

3

Comment optimiser le traitement par ustékinumab ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

En pratique, deux situations justifient une adaptation de la dose ou une modification de la stratégie d'utilisation :

- 1- une réponse partielle à S28, une récurrence des symptômes en fin de dose avant une nouvelle injection ou une poussée sous traitement ;**
- 2- une réponse complète et stable depuis plus d'un an.**

Du fait de l'intervalle de 12 semaines qui sépare les injections, le rapprochement des doses reste confortable pour le patient, mais il a un impact notable sur le coût du traitement. Le prix des conditionnements 45 mg et 90 mg étant identiques en France, le recours à un doublement de la posologie n'augmente pas le coût du traitement.

Adaptation de dose

● En dehors du cas des enfants psoriasiques de 12 ans et plus, pesant moins de 60 kg, chez lesquels la posologie est adaptée au poids (0,75 mg/kg), l'AMM de l'ustékinumab ne prévoit dans le psoriasis et dans le rhumatisme psoriasique qu'une seule situation d'ajustement de dose : la possibilité d'utiliser 90 mg au lieu de 45 mg chez les patients ayant un poids >100 kg⁽¹⁾.

Aucun signal de toxicité n'avait été relevé dans les études de phase 1 chez les patients recevant une perfusion IV de 5 mg/kg⁽⁵⁾.

1- Dans le psoriasis :

▷ En accord avec cette segmentation des dosages, une analyse combinée des études PHOENIX 1 et 2⁽²⁾ a montré qu'à S28 le taux de réponse PASI 75 :

- ✓ est environ 20% plus élevé dans le groupe ustékinumab 90 mg que dans le groupe 45 mg pour la sous population des patients pesant >100 kg (74,2% [155/209] et 54,6% [107/196], respectivement ; p<0,0001).
- ✓ est similaire entre les groupes ustékinumab 90 mg et 45 mg (80,8% [350/433] et 76,9% [347/451] respectivement ; p=0,1823) dans la sous population pesant ≤100 kg.

▷ Les études PHOENIX 1 et 2 ont cependant établi une association entre la concentration sérique d'ustékinumab et la réponse clinique à S28 chez les patients psoriasiques, **suggérant l'intérêt d'une adaptation de dose chez certains répondeurs partiels**^(3, 4).

▷ Une série rétrospective irlandaise rapporte 12 patients psoriasiques pour lesquels un ajustement de dose (réduction des intervalles d'injection à 10 / 9 / 8 semaines

ou élévation de la dose de 45 mg à 90 mg chez un patient pesant <100 kg) a permis de contrôler dans la durée la dermatose chez des patients répondeurs partiels ou ayant présenté une poussée à la posologie de l'AMM ⁽⁶⁾.

► Ces deux stratégies d'adaptation de dose, non reprise dans l'AMM, ont été évaluées dans les études cliniques conduites dans le psoriasis.

Dans les études PHOENIX 1 et 2, **un ajustement de la fréquence des injections à 8 semaines au lieu de 12 semaines** était possible à S28 et S40 chez les patients répondeurs partiels (PASI \geq 50 et <75). Ces patients continuaient à recevoir la dose à laquelle ils avaient été alloués à S0, indépendamment de leur poids, par randomisation (45 mg ou 90 mg) ^(3, 4).

- Dans l'étude PHOENIX-2 ⁽⁴⁾, à S28, les répondeurs partiels recevant 45 mg (n=93, 22,7%) ou 90 mg (n=65, 15,8%) toutes les 12 semaines étaient randomisés pour continuer l'étude avec la même fréquence d'injections ou pour intensifier le dosage.

La concentration sérique résiduelle (trough concentration) chez les répondeurs partiels était à S28 en moyenne 2 à 3 fois plus basse que celle observée chez les patients répondeurs (moyenne 0,14 [SD 0,19] μ g/mL chez les répondeurs partiels vs 0,39 [0,34] μ g/mL chez les répondeurs PASI 75 dans le groupe 45 mg ; 0,34 [0,36] μ g/mL vs 0,72 [0,66] μ g/mL dans le groupe 90 mg). L'intensification de dose permettait d'élever de 4 à 5 fois la concentration résiduelle moyenne chez les répondeurs partiels entre S28 et S52 (moyenne 0,70 [SD 0,47] μ g/mL dans le groupe 45 mg et 1,45 [1,08] μ g/mL dans le groupe 90 mg à S52).

Aucune amélioration du taux de réponse PASI 75 à S52 n'était cependant observée suite à l'intensification dans le groupe recevant 45 mg (n=45). En revanche dans le groupe recevant 90 mg, un plus grand nombre de patient obtenaient une réponse PASI 75 à S52 suite à l'intensification (22/32 [68,8%] patients recevant l'injection toutes les 8 semaines vs 11/33 [33,3%] patients recevant l'injection toutes les 12 semaines ; différence des taux de réponse 35,4%, IC95% 12,7-58,1 à S52 pour les injections toutes les 8 semaines vs toutes les 12 semaines; p=0,004).

Durant la phase d'intensification, un plus grand nombre d'effets secondaires a été observé dans le groupe traité toutes les 8 semaines, mais les effets secondaires sévères ont été plus fréquents dans le groupe qui continuait à être traité toutes les 12 semaines ⁽⁴⁾.

- Dans l'étude PHOENIX-1 ⁽³⁾, à S28 ou S40, un rapprochement des injections toutes les 8 semaines, sans changement de dose, était possible chez les répondeurs partiels (PASI \geq 50 et <75). Globalement 26% des patients traités étaient répondeurs partiels et ont eu un ajustement de dose. Environ la moitié d'entre eux ont obtenu une réponse PASI 75 à S60 et cette proportion s'est maintenue jusqu'à la semaine 244 (PASI 75, 45 mg : 57,6% ; 90 mg : 55,1%). Les types et les taux d'effets secondaires observés étaient similaires avant et après ajustement ⁽³⁾.

- Dans l'étude TRANSIT⁽⁷⁾, chez des patients <100 kg qui n'avaient pas obtenu une réponse PASI 75 à S28 (n=105/374) ou S40 (n=34/272), un ajustement de dose de 45 mg à 90 mg (S28, n=84 ; S40, n=31), sans modifier l'intervalle de 12 semaines entre les injections, a permis d'obtenir une réponse PASI 75 à S52 chez respectivement 43% (35/82) et 48% (15/31) de ces patients. Deux avaient arrêté le traitement entre S28 et S40.

▷ De manière générale, chez les répondeurs partiels à S28 et S40, **l'intensification de la dose administrée permet d'augmenter la proportion de patients répondeurs PASI 75 à S52.**

Le rapprochement des injections toutes les 8 semaines chez les patients recevant une dose de 45 mg semble une stratégie moins efficace, mais elle n'a pas été évaluée en tenant compte du poids des patients traités.

L'intérêt respectif de ces deux approches chez des patients perdant transitoirement le bénéfice du traitement entre 2 injections n'a pas été évalué.

Les concentrations sériques résiduelles associées à une réponse clinique variaient dans un rapport de 1 à 4 dans les études PHOENIX 1 et 2. L'adaptation du traitement sur la base d'un intervalle de concentration résiduelle cible ne semble donc pas envisageable, contrairement aux anti-TNF⁽⁸⁾. Ce phénomène découle en partie du fait que l'ustékinumab n'inhibe pas une cytokine effectrice distale, mais le développement de certaines des populations cellulaires (i.e. Th1, Th17) qui produisent ces cytokines. Comme d'autres facteurs de modulation que l'IL-12 et l'IL-23 sont impliqués dans le développement et l'activation de ces populations cellulaires, **une inhibition plus ou moins profonde** de la signalisation IL-12 / IL-23 peut être requise chez un patient donné pour obtenir l'effet thérapeutique recherché.

2- Dans la maladie de Crohn :

▷ Les posologies évaluées dans les études de phase 3 (UNITI-1, UNITI-2, IM-UNITI) pouvaient atteindre selon le poids lors de la dose de charge IV 260 mg (<55 kg), 390 mg (>55 kg et <85 kg) ou 520 mg (>85 kg) et les répondeurs à S8 pouvaient recevoir en entretien 90 mg SC toutes les 8 semaines. Aucune toxicité dose dépendante n'a été mise en évidence dans ces études.

3- Dans le rhumatisme psoriasique :

▷ Les stratégies d'adaptation de dose dans le rhumatisme psoriasique chez les répondeurs partiels ont fait l'objet d'une analyse beaucoup plus limitée que dans le psoriasis. A S16, dans les études PSUMMIT 1 et 2, 56 patients du groupe 45 mg qui avaient une réduction <5% du nombre d'articulation douloureuse / gonflées, ont reçu une dose de 90 mg. 45 étaient encore traités à S52, 8 avaient arrêté pour absence d'efficacité^(9, 10). Les non répondeurs du groupe 90 mg continuaient eux à recevoir la même dose à la même fréquence.

Espacement ou réduction de dose dans le rhumatisme psoriasique

1- Espacement de dose

L'espacement de dose a été évalué à la demande de la FDA dans l'étude PSELLAR chez des patients psoriasiques traités à la posologie de l'AMM qui obtenaient un score sPGA 0 ou 1 à S28⁽¹¹⁾. Les doses étaient espacées toutes les 12 /16 /20 ou 24 semaines selon le maintien ou non de la réponse respectivement aux semaines 32, 36, 40, et 44. Un bras continuait les injections toutes les 12 semaines. Le niveau d'efficacité était globalement mieux maintenu aux visites ultérieures entre les semaines 88 et 112 chez les patients qui continuaient à recevoir un injection toutes les 12 semaines que chez ceux pour qui la fréquence d'injections avait été adaptée, notamment pour les plus haut niveau de réponse (sPGA=0, PASI 90, or PASI 100). Les patients ayant une réponse sPGA=0 à S28 étaient les plus à même à maintenir la réponse suite à l'espacement des injections. Il n'y a pas de données sur l'espacement dans le rhumatisme psoriasique.

2- Réduction de dose et risque d'immunisation selon la dose

Dans les études cliniques, l'incidence des anticorps anti-ustékinumab était plus élevée **chez les patients ≥ 100 kg** recevant 45 mg en comparaison de ceux recevant 90 mg (18,4% vs 2,2% dans PHOENIX 1) et (13,6% vs 6,7% dans PHOENIX 2). De faibles concentrations sériques semblent donc exposer à un surrisque d'immunisation. En moyenne, 8% des patients traités par ustékinumab développent des anticorps anti-médicament qui sont en majorité neutralisants. Chez ces patients, la réponse tend à être plus faible⁽⁴⁾. Une stratégie de réduction de dose est donc a priori à éviter au moins chez des patients qui se seraient déjà au préalable immunisés contre d'autres agents biologiques. Le risque d'ADA (Anti-drug antibodies - anticorps anti-médicament spécifiques) n'a pas été évalué dans le rhumatisme psoriasique.

Combinaison de traitements

La seule combinaison validée par l'AMM est l'association au méthotrexate dans le rhumatisme psoriasique.

- Dans les études PSUMMIT 1 et 2 où approximativement 50% des patients poursuivaient un traitement préalable par **méthotrexate** à doses stables (≤ 25 mg/semaine), la réponse clinique observée sur le rhumatisme psoriasique dans les groupes traités par l'ustékinumab était similaire chez les patients recevant et ne recevant pas de MTX de façon concomitante^(9, 10).
- L'étude TRANSIT a montré que chez des patients psoriasiques en échec d'un traitement par MTX, il n'y avait pas de bénéfice, en terme de réponse clinique à S12, à réduire progressivement la posologie de MTX sur un mois, plutôt que d'arrêter le produit d'emblée à l'introduction de l'ustékinumab⁽¹²⁾.
- Dans une étude rétrospective conduite chez 122 patients recevant de l'ustékinumab, l'ajout de MTX chez 8 patients présentant un rhumatisme psoriasique

a permis de contrôler (n=3) ou de mettre en rémission (n=3) les symptômes ; l'ajout d'**acitrétine** chez 2 patients conservant des poussées palmoplantaire a permis un contrôle satisfaisant ; l'ajout de **cyclosporine** chez un patient a permis un contrôle de l'atteinte cutanée mais a été interrompu pour toxicité rénale⁽¹³⁾.

La combinaison de l'ustékinumab aux anti-TNF a été utilisée avec succès chez de rares patients présentant une réponse articulaire insuffisante, mais au prix d'une tolérance, notamment infectieuse, parfois dégradée⁽¹³⁻¹⁵⁾.

Au total :

- Compte tenu des données actuellement disponibles, devant une réponse partielle sous ustékinumab 45 mg à S28, **il semble préférable de proposer une majoration de la dose à 90 mg plutôt qu'un rapprochement de doses.**
- **L'adjonction d'un traitement systémique type méthotrexate est également une alternative.**
- **L'espacement des injections d'ustékinumab si elle est envisagée devrait être limitée au patients ayant obtenu une réponse complète de manière rapide (sPGA=0 à S28).** Cet aspect n'a pas été évalué spécifiquement dans le rhumatisme psoriasique.

Références

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Stelara® : http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000958/WC500058513.pdf
2. Lebwohl M, Yeilding N, Szapary P et al. Impact of weight on the efficacy and safety of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis: rationale for dosing recommendations. J Am Acad Dermatol 2010;63:571-9.
3. 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, doubleblind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). Lancet 2008;371:1665-74.
4. 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.
5. Kauffman CL, Aria N, Toichi E et al. A phase I study evaluating the safety, pharmacokinetics, and clinical response of a human IL-12 p40 antibody in subjects with plaque psoriasis. J Invest Dermatol 2004;123:1037-44.
6. Heelan K, Verma SM, Murphy LA et al. Alternative dosing schedules for ustekinumab therapy. J Dermatolog Treat 2015;26:413-4.
7. Reich K et al. One-year safety and efficacy of ustekinumab and results of dose adjustment after switching from inadequate methotrexate treatment: the TRANSIT randomized trial in moderate-to-severe plaque psoriasis. Br J Dermatol. 2014;170:435-44.

8. Menting SP, Coussens E, Pouw MF et al. Developing a Therapeutic Range of Adalimumab Serum Concentrations in Management of Psoriasis: A Step Toward Personalized Treatment. *JAMA Dermatol* 2015;151:616-22.
9. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, McInnes IB, Puig L, Li S, Wang Y, Shen YK, Doyle MK, Mendelsohn AM, Gottlieb AB; 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.
10. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, Puig L, Rahman P, Ritchlin C, Brodmerkel C, Li S, Wang Y, Mendelsohn AM, Doyle MK; 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.
11. Blauvelt A, Ferris L, Yamauchi PS et al. A Patient-tailored Maintenance Dosing Study for Ustekinumab in Moderate to Severe Plaque Psoriasis. Poster présenté au 25ème congrès de l'EADV, Vienne 2016.
12. Paul C, Puig L, Kragballe K, Luger T, Lambert J, Chimenti S, Girolomoni G, Nicolas JF, Rizova E, Lavie F, Mistry S, Bergmans P, Barker J, Reich K; TRANSIT Investigators. Transition to ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis and inadequate response to methotrexate: a randomized clinical trial (TRANSIT). *Br J Dermatol* 2014;170:425-34.
13. Heinecke GM, Lubber AJ, Levitt JO, Lebwohl MG. Combination use of ustekinumab with other systemic therapies: a retrospective study in a tertiary referral center. *J Drugs Dermatol* 2013;12:1098-102.
14. Gniadecki R, Bang B, Sand C. Combination of antitumour necrosis factor- α and anti-interleukin-12/23 antibodies in refractory psoriasis and psoriaticarthritis: a long-term case-series observational study. *Br J Dermatol* 2016;174:1145-6.
15. Cuchacovich R, Garcia-Valladares I, Espinoza LR. Combination biologic treatment of refractory psoriasis and psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2012;39:187-93.