

3

Comment optimiser le traitement par sécukinumab ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

L'essentiel des données d'optimisation du traitement provient d'études conduites dans le psoriasis. Les études conduites dans le rhumatisme psoriasique (FUTURE 1 & 2) et dans la spondylarthrite ankylosante (MEASURE 1 & 2) n'ont pas comporté de phase d'interruption transitoire du traitement et de réintroduction à la rechute. Il n'y a pas eu dans ces deux indications d'étude d'optimisation de dose.

Comment faut-il surveiller le patient après un traitement par sécukinumab ?

Données cliniques, données biologiques

● Dans le psoriasis :

- L'arrêt du traitement s'accompagne d'une rechute fréquente (75 %, la 1^{ère} année) mais différée (>6 mois). Il n'est pas rapporté de rebond. L'arrêt ne semble pas favoriser le développement d'anticorps anti-médicaments.
- On effectuera une surveillance clinique tous les 3 mois pour juger de la nécessité de réintroduire un traitement. Aucune surveillance biologique n'est nécessaire.
- Chez 181 patients traités à la posologie de l'AMM et ayant une réponse PASI 75 à S52, l'arrêt du traitement entraînait une rechute (définie comme une perte >50 % de l'amélioration maximale du PASI comparé à sa valeur avant traitement) chez 75,1 % après un temps médian de 28 semaines (IC95 % : 24,14-32,00). 29 patients (16 %) n'avaient pas rechuté à S52 (mais sur la base d'un critère de non-rechute autorisant une reprise évolutive qui serait cliniquement pertinente pour de nombreux patients). Aucun patient n'avait et n'a développé d'anticorps anti-sécukinumab dans la phase d'arrêt (ni dans la phase de retraitement qui a suivi) ⁽¹⁾.

Quel est le suivi d'un patient retraité par sécukinumab ?

Réponse clinique et biologique

● Dans le psoriasis :

- La réinitiation du traitement (300 mg S0/1/2/3/4 puis toutes les 4 semaines) s'accompagne de la récupération rapide de la réponse clinique préalable chez une large proportion de patients. Il n'est pas rapporté de problèmes de tolérance spécifique par rapport à ceux observés dans les études d'enregistrement.
- Chez 136 patients (83,4 % naïfs de biologiques) répondeurs PASI 75 à S52 et en rechute à l'arrêt du traitement (perte >50 % de l'amélioration maximale du PASI comparé à sa valeur avant traitement), la réinitiation du traitement (une injection / semaine / 4 semaines puis une injection toutes les 4 semaines) permettait de retrouver à S16 une réponse PASI 75 chez 93,8 %. 78,8 % (n=117)

des répondeurs PASI 90 et 67,3 % (n=67) des répondeurs PASI 100 retrouvaient leur niveau de réponse. Le temps médian pour retrouver le niveau de réponse après retraitement était de 4 semaines (3,29-4,14) pour PASI 75 et 8,1 semaines (8,14-8,43) pour PASI 90 ⁽¹⁾.

Quand faut-il retraiter ?

- **Dans le psoriasis :**
 - La constatation d'un temps médian de rechute de 28 semaines avec un IC95 % s'étendant de 24 à 32 semaines conduit en théorie à privilégier une reprise à M6. Cependant à cette échéance, du fait du critère de rechute retenu dans l'étude ayant analysé ce paramètre (perte >50 % de l'amélioration maximale du PASI comparé à sa valeur avant traitement), les patients peuvent avoir développé une reprise évolutive significative (PASI médian à la rechute 15,6 ; IC95 % : 4,5-65,1). De plus, 21 % (PASI 90) à 33 % (PASI 100) des patients qui avaient atteint les meilleurs niveaux de réponse ne le retrouvent pas ⁽¹⁾.
 - Sur cette base, et bien qu'aucune étude ne valide cette démarche, une reprise plus précoce du traitement semble souhaitable dès que la situation clinique intercurrente le permet.

A quelle dose faut-il retraiter ?

- **Dans les différentes indications du produit :**
 - La reprise du traitement se fait aux mêmes posologies (psoriasis en plaque modéré à sévère associé ou non à un rhumatisme psoriasique : 300 mg - autres rhumatismes psoriasiques et spondylarthrite ankylosante : 150 mg) et selon la même stratégie que sa mise en place (phase d'initiation aux semaines S0/1/2/3/4 puis phase d'entretien mensuelle).
 - Cette approche n'a été évaluée que dans le psoriasis ⁽¹⁾.

Peut-on retraiter un patient qui n'a pas répondu à un premier traitement par sécukinumab ?

- **Quelle que soit l'indication**, cette situation n'a pas été évaluée. Elle ne semble cependant pas souhaitable pour des raisons médico-économiques si d'autres alternatives existent. Si elle est envisagée, au sein de la classe des anti-IL17, et dans la limite de l'AMM des différents produits, il semble préférable de recourir à une autre molécule.

Peut-on reprendre un biomédicament après traitement par sécukinumab ?

- **Quelle que soit l'indication**, cette situation n'a pas été spécifiquement évaluée. Aucun signal spécifique de tolérance ou d'efficacité n'a cependant à ce jour été signalé chez des patients exposés à un autre biomédicament suite au sécukinumab. La reprise d'un biomédicament après traitement par sécukinumab est donc envisageable et idéalement pourrait être effectuée au moment de l'injection suivante.

Quel est le risque de l'utilisation du sécukinumab lors de cures itératives ?

On ne dispose pas d'étude ayant évalué en termes d'efficacité, de tolérance, d'immunogénicité, chez des patients répondeurs, une stratégie d'arrêt et de reprise du traitement au-delà d'un épisode.

● Dans le psoriasis :

- Respectivement 21 % et 33 % des patients ayant obtenu une réponse PASI 90 et PASI 100 ne retrouvent pas ce niveau de réponse lors de la reprise du traitement en situation de rechute après un premier arrêt ⁽¹⁾.
- Le recours à une stratégie d'entretien à la demande à compter de la semaine 12 est inférieur à une stratégie de maintien reposant sur des injections à intervalle fixe toutes les 4 semaines (taux de réponse PASI 90 à 1 an : 60 % vs 14 %) ⁽²⁾.
- Sur cette base, on peut redouter une dégradation du niveau de réponse clinique si le sécukinumab est employé sous forme de cures itératives plutôt que sous la forme d'un traitement continu. Un traitement continu est à privilégier.

Peut-on adapter la dose chez des patients répondeurs ?

● Dans le psoriasis :

- L'étude OPTIMISE (NCT02409667) a évalué, chez des patients traités à la posologie de l'AMM et répondeurs, plusieurs stratégies d'adaptation de dose entre les semaines S24 et S52 :
 - Espacement des injections tous les deux mois chez les patients répondeurs PASI 90.
 - Rapprochement des injections toutes les deux semaines chez les patients répondeurs PASI 75-90.

Les résultats de cette étude devraient être disponibles en 2018.

Cette étude n'explore pas l'espacement de dose (300 mg / 2 mois) ou la réduction de posologie (150 mg / mois) dans le sous-groupe des patients ayant une réponse PASI 100 stable et prolongée (≥ 1 an) qui est le plus à même de (souhaiter) bénéficier d'une approche de réduction de dose.

● Dans la spondylarthrite ankylosante et le rhumatisme psoriasique :

- Il n'existe aucune donnée à ce jour sur l'adaptation des doses dans les rhumatismes inflammatoires et le sécukinumab.

Peut-on adapter la dose chez des patients non répondeurs ou répondeurs partiels ?

● Dans le psoriasis :

- Une étude de faible puissance (n=43) a évalué chez des patients répondeurs partiels à S12 (PASI 50-75) qui avaient reçu des doses de 150 mg (n=29) ou 300 mg (n=14) aux semaines S0/1/2/3/4/8, le bénéfice d'une augmentation transitoire de posologie (10 mg/kg-1 IV, baseline, S2 et S4) puis le retour à

la posologie de 300 mg SC / 4 sem, S8-36 vs le recours à une posologie de 300 mg SC / 4 sem dès BL. Dans la population globale, la stratégie IV était supérieure à la stratégie SC pour la réponse PASI 90 à S8 (61,9 % vs 9,5 % ; $p < 0,01$). La différence numérique en faveur de cette stratégie se maintenait jusqu'à la semaine 40. Aucun signal de tolérance n'a été noté ⁽³⁾.

- Le nombre limité de patients ayant reçu la dose retenue pour l'AMM (n=14) et l'absence d'analyse spécifique de ce groupe ne permettent aucune conclusion formelle sur le bénéfice d'une augmentation transitoire de posologie chez des répondeurs partiels à S12. Un tel bénéfice n'est cependant pas exclu.
- L'étude GAIN (NCT02474069) a évalué, chez des patients répondeurs partiels ayant à S16 une réponse PGA >1 (inférieure à « peau presque blanchie ») le bénéfice éventuel de rapprocher les injections (300 mg) tous les 15 jours plutôt que de 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.

En pratique :

- **Dans le psoriasis**, le traitement doit être administré de manière continue. Si un arrêt est nécessaire, la rechute (perte >50 % de l'amélioration maximale du PASI comparé à sa valeur avant traitement) se fait sans rebond avec une valeur médiane de 28 semaines chez des patients répondeurs PASI 75 à S52. La réintroduction du traitement se fait selon les mêmes modalités que l'initiation et permet à S16 de récupérer le niveau d'efficacité préalable à l'arrêt dans des proportions élevées mais variables (PASI 75 : 93,8 %, PASI 90 : 78,8 %, PASI 100 : 67,3 %). Elle devra être envisagée dès que possible. Les données des études d'adaptation de dose chez des patients bons répondeurs ou au contraire répondeurs partiels (OPTIMISE, GAIN) sont en attente.
- **Dans le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante**, le traitement doit être administré de manière continue. On ne dispose pas comme dans le psoriasis 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.

Références

1. Blauvelt A, Reich K, Warren RB et al. Secukinumab re-initiation achieves regain of high response levels in patients who interrupt treatment for moderate to severe plaque psoriasis. Br J Dermatol. 2017;177:879-81.
2. Mrowietz U, Leonardi CL, Girolomoni G 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.
3. Thaçi D, Humeniuk J, Frambach Y 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.