

## Leiðbeiningar um notkun á tocilizumab (RoActemra®) við risafrumuslagæðabólgu (GCA)

### Inngangur

GCA er bólgusjúkdómur sem að leggst á stórar og meðalstórar slagæðar<sup>1,2</sup> og getur valdið sjóntapi<sup>3,4</sup>, stíflu í stórum slagæðum<sup>5,6</sup> og æðagúllum<sup>7</sup>. Sjúklingar með GCA eru einnig í aukinni áhættu á kransæðasjúkdómi, útlægum slagæðasjúkdómi og heilaáföllum<sup>8</sup>. Meðferð GCA felst í háum skömmtum af sykursterum (40-60 mg af prednisolone) sem síðan er minnkuð smám saman á hálfu ári hið minnsta en oftast varir meðferð í 1-2 ár<sup>9</sup>. Þrátt fyrir meðferð eru sjúklingar með GCA í verulegri áhættu á enduruppkomu sjúkdóms<sup>10</sup>.

Langtíma meðferð með sterum felur í sér margvíslega heilsuógn og sjúklingar með GCA eru í aukinni hættu á fylgikvillum sterameðferðar s.s. sykursýki, beinþynningu, beinbrotum og gláku<sup>11</sup>. Eftirfylgni sjúklinga með GCA felur í sér að reyna að lágmarka áhættu á enduruppkomu sjúkdóms og einnig að draga úr áhættu á fylgikvillum sterameðferðar. Því getur verið verulegur ávinningur af sterasparandi lyfi í GCA.

Sjóntap er alvarlegasti fylgikvilli GCA. Sjóntap GCA verður yfirleitt fljótlega eftir greiningu og lang oftast á öðru auga (þ.e. ekki á báðum augum samtímis). Meðferð sjúklinga sem hafa misst sjón á öðru auga er sérstaklega vandasöm og felur oft í sér hærri skammt af sterum til lengri tíma til að reyna að viðhalda sjón á hinu auganu. Þessir sjúklingar eru því í verulegri áhættu á fylgikvillum sykurstera vegna hærri skammta.

Tocilizumab hefur ótvírætt meðferðargildi í GCA. Gagnsemi tocilizumab til viðbótar við meðferð með sykursterum byggir á tveimur slembnum íhlutunarrannsóknum í miklum gæðum<sup>12,13</sup>.

Miðað við lyfleysu:

- i) dregur tocilizumab úr áhættu á enduruppkomu sjúkdóms (relapse)
- ii) hefur notkun tocilizumab í för með sér minnkun á heildarskammti af sykursterum sem nauðsynlegur er til að halda sjúkdómshléi í GCA
- iii) eykur tocilizumab heilsutengd lífsgæði.

Tocilizumab er öruggt lyf miðað við lyfleysu í GCA en upplýsingar um öryggi lyfsins við GCA til langs tíma eru ekki til staðar.

Árið 2017 samþykkti Matvæla- og lyfjastofnun Bandaríkjanna (Food and drug administration, FDA) og Evrópska lyfjastofnunin (European Medicines Agency, EMA) notkun tocilizumab við GCA sem þar með var fyrsta lyfið sem að hefur GCA sem skráða ábendingu<sup>14,15</sup>.

Tocilizumab er þannig eina lyfið hjá bæði FDA og EMA með ábendinguna GCA.

Hin gagnreyndi (evidence based) ávinningur af tocilizumab nær þannig fyrst og fremst til sjúklinga með nýlega greinda GCA en líklegt er að vegna kostnaðar muni notkun þess vera enn almennari hjá sjúklingum með erfiða GCA þar sem að sjóntap hefur orðið eða þegar

sjúkdómurinn svarar illa meðferð eða við enduruppkomu sjúkdóms - þrátt fyrir að góðar rannsóknir á gagnsemi tocilizumab í þeim tilfellum hafi ekki verið gerðar.

## Ábendingar

- Tocilizumab er notað sem viðbót við sterameðferð hjá sjúklingum þegar meðferð með sykursterum dugar ekki til að koma á sjúkdómshléi eða við enduruppkomu sjúkdóms þegar eða eftir að meðferð með sykursterum eingöngu er gefin
- Tocilizumab er notað sem viðbót við sterameðferð ef um sjóntap er að ræða
- Tocilizumab er notað sem viðbót við sterameðferð ef hætta er á aukaverkunum stera (t.d. sjúklingar með beinþynningu, gláku, sykursýki eða hjartasjúkdóm)
- Tocilizumab er notað sem viðbót við sterameðferð ef um er að ræða affection á stóru æðunum

Þetta er í samræmi við sænskar og danskar leiðbeiningar sem nýlega hafa komið út.

## Frábendingar

Sjá sérlyfjaskrá<sup>16</sup>.

## Árangur

Klínískt mat er gert m.t.t. klínískra einkenna, t.a.m. merkja um æðasjúkdóm með myndgreiningu ef það á við og blóðrannsóknir (sökki og CRP). Árangur meðferðar er metinn eftir sex mánuði og árlega eftir það.

## Aukaverkanir

Sjá sérlyfjaskrá<sup>16</sup>.

## Skammtar og lyfjagjöf

Ráðlagðir skammtar eru 162 mg undir húð einu sinni í viku ásamt sykursterum í síminnkandi skömmtum. Hægt er að nota tocilizumab eitt sér eftir að notkun sykurstera er hætt.

Ekki á að nota tocilizumab sem einlyfjameðferð við bráðu bakslagi.

Þar sem risafrumuslagæðabólga er langvinnur sjúkdómur á það að fara eftir sjúkdómsvirkni, ákvörðun læknisins og vali sjúklingsins hvort meðferð er veitt lengur en í 52 vikur.

## Umsóknarferli

Sótt er um heimild til að nota lyfið til Lyfjanefndar LSH. Í umsókninni skal koma fram aldur sjúklings, sjúkdómar, færnismat og sjúkdómsstaða, ásamt upplýsingum um fyrri meðferð. Uppfylli sjúklingur skilyrði þessara leiðbeininga er heimild veitt í fyrsta skipti til 7 mánaða og eftir það á árs fresti. Þurfi sjúklingur á frekari meðferð að halda þarf að sækja um heimild að nýju þar sem árangursmat meðferðarinnar liggur fyrir. Ágreiningi varðandi afgreiðslu umsóknar skal vísað til framkvæmdastjóra lækninga Landspítalans, til endanlegs úrskurðar.

## Höfundur og ábyrgðarmaður

Gerður Gröndal, yfirlæknir

Leiðbeiningarnar voru samdar í nóvember 2018 og verða endurskoðaðar eigi síðar en að þremur árum liðnum, en fyrir ef ástæða þykir til.

## Heimildir

<sup>1</sup> Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1122-1128.

<sup>2</sup> Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013;65:1-11.

<sup>3</sup> Salvarani C, Cimino L, Macchioni P, et al. Risk factors for visual loss in an Italian population-based cohort of patients with giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 2005;53:293-297.

<sup>4</sup> Hoffman GS, Cid MC, Hellmann DB, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of adjuvant methotrexate treatment for giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:1309-1318.

<sup>5</sup> Kermani TA, Warrington KJ, Crowson CS, et al. Large-vessel involvement in giant cell arteritis: a population-based cohort study of the incidence-trends and prognosis. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1989-1994.

<sup>6</sup> Grayson PC, Maksimowicz-McKinnon K, Clark TM, et al. Distribution of arterial lesions in Takayasu's arteritis and giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1329-1334.

<sup>7</sup> Robson JC, Kiran A, Maskell J, et al. The relative risk of aortic aneurysm in patients with giant cell arteritis compared with the general population of the UK. *Ann Rheum Dis* 2015;74:129-135.

<sup>8</sup> Tomasson G, Peloquin C, Mohammad A, et al. Risk for cardiovascular disease early and late after a diagnosis of giant-cell arteritis: a cohort study. *Ann Intern Med* 2014;160:73-80.

<sup>9</sup> Chandran A, Udayakumar PD, Kermani TA, et al. Glucocorticoid usage in giant cell arteritis over six decades (1950 to 2009). *Clin Exp Rheumatol* 2015;33:S-98-102.

<sup>10</sup> Kermani TA, Warrington KJ, Cuthbertson D, et al. Disease Relapses among Patients with Giant Cell Arteritis: A Prospective, Longitudinal Cohort Study. *J Rheumatol* 2015;42:1213-1217.

<sup>11</sup> Wilson JC, Sarsour K, Collinson N, et al. Serious adverse effects associated with glucocorticoid therapy in patients with giant cell arteritis (GCA): A nested case-control analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2017;46:819-827.

<sup>12</sup> Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, et al. Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. *N Engl J Med* 2017;377:317-328.

<sup>13</sup> Villiger PM, Adler S, Kuchen S, et al. Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016;387:1921-1927.

<sup>14</sup> Release FN. FDA approves first drug to specifically treat giant cell arteritis. 2017 [cited 2018 May 24]; Available from:

<https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm559791.htm>

<sup>15</sup> Agency EM. RoActemra. 2017 [cited 2018 May 24]; Available from:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000955/human\\_med\\_001042.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000955/human_med_001042.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

<sup>16</sup> Sérlyfjaskrá: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/roactemra-epar-product-information\\_is.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_is.pdf)