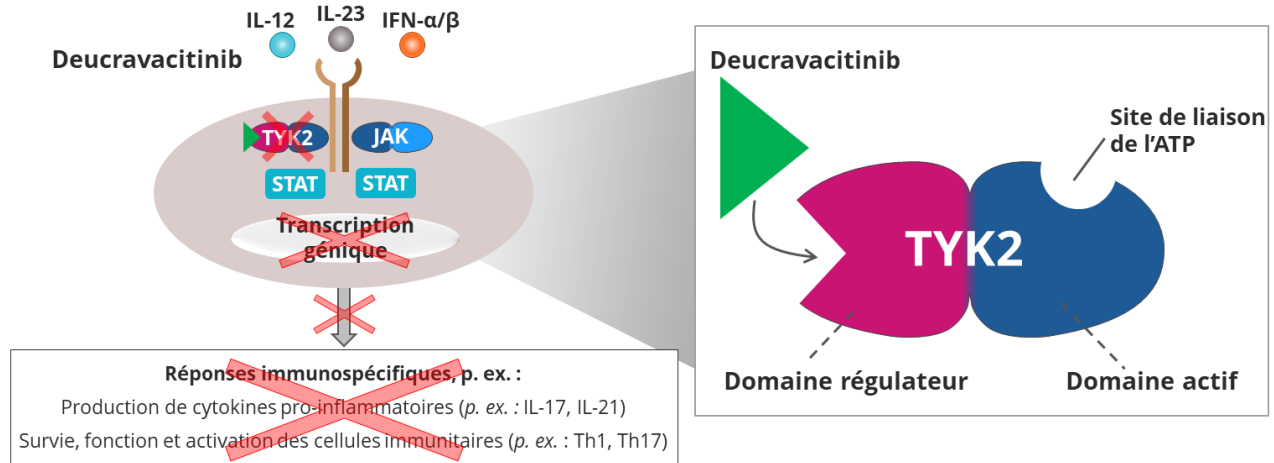
## Deucravacitinib : mode d'action

Le deucravacitinib est un inhibiteur intracellulaire spécifique de TYK2, administré par voie orale, qui cible les réponses immunitaires contribuant à la pathogenèse du psoriasis induites par l'IFN de type I et l'IL-23, notamment la production d'IL-17 et la polarisation Th1/Th17<sup>12-14</sup>. Il se lie avec une haute spécificité au domaine régulateur de TYK2, bloquant l'activité de la kinase et conférant une inhibition sélective des voies médiées par TYK2 qui contribuent à la pathogenèse du psoriasis<sup>12-14</sup>.

Le deucravacitinib se lie seulement au domaine régulateur de TYK2 et ne bloque que les réponses spécifiques induites par les cytokines, ce qui permet d'élargir la marge thérapeutique tout en réduisant les effets hors cible<sup>11-13</sup>. En revanche, les inhibiteurs de JAK 1-3 se lient au site de liaison de l'adénosine triphosphate (ATP) du domaine actif commun à toutes les molécules JAK (y compris TYK2) pour médier à la fois les réponses immunitaires et les processus plus généraux (p. ex., myélopoïèse, granulopoïèse, maturation et fonction des cellules lymphoïdes, hématopoïèse, réponse aux facteurs de croissance, régulation de l'activité métabolique,

métabolisme lipidique, etc.), dont certains sont nécessaires au fonctionnement physiologique normal, ce qui réduit la marge thérapeutique<sup>13</sup>.

**Figure 2.** Mode d'action du deucravacitinib



ATP : adénosine triphosphate; IFN : interféron; IL : interleukine; JAK : janus kinase; STAT : signal transducteur et activateur de la transcription; Th : lymphocyte T auxiliaire; TYK : tyrosine kinase.

### **Efficacité du deucravacitinib : principaux résultats des essais cliniques pivots de phase III**

Dans un essai de phase II réalisé auprès de patients atteints de psoriasis, le deucravacitinib a démontré une efficacité supérieure à celle du placebo selon la réponse PASI 75 (réduction  $\geq 75$  % par rapport au départ de l'étendue et de la gravité du psoriasis) sur 12 semaines<sup>14</sup>.

Des données d'efficacité récentes de deux essais pivots de phase III sur le deucravacitinib ont confirmé les résultats de l'essai de phase II.

Dans l'essai de phase III à double insu POETYK PSO-1, d'une durée de 52 semaines, les participants atteints de psoriasis en plaques chronique modéré à grave ont été répartis aléatoirement selon un rapport 2:1:1 pour recevoir le deucravacitinib à 6 mg 1 fois par jour (n = 332), le placebo (n = 166) ou l'aprémilast à 30 mg 2 fois par jour (n = 168)<sup>15</sup>. De même, les participants à l'essai de phase III à double insu POETYK PSO-2, d'une durée de 52 semaines, ont été répartis aléatoirement selon un rapport 2:1:1 pour recevoir le deucravacitinib à 6 mg 1 fois par jour (n = 511), le placebo (n = 255) ou l'aprémilast à 30 mg 2 fois par jour (n = 254)<sup>16</sup>.

Les critères d'évaluation principaux des deux essais étaient les taux de réponse PASI 75 et le score de 0 ou 1 selon l'évaluation globale statique du médecin (sPGA 0/1) avec le deucravacitinib vs le placebo à la semaine 16<sup>15,16</sup>. Les critères d'évaluation secondaires comprenaient l'évaluation globale du médecin relative au cuir chevelu (ss-PGA), les symptômes et signes de psoriasis rapportés par les patients, évalués à l'aide du journal des signes et des symptômes de

psoriasis (Psoriasis Symptoms and Signs Diary, ou PSSD), et la qualité de vie, évaluée à l'aide de l'indice dermatologique de qualité de vie (Dermatology Life Quality Index, ou DLQI)<sup>15</sup>.

Dans les essais PSO-1 et PSO-2, les taux de réponse PASI 75 à la semaine 16 étaient significativement plus élevés avec le deucravacitinib (58,4 % et 53,0 %) qu'avec le placebo (12,7 % et 9,4 %) ou l'aprémilast (35,1 % et 39,8 %). Les taux de réponse sPGA 0/1 étaient également significativement plus élevés avec le deucravacitinib (53,6 % et 50,3 %) qu'avec le placebo (7,2 % et 8,6 %) ou l'aprémilast (32,1 % et 34,3 %) (Tableau 1)<sup>15,16</sup>. Les réponses au deucravacitinib se sont améliorées après la semaine 16 et se sont maintenues jusqu'à la semaine 52<sup>15</sup>. De plus, les patients qui sont passés du placebo au deucravacitinib à la semaine 16 ont présenté des réponses PASI 75 et sPGA 0/1 à la semaine 52 comparables à celles observées chez les patients ayant été traités par le deucravacitinib de façon continue depuis le jour 1<sup>15</sup>.

En ce qui concerne les critères d'évaluation secondaires clés, par rapport au groupe placebo et au groupe aprémilast, des proportions significativement plus importantes de patients du groupe deucravacitinib ont obtenu des scores ss-PGA 0/1 et DLQI 0/1, ainsi qu'une réduction plus importante par rapport au départ des scores de symptômes du PSSD à la semaine 16 et à la semaine 24 (Tableau 1)<sup>15,16</sup>.

Selon les données regroupées des essais PSO-1 et PSO-2, des proportions significativement plus importantes de patients ayant reçu le deucravacitinib ont atteint un indice PASI absolu  $\leq 1$ ,  $\leq 2$  et  $\leq 5$  par rapport aux patients ayant reçu le placebo (semaine 16) ou l'aprémilast (semaines 16 et 24), et les proportions de patients atteignant différents seuils de l'indice PASI avec le deucravacitinib ont augmenté de la semaine 16 à la semaine 24<sup>17</sup>.

Dans une analyse des essais PSO-1 et PSO-2 comparant l'efficacité du deucravacitinib à celle du placebo et de l'aprémilast selon les composants du score PASI (érythème, induration, desquamation) et les régions corporelles (tête/cou, membres supérieurs, tronc, membres inférieurs), le deucravacitinib a été associé à des réductions en pourcentage numériquement plus importantes de l'indice PASI pour chaque région corporelle et chaque composant à la semaine 16 par rapport au départ comparativement au placebo et à l'aprémilast<sup>18</sup>. Les patients du groupe deucravacitinib ont été plus nombreux à atteindre une réduction  $\geq 75$  % à la semaine 16 pour chaque région corporelle et chaque composant du score PASI que ceux des groupes placebo et aprémilast; les différences d'efficacité par rapport à l'aprémilast se sont maintenues à la semaine 24<sup>18</sup>. Pour les patients du groupe deucravacitinib, les améliorations sont apparues dès la première semaine et sont devenues plus marquées avec la durée du traitement<sup>18</sup>.

Dans une étude de prolongation à long terme suivant les essais PSO, les investigateurs ont analysé l'efficacité du deucravacitinib chez les patients qui n'avaient pas répondu de manière adéquate au traitement par l'aprémilast à la semaine 24. Les patients qui ont été placés au hasard dans le groupe aprémilast et qui n'ont pas réussi à atteindre une réponse PASI 50 au cours de l'essai PSO-1 (n = 54) ou une réponse PASI 75 au cours de l'essai PSO-2 (n = 111) sont passés au deucravacitinib et l'ont pris jusqu'à la semaine 52. Après le passage de l'aprémilast au deucravacitinib, 46,3 % des patients qui n'avaient pas atteint une réponse PASI 50 et 42,3 % des patients qui n'avaient pas atteint une réponse PASI 75 avaient obtenu une réponse PASI 75 à la semaine 52<sup>19</sup>. Des améliorations ont également été observées pour les scores sPGA 0/1 et DLQI 0/1, ainsi que pour la variation moyenne par rapport au départ du score de symptômes du PSSD<sup>19</sup>.

Selon les données à 2 ans d'une étude de prolongation à long terme suivant les deux essais PSO, le deucravacitinib a présenté une efficacité clinique durable, notamment des taux de réponse moyens de 79,8 % pour le PASI 75 et de 60,7 % pour le sPGA 0/1 à la semaine 60, quel que soit le traitement instauré à la semaine 16 (quand les patients du groupe placebo pouvaient passer au deucravacitinib) ou à la semaine 24 (quand les non-répondeurs du groupe aprémilast pouvaient passer au deucravacitinib) de l'étude principale<sup>20</sup>.

### **Deucravacitinib : profil d'innocuité et de tolérabilité**

Au cours des périodes d'évaluation des semaines 0 à 16 et 0 à 52 dans les deux essais PSO, les taux globaux d'effets indésirables (EI) étaient similaires dans les 3 groupes de traitement (deucravacitinib, placebo et aprémilast)<sup>15,16,21</sup>. Les EI les plus fréquents chez les patients traités par le deucravacitinib étaient la rhinopharyngite (9,0 %) et l'infection des voies respiratoires supérieures (5,5 %). Les EI les plus fréquents chez les patients traités par l'aprémilast étaient la diarrhée (11,8 %), les maux de tête (10,7 %), les nausées (10,0 %) et la rhinopharyngite (8,8 %); les patients traités par le placebo ont présenté le plus souvent une rhinopharyngite (8,6 %) et une diarrhée (6,0 %)<sup>16,21</sup>. Les taux d'incidence des EI présentant un intérêt particulier, y compris les événements cutanés (p. ex., acné et folliculite), le zona, les infections graves, les tumeurs malignes, les événements thrombotiques, les événements cardiovasculaires, les hausses du taux de créatinine kinase, les modifications de l'hémogramme et les modifications du profil lipidique, étaient nuls ou faibles dans le groupe deucravacitinib<sup>15</sup>.

**Tableau 1 : Données d'efficacité des essais POETYK PSO-1 et PSO-2**

Paramètre d'évaluation	POETYK PSO-1 (n = 666)					POETYK PSO-2 (n = 1 020)				
	Deucravacitinib 6 mg 1 f.p.j. (n = 332)	Aprémilast 30 mg 2 f.p.j. (n = 168)	Placebo (n = 166)	Valeur p vs l'aprémilast	Valeur p vs le placebo	Deucravacitinib 6 mg 1 f.p.j. (n = 511)	Aprémilast 30 mg 2 f.p.j. (n = 254)	Placebo (n = 255)	Valeur p vs l'aprémilast	Valeur p vs le placebo
<b>PASI 75, %</b>										
Semaine 16	58,4 %*	35,1 %	12,7 %*	< 0,0001	< 0,0001	53,6 %*	40,2 %	9,4 %*	0,0003	< 0,0001
Semaine 24	69,3 %	38,1 %	-	< 0,0001	-	59,3 %	37,8 %	-	< 0,0001	-
<b>sPGA 0/1, %</b>										
Semaine 16	53,6 %*	32,1 %	7,2 %*	< 0,0001	< 0,0001	50,3 %*	34,3 %	8,6 %*	< 0,0001	< 0,0001
Semaine 24	58,7 %	31,0 %	-	< 0,0001	-	50,4 %	29,5 %	-	< 0,0001	-
<b>ss-PGA 0/1, %</b>										
Semaine 16	70,3 %	39,1 %	17,4 %	< 0,0001	< 0,0001	60,3 %	37,3 %	17,3 %	< 0,0001	< 0,0001
Semaine 24	72,2 %	42,7 %	-	< 0,0001	-	59,7 %	41,6 %	-	0,0002	-
<b>DLQI 0/1, %</b>										
Semaine 16	41,0 %	28,6 %	10,6 %	0,0088	< 0,0001	38,0 %	23,1 %	9,8 %	< 0,0001	< 0,0001
Semaine 24	48,1 %	24,2 %	-	< 0,0001	-	41,8 %	21,5 %	-	< 0,0001	-
<b>Variation moyenne ajustée du score de symptômes du PSSD par rapport au départ</b>										
Semaine 16	-26,7	-17,8	-3,6	< 0,0001	< 0,0001	-28,3	-21,1	-4,7	< 0,0001	< 0,0001
Semaine 24	-31,9	-20,7	-	< 0,0001	-	-29,1	-21,4	-	< 0,0001	-

\* Critères d'évaluation principaux : taux de réponse PASI 75 et score sPGA 0/1 avec le deucravacitinib vs le placebo à la semaine 16.

DLQI : Dermatology Life Quality Index (questionnaire de qualité de vie en dermatologie); f.p.j. : fois par jour; PASI 75 : réduction ≥ 75 % par rapport au départ de l'étendue et de la gravité du psoriasis; PSSD : symptômes et signes de psoriasis rapportés par les patients, évalués à l'aide du journal des signes et des symptômes de psoriasis (Psoriasis Symptoms and Signs Diary, ou PSSD); sPGA 0/1 : score de 0 ou 1 à l'évaluation globale statique du médecin; ss-PGA : évaluation globale du médecin relative au cuir chevelu. D'après Armstrong AW, et al. 2022 et Armstrong A, et al. 2021. <sup>15,16</sup>

Les effets indésirables graves (EIG) signalés entre les semaines 0 et 16 étaient peu fréquents dans tous les groupes (1,8 % chez les patients traités par le deucravacitinib vs 2,9 % pour le placebo et 1,2 % pour l'aprémilast)<sup>16,21</sup>. Les taux d'abandon pour cause d'EI étaient les plus faibles dans le groupe deucravacitinib (2,4 %) vs le placebo (3,8 %) et l'aprémilast (5,2 %)<sup>16,21</sup>.

Une analyse combinée des essais PSO-1 et PSO-2 confirme que le deucravacitinib a été bien toléré jusqu'à 52 semaines dans tous les sous-groupes de patients selon les caractéristiques

initiales (âge, sexe, race et poids corporel). Les fréquences et les types d'EI et d'EIG dans chaque sous-groupe concordaient avec ceux observés dans la population globale de patients, avec des tendances similaires pour l'ensemble des EI et des catégories d'EI dans tous les sous-groupes recevant le placebo ou l'aprémilast<sup>21</sup>.

Les résultats sur l'innocuité de l'essai de prolongation à long terme étaient similaires à ceux des essais PSO-1 et PSO-2. Les taux d'EIG sont restés faibles, y compris pour les effets qui ont conduit à l'abandon du traitement. Il n'y a pas eu de nouveau problème d'innocuité ni de modification cliniquement significative des valeurs de laboratoire<sup>20</sup>. Les EI les plus fréquents étaient les suivants : rhinopharyngite (16,8 % à 1 an; 17,8 % à 2 ans); infection des voies respiratoires supérieures (9,1 % à 1 an; 9,9 % à 2 ans); maux de tête (5,9 % à 1 an; 6,5 % à 2 ans); diarrhée (5,1 % à 1 an; 5,5 % à 2 ans), et arthralgie (4,0 % à 1 an; 5,6 % à 2 ans)<sup>20</sup>. Une hausse des infections graves a été observée, mais selon les auteurs, elle était attribuable aux infections par la COVID-19 dues à la pandémie en cours (les études ont été menées pendant la pandémie jusqu'au 1<sup>er</sup> octobre 2021, avant que des vaccins soient accessibles).

Ces résultats sur l'innocuité n'ont pas encore mis en évidence les EIG apparus en cours de traitement qui sont plus souvent associés aux inhibiteurs de JAK, comme le zona, les tumeurs malignes, les thromboses, les événements cardiovasculaires indésirables majeurs (ÉCIM), les hausses du taux de créatinine kinase, les modifications hématologiques, les anomalies du profil lipidique et les anomalies rénales et hépatiques<sup>20-24</sup>.

## **Analyse**

L'inhibition sélective de TYK2 est une nouvelle cible prometteuse pour le traitement du psoriasis en plaques chronique modéré à grave. Les molécules qui confèrent une inhibition sélective des voies médiées par TYK2 qui contribuent à la pathogenèse du psoriasis, sans l'utilisation d'autres JAK, peuvent élargir la marge thérapeutique tout en réduisant les effets hors cible comme les infections graves, les tumeurs malignes, les thromboses et les ÉCIM.

Selon les données clés des essais cliniques pivots de phase III, POETIK PSO-1 et PSO-2, les patients atteints de psoriasis en plaques chronique modéré à grave traités par le deucravacitinib, premier inhibiteur sélectif de TYK2 de sa catégorie, ont obtenu des réponses PASI 75 et des scores sPGA 0/1 statistiquement supérieurs aux patients qui ont reçu le placebo ou l'aprémilast à la semaine 16<sup>15,16</sup>. De plus, des proportions significativement plus importantes de patients ont obtenu un indice PASI absolu  $\leq 1$ ,  $\leq 2$  et  $\leq 5$  avec le deucravacitinib vs le placebo ou l'aprémilast<sup>17</sup>. Les données relatives aux régions corporelles ont démontrées que le



deucravacitinib a un pourcentage d'amélioration plus élevé aux semaines 16 et 24 par rapport au départ que l'aprémilast et le placebo, et ce pour chaque composant du score et avec un délai d'action dès la première semaine<sup>18</sup>.

Le deucravacitinib s'est avéré efficace à la semaine 52 chez les patients qui n'avaient pas répondu de manière satisfaisante à l'aprémilast à la semaine 24 et qui sont ensuite passés au deucravacitinib, comme le montrent les évaluations des médecins (PASI 75/90, pourcentage de variation par rapport au départ de l'indice PASI et score sPGA 0/1) et les résultats rapportés par les patients (DLQI 0/1 et variation par rapport au départ du score de symptômes du PSSD)<sup>19</sup>.

Le deucravacitinib a été généralement bien toléré et s'est avéré sûr par rapport au placebo et à l'aprémilast, la fréquence globale des EI étant similaire dans les 3 groupes de traitement<sup>15,21</sup>. Les EI les plus fréquents chez les patients traités par le deucravacitinib étaient la rhinopharyngite et l'infection des voies respiratoires supérieures, tandis que les EIG et les EI présentant un intérêt particulier étaient peu fréquents<sup>15,21</sup>.

### **Testez vos connaissances**

1. Quels sont les effets indésirables graves hors cible associés aux inhibiteurs de JAK?
2. Dans les essais cliniques PSO-1 et PSO-2, quels ont été les résultats des non-répondeurs à l'aprémilast qui sont passés au deucravacitinib à la semaine 24?

*Les réponses se trouvent sur la page 10.*

### **Conclusion**

L'inhibition sélective de TYK2 est une nouvelle cible dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à grave. Le deucravacitinib, premier inhibiteur oral de TYK2 de sa catégorie, déjà approuvé par la FDA aux États-Unis, s'est révélé efficace, sûr et tolérable pendant une période d'utilisation allant jusqu'à 2 ans. Le deucravacitinib, et potentiellement d'autres inhibiteurs de TYK2 par voie orale en cours de développement, devraient offrir aux dermatologues et à leurs patients une solution de rechange pratique, efficace et sûre aux autres agents oraux à action générale et aux agents biologiques actuellement sur le marché, ainsi qu'à la photothérapie, pour la prise en charge du psoriasis en plaques chronique modéré à grave.

### Testez vos connaissances - réponses

1. Les effets indésirables graves qui sont plus fréquemment associés aux inhibiteurs de JAK, comprennent les infections graves, les tumeurs malignes, les thromboses, les événements cardiovasculaires indésirables majeurs (ÉCIM), la hausse du taux de créatinine kinase, les modifications hématologiques, les anomalies du profil lipidique et les anomalies rénales et hépatiques. Bien que le deucravacitinib soit un type d'inhibiteur de JAK, il se lie seulement au domaine régulateur de TYK2 et ne bloque que les réponses spécifiques induites par les cytokines, ce qui permet d'élargir la marge thérapeutique et de réduire potentiellement les effets hors cible.
2. Une grande proportion de patients qui n'avaient pas répondu de manière satisfaisante à l'aprémilast à la semaine 24 dans les essais PSO-1 et PSO-2 ont obtenu une amélioration clinique et des réponses fortes après être passés au deucravacitinib et l'avoir pris jusqu'à la semaine 52. Des améliorations ont été observées pour la réponse PASI 75 et les scores sPGA 0/1 et DLQI 0/1, ainsi que pour la variation moyenne par rapport au départ du score de symptômes du PSSD. Par exemple, après le passage de l'aprémilast au deucravacitinib, 46,3 % des patients qui n'avaient pas atteint une réponse PASI 50 (dans l'essai PSO-1) et 42,3 % des patients qui n'avaient pas atteint une réponse PASI 75 (dans l'essai PSO-2) ont obtenu une réponse PASI 75 à la semaine 52.

### Remerciements

Les auteurs souhaitent remercier Teri Morrison et Athena Kalyvas du Centre international de développement professionnel en santé et médecine (CIDPSM) pour leur soutien à la rédaction.

## Références

1. Psoriasis. Association canadienne de dermatologie. Accessible à : <https://dermatology.ca/fr/patients-et-grand-public/peau/psoriasis/>. Consulté le 2 août 2022.
2. Stern RS, Nijsten T, Feldman SR, *et al.* Psoriasis is common, carries a substantial burden even when not extensive, and is associated with widespread treatment dissatisfaction. *J Invest Dermatol Symp Proc.* Mar 2004;9(2):136-9.
3. Canadian guidelines for the management of plaque psoriasis. Ottawa, ON: Association canadienne de dermatologie; 2009.
4. Study of NDI-034858 in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. Consulté le 2 août 2022.
5. A Study Evaluating the Effects of GLPG3667 Given as an Oral Treatment for 4 Weeks in Adults With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. Consulté le 2 août 2022.
6. Alwan W, Nestle FO. Pathogenesis and treatment of psoriasis: exploiting pathophysiological pathways for precision medicine. *Clin Exp Rheumatol.* Sep-Oct 2015;33(5 Suppl 93):S2-6.
7. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med.* Jul 30 2009;361(5):496-509.
8. Di Cesare A, Di Meglio P, Nestle FO. The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol.* Jun 2009;129(6):1339-50.
9. Mahil SK, Capon F, Barker JN. Update on psoriasis immunopathogenesis and targeted immunotherapy. *Semin Immunopathol.* Jan 2016;38(1):11-27.
10. Dendrou CA, Cortes A, Shipman L, *et al.* Resolving TYK2 locus genotype-to-phenotype differences in autoimmunity. *Sci Transl Med.* Nov 2 2016;8(363):363ra149.
11. Baker KF, Isaacs JD. Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: What can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis? *Ann Rheum Dis.* Feb 2018;77(2):175-187.
12. Burke JR, Cheng L, Gillooly KM, *et al.* Autoimmune pathways in mice and humans are blocked by pharmacological stabilization of the TYK2 pseudokinase domain. *Sci Transl Med.* Jul 24 2019;11(502)
13. Wroblewski ST, Moslin R, Lin S, *et al.* Highly Selective Inhibition of Tyrosine Kinase 2 (TYK2) for the Treatment of Autoimmune Diseases: Discovery of the Allosteric Inhibitor BMS-986165. *J Med Chem.* Oct 24 2019;62(20):8973-8995.
14. Papp K, Gordon K, Thaci D, *et al.* Phase 2 Trial of Selective Tyrosine Kinase 2 Inhibition in Psoriasis. *N Engl J Med.* Oct 4 2018;379(14):1313-1321.
15. Armstrong AW, Gooderham M, Warren RB, *et al.* Deucravacitinib versus placebo and apremilast in moderate to severe plaque psoriasis: efficacy and safety results from the 52-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 POETYK PSO-1 trial. *J Am Acad Dermatol.* Jul 9 2022:S0190-9622(22)02256-3.
16. Armstrong A, Gooderham M, Warren RB, *et al.* Efficacy and safety of deucravacitinib, an oral, selective tyrosine kinase 2 (TYK2) inhibitor, compared with placebo and apremilast in moderate to severe plaque psoriasis: results from the phase 3 POETYK PSO-1 POETYK PSO-2 studies. Présenté à la réunion annuelle de l'American Academy of Dermatology (AAD); 19 au 23 mars 2021. San Francisco, Californie. Séance S033.
17. Lebwohl M, Gooderham M, Warren RB, *et al.* Deucravacitinib, an Oral, Selective Tyrosine Kinase 2 (TYK2) Inhibitor, Versus Placebo and Apremilast in Moderate to Severe Plaque Psoriasis: Achievement of Absolute PASI Thresholds in the Phase 3 POETYK PSO-1 and PSO-2 Trials. Présenté à la réunion annuelle de l'American Academy of Dermatology (AAD); 25 au 29 mars 2022. Boston, Massachusetts. Séance 34660.
18. Sobell JM, Eyerich K, Blauvelt A, *et al.* Deucravacitinib, a Selective Tyrosine Kinase 2 (TYK2) Inhibitor, Versus Placebo and Apremilast in Psoriasis: Reductions in Individual

Component Scores and Body Regions of the Psoriasis Area and Severity Index in the Phase 3 POETYK PSO-1 and PSO-2 Trials. Présenté à la réunion annuelle de l'American Academy of Dermatology (AAD); 25 au 29 mars 2022. Boston, Massachusetts. Séance 34668.

19. Armstrong AW, Warren RB, Sofen H, *et al.* Deucravacitinib, an Oral, Selective Tyrosine Kinase 2 (TYK2) Inhibitor, in Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis Who Had Inadequate Responses to Apremilast at Week 24 in the Phase 3 POETYK PSO-1 and PSO-2 Trials. Présenté à la réunion annuelle de l'American Academy of Dermatology (AAD); 25 au 29 mars 2022. Boston, Massachusetts. Séance 34668.
20. Warren R, Sofen H, Imafuku S, *et al.* Deucravacitinib Long-term Efficacy and Safety in Plaque Psoriasis: 2-Year Results From the Phase 3 POETYK PSO Program. Présenté au symposium de l'European Academy of Dermatology and Venereology (EADV); 12 au 14 mai 2022. Ljubljana, Slovénie. Séance P465.
21. Alexis AF, Kircik LH, Imafuku S, *et al.* Deucravacitinib, an Oral, Selective Tyrosine Kinase 2 (TYK2) Inhibitor, Versus Placebo and Apremilast in Moderate to Severe Plaque Psoriasis: Safety by Prespecified Baseline Demographic Characteristics in the Phase 3 POETYK PSO-1 and PSO-2 Trials. Présenté au symposium de l'European Academy of Dermatology and Venereology (EADV); 12 au 14 mai 2022. Ljubljana, Slovénie. Séance P4656.
22. Burmester GR, Nash P, Sands BE, *et al.* Adverse events of special interest in clinical trials of rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ulcerative colitis and psoriasis with 37 066 patient-years of tofacitinib exposure. *RMD Open*. May 2021;7(2):e001595.
23. FDA requires warnings about increased risk of serious heart-related events, cancer, blood clots, and death for JAK inhibitors that treat certain chronic inflammatory conditions. U.S. Food & Drug Administration. Accessible à <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-warnings-about-increased-risk-serious-heart-related-events-cancer-blood-clots-and-death>. Consulté le 2 août 2022.
24. Communication des risques pour les professionnels de la santé : XELJANZ/XELJANZ XR (tofacitinib) – Risque d'événements cardiovasculaires majeurs, de cancer, de thrombose et d'infection. Santé Canada. Accessible à : <https://recalls-rappels.canada.ca/fr/avis-rappel/xeljanzxeljanz-xr-tofacitinib-risque-evenements-cardiovasculaires-majeurs-cancer>. Consulté le 2 août 2022.