

2

Comment suivre un patient traité par l'ustékinumab ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Le suivi thérapeutique des patients traités par ustékinumab 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.

Quelle posologie ?

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 toutes les 12 semaines.

Pour les adolescents pesant moins de 60 kg, la dose recommandée est 0,75 mg/kg. Pour calculer le volume d'injection (en mL) chez les patients pesant <60 kg, on appliquera la formule suivante : poids corporel (kg) x 0,0083 (mL/kg). Le volume calculé doit être arrondi au 0,01 mL le plus proche et administré au moyen d'une seringue graduée de 1 mL. Un flacon de 45 mg est disponible pour les adolescents qui doivent recevoir moins que la dose complète de 45 mg.

Il est possible d'utiliser une dose de 90 mg chez les patients ayant un poids >100 kg.

Le suivi clinique de l'efficacité : psoriasis

Le suivi clinique évalue la réponse thérapeutique. Celle-ci repose sur l'évaluation clinique du patient, notamment :

- Le suivi des scores cliniques comme le PASI (psoriasis area and severity index), SCA (surface corporelle atteinte) et DLQI (dermatologic life quality index)
- Si nécessaire, des éléments plus spécifiques peuvent être évalués
 - Atteinte unguéale (score NAPSI)
 - Prurit (EVA)

Le suivi clinique, biologique et structural de l'efficacité : rhumatisme psoriasique

Le suivi clinique évalue la réponse thérapeutique. Celle-ci repose sur l'évaluation clinique du patient, notamment :

- **L'amélioration des atteintes qui ont conduit au traitement par ustékinumab.** La meilleure façon d'évaluer l'activité d'un rhumatisme psoriasique n'est pas bien définie.
Il y a cependant consensus pour évaluer les atteintes articulaires périphériques, les enthésites, les dactylites, la douleur, l'évaluation globale par le patient, la fonction, la qualité de vie, la fatigue, l'atteinte cutanée et les marqueurs biologiques d'inflammation ⁽¹⁻³⁾.
- **La possibilité de diminuer les traitements symptomatiques** (antalgiques, AINS, corticothérapie...).

- **Certains scores d'activité comme le DAS28 pour l'atteinte articulaire périphérique ou le PASI pour l'atteinte cutanée peuvent être utilisés.**

D'autres scores composites ont été utilisés dans les essais cliniques et en pratique clinique : Composite Psoriatic Disease Activity Index (CPDAI), Psoriatic Arthritis Disease Activity Score (PASDAS) et le Minimal Disease Activity criteria (MDA) ⁽⁴⁻⁶⁾. La MDA serait la définition la plus proche de la rémission du rhumatisme psoriasique. Les patients atteignent la MDA quand il y a présence d'au moins 5 des critères suivants : $\leq 1/66$ NAG ; $\leq 1/68$ NAD ; score PASI ≤ 1 ; EVA douleur ≤ 15 (0-100) ; EVA maladie patient ≤ 20 (0-100) ; HAQ $\leq 0,5$ ou ≤ 1 point d'enthèse douloureux.

Le suivi des comorbidités

On pourra noter

- Le périmètre abdominal
- Le tabagisme
- La tension artérielle

Quand faut-il évaluer l'efficacité ?

La surveillance justifie ensuite **une évaluation minimum tous les 3 mois de l'activité clinique et une mesure trimestrielle de l'activité biologique inflammatoire (VS et/ou CRP)** (voir fiche « Exemple de lettre d'information du rhumatologue libéral »).

Le suivi structural (radiographie des mains et des pieds) est conseillé après 1 an de traitement. L'échographie articulaire peut être utile au suivi notamment pour évaluer la réponse thérapeutique.

Le profil de réponse d'après les données des études PSUMMIT1, PSUMMIT 2, PHOENIX 1, PHOENIX 2 a été évalué sur une période de 6 mois ⁽⁷⁻¹⁰⁾. Dans toutes ces études, l'efficacité de l'ustékinumab était observée entre la 8^{ème} et 12^{ème} semaine de traitement. La réponse thérapeutique progressant au cours des 6 mois, le moment le plus approprié pour faire une évaluation est compris entre le 3^{ème} et le 6^{ème} mois. L'arrêt de l'ustékinumab doit être envisagé chez les patients ne présentant pas de réponse après 28 semaines de traitement.

En cas de réponse partielle sous ustékinumab 45 mg à 6 mois, il semble préférable, compte tenu des données actuellement disponibles, de proposer une majoration de la dose à 90 mg plutôt qu'un rapprochement de doses (cf. fiche « Comment optimiser le traitement par ustékinumab ? »).

L'adjonction d'un traitement de type méthotrexate est également une alternative.

Le suivi clinique et biologique 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, ou viraux, ou aux symptômes susceptibles d'évoquer une néoplasie ou une hémopathie (cf. fiches « Infections bactériennes et virales » et « Néoplasies »).

- **Il n'y a pas de surveillance biologique ou immunologique spécifique à l'ustékinumab.** Il convient d'évaluer le syndrome biologique inflammatoire, et assurer le suivi biologique du traitement associé (méthotrexate par exemple), selon les recommandations habituelles (cf. fiches du CRI « méthotrexate »).

- **Lors des essais cliniques ⁽⁷⁻¹⁰⁾, moins de 8% des patients traités par l'ustékinumab ont développé des anticorps dirigés contre l'ustékinumab (Antidrug Antibodies).** Aucune association apparente n'a été observée entre le développement de ces anticorps et la survenue de réactions au site d'injection. La majorité des patients qui étaient anticorps anti-ustékinumab positifs avait des anticorps neutralisants. La réponse au traitement tendait à être plus faible chez les patients anticorps anti-ustékinumab positifs (non significativement significatif), cependant la présence d'anticorps ne préjugeait pas de la réponse clinique. Compte-tenu des données actuellement disponibles, il n'y a donc pas d'indication d'un monitoring avec dosage des taux plasmatiques et/ou des anticorps anti-ustékinumab.

- **Chez les femmes en âge de procréer, une contraception est indiquée pendant la durée du traitement et jusqu'à 15 semaines après la dernière administration.** Compte tenu de la demi-vie d'élimination de l'ustékinumab, le délai qui pourrait être proposé entre la dernière injection et la conception est de **15 semaines** (délai permettant d'éliminer 97,5% du produit en cinétique linéaire) (cf. fiche « Grossesse »).



Les situations pratiques : grossesse, vaccination, voyage, chirurgie, interactions médicamenteuses, sont envisagées dans les fiches spécifiques (voir fiches « Grossesse », « Vaccination », « Voyage », « Chirurgie », « Associations médicamenteuses »).

Références

1. Tillett W, Eder L, Goel N et al. Enhanced patient involvement and the need to revise the core set—report from the psoriatic arthritis working group at OMERACT 2014. *J Rheumatol* 2015;42:2198-203.
2. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:1060-71.
3. 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.
4. Helliwell PS, FitzGerald O, Fransen J et al. The development of candidate composite disease activity and responder indices for psoriatic arthritis (GRACE project). *Ann Rheum Dis* 2013;72:986-91.
5. Nell-Duxneuner VP, Stamm TA, Machold KP et al. Evaluation of the appropriateness of composite disease activity measures for assessment of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:546-9.
6. Coates L, Helliwell P. Validation of minimal disease activity criteria for psoriatic arthritis using interventional trial data. *Arthritis Care Res* 2010;62:965-9.
7. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, et al. PSUMMIT 1 Study Group. 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.
8. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A et al. PSUMMIT 2 Study Group. 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.
9. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet* 2008;371:1665-74.
10. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet* 2008;371:1675-84.