



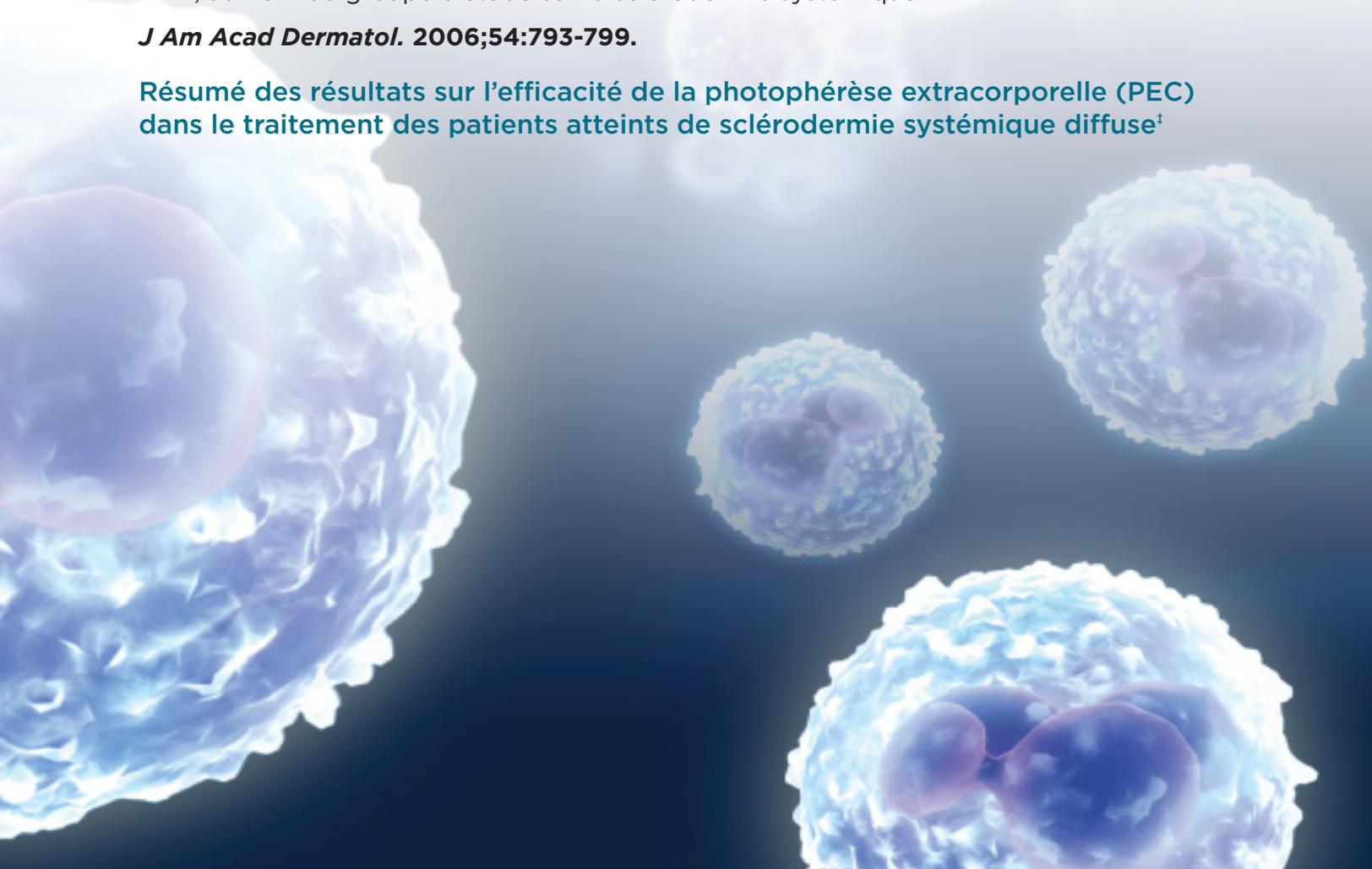
TherakosTM
ECP Immunomodulation

Étude à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée sur la photophérèse dans le traitement de la sclérodermie systémique

Robert M. Knobler, M.D.^a, Lars E. French^b, Youn Kim, M.D.^c, Emil Bisaccia, M.D.^d, Winfried Graninger, M.D.^e, Hesam Nahavandi, M.D.^a, Frank J. Strobl, M.D., Ph.D.^f, Edward Keystone, M.D.^g, Marilyn Mehlmauer, M.D.^h, Alain H. Rook, M.D.ⁱ et Irwin Braverman, M.D.^j, au nom du groupe d'étude sur la sclérodermie systémique*

***J Am Acad Dermatol.* 2006;54:793-799.**

Résumé des résultats sur l'efficacité de la photophérèse extracorporelle (PEC) dans le traitement des patients atteints de sclérodermie systémique diffuse[†]



Département de dermatologie de l'Université de médecine de Vienne^a; département de dermatologie de l'hôpital universitaire de Genève^b; département de dermatologie de l'école de médecine de l'Université de Stanford^c; hôpital Morristown Memorial^d; département de rhumatologie de l'Université de médecine de Graz^e; Therakos inc, Exton^f; département de rhumatologie de l'Université de Toronto^g; hôpital Huntington Memorial, Pasadena^h; département de dermatologie de l'hôpital de l'Université de Pennsylvanie à Philadelphieⁱ et département de dermatologie de la faculté de médecine de l'Université Yale à New Haven^j.

* Membres du groupe d'étude sur le traitement de la sclérodermie systémique par photophérèse : Ann G. Martin, M.D., Faculté de médecine de l'Université Washington, St. Louis, Missouri; Neil P. Smith, M.D., hôpital St Thomas, Londres, Royaume-Uni (décédé); George P. Stricklin, M.D., Ph.D., Tennessee Valley Healthcare System (Murfreesboro) et Vanderbilt University (Nashville); Bruce U. Wintroub, M.D., Université de Californie-San Francisco; Brian Jegasothy, M.D., Université de Pittsburgh, Pennsylvanie (décédé) et David Fivenson, M.D., hôpital Henry Ford, Detroit, Michigan.

Sources de financement : Therakos inc.

Divulgateion : Les D^{rs} Knobler et Bisaccia étaient des consultants rémunérés pour Therakos au moment de l'étude; le D^r Strobl était un employé de Therakos inc. au moment de l'étude.

[†] Le système d'instrument précisément utilisé pour cette étude, le système de photophérèse Therakos UVAR XTS, a été remplacé par le système de photophérèse Therakos CELLEX, et n'est plus fabriqué ni pris en charge.

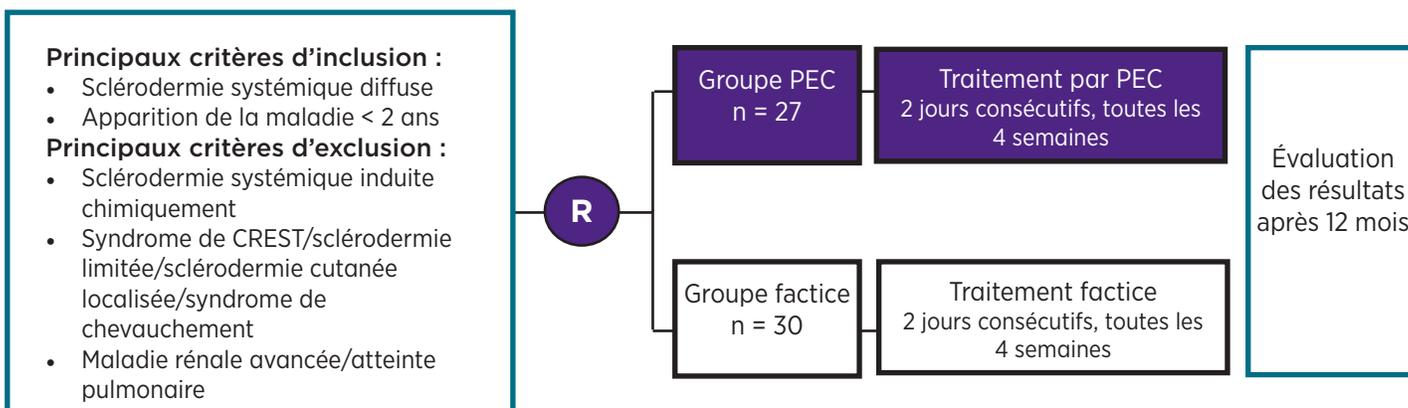
Le traitement de la sclérodémie précoce par PEC THERAKOS[™] a entraîné une amélioration significative de l'état de la peau et des articulations

Contexte :

Les options de traitement de la sclérodémie systémique sont limitées et axées sur les symptômes en raison des difficultés d'évaluation de la réponse thérapeutique et de la faible prévalence de la maladie, ainsi que du pronostic variable selon les patients. Pour étudier l'efficacité de la PEC dans le traitement de la sclérodémie agressive précoce, une étude à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo a été menée pendant 12 mois chez des patients atteints de sclérodémie systémique diffuse.

Méthodes :

- 16 centres de recherche (Canada, UE, États-Unis)
- 57 patients traités par PEC Therakos[™] (n = 27) au moyen du système UVAR XTS[™] ou par PEC factice[†] (n = 30)
- Agents pharmacologiques réduisant la synthèse de collagène (notamment les corticostéroïdes, la colchicine, la griséofulvine et la D-pénicillamine) non autorisés



Mesures des résultats :

Évaluation mensuelle pendant 12 mois :

- **Résultat principal** : Diminution de l'atteinte cutanée évaluée par le score de gravité de l'atteinte cutanée dans 22 régions du corps au moyen de la méthode modifiée de notation recommandée par Kahaleh et coll. (*Clin Exp Rheumatol* 1986;4:367-9)
- **Résultat secondaire** : Changement de l'atteinte articulaire mesuré à l'aide d'un goniomètre

Limites de l'étude :

- Échantillon de petite taille
- Manque de puissance statistique pour révéler des différences significatives dans les manifestations cutanées et articulaires entre les groupes de traitement
- Seuls les patients atteints de sclérodémie systémique d'apparition récente ont été admis, mais le temps écoulé depuis l'apparition de la maladie peut ne pas être un critère valable pour la sélection des patients les plus susceptibles de présenter une maladie évolutive

CARACTÉRISTIQUES INITIALES

Caractéristiques cliniques et démographiques de la population de patients à l'étude

Caractéristique	PEC	Placebo
Nombre de patients	27	30
Âge (en année) au premier traitement		
Moyen	39,9 ± 10,7	44,5 ± 11,7
Médian	39,3	43,9
Tranche	21,2 - 63,4	20,7 - 66,0
Sexe (homme/femme)	4/23	9/21
Durée de la maladie* (en année)		
Moyenne ± ÉT	1,0 ± 0,5	1,2 ± 0,4
Médian	0,8	1,1
Tranche	0,5 - 2,0	0,3 - 1,9
Score de la gravité de l'atteinte cutanée au début de l'étude (moyenne ±ÉT)	34,7 ± 10,8	34,9 ± 10,4

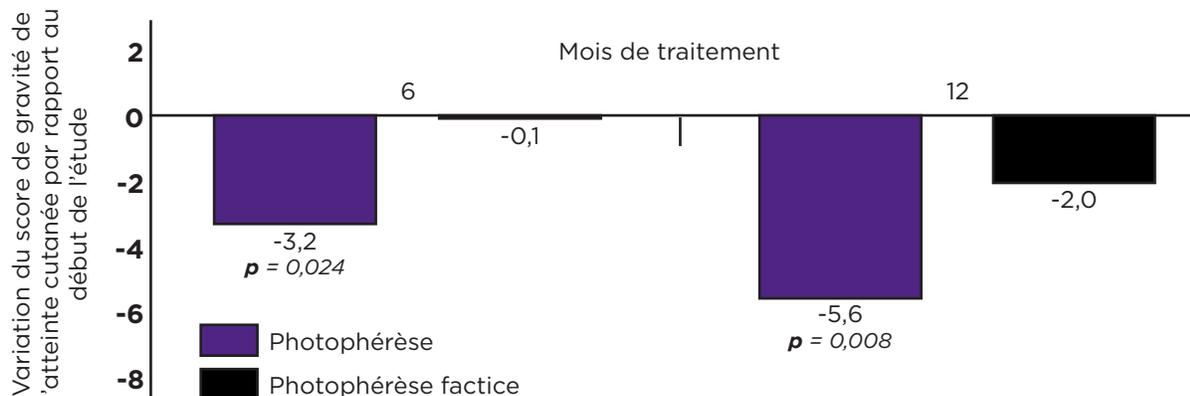
PEC = photophérese extracorporelle; É-T = écart-type

* Calculée entre le moment du diagnostic et le moment du premier traitement.

RÉSULTATS DE L'ÉTUDE

RÉSULTAT PRINCIPAL : AMÉLIORATION DE LA PEAU DANS 22 RÉGIONS

Les patients traités par photophérese Therakos™ ont connu une amélioration statistiquement significative de l'état de leur peau après 6 et 12 mois, par rapport au début de l'étude



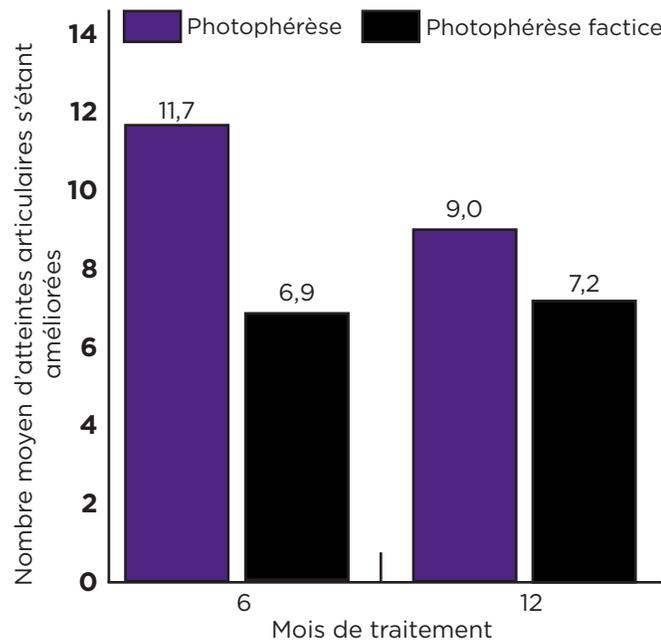
* La comparaison des scores de gravité de l'atteinte cutanée entre les deux groupes de l'étude n'était pas statistiquement significative en raison de la petite taille de l'échantillon des groupes de l'étude.

RÉSULTATS DE L'ÉTUDE

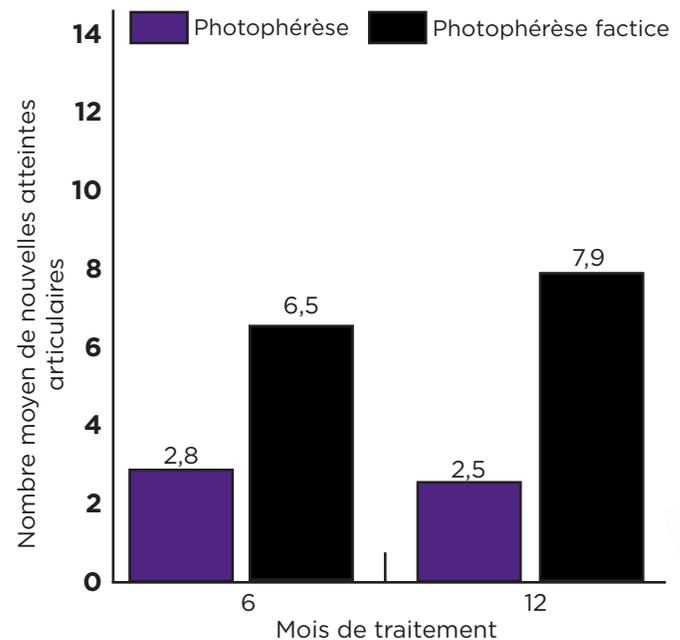
RÉSULTAT SECONDAIRE : ATTEINTE ARTICULAIRE

Les patients traités par photophérèse TherakosTM ont constaté une amélioration d'un nombre significativement plus important d'articulations et ont présenté moins de nouvelles atteintes articulaires après 6 mois ($p = 0,002$) et 12 mois ($p = 0,001$) de traitement, par rapport au début de l'étude

Amélioration intrapatient des atteintes articulaires 6 et 12 mois après le début de l'étude pour les groupes traités par PEC active et par PEC factice



Nouvelle atteinte articulaire intrapatient 6 et 12 mois après le début de l'étude pour les groupes traités par PEC active et par PEC factice



« Bien que cette étude renforce manifestement les données probantes existantes voulant que la photophérèse peut diminuer l'atteinte cutanée et l'atteinte articulaire chez les patients atteints de sclérodémie, elle n'a malheureusement pas eu la puissance suffisante pour révéler une différence significative dans l'atteinte cutanée entre le groupe traité par photophérèse active et celui traité par photophérèse factice.

En fait, très probablement en raison des critères stricts d'admission à l'étude, seuls 64 patients ont été admis sur 1 000 patients sélectionnés en 3,5 ans dans 16 centres. Après analyse des données, il est apparu qu'il aurait fallu admettre au moins 54 autres patients pour déceler une différence statistiquement significative. »

RÉSULTATS DE L'ÉTUDE

SÉCURITÉ ET TOLÉRABILITÉ

La photophérèse Therakos™ est une forme de traitement bien tolérée

Aucun événement indésirable grave et aucune différence significative dans les événements indésirables généraux entre les groupes d'étude n'ont été signalés.

Retraits de l'étude et événements indésirables	PEC active	PEC factice
Nombre total de patients retirés de l'étude	8	12
Retrait du consentement		
Perdus de vue au suivi	0	2
Difficultés de déplacement	1	1
Raisons inconnues	2	2
Violation du protocole	1	1
Effet thérapeutique insuffisant/insatisfaisant	3	3
Événements indésirables (évolution de la sclérodémie, crise rénale et oubli)	0	2
Neutropénie	1	0
Décès	0	1

Conclusions :

Le traitement par photophérèse Therakos™ a entraîné une diminution significative de l'atteinte cutanée et articulaire par rapport au début de l'étude chez les patients atteints de sclérodémie précoce.

En général, la photophérèse Therakos™ a été bien tolérée; aucun effet secondaire grave et aucune différence significative dans les effets secondaires généraux entre les groupes d'étude n'ont été signalés*.

Veillez consulter les lignes directrices 2020 du Forum européen de dermatologie (FEP) et 2016 de l'American Society for Apheresis (ASFA) pour des recommandations sur l'utilisation de la PEC dans le traitement de la sclérodémie systémique^{1,2}.

Renseignements importants sur l'innocuité de la photophérèse THERAKOS[™]

INDICATION :

Le système de photophérèse THERAKOS[™] CELLEX[™] est indiqué pour l'irradiation aux ultraviolets A (UVA), en présence du médicament photoactif 8-méthoxypsoralène (8-MOP) et de sang enrichi en leucocytes circulants par voie extracorporelle dans le traitement palliatif des manifestations cutanées du lymphome cutané à cellules T (LCCT) et de la sclérodémie généralisée.

CONTRE-INDICATIONS :

La photophérèse THERAKOS est contre-indiquée en présence de certains problèmes médicaux sous-jacents, dont :

- chez les patients qui ne tolèrent pas la perte de volume extracorporel pendant la phase d'enrichissement en leucocytes;
- chez les patients qui ont des réactions idiosyncrasiques, une hypersensibilité aux composés de 8-méthoxypsoralène/psoralène;
- chez les patients qui ont des troubles de la coagulation ou qui ont déjà subi une splénectomie.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS :

Les traitements par photophérèse THERAKOS doivent toujours être effectués dans des établissements où des équipements médicaux d'urgence standards sont disponibles. Des solutés de remplissage vasculaire ou d'expansion volémique doivent être gardés à portée de main tout au long de la procédure.

- Incompatibilité avec la RM : Ne pas exposer le dispositif à un environnement de résonance magnétique (RM). Le dispositif peut présenter un risque de blessure par projection, et des blessures thermiques et des brûlures peuvent survenir. Le dispositif peut générer des artefacts dans l'image de RM ou ne pas fonctionner correctement.
- Manifestations thromboemboliques : Des manifestations thromboemboliques, y compris des embolies pulmonaires et des thromboses veineuses profondes, ont été signalées lors du traitement de la maladie du greffon contre l'hôte (GvH, une indication non approuvée au Canada). Il est recommandé d'accorder une attention particulière à une anticoagulation adéquate lors du traitement de patients atteints de GvH.
- Traitement concomitant : Lors de la prescription et de l'administration de la photophérèse THERAKOS à des patients recevant un traitement concomitant, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on modifie les calendriers de traitement afin d'éviter une activité accrue de la maladie pouvant résulter de l'arrêt brusque du traitement précédent.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Une hypotension peut survenir durant tout traitement comprenant une circulation extracorporelle. Surveiller étroitement le patient tout au long du traitement.

Des réactions fébriles transitoires de 37,7 °C à 38,9 °C (100 °F à 102 °F) ont été observées chez certains patients au cours des 6 à 8 heures suivant la réinjection du sang enrichi en leucocytes photoactivés. Une augmentation temporaire de l'érythrodermie peut accompagner l'épisode fébrile.

Une fréquence de traitement supérieure à celle recommandée dans la monographie peut entraîner une anémie.

L'accès veineux comporte un faible risque d'infection et de douleur.

Renseignements importants sur l'innocuité de la solution stérile de méthoxsalène utilisée avec le système de photophérèse THERAKOS[™] CELLEX[™]

CONTRE-INDICATIONS :

La solution stérile de méthoxsalène est contre-indiquée :

- chez les patients présentant des réactions idiosyncrasiques au psoralène;
- chez les patients présentant une aphakie;
- chez les patients ayant des antécédents particuliers de maladie provoquant de la photosensibilité.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS :

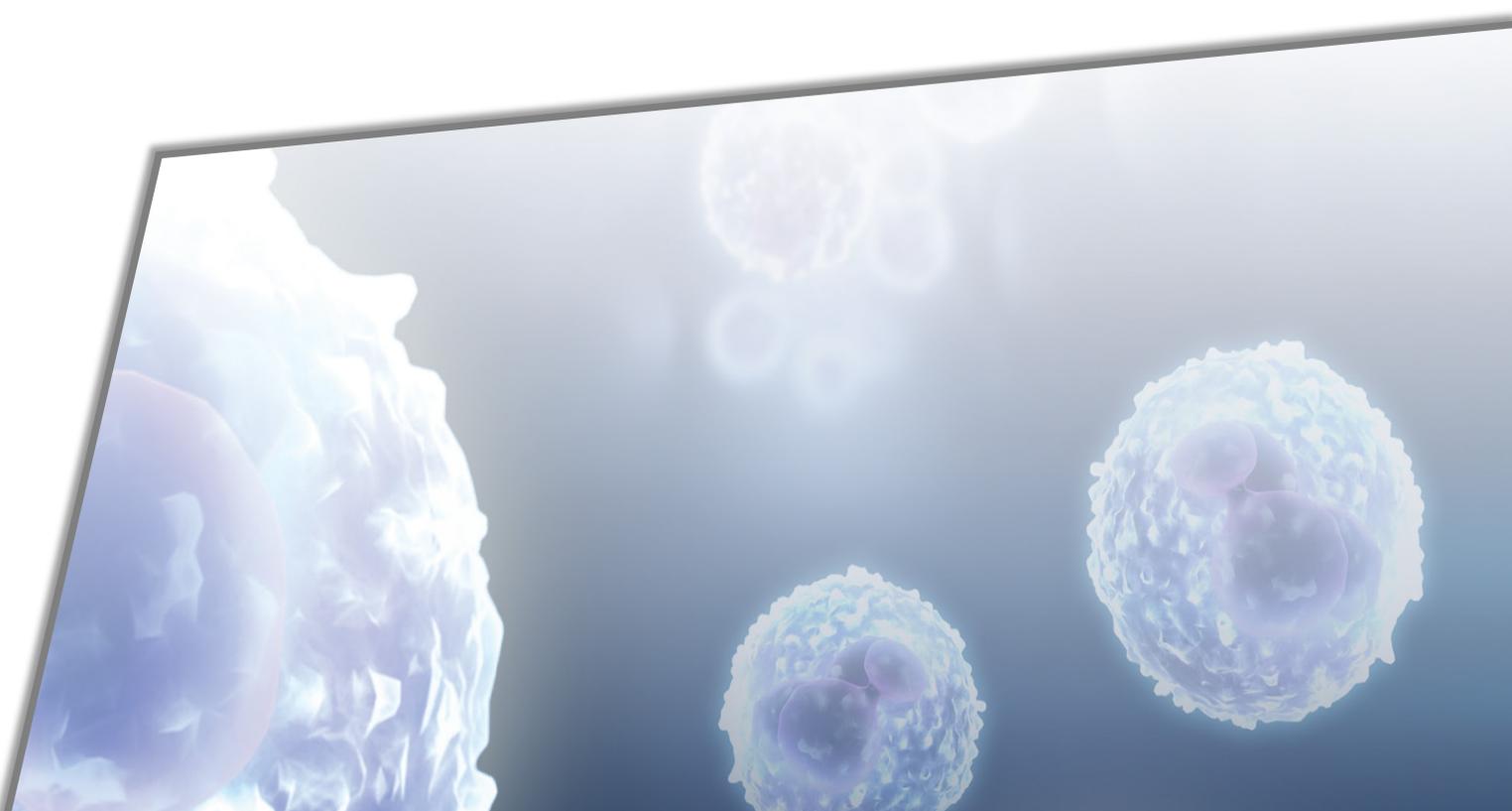
- Traitement concomitant : Il faut faire preuve de prudence lors du traitement des patients qui reçoivent un traitement concomitant (topique ou systémique) contenant des agents photosensibilisants connus.
- Carcinogénicité : L'administration orale du méthoxsalène suivie d'une exposition cutanée aux UVA (PUVA-thérapie) est cancérigène. Les patients présentant des carcinomes basocellulaires multiples ou ayant des antécédents de carcinome basocellulaire doivent être surveillés et traités avec diligence.
- Tératogénicité : Le méthoxsalène peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Il faut conseiller aux femmes qui subissent une photophérèse d'éviter de devenir enceintes.
- Cataractogénicité : Les patients doivent impérativement porter des lunettes de soleil enveloppantes anti-UVA pendant 24 heures après le traitement par le méthoxsalène. Ils doivent porter ces lunettes chaque fois qu'ils s'exposent à la lumière directe ou indirecte du soleil, qu'ils soient à l'extérieur ou à l'intérieur derrière une fenêtre.
- L'innocuité chez les enfants n'a pas été établie.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS :

Veillez consulter la monographie complète

Cliquez ici
ou accédez à l'URL ci-dessous pour
la version électronique de cette étude :

<https://es3109.elsevierreprint.com/>



Veillez consulter l'article ci-joint pour obtenir le contexte et les détails complets

Modifié à partir de la source Elsevier complète : *A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of photopheresis in systemic sclerosis* (traduction libre : Étude à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée sur la photophérese dans le traitement de la sclérodermie systémique), 54 / 5, Robert M. Knobler, M.D., Lars E. French, Youn Kim, M.D., Emil Bisaccia, M.D., Winfried Graninger, M.D., Hesam Nahavandi, M.D., Frank J. Strobl, M.D., Ph.D., Edward Keystone, M.D., Marilyn Mehlmauer, M.D., Alain H. Rook, M.D., et Irwin Braverman, M.D., au nom du groupe d'étude sur la sclérodermie systémique, 793-799, 2006, avec la permission d'Elsevier.

Mallinckrodt, la marque figurative « M » et le logo de Mallinckrodt Pharmaceuticals sont des marques de commerce de l'entreprise Mallinckrodt. Les autres marques sont des marques de commerce qui appartiennent à une entreprise de Mallinckrodt ou à leurs propriétaires respectifs. © 2022 Mallinckrodt CA-2200111 10/2022



Mallinckrodt
Pharmaceuticals



Therakos[™]
ECP Immunomodulation