

15

Conduite à tenir en cas d'associations médicamenteuses

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

L'initiation d'un traitement par tocilizumab (TCZ) suscite des questions :

- sur l'intérêt de poursuivre le traitement de fond conventionnel insuffisamment efficace,
- sur la gestion de l'arrêt de l'éventuelle précédente biothérapie.

En pratique, les données issues des essais thérapeutiques ont abouti à la recommandation d'utiliser le TCZ **en association au méthotrexate** (MTX). Ce traitement peut toutefois être **associé à un autre traitement de fond conventionnel** comme l'a suggéré l'étude TOWARD ⁽¹⁾, ou **en monothérapie** en cas d'intolérance au MTX ou lorsque sa poursuite est jugée inadaptée.

L'introduction du TCZ chez un patient déjà traité par un autre agent biologique est envisageable après arrêt de ce dernier et en respectant un délai qui dépend de la molécule et de sa demi-vie et vice versa (tableau 1).

Tocilizumab après l'utilisation d'un autre agent biologique

Dans l'étude RADIATE ⁽²⁾, un traitement par TCZ ou placebo associé au MTX était proposé aux patients réfractaires ou intolérants aux anti-TNF α . Avant l'initiation du TCZ, un intervalle libre d'au moins 2 semaines si le patient était préalablement traité par étanercept, et d'au moins 8 semaines si le patient était préalablement traité par infliximab ou adalimumab, devait être respecté. Aucune donnée dans cette étude ne fait état d'une tolérance différente en fonction du délai entre l'arrêt du biologique et le début du traitement par TCZ.

Tocilizumab en association à un autre agent biologique

Deux essais ont étudié l'association du TCZ à un autre agent biologique :

- l'un associant le TCZ au rituximab,
- un deuxième où les perfusions de rituximab sont réalisées chez les patients insuffisamment répondeurs à 12 semaines de TCZ.

Les résultats de ces essais ne sont pas encore connus.

En pratique courante, l'association du TCZ à une autre biothérapie n'est pas recommandée.

Tableau 1. Délais de relais entre le tocilizumab et les autres biothérapies

Biothérapies	Données de la littérature sur l'association du tocilizumab à d'autres biothérapies	Délai en cas de relais de l'une à l'autre	
		Autres biothérapies → tocilizumab	Tocilizumab → autres biothérapies
Anti-TNF α	- Aucune étude publiée - Non recommandé	Switch Anti-TNF vers tocilizumab : le tocilizumab pourra être débuté, sauf cas exceptionnels, à la date qui était prévue pour la prochaine dose d'anti-TNF α . Chez un patient ayant un risque infectieux élevé, une période de « wash out » correspondant à 5 demi-vies de l'anti-TNF α pourra être discutée avant d'initier le tocilizumab	Switch tocilizumab vers anti-TNF α : aucune étude publiée ; l'initiation de l'anti-TNF α pourrait être envisagée 4 semaines après la dernière perfusion de tocilizumab
Anakinra (ANA)	- Aucune étude publiée - Non recommandé	Switch ANA vers tocilizumab : aucune étude publiée ne le documente mais, compte tenu de la courte demi-vie de l'ANA, le tocilizumab pourrait être débuté 1 semaine après l'arrêt de l'ANA	Switch tocilizumab vers ANA : aucune étude publiée mais l'ANA pourra être débuté 4 semaines après la dernière perfusion de tocilizumab
Rituximab (RTX)	- Aucune étude publiée - Non recommandé	Switch RTX vers tocilizumab : aucune étude ne le documente	Switch tocilizumab vers RTX : aucune étude publiée ; l'initiation du RTX pourrait être envisagée 4 semaines après la dernière perfusion de tocilizumab
Abatacept (ABA)	- Aucune étude publiée - Non recommandé	Switch ABA vers tocilizumab : le tocilizumab pourra être débuté, sauf cas exceptionnels, à la date qui était prévue pour la prochaine dose d'ABA	Switch tocilizumab vers ABA : l'ABA pourra être débuté, sauf cas exceptionnels, à la date qui était prévue pour la prochaine dose de tocilizumab

Tocilizumab en association à un traitement de fond conventionnel

L'étude OPTION ⁽³⁾ a démontré l'efficacité et la bonne tolérance du TCZ associé au MTX à une posologie moyenne de 15 mg/semaine. Dans l'étude TOWARD ⁽¹⁾, les patients recevaient soit du TCZ, soit du placebo, tandis que les traitements de fond conventionnels étaient poursuivis. Une analyse en sous-groupe prenant en compte le traitement de fond utilisé (MTX, antipaludéens de synthèse, sulfasalazine, léfluno-

mide, sels d'or ou l'azathioprine) a montré globalement une meilleure efficacité de l'association TCZ/DMARD que le DMARD seul, et une relative bonne tolérance des différents traitements conventionnels associés au TCZ. Cette étude n'a pas montré une différence notable de la fréquence des événements indésirables entre les différents traitements de fonds conventionnels isolément ou en association au TCZ. Les effets secondaires les plus fréquents dans le groupe TCZ/DMARDs étaient des céphalées, une HTA, une neutropénie, une cytolyse et une hypercholestérolémie (tableau 2).

Tableau 2. Evénements indésirables les plus fréquents chez les patients traités par un traitement de fond associé au tocilizumab et ceux traités par DMARD dans l'étude TOWARD.

	Tocilizumab + DMARD	DMARD + placebo
Céphalées	6%	4%
HTA	5%	3%
Cytolyse ($\leq 3N$) : ALAT / ASAT	41,4% / 35,7%	14,0% / 11,8%
Neutropénie grade 3 (500-1000 PNN/mm ³)	3,7%	0%
Cholestérol ≥ 240 mg/dl	23,0%	5,5%

Tocilizumab en monothérapie

- Dans l'étude AMBITION ⁽⁴⁾, des patients atteints de PR sans notion précédemment d'échec au MTX ou à un agent biologique, recevaient soit du MTX seul, soit du TCZ seul. Le TCZ en monothérapie est plus efficace (réponse ACR 20 et proportion d'obtention de la rémission DAS28) que le MTX avec une tolérance à peu près comparable en dehors du taux de neutropénie de grade 3 (500-1000/mm³ ; 3,1% vs 0,4%), de dyslipidémies (13,2% vs 0,4%) et d'infections sévères (1,4% vs 0,7%) plus fréquentes dans le groupe TCZ.

- L'efficacité et la tolérance du TCZ en monothérapie versus le MTX seul ont été évaluées dans différentes études :

► L'étude SATORI ⁽⁵⁾ :

Menée chez 125 patients présentant un échec à de faibles doses de MTX (les doses tolérées de MTX chez ces sujets japonais sont plus faibles que chez des sujets caucasiens), l'étude SATORI, multicentrique, randomisée et contrôlée, a comparé le TCZ 8 mg/kg/mois + placebo versus la poursuite du MTX à la dose moyenne de 8 mg/semaine. A S24, 80,3% des patients du bras TCZ présentaient

une réponse ACR20 contre 25,0% dans le bras MTX ($p < 0,001$), et une rémission DAS a été observée chez 43,1% des patients sous TCZ versus 1,6% dans le bras contrôle ⁽⁵⁾. Des effets indésirables graves ont été rapportés chez 6,6% des patients sous TCZ et 4,7% des patients sous MTX et se sont améliorés sous traitement adéquat ⁽⁵⁾.

► L'étude SAMURAI ⁽⁶⁾ :

Randomisée, multicentrique contrôlée en ouvert, l'étude SAMOURAI a été menée chez des patients présentant une PR en échec à au moins un DMARD. Cette étude a évalué le TCZ 8 mg/kg/mois ($n=158$) versus un DMARD (dont le MTX, prescrit à une dose moyenne de 8 mg/semaine) ($n=148$). L'évolution du score total de Sharp à S52 (critère principal) a été significativement plus faible sous TCZ vs DMARD ($p < 0,001$) de même que le taux de réponse ACR20, ACR50 et ACR70 ($p < 0,001$ pour chacune de ces comparaisons). Une rémission DAS a été observée à S52 chez 59,1% des patients sous TCZ versus 3% sous DMARD ($p < 0,001$). Des effets indésirables graves ont été rapportés chez 18% des patients sous TCZ versus 13% des patients sous DMARD ; il s'agissait essentiellement d'infections ⁽⁶⁾.

► L'étude ACT-RAY ⁽⁷⁾ :

L'étude contrôlée en double aveugle a comparé le remplacement du MTX vers le TCZ en monothérapie à l'association MTX+TCZ chez des patients ayant une PR établie et une réponse insuffisante au MTX.

Pour l'efficacité, aucune différence significative concernant le critère principal (la rémission DAS28 à 24 semaines) n'a été observée. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative sur l'inhibition structurale à six mois entre les deux groupes. En revanche, à 1 an, une diminution significative du score d'érosion et de la proportion de patients ayant une progression structurale et une augmentation de la proportion de patients en rémission-DAS28 étaient observées chez les patients traités par l'association MTX+TCZ par rapport aux patients traités par TCZ en monothérapie ⁽⁷⁾. A 2 ans, les patients traités par l'association MTX+TCZ avaient une évolution des scores d'érosion et radiographique global inférieure à celle des patients traités en monothérapie par le TCZ ⁽⁸⁾. La tolérance a été similaire, avec une tendance à un nombre plus important d'élévations des transaminases chez les patients traités par l'association TCZ+MTX ⁽⁷⁾.

► L'étude ADACTA ⁽⁹⁾ :

Un essai clinique contrôlé en double aveugle a comparé, en monothérapie, le TCZ à l'adalimumab, en prenant le delta DAS28 à 6 mois comme critère d'évaluation principal, et a montré une supériorité du TCZ ⁽⁹⁾. Il faut noter que le bras de comparaison était l'adalimumab en monothérapie et qu'il est recommandé en pratique courante d'associer si possible l'adalimumab au MTX.

► L'étude SURPRISE ⁽¹⁰⁾ :

Une étude japonaise contrôlée mais ouverte, de même type qu'ACT-RAY, a montré l'obtention d'une rémission DAS28 plus rapide avec l'association MTX+TCZ qu'en monothérapie par TCZ et une tendance, non significative, en faveur d'un meilleur contrôle de l'évolution structurale par l'association MTX+TCZ, notamment dans la situation, peu fréquente dans l'essai, de progression rapide (augmentation du score modifié de Sharp ≥ 3 par rapport à l'inclusion) ⁽¹⁰⁾.

► L'étude **FUNCTION** ⁽¹¹⁾ :

L'étude a comparé la rémission DAS28 à 6 mois de patients ayant une PR récente (moins de 2 ans), naïfs de MTX, traités par MTX, TCZ ou l'association TCZ+MTX. Le TCZ était efficace en association au MTX et en monothérapie chez des patients avec une PR active récente, naïfs de MTX ⁽¹¹⁾.

► L'étude **ACT-SUR** ⁽¹²⁾ :

Une étude ouverte, proche de la « vraie vie », qui a inclus 1681 patients traités par TCZ dont 239 patients en monothérapie n'a pas montré de différence en terme d'efficacité ou de tolérance selon que les patients avaient été ou non co-traités par MTX ⁽¹²⁾.

● Les données des registres :

► Une étude d'un registre japonais, 240 patients dont 49,3% recevant l'association, et concernant la rémission sous TCZ a montré un bénéfice à l'association MTX+TCZ pour les patients ayant une activité de la maladie élevée (DAS28 >5,1) ⁽¹³⁾.

► Dans l'analyse de 2057 patients inclus dans différents registres européens, le taux de maintien sous traitement par TCZ était significativement supérieur chez les patients traités par MTX+TCZ que chez ceux traités en monothérapie par TCZ. Cette meilleure rétention thérapeutique était observée après les 18 premiers mois de suivi ⁽¹⁴⁾.

Il est recommandé d'associer le MTX au tocilizumab. Cependant, en cas d'intolérance ou de contre-indication au MTX, un autre traitement de fond conventionnel peut être utilisé en association au tocilizumab.

En cas d'intolérance à l'ensemble des traitements de fond conventionnels ou de réticence du patient à poursuivre un traitement de fond, une monothérapie par tocilizumab peut être envisagée ⁽¹⁵⁾. La monothérapie a une efficacité comparable à court terme à l'association TCZ+MTX. Cependant, TCZ+MTX a montré une supériorité structurale à long terme chez certains patients, et favorise peut-être une rémission plus rapide et un meilleur maintien sous traitement.

Tocilizumab en association à un anti-inflammatoire et/ou un antalgique

L'analyse pharmacocinétique de population n'a mis en évidence aucun effet du MTX, ni des anti-inflammatoires non stéroïdiens, ni des corticoïdes sur la clairance du TCZ ⁽¹⁶⁾.

Il n'existe aucune donnée publiée rapportant une intolérance accrue au TCZ en cas d'association à une corticothérapie, à un anti-inflammatoire non-stéroïdien ou à un antalgique.

Tocilizumab en association à d'autres traitements

Des études *in vitro* menées sur des cultures d'hépatocytes humains ont mis en évidence que l'IL-6 entraînait une réduction de l'expression des isoenzymes CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4. Le TCZ normalise l'expression de ces isoenzymes. Compte tenu de sa demi-vie d'élimination relativement longue ($t_{1/2}$ = 8 à 14 jours), l'effet du TCZ sur l'activité des enzymes du CYP450 peut persister plusieurs semaines après l'arrêt du traitement.

Lors de l'instauration ou lors de l'interruption d'un traitement par TCZ, les patients recevant des médicaments qui sont métabolisés par les isoenzymes CYP3A4, 1A2, 2C9 ou 2C19 (par exemple, l'atorvastatine, les inhibiteurs calciques, la théophylline, la warfarine, la phénytoïne, la ciclosporine ou les benzodiazépines) (tableau 3) nécessitant des ajustements individuels, doivent être contrôlés dans la mesure où la posologie peut devoir être ajustée afin de maintenir l'effet thérapeutique (augmentation de la posologie lors de l'instauration du tocilizumab et diminution une à deux semaines après l'arrêt du TCZ⁽¹⁶⁾).

(Pour plus d'informations, il est possible de consulter le site consacré au cytochrome P450 : <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/ClinicalTable.asp>).

Tableau 3. Exemples de médicaments métabolisés par les isoenzymes du cytochrome P450.

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

Références

1. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum* 2008;58:2968-80.
2. Emery P, Keystone E, Tony HP et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1516-23.
3. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2008;371:987-97.
4. Jones G, Sebba A, Gu J et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: The AMBITION study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:88-96.
5. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K et al. Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI): significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. *Mod Rheumatol* 2009;19:12-9.
6. Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1162-7.
7. Dougados M, Kissel K, Sheeran T et al. Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in methotrexate inadequate responders: 24-week symptomatic and structural results of a 2-year randomised controlled strategy trial in rheumatoid arthritis (ACT-RAY). *Ann Rheum Dis* 2013;72:43-50.
8. Huinzig TWJ, Conaghan PG, Martin Mola E et al. Clinical and radiographic outcomes at 2 years and the effect of tocilizumab discontinuation following sustained remission in the second and third year of the ACT-RAY study. *Ann Rheum Dis* 2015;74:35-43.
9. Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet* 2013;381:1541-50.
10. Kaneko Y, Atsumi T, Tanaka Y et al. Comparison of adding tocilizumab to methotrexate with switching to tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to methotrexate: 52-week results from a prospective, randomised, controlled study (SURPRISE study). *Ann Rheum Dis* 2016;75:1917-23.
11. Burmester G, Rigby W, van Vollenhoven R, et al. Tocilizumab in early progressive rheumatoid arthritis: FUNCTION, a randomised controlled trial *Ann Rheum Dis* 2016;75:1081-91.
12. Bykerk V, Ostör AJK, Alvaro-Gracia J, et al. Comparison of tocilizumab as monotherapy or with add-on disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis and inadequate responses to previous treatments: an open-label study close to clinical practice. *Clin Rheumatol* 2015;34:563-71.
13. Kojima T, Yabe Y, Kaneko A et al. Importance of methotrexate therapy concomitant with tocilizumab treatment in achieving better clinical outcomes for rheumatoid arthritis patients with high disease activity: an observational cohort study. *Rheumatology* 2015;54:113-20.

14. Gabay C, Riek M, Hetland ML et al. Effectiveness of tocilizumab with and without synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: results from a European collaborative study. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1336-42.
15. 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.
16. Résumé des Caractéristiques du Produit RoActemra® .