

16

Conduite à tenir en cas d'associations médicamenteuses

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Anti-inflammatoires non stéroïdiens/corticothérapie

- Il n'existe pas de contre-indication à l'utilisation concomitante d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) ou de corticoïdes oraux ou intra-articulaires avec le sécukinumab.
- Dans les essais cliniques FUTURE, certains patients (16 % dans FUTURE 1 et 47 % dans FUTURE 2) ont poursuivi la prise de corticoïdes oraux (≤ 10 mg/j d'équivalent prednisone) avec des doses stabilisées avant inclusion dans l'étude, et maintenues stables jusqu'à S52. Il n'est pas apparu d'effet indésirable spécifique lors de cette association corticoïdes et sécukinumab ^(1, 2).
- La poursuite d'AINS à dose stable était aussi permise dans les études MEASURE ^(3, 4). Il n'est pas apparu d'effet indésirable spécifique.

Traitements de fond synthétiques

Les données sur l'intérêt, et la tolérance, de l'association du sécukinumab avec un traitement de fond synthétique proviennent principalement du rhumatisme psoriasique.

- **Rhumatisme psoriasique**
 - Le sécukinumab, à la dose de 150 ou 300 mg, est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif, chez l'adulte, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX).
 - Plusieurs données récentes, sur lesquelles se sont appuyées les auteurs des dernières recommandations de l'EULAR ⁽⁵⁾, suggèrent que la poursuite d'un traitement conventionnel lors de l'introduction d'un anti-TNF permet un meilleur maintien et une meilleure réponse, notamment avec les anticorps monoclonaux ^(6, 7).
 - Les données des études FUTURE 1 et 2 ne sont, en revanche, pas en faveur de son association avec un traitement conventionnel ^(1, 2). Dans ces 2 essais, certains patients ont poursuivi la prise de MTX (≤ 25 mg/semaine).
 - A l'inclusion dans FUTURE 1, 60,7 % des patients étaient traités par MTX et 46,6 % dans FUTURE 2. Des taux de réponses similaires ont été observés pour le critère principal d'évaluation et les critères secondaires principaux chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique indépendamment du fait qu'ils recevaient ou non un traitement concomitant par MTX.
 - Dans l'étude FUTURE 1, à la semaine 24, le taux de réponses ACR 20 chez les patients traités par sécukinumab IV puis 150 mg SC était de 52,1 % avec MTX et de 46,9 % sans MTX ⁽¹⁾. Chez les patients traités par sécukinumab IV puis 75 mg SC, le taux de réponses ACR 20 était de 49,2 % avec MTX et de 52,5 % sans MTX. A 2 ans, le taux d'ACR 20 était sensiblement le même avec ou sans MTX ⁽⁸⁾.

- Une analyse post-hoc plus poussée a été effectuée, à la 24^{ème} semaine, dans FUTURE 2 ⁽²⁾. Les résultats sont résumés dans le tableau 1.

	Sécukinumab 300		Sécukinumab 150		Sécukinumab 75	
	Avec MTX	Sans MTX	Avec MTX	Sans MTX	Avec MTX	Sans MTX
ACR 20	54,5 %	53,6 %	47,7 %	53,6 %	44,7 %	15,4 %
ACR 50	38,6 %	32,1 %	31,8 %	37,5 %	27,7 %	9,6 %
ACR 70	27,3 %	14,3 %	15,9 %	25 %	10,6 %	1,9 %

- Aucune interaction n'a été observée lorsque le sécukinumab était administré en association avec le MTX dans les études menées dans des rhumatismes inflammatoires ⁽⁹⁾.
- Il n'est pas apparu d'effet indésirable spécifique avec l'association MTX/sécukinumab. On notera seulement que dans l'étude FUTURE 1, sur les 14 patients ayant développé une neutropénie à 2 ans, 11 prenaient aussi du MTX ⁽⁸⁾.
- La faible immunogénicité de la molécule est un autre argument permettant la prescription du sécukinumab en monothérapie.

● Spondylarthrite ankylosante

- Le sécukinumab à la dose de 150 mg, est indiqué dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante active chez l'adulte.
- L'étude MEASURE a évalué 371 patients, parmi lesquels 14,8 % et 33,4 % recevaient un traitement concomitant par MTX ou sulfasalazine, respectivement ⁽³⁾. L'étude MEASURE 2 a évalué 219 patients, parmi lesquels 11,9 % et 14,2 % recevaient un traitement concomitant par MTX ou sulfasalazine, respectivement ⁽⁴⁾. En revanche, les autres traitements synthétiques ont été arrêtés 4 semaines avant la randomisation (8 semaines pour le léflunomide en l'absence de washout). Aucune donnée d'efficacité et de tolérance du sécukinumab en association avec un traitement de fond synthétique n'est fournie dans les études MEASURE ^(3, 4).
- Il n'y a pas de donnée sur l'efficacité et la tolérance de l'association sécukinumab et aprémilast ou anti-JAK. Ces associations ne sont pas recommandées à l'heure actuelle.
- Pour conclure, il n'y a pas de contre-indication à l'utilisation concomitante de méthotrexate ou de salazopyrine avec le sécukinumab. En revanche, il n'y pas non plus d'argument en faveur d'un gain d'efficacité du sécukinumab en association avec ces deux traitements.

Biomédicaments

- Il n'est pas recommandé d'associer plusieurs biomédicaments de façon concomitante ou séquentielle au cours du traitement des rhumatismes inflammatoires chroniques. Le sécukinumab doit être utilisé comme seul biomédicament et ne doit notamment pas être associé à un anti-TNF ^(5, 10).

- L'utilisation antérieure d'anti-TNF ne contre-indique pas la prescription de sécukinumab. Dans l'étude FUTURE 1 sur le rhumatisme psoriasique, 29,4 % des patients avaient déjà été traités par anti-TNF, 35 % dans l'étude FUTURE 2, et 26 à 39 % dans les études MEASURE sur la spondylarthrite ankylosante ^(1, 2). Le délai dans ces études avant l'introduction du sécukinumab était ≥ 4 semaines en cas de traitement antérieur par étanercept, ≥ 8 semaines avec l'infliximab et ≥ 10 semaines avec l'adalimumab, le golimumab et le certolizumab. Le sécukinumab sera débuté en respectant un délai correspondant à l'intervalle entre deux prises du dernier biomédicament administré au patient ⁽⁹⁾.

Autres médicaments

- Aucune étude d'interaction n'a été réalisée chez l'homme. Il n'y a pas de preuve directe du rôle de l'IL-17A sur l'expression des enzymes CYP450. La synthèse de certaines enzymes CYP450 est inhibée par des taux élevés de cytokines au cours de l'inflammation chronique.
- Ainsi, le sécukinumab pourrait normaliser les taux de CYP450 et par conséquent diminuer l'exposition aux traitements concomitants métabolisés par ces CYP450. Par conséquent, un effet cliniquement significatif sur les substrats du CYP450 à index thérapeutique étroit ne peut être exclu, lorsque la posologie est ajustée de façon individuelle (ex. warfarine).
- Une surveillance thérapeutique doit être envisagée lors de l'initiation du traitement par le sécukinumab chez des patients traités par ce type de médicaments ⁽⁹⁾.

En pratique :

- **Il n'y a pas de contre-indication à l'utilisation concomitante d'AINS, de corticoïdes et/ou de traitements de fond synthétique avec le sécukinumab.**
- **En revanche, il n'y pas non plus d'argument en faveur d'un gain d'efficacité du sécukinumab en association avec ces traitements.**
- **Il n'est pas recommandé d'associer le sécukinumab à un autre biomédicament.**

Références

1. Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B et al. Secukinumab Inhibition of Interleukin-17A in Patients with Psoriatic Arthritis. N Engl J Med 2015;373:1329-39.
2. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2015;386:1137-46.
3. Baeten D, Sieper J, Braun J et al. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. N Engl J Med 2015;373:2534-48.
4. Sieper J, Deodhar A, Marzo-Ortega H et al. Secukinumab efficacy in anti-TNF-naïve and anti-TNF-experienced subjects with active ankylosing spondylitis: results from the MEASURE 2 Study. Ann Rheum Dis 2017;76:571-92.

5. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis* 2016;75:499-510.
6. Fagerli KM, Lie E, van der Heijde D et al. The role of methotrexate co-medication in TNF-inhibitor treatment in patients with psoriatic arthritis: results from 440 patients included in the NOR-DMARD study. *Ann Rheum Dis* 2014;73:132-7.
7. Baranaukaite A, Raffayova H, Kungurov NV et al. Infliximab plus methotrexate is superior to methotrexate alone in the treatment of psoriatic arthritis in methotrexate-naive patients: the RESPOND study. *Ann Rheum Dis* 2012;71:541-8.
8. Kavanaugh A, Mease PJ, Reimold AM et al. Secukinumab for Long-Term Treatment of Psoriatic Arthritis: A Two-Year Followup From a Phase III, Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017;69:347-55.
9. Résumé des Caractéristiques du Produit Cosentyx®.
10. Van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:978-91.