

2

Comment suivre un patient traité par tocilizumab ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

- **Le suivi thérapeutique** des patients traités par tocilizumab est clinique et biologique, et concerne l'efficacité et la tolérance.

- Le rythme mensuel d'administration IV permet un suivi clinique régulier à l'occasion de la perfusion (voir fiche « Exemple de lettre d'information du rhumatologue libéral » et/ou « Exemple de lettre d'information du médecin traitant »).

La posologie recommandée en Europe est de 8 mg/kg administrée une fois toutes les quatre semaines, elle ne doit pas être inférieure à 480 mg par perfusion. Une posologie initiale de 4 mg/kg est utilisée aux Etats-Unis, mais les experts préconisent l'utilisation du tocilizumab à 8 mg/kg en association avec le méthotrexate (MTX) sauf quand celui-ci est inapproprié ⁽¹⁾.

Des doses supérieures à 800 mg par perfusion ne sont pas recommandées chez des sujets ayant un poids supérieur à 100 kg. Des posologies supérieures à 1,2 g n'ont pas été évaluées dans les études cliniques. Une réduction de la posologie de 8 mg/kg à 4 mg/kg peut être recommandée en fonction des effets secondaires (cytopénies, élévation des transaminases ...) ⁽¹⁾.

- À court terme, il faut surveiller la possibilité de réactions à la perfusion dont la fréquence est d'environ 7% ⁽¹⁾ (voir fiche « Réactions à la perfusion »). Les réactions sévères sont rares (0,3%) ; elles sont plus fréquentes avec la posologie à 4 mg/kg qu'à 8 mg/kg ⁽¹⁾.

- On dispose également de données très récentes sur la stratégie thérapeutique en cas d'activité faible sous tocilizumab, présentées à l'ACR 2016.

- Une première étude japonaise de 100 patients PR avec une bonne réponse au TCZ IV/4 semaines (amélioration DAS28 >1,2 et faible activité pendant ≥1 an) qui ont eu un espacement du TCZ de 4 à 5 semaines. En cas de faible activité à 6 mois, nouvel espacement du TCZ de 5 à 6 semaines. En cas d'activité modérée ou élevée, retour à l'espacement précédent. En tout, 94% des patients ont pu espacer à toutes les 5 ou 6 semaines, sans perte d'efficacité (toujours en faible activité à 2 ans) ⁽²⁾.

- Une deuxième étude multicentrique française rétrospective a été conduite chez 48 PR avec une réduction de dose de tocilizumab (pour efficacité) entre 2010 et 2015 : âge moyen = 47 ans, 66% de femmes, 90 % FR+, 88% ACPA +, 81% de PR érosive, durée moyenne d'évolution de la PR = 13 ans. En tout, 88 % ont eu une réduction de doses et 12 % un espacement. A 12 mois : 74 % maintenaient une rémission et 26 % ont rechuté (n=11) avec un délai moyen de 6 mois avant rechute. Tous récupéraient une rémission après le retour à la posologie initiale. Les facteurs prédictifs indépendants significatifs d'une réponse favorable à 12 mois étaient : EVA (/100), un faible DAS28 CRP lors de la décision de réduction et une longue période de rémission avant cette réduction ⁽³⁾.

La diminution du tocilizumab paraît donc possible chez la majorité des patients PR en rémission ou faible activité.

- **Le suivi clinique** de la réponse thérapeutique.
 - L'évaluation repose sur le DAS28 ou d'autres variables cliniques. Du fait du mécanisme d'action du médicament, il est possible d'observer une amélioration des paramètres inflammatoires sans amélioration clinique. C'est pourquoi le CDAI pourrait être préféré du fait de l'absence de recours à la CRP pour son calcul ⁽¹⁾.
 - L'objectif théorique est la rémission à six mois ou au minimum la faible activité de la maladie («low disease activity, LDA») (DAS28 <3,2 ; CDAI ≤10) ⁽¹⁾. La surveillance de la réponse thérapeutique justifie une évaluation tous les 1 à 3 mois de l'activité clinique et de l'activité biologique inflammatoire (VS et/ou CRP) ⁽¹⁾.
 - Si la baisse du DAS28 est <0,6 à douze semaines, ou si le patient n'a pas atteint la LDA (DAS28 <3,2) ou n'a pas atteint un objectif adapté à son état initial et à la sévérité de la maladie à six mois, il n'est pas recommandé de poursuivre le tocilizumab et un autre traitement doit être proposé ⁽¹⁾.
 - Le profil de réponse d'après les données des études OPTION, TOWARD, LITHE, AMBITION, SAMURAI et RADIATE a été évalué sur une période d'au moins six mois. Chez les patients ayant une réponse inadéquate aux anti-TNF α , le tocilizumab a permis une réduction significative de l'activité de la maladie. La diminution du DAS 28 $\geq 1,2$ a été observée de façon significative dès le 1^{er} mois. Le délai d'apparition de la réponse a été rapide (dès la 2^{ème} semaine) et l'amplitude de la réponse a continué à augmenter au cours du traitement. Le moment le plus approprié pour faire une évaluation de l'efficacité est compris entre le 3^{ème} et le 6^{ème} mois.
 - Le profil de réponse observée dans les études pivots a été confirmé par l'analyse poolée regroupant l'ensemble de tous les essais incluant plus de 4 000 patients exposés pendant en moyenne 3,07 ans soit 12 293 patient-années (PA) d'exposition ; (maximum 4,6 ans) ⁽⁴⁾. Chez les patients ayant une réponse inadéquate aux DMARDs, les pourcentages de réponse ACR20/ACR50/ACR70 étaient respectivement de 83,7%, 63,3% et de 45% à 32 mois ⁽⁴⁾. Chez ceux ayant une réponse inadéquate aux anti-TNF α , ils étaient respectivement de 74,2%, 51,6% et de 24,2% à 50 mois ⁽⁴⁾. Cependant, ces chiffres sont probablement surestimés comme dans toutes les études d'extension ouverte du fait du biais d'attrition qui sélectionne des patients qui tolèrent le médicament et chez qui il est efficace. Au moins deux tiers des patients en LDA à la 12^{ème} semaine étaient en rémission DAS28 au 45^{ème} mois ⁽⁴⁾.
- **Le suivi structural** (radiographique des mains et des pieds) est conseillé annuellement.
- **Le suivi échographique** n'est pas recommandé mais il peut être utile pour évaluer une réponse thérapeutique avant une réduction de dose ou un arrêt du traitement.
- **Le suivi de la tolérance** est fait à l'occasion de chaque perfusion et à tout moment en cas d'événement inattendu.

- Comme pour tout traitement biologique, il convient d'être attentif aux problèmes infectieux bactériens ou viraux, et aux symptômes susceptibles d'évoquer une néoplasie ou une hémopathie (voir fiches « Infections bactériennes et virales » et « Néoplasies »).

- La majorité des effets secondaires survient le plus souvent dans les 12 premiers mois d'utilisation⁽⁴⁾.

Dans la méta-analyse effectuée à partir des études pivots, l'incidence des effets secondaires était d'environ 10,1/100 PA avec la posologie à 4 mg/kg et de 10,2/100 PA avec la posologie à 8 mg/kg⁽⁴⁾.

- L'incidence des infections sévères était de 4,5/100 PA⁽²⁾. Les principales infections étaient les pneumonies et les cellulites⁽⁴⁾.

- L'incidence des néoplasies (carcinome baso-cellulaire, adénocarcinome de prostate ou de sein) était de 1,2/100 PA⁽⁴⁾. Le taux d'incidence standardisé de tumeurs chez les patients recevant le tocilizumab aux Etats-Unis était de 1,050 (IC 95% ; 1,011-1,091), chiffre comparable à celui de la population générale⁽⁴⁾.

- Les incidences des infarctus du myocarde, des accidents vasculaires cérébraux et des perforations digestives étaient respectivement de 0,29/100, 0,16/100 et 0,2/100 PA⁽⁴⁾. Le risque d'effets secondaires est apparu plus élevé avec l'association MTX + tocilizumab (8 mg/kg) qu'avec le MTX en monothérapie (OR=1,53)⁽⁵⁾. Enfin, l'incidence des infections sévères dans les études en monothérapie était de 1,5 infections sévères pour 100 PA dans le groupe MTX oral contre 3,6 infections sévères pour 100 PA dans le groupe tocilizumab 8 mg/kg⁽⁶⁾.

- L'évaluation du risque digestif :

Une étude récente a analysé les risques de perforations digestives dans une cohorte de 167 113 patients atteints de PR : 4755 débutaient un traitement par tofacitinib, 11705 par tocilizumab, 115047 par un anti-TNF, 31 214 par abatacept, et 4392 par rituximab⁽⁷⁾. Comparé aux patients sous anti-TNF, les patients sous abatacept étaient plus âgés, ceux sous tofacitinib et rituximab plus jeunes, et ceux sous tocilizumab étaient du même âge. Les hazard-ratios (HRs) ajustés de perforations digestives étaient de 2,51 (IC95% ; 1,31-4,80) pour le tocilizumab et 1,94 (IC95% ; 0,49-7,65) pour le tofacitinib. L'âge élevé (HR 1,16 pour 5 ans [IC95% ; 1,10-1,22]), une diverticulite/autres atteintes digestives (HR 3,25 [IC95% ; 1,62-6,50]), et l'utilisation de prednisone >7,5 mg/j (HR 2,29 [IC95% ; 1,39-3,78]) étaient associés avec les perforations digestives basses. L'incidence des perforations digestives hautes était similaire entre les différents traitements⁽⁷⁾.

- L'évaluation du risque cardiovasculaire

L'étude ENTRACTE a été récemment présentée à l'ACR 2016⁽⁸⁾. Il s'agit d'un essai contrôlé randomisé en ouvert de non-infériorité comparant le risque cardiovasculaire du tocilizumab et de l'étanercept chez 3080 patients atteints de PR. Les critères d'inclusion étaient des PR FR et/ou ACPA +, âge ≥50 ans, maladie active avec ≥8 articulations gonflées + ≥8 articulations douloureuses + CRP >3 mg/l, échec ≥1 sDMARD, ≥1 facteur de risque cardiovasculaire ou

atteinte extra-articulaire ou ATCD cardiovasculaire. Le critère primaire était la tolérance cardiovasculaire (mort cardiovasculaire, IDM et AVC non mortels). Un modèle de Cox stratifié par exposition précédente à un anti-TNF et ATCD cardiovasculaire a été utilisé. Les caractéristiques de la population étaient : âge moyen 61 ans, 78% femmes, 97% FR+, 97% ACPA+, 28% fumeur, 71% HTA, 17,5% diabète, IMC 28 kg/m², 7% ATCD AVC ou IDM, statines 22%, durée de la PR 7,5 ans, 30% atteintes extra-articulaires. En tout, 96% des patients finissaient l'étude avec un suivi moyen de 3,2 ans. Parmi les 3080 patients inclus dans l'étude, 161 patients ont présenté un événement cardiovasculaire majeur. Dans l'analyse en intention de traiter, on retrouvait 83 de ces complications sur 4900 patients-année (PA) dans le bras tocilizumab contre 78 sur 4891 PA dans le bras étanercept (HR 1,05 ; IC 95% ; 0,77-1,43), témoignant d'une augmentation non statistiquement significative de 5% du risque de ce type de complications sous tocilizumab versus étanercept. L'augmentation du LDL cholestérol avec le tocilizumab ne s'accompagnait pas d'une augmentation du risque cardiovasculaire par rapport à l'étanercept ⁽⁸⁾.

- **Le suivi biologique**

Le tocilizumab impose une surveillance biologique spécifique, en plus du suivi du syndrome biologique inflammatoire pour calculer le DAS et du suivi biologique du traitement associé (MTX par exemple).

- Avant chaque perfusion, on demandera :

- **Un dosage des transaminases (ALAT et ASAT)**

▷ Au cours des études cliniques, l'augmentation transitoire ou intermittente, légère à modérée, des transaminases hépatiques a été rapportée fréquemment lors du traitement par tocilizumab dès la 2^{ème} semaine, sans atteinte hépatique clinique. Dans la méta-analyse portant sur plus de 4.000 patients exposés pendant en moyenne 3,07 ans (12 293 PA d'exposition ; maximum 4,6 ans), les ALAT et les ASAT augmentaient à plus de 3x la limite supérieure de la normale (LSN) chez respectivement 10,8% et 3,4% des patients ⁽⁴⁾. L'augmentation des transaminases est plus souvent observée quand le tocilizumab est associé au MTX par rapport à la monothérapie ⁽⁴⁾.

▷ En cas d'élévation des transaminases, on devra tout d'abord adapter la posologie du MTX si nécessaire. Nous proposons deux algorithmes pour la conduite à tenir en cas d'élévation persistante des transaminases (voir fiche « Conduite à tenir en cas d'anomalies hépatologiques »).

▷ En cas d'augmentation des ALAT ou ASAT entre 3 et 5x la LSN, le MTX doit être arrêté, et en cas de persistance d'anomalies hépatiques en monothérapie, la dose de tocilizumab doit être diminuée à 4 mg/kg. En cas d'augmentation des ALAT ou ASAT supérieure à 5x la LSN, présente sur deux dosages répétés, le traitement par tocilizumab doit être interrompu ⁽⁹⁾.

- Un hémogramme

▷ Des diminutions du nombre des polynucléaires neutrophiles (PNN) et des plaquettes sont survenues après un traitement par tocilizumab à la dose de 8 mg/kg associé au MTX après la 1^{ère} perfusion. Le risque de neutropénie pourrait être plus élevé chez les patients précédemment traités par un anti-TNF α .

▷ Des neutropénies comprises entre 500 et 1 000 PNN/mm³ sont survenues chez 4,8% des patients et des neutropénies inférieures à 500 PNN/mm³ ont été constatées chez moins de 1% des patients exposés ⁽⁴⁾.

▷ Des thrombopénies en dessous de 50 000 plaquettes ont été observées chez moins de 1% des patients exposés ⁽⁴⁾.

Le tableau 1 donne la conduite à tenir en cas d'apparition d'une neutropénie ou d'une thrombopénie lors du suivi.

- Une créatininémie doit être effectuée avant chaque perfusion chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère. Le tocilizumab n'a pas été étudié chez ces patients d'où l'étroite surveillance de leur fonction rénale ⁽⁹⁾.

- A la 2^{ème} ou 3^{ème} perfusion, on demandera :

- Un dosage des transaminases (ALAT et ASAT)

Chez les patients atteints de PR, les ALAT et ASAT doivent être contrôlées toutes les quatre à huit semaines pendant les six premiers mois du traitement et par la suite toutes les douze semaines ⁽⁹⁾.

- Un bilan lipidique sera effectué avant la 3^{ème} perfusion, incluant le cholestérol total, le LDL-cholestérol, le HDL-cholestérol et les triglycérides. Des augmentations de ces paramètres lipidiques ont été observées chez les patients traités par tocilizumab, sans augmentation des indices d'athérogénicité dans la plupart des études. Après six semaines de tocilizumab, le cholestérol total était augmenté de 22% ($4,8 \pm 0,9$ à $5,9 \pm 1,3$ mmol/L ; $p < 0,001$), le LDL cholestérol de 22% ($3,0 \pm 0,6$ à $3,6 \pm 0,8$ mmol/L ; $p < 0,001$) et le HDL cholestérol de 17% ($1,4 \pm 0,4$ à $1,7 \pm 0,7$ mmol/L ; $p < 0,016$) ⁽¹⁰⁾. Les augmentations du cholestérol total ont répondu à un traitement par statines.

Le bilan lipidique doit être renouvelé entre 1 et 3 mois après l'initiation de la statine pour s'assurer de son efficacité ^(1,9). Si le malade a atteint l'objectif thérapeutique à la suite de ce premier bilan, il est nécessaire de confirmer l'efficacité et la tolérance du traitement par un nouveau bilan réalisé 3 mois plus tard et puis une fois par an au minimum ⁽¹¹⁾. Un suivi du bilan est à réaliser tous les 3 à 6 mois dans certaines circonstances : mauvaise observance, haut risque cardiovasculaire, prescription d'une combinaison thérapeutique (statine + fibrates), sujet âgé de plus de 70 ans ⁽¹¹⁾.

● Chez les femmes en âge de procréer

- Une contraception est indiquée pendant la durée du traitement et jusqu'à douze semaines après la dernière administration. Compte-tenu de la demi-vie d'élimination du tocilizumab, le délai qui pourrait être proposé entre la der-

nière perfusion et la conception est de trois mois (délai permettant d'éliminer 97,5% du produit) (voir fiche « Grossesse »). Chez l'homme, l'effet du tocilizumab sur la spermatogenèse n'est pas connu. De ce fait, les mêmes modalités que chez la femme doivent être appliquées (délai de trois mois entre la dernière perfusion et la conception).

- Il n'existe pas de donnée concernant l'excrétion du tocilizumab dans le lait maternel, aucune étude n'ayant été réalisée chez l'animal ⁽⁹⁾. En cas de désir d'allaitement, la reprise du traitement par tocilizumab ne sera autorisée qu'après l'arrêt de l'allaitement. En cas de reprise évolutive de la PR après l'accouchement, la reprise du traitement par tocilizumab, et donc l'interdiction de l'allaitement, sera discutée au cas par cas.

- **Le suivi des potentielles interactions médicamenteuses**

- Un traitement par tocilizumab peut entraîner une diminution d'efficacité de médicaments qui sont métabolisés par les iso-enzymes du CYP450 (notamment les CYP450, 3A4, 1A2, ou 2C9), comme les benzodiazépines, la warfarine, l'atorvastatine, les inhibiteurs calciques, la théophylline (voir fiche « Conduite à tenir en cas d'associations médicamenteuses »).

- Il faudra donc veiller à l'adaptation des posologies de ces traitements à l'instauration et à l'arrêt du tocilizumab, sachant que l'effet de ce dernier sur l'activité des enzymes du CYP450 peut persister plusieurs semaines après l'arrêt du traitement. La liste des médicaments les plus fréquemment concernés est rapportée dans le tableau 2. Pour la liste complète, vous pouvez vous référer au site <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis>

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

Tableau 1. Conduite à tenir en fonction de la valeur des polynucléaires neutrophiles et des plaquettes dans le suivi face à une neutropénie (<2 000/mm³) ou une thrombopénie (<150 000/mm³) d'une PR traitée par tocilizumab.

Neutrophiles >1 000/mm ³ et/ou plaquettes >100 000/mm ³	Maintien du traitement par tocilizumab Surveillance de l'hémogramme tous les 15 jours jusqu'à stabilisation
Neutrophiles entre 500 et 1 000/mm ³ et/ou plaquettes entre 50 et 100 000/mm ³	Arrêt du tocilizumab Surveillance de l'hémogramme tous les 15 jours. Reprendre à la dose de 4mg/kg après remontée : - des neutrophiles au-dessus de 1 000/mm ³ - des plaquettes au-dessus de 100 000/mm ³ La reprise du tocilizumab est possible à la dose de 8 mg/kg si maintien des neutrophiles au-dessus de 1 000/mm ³ et des plaquettes au-dessus de 100 000/mm ³ pendant plus de 2 mois
Neutrophiles entre <500 /mm ³ et/ou plaquettes entre <50 000/mm ³	Arrêt du tocilizumab Surveillance de l'hémogramme au moins hebdomadaire La reprise du tocilizumab peut être envisagée à 4 mg/kg avec surveillance étroite de la NFS après remontée des neutrophiles au-dessus de 1 000/mm ³ et des plaquettes au-dessus de 100 000/mm ³ La reprise du tocilizumab est possible à la dose de 8 mg/kg si maintien des neutrophiles au-dessus de 1 000/mm ³ et des plaquettes au-dessus de 100 000/mm ³ pendant plus de 2 mois

Tableau 2. Exemples de médicaments métabolisés par les iso-enzymes du cytochrome P450.
Pour la liste complète, vous pouvez vous référer au site <http://medicine.iupui.edu/clin-pharm/ddis>

Principales interactions	DCI	Nom commercial
CYP 1A2	Théophylline	Théostat [®] , Euphylline [®] , Xanthium [®] , Dilatrane [®]
CYP 2C9	Phénytoïne	Di-Hydan [®]
	Warfarine	Coumadine [®]
CYP 2C19	Benzodiazépines (alprazolam, diazépam, midazolam, prazépam, clorazépate...)	Xanax [®] , Valium [®] , Hypnovel [®] , Lysanxia [®] , Tranxène [®]
CYP 3A4	Ciclosporine	Neoral [®] , Sandimmun [®]
	Atorvastatine, simvastatine	Tahor [®] , Zocor [®]
	Inhibiteurs calciques (amlodipine, diltiazem, nifédipine, féléodipine, isradipine, nicardipine, nitrendipine, bépridil, vérapamil...)	Amlor [®] , Tildiem [®] , Adalate [®] , Flodil [®] , Icaz [®] , Loxen [®] , Baypress [®] , Unicordium [®] , Isoptine [®]

Références

1. Smolen JS, Schoels MM, Nishimoto N et al. Consensus statement on blocking the effects of interleukin-6 and in particular by interleukin-6 receptor inhibition in rheumatoid arthritis and other inflammatory conditions. *Ann Rheum Dis* 2013;72:482-92.
2. Uda H, Saiki O. Tocilizumab Infusion Intervals Can be Extended to 5 or 6 Weeks in RA Patients Who Sustained Low Disease Activity By 4 Weeks Interval of Tocilizumab Infusion [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68 (suppl 10). <http://acrabstracts.org/abstract/tocilizumab-infusion-intervals-can-be-extended-to-5-or-6-weeks-in-ra-patients-who-sustained-low-disease-activity-by-4-weeks-interval-of-tocilizumab-infusion/>. Accessed November 22, 2016.
3. Desbarbieux R. Decrease of Tocilizumab in Rheumatoid Arthritis in Remission : A Multicenter Study [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68 (suppl 10). <http://acrabstracts.org/abstract/decrease-of-tocilizumab-in-rheumatoid-arthritis-in-remission-a-multicenter-study/>. Accessed November 22, 2016.
4. Genovese MC, Rubbert-Roth A, Smolen JS et al. Longterm safety and efficacy of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: a cumulative analysis of up to 4.6 years of exposure. *J Rheumatol* 2013;40:768-80.
5. Campbell L, Chen C, Bhagat SS et al. Risk of adverse events including serious infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology* 2011;50:552-62.
6. Navarro-Millán I, Singh J, Curtis JR. Systematic review of tocilizumab for rheumatoid arthritis: A new biologic agent targeting the Interleukin-6 receptor. *Clin Ther* 2012;34:788-802. e3.
7. Xie F, Yun H, Bernatsky S, Curtis JR. Brief Report: Risk of Gastrointestinal Perforation Among Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Tofacitinib, Tocilizumab, or Other Biologic Treatments. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:2612-2617.
8. Giles JT, Sattar N, Gabriel SE et al. Comparative Cardiovascular Safety of Tocilizumab Vs Etanercept in Rheumatoid Arthritis: Results of a Randomized, Parallel-Group, Multicenter, Noninferiority, Phase 4 Clinical Trial [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68 (suppl 10). <http://acrabstracts.org/abstract/comparative-cardiovascular-safety-of-tocilizumab-vs-etanercept-in-rheumatoid-arthritis-results-of-a-randomized-parallel-group-multicenter-noninferiority-phase-4-clinical-trial/>. Accessed November 17, 2016.
9. Résumé des Caractéristiques du Produit RoActemra® .
10. Strang AC, Bisioendial RJ, Kootte RS et al. Pro-atherogenic lipid changes and decreased hepatic LDL receptor expression by tocilizumab in rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis* 2013;229:174-81.
11. Recommandations de la Nouvelle Société Française d'Athérosclérose 2005. (Groupe de travail : Eric Brucker, Jacques Bonnet, Gérald Luc, Pascale Bayer, Michel Farnier). <http://www.nsfra.asso.fr/spip.php?article1055>.