



CMR
CENTRE MALADIES RARES
VASCULARITES | SCLÉRODERMIES
GOUGEROT-SJÖGREN | LUPUS

CENTRE DE REFERENCE GROUPE I
MALADIES AUTO-IMMUNES ET MALADIES SYSTEMIQUES RARES
Vascularites, Sclerodermies Systemiques,
Histiocytose langerhansienne non pulmonaire de l'adulte

Les petites molécules

Benjamin Terrier
Service de Médecine Interne
Hôpital Cochin



Les petites molécules c'est quoi ?

- **Molécules de faible poids moléculaires**
- **Action biologique importante**
- **Ciblant des structures cellulaires et des protéines de signalisation intracellulaire**
- **Délai de fabrication plus rapide que les agents biologiques**
- **Bonne biodisponibilité par voie orale**
- **Caractère non immunogène**

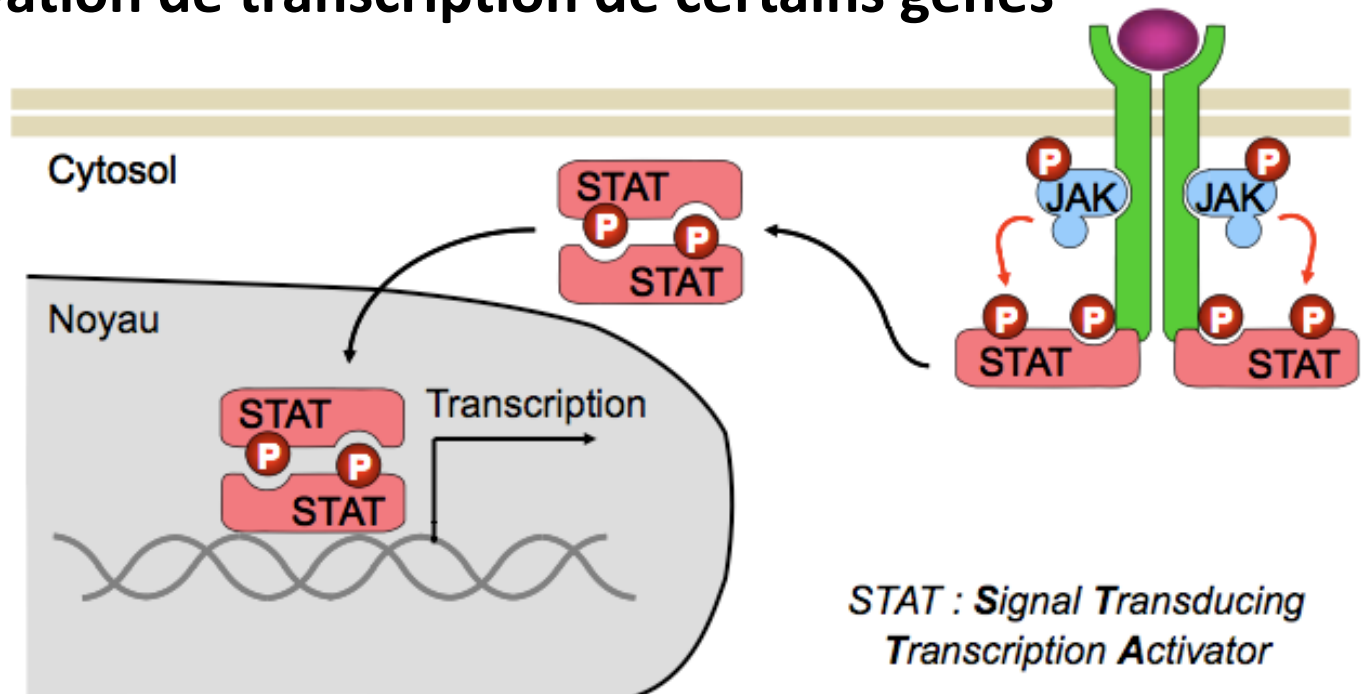
Jakinibs : Inhibition des Janus kinases

Janus kinases (JAK) : JAK1, JAK2, JAK3

JAK: impliqué dans une voie de signalisation intracellulaire

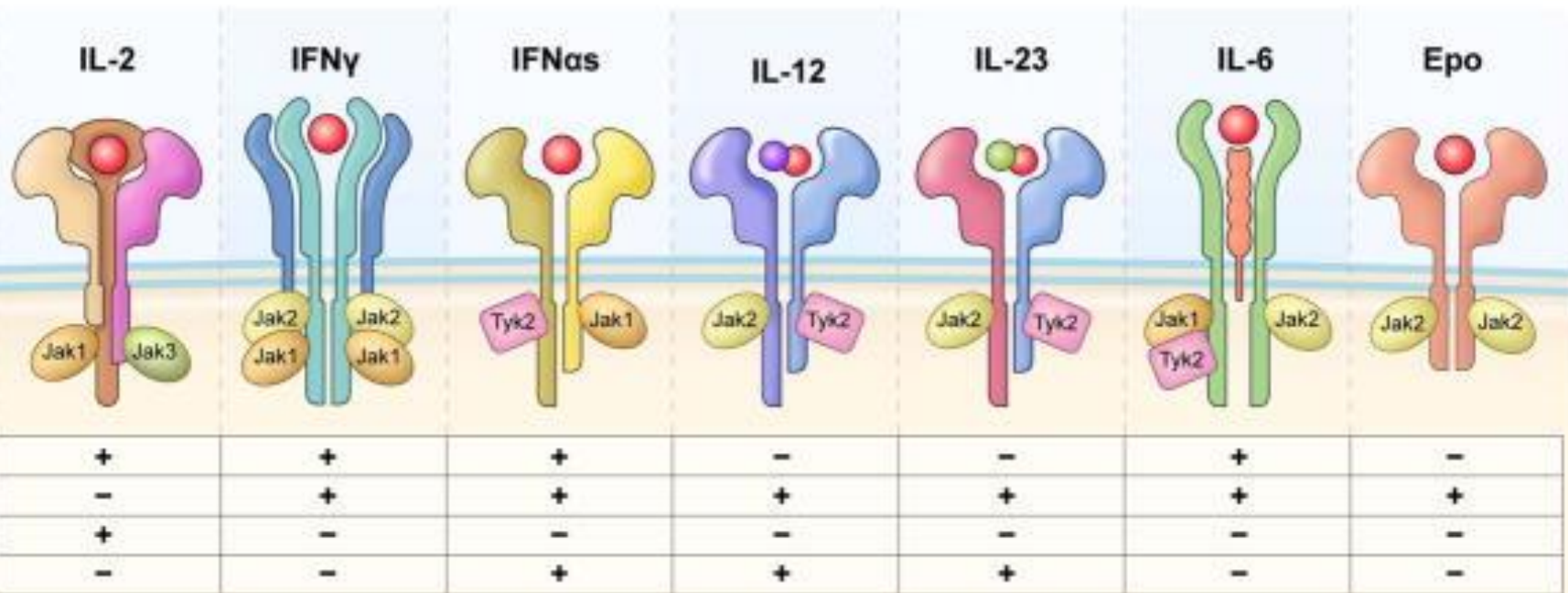
En réponse à la présence de cytokines

- Phosphorylation par transfert d'une molécule d'ATP
=> phosphorylation de STAT
- Activation de la voie JAK STAT
=> activation de transcription de certains gènes

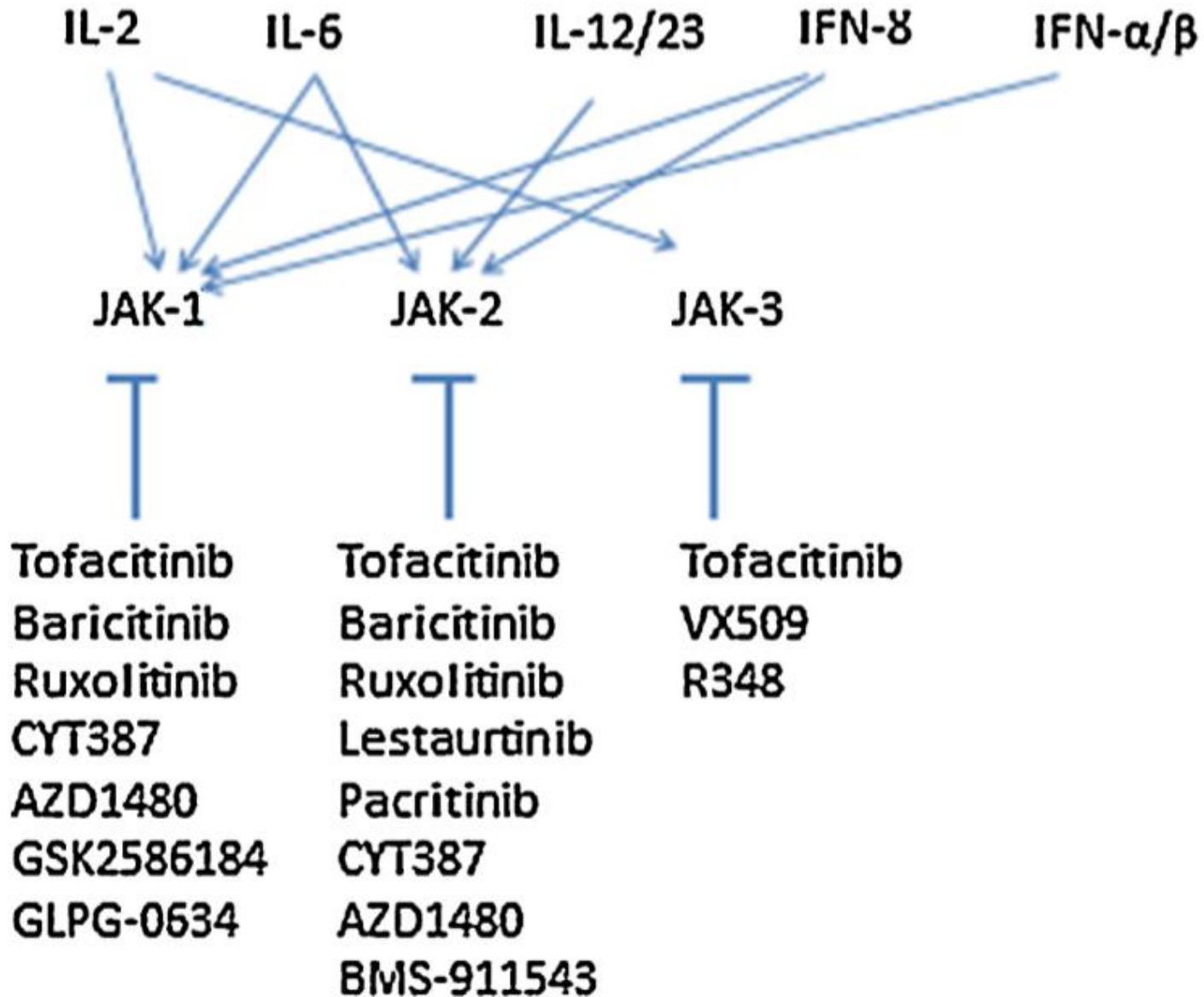


Inhibition des Janus kinases

Current Jakinibs: Target Multiple Jaks, Multiple Cytokines



Inhibition des Janus kinases



Inhibition des Janus kinases

Table 1 | JAK inhibitors approved and in development

Compound	Target	Indication	Stage of development
ABT-494	JAK1	RA	Phase I
		Crohn's disease	Phase II
		Ulcerative colitis	Phase II
		Atopic dermatitis	Phase I
Baricitinib	JAK1, JAK2	RA	Phase III
		Psoriasis	Phase II
		Diabetic nephropathy	Phase II
		SLE	Phase II
		Atopic dermatitis	Phase II
Decernotinib	JAK3	RA	Phase II (development currently on hold)
CYT387	JAK1, JAK2	Myelofibrosis	Phase I-II
Filgotinib	JAK1	RA	Phase III
		Crohn's disease	Phase III
		Ulcerative colitis	Phase III
INCB018424	JAK1, JAK2	Psoriasis (topical treatment)	Phase II
Pacritinib	JAK2	Myelofibrosis	Phase II
Peficitinib	JAK1, JAK3	RA	Phase III
		Psoriasis	Phase II
Ruxolitinib	JAK1, JAK2	Myelofibrosis	Approved by FDA
Tofacitinib	JAK1, JAK3	RA	Approved by FDA
		Psoriasis	Phase III
		Ulcerative colitis	Phase III ongoing
		JIA	Phase I

Tofacitinib

Inhibiteur de JAK1 et JAK3

Action sur les voies de
signalisation
dépendantes de

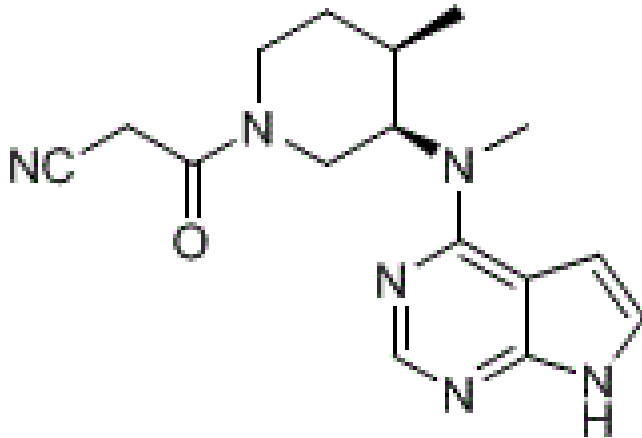
IL-2

IL-4

IL-9

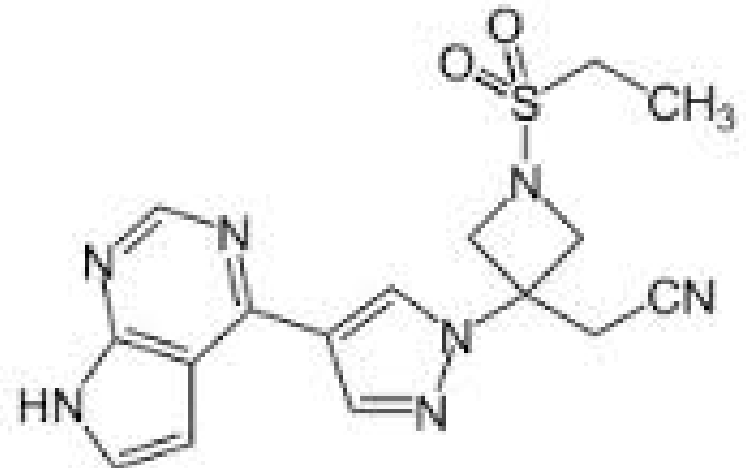
IL-15

IL-21



Baricitinib

Inhibiteur de JAK1 et JAK2

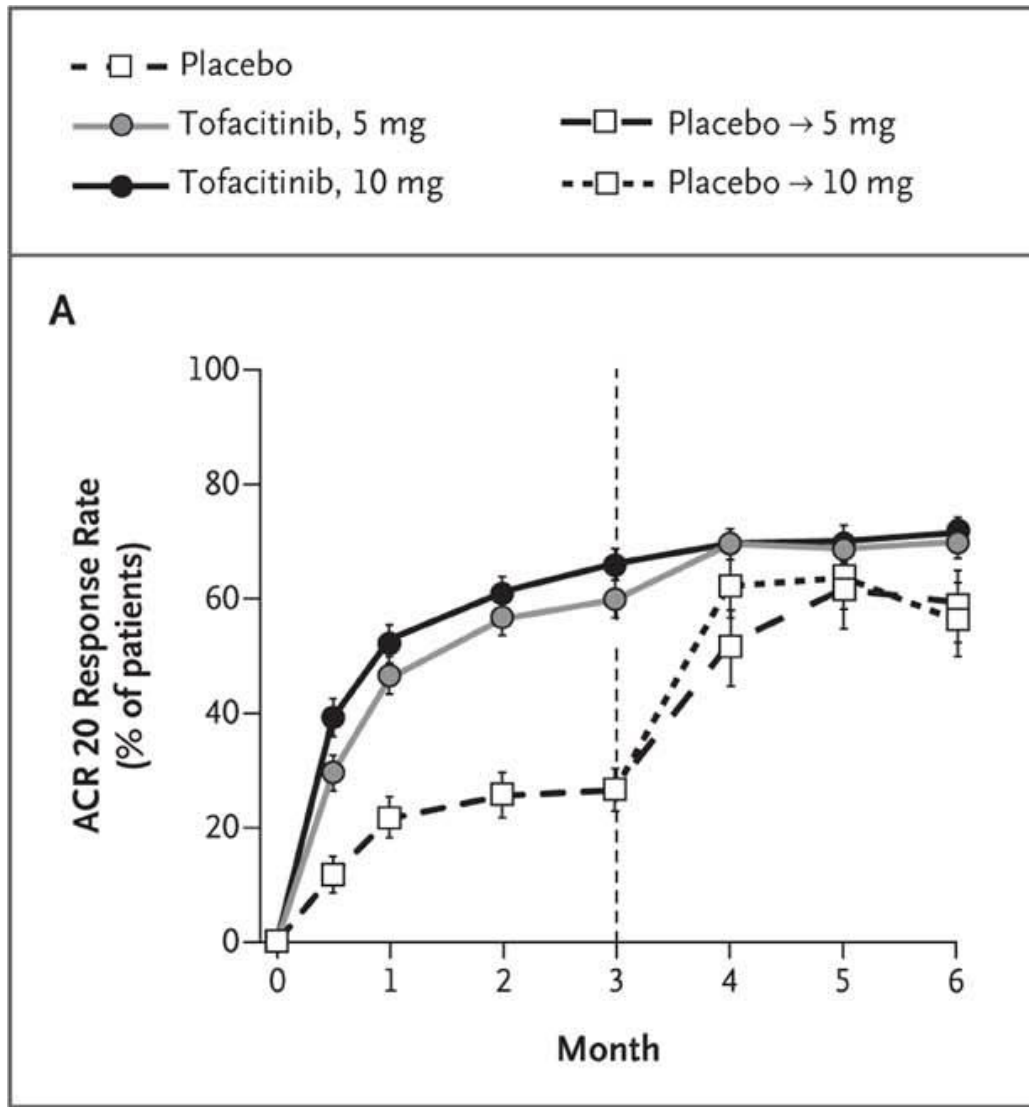


Anti-JAK au cours de la PR

Etudes extrêmement complètes avec études de phases 3 étudiant :

- **Efficacité en première ligne**
- **Efficacité en association au méthotrexate lorsque celui-ci était insuffisant seul**
- **Efficacité en association au méthotrexate à la place des anti-TNF lorsque ceux-ci étaient insuffisants**
- **Efficacité de leur décroissance en cas de réponse satisfaisante**

Tofacitinib : Efficacité

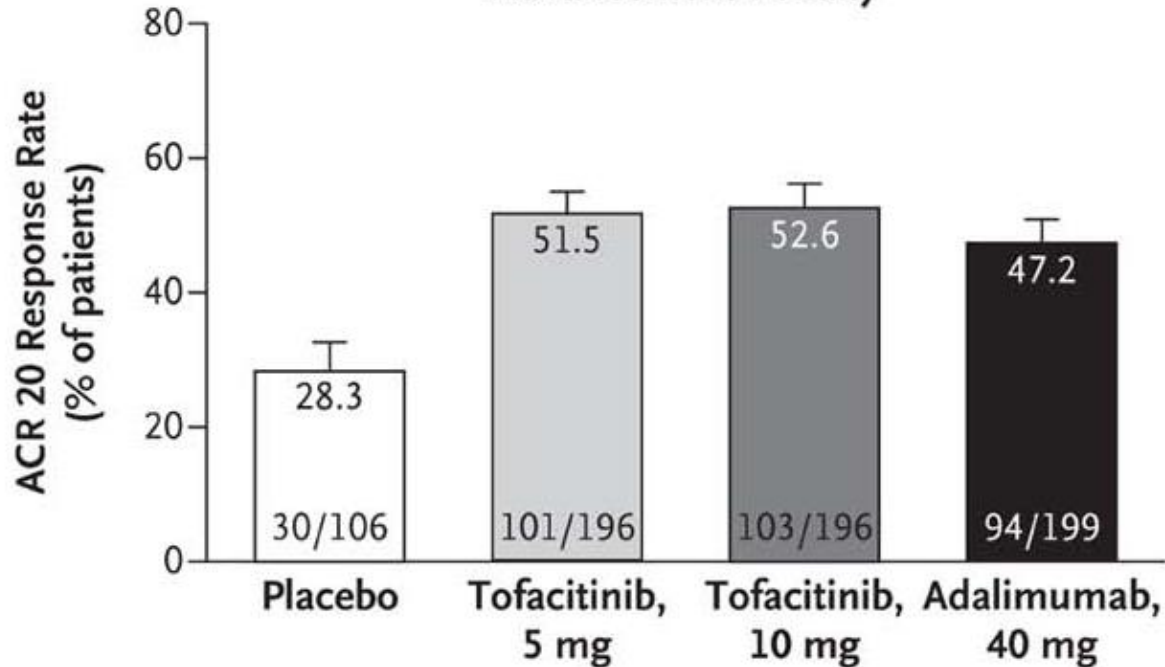


**Tofacitinib versus placebo
sans methotrexate**

Tofacitinib : Efficacité

ACR 20 at Month 6

Imputation of No Response with
Advancement Penalty



**Tofacitinib versus ADA
avec methotrexate**

Tofacitinib : Effets indésirables

- Infections sévères
- Cytolyse hépatique
- Hyperlipidémie
- Anémie
- Neutropénie
- Céphalées

Tofacitinib : Effets indésirables

- Infections sévères

- Cytolyse hépatique

- Hyperlipidémie

- Anémie

- Neutropénie

- Céphalées

**Inhibition de la
signalisation des cytokines
impliquées dans la défense
anti-infectieuse**

**Inhibition de la
signalisation de l'IL-6**

**Inhibition d'autres
cytokines telles que EPO
et CSF**

Tofacitinib : Effets indésirables

Faible sélectivité des inhibiteurs pour une kinase particulière

Utilisation croisée de kinases par plusieurs cytokines

Large spectre d'effets positifs
Potentiel thérapeutique

Large spectre d'effets négatifs
Effets secondaires

Laquinimod

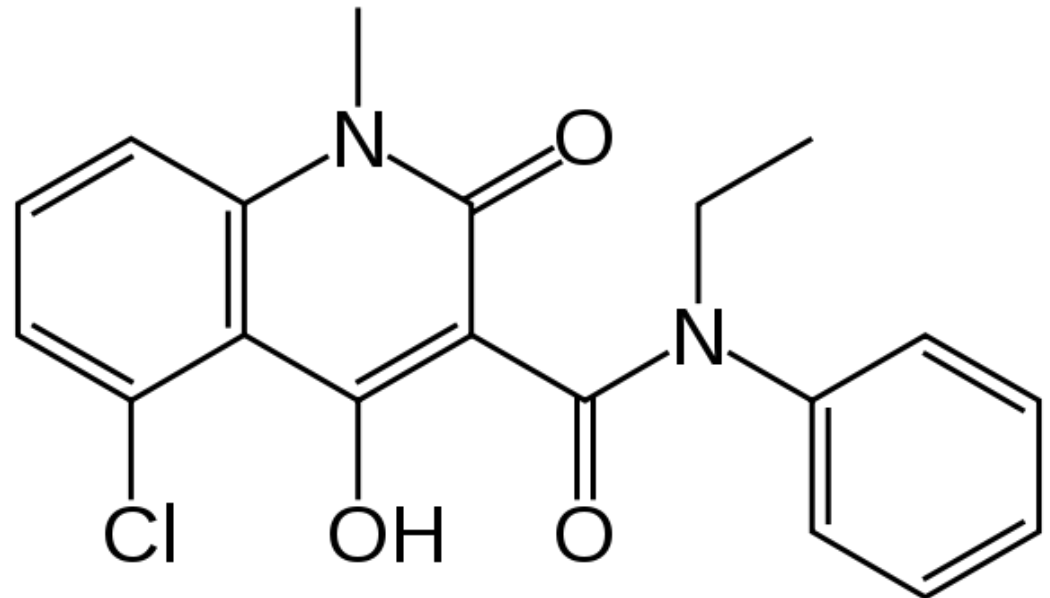
Laquinimod

Immunomodulateur de la réponse cytokinique

Favorise la réponse de type Th2

**Effet de régulation négative
sur les cytokines pro-inflammatoires
(TNF-alpha, IL-6, IL-13, IFN-gamma et IL-17)**

**Action protectrice
neuronale en diminuant
la démyélinisation**



Laquinimod et sclérose en plaque

Evaluer la tolérance et l'efficacité du laquinimod dans le traitement de la sclérose en plaque rémittente progressive

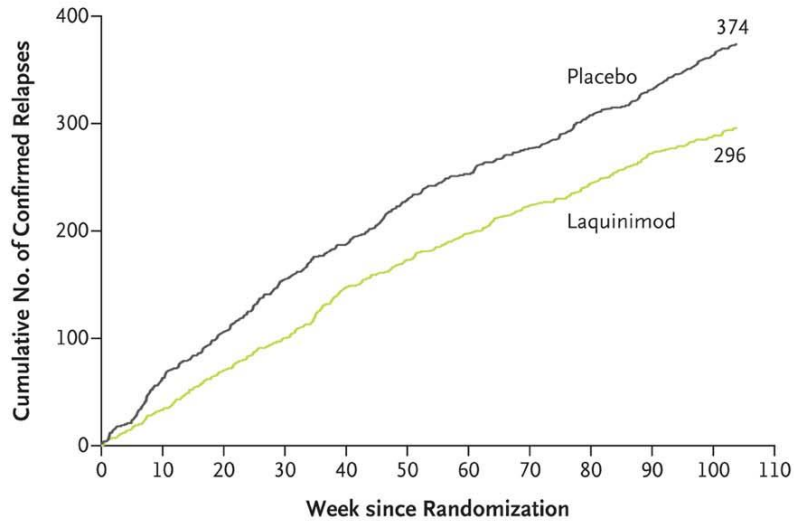
Etude de phase III, multicentrique, randomisée, contrôlée contre placebo, pour une durée de 24 mois

1106 patients avec sclérose en plaque rémittente progressive randomisés pour recevoir :

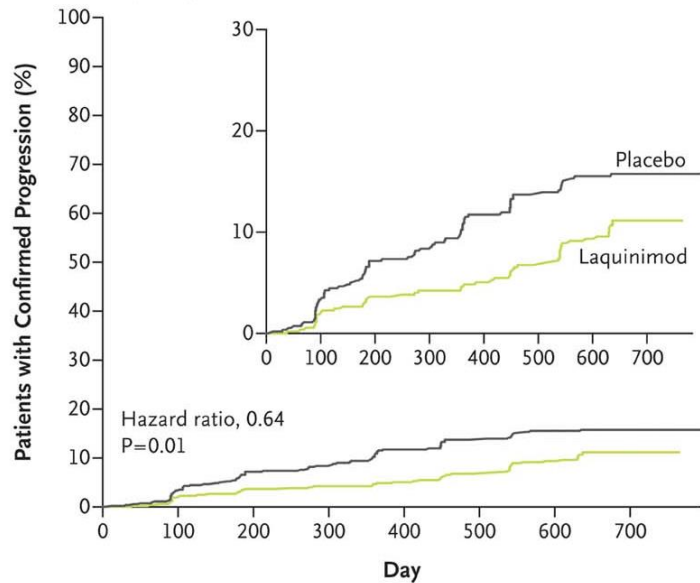
- LAQ à la dose de 0,6 mg/j**
- placebo**

Laquinimod et sclérose en plaque

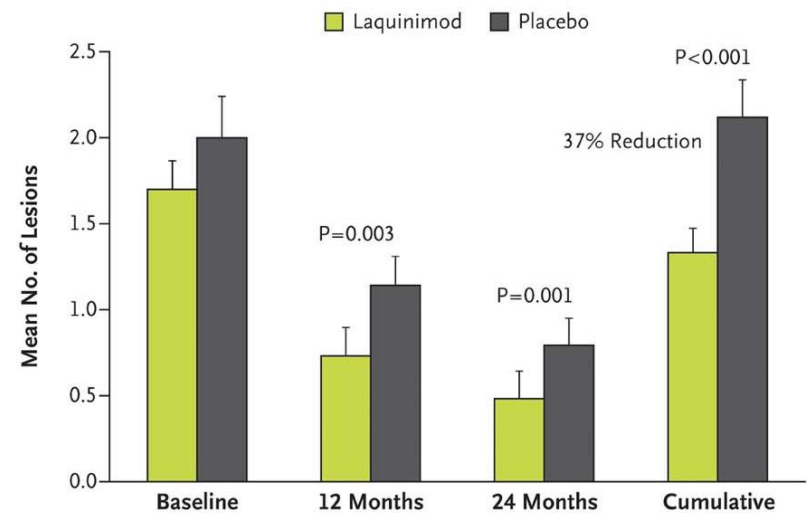
A Confirmed Relapses



B Confirmed Disability Progression



C Gadolinium-Enhancing Lesions



Laquinimod et lupus systémique

Evaluer la tolérance et l'efficacité du laquinimod dans le traitement de la néphrite lupique en association au traitement conventionnel (corticoïdes + MMF)

Etude de phase II, multicentrique, randomisée, contrôlée contre placebo, pour une durée de 24 semaines

**46 patients avec néphrite lupique active (classe III, IV ou V)
randomisés pour recevoir :**

- LAQ à la dose de 0,5 mg/j (n=16)**
- LAQ à la dose de 1 mg/j (n=15)**
- placebo (n=15)**

Laquinimod et lupus systémique

Résultats à la semaine 24 :

**% de changement
du débit de filtration
glomérulaire**

Placebo (N = 15)	LAQ 0.5 mg (N =16)	LAQ 1.0 mg (N =15)
+12,1	+18,0	+24,3

**% de changement
de la protéinurie
(ratio prot/créat)**

Placebo (N = 15)	LAQ 0.5 mg (N =16)	LAQ 1.0 mg (N =15)
-23,1	-49,0	-46,7

**% de répondeurs
(score ALMS)**

Placebo (N = 15)	LAQ 0.5 mg (N =16)	LAQ 1.0 mg (N =15)
7 (46,7%)	10 (62,5%)	9 (60,0%)

Profil de tolérance identique au placebo

Apremilast

Apremilast

Inhibiteur de PDE4

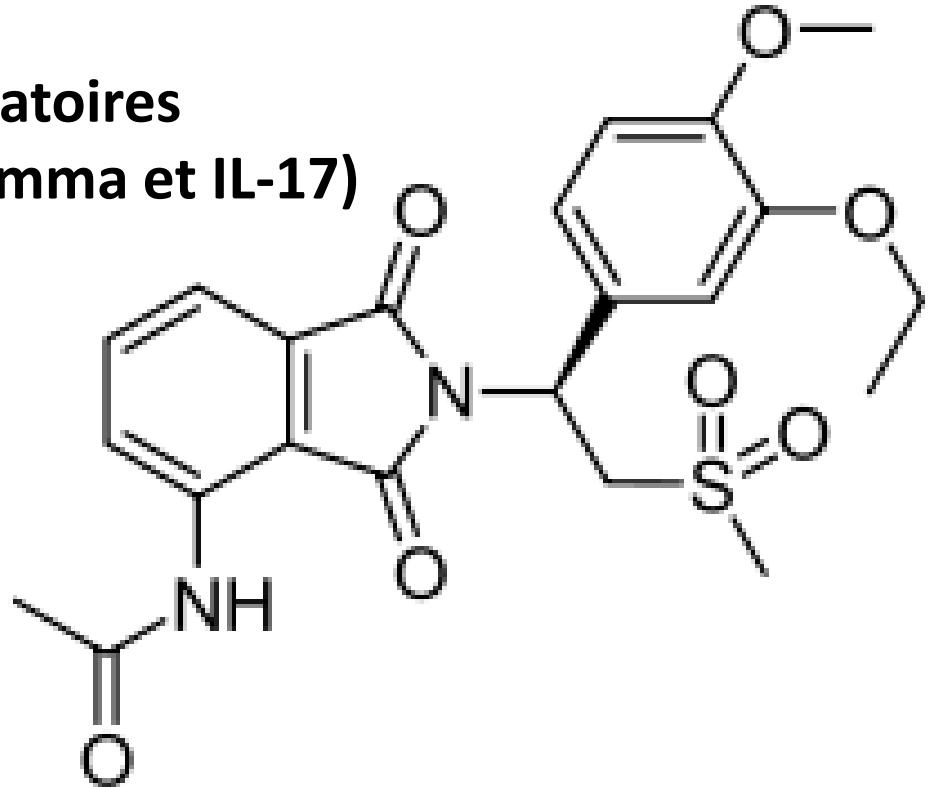
Immunomodulateur de la réponse cytokinique

Augmentation de l'IL-10

**Effet de régulation négative
sur les cytokines pro-inflammatoires
(TNF-alpha, IL-6, IL-10, IFN-gamma et IL-17)**

**Approuvé par le FDA pour
le rhumatisme psoriasique**

**En développement :
Behçet, SPA, PR**



Apremilast et rhumatisme psoriasique

Apremilast, inhibiteur de la phosphodiesterase 4

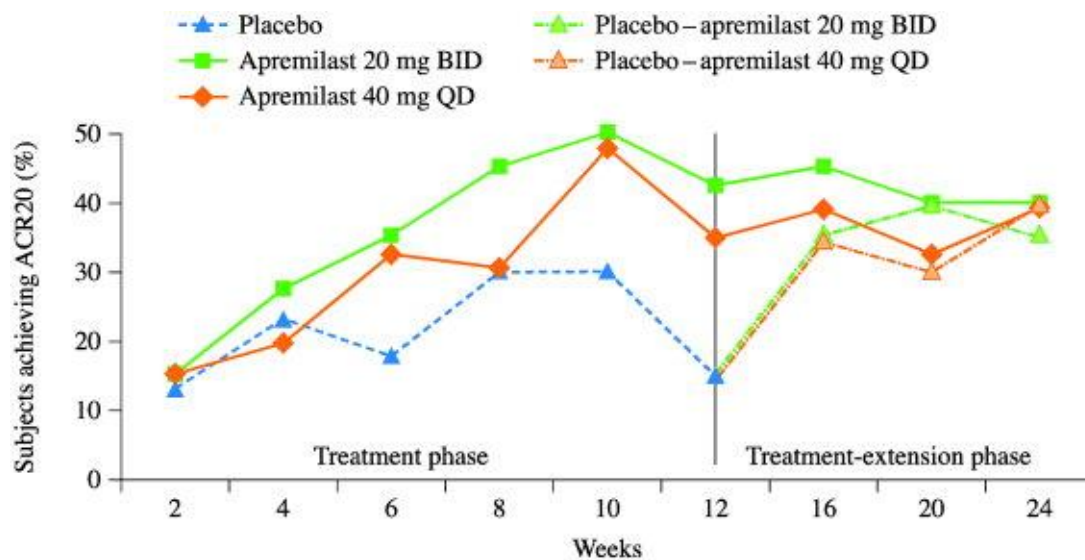
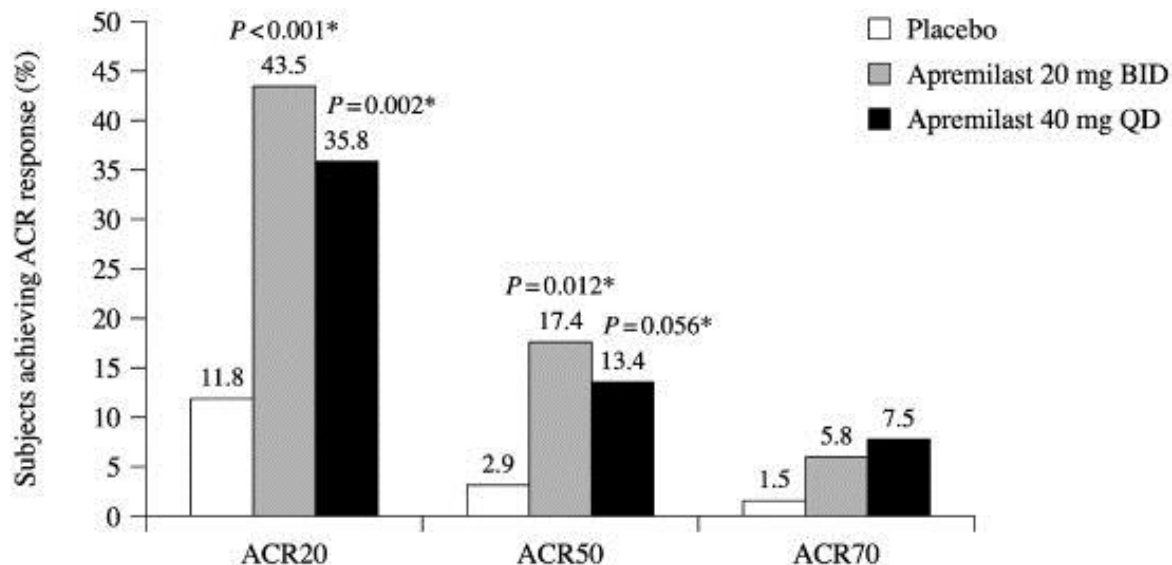
Etude prospective, randomisée, contrôlée, évaluant l'apremilast chez les patients avec rhumatisme psoriasique pendant une période de 12 semaines, suivie d'une phase ouverte entre les semaines 12 et 24

204 patients randomisés pour recevoir :

- Apremilast à la dose de 20 mg x 2/j**
- Apremilast à la dose de 40 mg/j**
- Placebo**

Critère de jugement principal : réponse ACR20 à S12

Apremilast et rhumatisme psoriasique



Apremilast et maladie de Behçet

Apremilast, inhibiteur de la phosphodiesterase 4

Etude prospective, randomisée, contrôlée, évaluant l'apremilast chez les patients avec aphtose buccale, pendant une période de 12 semaines, suivie d'une phase ouverte entre les semaines 12 et 24

111 patients randomisés pour recevoir :

- Apremilast à la dose de 30 mg/j (n=55)**
- Placebo (n=56)**

Critère de jugement principal : nombre d'aphtes buccaux à S12

Critères de jugement secondaires : aphtes génitaux, tolérance

Apremilast et maladie de Behçet

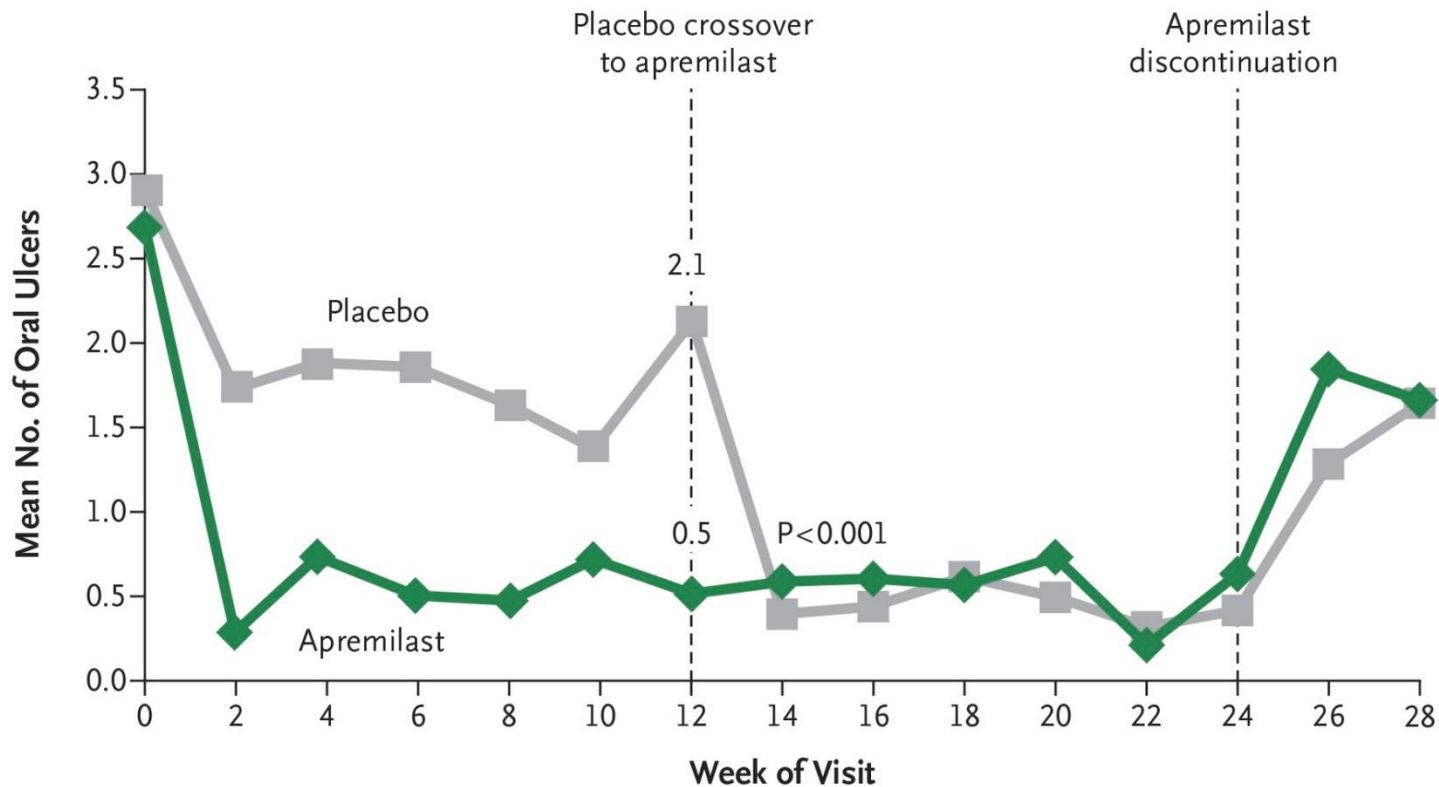
Table 1. Demographic and Baseline Characteristics.*

	Placebo (N=56)	Apremilast (N=55)
Age — yr		
Mean	34.7	34.3
Median	34.0	34.0
Sex — no. (%)		
Male	18 (32)	16 (29)
Female	38 (68)	39 (71)
Race — no. (%)†		
White	55 (98)	53 (96)
Black	0	2 (4)
Other	1 (2)	0
Region — no. (%)		
Turkey	53 (95)	50 (91)
United States	3 (5)	5 (9)
Duration of Behçet's disease — yr		
Mean	5.72	4.92
Median	2.97	4.44
Oral ulcers — no./patient	3.1±1.3	3.2±2.0
Pain of oral ulcers on 100-mm visual-analogue scale	51.7±22.6	54.3±26.2

* Plus-minus values are means SD. Apremilast was administered in a 30-mg dose twice daily. There were no significant between-group differences in baseline characteristics.

† Race was self-reported.

Apremilast et maladie de Behçet



No. at Risk

Placebo	56	56	53	51	44	42	45	45	36	45	36	34	45	38	54
Apremilast, 30 mg	55	55	50	53	48	47	50	49	41	49	38	37	47	40	54

Mean No. of Oral Ulcers

Placebo	2.9	1.7	1.9	1.9	1.6	1.4	2.1	0.4	0.4	0.6	0.5	0.3	0.4	1.3	1.6
Apremilast, 30 mg	2.7	0.3	0.7	0.5	0.5	0.7	0.5	0.6	0.6	0.6	0.7	0.2	0.6	1.9	1.7

Apremilast et maladie de Behçet

Table 3. Adverse Events.*

Event	Placebo-Controlled Phase		Active Treatment Phase	
	Weeks 0–12		Weeks 13–24	Weeks 0–24
	Placebo (N = 56)	Apremilast (N = 55)	Placebo (N = 45)	Apremilast (N = 55)
number (percent)				
Type and number				
≥1 Event	45 (80)	47 (85)	32 (71)	50 (91)
≥1 Severe event	2 (4)	3 (6)	0	4 (7)
≥1 Serious event	1 (2)	2 (4)	0	3 (5)
≥1 Event leading to drug discontinuation†	0	4 (7)	0	6 (11)
≥1 Event leading to death	0	0	0	0
Reported by ≥10% of patients in any treatment group‡				
Headache	25 (45)	26 (47)	11 (24)	30 (55)
Nausea	10 (18)	22 (40)	13 (29)	23 (42)
Diarrhea	2 (4)	12 (22)	3 (7)	17 (31)
Vomiting	1 (2)	9 (16)	2 (4)	10 (18)
Abdominal pain	7 (13)	8 (15)	1 (2)	10 (18)
Pain in arm or leg	5 (9)	6 (11)	5 (11)	8 (15)
Influenza	1 (2)	3 (6)	4 (9)	9 (16)
Arthralgia	3 (5)	3 (6)	4 (9)	7 (13)
Asthenia	2 (4)	5 (9)	1 (2)	6 (11)
Upper respiratory tract infection	4 (7)	2 (4)	0	6 (11)

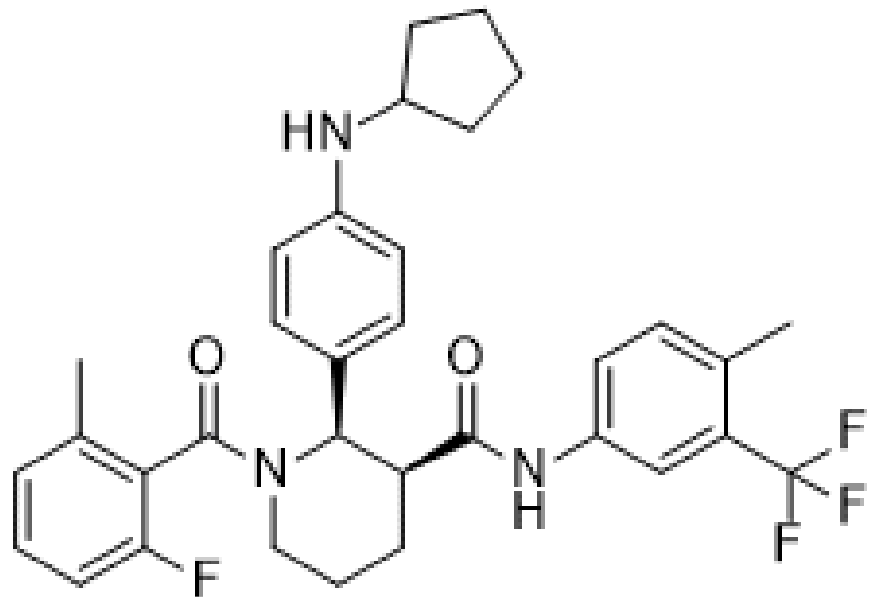
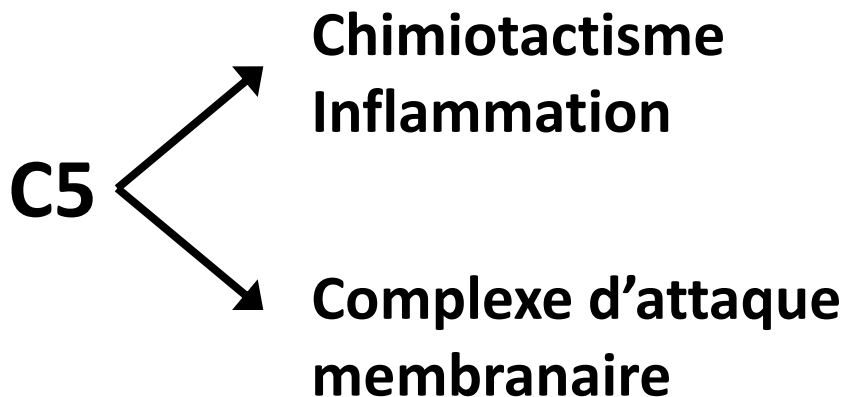
Avacopan

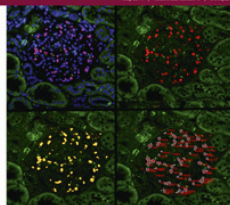
Avacopan

Inhibiteur puissant et sélectif du C5aR

Antagoniste de l'effet chimiotactique du C5a

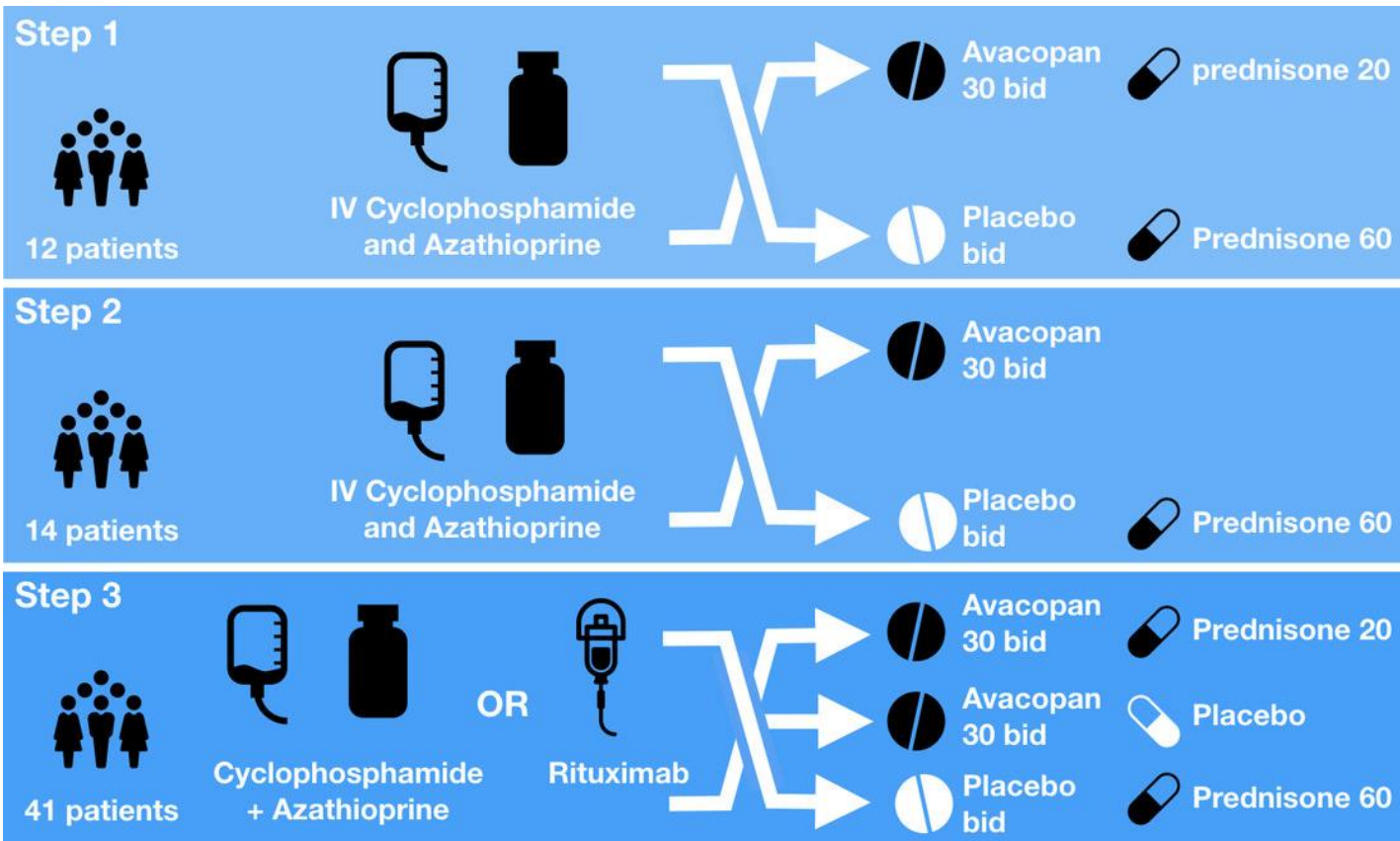
Approbation en cours par la FDA et l'EMA au cours des VAA





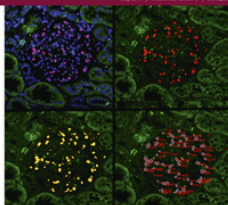
Randomized Trial of C5a Receptor Inhibitor Avacopan in ANCA-Associated Vasculitis

Jayne DR et al, J Am Soc Nephrol, 2017;28:2756-67



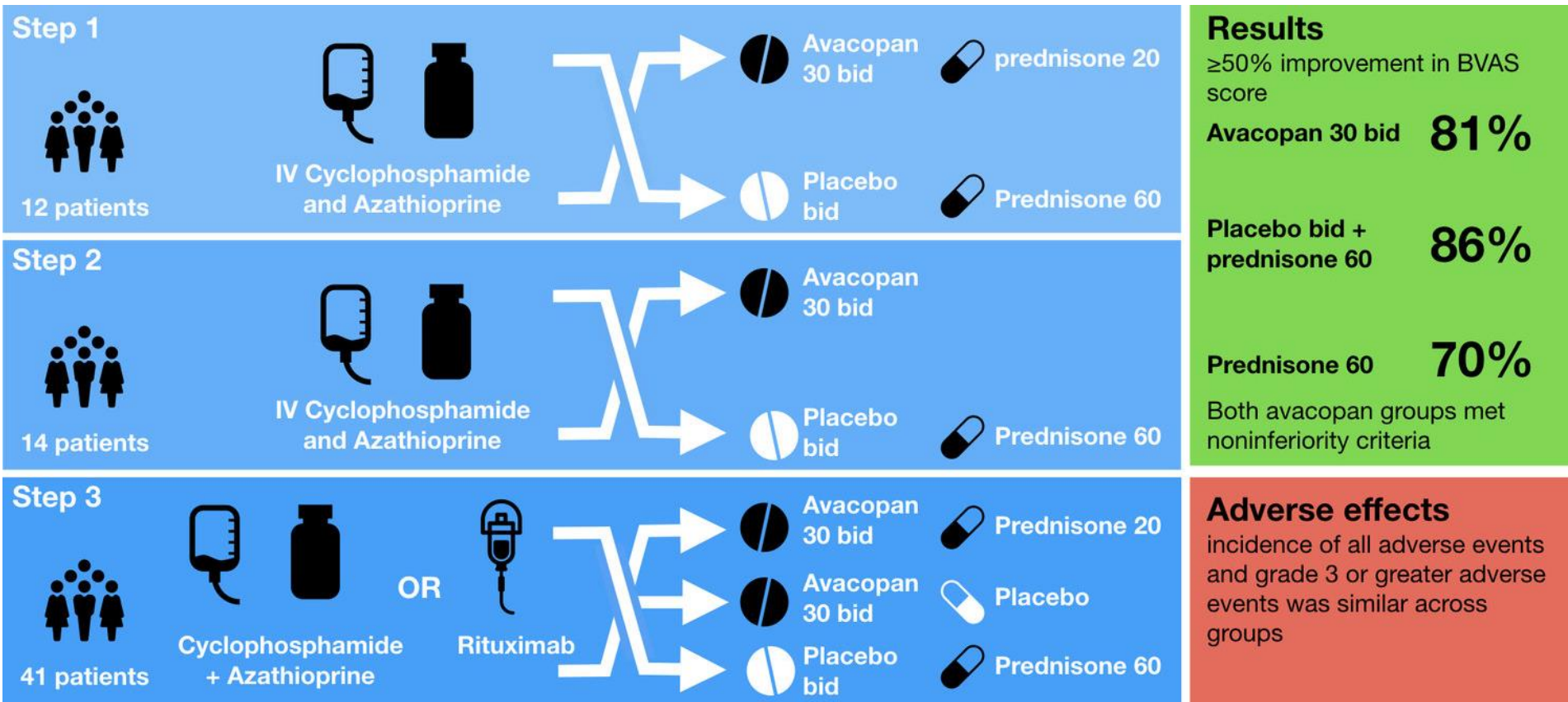
- Essai de non-infériorité
- Patients naïfs ou en rechute, PR3 ou MPO
- Induction par CYC ou RTX
- Réponse clinique à S12

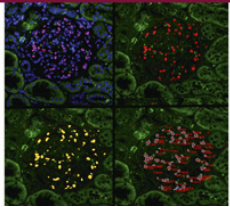
Etude phase 3 internationale en cours (ADVOCATE)



Randomized Trial of C5a Receptor Inhibitor Avacopan in ANCA-Associated Vasculitis

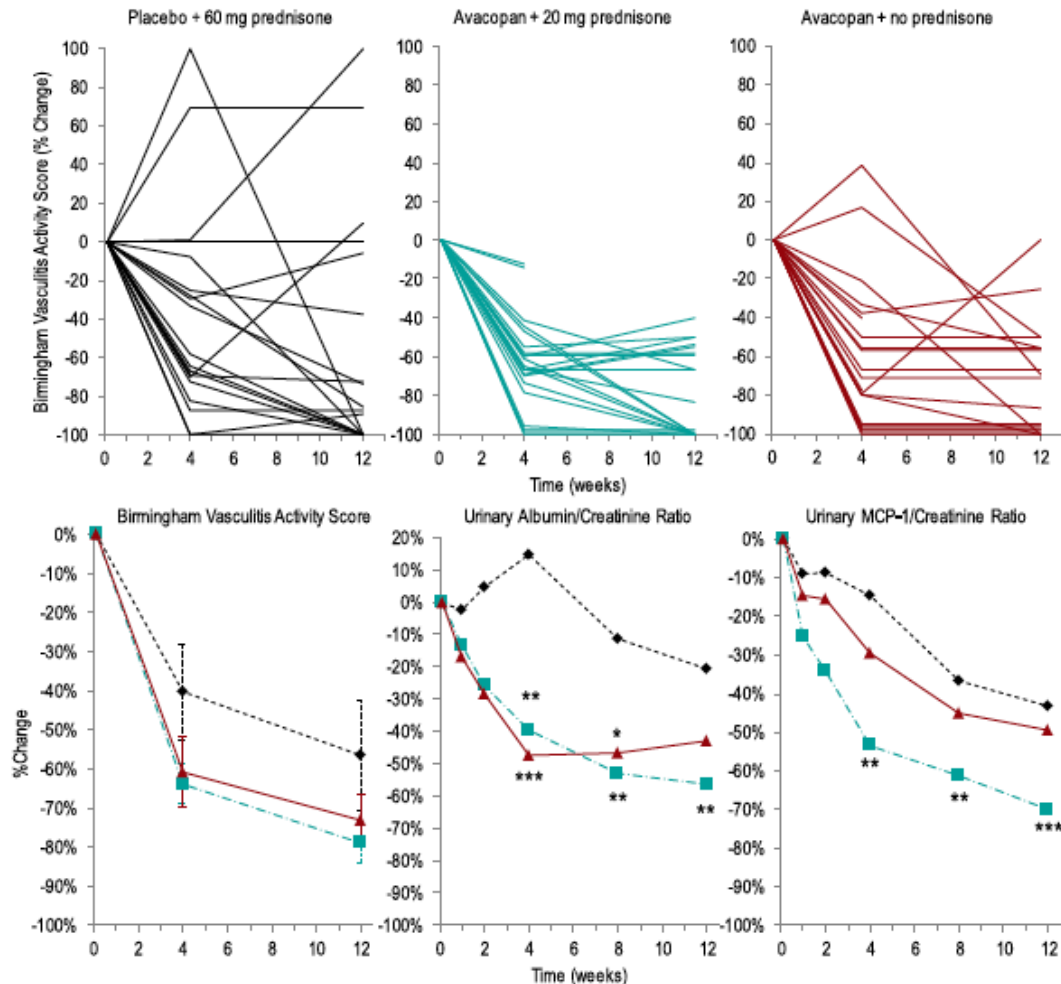
Jayne DR et al, J Am Soc Nephrol, 2017;28:2756-67





Randomized Trial of C5a Receptor Inhibitor Avacopan in ANCA-Associated Vasculitis

Jayne DR et al, J Am Soc Nephrol, 2017;28:2756-67



Take home messages

- **Petites molécules = nouveaux agents immunomodulateurs**
- **Ciblage des voies de signalisation intracellulaires ou récepteurs membranaires**
- **Large spectre d'effets positifs et négatifs**
- **Optimisation de la conception des molécules et des cibles**



CMR
CENTRE MALADIES RARES
VASCULARITES | SCLÉRODERMIES
GOUGEROT-SJÖGREN | LUPUS

CENTRE DE REFERENCE GROUPE I
MALADIES AUTO-IMMUNES ET MALADIES SYSTEMIQUES RARES
*Vascularites, Sclerodermies Systemiques,
Histiocytose langerhansienne non pulmonaire de l'adulte*

www.maladiesautoimmunes-cochin.org



www.vascularites.org

