



Comment suivre et optimiser le traitement d'un patient sous anti-IL17 ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Le suivi thérapeutique des patients traités par sécukinumab, ixékizumab ou brodalumab est clinique et biologique, concernant l'efficacité et la tolérance. On s'assurera que la technique d'injection est correcte si le patient effectue lui-même ses injections.

1. Quelle posologie ?

	Spondyloarthrite axiale		Rhumatisme psoriasique		Psoriasis	
	Posologie d'initiation	Posologie d'entretien	Posologie d'initiation	Posologie d'entretien	Posologie d'initiation	Posologie d'entretien
Sécukinumab sous-cutané	150 mg aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4	150 ou 300 mg /4 semaines	150 ou 300 mg (si échec à \geq 1 anti-TNF ou présence de psoriasis modéré à sévère) aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4	150 ou 300 mg /4 semaines	300 mg aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4	300 mg /4 semaines
Ixékizumab sous-cutané	160 mg (2x80 mg) à la 1 ^{ère} administration	80 mg /4 semaines	Sans psoriasis modéré à sévère 160 mg (2x80 mg) à la 1 ^{ère} administration	80 mg /4 semaines	160 mg (2x80 mg) puis 80 mg aux semaines 2, 4, 6, 8, 10, 12	80 mg /4 semaines
			Avec psoriasis modéré à sévère 160 mg (2x80 mg) puis 80 mg aux semaines 2, 4, 6, 8, 10, 12	80 mg /4 semaines		
Brodalumab sous-cutané					210 mg aux semaines 0, 1 et 2	210 mg /2 semaines

2. Suivi

2.1. Quand faut-il évaluer l'efficacité ?

- Pour toutes les indications, les données disponibles suggèrent qu'une réponse clinique est généralement obtenue dans un délai de 16 semaines de traitement. Une interruption du traitement anti-IL17 devra être envisagée chez les patients n'ayant pas répondu après 16 semaines de traitement. Chez certains patients ayant obtenu une réponse initiale partielle, une amélioration ultérieure peut être observée en poursuivant le traitement au-delà de 16 semaines.

- La surveillance de l'efficacité se fera selon les recommandations de prise en charge de la (des) pathologie(s) concernée(s).

2.2. Quel suivi de la tolérance ?

- Le suivi clinique de la tolérance est adapté tous les 3 à 6 mois et à tout moment en cas d'événement inattendu. Comme pour tout traitement biologique, il convient d'être attentif aux problèmes infectieux bactériens, en particulier chez les patients atteints de BPCO, viraux, ou mycosiques ou aux symptômes susceptibles d'évoquer une néoplasie ou une hémopathie (voir fiches « Infections » et « Néoplasies »).
- Il n'y a pas de surveillance biologique ou immunologique spécifique lors d'un traitement par anti-IL17. Il convient d'évaluer le syndrome biologique inflammatoire, et assurer le suivi biologique du traitement associé (méthotrexate par exemple), selon les recommandations habituelles (voir fiches du CRI « méthotrexate »).
- **La gestion de situations spécifiques ou d'effets secondaires est détaillée dans les différentes fiches du CRI. Concernant la tolérance des traitements anti-IL17, deux situations sont plus spécifiques de cette classe de biomédicaments.**

- En raison de leur mécanisme d'action, des infections cutanéomuqueuses non graves à *Candida* ont été rapportées sous anti-IL17. Il s'agit d'un effet indésirable dose-dépendant avec une incidence de 0,7 à 2,2 pour 100 patients-année. Ces infections sont en général modérées, parfois récurrentes, localisées et d'évolution spontanément résolutive ou sous traitement standard.
- Des précautions doivent être prises lorsqu'un traitement anti-IL17 est prescrit à des patients ayant une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI). En effet, des exacerbations de maladie de Crohn ou de rectocolite hémorragique, parfois graves, ont été observées lors des études cliniques dans les groupes traités par anti-IL17 (ainsi que dans le groupe traité par le placebo). Il est encore difficile actuellement de savoir si ces poussées observées sont le reflet de l'évolution naturelle de MICI (et donc de l'absence d'effet des anti-IL17 sur ces pathologies) ou si elles sont le reflet d'un véritable effet délétère de cette classe de biomédicaments sur les MICI.
En cas d'apparition de signes évocateurs de MICI chez un patient en cours de traitement par anti-IL17, des signes digestifs à type de douleurs abdominales, diarrhée, amaigrissement, voire une infection, doivent attirer l'attention sur la possibilité d'une MICI sous-jacente. Le patient doit alors être adressé à un gastroentérologue pour bilan et le traitement par anti-IL17 suspendu.

3. Quelles données sur l'optimisation du traitement par anti-IL17 ?

L'essentiel des données d'optimisation du traitement provient d'études conduites dans le psoriasis.

3.1. Doit-on associer le méthotrexate aux anti-IL17 ?

Nous vous proposons de vous référer à la fiche « Conduite à tenir en cas d'associations médicamenteuses ».

3.2. Doit-on systématiquement faire la dose de charge ?

- Dans le psoriasis, une étude rétrospective a comparé la réponse de 75 patients traités par sécukinumab avec la dose de charge et 81 traités sans. Les réponses PASI 75 et 90 étaient significativement inférieures dans le groupe sans dose de charge à la 8^{ème} et 12^{ème} semaine ⁽¹⁾. Les taux de réponse étaient similaires aux évaluations plus tardives, mais le taux d'arrêt pour inefficacité était supérieur dans le groupe sans dose de charge.
- Dans le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante, les études FUTURE 4, FUTURE 5 et MEASURE 4 ont étudié la réponse clinique du sécukinumab avec et sans dose de charge ⁽²⁻⁴⁾. Le pourcentage de patients répondeurs (ACR 20/ASAS20) était similaire avec et sans dose de charge à la 16^{ème} semaine.
- Dans la spondyloarthrite axiale radiographique et non radiographique, les études COAST ont comparé une dose de charge initiale de 80 mg versus 160 mg dans les bras ixékizumab ⁽⁵⁻⁷⁾. Aucune différence significative n'a été observée entre ces 2 groupes dans les études COAST.

3.3. Peut-on augmenter les doses chez les patients en réponse partielle ?

3.3.1. Dans le psoriasis

- Une étude a inclus un petit échantillon de patients (n=43) répondeurs partiels après 12 semaines de sécukinumab à 150 ou 300 mg ⁽⁸⁾. Les patients ont été randomisés en 2 groupes, soit 10 mg/kg IV toutes les 2 semaines pendant 4 semaines puis relais par sécukinumab SC 300 mg/4 semaines, soit d'emblée sécukinumab SC 300 mg/4 semaines. La réponse PASI 90 à S8 était 61,9 % vs 9,5 % ; p <0,01, dans les groupes IV et SC, respectivement. La différence numérique en faveur de la première stratégie se maintenait jusqu'à la semaine 40. Aucun signal de tolérance n'a été noté.
- L'étude OPTIMISE a évalué l'intérêt du rapprochement des injections de sécukinumab 300 mg toutes les 2 semaines versus maintien à toutes les 4 semaines chez 206 patients répondeurs partiels (réponse PASI entre 75 et 90) après 24 semaines de traitement ⁽⁹⁾. Le taux de réponse PASI 90 à 52 semaines était 56,5 % vs 46,5 %, respectivement (p=0,10).
- L'étude GAIN (NCT02474069) évalue chez des patients répondeurs partiels ayant à S16 une réponse PGA >1 (inférieure à « peau presque blanchie ») le bénéfice éventuel de rapprocher les injections de sécukinumab (300 mg) toutes les 2 semaines versus les maintenir toutes les 4 semaines, sur la probabilité d'obtenir une réponse PASI 90 à S32. Les résultats de cette étude n'ont pas encore été publiés et ne sont pas disponibles.
- L'étude IXORA-P a comparé l'efficacité de 3 posologies différentes d'ixékizumab chez 1 227 patients avec psoriasis modéré à sévère : 80 mg toutes les 2 semaines, 80 mg toutes les 4 semaines et 80 mg toutes les 4 semaines avec la possibilité rapprocher les injections toutes les 2 semaines à partir de S12 en cas de réponse insuffisance (sPGA ≥ 2 à 2 visites consécutives). Seuls 72 patients (23,5 %) de ce dernier groupe ont eu recours à l'intensification de traitement. A S52, le taux de réponse était similaire dans les 2 groupes 80 mg toutes les 4 semaines avec ou sans optimisation ⁽¹⁰⁾.

3.3.2. Dans la spondylarthrite axiale et le rhumatisme psoriasique

Il n'existe à ce jour aucune étude de stratégie d'adaptation de doses dans les rhumatismes inflammatoires avec les anti-IL17. En cas de réponse insuffisante, il est possible d'augmenter la posologie du sécukinumab à 300 mg/mois selon le RCP.

3.4. Quel est le risque de l'arrêt du traitement ?

3.4.1. Dans le psoriasis, chez des patients blanchis

		Arrêt du sécukinumab ⁽¹¹⁾	Arrêt de l'ixékizumab ⁽¹²⁾	Arrêt du brodalumab ⁽¹³⁾
Risque de rechute	Fréquence Définition de la rechute	>85 % à 40 semaines Perte de ≥20 % du gain PASI maximum et du taux de PASI 75	≥83 % à 48 semaines sPGA ≥ 3	≥95 % à 40 semaines sPGA succes (sPGA 0-1 et PASI 75)
	Délai	Délai médian : ≥20 semaines	Délai médian : 20 semaines	Rapide, dès la 2 ^{ème} semaine, délai médian : 8 semaines
	Effet Rebond	Non	Non	Oui, sur un mode pustuleux chez certains patients qui dans de rares cas peut être sévère
	Développement d'AdAb neutralisants pendant la phase d'arrêt	0	0	0
Recommandation	Surveillance clinique après arrêt, tous les 3 mois. Réintroduction du traitement à envisager le plus tôt possible selon les mêmes modalités que l'initiation. En effet, 30 % à 45 % des patients ayant obtenu une réponse PASI 75 ne retrouvent pas ce niveau de réponse lors de la reprise du traitement en situation de rechute après un premier arrêt.	Surveillance clinique après arrêt, tous les 3 mois. Réintroduction du traitement à envisager le plus tôt possible selon les mêmes modalités que l'initiation. En effet, 5 % à 13 % des patients ayant obtenu une réponse PASI 75 ne retrouvent pas ce niveau de réponse lors de la reprise du traitement en situation de rechute après un premier arrêt.	Ne pas arrêter brutalement chez patients blanchis depuis <6 mois. Chez un patient totalement blanchi depuis >1 an <u>qui souhaiterait arrêter le traitement sans le relayer par un autre traitement systémique actif sur l'atteinte cutanée</u> , un espacement progressif de la fréquence des injections (+ 1 semaine à chaque nouvelle injection) jusqu'à un éventuel arrêt complet quand l'espacement atteint 5 T1/2 vies de la molécule (5 x 10,9 jours soit environ 2 mois) sans reprise évolutive / rechute serait à privilégier.	

3.4.2. Dans le rhumatisme psoriasique et la spondyloarthrite

- Dans le rhumatisme psoriasique, l'étude de phase 3b SPIRIT-P3 a comporté une phase d'interruption transitoire de l'ixékizumab et de réintroduction à la rechute ⁽¹⁴⁾. Cette étude multicentrique a été menée chez des patients naïfs de traitement biologique. Les 158 patients ayant atteints la MDA sous ixékizumab à S36 étaient randomisés pour recevoir ixékizumab ou un placebo. Le délai médian de rechute était significativement plus court sous placebo.
- Il n'y a pas de données actuellement concernant l'arrêt brutal des anti-IL17 dans la spondyloarthrite axiale, cependant l'étude COAST-Y, actuellement en cours, comporte une phase d'interruption transitoire de l'ixékizumab et de réintroduction à la rechute.

3.5. Peut-on diminuer les doses chez les patients en rémission ?

3.5.1. Dans le psoriasis

- L'étude OPTIMISE a évalué l'intérêt de l'espacement des injections de sécukinumab 300 mg à toutes les 6 semaines versus maintien à toutes les 4 semaines chez 1 306 patients répondeurs PASI 90 après 24 semaines de traitement ⁽⁹⁾. La réponse PASI 90 était maintenue à S52 chez 74,9 % des patients du groupe espacement (n = 662) versus 85,7 % des patients du groupe maintien (n = 644) (OR=1,91 ; IC95% : 1,44-2,55).
- Les études UNCOVER 1 et 2 ont évalué, chez des patients considérés blanchis (score sPGA à 0 ou 1) après 12 semaines d'ixékizumab 80 mg toutes les 2 ou 4 semaines, 3 stratégies possibles : ixékizumab 80 mg toutes les 4 semaines, toutes les 12 semaines ou un placebo ⁽¹⁵⁾. Le pourcentage de patients qui ont maintenu leur réponse sPGA à S48 était 73,8 %, 39 % et 7 %, respectivement.

3.5.2. Dans la spondyloarthrite axiale et le rhumatisme psoriasique

Il n'existe à ce jour aucune étude de stratégie d'adaptation de doses dans les rhumatismes inflammatoires avec les anti-IL17.

En pratique :

- **Dans le psoriasis**, le traitement doit être administré de manière continue.

Si un arrêt brutal du traitement anti-IL17 est nécessaire :

- Pour le sécukinumab, la rechute peut survenir sans effet rebond, dans un délai médian de 20 semaines. Après réintroduction selon les mêmes modalités que l'initiation, 30 à 45 % des patients ne retrouvent pas le même niveau d'efficacité.
- Pour l'ixékizumab, la rechute peut survenir sans effet rebond, dans un délai médian de 20 semaines. Après réintroduction selon les mêmes modalités que l'initiation, 5 à 13 % des patients ne retrouvent pas le même niveau d'efficacité.
- Pour le brodalumab, la rechute peut survenir avec effet rebond et risque de formes sévères, rapidement dès la 2^{ème} semaine et un délai médian de 8 semaines.

En cas de réponse insuffisante :

- L'augmentation de la fréquence des injections de sécukinumab ou de l'ixékizumab augmente numériquement le nombre de répondeurs, de façon non statistiquement significative, et sans augmenter les effets indésirables.
- Il n'y a pas de données sur l'efficacité de l'augmentation de posologie en cas de réponse insuffisante avec le brodalumab.

En cas de réponse complète ou quasi-complète, il est possible d'espacer progressivement la posologie (espacement ou diminution des doses), plutôt que d'arrêter brutalement l'anti-IL17.

- **Dans le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante**, le traitement anti-IL17 doit être administré de manière continue.

L'arrêt brutal du traitement entraîne une rechute fréquente. On ne dispose pas de données détaillées sur les caractéristiques de la rechute à l'arrêt du traitement et de la récupération de la réponse clinique et structurale lors de sa reprise. Cependant un espacement ou une diminution de dose pourrait s'envisager chez un patient en rémission prolongée.

Références

1. Gisondi P, Rovaris M, Piaserico S, Girolomoni G. Efficacy of secukinumab without the initial weekly loading dose in patients with chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2020;182:175-9.
2. Kivitz AJ, Nash P, Tahir H, Everding A, Mann H, Kaszuba A, et al. Efficacy and Safety of Subcutaneous Secukinumab 150 mg with or Without Loading Regimen in Psoriatic Arthritis: Results from the FUTURE 4 Study. *Rheumatol Ther.* 2019;6:393-407.
3. Kivitz AJ, Wagner U, Dokoupilova E, Supronik J, Martin R, Tallozy Z, et al. Efficacy and Safety of Secukinumab 150 mg with and Without Loading Regimen in Ankylosing Spondylitis: 104-week Results from MEASURE 4 Study. *Rheumatol Ther.* 2018;5:447-62.
4. Mease P, Van der Heijde D, Landewé R, Mpfu S, Rahman P, Tahir H, et al. Secukinumab improves active psoriatic arthritis symptoms and inhibits radiographic progression: primary results from the randomised, double-blind, phase III FUTURE 5 study. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:890-7.

5. Van der Heijde D, Cheng-Chung Wei J, Dougados M, Mease P, Deodhar A, Maksymowych WP, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;392:2441-51.
6. Deodhar A, Poddubny D, Pacheco-Tena C, Salvarani C, Lespessailles E, Rahman P, et al. Efficacy and Safety of Ixekizumab in the Treatment of Radiographic Axial Spondyloarthritis: Sixteen-Week Results From a Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial in Patients With Prior Inadequate Response to or Intolerance of Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71:599-611.
7. Deodhar A, Van der Heijde D, Gensler LS, Kim TH, Maksymowych WP, Østergaard M, et al. Ixekizumab for patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (COAST-X): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2020;395:53-64.
8. Thaçi D, Humeniuk J, Frambach Y, Bissonnette R, Goodman JJ, Shevade S, et al. Secukinumab in psoriasis: randomized, controlled phase 3 trial results assessing the potential to improve treatment response in partial responders (STATURE). *Br J Dermatol*. 2015;173:777-87.
9. Reich K, Puig L, Szepietowski JC, Paul C, Lacour JP, Tsianakas A, et al. Secukinumab dosing optimization in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from the randomized, open-label OPTIMISE study. *Br J Dermatol*. 2020;182:304-15.
10. Langley RG, Papp K, Gooderham M, Zhang L, Mallinckrodt C, Agada N, et al. Efficacy and safety of continuous every-2-week dosing of ixekizumab over 52 weeks in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis in a randomized phase III trial (IXORA-P). *Br J Dermatol*. 2018;178:1315-23.
11. Mrowietz U, Leonardi CL, Girolomoni G, Toth D, Morita A, Balki SA, et al. Secukinumab retreatment-as-needed versus fixed-interval maintenance regimen for moderate to severe plaque psoriasis: A randomized, double-blind, noninferiority trial (SCULPTURE). *J Am Acad Dermatol*. 2015;73:27-36.e1.
12. Blauvelt A, Papp KA, Sofen H, Augustin M, Yosipovitch G, Katoh N, et al. Continuous dosing versus interrupted therapy with ixekizumab: an integrated analysis of two phase 3 trials in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31:1004-13.
13. Papp KA, Reich K, Paul C, Blauvelt A, Baran W, Bolduc C, et al. A prospective phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2016;175:273-86.
14. Coates L, Pillai S, Hufford M, Alves D, Young P, S., Gallo G, et al. Withdrawal of Ixekizumab Results in Loss of Efficacy in Multiple Clinical Domains in Patients with Psoriatic Arthritis Who Had Achieved Minimal Disease Activity: Results from the SPIRIT-P3 Study. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71 (suppl 10).
15. Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA, Langley RG, Luger T, Ohtsuki M, et al. Phase 3 Trials of Ixekizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *N Engl J Med*. 2016;375:345-56.