

*Standpunt*

NEDERLANDSE VERENIGING VOOR REUMATOLOGIE INZ.

# **TOCILIZUMAB**

(VOORLOPIGE BEHANDELRICHTLIJN).

**Indicatie en behandeling van reumatoïde artritis met tocilizumab (anti-IL-6 therapie).**

**Versie 9 Maart 2009**

**Auteurs:**

**Dominique Baeten MD, PhD\***

**Hans (JWJ) Bijlsma, MD, PhD**

**Tim L Jansen, MD, PhD\***

**Mart vd Laar, MD, PhD**

**Willem F Lems, MD, PhD**

**Ron de Nijs, MD, PhD\***

**\* lid Cie Kwaliteit**

---

## STANDPUNT NEDERLANDSE VERENIGING VOOR REUMATOLOGIE OVER TOCILIZUMAB (VOORLOPIGE BEHANDELRIJCHTIJN).

### Indicatie en behandeling van reumatoïde artritis met tocilizumab (anti-IL-6 receptor therapie).

#### *Inleiding*

Naast de antiTNF- $\alpha$  therapie, antiIL-1 therapie, B-cel depletie therapie en selectieve T-cel modulatie, is er een nieuwe biologische therapie beschikbaar gekomen, met een ander werkingsmechanisme: remming van IL-6 door tocilizumab.

Tocilizumab is een gehumaniseerd IgG1 monoklonaal antilichaam tegen zowel de membraangebonden als de vrij oplosbare humane interleukine-6 (IL-6) receptor (Choy 2004, Kishimoto 2006, Tak 2008). Tocilizumab wordt geproduceerd met behulp van recombinant DNA-technologie. IL-6 wordt geproduceerd door verscheidene celtypen: T- en B lymfocyten, monocyt/macrofagen, fibroblasten en endotheelcellen. Verhoogde IL-6 concentraties zijn gevonden in synoviaalvocht van RA-patiënten en in lagere concentraties ook in serum. IL-6 heeft zowel lokale effecten, zoals gewrichtsontsteking en lokaal botverlies, alsook systemische effecten zoals verhoogde BSE, trombocytose en anemie.

Dit standpunt is bedoeld om een praktisch hulpmiddel te bieden aan reumatologen bij de behandeling van RA-patiënten die mogelijk in aanmerking komen voor behandeling met tocilizumab, hoe de behandeling uit te voeren, en hoe de patiënten te monitoren.

De onderbouwing voor deze behandelrichtlijn vormt de literatuur en de samenvatting van de productkenmerken (SmPC, ook wel 1-B tekst genoemd) van tocilizumab. Dit standpunt is gebaseerd op de eind januari 2009 beschikbare gegevens en kan in de loop van de tijd aangepast worden aan de voortschrijdende en mogelijk veranderende inzichten op dit zich snel ontwikkelende gebied. Ook wordt er gewerkt aan een richtlijn biologicals, zodat deze standpuntsbepaling op een aantal punten mogelijk slechts kort van waarde is. Aan het opstellen van dit standpunt is meegewerkt door reumatologen-experts uit universitaire centra en uit niet-universitaire centra, en geaccordeerd via de binnen de NVR gangbare procedure.

#### *Effectiviteit*

De werkzaamheid van tocilizumab bij RA is aanvankelijk in een aantal Japanse registratiestudies aangetoond, en later bevestigd in een vijftal niet-Japanse RCTs. In deze 5 RCTs werden in totaal 4211 patiënten geïncludeerd, alle patiënten hadden leeftijd > 18 jaar en geïncludeerd met actieve reumatoïde artritis. Deze 5 RCTs zijn primair gericht op veranderingen in ziekteactiviteit terwijl 1 studie zich tevens richt op radiologische progressie. De studies zijn als volgt te verdelen over de verschillende populaties:

- Patiënten zonder “disease modifying drugs” (DMARD), zijnde MTX-naïeve patiënten (67%) of responders op MTX die tenminste 6 maanden voorafgaand aan de studie geen MTX hebben gebruikt (33%) en zijn gestopt vanwege andere redenen dan ineffectiviteit of intolerantie. (AMBITION, Jones 2008);
- patiënten met onvoldoende response op 1 DMARD zijnde MTX (OPTION, Smolen 2008 en LITHE, Kremer 2008 met tevens de remming op radiologische progressie als belangrijke uitkomstmaat) of een onvoldoende respons op andere DMARDs (TOWARD, Genovese 2008);
- patiënten die onvoldoende reageren op anti-TNF- $\alpha$  therapie (RADIATE, Emery 2008).

---

In de AMBITION-trial met 683 patiënten met tocilizumab (8mg/kg) monotherapie versus MTX-monotherapie, bij patiënten die tenminste 6 maanden geen MTX hadden gebruikt of MTX-naïef waren: ACR20 respectievelijk 70% vs 53%; ACR50 44% vs 34% en ACR70 28% vs 15%. Klinische remissiepercentages werd bereikt bij 34% s 12%. Deze response-percentages suggereren dat tocilizumabmonotherapie mogelijk effectiever is dan MTX in het remmen van ziekteactiviteit.

In de OPTION studie (n=662) bleek na falen op MTX of andere DMARDs na 24 weken behandeling de response hoger in de met tocilizumab 8 mg/kg behandelde groep vs de met placebo behandelde patiënten: ACR20 respectievelijk 59% versus 26%; ACR50: 44% versus 11% en ACR70: 22% versus 2% (de gegevens uit de TOWARD-studie, waarin tocilizumab werd gecombineerd met andere DMARD's, komen hier vrijwel mee overeen).

Op het ACR-congres van 2008 zijn gegevens getoond waaruit de LITHE-studie, waaruit bleek dat tocilizumab in combinatie met MTX een inhiberend effect heeft op de radiologische gewrichtsschade: in de analyse van de 1-jaar data van deze grote studie met 1190 RA patiënten die hebben gefaald op MTX was de radiologische schade volgens de Genant-modified Sharp score 0,3 in de tocilizumab groepen (4 en 8 mg/kg) en 1,1 in de placebo/MTX groep. Anders geformuleerd, er trad geen radiologische progressie op bij respectievelijk 67% (placebo/MTX) en 81% (4mg/kg) en 85% (8mg/kg) van de patiënten. Tevens bleek na 1 jaar de klinische remissie (DAS-28<2,6) in de tocilizumab-behandelde groep te zijn verhoogd naar 47% versus 8% voor placebo te zijn.

Ook in de RADIATE studie, met 499 patiënten die onvoldoende reageren op tenminste 1 anti-TNF- $\alpha$  blokker, waren de resultaten beter in de tocilizumab 8mg/kg-groep dan in de placebo-groep: ACR 20 respectievelijk 50% versus 10%; ACR 50: 29% versus 4% en ACR 70: 12% versus 1%. Deze ACR-response percentages liggen lager dan in de OPTION en TOWARD-studie, waarschijnlijk omdat de falers op 1 of meerdere anti-TNF- $\alpha$  blokker een groep met ernstiger RA vormen. Toch is de klinische remissie (DAS-28<2,6) hoog (30% versus 2%) en vergelijkbaar met de resultaten uit de OPTION- en TOWARD-studie.

### ***Bijwerkingen***

De meest voorkomende bijwerkingen van tocilizumab zijn infecties van de bovenste luchtwegen, hoofdpijn, hypertensie en een verhoogde ALT.

### **Infecties:**

In de klinische studies werd verdubbeling van ernstige infecties gerapporteerd in de tocilizumab-behandelde groepen versus de placebogroepen: 5,3/100 patiëntjaren in de 8 mg/kg tocilizumab plus MTX groep versus 3,9/100 patiëntjaren in de placebo plus MTX-groep. In het monotherapie-onderzoek waren deze aantallen 3,6/100 patiëntjaren bij de tocilizumab-groep versus 1,5/100 patiëntjaren bij de MTX-groep.

Evenals bij andere biologicals, lijkt bij behandeling met tocilizumab het infectierisico verhoogd. Het is niet uitgesloten dat infecties in de dagelijkse praktijk nog iets meer op de voorgrond komen te staan, doordat patiënten met comorbiditeit en comediatie in alledaagse praktijk dan ook behandeld zullen gaan worden met tocilizumab. Voorzichtigheid blijft daarom van belang, zowel bij de indicatiestelling als gedurende de behandeling. Dit houdt o.a. ook in:

- 
- voorafgaande aan het starten met tocilizumab dient screening op (latente) tuberculose te worden verricht, cq recent (afgelopen 2 jaar mits niet naar endemisch gebied is geweest) zijn verricht;
  - bij leverfunctiestoornissen is het zeer gewenst dat een infectie met hepatitis B en/of C uitgesloten is, voordat met tocilizumab wordt gestart, in andere gevallen slechts optioneel.
  - de behandeling met tocilizumab dient men te stoppen, dan wel niet beginnen bij een ernstige intercurrente infectie, zoals septische artritis, pneumonie, abces, opportunistische infectie, gegeneraliseerde schimmelinfectie etc;
  - rondom een geplande (grote) operatieve ingreep, bijvoorbeeld een abdominale operatie, dient men te overwegen te stoppen met tocilizumab voor een periode van 4x de halfwaarde tijd (=4x 240 uur), oftewel 40 dagen.

#### Maligniteiten:

Er zijn onvoldoende klinische gegevens beschikbaar om de incidentie van maligniteiten als gevolg van behandeling met tocilizumab adequaat in te schatten. Bij het ontbreken van een verschil in incidentie in phase III studies, is het belang zich te realiseren dat deze studies (voor deze vraagstelling) te weinig patiënten bevatten, een korte observatieduur hebben, en patiënten die at risk zijn voor een maligniteit, bijvoorbeeld vanwege een eerdere maligniteit, zijn uitgesloten van fase III onderzoek.

#### Infusiereacties:

Infusie gerelateerde bijwerkingen (binnen 24 uur na infusie) kwamen vaker voor in de met tocilizumab behandelde groep dan in de placebo behandelde groep (6,9% vs. 5,1%). De meeste infusiereacties waren mild en betroffen voornamelijk hypertensie, hoofdpijn en huidreacties (urticaria). Klinisch belangrijke overgevoeligheidsreacties waarvoor staken van tocilizumab noodzakelijk was, zijn zeldzaam (bij 13 van de 3778 patiënten, 0,3%).

#### Immunogeniciteit:

Op dit moment is geen gestandaardiseerde, gevalideerde test voor antilichamen tegen tocilizumab beschikbaar. In de data werd de vorming van antilichamen tegen tocilizumab gerapporteerd bij 46 (1,6%) van de 2876 onderzochte patiënten. Bij 6 van deze 46 ontstonden overgevoeligheidsreacties, die bij 5 van hen staken van het middel noodzakelijk maakten. In deze onderzoeken werd geen relatie vast gesteld tussen antilichaamvorming tegen tocilizumab en de klinische effectiviteit. Belangrijke details, zoals een adequate beschrijving van de test ontbreken echter.

Het wordt dringend aanbevolen alle ernstige bijwerkingen te melden aan het Lareb ([www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)), en eventueel ook aan de Afdeling Drug Safety van Roche Nederland B.V. (tel. 0348-438170, fax. 0348-438009, email:woerden.drug\_safety@roche.com)

#### Labcontroles: ivm mogelijke leverenzym-, hematologie- en lipidenafwijkingen

Zowel leverenzymafwijkingen (stijging transaminasen) als een verlaging van het aantal neutrofielen/trombocyten zijn gemeld tijdens behandeling met tocilizumab. Tijdens behandeling met tocilizumab kan stijging van het totaal cholesterol, LDL cholesterol en/of HDL cholesterol ontstaan, meestal overigens zonder stijging van de atherogene index c.q. totaal cholesterol/ HDL-cholesterol ratio. De uiteindelijke klinische consequenties van het bovenstaande zijn nog onduidelijk. Wel dient het lipidspectrum bepaald te worden 4 tot 8 weken na start van de therapie en dient er op indicatie behandeld te worden. Bij afwijkingen

---

als verhoogde activiteit leverenzymen dient overwogen te worden therapie tijdelijk te stoppen en/of dosering te halveren. Derhalve dient men regelmatige laboratoriumtesten uit te voeren:

- ALAT en/of ASAT gedurende de eerste 6 maanden van de behandeling elke 4 tot 8 weken, en daarna elke 12 weken;
- neutrofielen en trombocyten elke 4 tot 8 weken na de start van therapie met tocilizumab, en daarna conform algemene klinische praktijk, bijvoorbeeld elke 12-13 weken.
- de lipiden (totaal cholesterol, HDL-cholesterol, triglyceriden en LDL-cholesterol) dient men 4 tot 8 weken na de start van de therapie met tocilizumab.

Voor eventuele dosisaanpassingen ivm leverenzymafwijkingen, aantal neutrofielen en/of trombocyten, kan het advies van de SmPC van tocilizumab gevolgd worden: halveren van dosering tocilizumab al dan niet na een periode van staken.

### ***Indicatie tocilizumab***

1) Tocilizumab is in combinatie met MTX geïndiceerd voor de behandeling van matig tot ernstig actieve volwassen RA-patiënten met een ontoereikende respons op of intolerantie voor 2 of meerdere DMARD's\* (bedoeld worden alle DMARDs, inclusief glucocorticoiden en TNF $\alpha$ -blokkers).

2) Tocilizumab, in combinatie met MTX, kan bij uitzondering en gemotiveerd, worden ingezet voor behandeling van matig tot ernstig actieve RA in volwassen patiënten met een ontoereikende respons op of intolerantie voor 1 DMARD\* (bedoeld worden alle DMARDs, inclusief glucocorticoiden en TNF $\alpha$ -blokkers).

3) Tocilizumab kan als monotherapie worden overwogen in geval van intolerantie voor MTX of wanneer voortzetten van behandeling van MTX niet geschikt/gecontraïndiceerd is.

### ***Behandeling met tocilizumab***

De aanbevolen dosering is 8 mg/kg lichaamsgewicht, de toediening is 1x per 4 weken. Tocilizumab dient te worden verdund tot een eindvolume van 100 ml, met steriele pyrogeenvrije 0,9% natriumchloride oplossing voor injectie. Na verdunning dient tocilizumab als intraveneuze infusie te worden toegediend gedurende 1-2 uur.

### ***Bijwerkingen van tocilizumab***

Zeer frequent worden gezien infecties van bovenste luchtwegen. Vaak worden gezien pneumonie, cellulitis en herpes simplex alsook herpes zoster, ulceraties in mond, gastritis, pruritus, hoofdpijn/duizeligheid, stijging levertransaminasen, hypertensie, leuko/neutropenie, hypercholesterolemie en conjunctivitis. Gastritis en diverticulitis zijn geobserveerd tijdens de behandeling met tocilizumab; alertheid en op indicatie preventie wordt aanbevolen. Derhalve dienen protonpompremmers overwogen te worden evenals op indicatie cholesterol-syntheseremmers en antihypertensiva.

### ***Evaluatie effect tocilizumab-therapie***

De klinische respons op behandeling met tocilizumab treedt gewoonlijk enkele weken na het starten van de therapie op. Aangeraden wordt een patiënt met (actieve) reumatoïde artritis tenminste éénmaal per 3 maanden te volgen.

Er is sprake van een adequate verbetering indien er sprake is van één van de volgende criteria:

- daling DAS-28 score van minimaal 1,2;
- DAS-28 score beneden 2,6.

---

Continuering van de therapie met tocilizumab is niet zinvol indien na 6 maanden nog geen klinisch adequate verbetering is opgetreden.

**Contra-indicaties tocilizumab**

Behandeling met tocilizumab dient niet plaats te vinden in geval van bekende overgevoeligheid voor tocilizumab of één van de bestanddelen en actieve, ernstige infecties zoals sepsis en opportunistische infecties.

***Combinatie tocilizumab en TNF-blokkers***

Er is geen ervaring met het gebruik van tocilizumab in combinatie met TNF-blokkers of andere biologicals. Op grond van het mogelijk verhoogde infectierisico wordt de combinatie van tocilizumab en TNF-blokkers of andere biologicals afgeraden.

---

## Referenties

Kishimoto T. Interleukin-6: discovery of a pleiotropic cytokine. *Arthritis Res Ther* 2006; 8 Supplement: 2: S2.

Choy E. Clinical experience with inhibition of interleukin-6. *Rheum Dis Clin North Am* 2004; 30:4 05-15.

Tak PP. Anti-IL-6 therapie met tocilizumab bij reumatoide artritis. *Ned Tijdschrift Reumatologie*, 2008; (4): 4-10.

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: 987-997.

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: the TOWARD trial. *Arthritis Rheum* 2008; 58(10):2968-2980.

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: the RADIATE trial. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(11):1516-1523.

Jones G, Gu JR, Lowenstein M, et al. Tocilizumab monotherapy is superior to methotrexate monotherapy in reducing disease activity in patients with rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann.Rheum.Dis.* 2008; (Suppl II), abstract 89.

Kremer JM, Fleischmann RM, Halland AM, et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: the LITHE study. *ACR Annual Meeting 2008*: presentation L14.