

22

Comment utiliser l'ustékinumab dans les spondyloarthrites, les MICI, les uvéites ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

La Spondyloarthrite (spondylarthrite ankylosante, spondyloarthrite axiale non radiographique, rhumatisme psoriasique)

Dans la nébuleuse de la spondyloarthrite (SpA), en rhumatologie, le développement de l'ustékinumab (USK) a été initié dans le rhumatisme psoriasique (RPso) avant de s'étendre aux SpA axiales, ce qui explique que l'AMM et le remboursement ne sont obtenus pour le moment que pour le RPso.

● Le Rhumatisme psoriasique (RPso)

1- AMM et posologie

L'ustékinumab est indiqué, seul ou en association avec le méthotrexate, dans le traitement du RPso actif chez l'adulte lorsque la réponse à un précédent traitement de fond antirhumatismal non-biologique a été inadéquate. La posologie recommandée de l'ustékinumab est d'une dose initiale de 45 mg administrée par voie sous-cutanée, suivie d'une dose de 45 mg 4 semaines plus tard, puis ensuite toutes les 12 semaines.

Il est possible d'utiliser 90 mg chez les patients ayant un poids >100 kg. Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les sujets âgés (≥65 ans).

L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients ne présentant pas de réponse après 28 semaines de traitement. On ne dispose pas d'étude chez les patients insuffisants rénaux et hépatiques ce qui ne permet pas de recommandation de dose.

2- Efficacité/tolérance

L'efficacité clinico-biologique de l'ustékinumab dans le RPso articulaire périphérique a été établie à travers une étude de phase 2 ⁽¹⁾ puis surtout 2 études de phase 3 ^(2,3), aussi bien chez les patients naïfs d'anti-TNFα que chez ceux en échec de ce traitement. Les 2 études de phase 3 poolées ont de plus établi l'efficacité structurale du produit ⁽⁴⁾.

Les données de tolérance ont été identiques à celles déjà connues par le développement dans le psoriasis.

L'efficacité clinique rhumatologique porte non seulement sur les symptômes et signes articulaires mais également sur les enthésites et dactylites. De plus, une analyse post-hoc des études de phase 3 poolées suggère fortement une activité également sur les symptômes axiaux éventuellement associés ⁽⁵⁾.

3- Comment et quand l'utiliser ?

Comme tous les médicaments récemment apparus dans une indication, sa place exacte n'est pas encore bien définie.

- **La situation la plus « claire »** est celle du **RPso avec arthrites périphériques**.

Le recours à un traitement de fond synthétique (sDMARD), après échec des AINS et d'éventuels gestes locaux reste de mise, en accord avec les recommandations internationales récemment mises à jour ^(6, 7).

Le sDMARD sera le plus souvent le méthotrexate (MTX) compte-tenu de son efficacité bien établie dans l'atteinte cutanée souvent associée. En cas d'échec du MTX, la question se pose d'un changement de sDMARD, d'une association de sDMARD, du remplacement du MTX par un biologique (bDMARD) ou de l'association du MTX à un bDMARD, ou de l'association à une molécule ciblée orale (tDMARD). Le switch pour une monothérapie sDMARD ne peut être envisagé que dans les formes non florides (plusieurs arthrites invalidantes), sans ou avec peu de syndrome inflammatoire, sans lésion destructrice radiographique. Dans ces formes sans lésion structurale, l'association à l'aprémilast (tDMARD) peut également s'envisager, mais le sujet n'est pas là. Quant à l'association de sDMARD, elle est discutée parce que bien connue dans la polyarthrite rhumatoïde mais non étudiée jusqu'alors dans le RPso.

- Dans les formes actives et/ou destructrices, il faut donc envisager un bDMARD. Trois choix sont actuellement possibles : un anti-TNF α parmi les 5 disponibles en France, l'USK et le sécukinumab.

- Il n'existe pas d'étude étude face/face de ces produits entre eux. Dans l'attente de nouvelles données en cours de recueil, et hors cas particulier, la poursuite du recours à un anti-TNF α comme premier bDMARD paraît raisonnable. En cas d'échec, seront considérés un deuxième anti-TNF α (essentiellement en l'absence de progression radiographique), l'USK ou le sécukinumab.

- Quelques cas particuliers peuvent nuancer ces attitudes : ainsi, l'association à un psoriasis très sévère fera discuter d'emblée l'USK ou le sécukinumab, l'association à une MICI un tant soit peu active conduira au choix d'un anti-TNF α de type adalimumab ou golimumab puis en cas d'échec à l'USK (cf plus loin, MICI), le patient ayant de grandes difficultés psychologiques ou socioprofessionnelles (déplacement fréquents et/ou prolongés) avec les injections amènera à considérer l'USK de par la faible fréquence des injections (4/an) ...

- **La deuxième situation** est celle du **RPso articulaire périphérique avec atteinte axiale**, voire d'une atteinte axiale isolée (forme qui pour beaucoup aujourd'hui ne relève pas de l'appellation « RP » mais SpA axiale avec psoriasis). Ces formes n'ont fait l'objet d'aucune étude dédiée avec les bDMARDs quels qu'ils soient, et l'on peut considérer aujourd'hui que la stratégie est donc la même que ci-dessus en cas d'atteinte mixte, et que celle de la SpA axiale (cf ci-dessous) en cas d'atteinte axiale exclusive.

- **La troisième situation** est celle des **dactylites rebelles**. Ces formes n'ont fait l'objet d'aucune étude dédiée avec les bDMARDs, même si chacune des molécules a montré en objectif secondaire une efficacité.

- Il en est presque de même dans **la quatrième situation** qui est celle d'une ou 2 **enthésites bien caractérisées rebelles** ; il existe une étude dédiée aux talalgies rebelles, évaluant l'étanercept contre placebo en aveugle sur 3 mois avec la preuve de l'efficacité clinique de l'anti-TNF α ⁽⁸⁾. Ceci amène à penser qu'il doit en être de

même avec les autres bDMARDs qui, en objectifs secondaires, se sont montrés actifs contre les enthésites.

- **La spondylarthrite ankylosante (SA) et la SpA axiale non radiographique (axSpA NR)**

Une étude de « preuve de concept » a été publiée dans la SA, étude prospective, ouverte avec un seul bras de traitement (ustékinumab, 90 mg en SC à la semaine 0, 4 et 16 chez 20 patients) ⁽⁹⁾.

A la semaine 24, une réponse ASAS40 était obtenue chez 65% des patients, une réponse ASAS20, ASAS5/6 et une rémission partielle ASAS chez respectivement 75%, 50% et 30% d'entre eux. La réponse clinique était corrélée à la diminution de la CRP. Ainsi, ces résultats suggèrent fortement une efficacité de l'ustékinumab dans la SA active, et a incité à débiter les études de phase 3 qui sont actuellement en cours ; notons qu'une d'entre elles ne concerne pas la SA mais l'axSpA NR ⁽¹⁰⁻¹²⁾. De plus, comme déjà précisé, une analyse post-hoc des études de phase 3 dans le RPso poolées suggère fortement une activité également sur les symptômes axiaux quand ceux-ci sont présents ⁽⁵⁾. En pratique, dans l'attente des résultats des études de phase 3 dans les formes axiales de SpA, l'ustékinumab ne peut être envisagé dans ces formes qu'après échec des anti-TNF α et du sécukinumab et dans une situation sera alors « hors AMM ».

Les manifestations extra-articulaires de la SpA

- **Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)**

L'ustékinumab a été initialement évalué dans la maladie de Crohn dans une étude de phase 2a, randomisée, contrôlée contre placebo, publiée en 2008 ⁽¹³⁾. Dans cette population de formes actives en échec de plusieurs lignes de traitement dont un anti-TNF α pour certains, les proportions de répondeurs, intéressantes et significativement supérieures au placebo ont rapidement conduit à des études de phase 2b (CERTIFI) puis phase 3 (UNITI-1 et UNITI-2, puis IM-UNITI). Notons que dans les études de phase 2 et les deux études UNITI, l'administration de l'USK se faisait par voie IV ; c'est l'essai IM-UNITI qui a évalué le passage à la forme SC chez des patients répondeurs en IV ⁽¹⁴⁻¹⁷⁾.

Globalement ces études, ainsi que des études ouvertes et des case-reports, ont bien établi la capacité de l'ustékinumab à induire puis à maintenir la rémission clinique dans des maladies de Crohn actives, aussi bien dans des formes naïves d'anti-TNF α que des formes en échec des anti-TNF α . Il n'y a pas pour le moment de données sur la guérison muqueuse évaluée endoscopiquement même si des résultats de biomarqueurs sont en faveur d'une bonne évolution muqueuse. Versant patients, une amélioration significative de la qualité de vie a également été notée. En terme de tolérance, il apparaît rassurant de noter que bien que les doses utilisées aient été plus élevées que dans le psoriasis ou le RPso, le profil de tolérance a été le même.

Depuis novembre 2015, l'ustékinumab fait l'objet d'une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) octroyée par l'ANSM, pour le traitement de la maladie de

Crohn active modérée à sévère, chez les adultes en échec à l'infliximab, à l'adalimumab et au vedolizumab, ou qui sont intolérants, ou qui ont une contre-indication à ces traitements. Le schéma posologique recommandé dans le cadre de cette RTU est le suivant : une dose d'initiation en perfusion IV avec une dose calculée en fonction du poids (≤ 55 kg : 260 mg ; > 55 kg et ≤ 85 kg : 90 390 mg ; > 85 kg : 520 mg, soit environ 6 mg/kg), puis un entretien débutant 8 semaines plus tard en SC à la dose de 90 mg, répétée ensuite toutes les 8 ou 12 semaines, selon l'appréciation du médecin.

En novembre 2016, l'AMM de l'ustékinumab a été étendue au traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou par anti-TNF α , ou qui présentent une contre-indication médicale à ces traitements.

● **Uvéites antérieures**

Aucune donnée n'est actuellement disponible concernant les uvéites antérieures. Il existe quelques données préliminaires encourageantes concernant les uvéites du Behçet ce qui va d'ailleurs donner lieu à un essai de phase 2 autour des uvéites et de l'aphtose buccale du Behçet (étude déclarée, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02648581, non encore en cours).

Au total, au sein de la nébuleuse des spondyloarthrites, l'ustékinumab est indiqué :

- **dans le psoriasis et le rhumatisme psoriasique suivant les conditions de l'AMM**
- **le sera probablement dans la spondyloarthrite axiale radiographique et non radiographique**
- **En novembre 2016, l'AMM de l'ustékinumab a été étendue au traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou par anti-TNF α , ou qui présentent une contre-indication médicale à ces traitements.**

Ceci en fait donc un très bon candidat à la prise en charge globale des patients de cette sphère nosologique.

Références

1. Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A et al. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet* 2009;373:633-40. Erratum in: *Lancet* 2009;373:1340. *Lancet* 2010;376:1542.
2. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet* 2013;382:780-9.
3. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73:990-9.
4. Kavanaugh A, Ritchlin C, Rahman P et al. Ustekinumab, an anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, inhibits radiographic progression in patients with active psoriatic arthritis: results of an integrated analysis of radiographic data from the phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT-1 and PSUMMIT-2 trials. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1000-6.
5. Kavanaugh A, Puig L, Gottlieb AB et al. Efficacy and safety of ustekinumab in psoriatic arthritis patients with peripheral arthritis and physician-reported spondylitis: post-hoc analyses from two phase III, multicentre, double-blind, placebo-controlled studies (PSUMMIT-1/PSUMMIT-2). *Ann Rheum Dis* 2016 Apr 20. [Epub ahead of print]
6. 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.
7. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:1060-71.
8. Dougados M, Combe B, Braun J et al. A randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial of etanercept in adults with refractory heel enthesitis in spondyloarthritis: the HEEL trial. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1430-5.
9. Poddubnyy D, Hermann KG, Callhoff J et al. Ustekinumab for the treatment of patients with active ankylosing spondylitis: results of a 28-week, prospective, open-label, proof-of-concept study (TOPAS). *Ann Rheum Dis* 2014;73:817-23.
10. Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ustekinumab in the Treatment of Anti-TNF(Alpha) Naive Participants With Active Radiographic Axial Spondyloarthritis - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2016 May 16]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02437162>
11. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ustekinumab in the Treatment of Anti-TNF(Alpha) Refractory Participants With Active Radiographic Axial Spondyloarthritis - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2016 May 16]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02438787>
12. An Efficacy and Safety Study of Ustekinumab in Participants With Active Nonradiographic Axial Spondyloarthritis - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2016 May 16]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02407223>
13. Sandborn WJ, Feagan BG, Fedorak RN et al. A randomized trial of Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Gastroenterology* 2008;135:1130-41.

14. Sandborn WJ, Gasink C, Gao L-L et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med* 2012;367:1519-28.
15. Sandborn W, Gasink C, Blank M et al. O-001 A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase3 Study of Ustekinumab, a Human IL-12/23P40 mAB, in Moderate-to-Severe Crohn's Disease Refractory to Anti-TNF α : UNITY-1. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22 Suppl 1:S1.
16. OP054-Ib4 a multicenter, double-blind, placebo-controlled ph3 study of ustekinumab, a human monoclonal antibody to iIL12/23p40, in patients with moderately-severely active Crohn's disease who are naive or not refractory to anti-TNF α : UNITY-2 [Internet]. [cited 2016 Feb 18]. Available from: <https://uegw.congressonline.com/guest/ID04352425f50b8c/AbstractView?AB-SID=12705>
17. Sandborn W, Feagan BG, Gasink C et al. 768 A Phase 3 Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Ustekinumab Maintenance Therapy in Moderate - Severe Crohn's Disease Patients: Results From IM-UNITY. *Gastroenterology* 2016;150:S157-8.
18. Haute Autorité de Santé. Recommandation relative à la prise en charge à titre dérogatoire de Stelara® (ustekinumab) dans le cadre d'une recommandation temporaire d'utilisation. Novembre 2015. Disponible sur http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-12/stelara_crohn_rtu_has_2015.pdf