Recommandations pour le traitement de fond contre le récepteur de l'IL-6 par Tocilizumab (Actemra®), Sarilumab (Kevzara®), Siltuximab (Sylvant®)

REMARQUE PRÉALABLE :

Les patients atteints d'une maladie rhumatismale inflammatoire chronique qui ont besoin d'un traitement de fond devraient voir au moins une fois par an un rhumatologue pour un avis.
L'établissement de l'indication en vue du choix de l'agent thérapeutique à utiliser pour le traitement de fond, ainsi que toute modification de ce dernier requièrent la consultation d'un spécialiste.

Il est recommandé aux médecins rhumatologues d'inclure les patients dans le registre SCQM AVANT de débuter le traitement à l'Actemra® ou au Kevzara®.

EXAMENS DE CONTRÔLE :

Anamnèse / examen clinique :

- Infections, tumeurs, lésions cutanées, tuberculose latente
- Réaction allergique
- Contrôle SCQM avant le début du traitement, contrôle intermédiaire au bout de 3 et 6 mois de traitement, puis contrôles annuels (ainsi que radiographie des mains et des pieds 1 an et 2 ans après le début du traitement)

Analyses de laboratoire / radiographies :

Date **Examen**	**Avant le début du traitement**	**Entre le 1er et le 4e mois de traitement**	**Entre le 4e et le 6e mois de traitement**	**À partir du 7e mois de traitement**
Formule sanguine	+	1 fois par mois	tous les 2 mois	Tous les 3 mois
VS	+		+	Tous les 3 mois
CRP	+	non informatif sous traitement anti-IL-6R		
AST, ALT	+	1 fois par mois	tous les 2 mois	Tous les 3 mois
Cholestérol (HDL, LDL), triglycérides	+	Au bout de 3 mois		Tous les 6 ou 12 mois
Sérologie des hépatites B et C, sérologie HIV	+			
Test de Mantoux ou sérologique IGRA (cf. ci-après)	+			
Radiographie du thorax	+			

© Société Suisse de Rhumatologie (www.rheuma-net.ch)

EFFETS SECONDAIRES ET ATTITUDE :

Effets secondaires	Réduction du traitement	Interruption	Arrêt total
Réactions liées à la perfusion *		+	(+)
Hypertension	+		
Infections **		+	(+)
Neutropénie Thrombopénie		<1 x 10^9/l < 100 x 10^3/ul	<0.5x10^9/l < 50 x 10^3/ul
Hypercholestérolémie ***	(+)		
Exanthème, prurit, urticaire	+	(+)	(+)
Persistance d'un niveau élevé de transaminases	>1 – 3 x norme supérieure	>3 – 5 x norme supérieure	>5 x ou durablement >3x norme supérieure

* Symptômes typiques de réactions liées à la perfusion: céphalées, étourdissements, nausées, bouffées de chaleur, urticaire, toux, prurit, stridor. Le traitement doit être arrêté définitivement en cas de réaction grave.

** D'après les études réalisées, l'incidence des infections malignes en cas de traitement par Actemra® et Kevzara® est plus importante que pour le groupe placebo. Le traitement doit être interrompu ou arrêté définitivement suivant la gravité de l'infection.

*** Traitement à définir conformément aux directives du Groupe de travail Lipides et Athérosclérose (GSLA) de la Société Suisse de Cardiologie est la Société Suisse d'Athérosclérose (www.agla.ch) en cas d'hyperlipidémie.

INDICATION ET DOSAGE :

Actemra® :

1. PR : polyarthrite rhumatoïde active, modérée à sévère après l'échec d'un traitement de fond conventionnel. Utilisation en monothérapie ou en association avec les traitements de fonds classiques. **i.v.** toutes les 4 sem. 8 mg/kg (max. 800 mg) **ou s.c.** 1×/sem. 162 mg, en monothérapie ou avec DMARD (y compris méthotrexate).
2. **Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp)** 2 à 18 ans : ≥30 kg : **i.v.** toutes les 4 sem. 8 mg/kg, <30 kg : toutes les 4 sem. 8 mg/kg, après 8 sem. passer év. à 10 mg/kg, **ou s.c.** ≥30 kg : toutes les 2 sem. 162 mg, <30 kg : toutes les 3 sem. 162 mg.
3. **Arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs)** 2 à 18 ans : **i.v:** ≥30 kg : toutes les 2 sem. 8 mg/kg, <30 kg : toutes les 2 sem. 12 mg/kg **ou s.c.** ≥30 kg : 1×/sem. 162 mg, 10 à 30 kg : toutes les 2 sem. 162 mg, en combinaison avec des corticostéroïdes et avec DMARD (y compris méthotrexate) en cas de réponse insuffisante aux AINS et aux stéroïdes.
4. **Syndrome de libération de cytokines (CRS): i.v. uniquement**, >2 ans : ≥30 kg : 8 mg/kg (max. 800 mg), <30 kg : 12 mg/kg. ; év. à des intervalles de min. 8 h jusqu'à 3×
5. **Artérite à cellules géantes** en association avec une corticothérapie dégressive chez les patients ne nécessitant pas plus de 60 mg/jour de prednisone ou équivalent au début du traitement par Actemra® : **s.c. uniquement** toutes les 2 sem. 162 mg, passer év. à 162 mg 1×sem. ; récidives : 1x/sem. 162 mg. N'est pas encore sur la liste des spécialités, nécessite une approbation des coûts par la caisse d'assurance maladie.

Kevzara® :
PR active, modérée à sévère après l'échec d'un traitement de fond conventionnel. Utilisation en monothérapie ou en association avec les traitements de fonds classiques.
Kevzara® sous-cutané : 200 mg s.c. toutes les 2 semaines, éventuellement réduction de la dose à 150 mg s.c. toutes les 2 semaines

Sylvant® :
Maladie de Castleman : Sylvant® 11mg/kg de poids corporel toutes les 3 semaines iv. En raison de sa rareté (maladie orpheline), nous recommandons un traitement dans un centre de rhumatologie et/ou d'immunologie.

CONTRE-INDICATIONS :

- Hypersensibilité au tocilizumab ou à l'un des autres composants contenus dans Actemra
- Patients souffrant d'infections sévères et actives
- Traitement simultané par inhibiteurs du TNF--α
- Grossesse et allaitement
- Légère contre-indication en cas d'insuffisance hépatique
- Pas de traitement en cas de :
  - transaminases >5x norme supérieure
  - neutropénie <0.5x10^9/l
  - thrombopénie <50x103/ul

MESURES DE PRÉCAUTION :

- Aucune étude clinique ne montre d'incidence accrue de tuberculose sous tocilizumab, mais les patients inclus dans ces études avaient généralement un test de dépistage négatif avant de débuter ce traitement. La sécurité clinique d'Actemra® et de Kevzara® en cas de tuberculose latente n'est donc pas établie, il est donc recommandé d'effectuer un test de dépistage et de traiter une tuberculose latente (comme pour les anti-TNF).
- En cas de réponse positive au test de Mantoux >5 mm ou au test IGRA et/ou de signes radiologiques de tuberculose ou de contact avec un patient atteint de tuberculose active : traitement prophylactique par INH (300 mg/j) en association avec de la vitamine B6, pendant 9 mois. Le traitement prophylactique doit précéder d'au moins 1 mois le début du traitement par anti-TNF (attention : une réponse négative au test de Mantoux sous traitement immunosuppresseur n'exclut pas une tuberculose latente)
- L'effet des vaccins peut être atténué en cas de traitement par Actemra® et Kevzara®. Aucun vaccin vivant ne doit être effectué en cours de traitement par Actemra® et Kevzara®.
- De rares cas de diverticulite ont été rapportés lors de traitements anti-IL-6R. La prudence est recommandée en cas de diverticulite ou de perforation intestinale.

INTERACTIONS :

Les propriétés pharmacocinétiques ne sont pas changées lorsque Actemra est prescrit en association avec le méthotrexate, le léflunomide, l'hydroxychloroquine, des stéroïdes, des anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) et des analgésiques (Paracétamol, Tramadol, Codéine). Un traitement en association avec des inhibiteurs du TNF--α est à déconseiller, car il n'existe aucune donnée pharmacocinétique ou pharmacodynamique à ce sujet.

MÉCANISME D'ACTION :

Actemra® et Kevzara® sont des anticorps monoclonaux humanisés dirigés contre le récepteur de l'interleukine-6 (IL-6). Le tocilizumab se lie de manière spécifique aux récepteurs solubles et membranaires de l'IL-6 et inhibe la transmission du signal médié par les récepteurs. L'IL-6 participe à différents processus inflammatoires. Il favorise la production de protéines hépatiques de la phase aiguë (CRP, etc.), favorise la croissance et la différenciation des lymphocytes B et participe à l'activation des lymphocytes T.

DURÉE DU TRAITEMENT :

Chez les patients présentant une rémission complète et persistante de la maladie rhumatismale inflammatoire sur une période prolongée, une réduction de la dose (ou une prolongation des intervalles d'application) du médicament biologique peut être envisagée.

SCREENING POUR UN TB LATENTE :

Au lieu du test de Mantoux on peut également utiliser un test sérologique ou IGRA (IFN-gamma release assay ; p.ex. QuantiFERON TB Gold® ou T-SPOT TB®). Ces tests ont démontré une sensibilité et une spécificité accrue chez des patients non-immunodéprimés et probablement également chez des patients souffrant de maladies auto-immunes, suivant un traitement de fond. Ces tests ne sont pas influencés par une vaccination BCG.

PRÉPARATION ET PRIX (ÉTAT) :

Flacons Actemra 80 mg, 200 mg, 400 mg
Seringues préremplies Actemra 162 mg
Seringues préremplies et stylo auto-injecteur Kevzara® 150 mg et 200 mg
Posologie usuelle : 8mg/kg de poids corporel
Coûts (liste des spécialités) : http://www.spezialitätenliste.ch/ShowPreparations.aspx