

Emilio Besada

Overlege i revmatologi, PhD kandidat
Bein og ledd forskningsgruppe
Institutt for Klinisk Medisin
UiT Norges Arktiske Universitet

Epost: emilio.besada@uit.no

Er det forskjell på subkutant og intravenøs tocilizumab i behandling av revmatoid artritt?

Biologiske legemidler og bruk av behandlingsalgoritmer har revolusjonert revmatoid artritt (RA) de siste 20 år. Det finnes flere biologiske preparater som kan tas i bruk etter 3 til 6 måneder hvis RA pasienter har dårlig effekt av metotreksat [1].

IL-6 er en viktig cytokin som ikke bare er involvert ved inflammasjon og infeksjon, men også i metabolismen [2]. RA pasienter har økt konsentrasjon av IL-6 i leddvæsken og i synovialhinnen, og serumnivå av IL-6 er assosiert med CRP og sykdomsaktivitet [3].

Tocilizumab (TCZ) er et humanisert antistoff som bindes både til løselige og membranbundet interleukin-6 (IL-6)-reseptorer, slik at IL-6 signal blokkeres. Serumkonsentrasjonen av fri TCZ over 1 µg/ml blokkerer 95 % av løselige IL-6 reseptorer og normaliserer CRP hos RA pasienter [4].

TCZ er effektiv i RA og er den eneste biologisk behandling som er statistisk superior til metotreksat [1]. TCZ er mer effektiv i monoterapi enn adalimumab hos RA pasienter [5] og TCZ er mer effektiv enn abatacept som 3. linje behandling (etter TNF-α hemmer og rituximab) [6].

Siden april 2014 ble subkutant formulering av TCZ godkjent i RA i følge BREVACTA og SUMMACTA studiene som sammenlignet subkutant og intravenøs formulering i kombinasjon med sykdomsmodifiserende legemidler (DMARD) [7-8]. En annen interessant studie er MUSASHI studien. Studien sammenligner subkutant og intravenøs TCZ i monoterapi hos japanske RA pasienter [9].

Nedenfor gir jeg et kort sammendrag av en oversiktsartikkel som fokuserer om fellestrekk og forskjeller mellom subkutant og intravenøs TCZ [10].

Farmakokinetikk av tocilizumab

Serumkonsentrasjon av løselig TCZ er over 1 µg/ml for alle subkutante og intravenøse doseringer (Figur 1). Subkutant formulering gir en høyere gjennomsnittlig likevektskonsentrasjon før ny injeksjon (C trough) enn intravenøse; mens intravenøs formulering gir en høyere gjennomsnittlig maksimal konsentrasjon (C max). Det ser ut at C trough og C max ikke er påvirket av bruk av DMARD. Men tiden til likevektskonsentrasjon av TCZ er sannsynligvis avhengig av pasientens vekt og dosering av TCZ.

Effekt av tocilizumab

Intravenøs og subkutant TCZ er like effektive i RA når det gjelder ACR 20-50-70 respons (Figur 2). I BREVACTA studien, er lavere dose av subkutant TCZ (162 mg annen hver uke) like effektiv som standard dose (162 mg hver uke), selv om 18 % av pasientene måtte øke dosen [7]. Tyngre pasienter og

pasienter som tidligere har brukt TNF- α hemmer har dårligere effekt av både subkutant og intravenøs administrasjon. Men i MUSASHI studien er effekten av subkutant TCZ like, uavhengig av bruk av TNF- α hemmer [9].

Bivirkninger av tocilizumab

Risiko for bivirkninger av subkutant og intravenøs TCZ er lik i randomiserte kontrollerte studier og lavere sammenlignet med prospektive kliniske studier. Forekomsten av alvorlige infeksjoner per 100 pasientår er under 4 og er lik ved både intravenøs og subkutant administrasjon av TCZ (Figur 3). Subkutant administrasjon av TCZ øker ikke risiko for grad 3 nøytropeni (nøytrofile granulocytter mellom 0.5 og 1.0 x 10⁹/L), og ingen pasienter utviklet verken nøytronene feber eller infeksjoner.

Alanine amino transferase (ALAT) øker uavhengig av administrasjonsrute og leder sjelden til seponering av TCZ (0.8 %). ALAT er ofte høyere hos pasienter som får TCZ i kombinasjon med DMARD.

Nivået på serum kolesterol øker under TCZ. Kolesterol går fra < 5.2 til > 6.2 mmol/L hos 25 % av pasientene i MUSASHI studien [9].

Det var ingen forskjell mellom intravenøs og subkutant TCZ med tanke på antistoffer mot TCZ, men det er mulig at antistoffer er oftere tilstede når pasienten bruker subkutant TCZ i monoterapi.

0.5 % av pasientene som fikk subkutant TCZ døde; dødsårsakene var dessverre ikke beskrevet i studien [7].

Konklusjon

Subkutant TCZ er like effektiv og har lik risiko for bivirkninger som intravenøs [7-9]. Likevel har subkutant TCZ en ulik farmakokinetikk med en høyere gjennomsnittlig likevektskonsentrasjon som i teorien kan føre til økt risiko for bivirkninger og danning av antistoffer mot TCZ.

80 % av RA pasienter responderer med lavere dosering av subkutant TCZ - 162 mg annen hver uke [7].

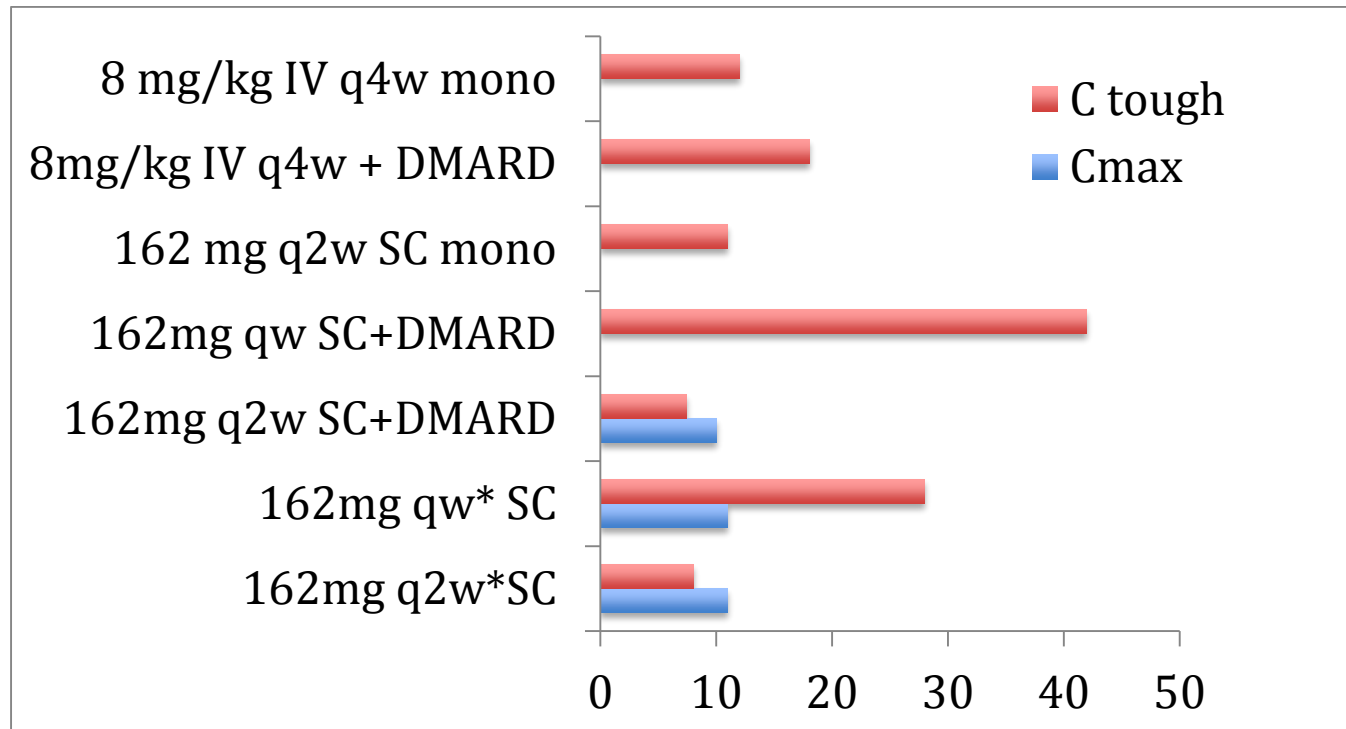
Subkutant TCZ i monoterapi og i kombinasjon med DMARD er et alternativ i RA, spesielt hos pasienter som har dårlig adherens og som verken ønsker intravenøs behandling eller DMARD [10].

Referanser

1. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2014;73:492-509
2. Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arras D, et al. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukine-6. *Biochim Biophys Acta* 2011;1813:878-88
3. Ash Z, Emery P. The role of tocilizumab in the management of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther* 2012;12:1277-89
4. Nishimoto N, Terao K, Mima T, et al. Mechanisms and pathologic significances in increase in serum interleukine-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
5. Gabba C, Emre P, van Vollen hoven 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
6. Das S, Vital EM, Horton S, et al. Abatacept or tocilizumab after rituximab arthritis? An exploratory study suggests non-response to rituximab is associated with persistently high IL-6 and better clinical response to IL-6 blocking therapy. *Ann Rheum Dis* 2014;73:909-12
7. Kivitz A, Olech E, Borofsky MA, et al. The safety and efficacy of tocilizumab subcutaneous in combination with traditional Dmards in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis up to 48 weeks (BREVACTA). *Arthritis Rheum* 2013;65:s604-5
8. 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
9. 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
10. Besada E. Potential patient benefit of a subcutaneous formulation of tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis: a critical review. *Patient Prefer Adherence* 2014;8:1051-9

Figur 1

Forskjell i farmakokinetikk av tocilizumab ($\mu\text{g/ml}$) med tanke på administrasjonsruter i revmatoid artritt



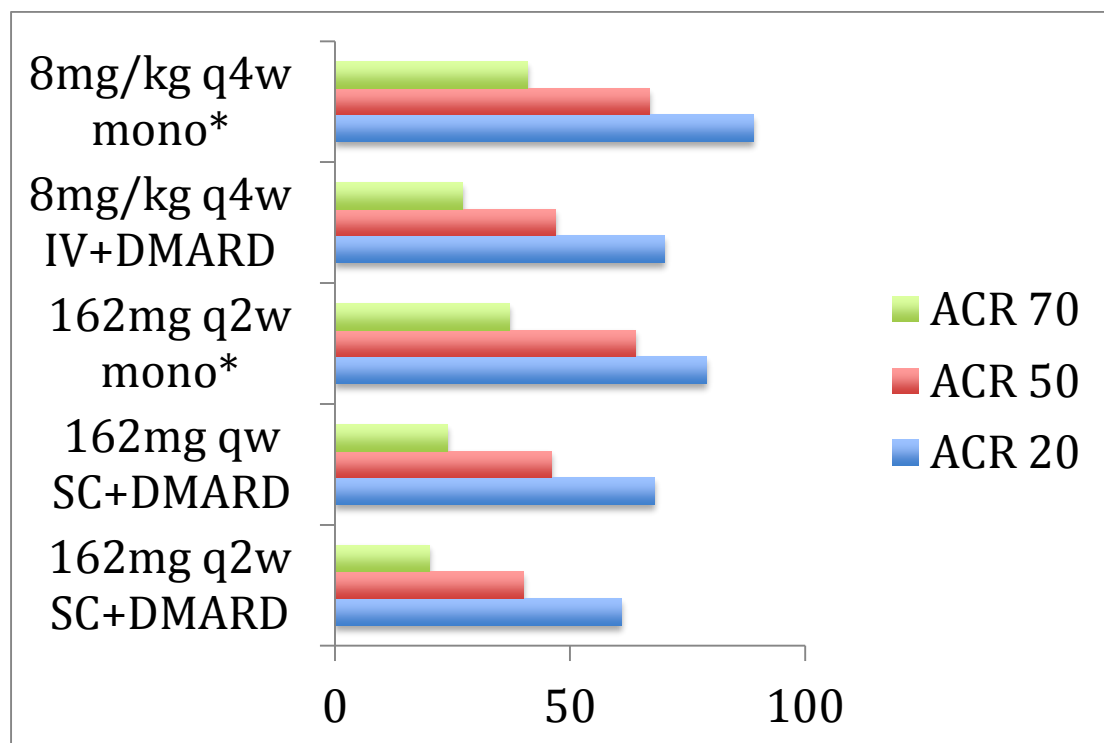
C max: gjennomsnittlig maksimal konsentrasjon; C trough: gjennomsnittlig likevektkonsentrasjon før ny behandling med tocilizumab (ved "steady state")
DMARD: disease modifying antirheumatic drugs/sykdomsmodifiserende legemiddel ; IV: intravenøs; SC: subkutant; qw: ukentlig; q2w: annen hver uke

Data fra BREVACTA, SUMMACTA og MUSHASHI randomiserte kontrollerte studier;

* data fra MATSURI som er en studie om farmakokinetikk av TCZ.

Figur 2

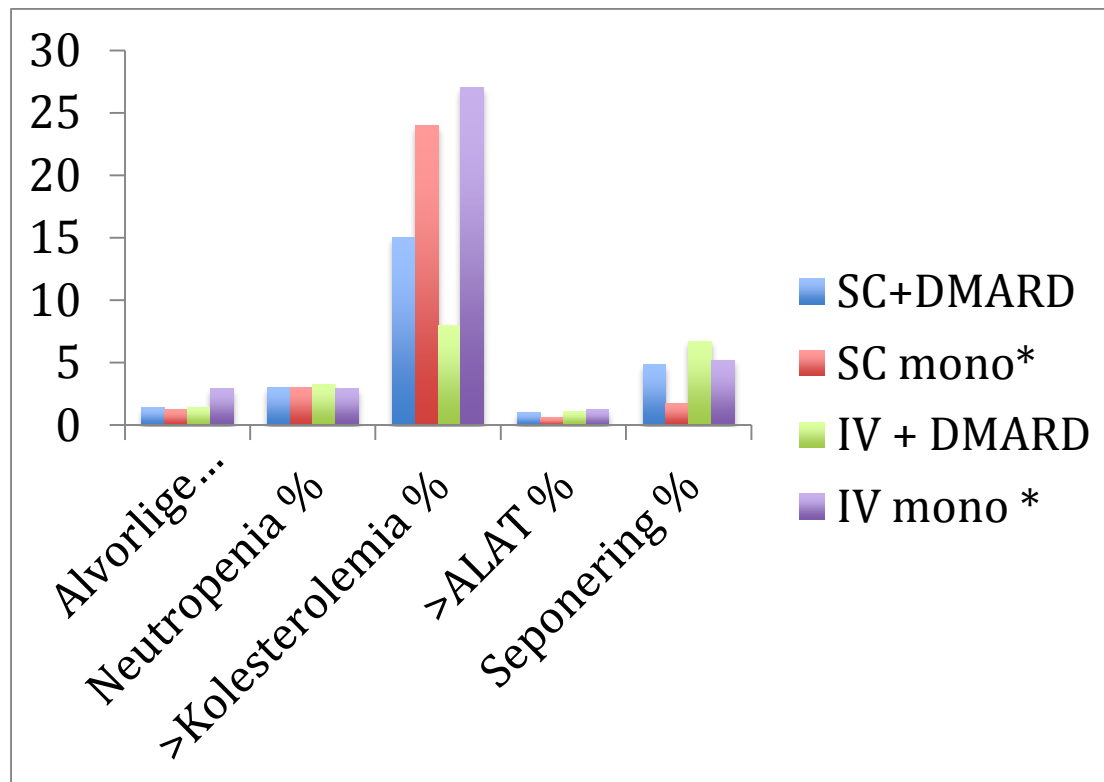
Tocilizumab effekt ved uke 24 med tanke på administrasjonsruter og doser i revmatoid artritt.



ACR: American College of Rheumatology respons ratio; DMARD: disease modifying antirheumatic drugs/sykdomsmodifiserende legemiddel ; IV: intravenøs; qw: ukentlig; q2w: annen hver uke; q4w: hver fjerde uke; SC: subkutant.

* data kun fra japanske pasienter (MUSASHI studie)

Figur 3
Bivirkninger av tocilizumab med tanke på administrasjonsruter med og uten sykdomsmodifiserende legemiddel



ALAT: alanine aminotransferase; DMARD: disease modifying antirheumatic drugs/sykdomsmodifiserende legemiddel ; IV: intravenøs; SC: subkutant.

* data kun fra japanske pasienter (MUSASHI studie)