

2

Comment suivre un patient traité par le sécukinumab ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Le suivi thérapeutique des patients traités par sécukinumab 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 séquence d'administration recommandée du sécukinumab est une administration sous-cutanée aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4 en traitement d'initiation, puis tous les mois en traitement d'entretien.
- La dose recommandée en traitement du psoriasis cutané est 300 mg par administration. Chaque dose de 300 mg est administrée en deux injections sous-cutanées de 150 mg.
- La dose recommandée en traitement de la spondylarthrite ankylosante est 150 mg par administration.
- La dose recommandée en traitement du rhumatisme psoriasique est 150 mg par administration, sauf en cas de psoriasis en plaques modéré à sévère concomitant ou en cas de réponse inadéquate aux anti-TNF où la dose recommandée est de 300 mg par administration. Cette dernière situation devrait être la plus fréquente si l'on suit les recommandations de l'EULAR et de la SFR pour la prise en charge des spondyloarthrites.

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), le PGA (Physician Global Assessment), le DLQI (Dermatology Life Quality Index) et la SCA (Surface Corporelle Atteinte).
 - Si nécessaire, des éléments plus spécifiques peuvent être évalués
 - Atteinte unguéale (score NAPS)
 - Prurit (EVA).

Le suivi clinique 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 sécukinumab.** La meilleure façon d'évaluer l'activité d'un rhumatisme psoriasique n'est pas encore bien définie. **Il y a cependant consensus pour évaluer les atteintes**

articulaires périphériques, 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 : NAG $\leq 1/66$; NAD $\leq 1/68$; 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 clinique de l'efficacité : spondylarthrite ankylosante

- 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 sécukinumab.** Les indices d'activité validés de la maladie sont les scores BASDAI et ASDAS. On peut aussi évaluer la douleur, l'évaluation globale par le patient, la fonction, la qualité de vie, la fatigue, et les marqueurs biologiques d'inflammation.
 - **La possibilité de diminuer les traitements symptomatiques** (antalgiques, AINS, corticothérapie...).

Le suivi des comorbidités

- On pourra surveiller :
 - Le périmètre abdominal/IMC
 - Le tabagisme
 - La tension artérielle.

Quand faut-il évaluer l'efficacité ?

- Pour toutes les indications ci-dessus, les données disponibles suggèrent **qu'une réponse clinique est généralement obtenue dans un délai de 16 semaines de traitement**. Une interruption du sécukinumab devra être envisagée chez les patients n'ayant pas répondu après 16 semaines de traitement. Chez certains patients ayant obtenu une réponse initiale partielle, une amélioration ultérieure peut être observée en poursuivant le traitement au-delà de 16 semaines.
- La surveillance justifie ensuite une évaluation minimum tous les 3 mois de l'activité clinique et une mesure trimestrielle de l'activité biologique inflammatoire pour les rhumatismes inflammatoires (VS et/ou CRP) (voir fiche « Exemple de lettre d'information du rhumatologue libéral »).

- Le suivi structural (radiographies des mains et des pieds, échographie) est conseillé après un an de traitement en cas de rhumatisme psoriasique.

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, viraux, ou mycosiques ou aux symptômes susceptibles d'évoquer une néoplasie ou une hémopathie (cf. fiches « Infections » et « Néoplasies »).
- **Il n'y a pas de surveillance biologique ou immunologique spécifique lors d'un traitement par sécukinumab.** 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 »).
- En raison de son mécanisme d'action, des infections cutanéomuqueuses non graves à *Candida* ont été rapportées plus fréquemment avec le sécukinumab qu'avec le placebo dans les études cliniques portant sur le psoriasis (3,55 pour 100 patients-année pour le sécukinumab 300 mg versus 1,00 pour 100 PA pour le placebo). Un profil de tolérance similaire a été observé dans les études menées dans le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante.
- **Lors des essais cliniques, moins de 1 % des patients traités par sécukinumab ont développé des anticorps dirigés contre le sécukinumab.** Environ la moitié des anticorps anti-sécukinumab étaient des anticorps neutralisants, sans impact sur 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-sécukinumab.
- **Chez les femmes en âge de procréer,** une contraception est indiquée pendant la durée du traitement et jusqu'à 20 semaines après la dernière administration.
 - Compte tenu de la demi-vie d'élimination du sécukinumab, le délai qui pourrait être proposé entre la dernière injection et la conception est de **20 semaines** (délai permettant d'éliminer 97,5 % d'un produit en cinétique linéaire) (cf. fiche « Grossesse »).
- **En cas d'apparition de signes évocateurs de MICI**
Chez un patient en cours de traitement par sécukinumab, l'apparition de signes digestifs à type de douleurs abdominales, diarrhée, amaigrissement, voire une infection notamment une candidose, doit attirer l'attention sur la possibilité d'une MICI sous-jacente. Le patient doit alors être adressé à un gastroentérologue pour bilan et le traitement par sécukinumab suspendu.
- **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. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M et al. Secukinumab in plaque psoriasis—results of two phase 3 trials. *N Engl J Med* 2014;371:326-38.
8. 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.
9. Paul C, Lacour JP, Tedremets L et al. Efficacy, safety and usability of secukinumab administration by autoinjector/pen in psoriasis: a randomized, controlled trial (JUNCTURE). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:1082-90.
10. Papp KA, Langley RG, Sigurgeirsson B et al. Efficacy and safety of secukinumab in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase II dose-ranging study. *Br J Dermatol* 2013;168:412-21.
11. McInnes IB, Sieper J, Braun J et al. Efficacy and safety of secukinumab, a fully human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe psoriatic arthritis: a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II proof-of-concept trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73:349-56.
12. Rich P, Sigurgeirsson B, Thaci D et al. Secukinumab induction and maintenance therapy in moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II regimen-finding study. *Br J Dermatol* 2013;168:402-11.
13. 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.
14. 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 e1.
15. Thaci D, Blauvelt A, Reich K et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2015;73:400-9.
16. Blauvelt A, Prinz JC, Gottlieb AB et al. Secukinumab administration by pre-filled syringe: efficacy, safety and usability results from a randomized controlled trial in psoriasis (FEATURE). *Br J Dermatol* 2015;172:484-93.
17. Hueber W, Sands BE, Lewitzky S et al. Secukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Gut* 2012;61:1693-700.