

Rabat le 19 février 2011



Place du tocilizumab dans la prise en charge de la PR

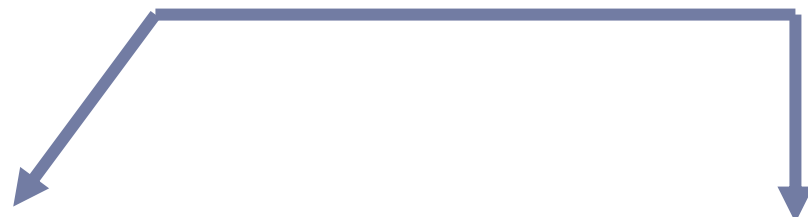
Pr. Abdellah El Maghraoui

Introduction

- ▶ La PR:
 - ▶ retentit globalement sur la qualité de vie
 - ▶ Parfois handicap important (formes sévères) et Pc vital.
- ▶ **Avancées majeures** récentes :
 - ▶ mécanismes immunopathologiques
 - ▶ nouveaux traitements très actifs sur la progression de la maladie
- ▶ **Modification des objectifs** thérapeutiques
 - ▶ rémission complète ou au moins activité minimale («low disease activity»)
 - ▶ prévention des lésions articulaires
- ▶ Prise en charge très précoce « **fenêtre d'opportunité** »
- ▶ Nécessité d'un traitement efficace et « agressif » adapté individuellement à chaque risque évolutif.



Traitements de fond dans la PR



DMARDs traditionnels

Methotrexate
Leflunomide
Sulfasalazine
APS
Sels d'or

Biothérapies

Anti-TNF

Infliximab
Etanercept
Adalimumab
Golimumab
Certolizumab

Anti-Lym T Abatacept

Anti-Lym B Rituximab

Anti-IL1

Anakinra

Anti-IL6

Tocilizumab



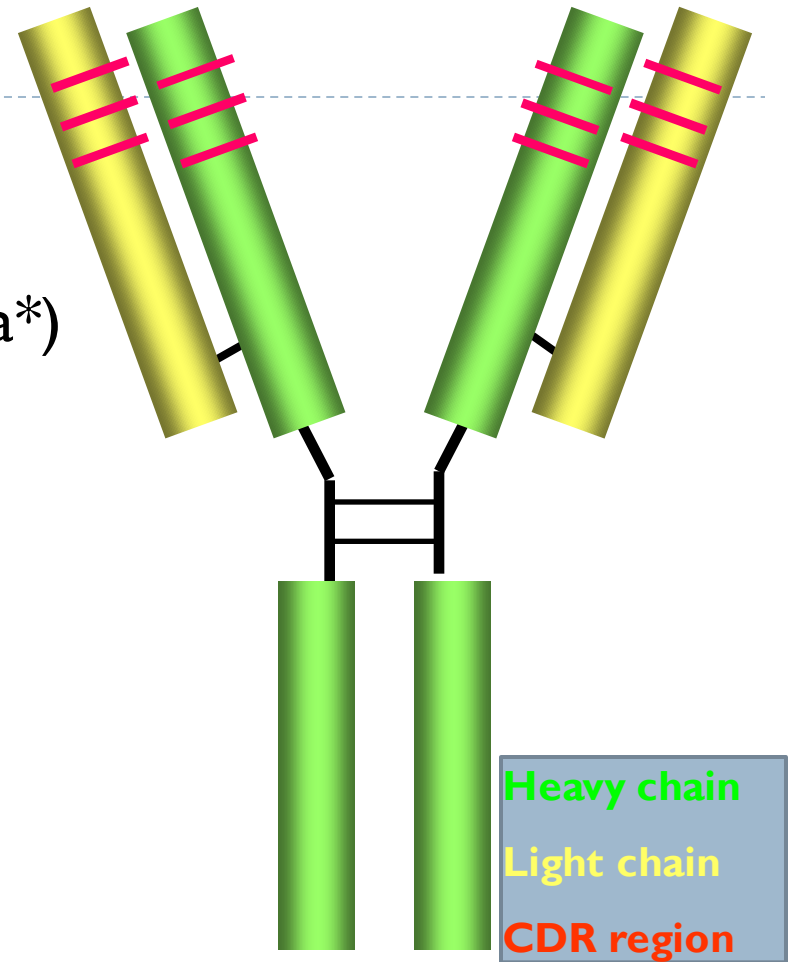
Y a-t-il encore besoin de nouveaux traitements dans la PR?

- ▶ Grâce aux biothérapies:
 - ▶ 40-60% des patients : réponse ACR 50
 - ▶ Environ 30% de rémission
- ▶ Sous anti-TNF:
 - ▶ 60% des malades n'atteignent pas 50% de réponse
 - ▶ 10%/an : échappement secondaire
- ▶ Chiffres similaires avec le rituximab et l'abatacept
- ▶ Réponse meilleure en cas de PR récente et/ou jamais traitée
- ▶ Contre indications et effets secondaires

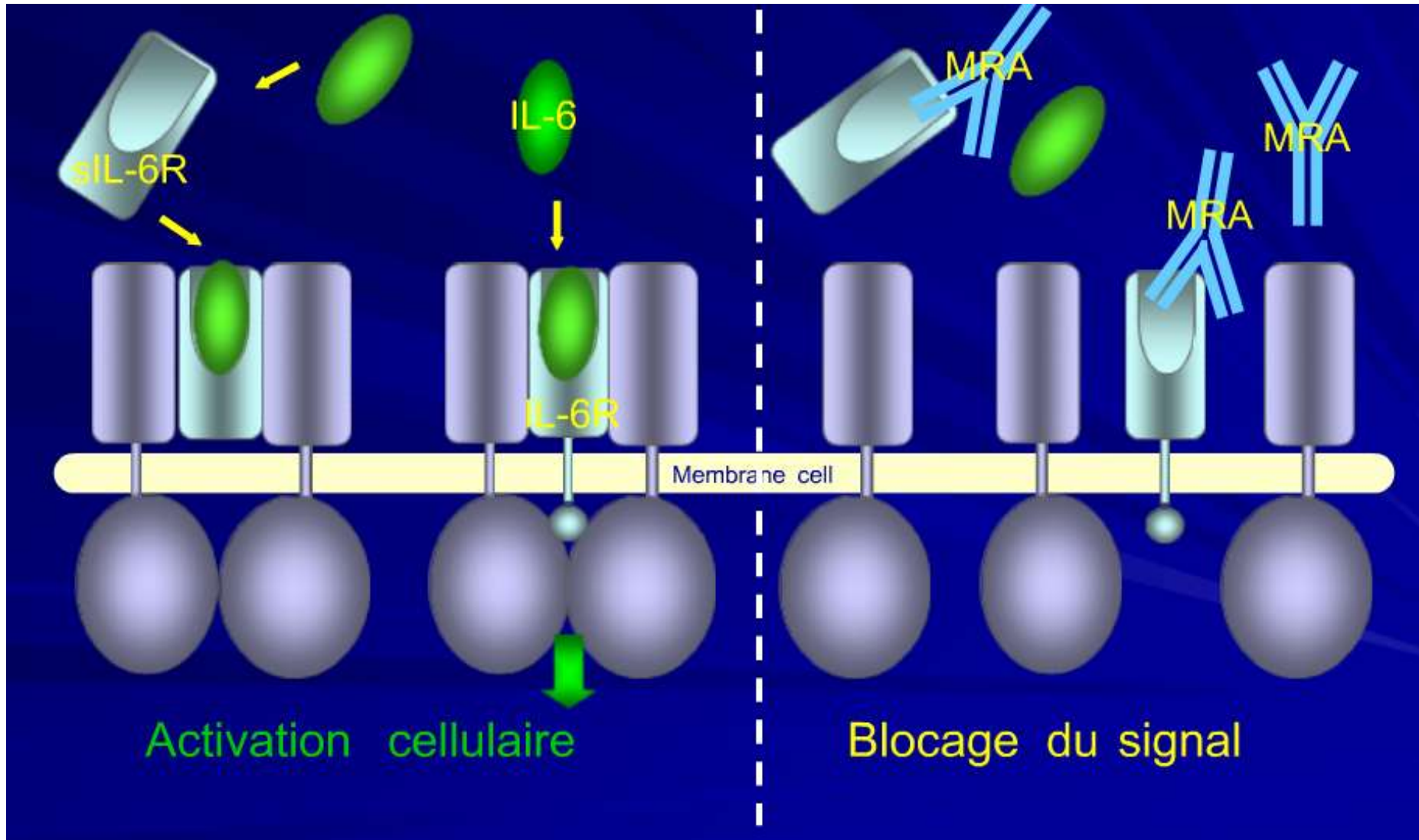


Inhibition IL6

- ▶ Nouvelle voie thérapeutique
- ▶ Tocilizumab (Actemra*, Roactemra*)
- ▶ Ac monoclonal humanisé (IgG)
(PM ~150 kd)
- ▶ IL6R soluble et membranaire
- ▶ Laboratoires Chugai (Japon)
- ▶ Laboratoires Roche (Suisse)



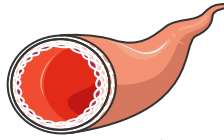
Tocilizumab : Ac monoclonal humanisé anti-récepteur de l'IL6



Effets locaux

Effets systémiques

Induction de molécules
d'adhésion



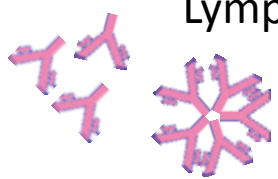
Différentiation des monocytes en
macrophages



Activation des
Lymphocytes T

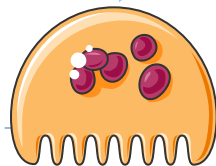


Lymphocytes B

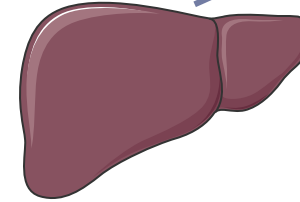


*auto-anticorps, Facteur
Rhumatoïde,*

Activation
des ostéoclastes

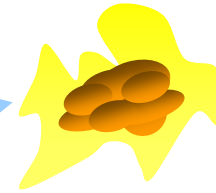


*Production de CRP
et d'hepcidine*



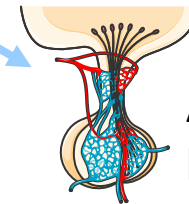
Hépatocytes

Maturation des
mégacaryocytes

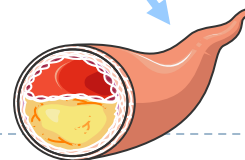


Thrombocytose

Axe hypothalamo-
hypophysaire



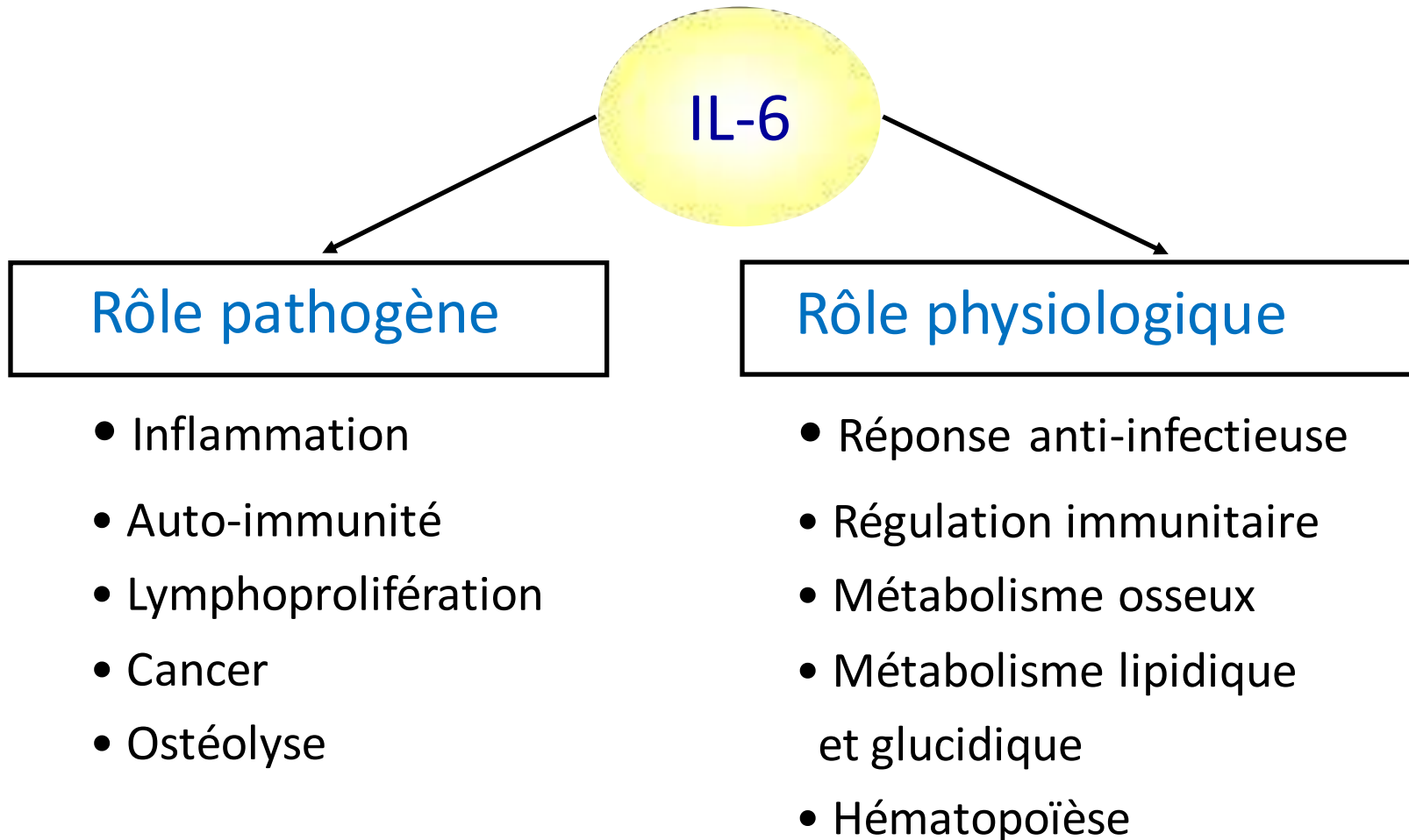
Métabolisme lipidique
athérosclérose



IL-6



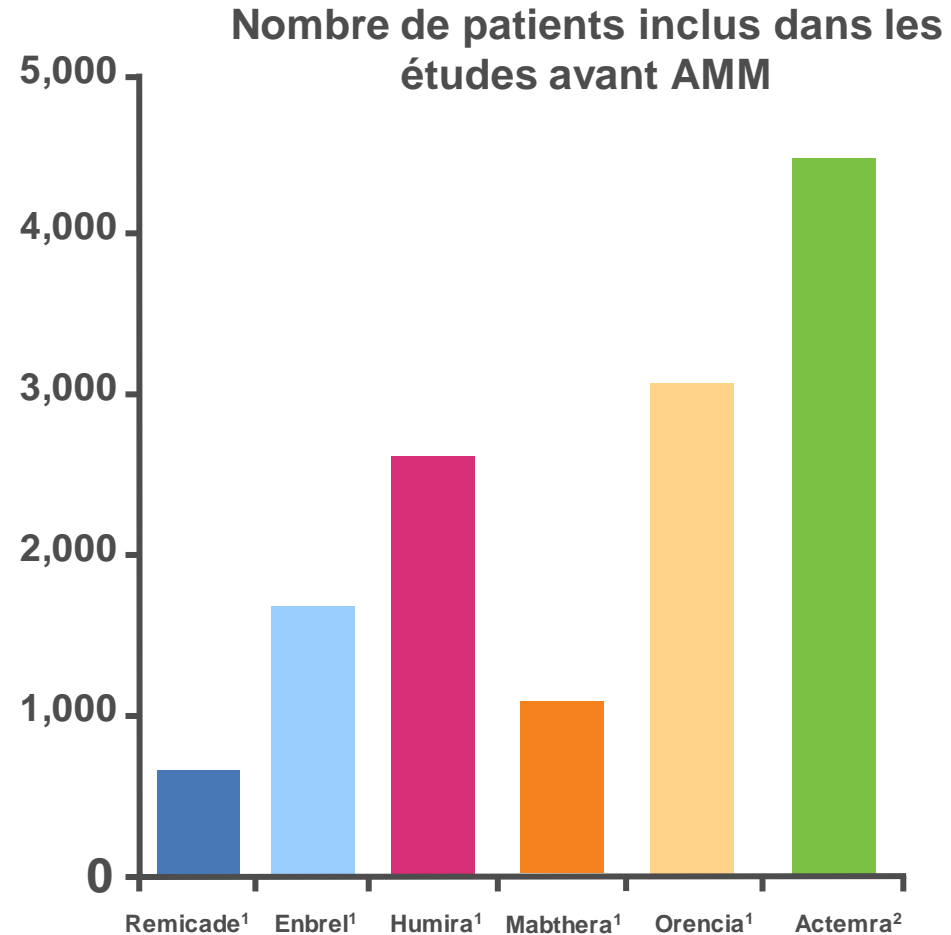
L'interleukine 6 : une cytokine pléiotropique



Le plus grand programme de développement dans la PR

Avant AMM






- ▶ 4211 patients PR adultes de 725 centres du monde entier ont été inclus dans les études de phase III¹
- ▶ 2 études phase II, 5 études phase III et 2 études d'extension long terme en ouvert sur 41 pays^{1,2}
- ▶ Caractérisation des principaux aspects cliniques et biologiques du traitement par TCZ chez un large éventail de patients PR¹



¹www.emea.europa.eu/htms/human/epar/a.htm

²Data on file, F. Hoffmann-La Roche.

Tocilizumab : 5 études de phase III

Population	Naïf ou 6 mois sans MTX	Réponse inadéquate MTX et/ou DMARDs			Réponse inadéquate Anti-TNF
					
Description de l'étude	Réduction signes et symptômes	Réduction signes et symptômes	Réduction signes et symptômes	Inhibition de la progression des atteintes structurales	Réduction signes et symptômes
Traitement	TCZ monothérapie vs MTX	TCZ 4 et 8 mg/kg + MTX vs MTX	TCZ + DMARDs* vs DMARDs	TCZ 4 et 8 mg/kg + MTX vs MTX	TCZ 4 et 8 mg/kg + MTX vs MTX
Nombre	673	622	1216	1196	499
Durée	6 mois	6 mois	6 mois	2 ans (analyses intermédiaires à M6 et 1 an)	6 mois

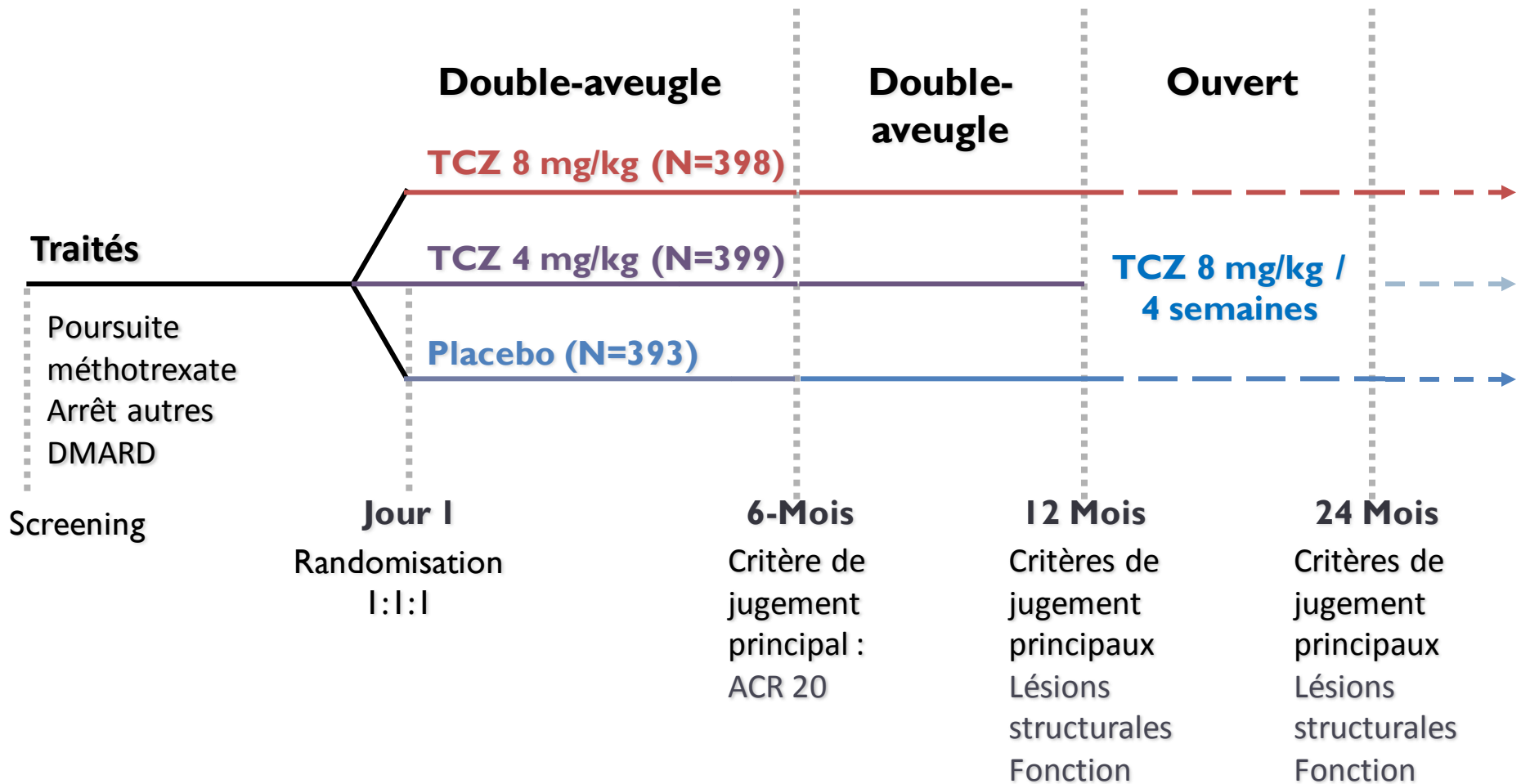
Résultats des premières études

- ▶ **Efficacité démontrée:**
 - ▶ En 1^{ère} ligne vs. MTX
 - ▶ En 2^{ème} ligne après échec au MTX ou aux DMARDs classiques
 - ▶ En 3^{ème} ligne après échec aux anti-TNFs
 - ▶ Amélioration clinique (même amplitude que les anti-TNF)
- ▶ **Effets secondaires à surveiller:**
 - ▶ Infections
 - ▶ Neutropénie
 - ▶ Cytolyse hépatique
 - ▶ Hypercholestérolémie



Étude LITHE : tocilizumab + MTX chez les patients DMARD-IR

Etude de phase III, randomisée, multicentrique en double-aveugle.

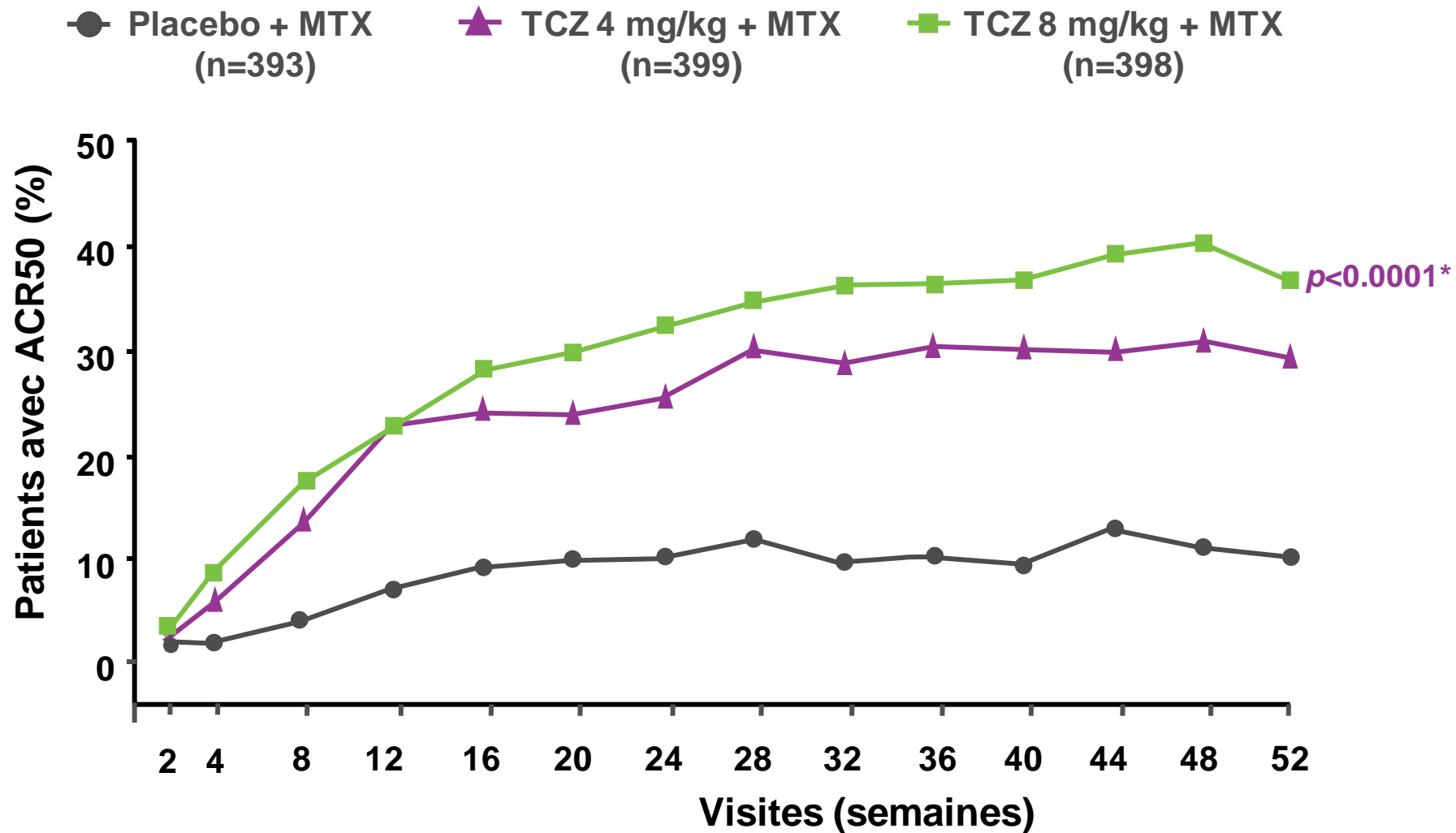


Possibilité de traitement de secours à partir de la semaine 16 : TCZ

Caractéristiques initiales des patients

	LITHE
Femmes (% de patients)	82
Age (moyenne, années)	53
Ancienneté PR (moyenne, années)	9,3
FR + (%)	83
DAS28 (moyenne)	6,6
NAG/NAD (moyenne)	17/29
CRP (moyenne, mg/dL)	2,3
HAQ (moyenne)	1,5
Nb de DMARD antérieurs (moyenne)	1,6
Corticoïdes / AINS per os (% de patients)	61/71
Posologie MTX (moyenne, mg/semaine)	15,4
Score de Sharp / Genant	28

Réponse rapide ACR50 maintenue sur le temps (ITT)



* vs. placebo + MTX

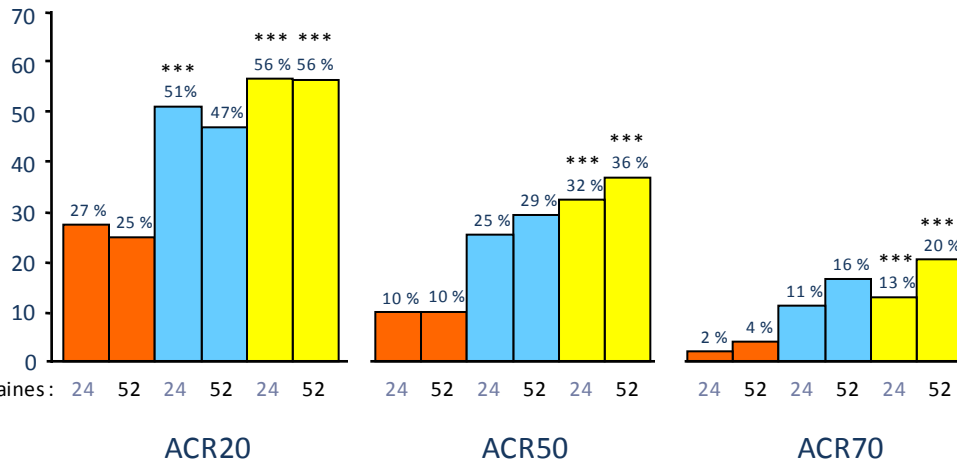
Kremer JL, et al. *Arthritis Rheum* 2010. [Epub ahead of print]

Lithe : résultats cliniques à 6 mois et à 1 an

Réponse ACR aux S24 et S52

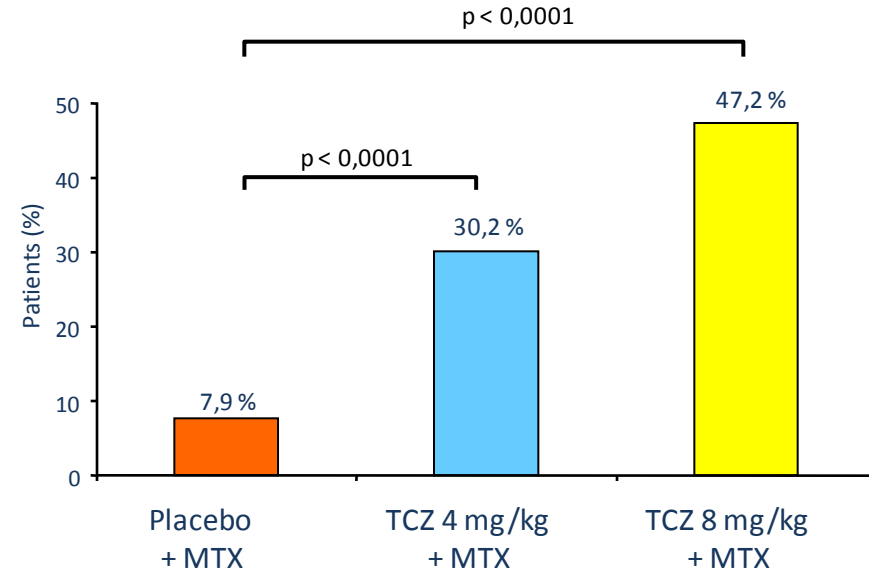
- Placebo + MTX
- TCZ 4 mg/kg + MTX
- TCZ 8 mg/kg + MTX

Répondeurs (%)

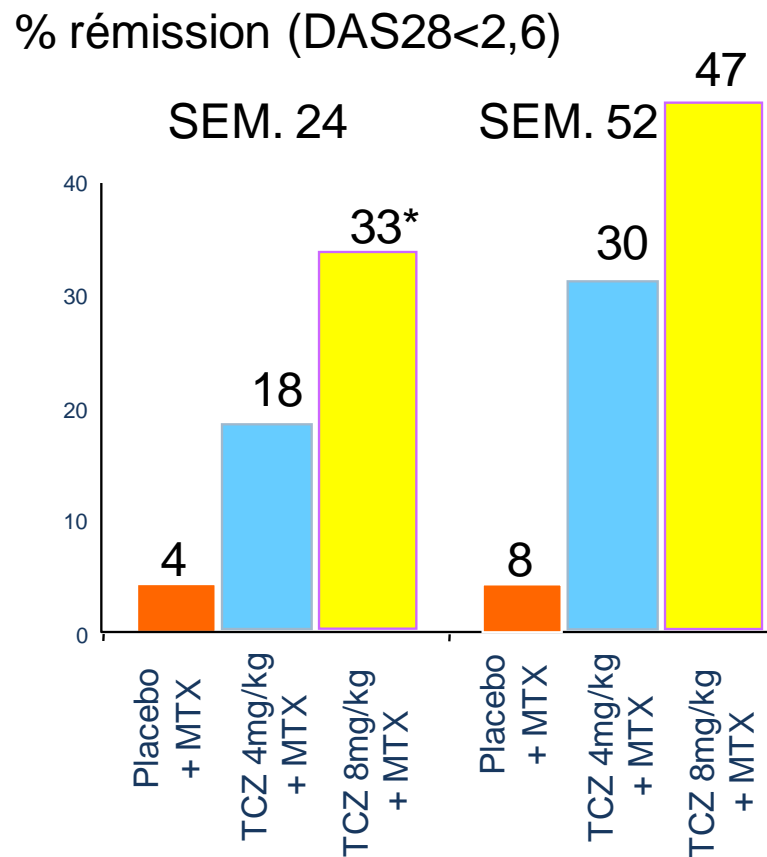
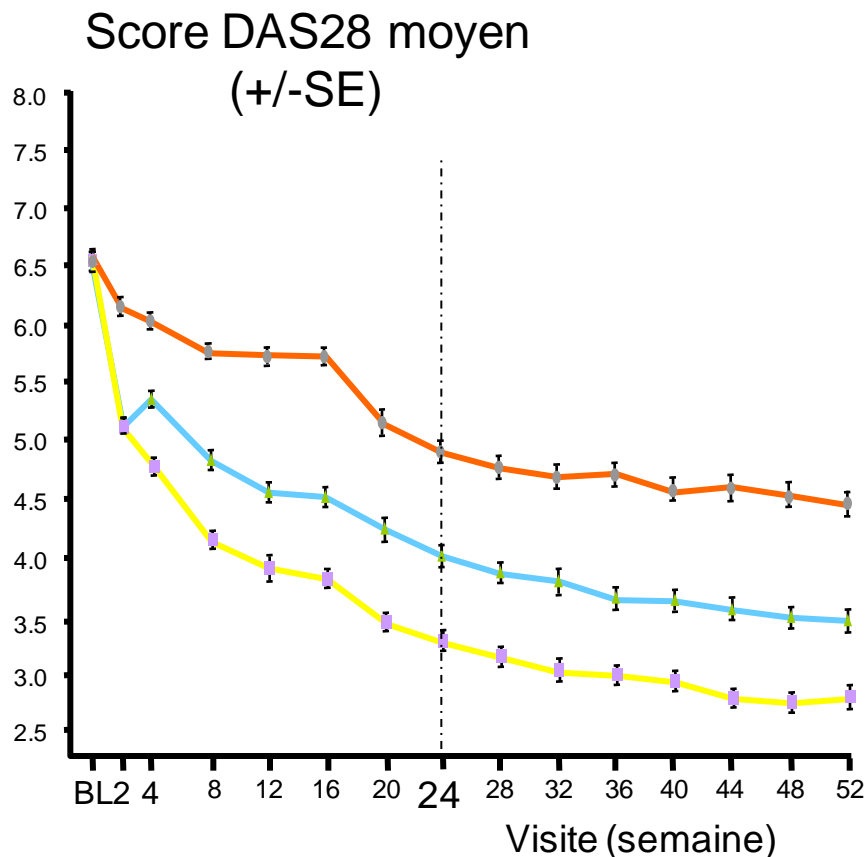


*** $p < 0,0001$

Rémission DAS28 à S52



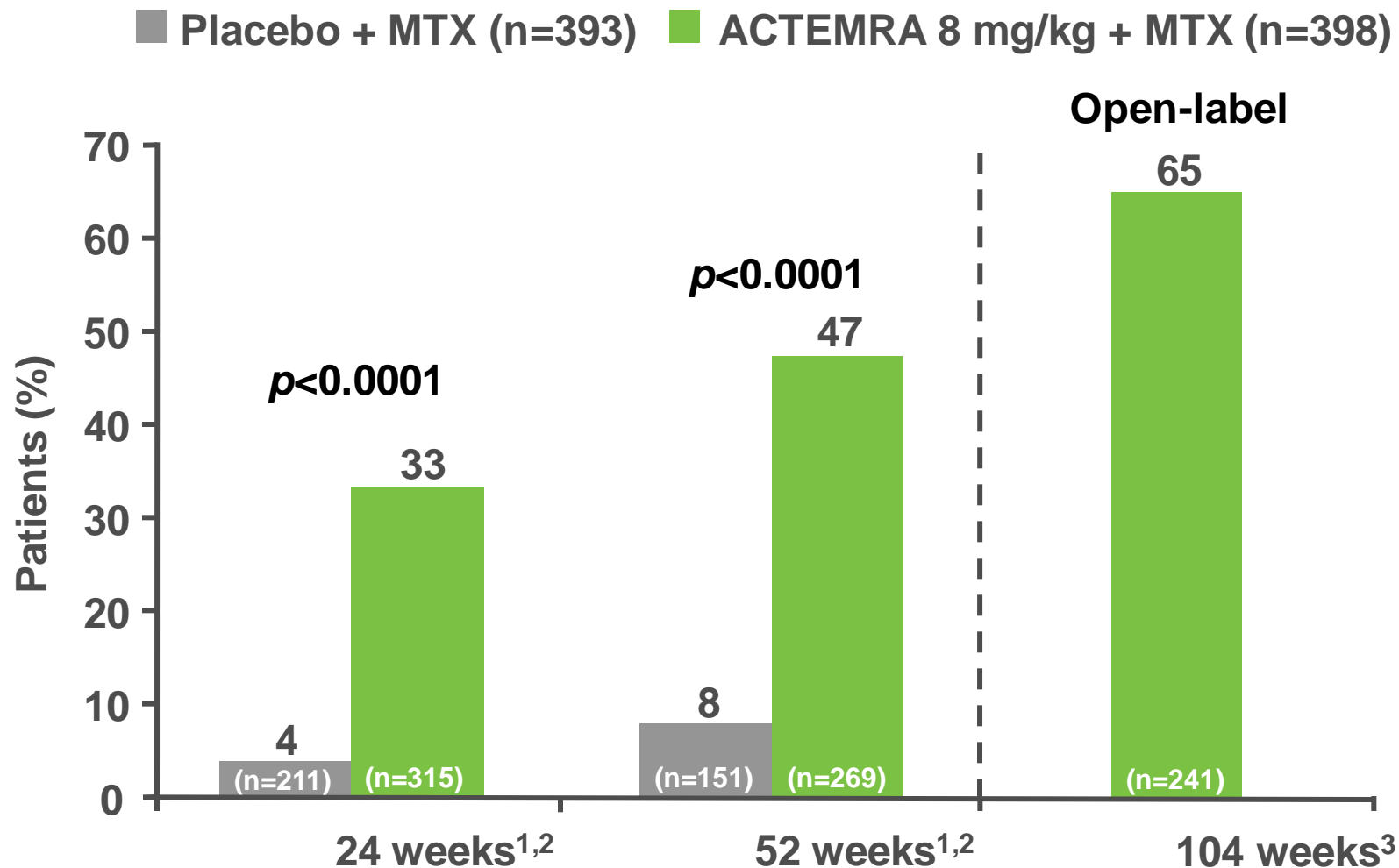
Un taux de rémission qui progresse



Près d'un patient sur 2 en rémission à 1 an

*** $p < 0.0001$, TCZ vs Placebo + MTX

Taux de rémission (DAS28<2.6)

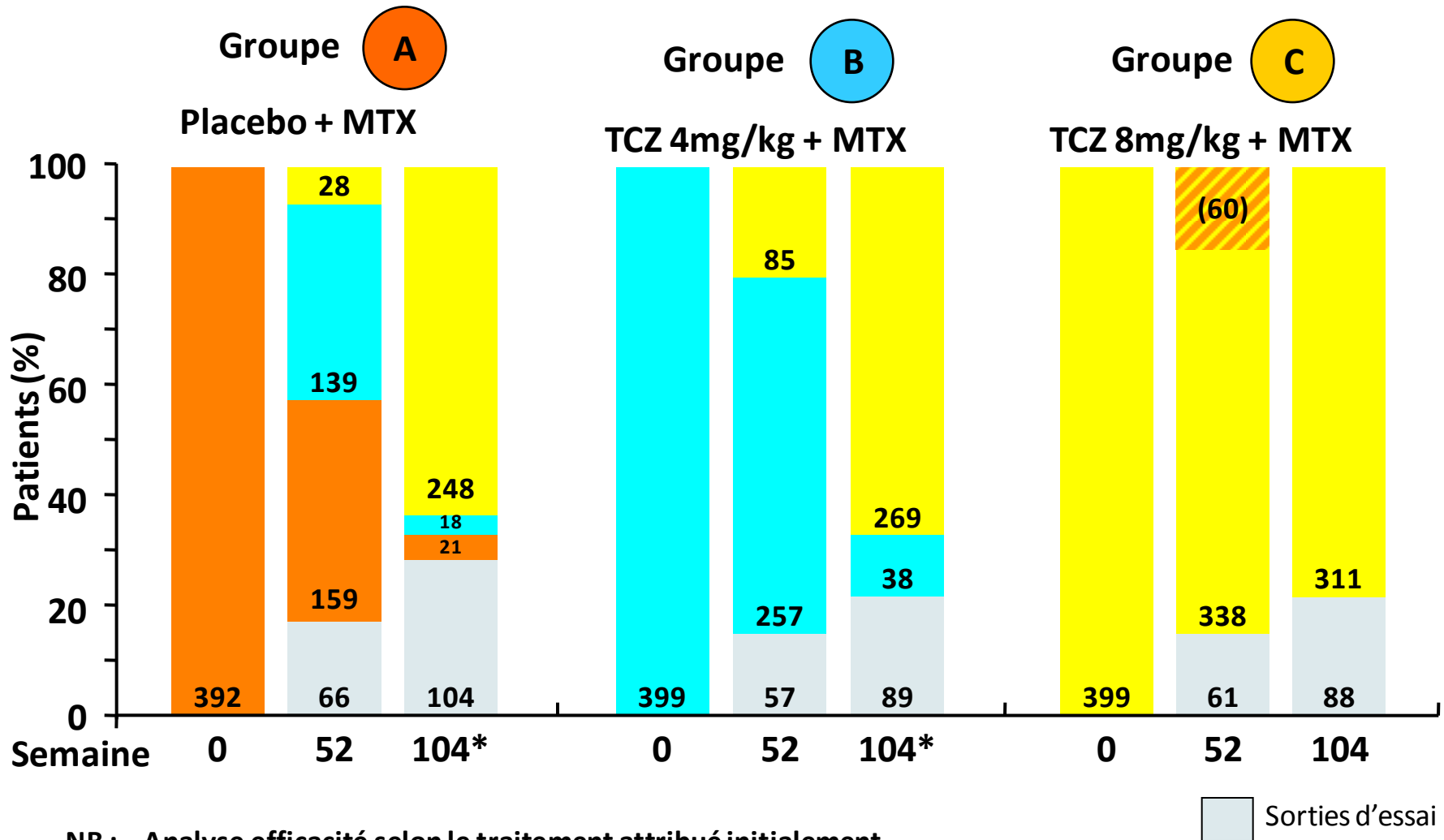


¹Kremer J, *et al.* *Ann Rheum Dis* 2009; **68 (Suppl. 3)**:122.

²F. Hoffmann-La Roche. Data on file. Clinical study report (LITHE).

³Fleischmann R, *et al.* EULAR 16–19 June, 2010; Poster FRI0205.

LITHE : distribution des patients au cours de la 2^{ème} année



NB : Analyse efficacité selon le traitement attribué initialement

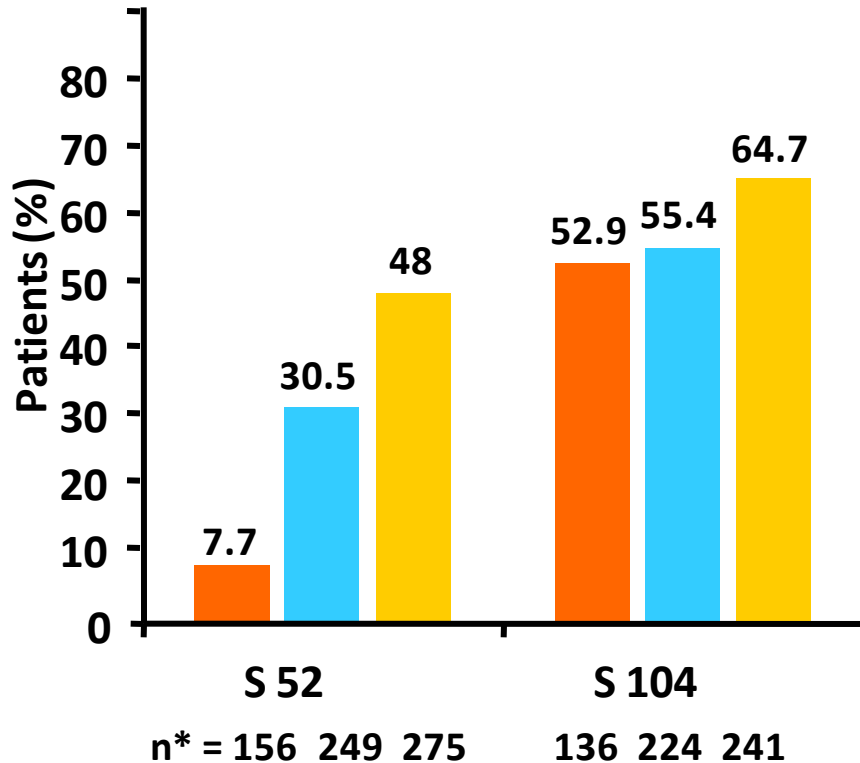
Analyse tolérance selon le traitement effectivement reçu

* 1 patient manquant (perdu de vue).

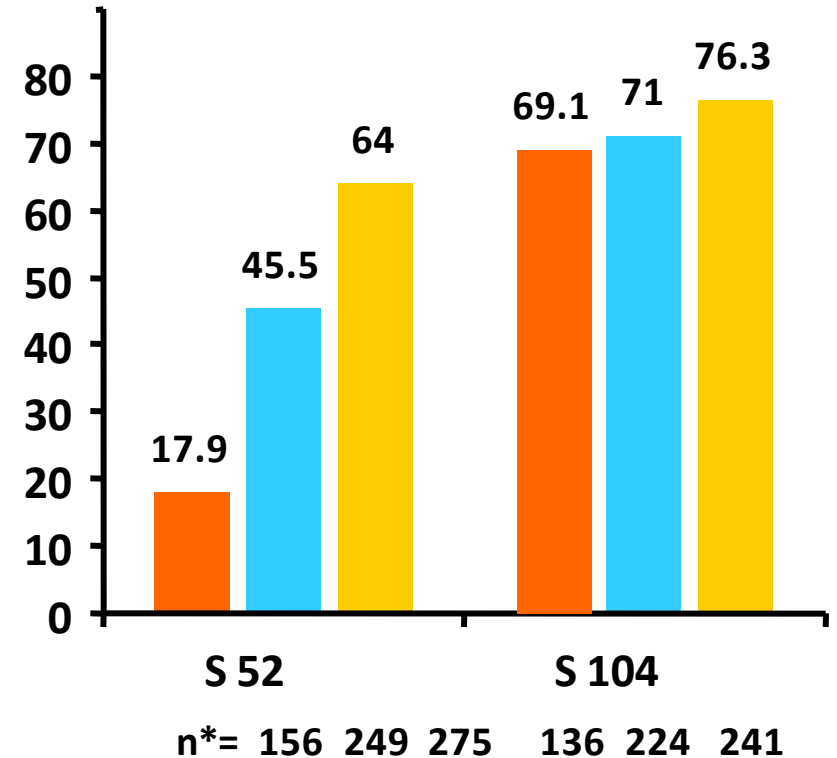
(1) Fleischmann Ret al. ACR 2009; Abs 637.

Réponse DAS28

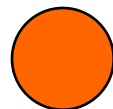
Rémission DAS28



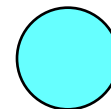
Faible activité maladie



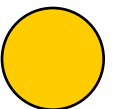
Placebo + MTX



TCZ 4mg/kg + MTX



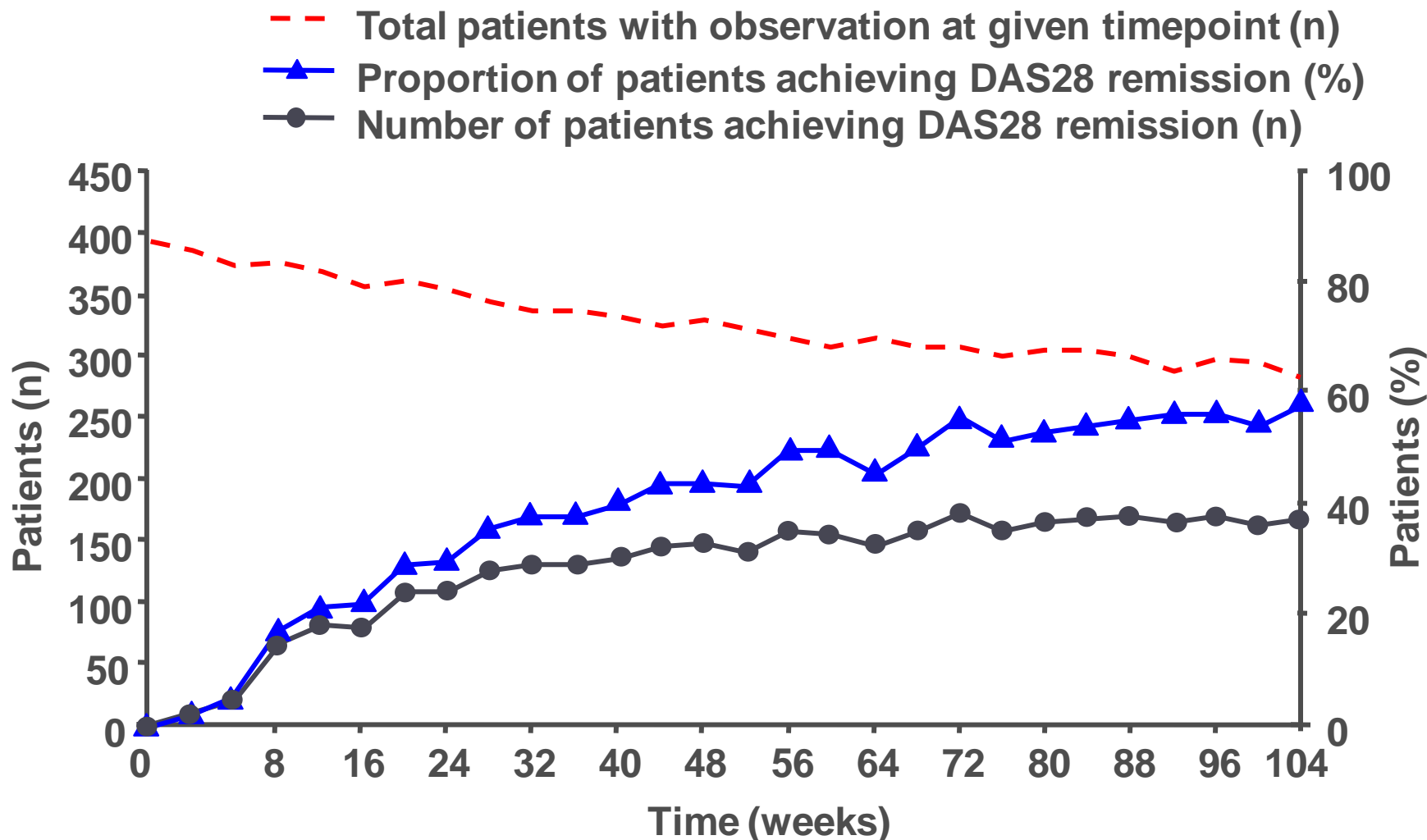
TCZ 8mg/kg + MTX



* Valeurs de n selon randomisation initiale et per protocole

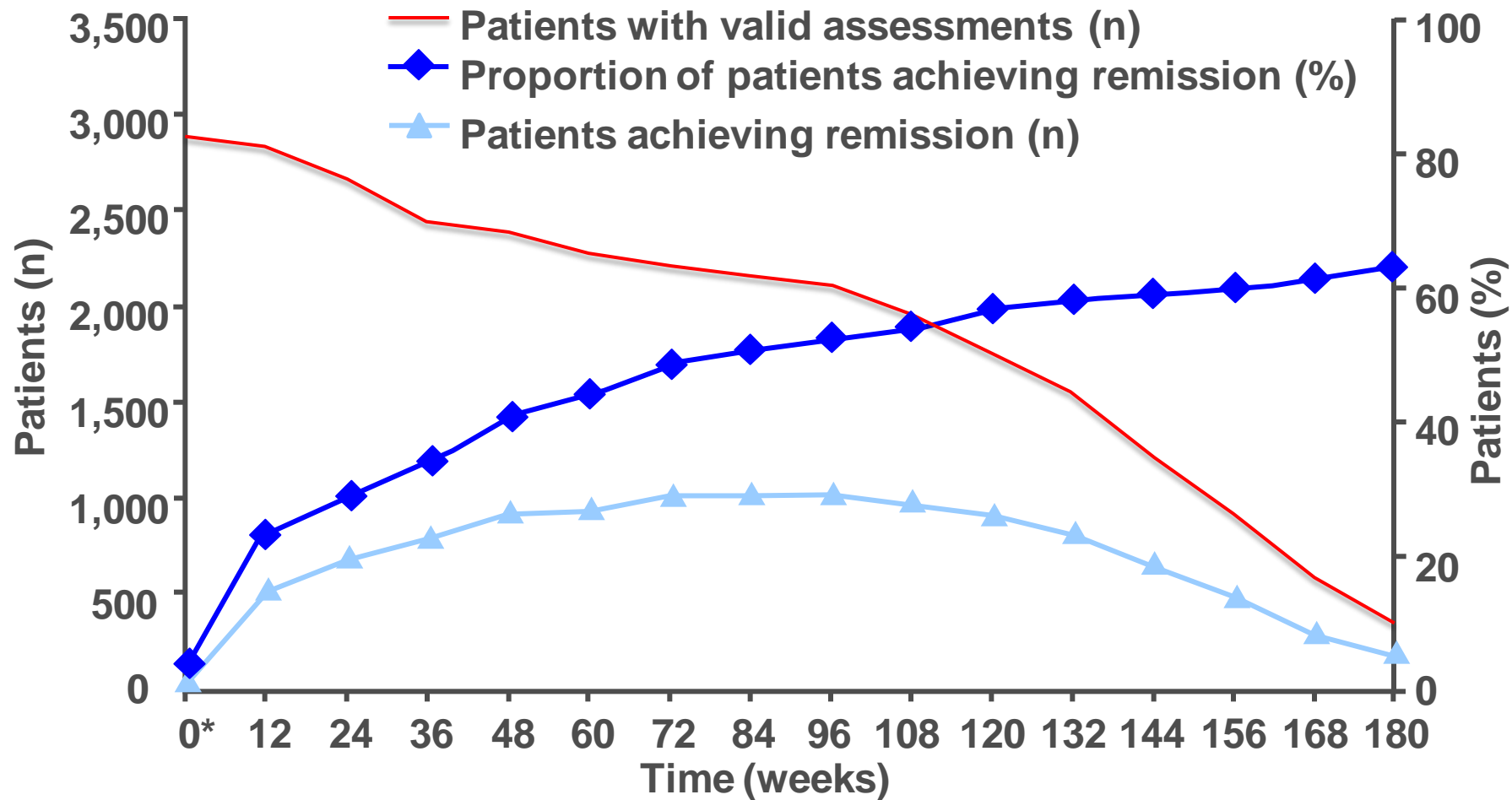
(1) Fleischmann Ret al. ACR 2009; Abs 637.

Nombre absolu et proportion de patients en rémission DAS28 dans LITHE (groupe ACTEMRA 8 mg/kg + MTX)



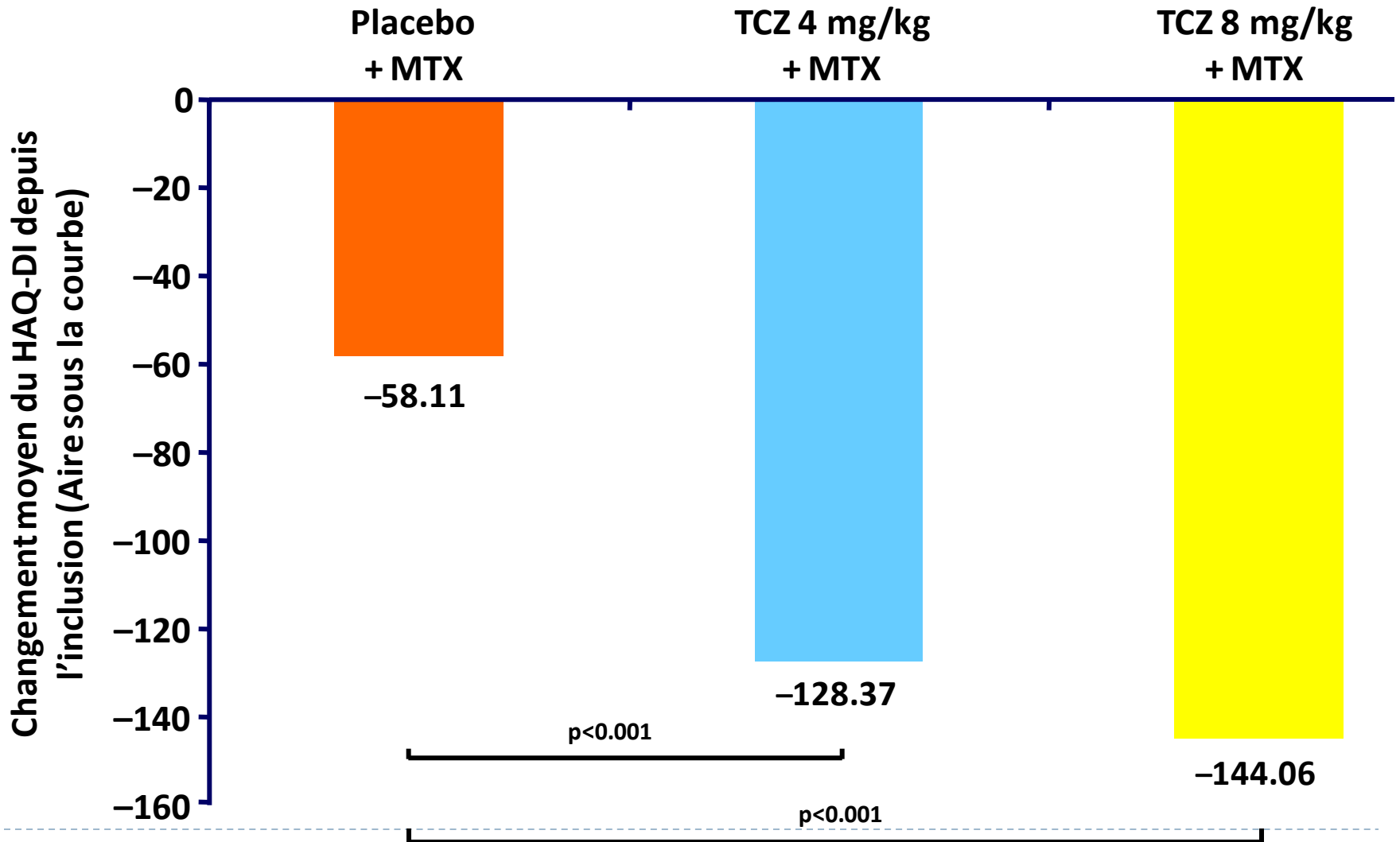
Including patients who have entered rescue (from 8 mg/kg to 8 mg/kg).

Proportion de patients en rémission DAS28 dans les études patients DMARDs IR



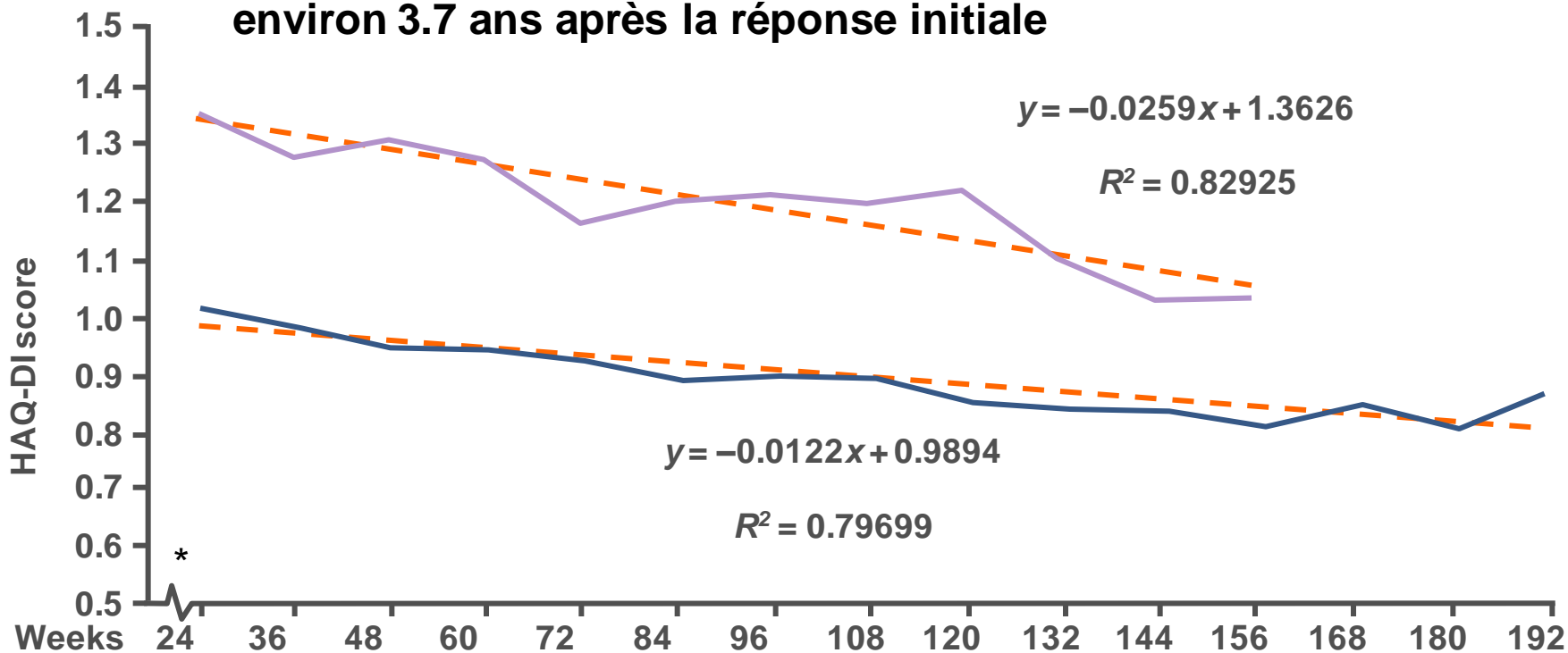
—	n= 2,889	2,839	2,658	2,446	2,385	2,886	2,231	2,168	2,104	1,961	1,754	1,546	1,211	916	571	344
▲	n= 22	563	722	830	954	959	1,050	1,047	1,046	1,009	940	837	681	510	330	214

Evolution score HAQ-DI à S52 (critère principal clinique - population ITT)



Score HAQ-DI sur le long terme

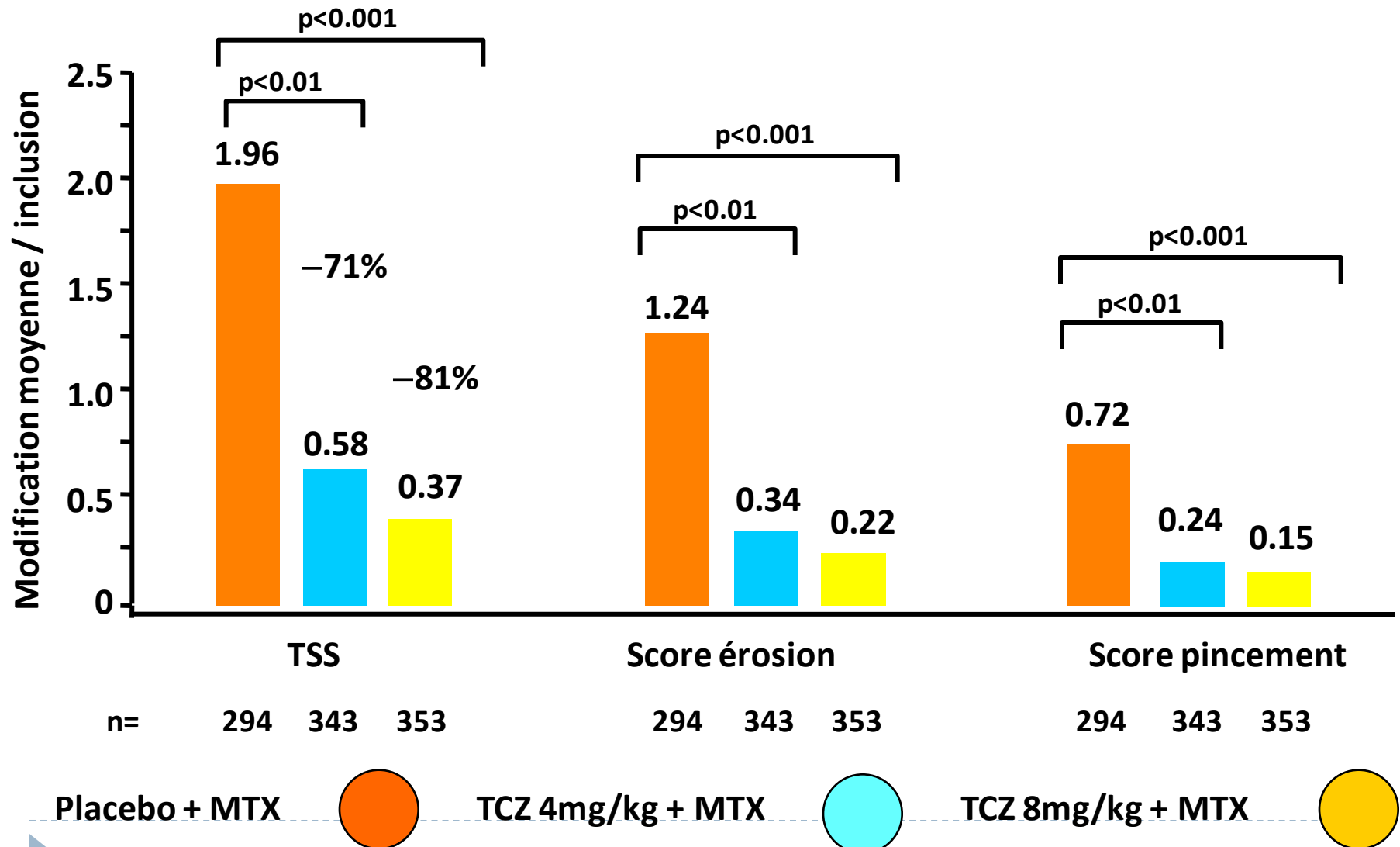
Le traitement par TCZ continue à améliorer la fonction environ 3.7 ans après la réponse initiale



	24	36	48	60	72	84	96	108	120	132	144	156	168	180	192
RADIATE (N)	155	137	132	123	118	113	106	107	100	79	63	37	-	-	-
OPTION, TOWARD & LITHE (N)	1,258	1,131	1,102	1,075	1,048	755	1,029	990	937	861	691	509	327	191	56

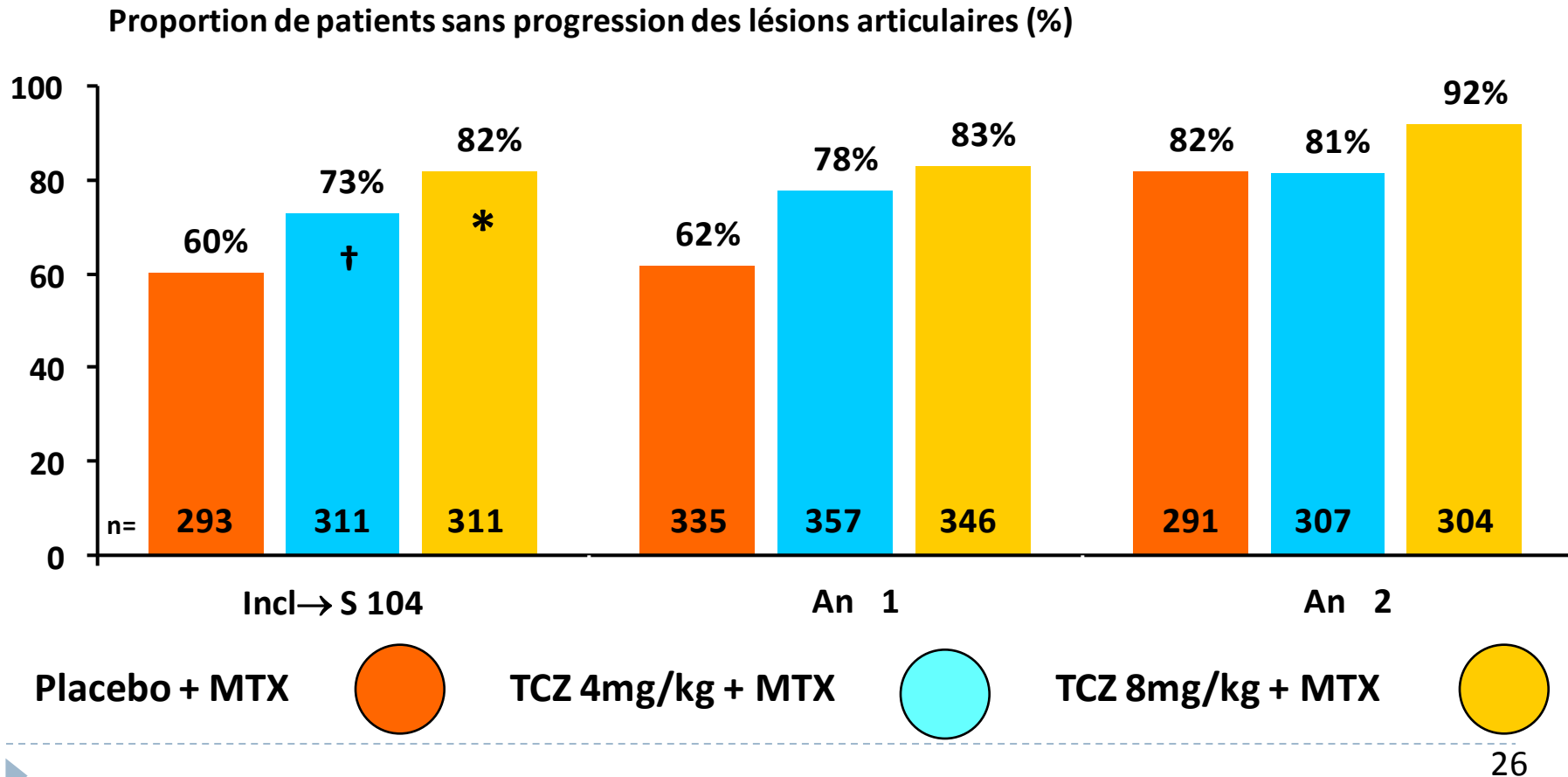
* This analysis was conducted to evaluate the effects of treatment on Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) scores subsequent to the initial treatment effect at Week 24.

Modification score total de Sharp (critère principal = S104 vs inclusion)



Patients sans progression des lésions articulaires (modification TSS ≤ 0)

Effet du switch vers TCZ 8 mg/kg en ouvert à S52



* $p < 0.0001$ † $p = 0.0011$

(1) Fleischmann Ret al. ACR 2009; Abs 637.

Tolérance

(Effets II poolés selon le traitement reçu jusqu'à S104)

	Placebo + MTX n=392	TCZ 4 mg/kg + MTX n=597	TCZ 8 mg/kg + MTX n=983
Durée médiane dans l'étude , années	0.54	0.92	1.08
Années patient totales (PA)	284.8	521.9	1320.4
Effets adverses, n (/100 PA)	716 (251.4)	1439 (275.7)	3481 (263.6)
Effets adverses graves, n (/100 PA)	31 (10.9)	63 (12.1)	150 (11.4)
EA conduisant à sorties d'essai, n (/100 PA)	12 (4.2)	44 (8.4)	97 (7.3)
EA conduisant à interruption Tt, n (/100 PA)	58 (20.4)	160 (30.7)	429 (32.5)
Décès, n (/100 PA)	1 (0.4)	1 (0.2)	8 (0.6)

NB : la survenue récidivante du même effet indésirable chez un même patient est comptée une seule fois.

Effets indésirables graves

(Poolés selon le traitement reçu jusqu'à S104)

EA, n (/100 PA)	PBO + MTX 284.81 PA	TCZ 4 mg + MTX 521.90 PA	TCZ 8 mg + MTX 1320.41 PA
Tout EA grave	31 (10.9)	63 (12.1)	150 (11.4)
Infections	6 (2.1)	16 (3.1)	39 (3.0)
Néoplasmes	1 (0.4)	10 (1.9)	12 (0.9)
Troubles du système immunitaire*	-	4 (0.8)	2 (0.2)
Blessure	4 (1.4)	5 (1.0)	15 (1.1)
SNC	1 (0.4)	5 (1.0)	10 (0.8)
Troubles digestifs	2 (0.7)	3 (0.6)	13 (1.0)
Troubles vasculaires	2 (0.7)	2 (0.4)	4 (0.3)
Troubles cardiaques	1 (0.4)	3 (0.6)	11 (0.8)
Anomalies hépato biliaires	1 (0.4)	-	6 (0.5)
Musculo-squelettiques	2 (0.7)	2 (0.4)	8 (0.6)

* Réaction anaphylactique, choc anaphylactique, hypersensibilité médicamenteuse

(1) Fleischmann Ret al. ACR 2009; Abs 637.

Conclusions de l'étude LITHE

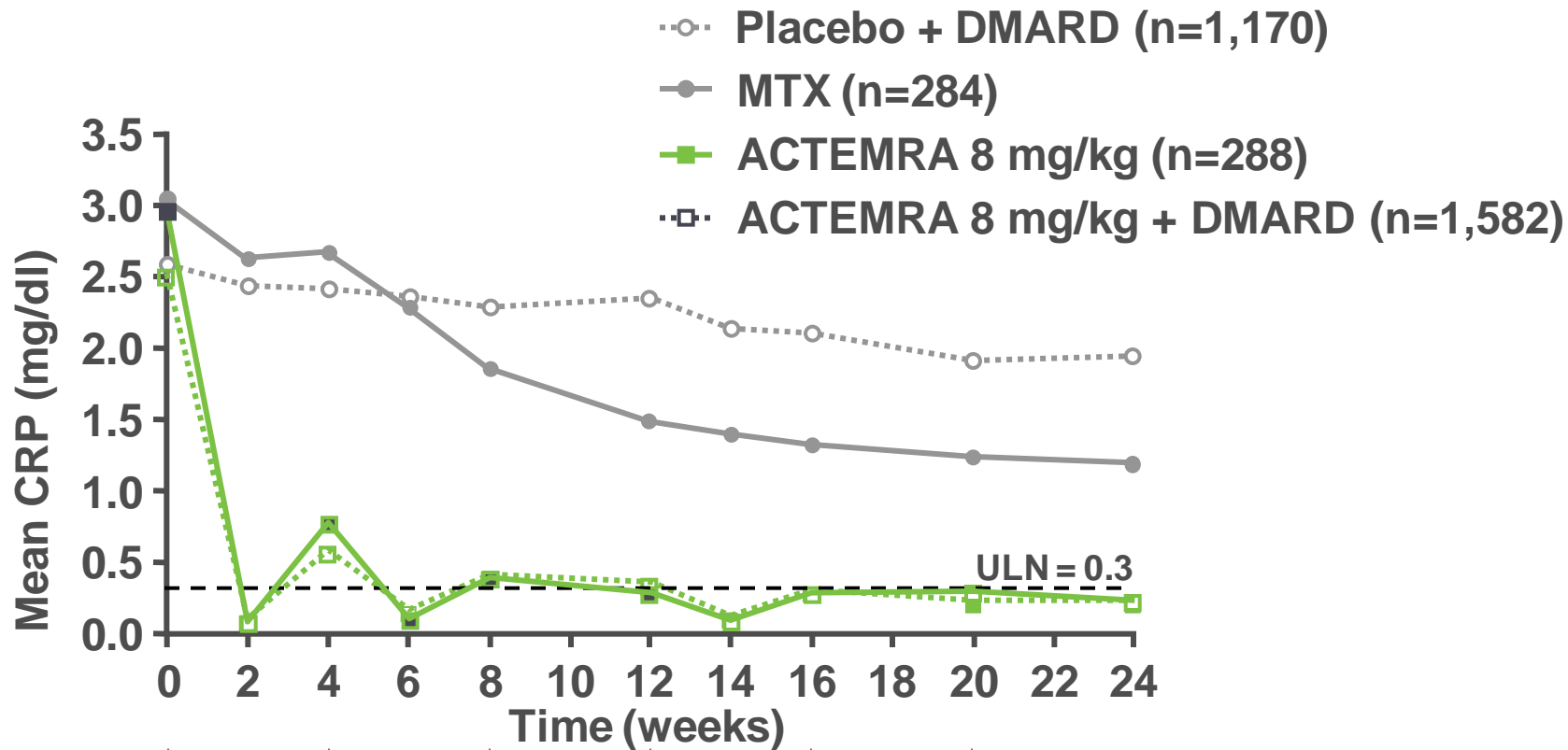
- ▶ Confirme la qualité de la réponse clinique de l'association TCZ – MTX chez des malades PR en échec au MTX
 - ▶ 76,3 % des patients en faible activité à S104
 - ▶ 64,7% en rémission DAS à S104
- ▶ 1^{ère} étude à montrer l'impact structural
 - ▶ 82% de malades non progressseurs à S104
 - ▶ 92% de malades sans progression entre S52 et S104
- ▶ Tolérance satisfaisante



Effets systémiques bénéfiques

TCZ: normalisation rapide et durable de la CRP

Chez des patients avec PR active et sévère (DAS28 ~6.7), ACTEMRA a normalisé la CRP dans >90% des patients en 2 semaines



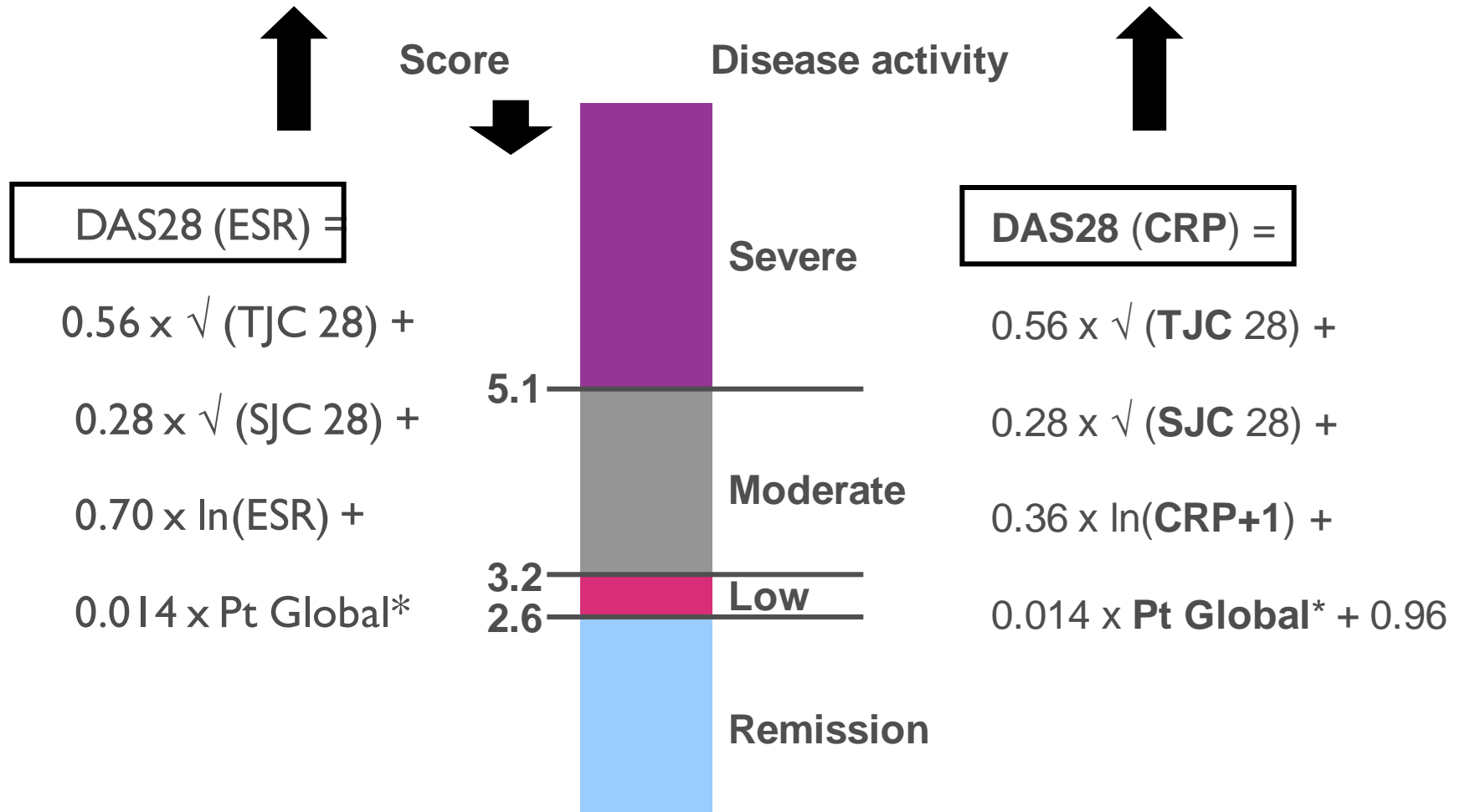
↑ = perfusions

▶ Pooled analysis of AMBITION, OPTION, TOWARD, LITHE and RADIATE.

Genovese M, et al. ACR 24–29 October, 2008; Poster 987.

DAS28: le décompte articulaire est le paramètre le plus important

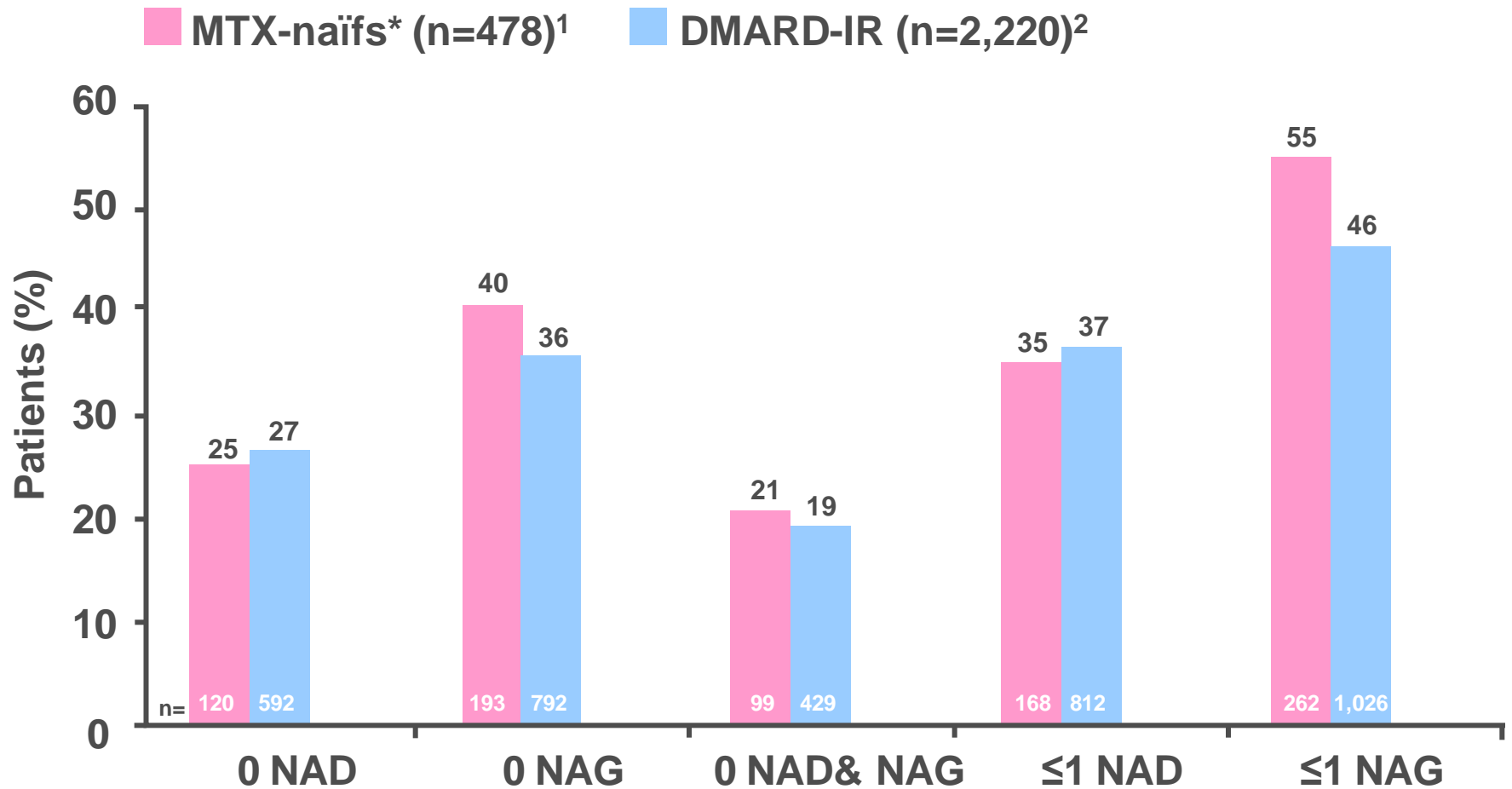
CRP and ESR only contribute 15% to the overall DAS28¹



ESR = erythrocyte sedimentation rate.
 * Based on visual analogue scale log of 100 mm.

¹Aletaha D, et al. *Arthritis Res Ther* 2005; **7**:R796–806.
 Wells G, et al. *Ann Rheum Dis* 2009; **68**:954–960.

Proportions de patients avec 0 or ≤ 1 NAD et NAG à la semaine 96

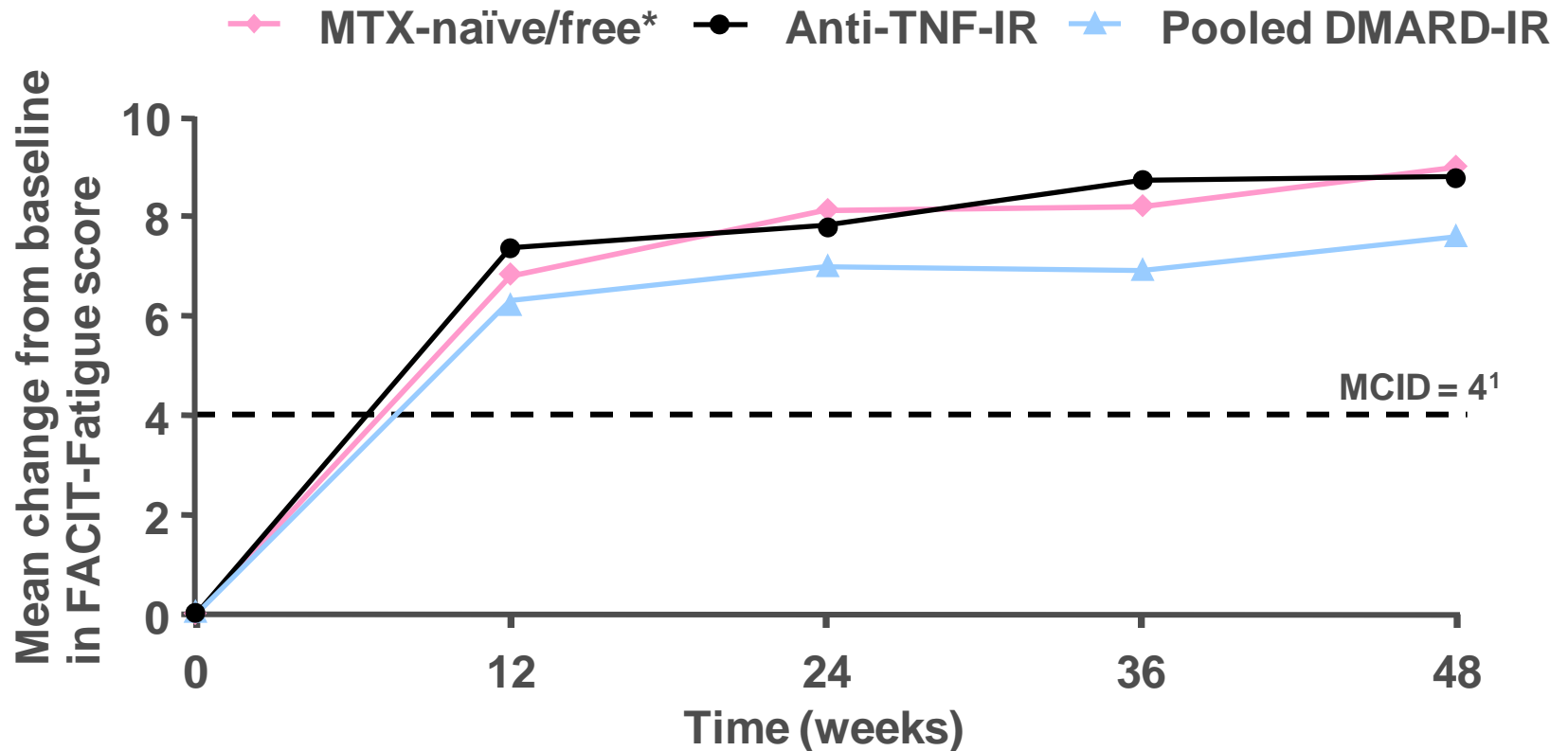


* MTX-naïve or MTX-free for 6 months prior to randomisation.
Numbers within the bars are the total numbers of patients who reached the time point and had valid assessments.

¹Jones G, *et al.* EULAR 16–19 June, 2010; Poster FRI0213.
²Smolen J, *et al.* EULAR 16–19 June, 2010; Poster SAT0165.

Amélioration de la fatigue

FACIT-Fatigue (completer analysis)



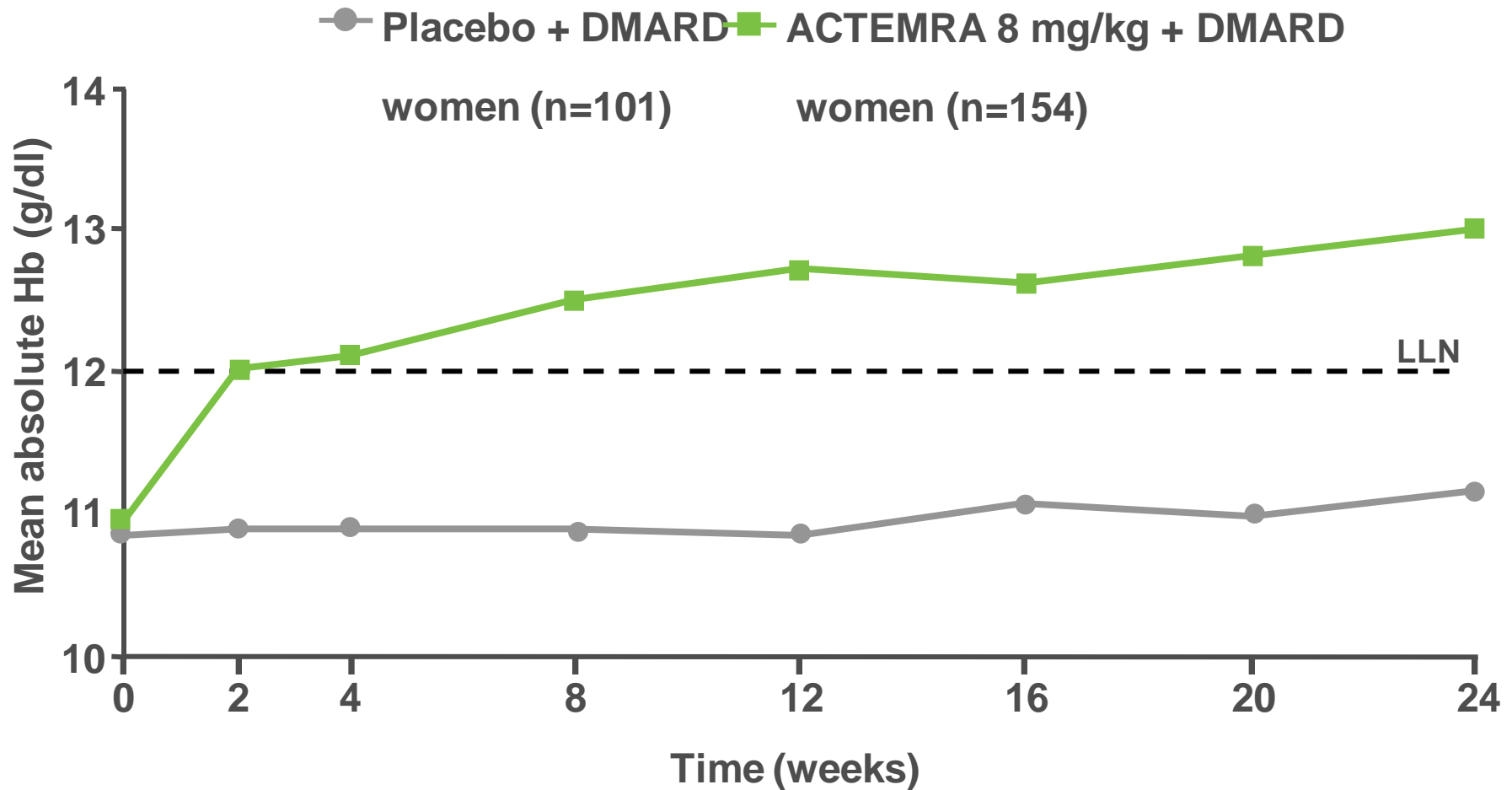
AMBITION n =	-	410	335	249	165
RADIATE n =	-	362	346	287	210
OPTION + TOWARD n =	-	1,397	1,312	1,176	963

* MTX-naïve or MTX-free for 6 months prior to randomisation.

F. Hoffmann-La Roche. Data on file. (Long-term extension).

¹Cella D, *et al. J Rheumatol* 2005; **32**:811–819.

Normalisation de l'hémoglobine chez les patients anémiques (ITT)



LLN = lower limit of normal.

Smolen J, *et al.* EULAR 11–14 June, 2008; Poster THU0168 (pooled data OPTION, TOWARD).

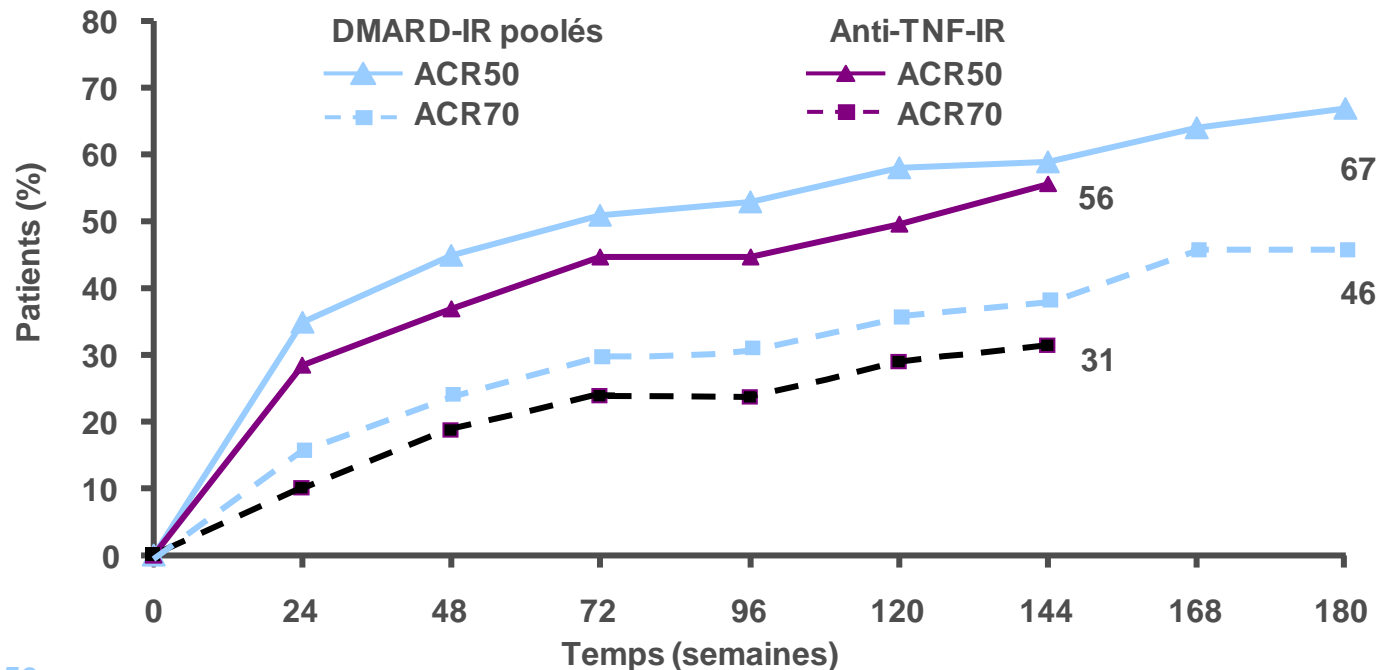
Sur le long terme...

Effacité à long terme de tocilizumab chez les patients DMARD IR ou TNF IR

Résultats à 3,5 ans des études d'extension

J Smolen, J Gomez-Reino, E Vernon, A Rubbert-Roth, P Emery

Effacité de TCZ + MTX à long terme (3,5 ans) chez les patients issus des prolongations long terme (date de cutoff = 6/2/2009) des études OPTION, RADIATE, TOWARD et LITHE : 3368 patients analysés en deux groupes : DMARD IR et TNF IR



	n=	0	24	48	72	96	120	144	168	180
ACR50	n=	n/a	929	1085	1156	1157	1050	738	387	242
ACR70	n=	n/a	423	581	687	683	650	478	275	168
ACR50	n=	n/a	115	131	143	131	125	80	n/a	n/a
ACR70	n=	n/a	41	66	76	69	73	45	n/a	n/a

Tolérance au long cours: étude Stream

- ▶ Étude de l'efficacité et de la tolérance du tocilizumab en monothérapie au Japon
- ▶ Phase d'extension d'un RCT tocilizumab en monothérapie chez des patients PR en échec à ≥ 1 DMARD
- ▶ 143 patients



Caractéristiques à l'inclusion

	N = 143
Âge	54,3 (11,1)
Femmes / hommes	109 / 34
Durée de la maladie (années)	9,9 (8,4)
N d'échecs DMARDs (moy.)	4,5 (1 – 11)
NAD	20,3 (10,3)
NAG	14,5 (9,7)
VS	68,7 (29,9)
CRP (mg/dl)	4,7 (3,3)
DAS28	6,7 (1,0)



Caractéristiques des patients

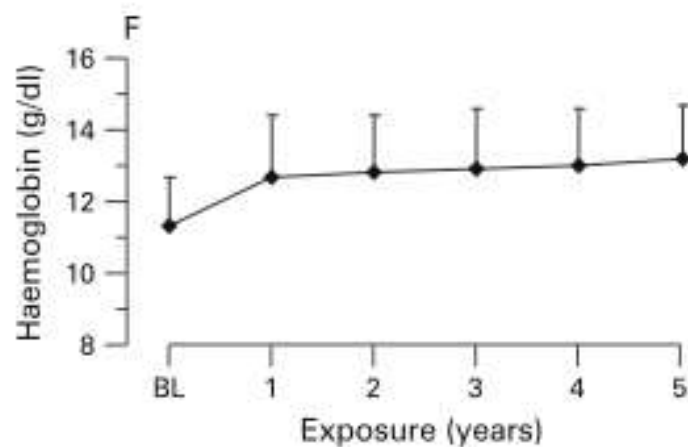
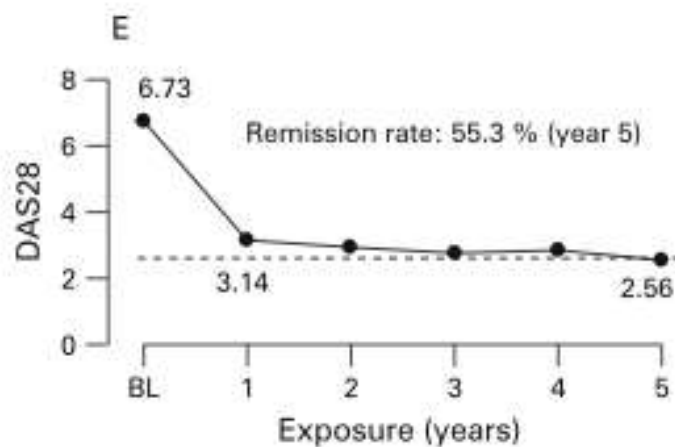
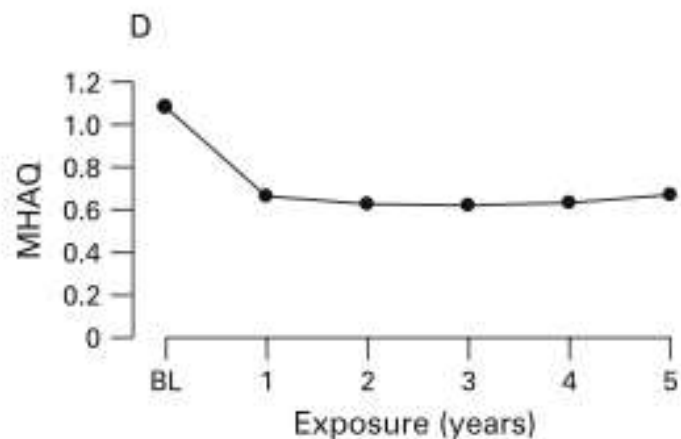
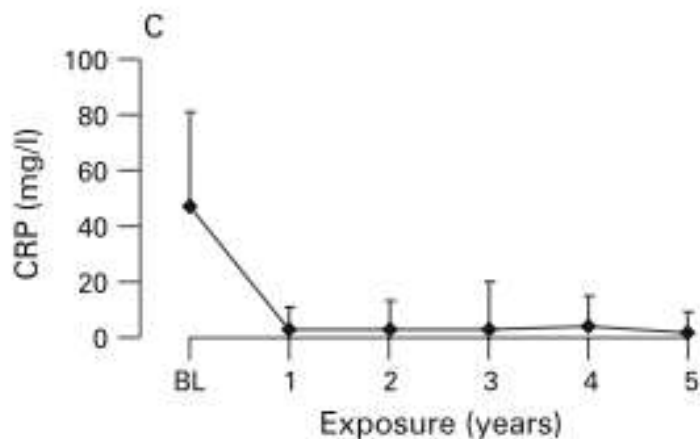
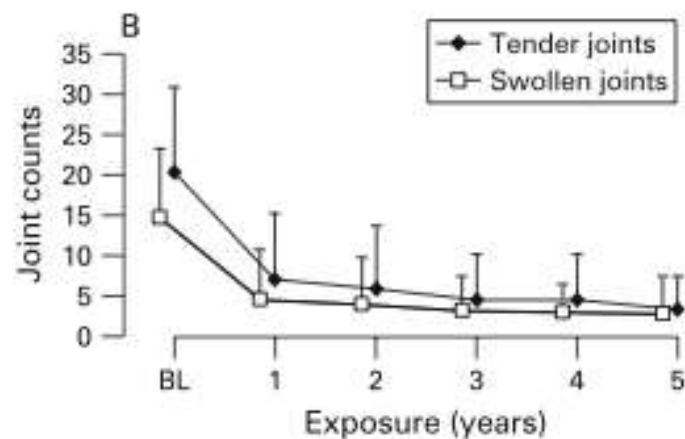
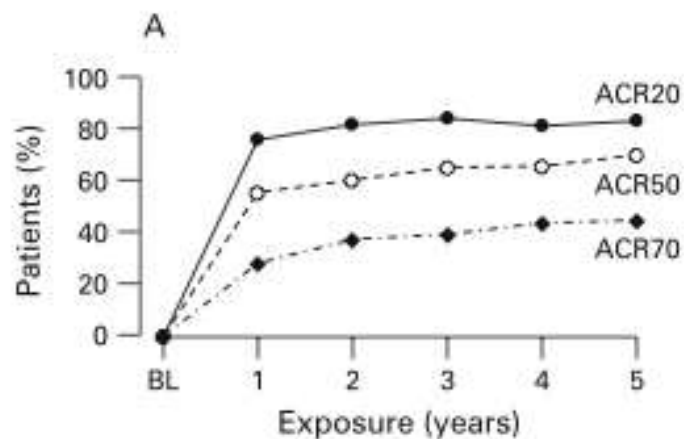
- ▶ 108 patients (76%) compléteurs à 3 ans
- ▶ 94 (66%) compléteurs à 5 ans
- ▶ 32 (22%) d'arrêt pour effet II
- ▶ 1 (0,7%) d'arrêt pour insuffisance de réponse
- ▶ 14 arrêts pour raisons diverses



Effcacité

- ▶ Maintien tout au long de l'étude des taux de réponse ACR obtenus durant la première année
- ▶ À 5 ans :
 - ▶ ACR 20 : 79 (84.0%)
 - ▶ ACR 50 : 65 (69.1%)
 - ▶ ACR 70 : 41 (43.6%)
 - ▶ Rémission DAS28 : 52 (55.3%)
 - ▶ Diminution de la corticothérapie : 78/88 (88,6%)
 - ▶ Arrêt des corticoïdes : 28/88 (31.8%)

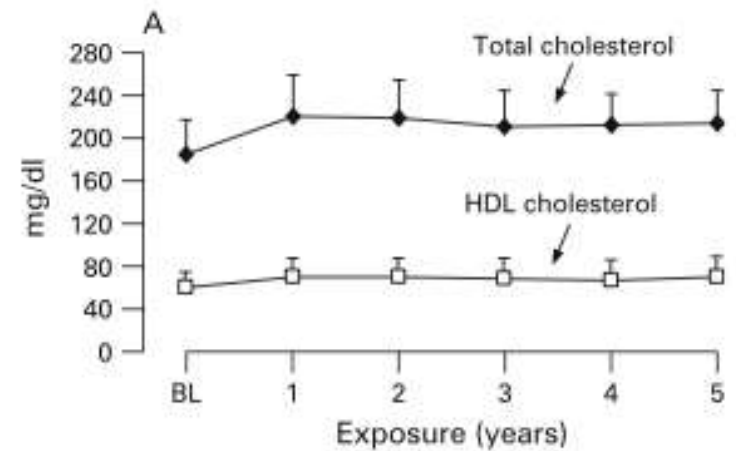




Effets secondaires >1%	N (%)
Tous	77 (53,8)
Chirurgie articulaire	20 (14)
pneumonie	9 (6,3)
Infection herpétique	7 (4,9)
Rupture tendineuse	5 (3,5)
Fracture humérale	4 (2,8)
Fracture du col fémoral	3 (2,1)
Arthrose rachidienne	3 (2,1)
Luxation articulaire	2 (1,4)
rachialgie	2 (1,4)
Sténose canal lombaire	2 (1,4)
Bronchite aiguë	2 (1,4)
pyélonéphrite	2 (1,4)
Accident vasculaire cérébral	2 (1,4)
cataracte	2 (1,4)
pneumothorax	2 (1,4)
Perturbations fonctions hépatiques	2 (1,4)

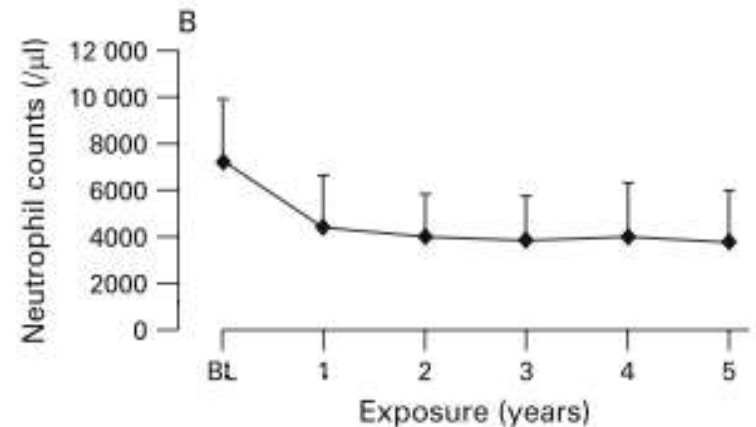
▶ Cholestérol :

- ▶ 112 patients hyperCT
- ▶ 15 hyperCT à l'inclusion
- ▶ 39 traités par statines
- ▶ 1 IDM chez 1 patient diabétique



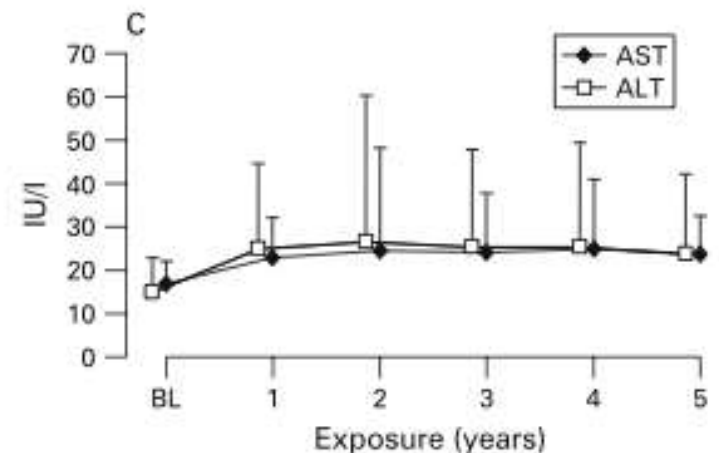
▶ Neutropénies :

- ▶ entre 500 et 1000 chez 17 patients
- ▶ < 500 chez 9 patients



▶ Élévation des transaminases :

- ▶ ASAT : 9 patients
- ▶ ALAT : 14 patients
- ▶ Élévations modérées et transitoires
- ▶ Correction spontanée



Dans la vraie vie...

Tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to DMARDs and/or TNF inhibitor therapy: ACT-SURE preliminary results

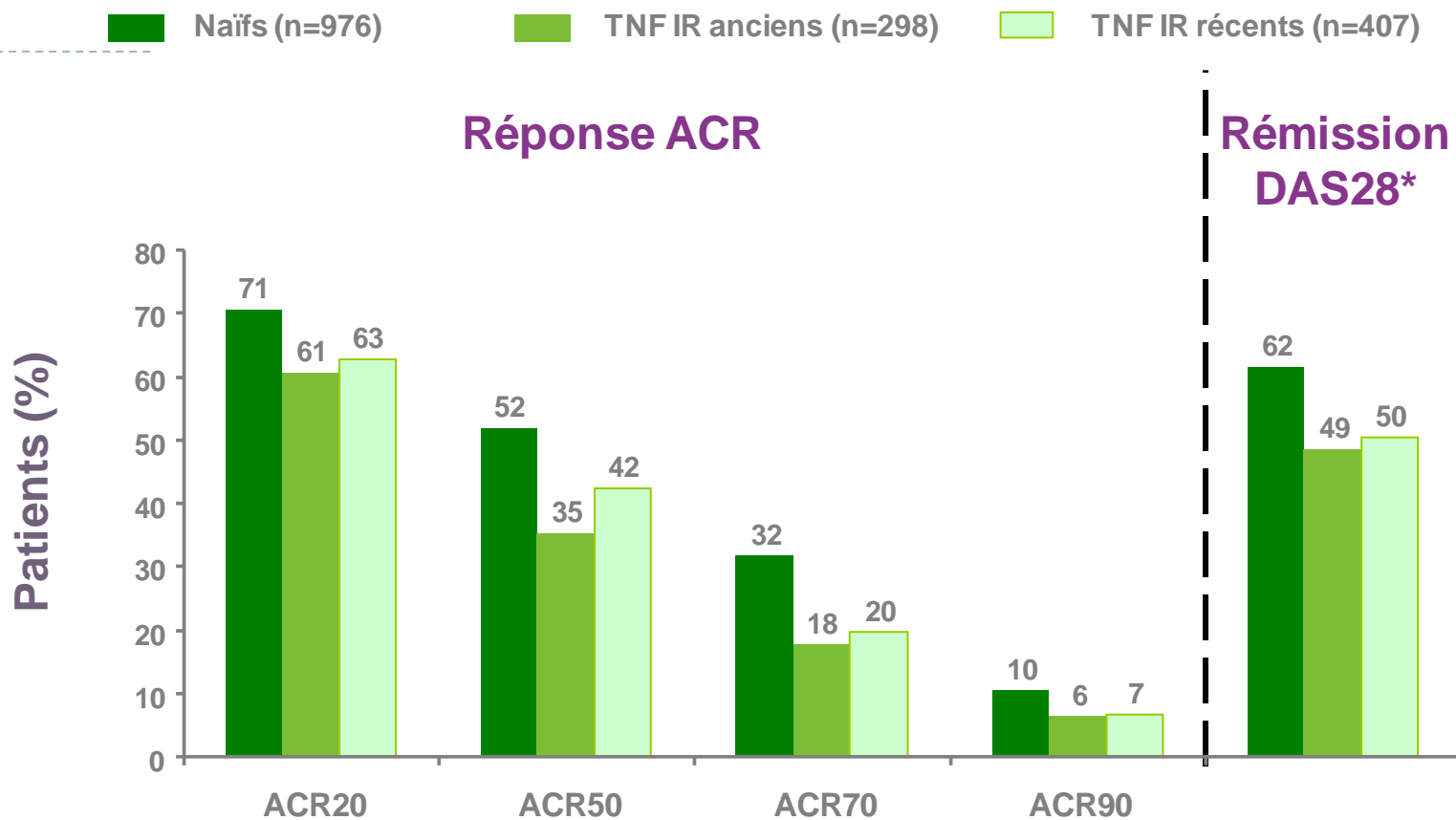
V Bykerk, A Ostor, J Álvaro-Gracia, K Pavelka, C Bernasconi, A Stancati, J Sibia and The ACT-SURE Study Group

- ACT SURE : étude phase IIIb, en ouvert, 1 seul groupe de traitement = TCZ 8 mg/kg en association avec DMARD ou monothérapie, PR active DMARD IR ou TNF IR (pas de washout requis)
- Confirmer tolérance et efficacité de TCZ dans des conditions proches de la vraie vie
- Résultats intermédiaires : analyse par groupes de pts : naïfs d'anti-TNF , TNF IR avec utilisation d'anti TNF < 2 mois/inclusion = TNF IR récents, ou > 2 mois / inclusion = TNF IR anciens.

Population de l'étude (ITT) : caractéristiques à l'inclusion

	Population totale	Naïfs d'anti TNF	TNF IR anciens	TNF IR récents
N	1681	976	298	407
Age moyen (ans)	54			
% femmes	81%			
Durée moyenne PR (ans)		8.2	11.2	11.7
DAS 28 à l'inclusion	Entre 5.9 et 6.2			
Traitement de fond associé (%)	86%			

Principaux résultats cliniques d'ACT-SURE à 24 semaines



Plus de 25% de patients ont atteint la rémission DAS 28 dès la 8^{ème} semaine de traitement quel que soit le groupe d'analyse. A noter qu'à 6 mois, l'efficacité n'avait pas encore atteint son plateau.

* DAS28 <2.6

Tolérance ACT SURE

V Bykerk, A Ostor, J Álvaro-Gracia, K Pavelka, C Bernasconi, A Stancati, J Sibia and The ACT-SURE Study Group

	Naïfs (n=976)	TNF IR anciens (n=298)	TNF IR récents (n=407)	Population totale (n=1,681)
PA* totales	452.1	132.4	183.3	767.7
EI**/100 PA	551.1	654.4	652.6	593.1
EIG**/100 PA	18.6	28.7	18.0	20.2
Infections graves/100 PA	4.2	7.6	6.0	5.2
Réactions à la perfusion***, % (n)	6.8 (66)	7.4 (22)	6.1 (25)	6.7 (113)
Augmentation d'ALAT >3LSN/inclusion, % (n)	2.4 (23)	3.0 (9)	0.7 (3)	2.1 (35)

*Patient années, * EI = effet indésirable, EIG = effet indésirable grave, *** réaction apparaissant au cours de la perfusion

CONCLUSIONS : Confirmation

- de l'efficacité et de la tolérance de tocilizumab dans des conditions proches de la vraie vie chez les patients TNF IR ou DMARD IR, en monothérapie comme en association au traitement de fond
- des caractéristiques d'apparition de l'efficacité : **efficacité d'apparition rapide et qui augmente avec le temps**
- chez les patients TNF IR : **profil de tolérance identique** qu'il y ait ou non respect de la période de washout entre la fin de l'anti TNF et le début du tocilizumab

**Actemra[®] (tocilizumab)
en pratique**

Tocilizumab : bilan préthérapeutique

Interrogatoire et examen clinique

- **Rechercher les antécédents de :**
 - Infections sévères, chroniques et/ou récidivantes (bactériennes, virales)
 - Tuberculose (contact personnel ou familial)
 - Cancer
 - Diverticulite

- Traitement métabolisé par les enzymes du CYP450

Vaccinations

- Mise à jour des vaccinations à proposer
- Vaccination anti-pneumococcique et antigrippales recommandées

Examens complémentaires

• Systématiques en première intention :

- **Hémogramme**
- **Transaminases**
- **Bilan lipidique** (cholestérol total, C-LDL, C-HDL et triglycérides)
- **Electrophorèse des protéines sériques**

- **Rx Thorax**

- **IDR à la tuberculine 5 UI (Tubertest®) ou test *in vitro* Quantiféron Gold® ou T-Spot-TB®**

- **Sérologies hépatites B et C systématiques**
- **Sérologie VIH avec accord du patient, si sérologie ≥ 5 ans (sauf facteurs de risque)**

- **Respect des règles de bonnes pratiques de dépistage des néoplasies**

- **Dosage pondéral des immunoglobulines si traitement antérieur par rituximab**

Tocilizumab : contre-indications et précautions d'emploi

- ▶ **Contre-indications du tocilizumab :**
 - ▶ Hypersensibilité au tocilizumab ou à l'un de ses excipients
 - ▶ Infections sévères et incontrôlées
- ▶ **Précautions d'emploi :**
 - ▶ Diverticulite
 - ▶ Pathologie hépatique active et insuffisance hépatique
 - ▶ Neutropénie et thrombopénie
 - ▶ Dyslipidémie
 - ▶ Antécédents cardiovasculaires
 - ▶ Maladie démyélinisante
 - ▶ Néoplasie < 5ans, sauf cancer cutané (hors mélanome) avec exérèse complète

Tocilizumab et associations médicamenteuses

- L'expression des isoenzymes hépatiques du CYP 450 est réduite par l'IL6
- Le tocilizumab normalise l'expression de ces isoenzymes
- Interactions médicamenteuses potentielles

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, tétrazépam, clorazépate...)	Xanax [®] , Valium [®] , Hypnovel [®] , Lysanxia [®] , Myolastan [®] , Tranxène [®] ...
CYP 3A4	Ciclosporine	Neoral [®] , Sandimmun [®]
	Atorvastatine, simvastatine	Tahor [®] , Zocor [®]
	Inhibiteurs calciques (amlodipine, diltiazem, nifédipine,, isradipine, vérapamil...)	Amlor [®] , Tildiem [®] , Adalate [®] , Flodil [®] , Icaz [®] , Loxen [®] , Baypress [®] , Unicordium [®] , Isoptine [®]

Envisager :

- augmentation de la posologie du traitement associé lors de l'instauration du TCZ
- diminution de celle-ci 1 à 2 semaines après l'arrêt du TCZ.

Tocilizumab : quelle posologie ? Quand l'adapter ?

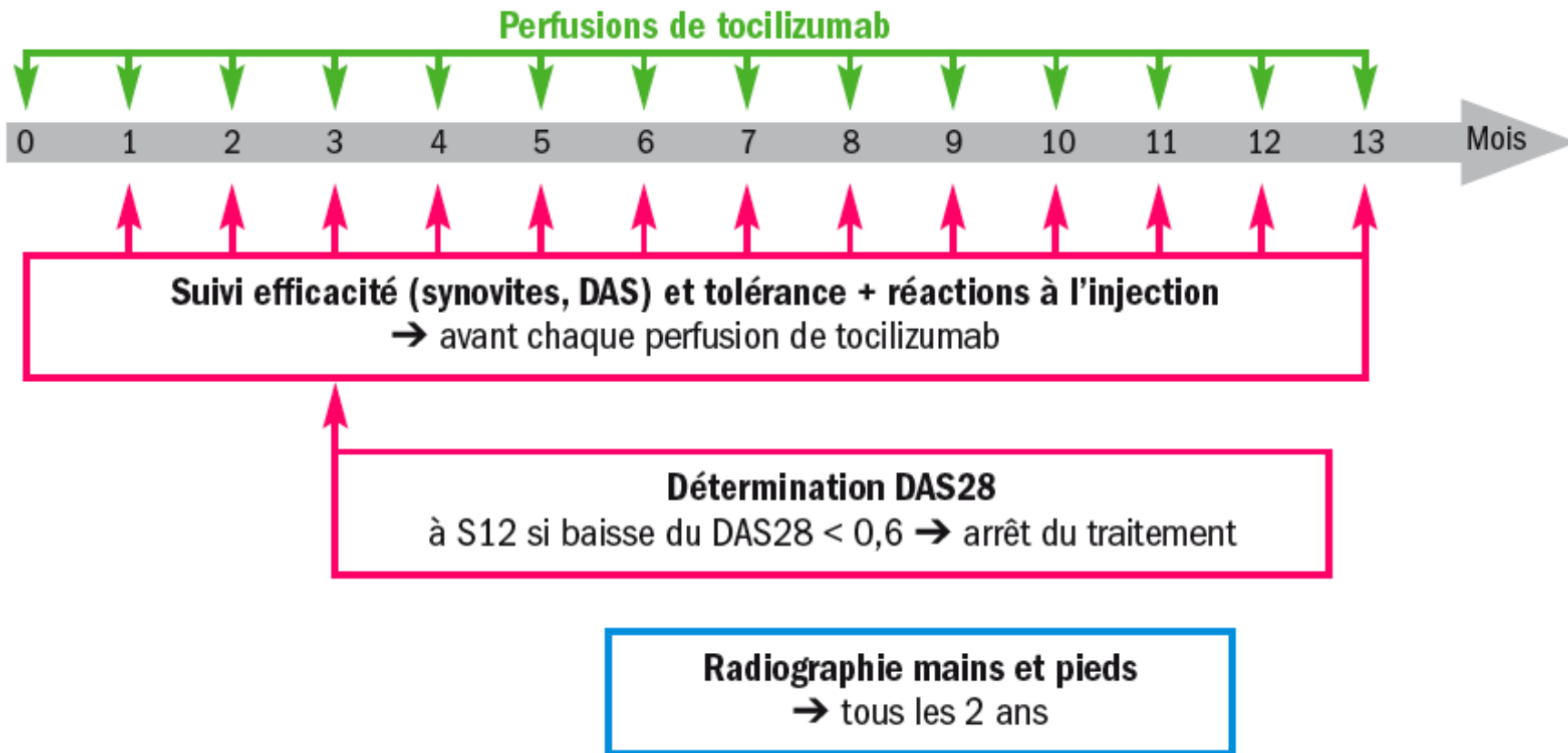
POSOLOGIE

- **Posologie recommandée = 8mg/kg / 4 semaines en perfusion IV**
- Des posologies > 1,2g n'ont pas été évaluées dans les études cliniques

ADAPTATION POSOLOGIQUE

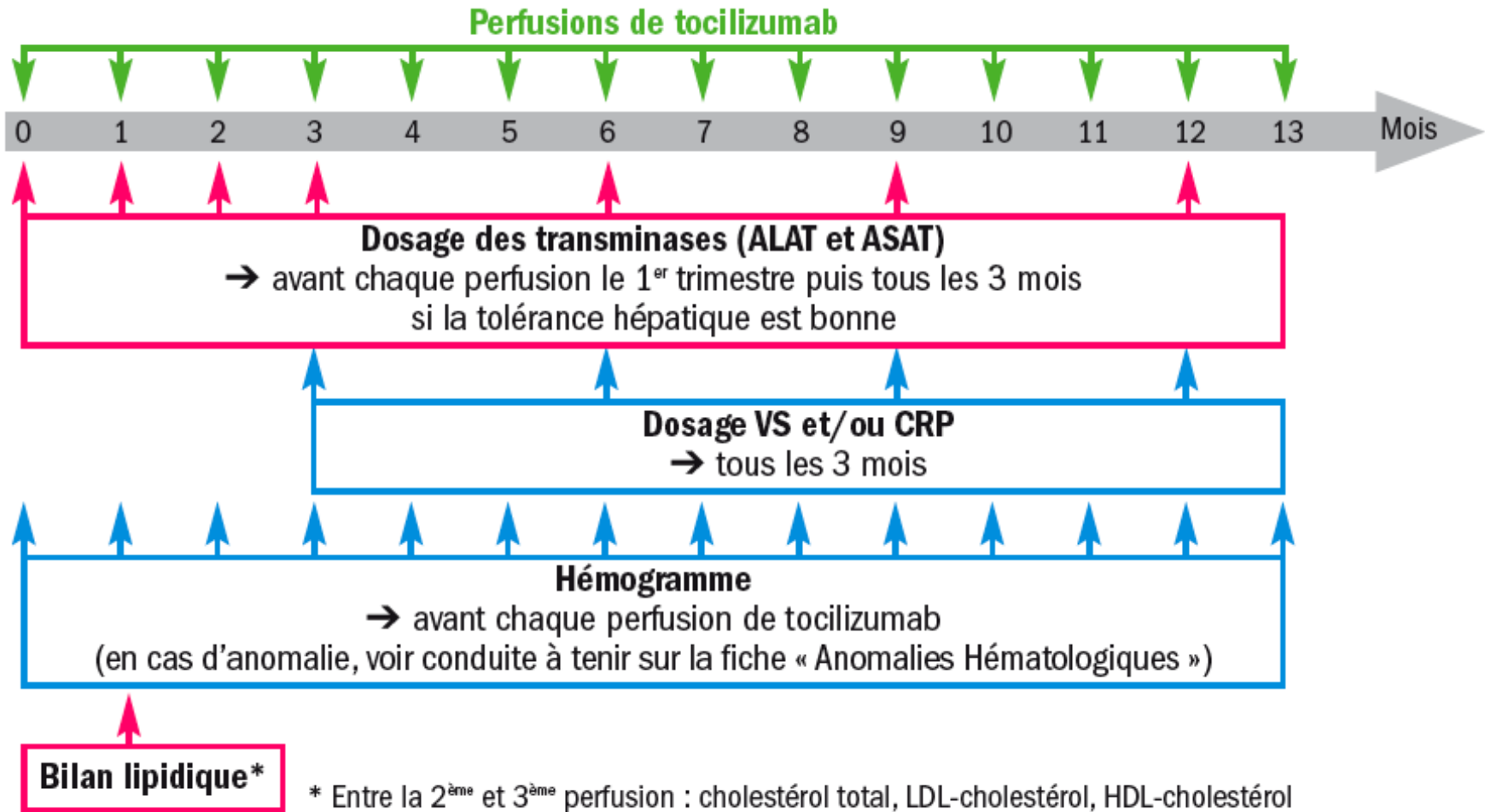
- **Diminution de la posologie à 4mg/kg toutes les 4 semaines si :**
 - Augmentation ASAT /ALAT < x 3 LSN
- **Posologie à 4mg/kg toutes les 4 semaines après :**
 - Neutropénie = 500 à 1000 neutrophiles/mm³ dès que le taux de neutrophiles > 1000/mm³ avant de repasser à 8mg/kg en fonction de l'état clinique du patient
 - Thrombopénie = 50 000 à 100 000 plaquettes/mm³ dès que le taux de plaquettes > 100 000/mm³ avant de repasser à 8mg/kg en fonction de l'état clinique du patient
- **Pas d'adaptation posologique nécessaire :**
 - Chez le patient âgé > 65 ans
 - En cas d'insuffisance rénale (IR) légère (non étudié en cas d'IR modérée à sévère)

Tocilizumab : quel suivi clinique et radiologique ?



- ▶ Contraception => pendant toute la durée du traitement jusqu'à 12 semaines après la dernière administration

Tocilizumab : quel suivi biologique ?



RCP :

- ASAT/ALAT : toutes les 4 à 8 semaines pendant les 6 premiers mois, puis toutes les 12 semaines.
- Paramètres lipidiques : 4 à 8 semaines après le début du traitement.
- Neutrophiles et plaquettes : toutes les 4 à 8 semaines après le début du traitement, puis conformément aux pratiques habituelles.

Quelques situations pratiques



Les infections

► Infections graves

Au cours des études contrôlées :

✓ En association aux DMARD :

- 5,3 événements / 100 patients-années sous TCZ 8 mg + DMARD
- 3,9 événements / 100 patients années sous placebo + DMARD

✓ En monothérapie :

- 3,6 événements / 100 patients-années sous TCZ 8 mg
- 1,5 événements / 100 patients années sous MTX

Dans la population des études contrôlées + études d'extension en ouvert :

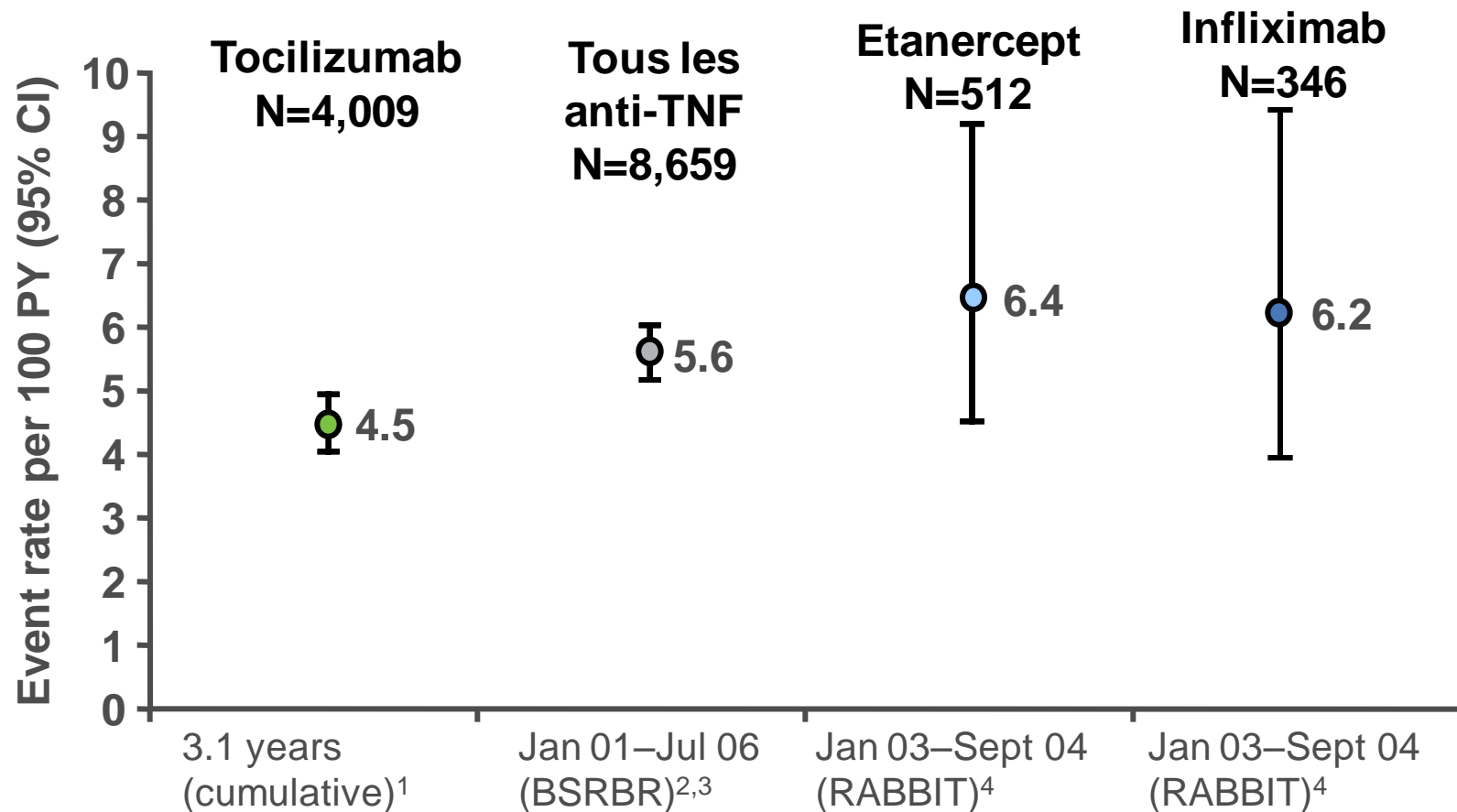
- 3,9 événements / 100 patients années sous TCZ + DMARD

Types : pneumonie, cellulite, zona, gastro-entérite, diverticulite, septicémie, arthrite bactérienne

ATTENTION : la CRP peut rester basse sous tocilizumab y compris en cas d'infection



Comparaisons indirectes sur les taux d'infections sévères avec les anti-TNFs

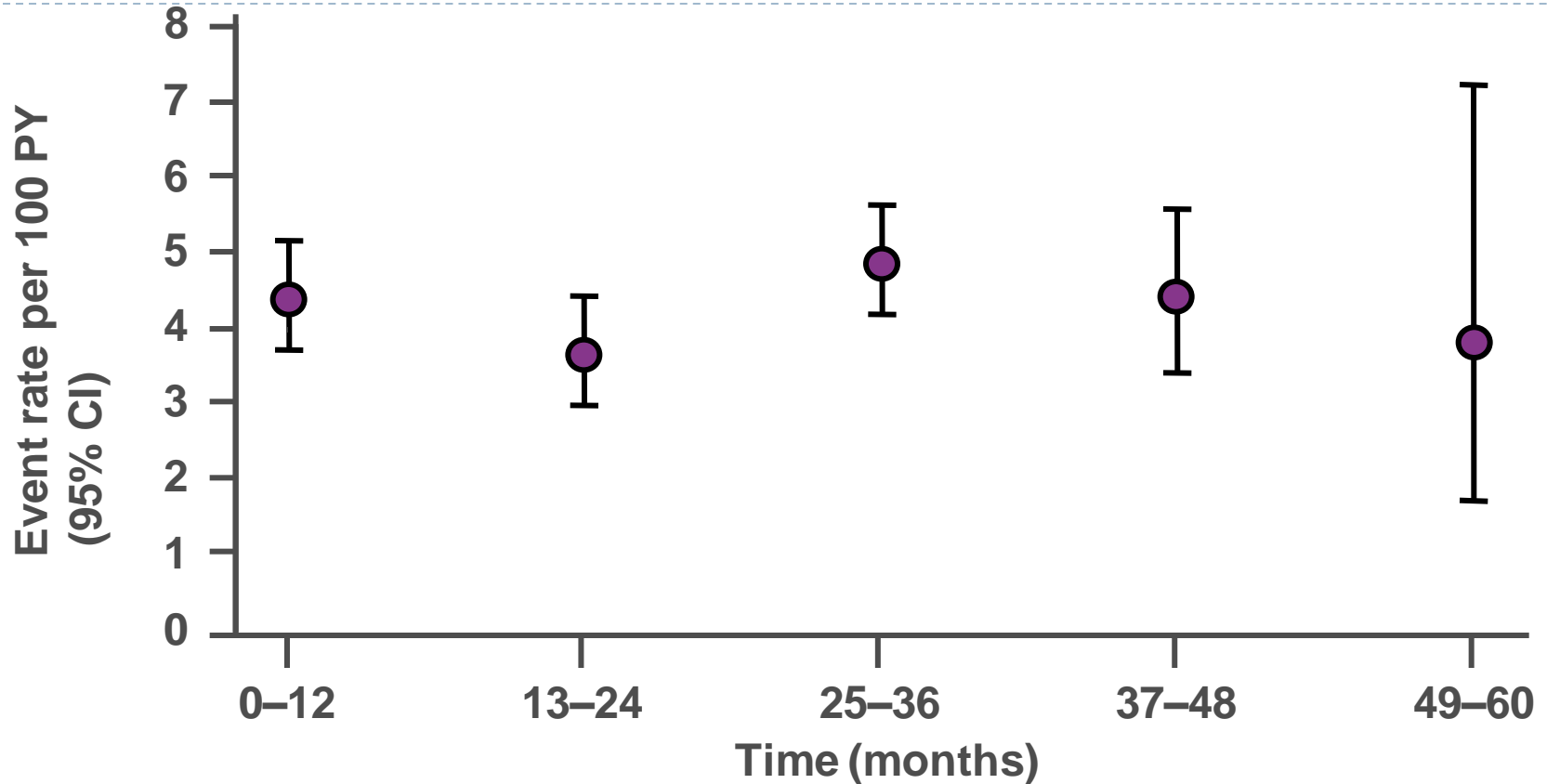


ACTEMRA cumulative vs. RA registry data

* Clinical cut-off date of 28 August 2009 (10,994 PY).
 BSRBR = British Society for Rheumatology Biologics Register; RABBIT = Rheumatoid Arthritis–Observation of Biologic Therapy.

1. van Vollenhoven R, *et al.* EULAR 16–19 June, 2010; Poster SAT0172.
 2. Dixon W, *et al.* *Arthritis Rheum* 2007; **56**:2896–2904.
 3. Silman A, *et al.* *Ann Rheum Dis* 2003; **62** (Suppl. 2):ii28–ii29.
 4. Listing J, *et al.* *Arthritis Rheum* 2005; **52**:3403–3412.

Taux d'infections sévères stable dans le temps



Exposure, PY	3,471	3,019	2,652	1,605	247
SIs, n	160	117	136	74	10
Rate per 100 PY	4.6	3.9	5.1	4.6	4.0

Précautions d'emploi concernant les infections

- Patients atteints d'infections actives : ne pas instaurer un traitement par TCZ
- En cas de survenue d'une infection grave :
 - Interruption du traitement par TCZ
 - Reprise après traitement de l'infection, en respectant 8 jours d'arrêt des antibiotiques ou anti-viraux avant de reprendre le tocilizumab
- Patients présentant des antécédents d'infections chroniques récidivantes ou des pathologies sous-jacentes (diverculite, diabète...) prédisposant aux infections : nécessité de prendre toutes les précautions nécessaires avant l'utilisation de TCZ



Neutropénies

Neutropénies $< 1000 / \text{mm}^3$:

- 3,4% des patients sous TCZ + DMARD
- $< 0,1\%$ patients sous placebo + DMARD

Neutropénies $< 500 / \text{mm}^3$:

- 0,3% des patients sous TCZ + DMARD

Pas de relation entre la survenue des diminutions des neutrophiles et la survenue des infections graves

Les neutropénies de grade ≤ 3 (neutrophiles $\leq 1000/\text{mm}^3$) sont réversibles lors de l'interruption ou l'arrêt du traitement ⁽¹⁾ et surviennent dans 50% des cas lors des 8 premières semaines de traitement ⁽²⁾



Surveillance et conduite à tenir en cas de neutropénies

↪ Les neutrophiles et les plaquettes doivent être contrôlés 4 à 8 semaines après le début du traitement, et par la suite conformément aux pratiques cliniques habituelles

$> 1000 / \text{mm}^3$	Maintenir la dose recommandée
$500 / \text{mm}^3 < < 1000 / \text{mm}^3$	<ul style="list-style-type: none">• Interrompre le traitement par Actemra• Lorsque les neutrophiles sont supérieurs à $1000 \times 10^6/\text{l}$, réinstaurer le traitement à la posologie de 4 mg/kg et l'augmenter à 8 mg/kg, si l'état clinique le permet
$< 500 / \text{mm}^3$	Arrêter le traitement par Actemra



Impact du tocilizumab sur le profil lipidique des patients atteints de PR

Environ **24%** des patients recevant du tocilizumab dans ces études cliniques ont présenté une élévation prolongée du cholestérol total et 15% une élévation prolongée du LDL-cholestérol

Variation moyenne [± écart-type] entre l'inclusion et S24	Etudes en association		Etudes en monothérapie	
	TCZ 8mg/kg + DMARD (n = 1582)	Placebo + DMARD (n = 1170)	TCZ 8mg/kg + placebo (n = 288)	MTX (n = 284)
Cholestérol total (g/l)	0,30 [±0,35]	0,04 [±0,26]	0,37 [±0,40]	0,07 [±0,35]
LDL-cholestérol (g/l)	0,20 [±0,30]	0,02 [±0,22]	0,26 [±0,34]	0,05 [±0,28]
HDL-cholestérol (g/l)	0,05 [±0,12]	0,01 [±0,10]	0,04 [±0,12]	0,03 [±0,11]
Triglycérides (g/l)	0,28 [±0,77]	0,02 [±0,49]	0,39 [±0,90]	-0,04 [±0,46]
Apolipoprotéine A1 (g/l)	0,20 [±0,27]	0,00 [±0,26]	0,20 [±0,30]	0,10 [±0,26]
Apolipoprotéine B (g/l)	0,10 [±0,26]	0,00 [±0,19]	0,20 [±0,28]	0,00 [±0,23]
Lipoprotéine A (mg/l)	-124 [±181]	-1 [±114]	-135 [±172]	-51 [±97]

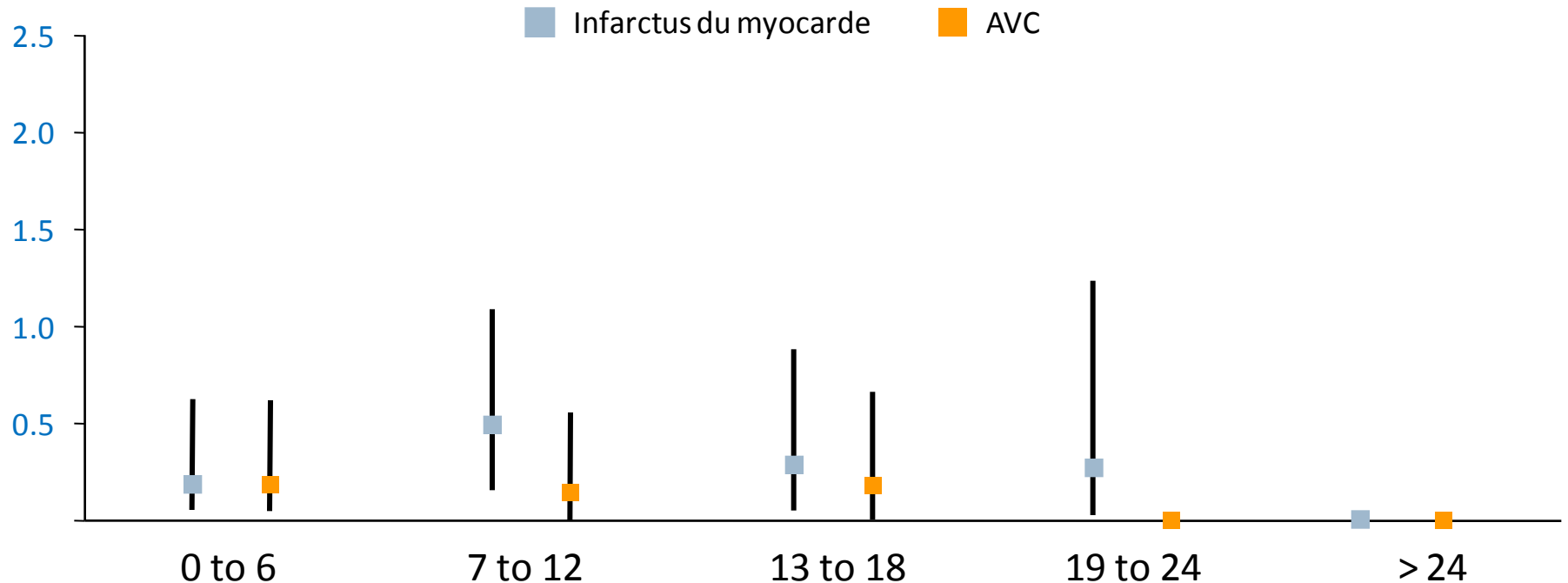
Taux d'IDMet d'AVC chez les patients exposés au TCZ dans les études d'extension

Le taux d'IDM est de 0,35/100 PA

à comparer à : ARAMIS* : 0,47/100 PA, NDBRD* : 0,76/100 PA

Pour 100 patients-année par période de 6 mois

Taux d'évènements



N=2562 patients inclus (94,3% des patients de OPTION, TOWARD, AMBITION et RADIATE)

(1) van Vollenhoven RF et al. ACR 2008; Abs 1670 (et poster actualisé).

* ARAMIS=Arthritis, Rheumatism and Aging Medical Information System, NDBRD=National Data Bank for Rheumatic Diseases

Dyslipidémie et PR

- ▶ Cohorte ESPOIR : étude cas/témoins sur les facteurs de risque CV classiques dans la PR récente
 - ▶ 400 PR sur les critères ACR à 1 an (30-65 ans)
 - ▶ dosage des lipides (cholestérol total, HDL, LDL) à l'inclusion
- ▶ Registre MONICA : évaluation des facteurs de risque CV en France (Toulouse, Strasbourg, Lille)
 - ▶ 1 827 témoins appariés pour l'âge et le sexe

	PR	Témoins	p
Cholestérol total (mmol/l)	2,08 (0,41)	2,28 (0,42)	< 0,0001
LDL-cholestérol (mmol/l)	1,22 (0,34)	1,47 (0,39)	< 0,0001
HDL-cholestérol (mmol/l)	0,60 (0,20)	0,61 (0,18)	0,481

Test de Spearman

- ➡ Les PR récentes non traitées ont un taux de cholestérol total et de LDL-cholestérol plus bas que dans la population générale

Dyslipidémie et PR

- ▶ Étude cas/témoins évaluant le rôle prédictif des composants lipoprotéiques dans la survenue des événements CV (IDM et AVC) dans la PR
- ▶ Cohorte norvégienne (AMORIS) de PR suivies pendant 11,8 ans (extrêmes: 7-17 ans)
 - ▶ 505 PR comparées à 149 938 sujets sans PR
 1. dosage des lipides (cholestérol total, HDL, LDL) et des lipoprotéines
 2. nombre d'événements CV pendant la période de suivi

Malgré des sujets témoins plus jeunes, les taux de cholestérol et le rapport ApoB/ApoA sont plus bas chez les PR

Dyslipidémie et PR

*Cohorte AMORIS : nombre d'événements CV
entre les PR et les témoins*

	Taux d'IDM 1 000 p-a	Taux d'AVC 1 000 p-a	p
Hommes			
PR	12	7,5	< 0,001
Témoins	4,7	2,61	
Femmes			
PR	8	6,7	< 0,001
Témoins	2,1	2,17	

Modèle de Cox ajusté pour l'âge au début de la PR, le diabète, l'HTA

- ➔ Les PR développent 3 fois plus de complications CV malgré un profil lipidique et des rapports ApoB/ApoA plus bas
- ➔ Le risque CV observé dans la PR serait indépendant du profil lipidique

Dyslipidémie et PR

- ▶ Étude de cohorte ETRA évaluant l'effet de l'éтанercept sur le profil lipidique
 - ▶ 292 PR actives (DAS28 > 3,2) incluses entre 2004 et 2008
 - ▶ évaluation clinique et biologique, tous les 3 mois
 - ▶ profil lipidique réalisé à l'inclusion (n = 266), à 4 mois (n = 264) et à 1 an (n = 182)

Évolution du profil lipidique sous étanercept

	Inclusion	4 mois	p	1 an	p
DAS28	5,2 (± 1,3)	3,5 (± 1,5)	< 0,001	3,07 (± 1,3)	< 0,001
CRP	8 (3-21)	3 (1-8)	< 0,001	3 (1-7)	< 0,001
Cholestérol total (mmol/l)	5,12 (± 1,0)	5,26 (± 1,1)	0,003	5,22 (± 1,0)	0,03
LDL-cholestérol (mmol/l)	3,04 (± 0,9)	3,12 (± 0,9)	0,05	3,1 (± 0,9)	0,47
HDL-cholestérol (mmol/l)	1,45 (± 0,5)	1,47 (± 0,4)	0,72	1,44 (± 0,4)	0,8
ApoB/ApoA-1	0,57 (± 0,2)	0,55 (± 0,2)	0,002	0,57 (± 0,2)	0,064

- ➡ **L'éтанercept augmente transitoirement les taux de lipides et d'ApoA-1 alors que l'activité de la PR diminue**

Influence des traitements sur le risque de mortalité

- ▶ NDB
- ▶ 63811 patient-années de suivi
- ▶ 19580 patients PR
- ▶ 1129 décès

Traitement	N	HR	IC 95%
Ni MTX ni Anti-TNF	35309	1	
Prednisone		1.60	1.42- 1.81
Etanercept sans MTX	6649	0.62	0.46- 0.84
Infliximab sans MTX	9407	0.95	0.70- 1.29
MTX sans Anti-TNF	34638	0.82	0.72- 0.94
MTX + Etanercept	5767	0.59	0.41- 0.84
MTX + Infliximab	21397	0.69	0.55- 0.87

Bénéfice des anti-TNF essentiellement lié à la réduction de la mortalité cardiovasculaire

Synthèse

- ▶ Diminution des taux de cholestérol et LDL-cholestérol dans les PR « actives »
 - ▶ Augmentation des taux de lipides sous anti-TNF et sous TCZ
 - ▶ Dissociation des taux de lipides et du risque cardiovasculaire dans la PR :
 - ▶ Augmentation du risque CV dans la PR active
 - ▶ Diminution du risque CV sous anti-TNF
 - ▶ Absence d'augmentation du risque CV dans les essais cliniques sous TCZ
- => Surveillance de la lipidémie et traitement d'une éventuelle dyslipidémie**
-



Élévation des transaminases

Augmentations transitoires des ALAT et ASAT ≥ 3 LSN au cours des études contrôlées :

Monothérapie :

- 2,1% des patients sous TCZ 8 mg,
- 4,9% des patients sous MTX

En association aux DMARD :

- 6,5% des patients sous TCZ 8 mg + DMARD,
- 1,5% des patients sous placebo + DMARD

- ✓ *Ces augmentations n'ont pas été associées à une élévation cliniquement significative de la bilirubine conjuguée*
 - ✓ *Pas de corrélation à des signes cliniques d'hépatite ou d'insuffisance hépatique*
-



Précautions d'emploi en cas d'élévation des transaminases

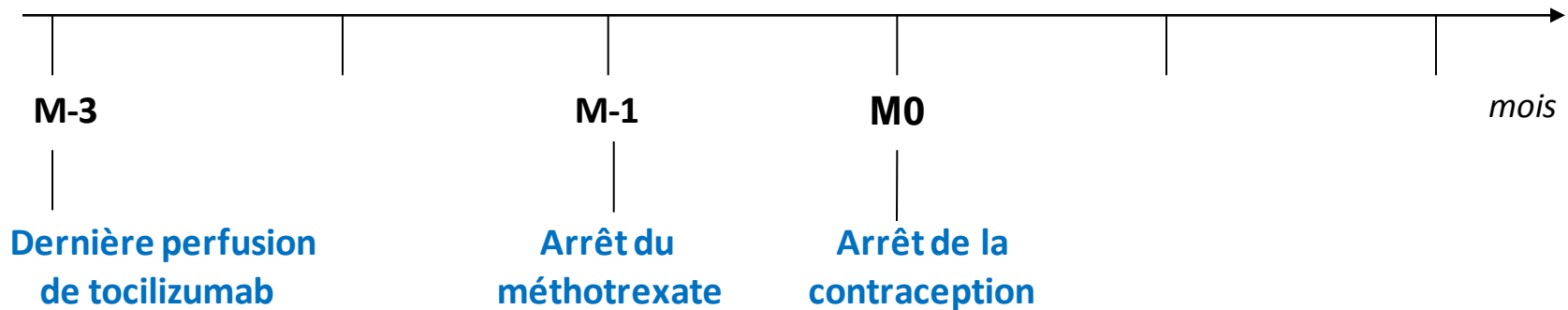
<p>> 1 à 3 x la limite supérieure de la normale (LSN)</p>	<ul style="list-style-type: none">• Modifier la dose du MTX associé, si approprié• Si augmentations persistantes dans cet intervalle, réduire la posologie de Actemra à 4 mg/kg ou interrompre Actemra jusqu'à la normalisation des ALAT ou ASAT• Réinstaurer le traitement à la posologie de 4 mg/kg ou 8 mg/kg, en fonction de l'état clinique
<p>> 3 à 5 x LSN (confirmée par des dosages répétés)</p>	<ul style="list-style-type: none">• Interrompre le traitement par Actemra jusqu'à ce que les transaminases soient < à 3 x LSN• Lorsque les transaminases atteignent des valeurs < 3 x LSN, réinstaurer le traitement par Actemra à la posologie de 4 mg/kg ou 8 mg/kg• En cas d'augmentations persistantes > 3 x LSN, arrêter le traitement par Actemra
<p>> 5 x LSN</p>	<p>Arrêter le traitement par Actemra</p>



Tocilizumab et grossesse

► Conduite à tenir en cas de désir de grossesse (1)

► Pour la femme :



RCP : Grossesse et allaitement (2)

Grossesse

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après son arrêt.

Actemra ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue.

Allaitement

Une décision concernant la poursuite ou l'interruption de l'allaitement ou la poursuite ou l'interruption du traitement par Actemra doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et de l'intérêt de Actemra pour la mère.

(1) Pham T et al. Rev Rhum 2009. 62(Hors-série n °2)..

Pour en savoir plus



section
spécialisée
de la SFR



Le CRI

La Recherche

Formation

Contact

Inscription

La Recherche

► **Etudes interactives du CRI**

- [Etudes en cours](#)
- [Etudes archivées](#)

► **Projets du CRI**

- [Projets en cours](#)
- [Projets archivés](#)
- [Groupes de travail](#)

► **Les Fiches Pratiques du CRI**

- [Fiches Pratiques du CRI](#)
- [Recommandations SFR/CRI sur l'utilisation des anti-TNF](#)

► **Communications du CRI**

- [Communications orales](#)
- [Communications écrites](#)

Les Fiches Pratiques du CRI

Fiches pratiques du CRI **Prise en charge pratique des patients sous tocilizumab**

A chaque nouvelle biothérapie sa série de fiches pratiques rédigées et validées par un comité d'experts sous l'égide du CRI (Club Rhumatismes et Inflammation) !

Ces nouvelles fiches sont consacrées au tocilizumab (RoActemra®), premier représentant de la classe des inhibiteurs de l'interleukine-6. Ce traitement est indiqué en association au méthotrexate pour le traitement de la Polyarthrite Rhumatoïde (PR) chez les patients adultes qui ont présenté soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) ou anti-TNF. Chez ces patients, le tocilizumab peut également être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX, ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée.

Une fois encore, avec une équipe à nouveau élargie, nous avons tenté d'être aussi concrets que possible, en répondant aux questions posées en pratique quotidienne avant, pendant et après le traitement. Pour donner plus de légitimité à nos fiches, nous nous sommes entourés d'endocrinologues et d'hépatologues extrêmement compétents. Ce travail est le fruit d'échanges passionnants dont nous souhaitons vous faire profiter.

Mode d'administration

▶ Actemra 20 mg/ml

3 flacons :

- 400 mg
- 200 mg
- 80 mg



▶ à diluer dans du Na Cl pour un volume final de 100 ml



Mode d'administration

- ▶ Débit à 10 ml/heure pendant 15 minutes puis 130 ml/heure pendant 45 minutes
- ▶ Rinçure de 20 ml de NaCl
- ▶ Garder en surveillance pendant 30 minutes
- ▶ Perfusion mensuelle



La place du tocilizumab dans la prise en charge de la PR

Indications au Maroc

ACTEMRA, en association au méthotrexate (MTX), est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui ont présenté soit une réponse inadéquate, soit une intolérance :

- ▶ à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs IR)
- ▶ à un précédent traitement par un ou plusieurs antagonistes du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF IR)

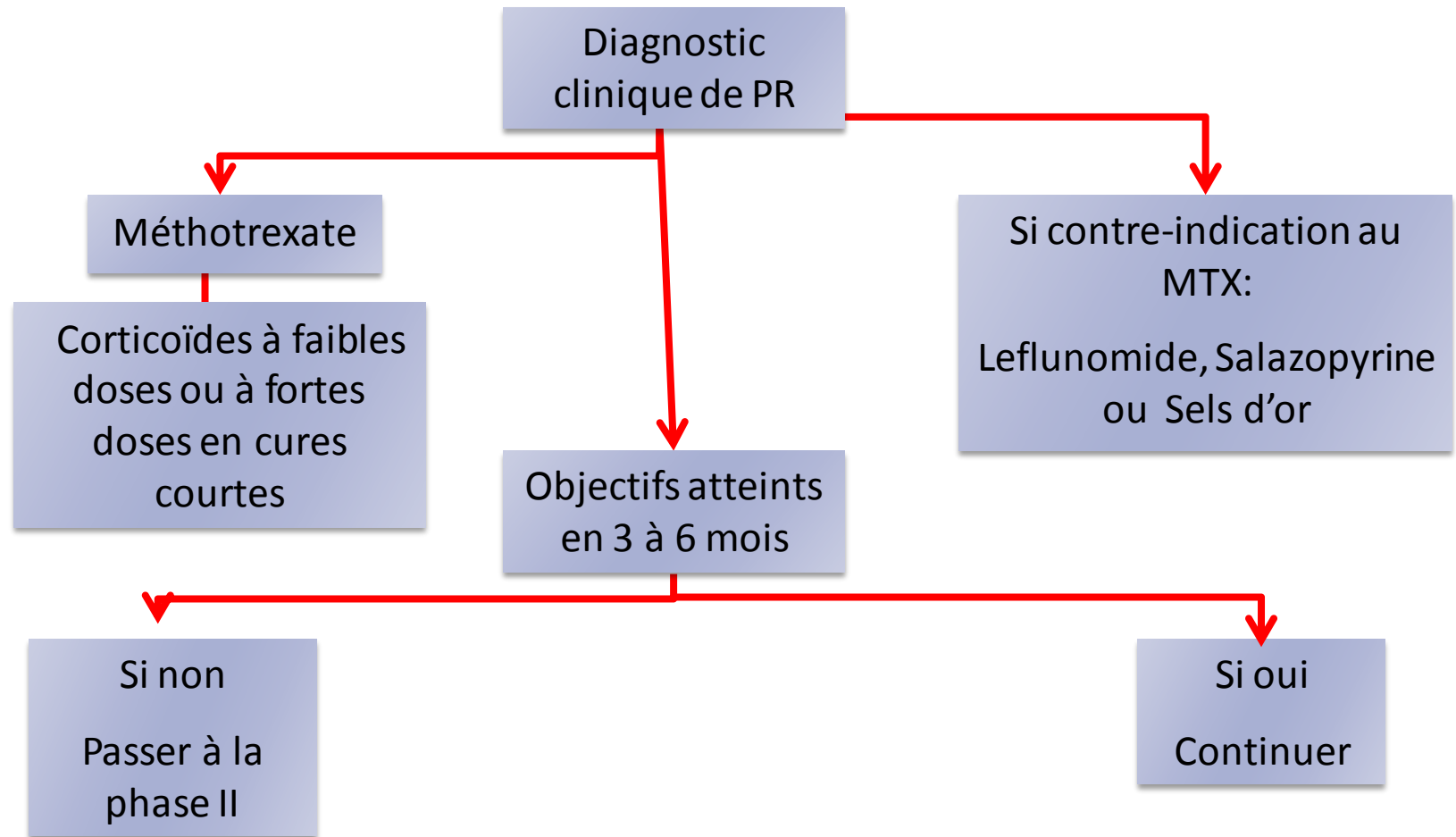
Chez ces patients, Actemra peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX, ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée.

Les recommandations pour les biothérapies et PR (SMR 2010)

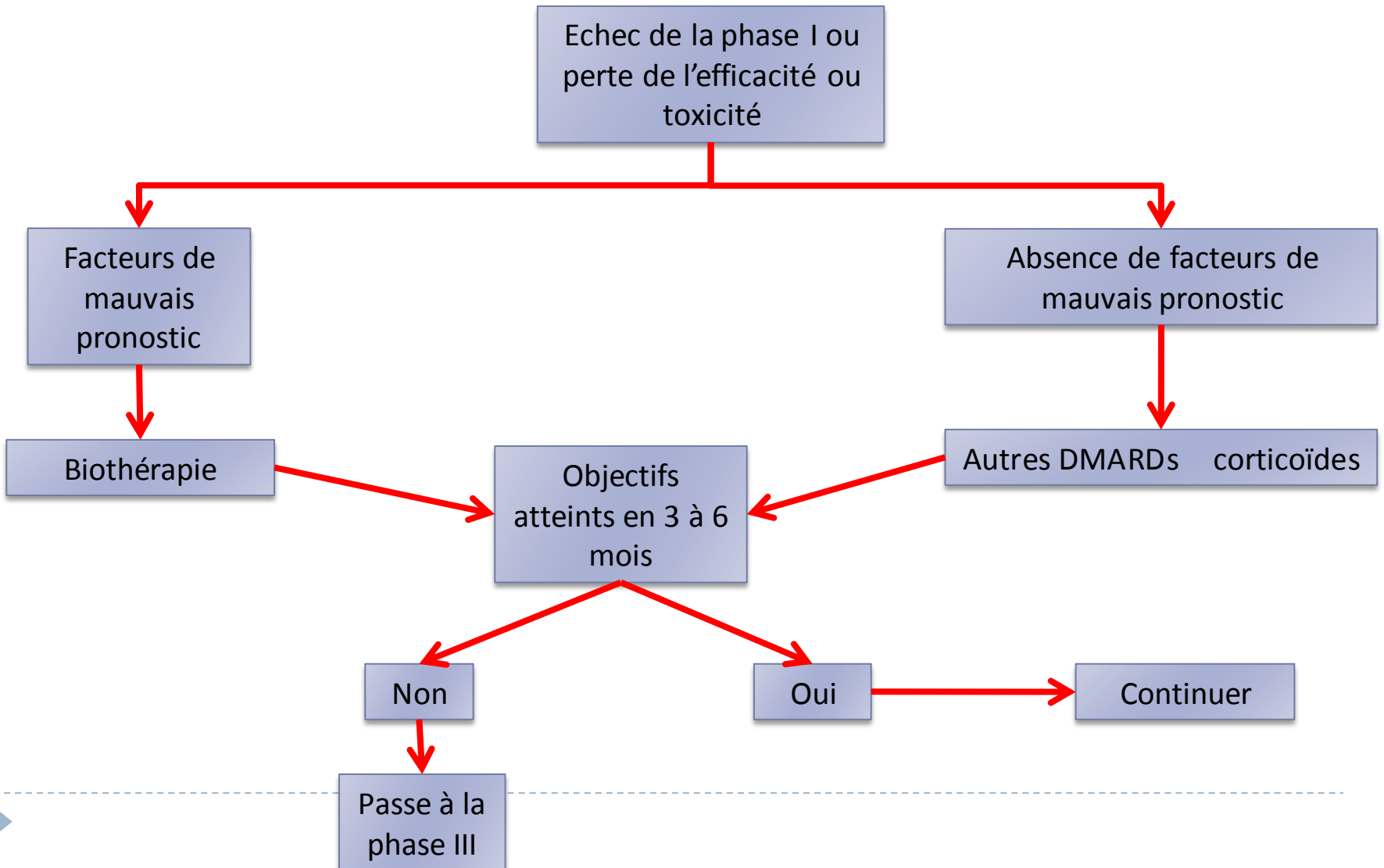
1. PR certaine (critères ACR87 ou ACR/EULAR2010)
2. PR active (1 mois)
 - ▶ **Sévérité symptomatique**
 - ▶ DAS>5.28 ou DAS>3.28 avec corticodépendance
 - ▶ Signes objectifs d'inflammation cliniques (synovites) ou biologiques (VS, CRP)
 - ▶ **Sévérité structurale** (apparition ou aggravation de lésions Rx)
3. PR résistant aux traitements classiques dont le MTX (pendant au moins 3 mois à doses optimales)



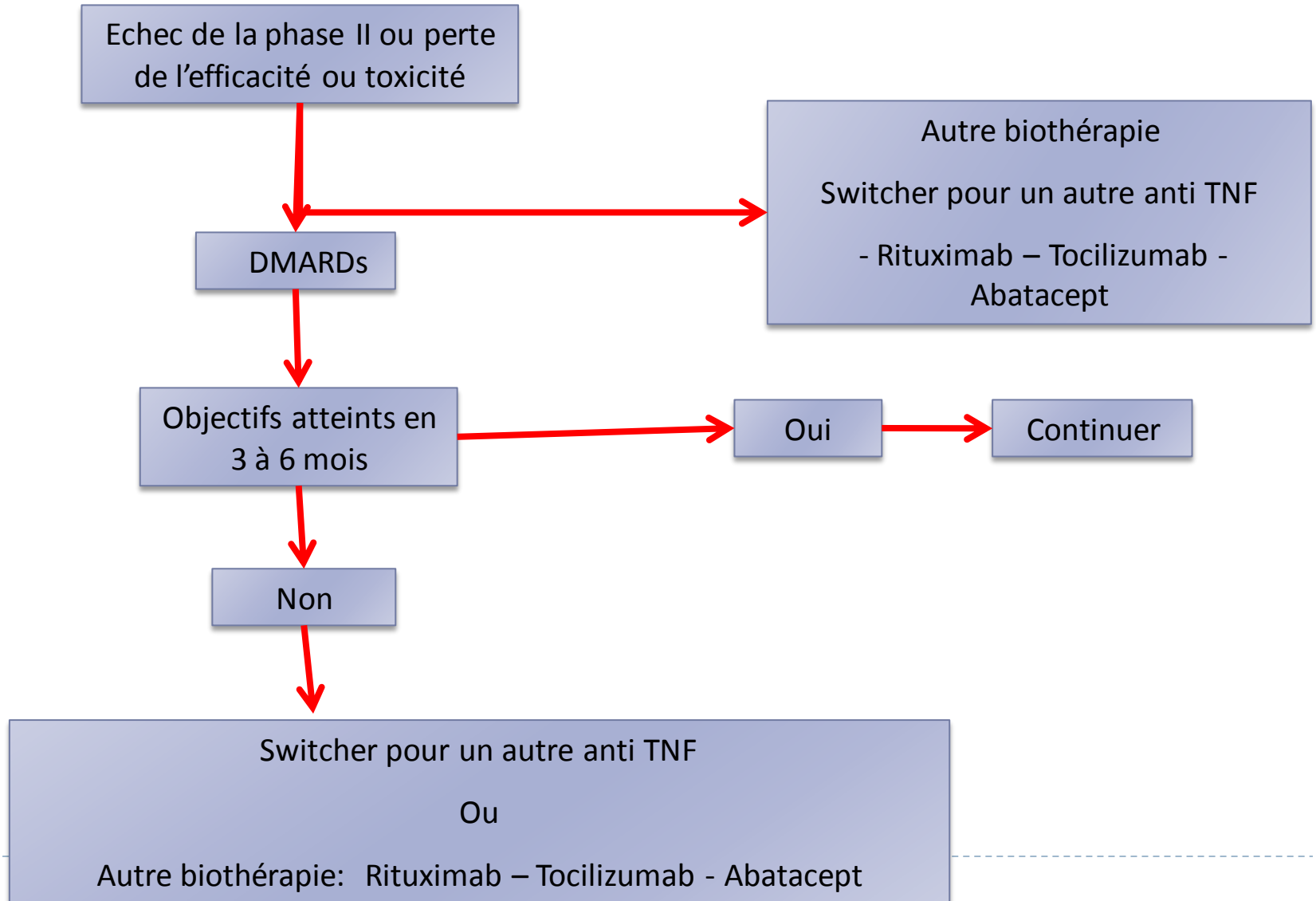
Phase I



Phase II



Phase III



Conclusion

- ▶ TCZ: nouvelle classe de biothérapies dans la PR
- ▶ Un traitement majeur dans les PR sévères et actives
- ▶ Les avantages du TCZ :
 - ▶ La rapidité d'action (visible dès la 2^{ème} semaine)
 - ▶ La puissance d'action (taux de patients en rémission en augmentation sur le temps)
 - ▶ Inhibition importante de la progression structurale
 - ▶ Effets systémiques bénéfiques
 - ▶ La tolérance satisfaisante

