



Comment suivre et optimiser le traitement d'un patient sous anti-IL6R ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Le suivi thérapeutique des patients traités par anti-IL6R 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.

1. Suivi

1.1. Quand faut-il évaluer l'efficacité ?

- Pour toutes les indications, les données disponibles suggèrent qu'une réponse clinique est généralement obtenue dans un délai de 12 semaines de traitement. Une interruption du traitement anti-IL6R devra être envisagée chez les patients n'ayant pas répondu après 24 semaines de traitement.
- La surveillance de l'efficacité se fera selon les recommandations de prise en charge de la (des) pathologie(s) concernée(s).

1.2. Quel suivi 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 (voir fiches « Infections » et « Néoplasies »).
- Il n'y a pas de surveillance biologique ou immunologique spécifique lors d'un traitement par anti-IL6R. Il convient d'évaluer le syndrome biologique inflammatoire, et assurer le suivi biologique du traitement associé (méthotrexate par exemple), selon les recommandations habituelles (voir fiches du CRI « méthotrexate »).
- **La gestion de situations spécifiques ou d'effets secondaires est détaillée dans les différentes fiches du CRI. Concernant la tolérance des traitements anti-IL6R, certaines situations sont plus spécifiques de cette classe de biomédicaments.**

- **Surveillance du bilan hépatique :** Une élévation du taux de transaminases est possible avec les anti-IL6R et impose une surveillance hépatique régulière. Ce risque est plus important lorsque ces traitements sont associés à d'autres traitements de fond.

En pratique, on conseille de faire un bilan hépatique à la fin du premier mois, à trois mois puis tous les trois mois. En cas de perturbations du bilan hépatique, une adaptation de la posologie pourra être nécessaire. La conduite à tenir est proposée dans la fiche CRI « que faire en cas d'antécédents ou d'apparition d'anomalies hépatiques ? ».

- **Surveillance de l'hémogramme :** Des neutropénies et des thrombopénies ont été observées avec les anti-IL6R, et impose une surveillance régulière. Une confirmation de la neutropénie avec un bilan réalisé non à jeun est nécessaire.

Les neutropénies sont fréquentes sous anti-IL6R et surviennent souvent de façon précoce, dans les premiers mois de traitement et surtout les quatre à huit premières semaines de traitement. Elles sont dose-dépendantes et le plus souvent transitoires. En pratique, on conseille de faire une NFS à la fin du premier mois, à trois mois puis tous les trois mois. En cas de perturbations de l'hémogramme, une adaptation de la posologie pourra être nécessaire. La conduite à tenir est proposée dans la fiche « que faire en cas d'apparition d'anomalies hématologiques ? ».

- **Surveillance du bilan lipidique** : Des modifications du bilan lipidique (élévation du cholestérol total, LDLc, HDLc, triglycérides) surviennent sous traitement par anti-IL6R. Elles ne s'accompagnent pas d'une augmentation des événements cardiovasculaires.

En pratique, on conseille de faire un bilan lipidique à 12 semaines, moment où les modifications sont maximales. En cas de persistance des anomalies, la conduite à tenir est proposée dans la fiche « que faire en cas d'apparition d'anomalies hématologiques ? ».

- **Surveillance digestive** : Lors du suivi des patients sous tocilizumab ou sarilumab, on vérifiera l'absence de tout nouveau signe fonctionnel et physique abdominal en ayant bien à l'esprit que les signes infectieux classiques (fièvre, augmentation de la CRP) peuvent être masqués par le traitement par anti-IL6R. En cas de doute, on suspendra le traitement en attendant un avis spécialisé.

2. Quelles données sur l'optimisation du traitement par anti-IL6R ?

L'essentiel des données d'optimisation du traitement provient d'études conduites dans la polyarthrite rhumatoïde.

2.1. Doit-on associer le méthotrexate aux anti-IL6R ?

La monothérapie par anti-IL6R est possible en cas d'intolérance ou de contre-indication aux traitements de fond synthétiques. Toutefois, l'association au méthotrexate a montré une supériorité structurale à long terme chez certains patients, et favorise un meilleur maintien sous traitement. Nous vous proposons de vous référer à la fiche « Conduite à tenir en cas d'associations médicamenteuses ».

2.2. Peut-on augmenter les doses chez les patients en réponse partielle ?

Les études d'augmentation de posologie en cas de réponse partielle ont été menées dans la polyarthrite rhumatoïde chez des patients initialement traités par tocilizumab par voie intraveineuse à la posologie de 4 mg/kg/mois⁽¹⁾ ou par voie sous-cutanée à la posologie de 162 mg toutes les 2 semaines⁽²⁻⁴⁾. Il n'y a pas à notre connaissance d'étude évaluant les doses supérieures à celle de l'AMM. Cependant, l'effet plateau des courbes dose-effet n'incite pas à l'augmentation de posologie (voir le paragraphe 2.5 « quel est l'intérêt des dosages plasmatiques des anti-IL6R »).

2.3. Quel est le risque de l'arrêt du traitement ?

Le suivi de patients ayant arrêté brutalement le tocilizumab en raison de la fin des essais cliniques ouverts à long terme (5 ans) et poursuivant le méthotrexate à

dose stable montre que 50 % des patients ont rechuté dans les 3 mois suivants l'arrêt ⁽⁵⁾. L'étude DREAM décrit 87 % de patients en poussée après arrêt du tocilizumab monothérapie ⁽⁶⁾. Dans l'étude ACT-RAY, la stratégie d'arrêt des traitements était progressive, d'abord le tocilizumab puis le csDMARD chez des patients en rémission, avec 84 % de poussées de la polyarthrite rhumatoïde après l'arrêt du tocilizumab ⁽⁷⁾.

Dans l'étude SURPRISE, 105 patients traités en ouvert par tocilizumab étaient en rémission après 52 semaines, dont 54 en monothérapie et 51 en association avec le méthotrexate ⁽⁸⁾. Tous ont arrêté le tocilizumab. Un an plus tard, le taux de patients restant en faible activité de la maladie (LDA) était significativement supérieur dans le groupe méthotrexate que dans le groupe sans traitement (55 % vs 27 %, $p=0,005$). La progression radiologique était comparable entre les deux groupes.

La reprise du tocilizumab permet de récupérer la rémission dans la majorité des cas, indépendamment de la prise concomitante du méthotrexate ^(8, 9).

2.4. Peut-on diminuer les doses chez les patients en rémission ?

Les recommandations des sociétés savantes recommandent de réduire les biomédicaments, dont le tocilizumab et le sarilumab, chez les patients avec une PR en rémission prolongée, après avoir réduit la corticothérapie ^(10, 11).

Van Herwaarden et al. ont réduit la posologie de tocilizumab intraveineux de 8 mg/kg/4 semaines à 4 mg/kg/4 semaines chez des patients en LDA ⁽¹²⁾. Six mois après la réduction de dose, 59 % des patients étaient toujours en LDA. Le même type d'étude a été mené avec la voie sous-cutanée. Ainsi, 179 PR en rémission clinique ont été randomisées en 2 groupes : poursuite du tocilizumab hebdomadaire ou espacement à une injection sous-cutanée toutes les 2 semaines ⁽¹³⁾. Six mois plus tard, le pourcentage de patients toujours en rémission était 90 % et 73 % ($p=0,004$) dans les groupes poursuite et espacement, respectivement. Les autres marqueurs d'activité de la maladie (SDAI, CDAI) n'étaient pas significativement différents entre les 2 groupes. Aucun facteur prédictif du maintien de la rémission n'a été mis en évidence.

2.5. Quel est l'intérêt des dosages plasmatiques des anti-IL6R ?

Quelques études ont montré une association entre les concentrations plasmatiques de tocilizumab, la réponse clinique et la diminution du syndrome inflammatoire ⁽¹⁴⁾. Les données de pharmacocinétique du RCP du tocilizumab ont montré une relation entre concentrations plasmatiques et réponse au traitement, avec un aplatissement de la courbe de dose-réponse pour les concentrations élevées ⁽¹⁵⁾. En conséquence, des doses supérieures à 800 mg par perfusion ne sont pas recommandées. La même relation dose-réponse a été observée avec le sarilumab ⁽¹⁶⁾. Les dosages plasmatiques ne sont pas facilement disponibles en pratique courante.

En pratique :

- Il n'est pas recommandé d'augmenter les posologies d'anti-IL6R en cas de réponse partielle.
- Il n'est pas recommandé d'arrêter brutalement des anti-TNF en cas de rémission.
- Il est possible de faire une décroissance des doses d'anti-TNF chez les patients en rémission prolongée.
- La place des dosages sériques des anti-TNF reste à préciser.

Références

1. Emery P, Rondon J, Parrino J, Lin Y, Pena-Rossi C, van Hoogstraten H, et al. Safety and tolerability of subcutaneous sarilumab and intravenous tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58:849-58.
2. Ogata A, Tanaka Y, Ishii T, Kaneko M, Miwa H, Ohsawa S. A randomized, double-blind, parallel-group, phase III study of shortening the dosing interval of subcutaneous tocilizumab monotherapy in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to subcutaneous tocilizumab every other week: Results of the 12-week double-blind period. *Mod Rheumatol*. 2018;28:76-84.
3. Ogata A, Tanaka Y, Ishii T, Kaneko M, Miwa H, Ohsawa S, et al. Long-term safety and efficacy of weekly subcutaneous tocilizumab monotherapy in patients with rheumatoid arthritis who had an inadequate response to subcutaneous tocilizumab every other week: Results from the open-label extension of the SHINOBI study. *Mod Rheumatol*. 2019;29:767-74.
4. Kivitz A, Olech E, Borofsky MA, Zazueta B, Navarro-Sarabia F, Radominski SC, et al. Two-year Efficacy and Safety of Subcutaneous Tocilizumab in Combination with Disease-modifying Antirheumatic Drugs Including Escalation to Weekly Dosing in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*. 2018;45:456-64.
5. Aguilar-Lozano L, Castillo-Ortiz JD, Vargas-Serafin C, Morales-Torres J, Sanchez-Ortiz A, Sandoval-Castro C, et al. Sustained clinical remission and rate of relapse after tocilizumab withdrawal in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2013;40:1069-73.
6. Nishimoto N, Amano K, Hirabayashi Y, Horiuchi T, Ishii T, Iwahashi M, et al. Drug free Remission/low disease activity after cessation of tocilizumab (Actemra) Monotherapy (DREAM) study. *Mod Rheumatol*. 2014;24:17-25.
7. Huizinga TW, Conaghan PG, Martin-Mola E, Schett G, Amital H, Xavier RM, 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.
8. Kaneko Y, Kato M, Tanaka Y, Inoo M, Kobayashi-Haraoka H, Amano K, et al. Tocilizumab discontinuation after attaining remission in patients with rheumatoid arthritis who were treated with tocilizumab alone or in combination with methotrexate: results from a prospective randomised controlled study (the second year of the SURPRISE study). *Ann Rheum Dis*. 2018;77:1268-75.
9. Nishimoto N, Amano K, Hirabayashi Y, Horiuchi T, Ishii T, Iwahashi M, et al. Retreatment efficacy and safety of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis in recurrence (RESTORE) study. *Mod Rheumatol*. 2014;24:26-32.
10. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:685-99.
11. Daien C, Hua C, Gaujoux-Viala C, Cantagrel A, Dubremetz M, Dougados M, et al. Update of French society for rheumatology recommendations for managing rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2019;86:135-50.
12. Van Herwaarden N, Herfkens-Hol S, Van der Maas A, Van den Bemt BJ, Van Vollenhoven RF, Bijlsma JW, et al. Dose reduction of tocilizumab in rheumatoid arthritis patients with low disease activity. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32:390-4.
13. Sanmarti R, Veale DJ, Martin-Mola E, Escudero-Contreras A, González C, Ercole L, et al. Reducing or Maintaining the Dose of Subcutaneous Tocilizumab in Patients With Rheumatoid Arthritis in Clinical Remission: A Randomized, Open-Label Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71:1616-25.
14. Medina F, Plasencia C, Goupille P, Ternant D, Balsa A, Mulleman D. Current Practice for Therapeutic Drug Monitoring of Biopharmaceuticals in Rheumatoid Arthritis. *Ther Drug Monit*. 2017;39:364-9.
15. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_fr.pdf
16. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kevozara-epar-product-information_fr.pdf