

## 21

## Comment utiliser le sécukinumab dans les uvéites ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Une première question est de savoir si dans les grandes affections pourvoyeuses d'uvéites, la maladie de Behçet et les uvéites non infectieuses non-Behçet, le sécukinumab peut avoir un effet favorable et en particulier épargneur de corticoïdes. Puis, plus spécifiquement au sein des spondyloarthrites, affections qui sont toutes liées aux uvéites antérieures, de savoir si le sécukinumab peut avoir un intérêt dans le traitement de certaines uvéites rebelles ou dans la prévention des récurrences fréquentes. A l'inverse, au sein de ces spondyloarthrites, il est important de savoir si le sécukinumab pourrait favoriser l'écllosion d'uvéites *de novo*, ou l'aggravation ou la récurrence dans certains cas.

### Rationnel

- Alors qu'il n'y a pas de données physio-pathogéniques autour de l'interleukine 17 (IL-17) concernant les uvéites antérieures des spondyloarthrites, il existe un rationnel en faveur du blocage de l'IL-17 dans les uvéites de la maladie de Behçet et d'autres uvéites non infectieuses non Behçet. L'implication de lymphocytes T autoréactifs est considérée comme bien établie dans ces uvéites non infectieuses, justifiant des approches de plus en plus fréquentes de recours à des agents immunosuppresseurs dans leur traitement.
- L'IL-17 sécrétée par les TH-17, est reconnue comme l'une des principales cytokines pro inflammatoires impliquée dans diverses maladies inflammatoires de médiation immune. Une augmentation des taux sériques d'IL-17A a été retrouvée chez des patients ayant des uvéites actives dans la maladie de Behçet par exemple comparativement à des patients contrôles<sup>(1,2)</sup>. Ceci est également montré dans des modèles animaux d'uvéites ainsi que l'effet tout à fait favorable du blocage de l'IL-17A dans ces conditions<sup>(3)</sup>.

### Etudes dans les uvéites de la maladie de Behçet

- Une première étude de preuve de concept a montré un effet favorable du sécukinumab sur l'inflammation oculaire et en termes d'épargne cortisonique chez 16 patients atteints d'uvéite chronique non infectieuse<sup>(4)</sup>.
- En 2013, une publication a regroupé 3 essais thérapeutiques randomisés contre placebo portant sur le sécukinumab :
  - la première regroupait des maladies de Behçet avec uvéite postérieure ou panuvéite,
  - la deuxième, des patients ayant des uvéites non infectieuses non Behçet,
  - et la troisième, des patients ayant des uvéites non infectieuses non Behçet et quiescentes<sup>(5)</sup>.

De ces trois études, s'est dégagée une tendance à un effet favorable du sécukinumab sur ces uvéites, tendance seulement car le critère principal n'était pas atteint mais plusieurs critères secondaires l'étaient. En terme de tolérance, les auteurs ont observé une fréquence équivalente d'effets secondaires oculaires sérieux entre les groupes sécukinumab et les groupes placebo, avec une petite augmentation des effets secondaires non sérieux oculaires dans les groupes sécukinumab (les effets n'étant pas détaillés) <sup>(5)</sup>.

- En 2015, une étude ouverte comparant 2 doses IV de sécukinumab et la dose de 300 mg en sous-cutanée chez des patients ayant des uvéites chroniques intermédiaires, postérieures ou diffuses cortico-dépendantes, a suggéré une bonne efficacité du sécukinumab aux doses IV les plus élevées <sup>(6)</sup>.

### Données sur les uvéites issues des études dans la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique et le psoriasis

- Peu de données sont disponibles concernant les uvéites à partir des grands essais pivots ayant conduit aux différentes AMM.
- Seules les études MEASURE 1 et 2 dédiées à la spondylarthrite ankylosante fournissent quelques informations sur les uvéites <sup>(7)</sup>.
  - Dans MEASURE 1, 249 patients étaient traités par le sécukinumab en sous-cutanée à la dose de 75 ou 150 mg après une dose de charge IV, et 122 patients traités par placebo. Un épisode d'uvéite a été rapporté chez 6 patients sous sécukinumab (5 des 6 avaient déjà eu des épisodes d'uvéite) et chez 2 patients sous placebo (1 ayant déjà eu des uvéites) <sup>(7)</sup>.
  - Dans MEASURE 2, 155 patients étaient traités par sécukinumab en sous-cutanée d'emblée et 74 par placebo. Un seul cas d'uvéite a été rapporté, chez un patient traité par sécukinumab. Aucun de ces épisodes d'uvéite n'a nécessité l'interruption du traitement (un épisode avait pourtant été considéré comme effet secondaire sérieux) <sup>(7)</sup>.
  - Le suivi à 2 ans de l'étude MEASURE 1 rapporte l'existence d'un épisode d'uvéite chez 12 patients sous sécukinumab, 7 d'entre eux ayant fait des uvéites préalablement à l'inclusion dans l'essai ; ceci correspond à une prévalence de 2 cas pour 100 patient-années de traitement par sécukinumab <sup>(8)</sup>. En dehors du cas déjà signalé dans la publication initiale, aucun autre n'a été considéré comme un effet secondaire sérieux <sup>(8)</sup>.
- En dehors des publications, signalons un abstract à l'EULAR 2016 qui a rapporté des données jusqu'à 3 ans de suivi, poolées de MEASURE 1, MEASURE 2 et MEASURE 3 <sup>(9)</sup>. Sur un total de 794 patients correspondant à 1706 PA d'exposition au sécukinumab, la prévalence d'uvéite a été de 1,3 pour 100 PA <sup>(9)</sup>.

### Données sur les uvéites issues des documents officiels

- Aucune mention concernant les uvéites n'apparaît dans le Résumé des Caractéristiques du Produit <sup>(10)</sup> ni dans le plan de gestion de risque du produit <sup>(11)</sup>.

### En pratique :

- Pour les **spondyloarthrites (axiale et rhumatisme psoriasique)**, il n'existe pas actuellement d'argument permettant de recommander le recours au sécukinumab en cas d'uvéïte antérieure rebelle ou récidivante. A l'inverse, il n'y a pas d'élément faisant redouter un effet du produit favorisant les récives d'uvéïte antérieure ou leur apparition *de novo*.
- Pour les **uvéïtes hors spondyloarthrite (maladie de Behçet par exemple)**, la discussion du sécukinumab après échec d'autres immunomodulateurs **reste du domaine de l'ophtalmologue**.

### Références

1. Hamzaoui K, Hamzaoui A, Guemira F et al. Cytokine profile in Behçet's disease patients. Relationship with disease activity. Scand J Rheumatol 2002;31:205-10.
2. Chi W, Zhu X, Yang P et al. Upregulated IL-23 and IL-17 in Behçet patients with active uveitis. Invest Ophthalmol Vis Sci 2008;49:3058-64.
3. Amadi-Obi A, Yu CR, Liu X, et al. TH17 cells contribute to uveitis and scleritis and are expanded by IL-2 and inhibited by IL-27/STAT1. Nat Med 2007;13:711-8.
4. Hueber W, Patel DD, Dryja T, Wright AM, Koroleva I, Bruin G, Antoni C, Draelos Z, Gold MH; Psoriasis Study Group, Durez P, Tak PP, Gomez-Reino JJ; Rheumatoid Arthritis Study Group, Foster CS, Kim RY, Samson CM, Falk NS, Chu DS, Callanan D, Nguyen QD; Uveitis Study Group, Rose K, Haider A, Di Padova F. Effects of AIN457, a fully human antibody to interleukin-17A, on psoriasis, rheumatoid arthritis, and uveitis. Sci Transl Med 2010;2:52ra72.
5. Dick AD, Tugal-Tutkun I, Foster S et al. Secukinumab in the Treatment of Noninfectious Uveitis-Results of Three Randomized, Controlled Clinical Trials. Ophthalmology 2013;120:777-87.
6. Letko E, Yeh S, Foster CS et al. Efficacy and Safety of Intravenous Secukinumab in Noninfectious Uveitis Requiring Steroid-Sparing Immunosuppressive Therapy. Ophthalmology 2015;122:939-48.
7. Baeten D, Sieper J, Braun J et al. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. N Engl J Med 2015;373:2534-48.
8. Braun J, Baraliakos X, Deodhar A, Baeten D, Sieper J, Emery P, Rennie A, Martin R, Mpofu S, Richards HB; MEASURE 1 study group. Effect of secukinumab on clinical and radiographic outcomes in ankylosing spondylitis: 2-year results from the randomised phase III MEASURE 1 study. Ann Rheum Dis 2017;76:1070-77.
9. EULAR 2016. Deodhar et al. Secukinumab demonstrates consistent safety over long-term exposure (up to 3 years) in patients with active ankylosing spondylitis: pooled analysis of three phase 3 trials. Poster THU 0359.
10. Résumé des Caractéristiques du Produit Cosentyx® .
11. Résumé Public du Plan de Gestion des Risques de Cosentyx® [http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/003729/WC500183132.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/003729/WC500183132.pdf)