



Δεδομένα υποδόριας χορήγησης του Tocilizumab

Χ. Παπαγόρας
Ρευματολόγος

Επιστημονικό Συμπόσιο ΕΠΕΜΥ
Καλαμάτα, 23 Μαΐου 2015

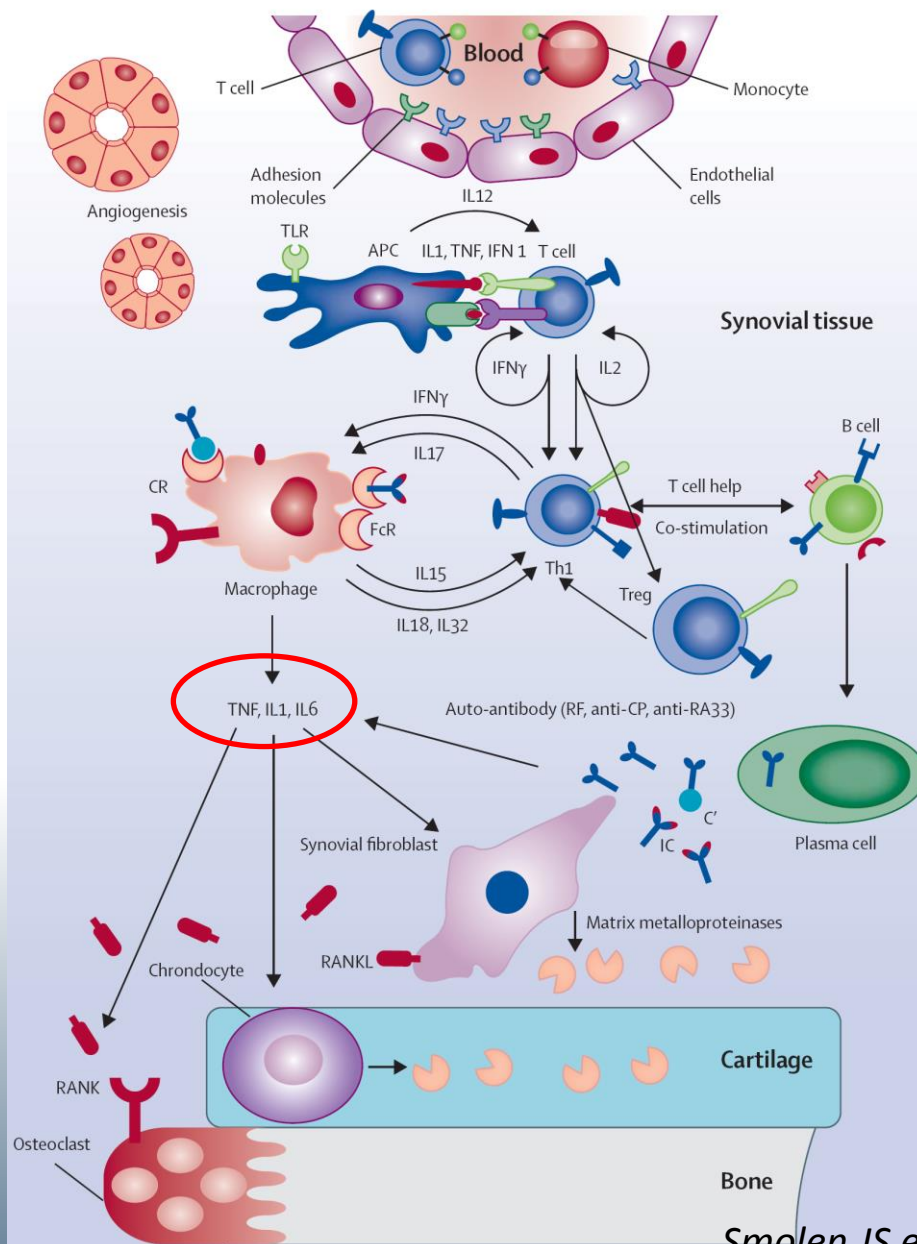


Σύγκρουση συμφερόντων

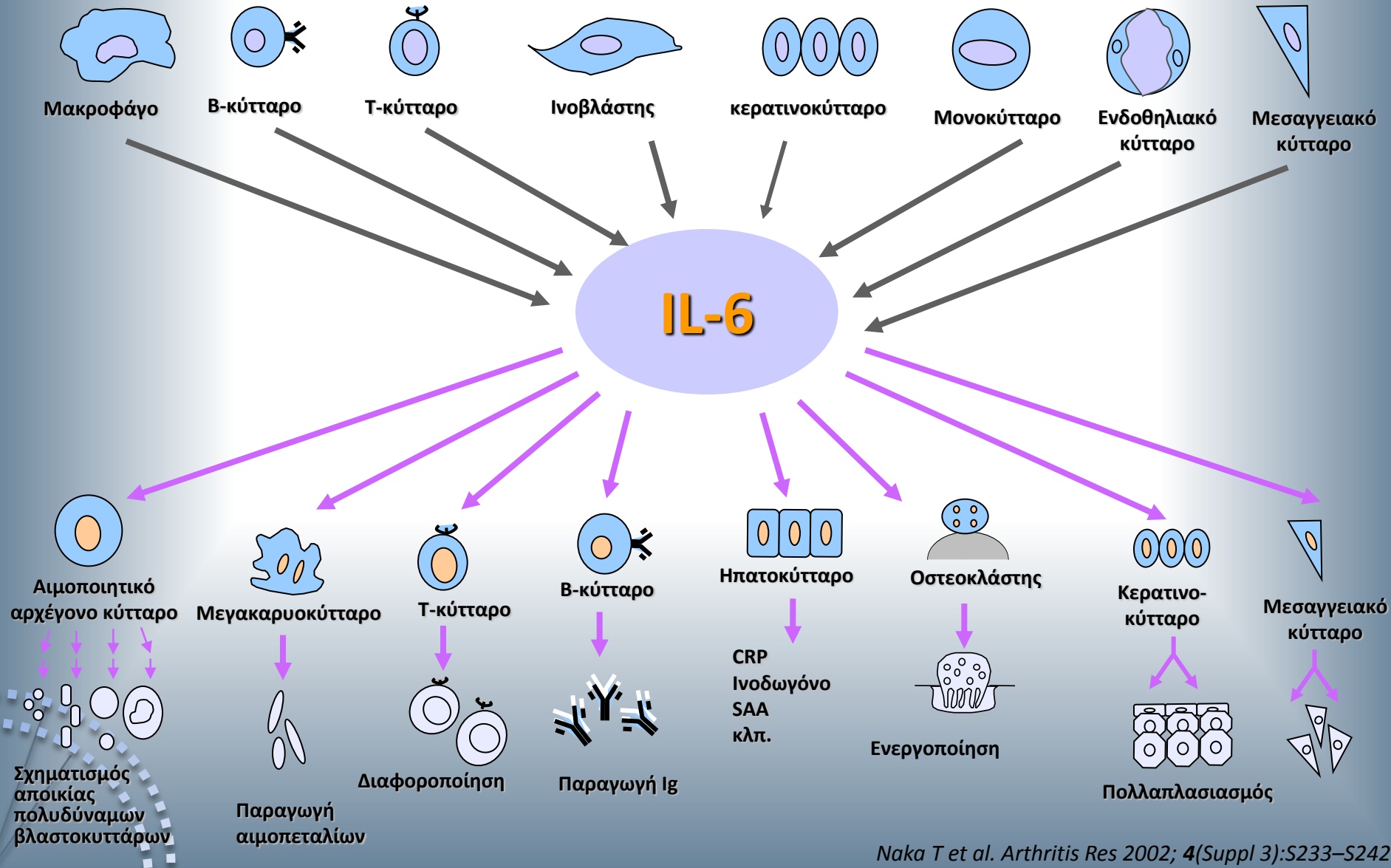
Τιμητική χορηγία από τη Roche

- Εκπαιδευτικές-ερευνητικές-συμβουλευτικές επιχορηγήσεις την τελευταία διετία:
- MSD, Actelion, Roche

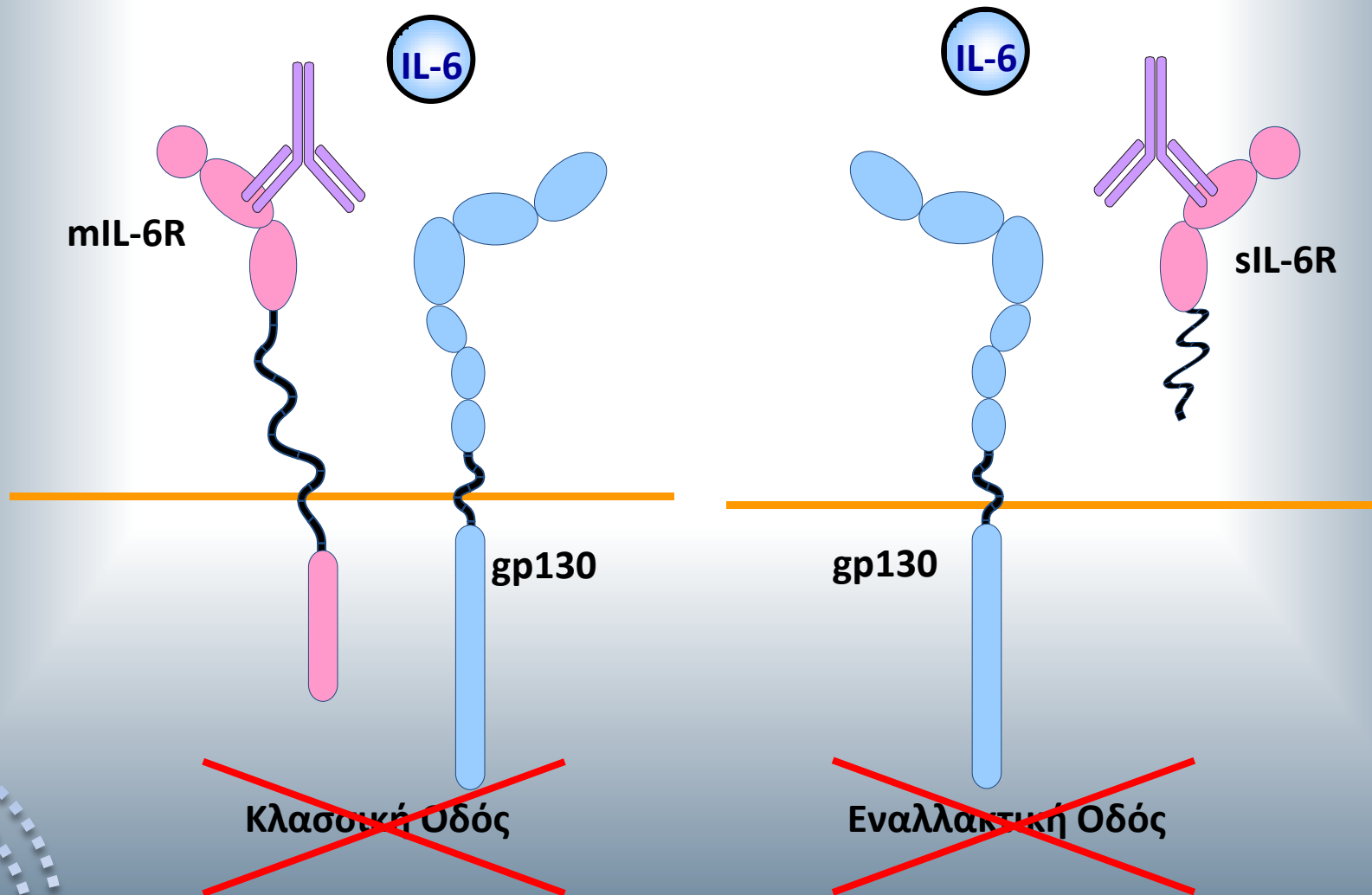
Ρευματοειδής Αρθρίτιδα: Παθοφυσιολογία



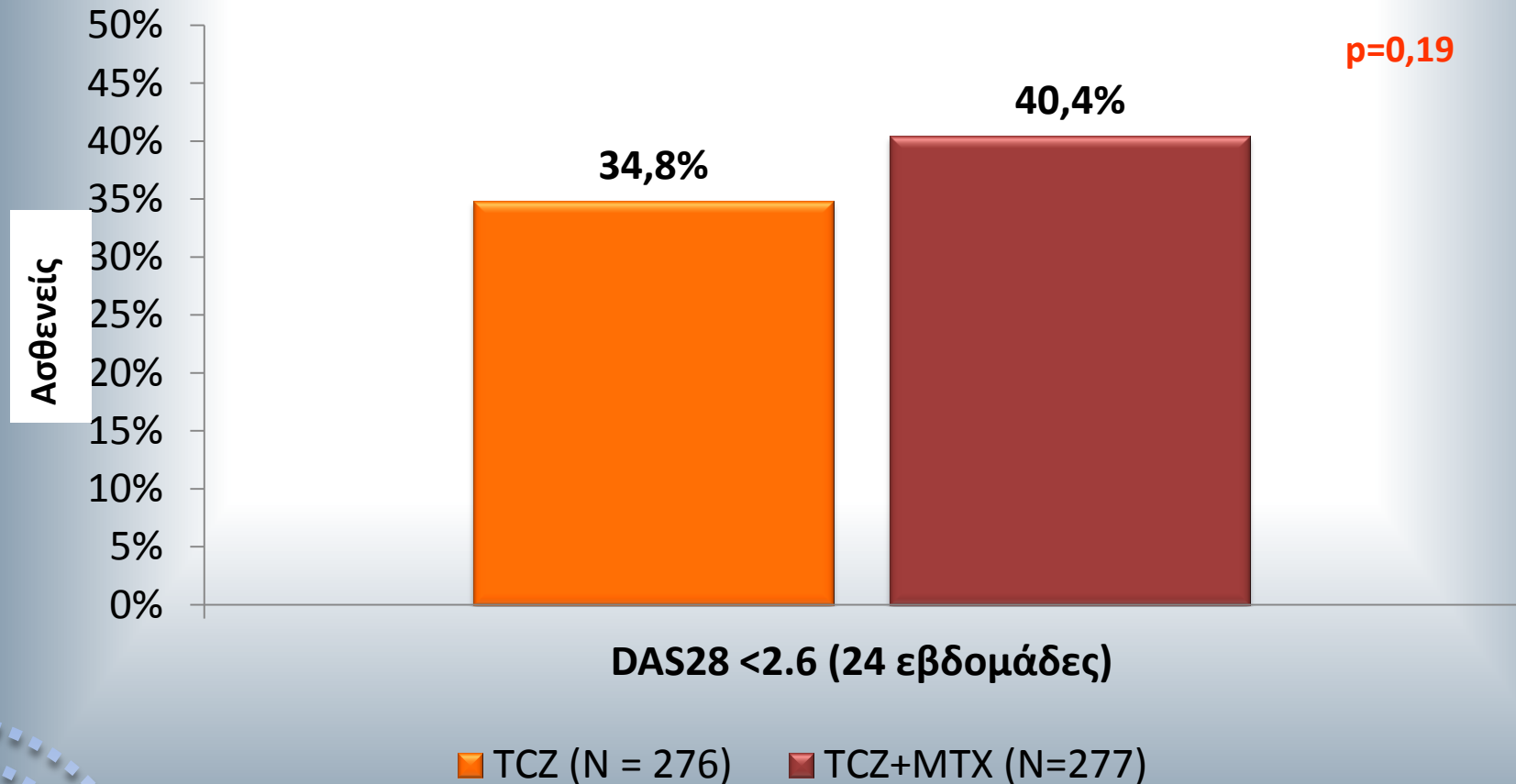
IL-6: Πολλαπλές πηγές και στόχοι



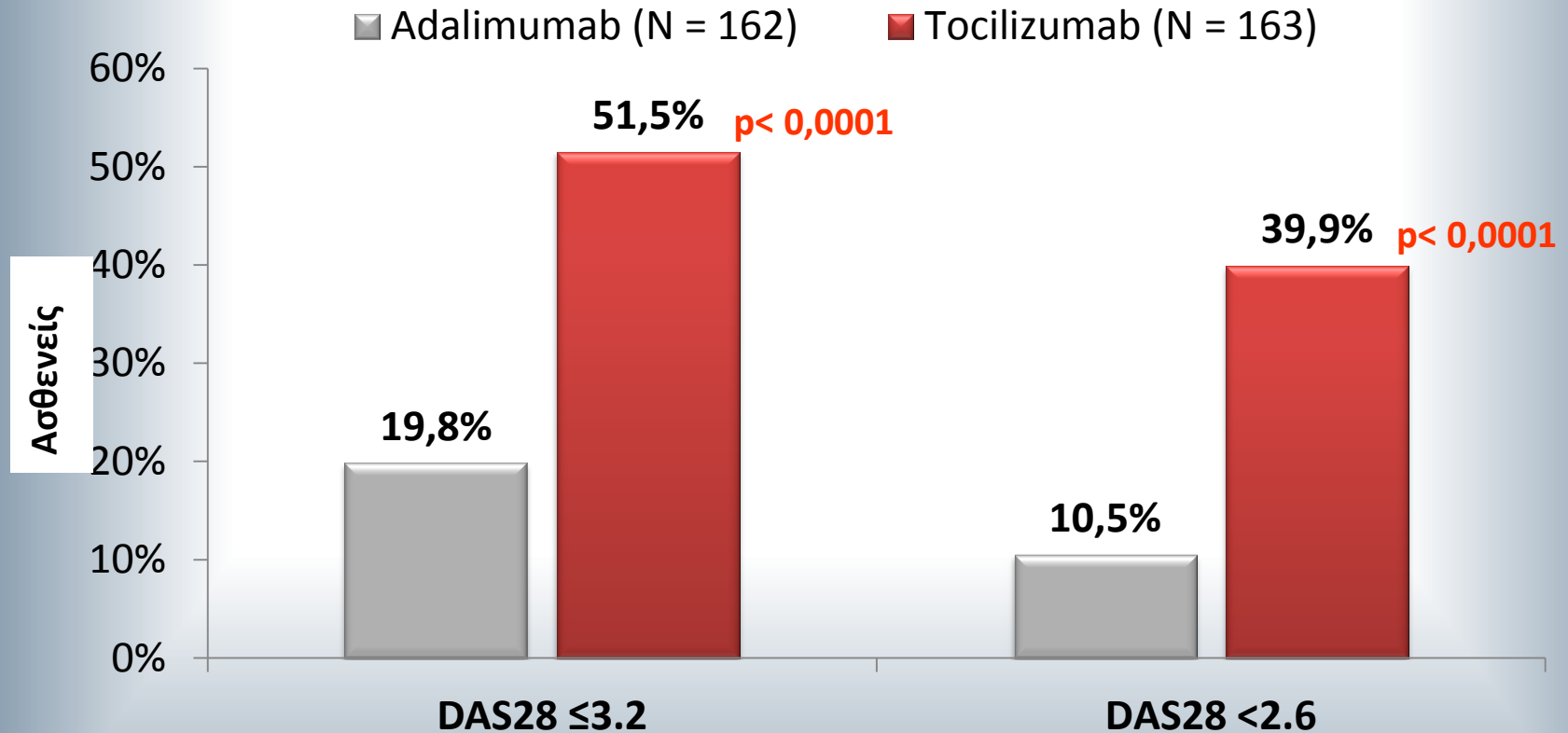
Tocilizumab: Ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα κατά του υποδοχέα της IL-6



1. Είναι εξίσου αποτελεσματικό είτε σε μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με MTX



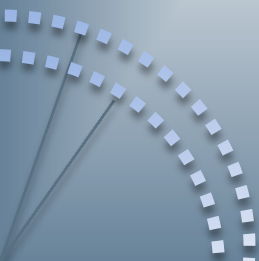
2. Σε μονοθεραπεία υπερέχει από το Adalimumab



Φαρμακοκινητική-Φαρμακοδυναμική

“In patients with RA, [iv] tocilizumab treatment **normalizes CRP** levels as long as the free serum tocilizumab concentration remains **1mg/mL**”

Blood. 2008;112(10):3959–3964.





Μελέτη Φάσης I/II

Mechanism-Based Approach Using a Biomarker Response to Evaluate Tocilizumab Subcutaneous Injection in Patients With Rheumatoid Arthritis With an Inadequate Response to Synthetic DMARDs (MATSURI Study)



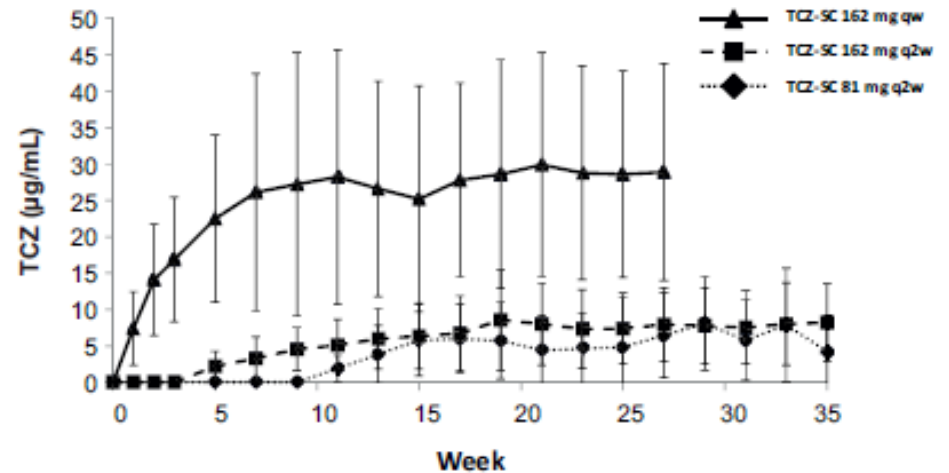
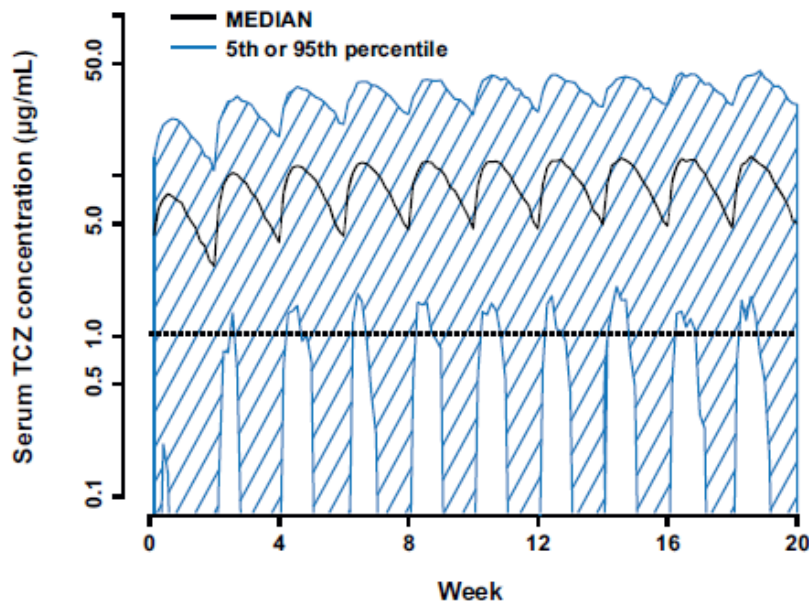
MATSURI

- Στόχος: Προσδιορισμός της δόσης sc TSC που παρέχει σε ασθενείς με RA έκθεση συγκρίσιμη με iv TCZ 8mg/kg
- Συμμετέχοντες: 32 ασθενείς με RA και αποτυχία σε DMARDs
- Ανοικτή ετικέτα, τυχαιοποίηση
 - 81 mg /2W (N=8)
 - 162 mg/ 2W (N=12)
 - 162 mg /W (N=12)

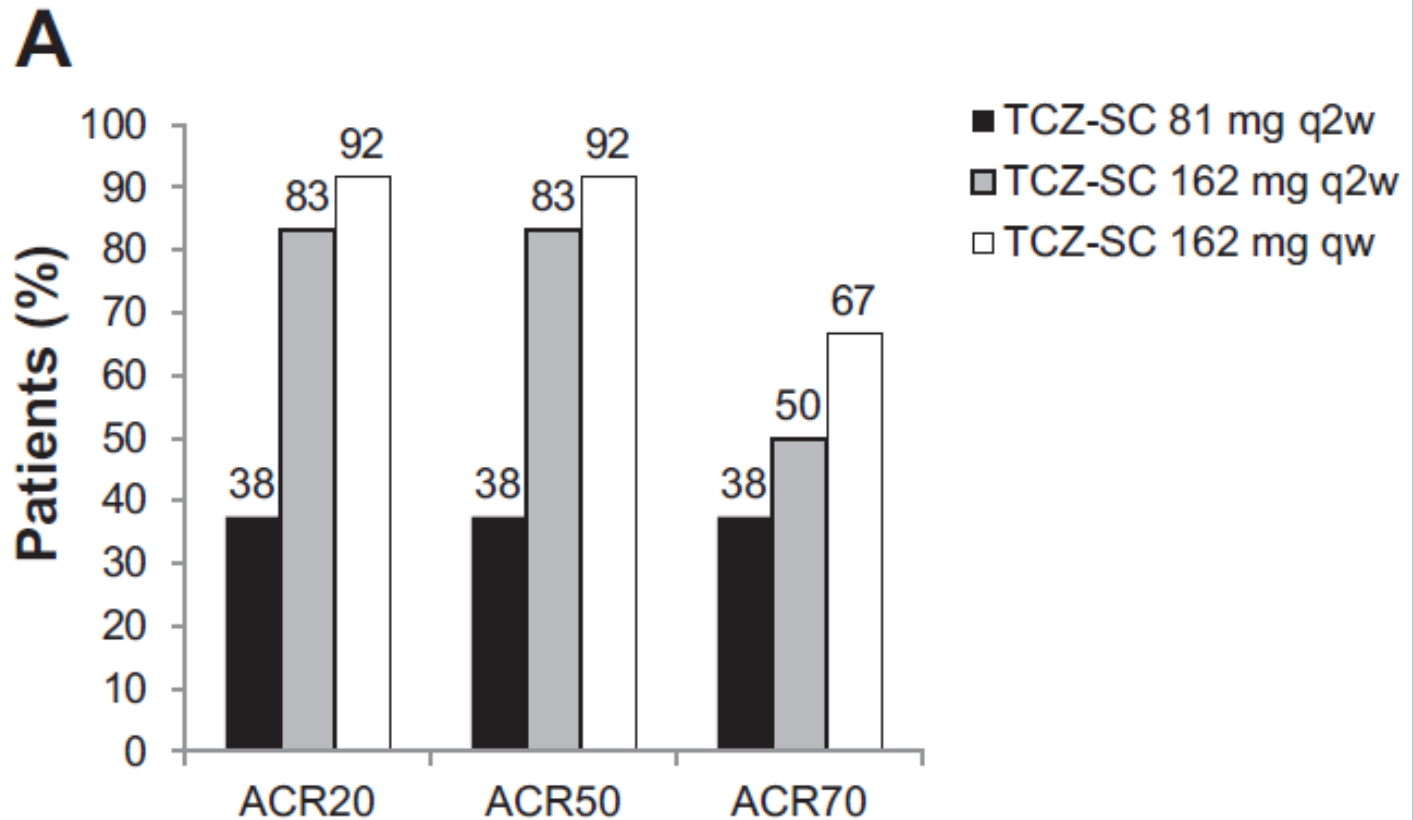
Επίπεδα φαρμάκου

Διακύμανση στο χρόνο
(162mg/2W)

Ελάχιστα επίπεδα



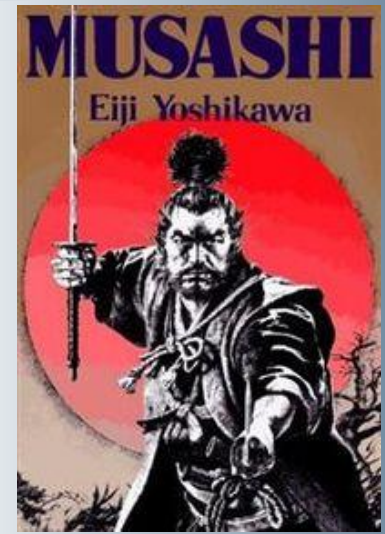
Αποτελεσματικότητα



*“In summary, this study supported the dose selection of the SC tocilizumab dose that results in exposure comparable to that of the approved IV tocilizumab 8- mg/kg q4w dose in the Japanese population. Coupled with efficacy and tolerability results, the **appropriate** dose of SC tocilizumab was determined to be **162 mg q2w** for **Japanese** patients.”*

	SC Tocilizumab 81 mg q2w (n = 8)	SC Tocilizumab 162 mg q2w (n = 12)	SC Tocilizumab 162 mg qw (n = 12)
Male, n (%)	0	4 (33)	6 (50)
Female, n (%)	8 (100)	8 (67)	6 (50)
Age, years	55 ± 14	59 ± 10	52 ± 14
Body weight, kg	53.5 ± 13.3	55.5 ± 10.6	58.9 ± 12.5
Disease duration, years	5.3 ± 6.3	8.0 ± 9.5	9.3 ± 6.5
RF positive, n (%)	7 (88)	9 (75)	8 (67)

Μελέτη φάσης III υποδόριου TCZ (Ιαπωνία):
MUSASHI



Multi-Center Double- Blind Study of Tocilizumab
Subcutaneous Injection in Patients Having
Rheumatoid Arthritis to Verify Noninferiority
Against Intravenous Infusion

Ogata A et al. Arthritis Care Res. 2014;66:344-354

MUSASHI

- Σύγκριση

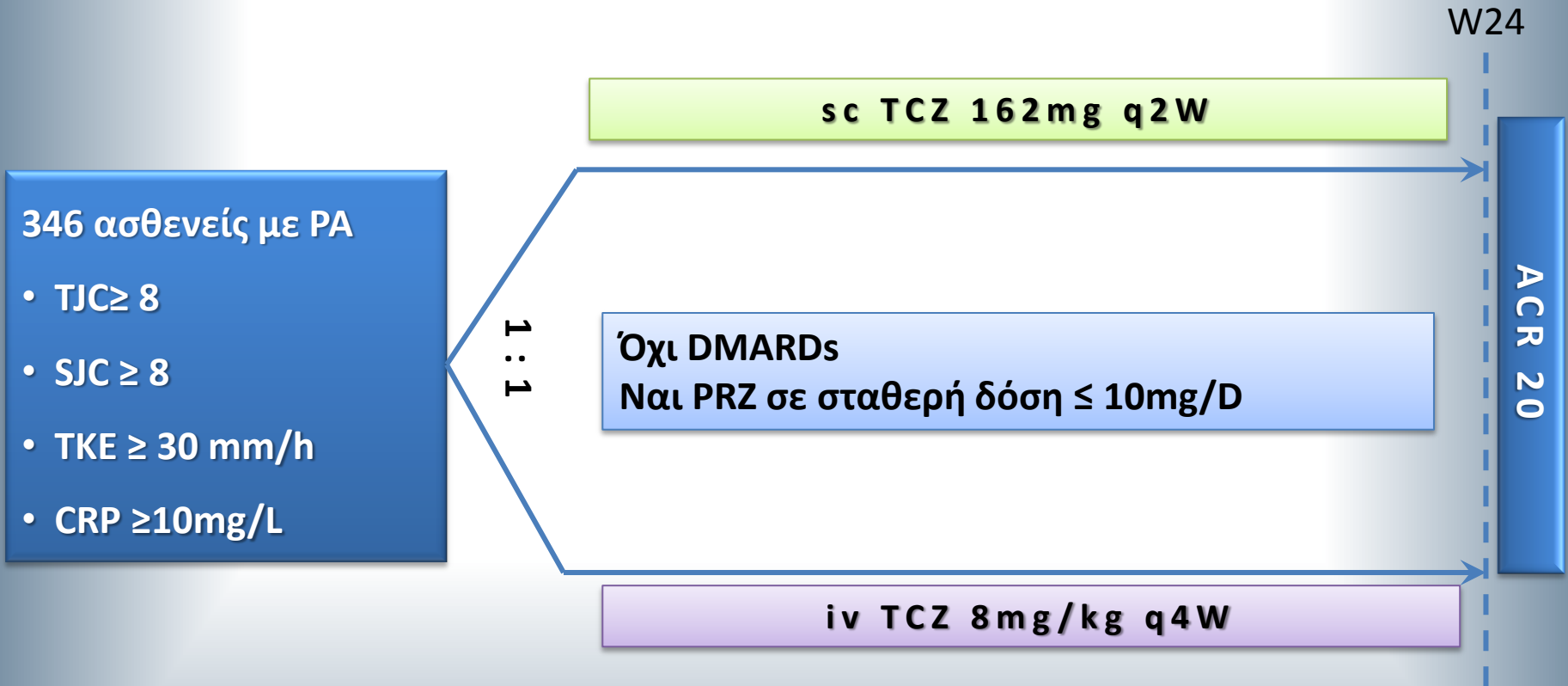
sc TCZ 162mg q2W

VS

iv TCZ 8mg/kg q4W

- Έκβαση: **Μη-κατωτερότητα**
- Σχεδιασμός: **τυχαιοποιημένη διπλά τυφλή**
- Πληθυσμός: **Ιάπωνες ασθενείς με ενεργό RA και αποτυχία σε συνθετικά DMARDs ή/και TNFi**

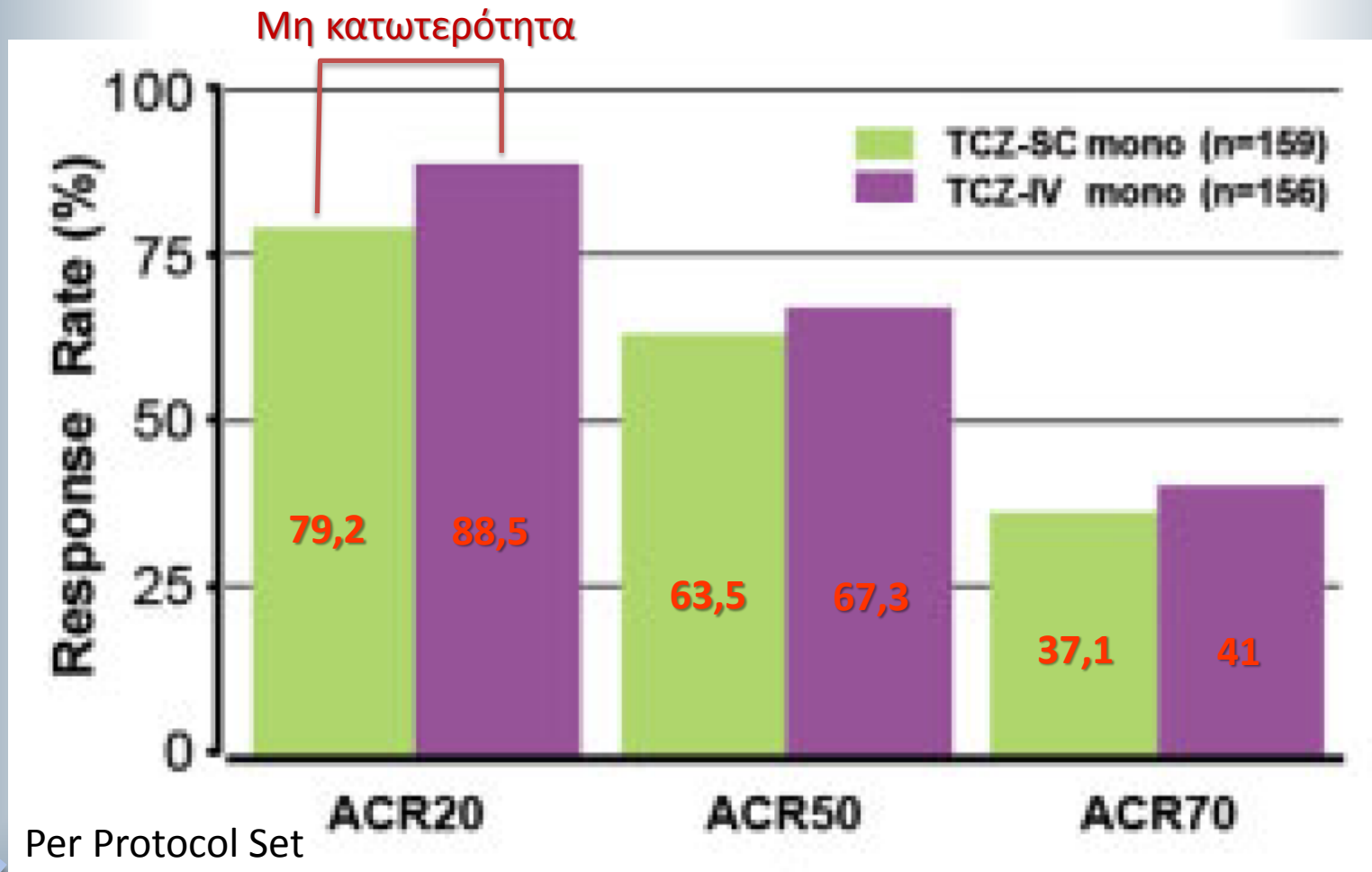
Σχεδιασμός



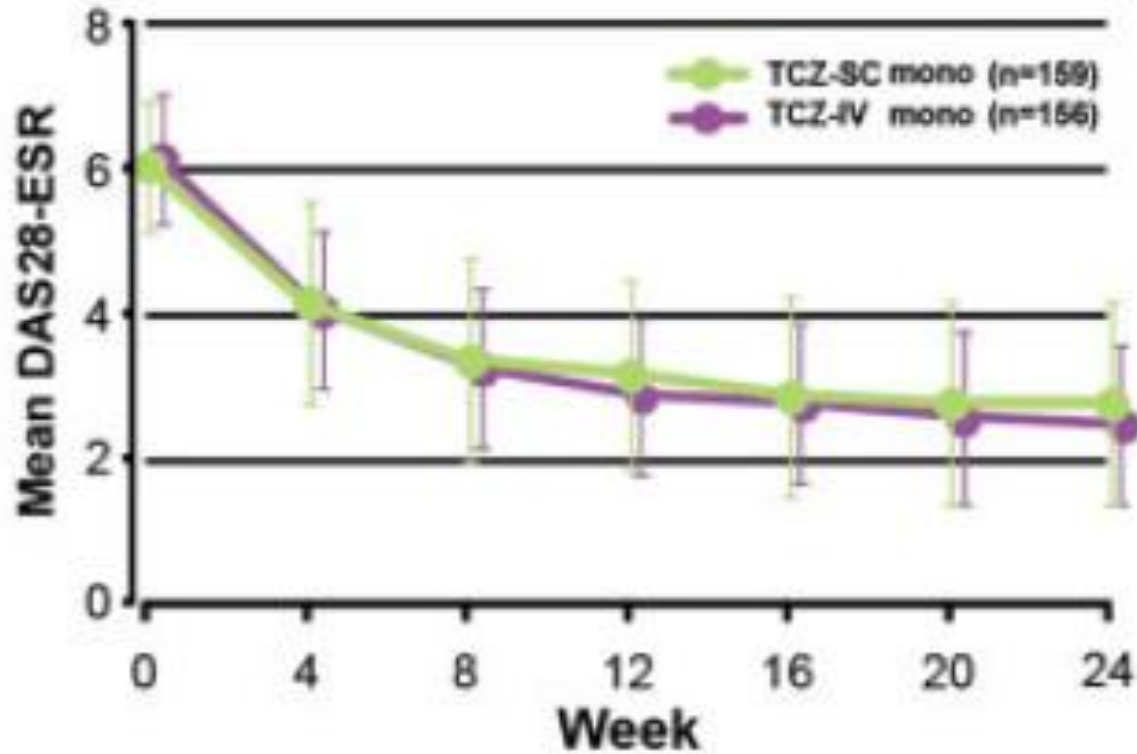
Χαρακτηριστικά ασθενών

	TCZ-SC monotherapy (n = 159)	TCZ-IV monotherapy (n = 156)
Women, no. (%)	133 (83.6)	128 (82.1)
Age, year [†]	52.1 ± 12.6	51.8 ± 11.8
→ Body weight, median (min, max) kg [†]	53.0 (36.3, 83.3)	53.1 (37.5, 96.3)
Body weight, kg [†]	53.8 ± 8.7	54.4 ± 10.1
<60 kg, no. (%)	122 (76.7)	116 (74.4)
≥60 kg, no. (%)	37 (23.3)	40 (25.6)
→ Disease duration, years	7.3 ± 7.5	8.0 ± 7.3
Disease duration, median years	5.1	5.9
RF positive, no. (%)	126 (79.2)	131 (84.0)
ACPA antibodies, no. (%)	142 (89.3)	142 (91.0)
DAS28-ESR	6.1 ± 0.9	6.2 ± 0.9
CDAI score	34.2 ± 10.3	33.7 ± 10.8
Oral glucocorticoids administered, no. (%)	110 (69.2)	92 (59.0)
Dosage, mg/day [‡]	4.6 ± 2.3	4.7 ± 2.1
Previous MTX, no. (%) [§]	128 (80.5)	129 (82.7)
Dosage, mg/week [§]	8.2 ± 2.2	8.2 ± 2.3
→ Previous anti-TNF agents, no. (%)	30 (18.9)	37 (23.7)

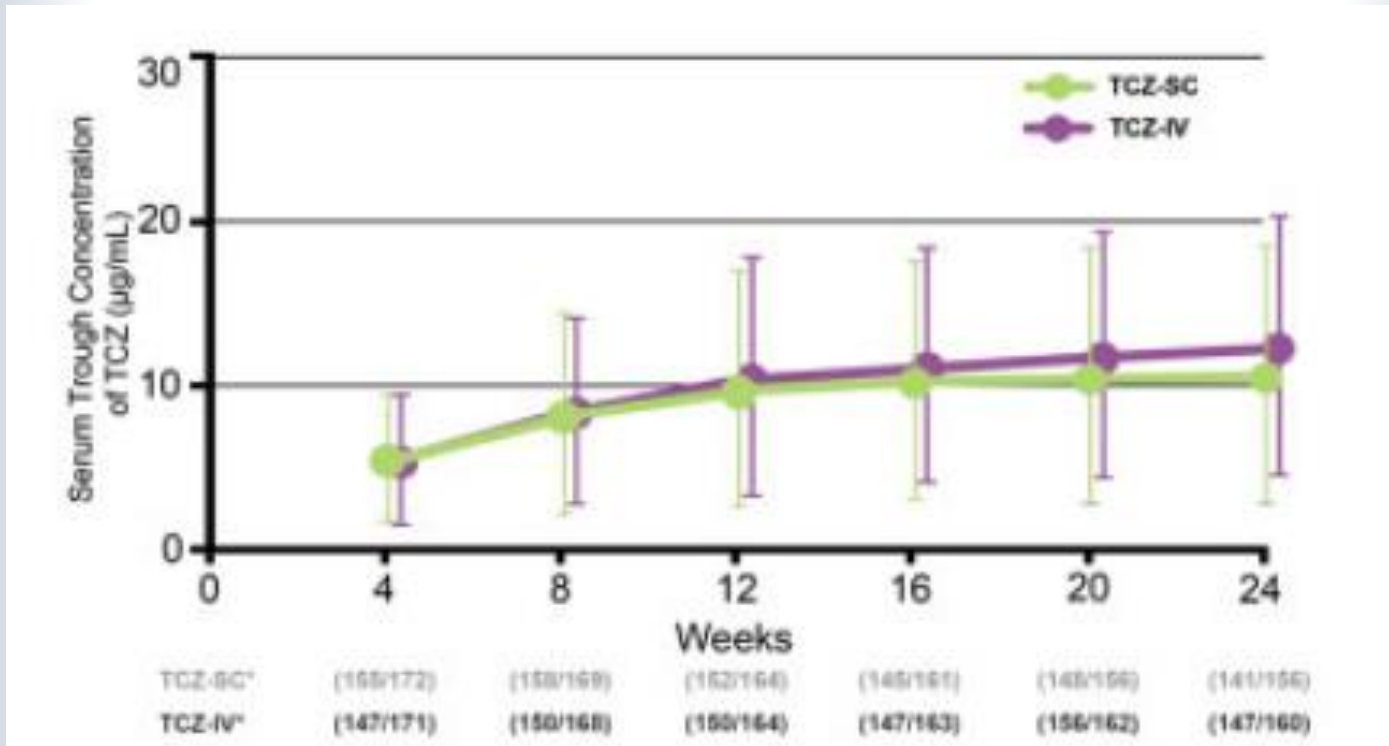
Αποτελεσματικότητα



Αποτελεσματικότητα



Επίπεδα TCZ ορού



Δοκιμές σε Δυτικές Χώρες



BREVACTA

SUMMACTA

BREVACTA

- Σύγκριση

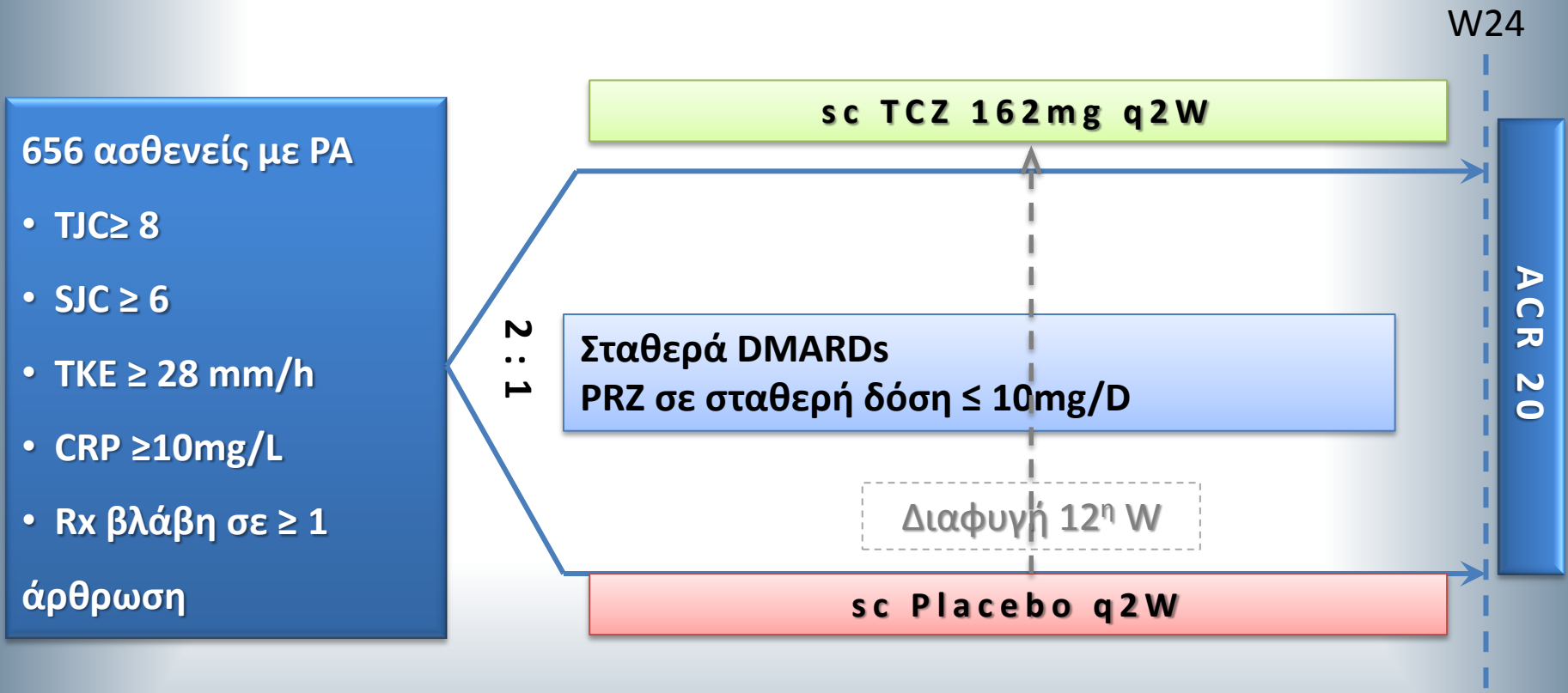
sc TCZ 162mg q2W

VS

Placebo

- Σχεδιασμός: **τυχαιοποιημένη διπλά τυφλή**
- Πληθυσμός: «Δυτικοί» ασθενείς με ενεργό RA και **αποτυχία σε συνθετικά DMARDs ή/και TNFi**

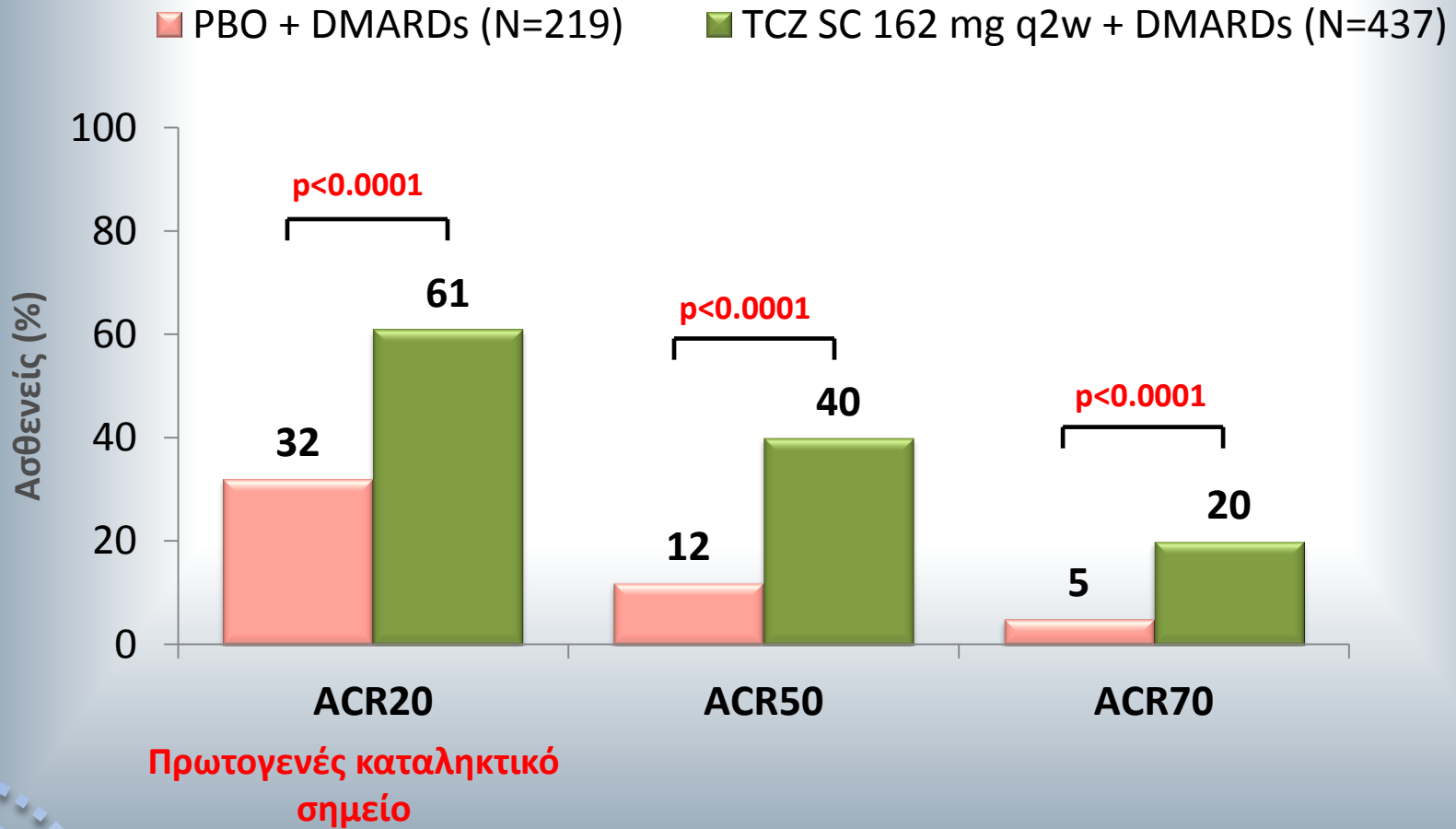
Σχεδιασμός



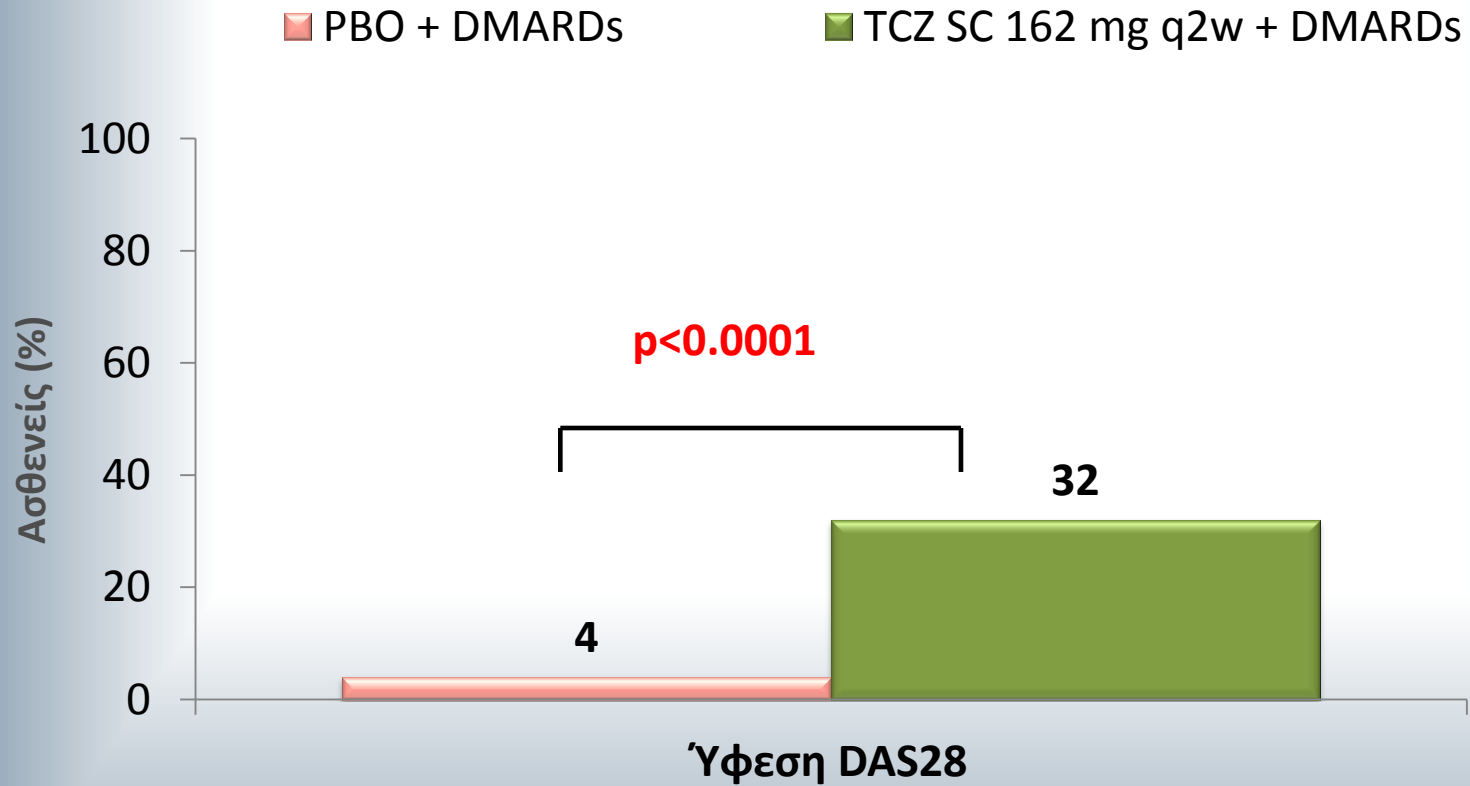
Χαρακτηριστικά ασθενών

	TCZ-SC 162 mg every other week (n = 437)	PBO-SC every other week (n = 219)
Demographics		
Women, no. (%)	375 (85.8)	181 (82.6)
Age, mean \pm SD years	52.1 \pm 11.45	52.0 \pm 11.71
→ Weight, mean \pm SD kg	70.32 \pm 16.63	70.04 \pm 15.76
Weight group, no. (%)		
<60 kg	119 (27.2)	58 (26.5)
60 to <100 kg	292 (66.8)	150 (68.5)
\geq 100 kg	26 (5.9)	11 (5.0)
RF positive, no. (%)	349 (80.8) [†]	178 (81.7) [‡]
ACPA positive, no. (%)	359 (83.7) [§]	180 (82.9) [¶]
→ Duration of RA, mean \pm SD years	11.1 \pm 8.24	11.1 \pm 8.39
DAS28, mean \pm SD	6.7 \pm 0.92	6.6 \pm 0.94
Concomitant medication, no. (%)		
MTX	361 (82.6)	174 (79.5)
Other DMARDs	76 (17.4)	43 (19.6)
Previous DMARDs, mean \pm SD	1.3 \pm 0.7	1.4 \pm 0.8
→ Previously failed anti-TNF treatment, no. (%)	89 (20.4)	47 (21.5)

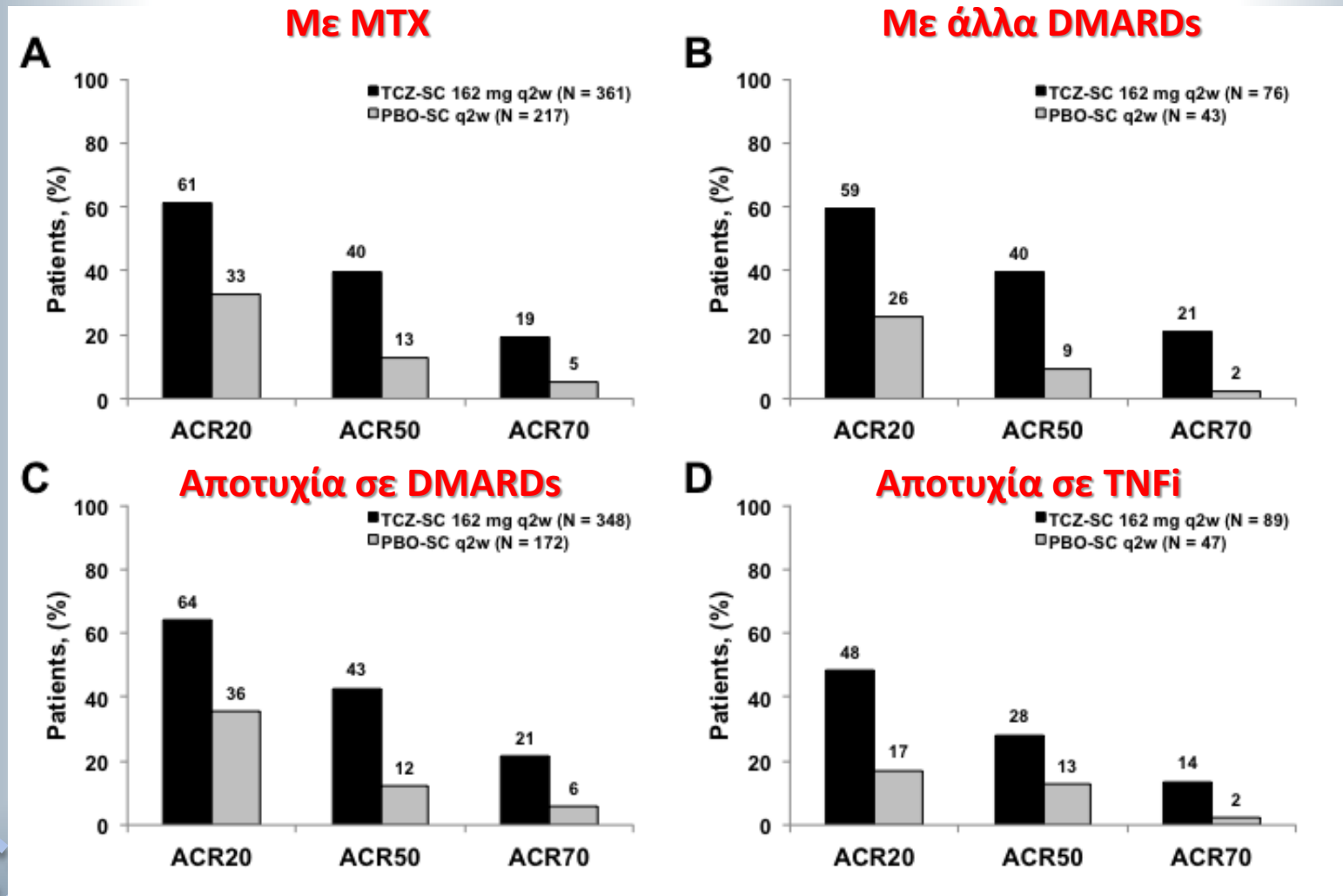
Αποτελεσματικότητα



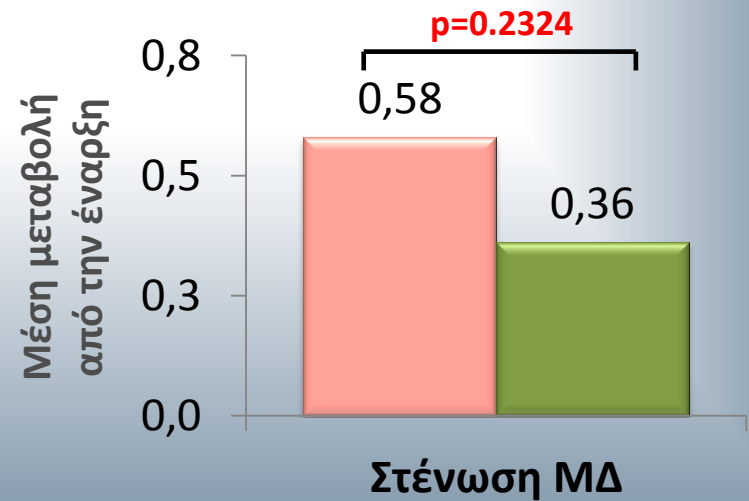
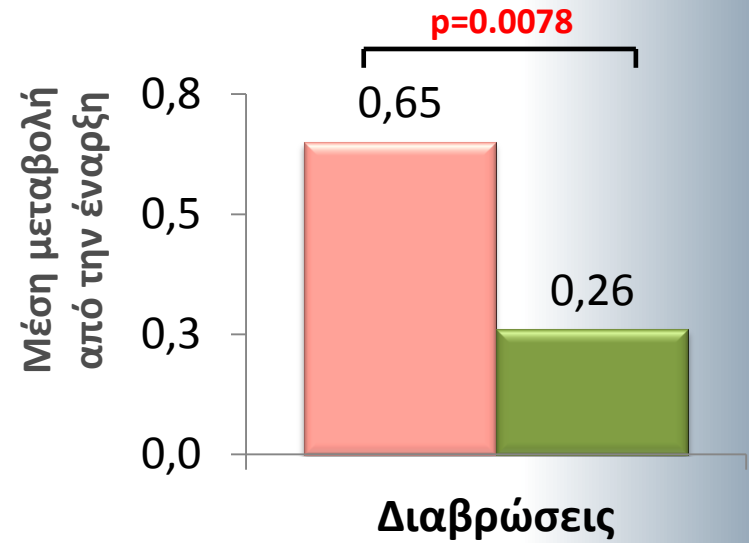
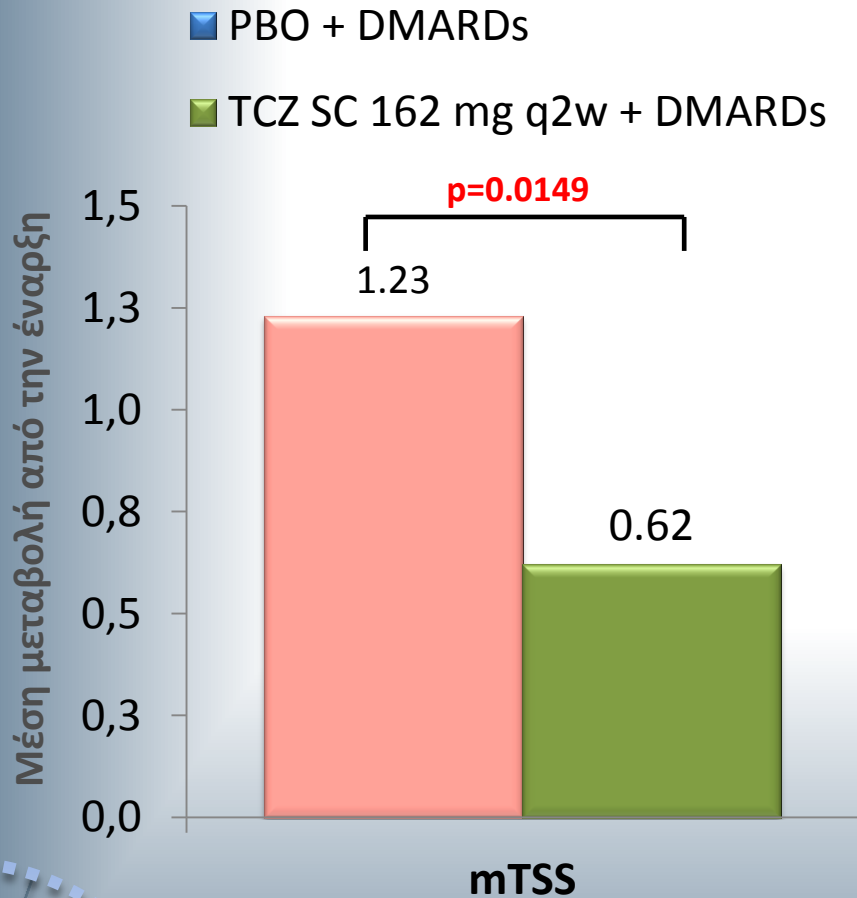
Ύφεση DAS28



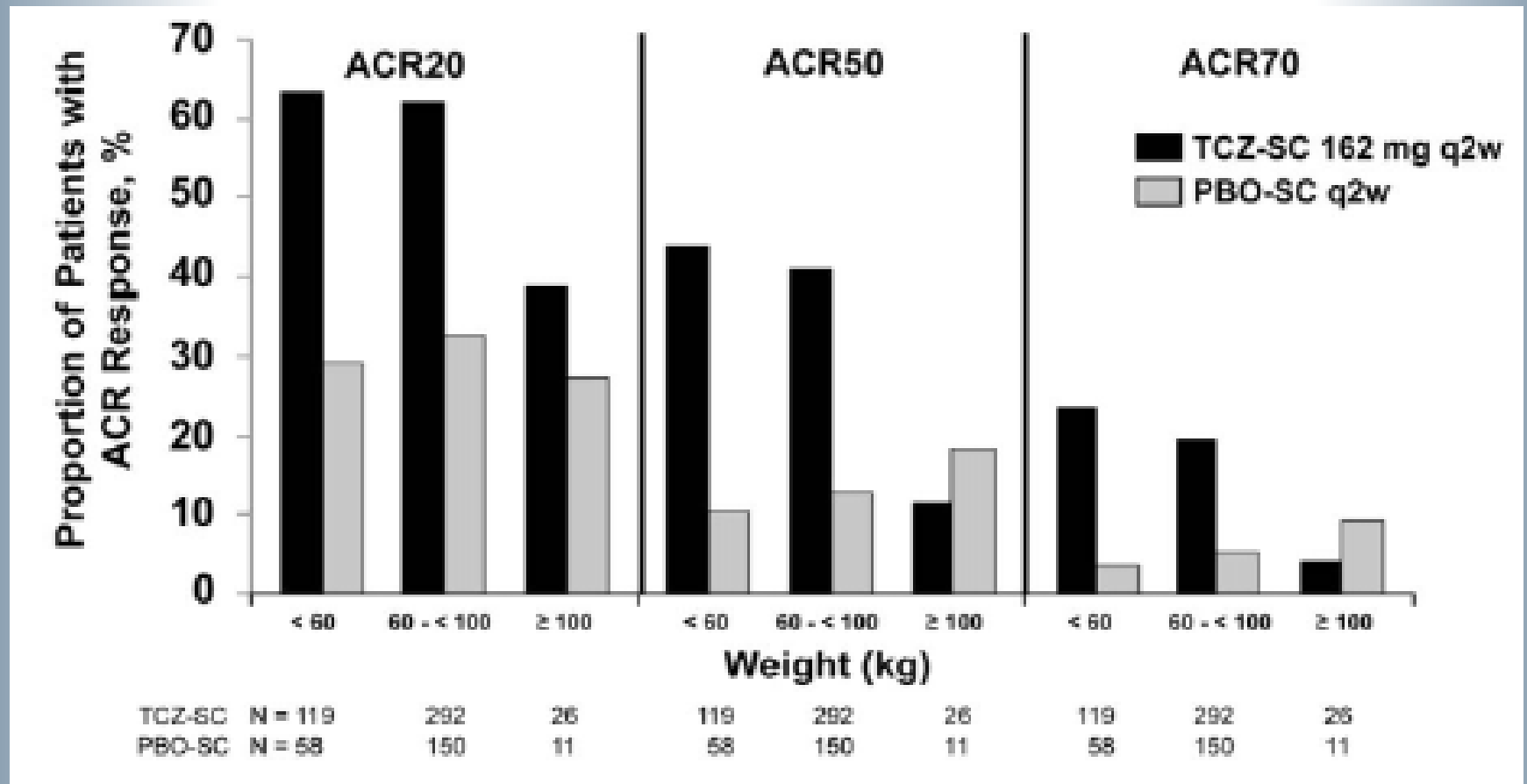
Αποτελεσματικότητα σε υποομάδες ασθενών



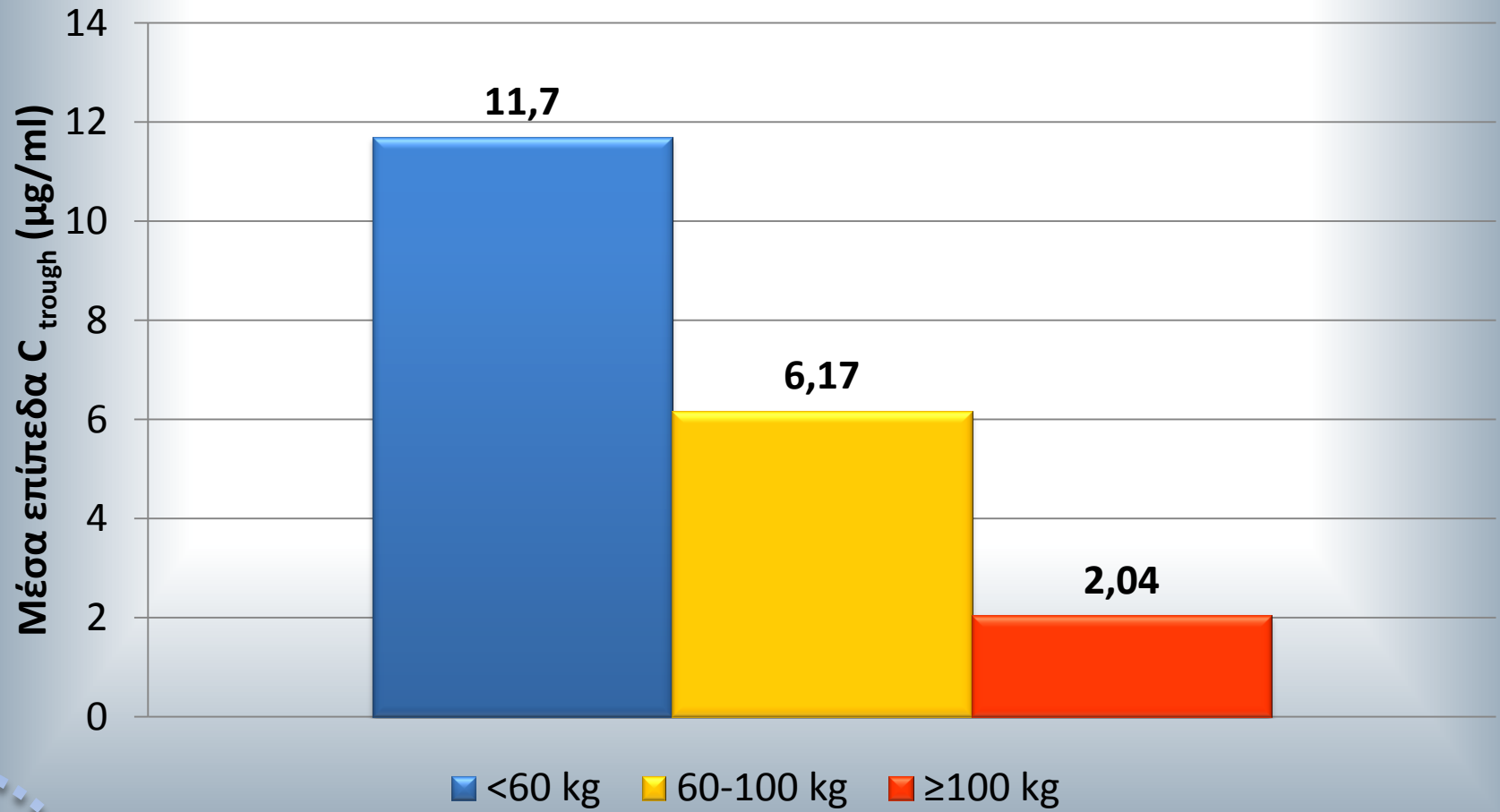
Ακτινολογική πρόοδος



Αποτελεσματικότητα vs Βάρος σώματος



Επίπεδα TCZ ορού & βάρος σώματος



SUMMACTA

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

Burmester GR et al. Ann Rheum Dis. 2014 Jan;73(1):69-74



SUMMACTA

- Σύγκριση

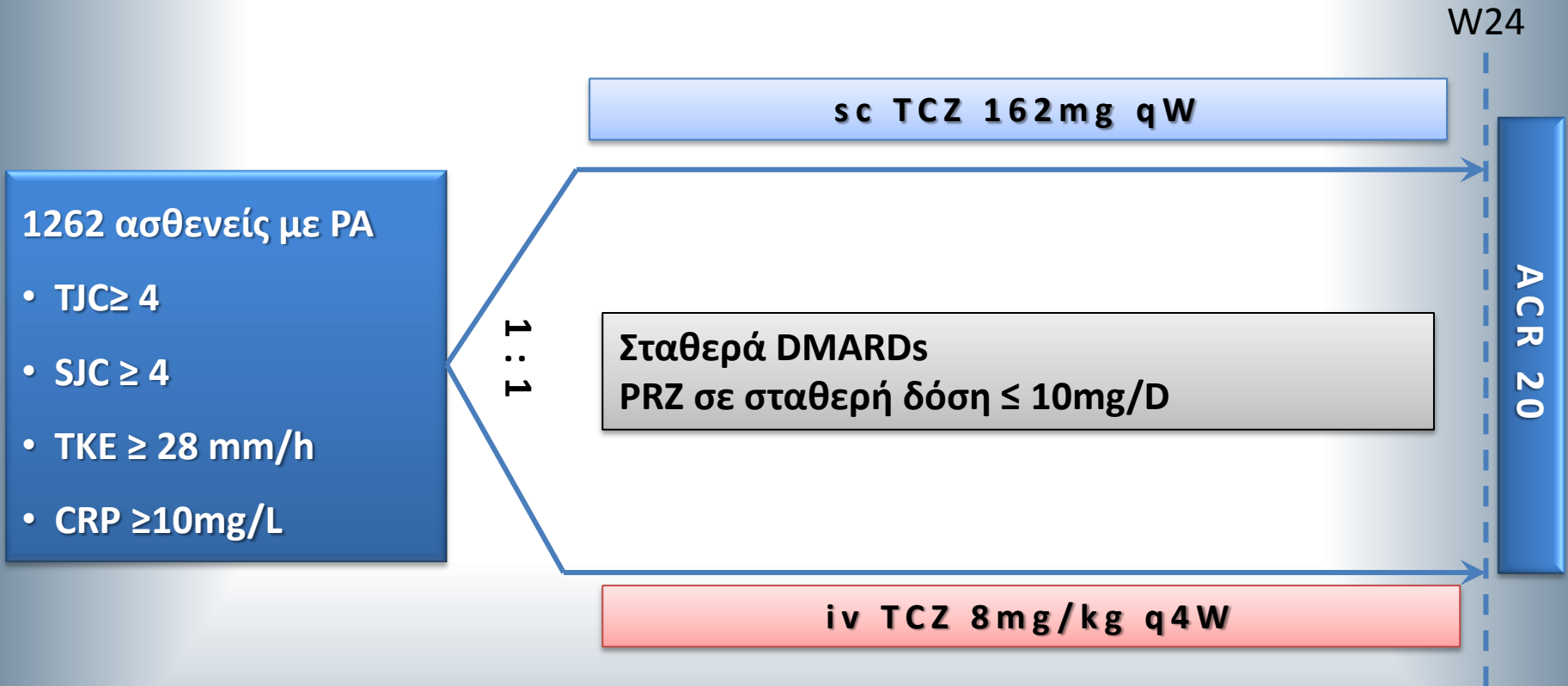
sc TCZ 162mg qW

VS

iv TCZ 8mg/kg q4W

- Έκβαση: Μη-κατωτερότητα
- Σχεδιασμός: τυχαιοποιημένη διπλά τυφλή
- Πληθυσμός: «Δυτικοί» ασθενείς με ενεργό RA και αποτυχία σε συνθετικά DMARDs ή/και TNFi

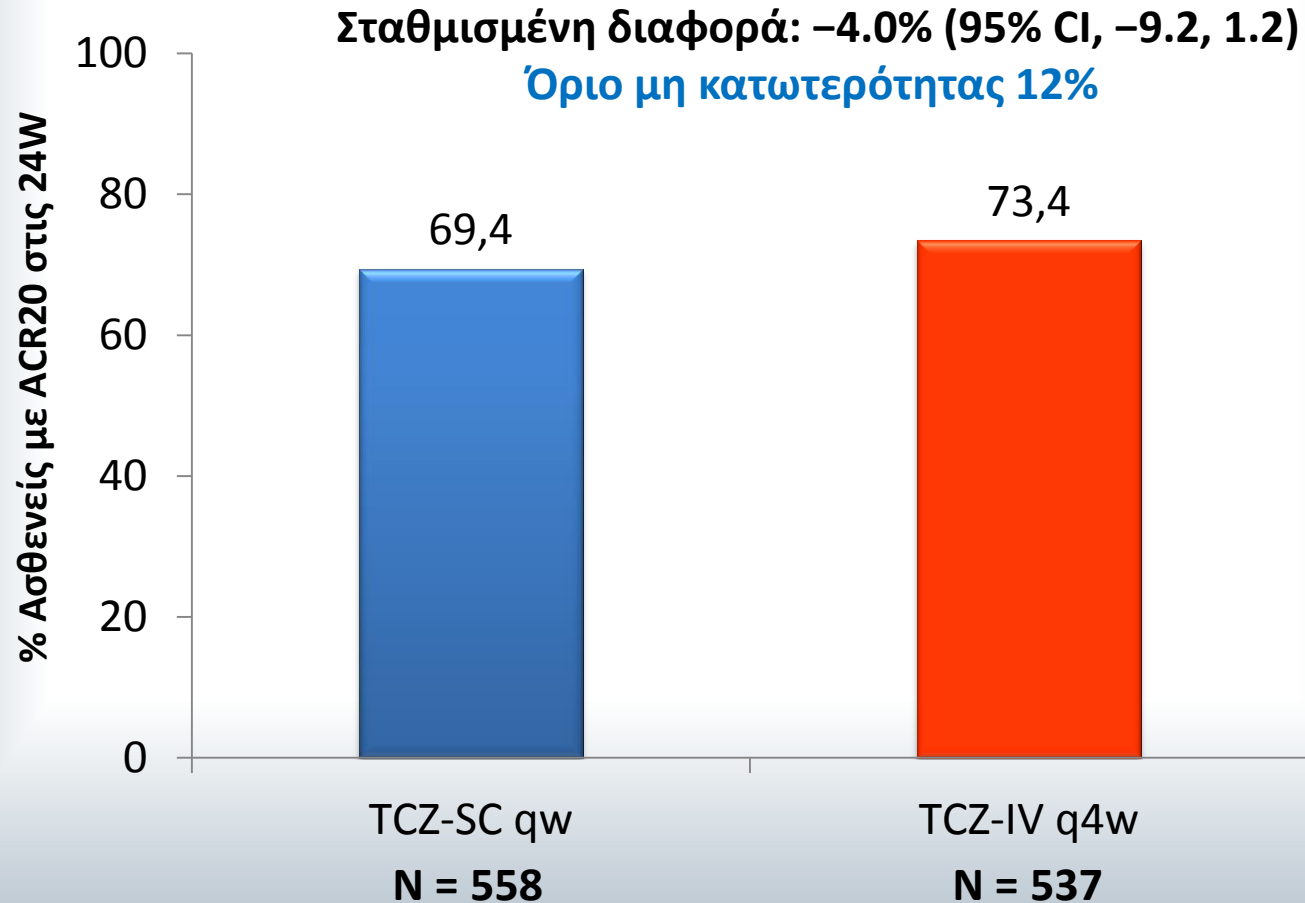
Σχεδιασμός



Χαρακτηριστικά ασθενών

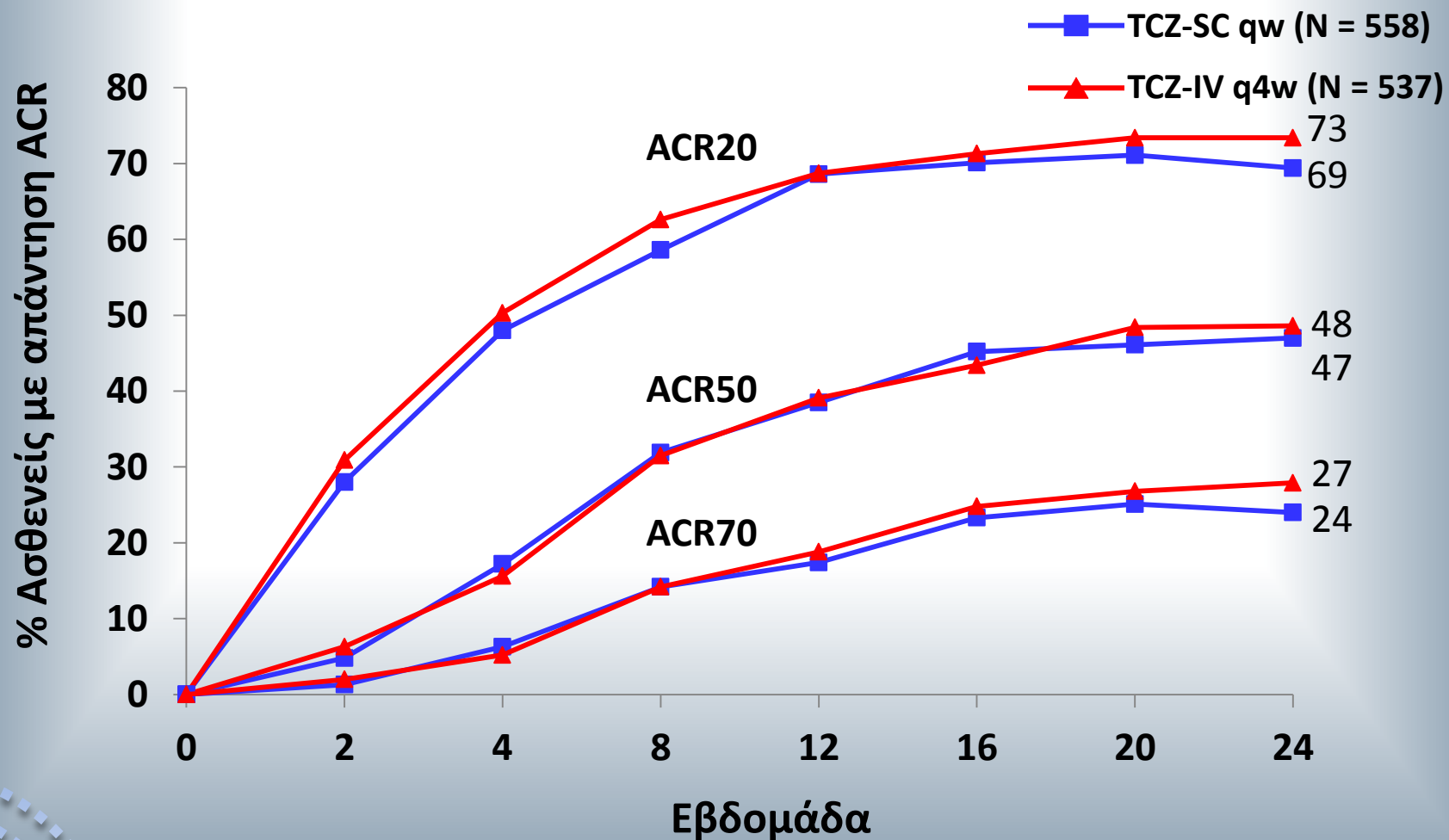
	Tocilizumab-SC 162 mg qw (n=558)	Tocilizumab-IV 8 mg/kg q4w (n=537)
Sex, n (%)		
Female	461 (82.6)	444 (82.7)
Age, years, mean (SD)	52.4 (12.29)	52.5 (12.50)
→ Weight, kg, mean (SD)	74.07 (18.73)	73.82 (18.99)
Weight group, n (%)		
<60 kg	131 (23.5)	129 (24.0)
60–100 kg	374 (67.0)	358 (66.7)
≥100 kg	53 (9.5)	50 (9.3)
→ Duration of RA, years, mean (SD)	8.7 (8.18)	8.7 (7.94)
RF positive, n (%)	456 (73.5)*	465 (74.4)†
ACPA positive, n (%)	434 (72.2)‡	471 (74.4)§
Patients receiving methotrexate, ¶ n (%)	503 (79.7)**	514 (81.5)**
Patients receiving glucocorticoids at baseline, n (%)	300 (53.8)	290 (54.0)
→ Previously failed anti-TNF treatment, n (%)	121 (21.7)	112 (20.9)

Πρωτογενές καταληκτικό σημείο

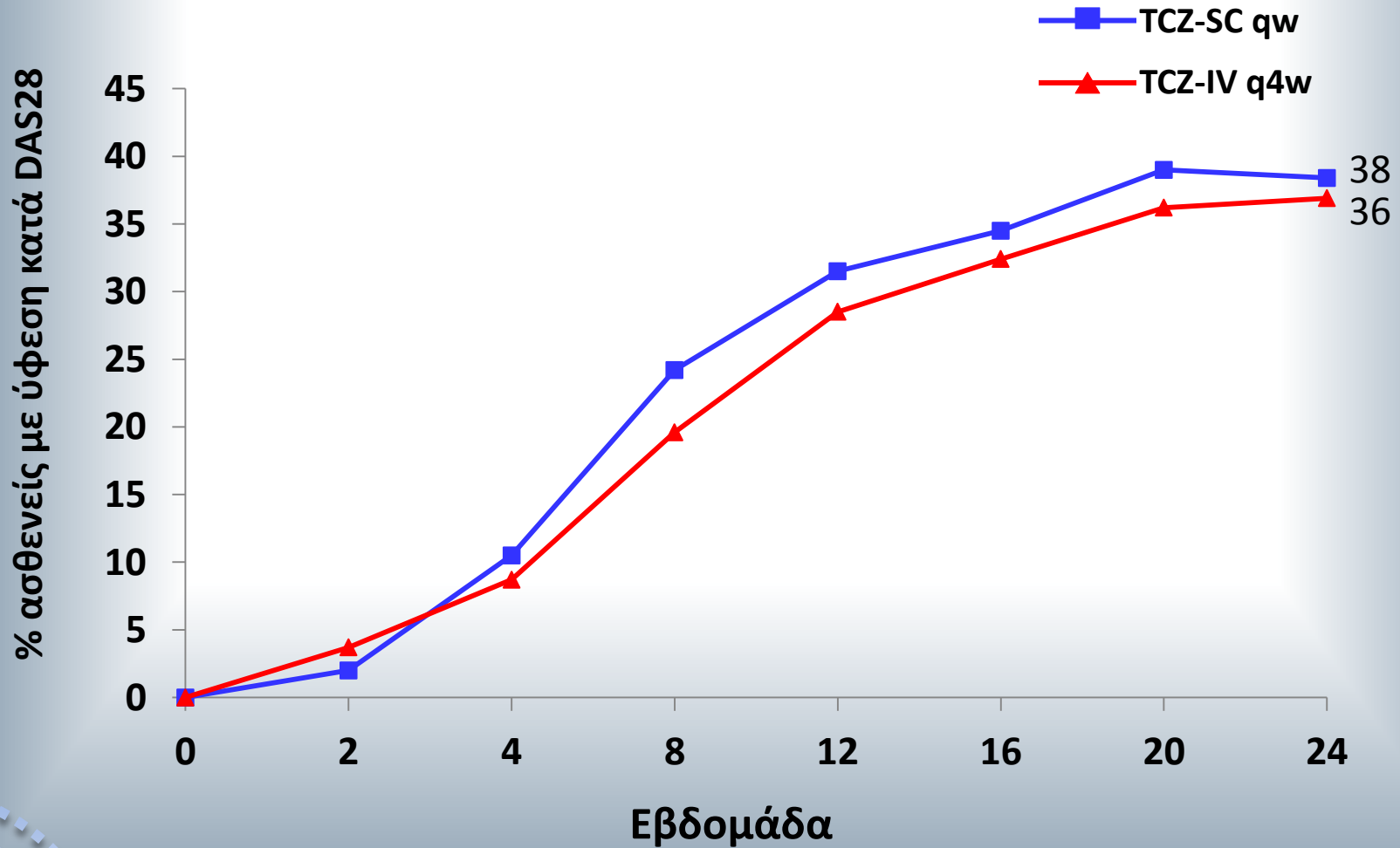


Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο επιτεύχθηκε: το TCZ-SC δεν ήταν κατώτερο του TCZ-IV

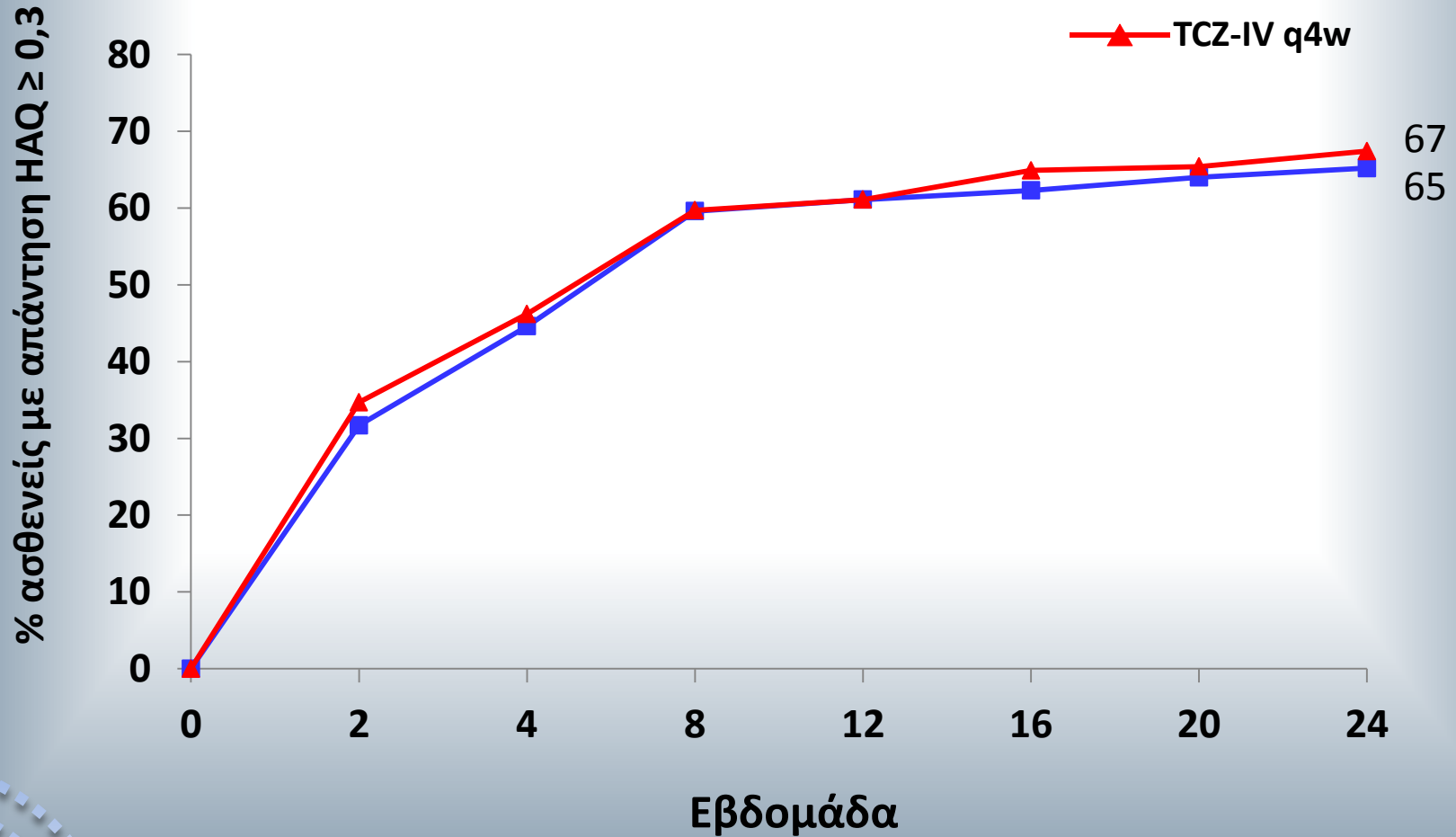
Αποτελεσματικότητα



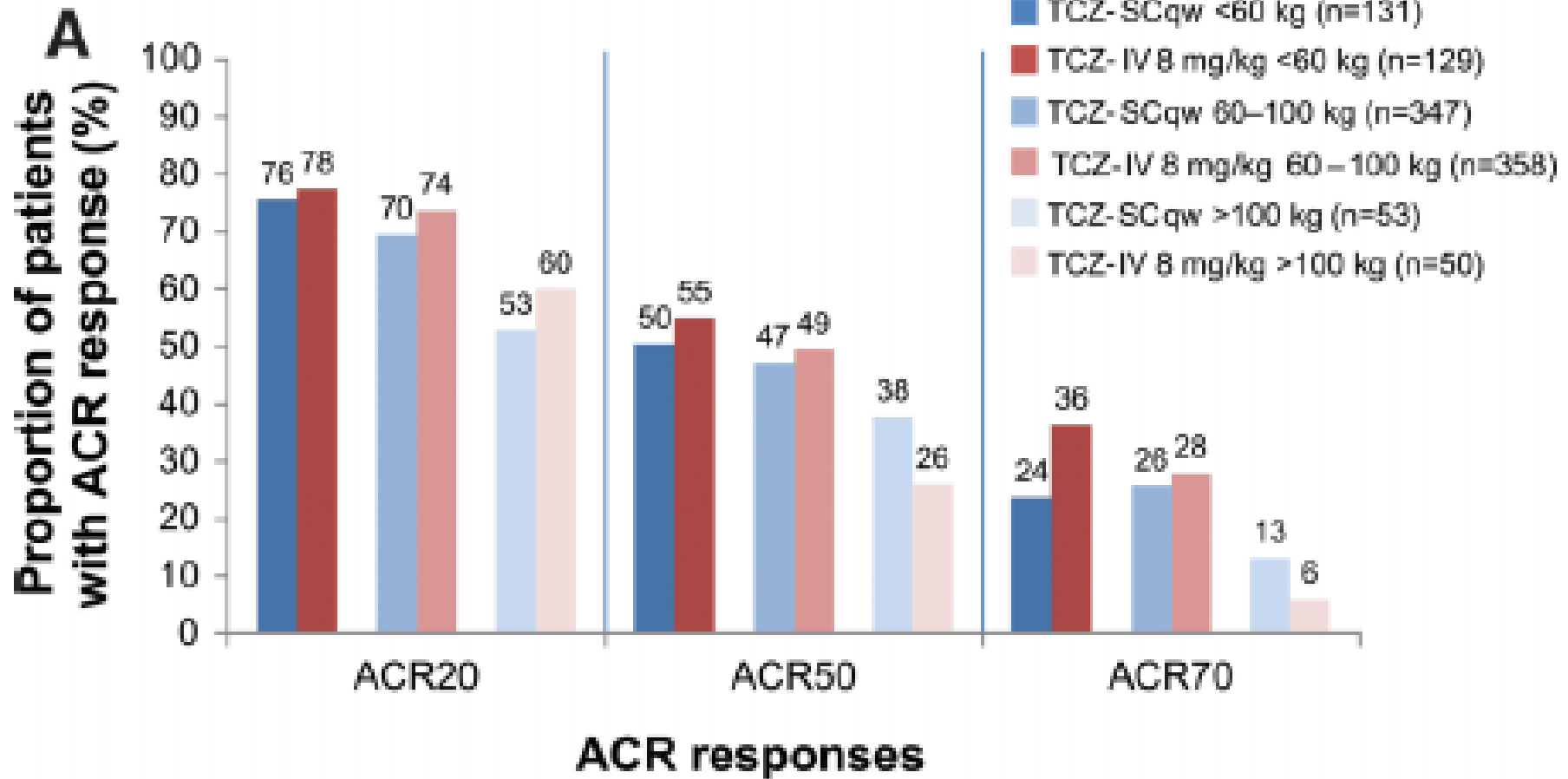
Αποτελεσματικότητα



HAQ

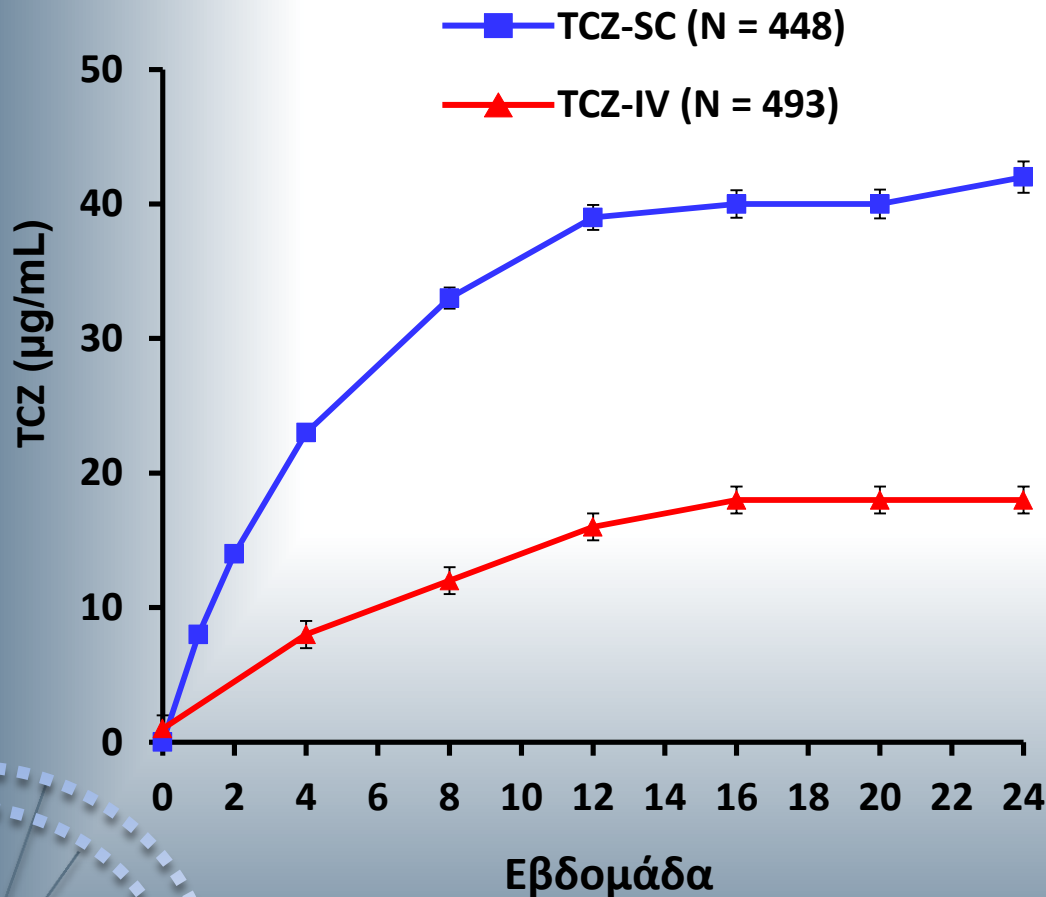


Αποτελεσματικότητα vs Βάρος σώματος



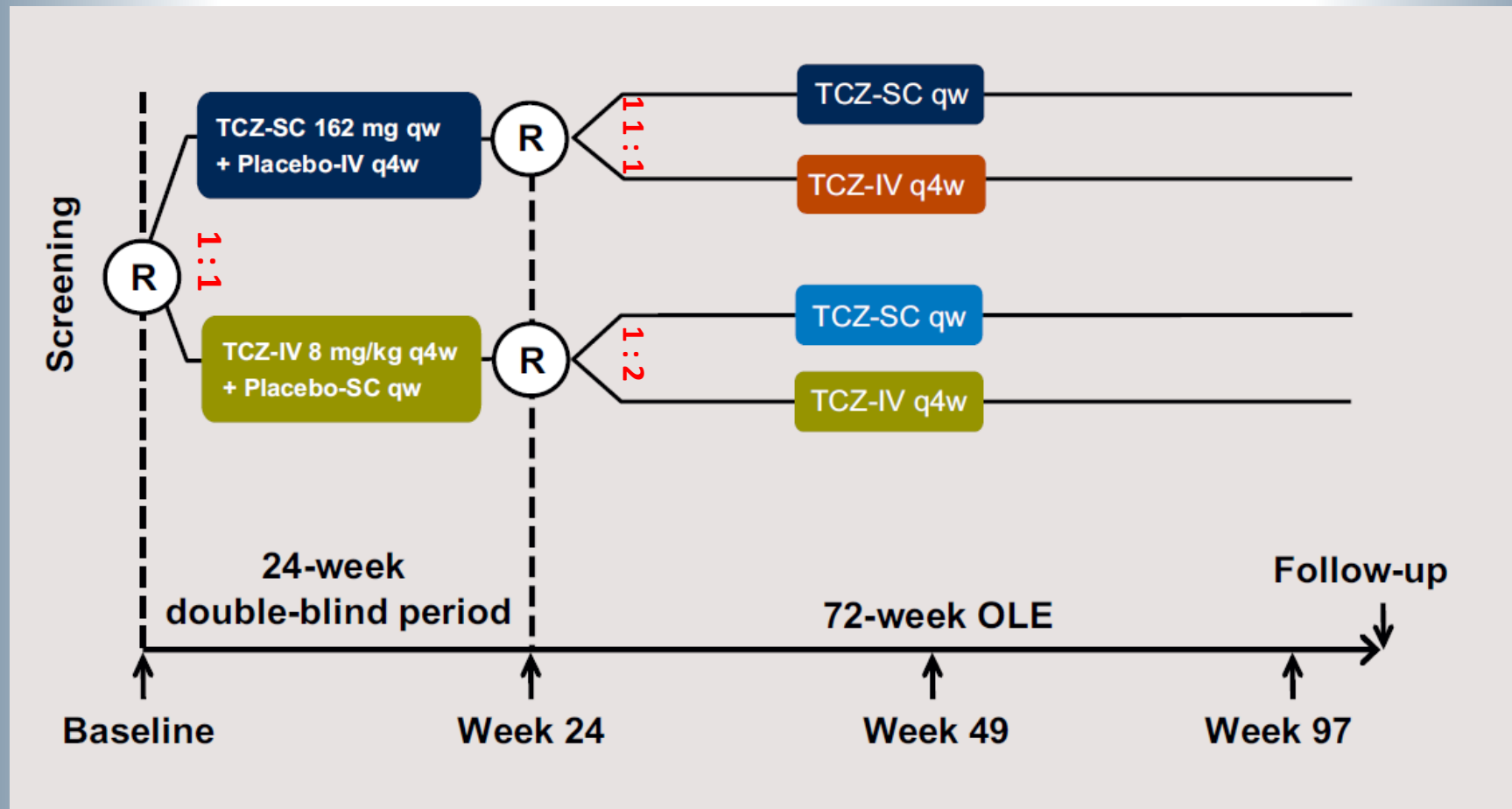
Επίπεδα TCZ ορού

TCZ C_{trough} Εβδομάδες 0 - 24

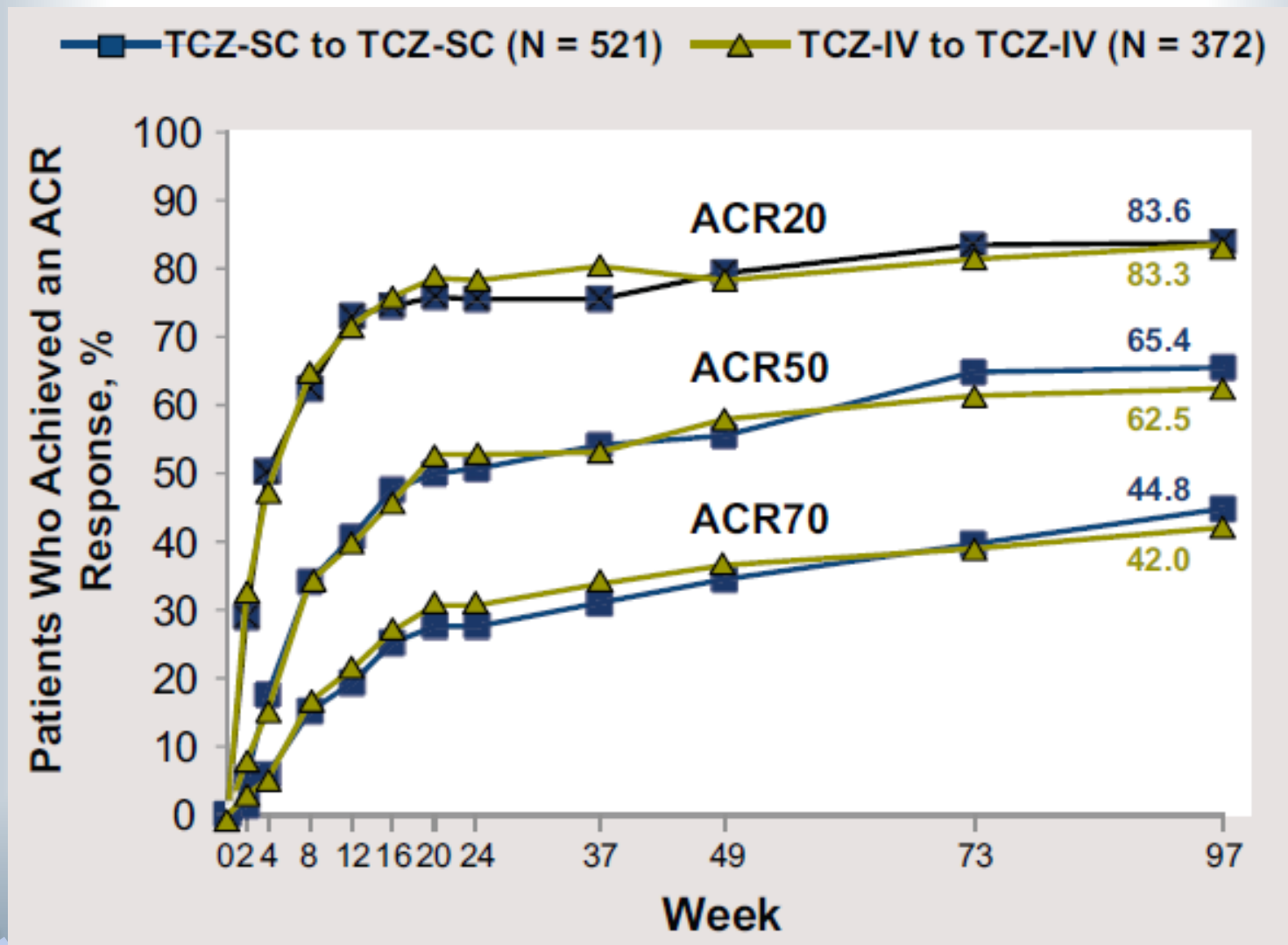


- Η C_{min} ήταν υψηλότερη για το TCZ-SC
- Η AUC και η C_{max} ήταν υψηλότερη για το TCZ-IV σε σχέση με το TCZ-SC

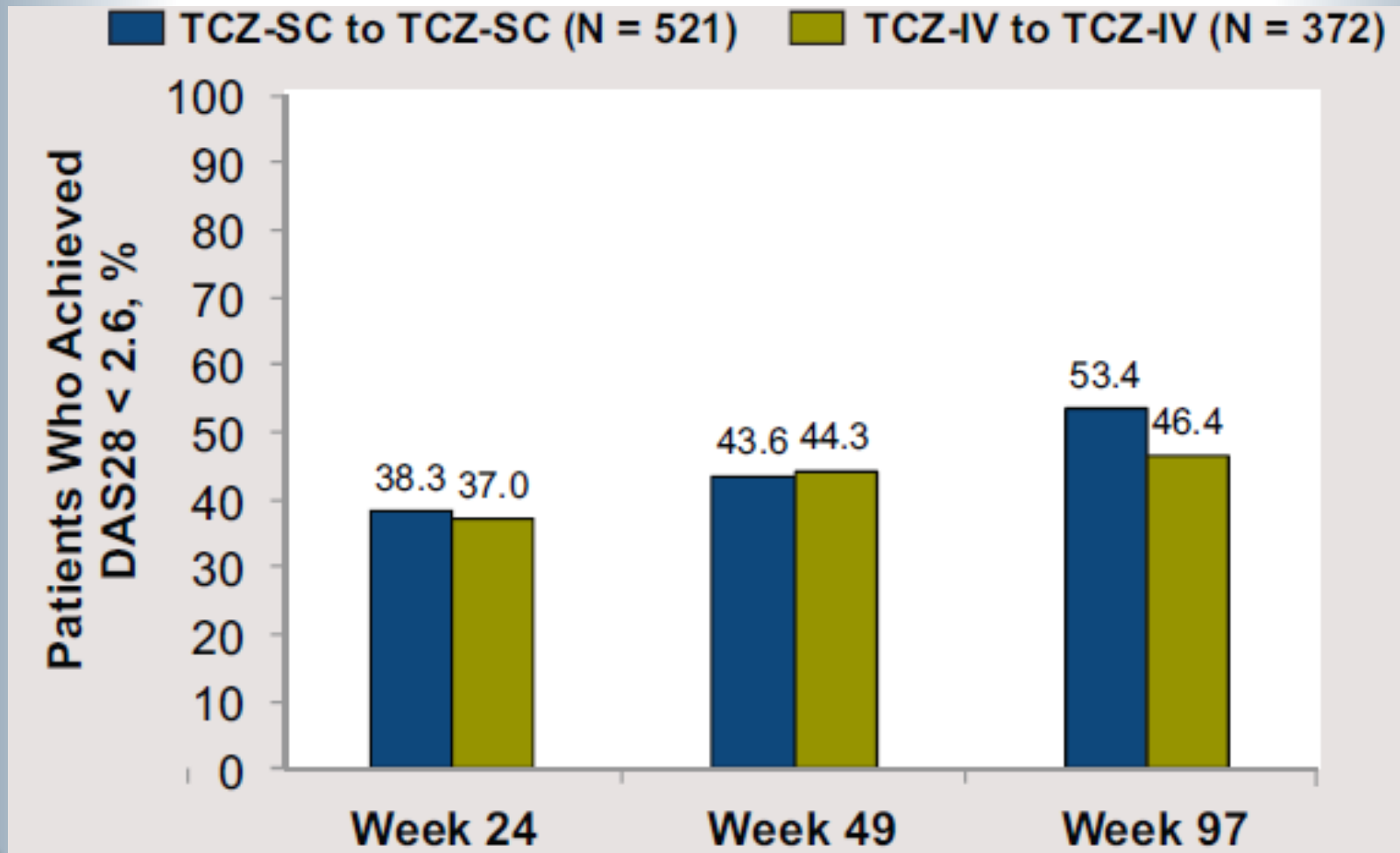
SUMMACTA 97 εβδομάδες (Ανοικτή επέκταση)



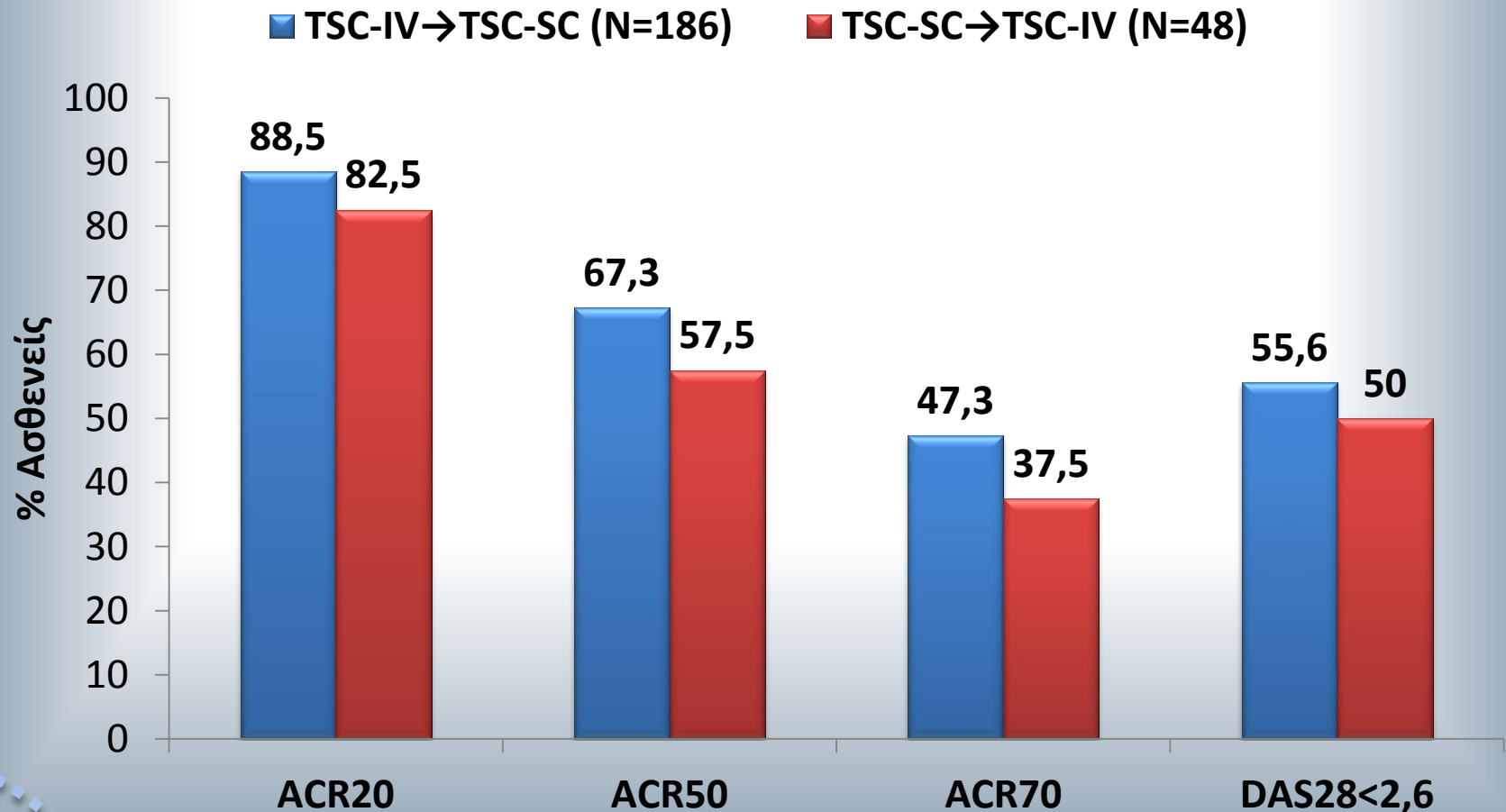
Αποτελεσματικότητα 97 εβδομάδες



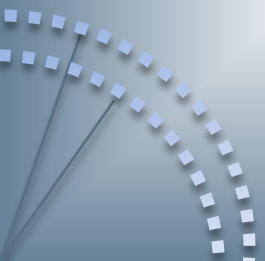
Αποτελεσματικότητα (97 εβδομάδες) Σταθερή φαρμακοτεχνική μορφή



Αποτελεσματικότητα (97 εβδομάδες) Εναλλαγή φαρμακοτεχνικής μορφής



Ασφάλεια



Ασφάλεια

	MUSASHI (24 εβδ)		SUMMACTA (24 εβδ)		BREVACTA (24 εβδ)	
	162mgq2W	8mg/kgq4W	162mgqW	8mg/kgq4W	162mgq2W	Placebo
ΑΕ	89%	90,8%	76,2%	77%	62,7%	57,8%
ΣΑΕ	7,5%	5,8%	4,6%	5,2%	4,6%	3,7%
Λοιμώξεις	41,6%	45,1%	36%	39,1%	30%	28%
Σ. λοιμώξεις	1,2%	2,9%	1,4%	1,4%	2,1%	1,8%
ISR	12,1%	5,2%	10,1%	2,4%	7,1%	4,1%
Κακοήθειες	0	0	3 (<1%)	1 (<1%)	3	0
Θάνατοι	0	0	0	1 (Σήψη)	3 (Σήψη)	0
Αντι-TCZ Ab	3.5%	0	0,8%	0,8%	1.6%	1.4%

Οι αριθμοί αντιστοιχούν σε ασθενείς και όχι σε συμβάντα

ISR: Injection site reaction

Μακροχρόνια Ασφάλεια (97W): SUMMACTA LTE

	SC→SC	IV→IV	IV→SC	SC→IV
N	631	631	186	48
AE	415.9	408.6	394.9	271.9
ΣΑΕ	14.6	15.4	19.6	9.1
Λοιμώξεις	108.7	105.6	97	84.6
Σ. λοιμώξεις	4	3.9	6.7	1.5
ISR	26.1	33.6*	93.5	0*
Κακοήθειες	0.9	0.7	0.8	1.5
Θάνατοι	0.4	0.5	0.8	0
Ασθενείς με αντι-TCZ Ab (%)	1.6	1.1	0.5	0

Οι αριθμοί αντιστοιχούν σε συχνότητα/100 ασθενο-έτη

ISR: Injection site reaction

*Η επίπτωση των ISR στην ομάδα TCZ-IV δεν καταγραφόταν μετά την 24η εβδομάδα, αφού δεν χορηγούνταν SC ενέσεις.

Ασφάλεια: εργαστηριακές παράμετροι

	SUMMACTA (24 εβδ)		BREVACTA (24 εβδ)	
	162mgqW	8mg/kgq4W	162mgq2W	Placebo
ALT (1-3 x ULN)	45.8%	39%	32.7%	12.8%
ALT (3-5 x ULN)	3.8%	4.1%	1.6%	1.8%
ALT (>5 x ULN)	1%	1%	0.2%	0
PMN (1000-1500/μL)	12.8%	9.7%	5.1%	0
PMN (500-1000/μL)	2.7%	3.2%	3.5%	0
PMN (<500/μL)	0.2%	0	0.2%	0
PLT (LLN-75K/μL)	8.6%	9.4%	6.7%	0
PLT (50-75K/μL)	0.2%	0.3%	0.5%	0
PLT (<50K/μL)	0	0.2%	0	0
Chol <200→<200 (mg/dL)	23.6%	29%	29.7%	51.4%
Chol <200→<240 (mg/dL)	16.8%	16.5%	18.1%	6.9%
Chol <200→240+ (mg/dL)	7%	4.1%	5.9%	1.4%

Οι αριθμοί αντιστοιχούν σε ασθενείς και όχι σε συμβάντα

Συμπεράσματα

- Το TCZ χορηγούμενο υποδορίως **δεν είναι λιγότερο αποτελεσματικό** και **έχει παρόμοιο προφίλ ασφάλειας** με το TCZ χορηγούμενο ενδοφλεβίως σε δόση 8mg/kg ΒΣ/4 εβδομάδες
- Τα δεδομένα αυτά επιβεβαιώνονται από μελέτες **μέχρι ~2 έτη συνεχούς θεραπείας**, συμπεριλαμβανομένων ασθενών που **μετατάχθηκαν από τη μια οδό χορήγησης στην άλλη**

Ένδειξη & Δοσολογία στην Ελλάδα

«Το RoActemra, σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη (MTX), ενδείκνυται για τη θεραπεία **μέτριας έως σοβαρής** μορφής ενεργού ρευματοειδούς αρθρίτιδας (RA) σε **ενήλικες** ασθενείς, οι οποίοι είτε **ανταποκρίθηκαν ανεπαρκώς** είτε εμφάνισαν **μη ανοχή** σε προηγούμενη θεραπεία με ένα ή περισσότερα τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα **(DMARD) ή ανταγωνιστές του παράγοντα νέκρωσης του όγκου (TNF)**. Σε αυτούς τους ασθενείς, το RoActemra **μπορεί** να χορηγηθεί **ως μονοθεραπεία** σε περίπτωση μη ανοχής στη μεθοτρεξάτη (MTX) ή όπου δεν είναι κατάλληλη η συνεχής αγωγή με μεθοτρεξάτη (MTX)»

Ένδειξη & Δοσολογία στην Ελλάδα

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δοσολογία είναι 162 mg υποδορίως μία φορά την εβδομάδα.



Ευχαριστώ

Arcades at Vallauris, 1927, Raoul Dufy