

3

Le tocilizumab en injection sous-cutanée

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Modalités pratiques d'administration

Le traitement se donne à la dose fixe hebdomadaire de 162 mg par semaine en injection sous-cutanée (SC). Concernant le relais de la forme intraveineuse (IV) à la forme SC, les patients doivent recevoir leur première administration SC à la date envisagée de la prochaine perfusion IV.

Pharmacocinétique

- Dans l'étude japonaise MUSASHI, à 4 semaines de traitement, plus de 80 % des patients traités par la forme SC du tocilizumab à 162 mg toutes les deux semaines avaient une concentration sérique résiduelle avant la nouvelle injection au-dessus de 1 µg/ml. Ceci permettait une fixation de 95 % des récepteurs solubles d'IL-6^(1,2). Dans cet essai contrôlé randomisé de non-infériorité, la pharmacocinétique des formes IV et SC était similaire.
- Dans l'étude multicentrique SUMMACTA, les patients non japonais traités par la forme SC du tocilizumab, à 162 mg mais cette fois-ci toutes les semaines, avaient le double de la concentration résiduelle des patients traités par la forme IV. En revanche, les patients traités par la voie IV avaient une concentration maximale de tocilizumab et une aire sous la courbe plus élevée que ceux traités par la voie SC⁽³⁾.

Efficacité de la voie SC

L'efficacité de la voie SC est similaire à la voie IV dans les deux essais contrôlés randomisés de non-infériorité de phase III (MUSASHI et SUMMACTA).

- Dans l'essai MUSASHI, 348 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) insuffisants répondeurs aux DMARD synthétiques et/ou biologiques ont été randomisés pour recevoir soit du tocilizumab SC, 162 mg toutes les deux semaines, soit du tocilizumab IV, 8 mg/kg toutes les 4 semaines. Aucun DMARD synthétique n'était associé. La réponse ACR 20 à la 24^{ème} semaine était atteinte chez 79,2% (IC 95% [72,9%; 85,5%]) des patients du groupe tocilizumab SC et chez 88,5% (IC 95% [83,4%; 93,5%]) du groupe tocilizumab IV. La différence pondérée entre les deux groupes était de -9,4% (IC 95% [-17,6%; -1,2%]) avec un seuil de non-infériorité fixé préalablement à 18%. La non-infériorité était confirmée.

- Dans l'essai SUMMACTA, 1262 patients atteints de PR, insuffisants répondeurs aux DMARD synthétiques et/ou biologiques étaient randomisés pour recevoir soit du tocilizumab SC, 162 mg toutes les semaines, soit du tocilizumab IV, 8 mg/kg toutes les 4 semaines. Un DMARD synthétique était associé. À la 24^{ème} semaine, 69,4% (IC 95% [65,5%; 73,2%]) des patients du groupe tocilizumab SC et 73,4% (IC 95% [69,6%; 77,1%]) de ceux du groupe tocilizumab IV atteignaient la réponse ACR 20 avec une différence pondérée entre les deux groupes de -4,0% (IC 95% [-9,2%; -1,2%]) avec un seuil de non-infériorité fixé à 12%.
L'extension de ces deux essais a conforté ces résultats, et démontré la possibilité de passer de la voie IV à la voie SC tout en maintenant la réponse thérapeutique ^(4, 5).
- Le tocilizumab sous forme SC a été évalué à dose fixe, mais des ajustements seront peut-être nécessaires pour des patients de poids élevé et notamment de plus de 100 kg. Dans l'étude BREVACTA, contrôlée randomisée de phase III comparant le tocilizumab SC, 162 mg toutes les deux semaines, à un placebo chez des patients atteints de PR insuffisants répondeurs à au moins un DMARD (synthétique ou biologique), il existait une différence importante de la réponse ACR 20 entre les patients pesant moins de 100 kg et ceux pesant plus de 100 kg (> 60% et < 40%, respectivement) ⁽⁶⁾. Les analyses secondaires de l'essai MUSASHI démontrent également un taux de réponse plus faible pour la forme SC dans le quartile de poids le plus élevé des participants ⁽⁷⁾. Dans une étude en « vie réelle » japonaise, il existait une tendance à l'aggravation du DAS 28-VS, lors du relais de la forme IV à la forme SC, dans le groupe de patients avec un poids plus élevé (entre 60 et 80 kg). Cependant, la différence n'était pas statistiquement significative, du fait d'un faible effectif (58 patients) ⁽⁸⁾.

Tolérance

Dans les deux essais MUSASHI et SUMMACTA, le profil de tolérance entre les groupes recevant le tocilizumab par voie IV ou par voie SC était comparable ^(1, 3). La fréquence des effets indésirables graves et le taux d'arrêt étaient similaires, à l'exception des réactions au site d'injection qui étaient plus nombreuses dans le groupe sous forme SC. Un seul cas d'anaphylaxie a été décrit dans le groupe SC dans l'essai MUSASHI ⁽¹⁾.

Dans l'essai SUMMACTA, le groupe SC présentait une augmentation plus importante des transaminases, toutefois inférieure à 3 fois la normale (3 N). La fréquence d'augmentation entre 3 et 5 N des transaminases était comparable entre les groupes SC et IV. Le taux de cholestérol total était plus élevé dans le groupe SC, mais les autres paramètres (LDL, HDL-cholestérol et triglycérides) ne présentaient pas de différence. L'extension des deux essais a confirmé ces résultats, mis à part pour le cholestérol où les autres paramètres étaient également augmentés de manière faible dans le groupe SC ^(4, 5).

L'immunogénicité est également comparable entre les deux voies. 0,8% des patients avaient des anticorps induits anti-tocilizumab dans les groupes IV et SC de l'essai SUMMACTA, sans effet indésirable associé ou de perte d'efficacité ⁽³⁾. Dans l'essai

MUSASHI, dans lequel aucun DMARD synthétique n'était autorisé, le taux était plus important dans le groupe SC (3,5% contre 0%) sans effet indésirable ni échec associés ⁽⁴⁾. L'extension des deux essais a montré des résultats similaires ^(4, 5).

Au total, l'efficacité de la voie SC administrée à la dose fixe hebdomadaire de 162 mg est similaire à la voie IV dans les essais contrôlés randomisés de non-infériorité. Tolérance et immunogénicité sont comparables pour les deux voies.

Références

1. Ogata A, Tanimura K, Sugimoto T et al. Phase III Study of the Efficacy and Safety of Subcutaneous Versus Intravenous Tocilizumab Monotherapy in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res.* 2014;66:344-54.
2. Nishimoto N, Terao K, Mima T et al. Mechanisms and pathologic significances in increase in serum interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor after administration of an anti-IL-6 receptor antibody, tocilizumab, in patients with rheumatoid arthritis and Castleman disease. *Blood.* 2008;112:3959-64.
3. Burmester GR, Rubbert-Roth A, Cantagrel A et al. A randomised, double-blind, parallel-group study of the safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab versus intravenous tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drugs in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (SUMMACTA study). *Ann Rheum Dis.* 2014;73:69-74.
4. Ogata A, Amano K, Dobashi H et al. Longterm Safety and Efficacy of Subcutaneous Tocilizumab Monotherapy: Results from the 2-year Open-label Extension of the MUSASHI Study. *J Rheumatol.* 2015;42:799-809.
5. Burmester GR, Rubbert-Roth A, Cantagrel A et al. Efficacy and safety of subcutaneous tocilizumab versus intravenous tocilizumab in combination with traditional DMARDs in patients with RA at week 97 (SUMMACTA). *Ann Rheum Dis.* 2016;75:68-74.
6. Kivitz A, Olech E, Borofsky M et al. Subcutaneous tocilizumab versus placebo in combination with disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* 2014;66:1653-61.
7. Mitchell E, Jones G. Subcutaneous tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2016;12:103-14.
8. Iwamoto N, Fukui S, Umeda M et al. Evaluation of switching from intravenous to subcutaneous formulation of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol Jpn Rheum Assoc.* 2016;26:662-6.