

Tocilizumab – pierwsze przeciwciało monoklonalne blokujące receptor interleukiny 6 w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów

Maria Jarecka¹, Piotr Borowicz²

¹Dział Informacji Naukowej i Medycznej Instytutu Biotechnologii i Antybiotyków w Warszawie

²Instytut Biotechnologii i Antybiotyków w Warszawie

Adres do korespondencji: Maria Jarecka, Instytut Biotechnologii i Antybiotyków, 02-516 Warszawa, ul. Starościńska 5, e-mail: jareckam@iba.waw.pl

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą chorobą zapalną o podłożu autoimmunologicznym, w przebiegu której rozwija się zapalenie błony maziowej i postępuje proces destrukcji chrząstki i stawów.

W patogenezie reumatoidalnego zapalenia stawów istotną rolę przypisuje się cytokinom. Kontrolują one wszystkie fazy odpowiedzi immunologicznej oraz wpływają na proces zapalny. Ze względu na właściwości dzielimy je na cytokiny prozapalne i przeciwzapalne, jakkolwiek, w zależności od typu odpowiedzi immunologicznej lub fazy procesu zapalnego, mogą wykazywać właściwości charakterystyczne dla obu grup. W chorobach reumatycznych nadmierne wytwarzanie wielu cytokin oraz niedobór cytokin immunoregulacyjnych sprzyjają progresji odpowiedzi zapalnej w fazę przewlekłą, rozwojowi zjawisk autoimmunologicznych i procesom destrukcyjnym. Prozapalnymi cytokinami, które odgrywają kluczową rolę w patogenezie RZS są: czynnik martwicy nowotworów (TNF- α), interleukina 1 (IL-1) oraz interleukina 6 (IL-6). Wprowadzone w ciągu ostatnich lat leki ingerujące w poziom cytokin, w tym preparaty uzyskane drogą rekombinacji DNA i technik przeciwciał monoklonalnych z zastosowaniem inżynierii genetycznej stały się obecnie alternatywą w leczeniu wielu chorób zapalnych o podłożu autoimmunologicznym, a przede wszystkim zajęły istotną pozycję w terapii reumatoidalnego zapalenia stawów.

Interleukina 6 – ogólna charakterystyka

Jedną z cytokin, której przypisuje się istotną rolę w patogenezie reumatoidalnego zapalenia stawów jest interleukina 6. Interleukina 6 jest glikozylovanym

Tocilizumab – the first monoclonal antibodies blocking IL-6 receptor in the treatment of rheumatoid arthritis · Interleukin-6 (IL-6) is a pleiotropic cytokine involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis (RA) and other autoimmune diseases. IL-6 regulates immune response and inflammation. Tocilizumab, a humanized anti-IL-6 receptor monoclonal antibody, binds both soluble and membrane – expressed IL-6R, inhibiting IL-6-mediated biological activity. In patients with moderate to severe active RA responding inadequately or who are intolerant to disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARD) or tumor necrosis factor (TNF) antagonists, tocilizumab, administered either as monotherapy or in combination with conventional DMARDs is effective and generally safe option for the treatment of rheumatoid arthritis.

Keywords: Tocilizumab, interleukin-6, rheumatoid arthritis.

© Farm Pol, 2010, 66(3): 193-199

polipeptydem zbudowanym ze 184 aminokwasów o ciężarze cząsteczkowym 21–28 kDa i tworzącym 4 długie helisy α połączone pętlami. Interleukina 6 należy do grupy cytokin, które oddziałują na komórki poprzez receptory zbudowane z różnych łańcuchów α (80 kDa) oraz identycznego łańcucha β o ciężarze cząsteczkowym 130 kDa. Łańcuch α wiąże swoiście daną cytokinę, a łańcuch β przekazuje sygnał aktywacyjny do wnętrza komórki.

Interleukina 6 jest cytokiną prozapalną, wykazującą zdolność do wielokierunkowego działania. Najważniejszym jej zadaniem jest udział w odpowiedzi immunologicznej, krwiotworzeniu oraz reakcjach zapalnych. Wytwarzana jest przez różne rodzaje komórek: limfocyty T i B, monocyty, makrofagi, fibroblasty, komórki śródbłonka, keranocyty, osteoblasty,

W patogenezie reumatoidalnego zapalenia stawów istotną rolę przypisuje się cytokinom. Kontrolują one wszystkie fazy odpowiedzi immunologicznej oraz wpływają na proces zapalny. Ze względu na właściwości dzielimy je na cytokiny prozapalne i przeciwzapalne, jakkolwiek, w zależności od typu odpowiedzi immunologicznej lub fazy procesu zapalnego, mogą wykazywać właściwości charakterystyczne dla obu grup.

chondrocyty oraz komórki owodni. Głównym czynnikiem stymulującym wytwarzanie IL-6 jest interleukina 1 oraz interferony, czynniki martwicy nowotworów, lipopolisacharydy i wirusy. Działając wielokierunkowo wywiera różnorodne efekty biologiczne. Działa przede wszystkim na limfocyty B, jako czynnik stymulujący ich końcowe różnicowanie w kierunku komórek uwalniających immunoglobuliny różnych klas, a ponadto wpływa na limfocyty T poprzez

podbudzanie do produkcji IL-2 i syntezy jej receptora. Wraz z IL-1 aktywuje limfocyty T rozpoznające antygeny oraz stymuluje powstawanie i różnicowanie limfocytów cytotoksycznych. Wykazano także stymulujący wpływ interleukiny 6 na aktywację limfocytów T przez monocyty. Synergistycznie z IL-3 interleukina 6 pobudza krwiotworzenie [1, 2].

Interleukina 6 odgrywa istotną i różnorodną funkcję w rozwoju chorób zapalnych i infekcyjnych. W stanach zapalnych stężenie IL-6 w surowicy chorego może zwiększyć się nawet 100-krotnie, stąd uważana jest za wczesny i czuły, ale niespecyficzny wskaźnik reakcji zapalnych toczących się w organizmie. W ostrym zapaleniu ogranicza reakcje zapalne, natomiast w zapaleniu przewlekłym działa prozapalnie. Zwiększone stężenia IL-6 wykryto w różnych przewlekłych chorobach zapalnych, takich jak: RZS, zeszywniające zapalenie stawów, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, łuszczyca, a także w innych chorobach o podłożu immunologicznym – chorobie Crohna i chorobie Castelmanna.

Interleukina 6, odgrywająca kluczową rolę w patogenezie reumatoidalnego zapalenia stawów, pobudza proliferację fibroblastów błony maziowej, nasila ekspresję VRGF (czynnik wzrostu śródbłonna naczyń) i neoangiogenezę, indukuje ekspresję czynników hamujących apoptozę komórek, stymuluje napływ komórek zapalnych i wpływa na destrukcję kości [3, 4, 5, 6]. Wykazano, że IL-6 syntetyzowana jest przez różne komórki w zmienionych zapalnie stawach: fibroblasty, synowioocyty, limfocyty i monocyty oraz komórki śródbłonna. Jest głównym mediatorem miejscowego i ogólnoustrojowego procesu zapalnego w RZS. U osób chorych na RZS obserwuje się zwiększone stężenia IL-6 zarówno w surowicy, jak i w płynie stawowym, przy czym stężenie IL-6 w płynie stawowym przewyższa stężenie w surowicy, co świadczy o lokalnej syntezie tej cytokiny. Nadprodukcja tej cytokiny jest ściśle związana z objawami patologicznymi RZS, a wyższe jej stężenia w surowicy i płynie stawowym towarzyszą zwiększeniu

aktywności choroby i radiologicznych cech uszkodzenia stawów. Poza działaniem miejscowym interleukina 6 odpowiada za objawy ogólnoustrojowe RZS, takie jak: wystąpienie gorączki, wtórną amyloidozę i anemię, czy syntezę białek ostrej fazy w wątrobie, zwłaszcza białka CRP [2, 3, 7].

Tocilizumab

Tocilizumab (RoActemra®) jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko receptorowi dla interleukiny 6, wytwarzanym w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO) z zastosowaniem technologii inżynierii genetycznej. Tocilizumab wiąże się swoiście zarówno z rozpuszczalnym (sIL-6R), jak i związanym z błoną komórkową (mIL-6R) receptorem dla IL-6, blokując przekazywanie sygnału do komórki docelowej, co prowadzi do zahamowania prozapalnej aktywności interleukiny 6. Jest pierwszym na świecie i dotychczas jedynym w swojej klasie lekiem hamującym biologiczne działanie IL-6.

Tocilizumab, w skojarzeniu z metotreksatem, wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję dotychczasowego leczenia jednym lub kilkoma lekami modyfikującymi przebieg choroby (LMPCh) lub inhibitorami TNFa. Tocilizumab może być podawany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub u pacjentów, u których kontynuacja leczenia metotreksatem nie jest wskazana [8].

Przegląd badań klinicznych

W ciągu ostatnich lat opublikowano szereg prac, w tym przeglądowych [3, 4, 9, 10, 11] oceniających skuteczność i bezpieczeństwo działania tocilizumabu u chorych z czynną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów. Były to wieloośrodkowe, randomizowane badania kliniczne II i III fazy prowadzone metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo. Objęci badaniami chorzy wykazywali niewystarczającą odpowiedź kliniczną lub nietolerancję na stosowane dotychczas leczenie przeciwreumatyczne, jednym lub wieloma lekami z grupy LMPCh lub grupy inhibitorów TNFa.

W randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby i kontrolowanym placebo europejskim badaniu II fazy CHARISMA [12] wzięło udział 359 pacjentów z czynnym RZS i niewystarczającą odpowiedzią na leczenie metotreksatem. Chorych randomizowano do następujących grup: tocilizumab w dawkach 2, 4 lub 8 mg/kg m.c. podawany we wlewie i.v. 1 raz na 4 tygodnie w monoterapii lub terapii skojarzonej z metotreksatem w dawce

10–25 mg/tydzień oraz placebo z metotreksatem. Głównym punktem końcowym był odsetek chorych, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie według kryteriów ACR20 w 16 tygodniu badania. Odpowiedź ACR20 osiągnięto u 61% i 63% pacjentów otrzymujących odpowiednio 4 mg i 8 mg/kg m.c. tocilizumabu w monoterapii i u 63% i 74% pacjentów, którzy otrzymali powyższe dawki tocilizumabu w połączeniu z metotreksatem oraz u 41% chorych z grupy placebo i metotreksat. Tocilizumab był na ogół dobrze tolerowany. Do najczęściej występujących działań niepożądanych należały zakażenia, zaburzenia dotyczące układu mięśniowo-szkieletowego, zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, wysypka skórna, świąd i rumień. U 30 pacjentów wystąpiło 35 ciężkich zdarzeń niepożądanych, przy czym częstość ich występowania była największa w grupie chorych otrzymujących tocilizumab w monoterapii, w dawce 2 mg/kg m.c., a najmniejsza w grupie pacjentów leczonych tocilizumabem, w dawce 4 mg/kg m.c., w skojarzeniu z metotreksatem. Obserwowano, zależny od dawki wzrost poziomu enzymów wątrobowych – aminotransferazy alaninowej i w mniejszym stopniu asparginianowej oraz stężenia cholesterolu całkowitego, HDL i trójglicerydów. Ponadto notowano przejściowe, zależne od dawki obniżenie liczby neutrofilii.

W wieloośrodkowym badaniu III fazy SATORI [13] prowadzonym w Japonii oceniano skuteczność i bezpieczeństwo działania tocilizumabu podawanego w monoterapii u 125 pacjentów z czynną postacią RZS, którzy nie odpowiedzieli wystarczająco na niską (8 mg/tydzień) dawkę metotreksatu. Chorych randomizowano do grupy otrzymującej tocilizumab w dawce 8 mg/kg m.c. co 4 tygodnie bądź metotreksat w dawce 8 mg/tydzień (grupa kontrolna). Pierwszorzędnym punktem końcowym był odsetek pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie według kryterium ACR20 po 24 tygodniach, a dodatkowe punkty końcowe stanowiły ACR50 i ACR70, DAS28 i poprawa wg kryteriów EULAR. W 24 tygodniu badania wskaźnik ACR20 osiągnięto u 80,3% chorych leczonych tocilizumabem w porównaniu z 25,0% pacjentów z grupy kontrolnej. Większość działań niepożądanych była łagodna do umiarkowanych. Występowały one częściej w grupie chorych otrzymujących tocilizumab, z czego najczęstszymi były: zapalenie jamy nosowej i gardła (18% vs 10,9%), zapalenie jamy ustnej (11,5% vs 0). Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 4,7% chorych z grupy kontrolnej i u 6,6% pacjentów leczonych tocilizumabem. W grupie tocilizumabu notowano częstsze zmiany metabolizmu lipidów, takie jak: wzrost stężenia cholesterolu całkowitego (36% chorych), trójglicerydów (19,7% chorych) oraz cholesterolu LDL (27,9% chorych), które w trakcie badania ulegały stabilizacji w górnym zakresie wartości prawidłowych. Z kolei, większy odsetek pacjentów w grupie chorych

otrzymujących metotreksat w porównaniu z leczonymi tocilizumabem miało podwyższoną aktywność AST (8% vs 3%), ALT (11% vs 5%) i stężenie bilirubiny całkowitej (2% vs 0%). Wartości te nie miały tendencji zwyżkowej i w grupie tocilizumabu uległy stabilizacji w 16 tygodniu badania.

Badanie III fazy SAMURAI [14] przeprowadzono w 28 ośrodkach w Japonii. Objęto nim 302 chorych z czynnym RZS trwającym średnio 2,3 lat, punktacji w skali DAS 28–6,5, wartości CRP – 48 mg/L i średniej całkowitej punktacji w skali Sharpa – 29,4. Pacjentom podawano tocilizumab w dawce 8 mg/kg m.c. co 4 tygodnie (n=157) lub konwencjonalne leki z grupy LMPCh, do których należał metotreksat w monoterapii lub w skojarzeniu z innym lekiem (n=145). Po 52 tygodniach oceniano skuteczność tocilizumabu w hamowaniu postępu strukturalnego uszkodzenia stawów na podstawie zdjęć rentgenowskich rąk i stóp, ocenianych metodą Sharpa w modyfikacji van der Heijde. U chorych otrzymujących tocilizumab stwierdzono znacznie mniejszą progresję zmian radiologicznych w porównaniu z pacjentami leczonymi klasycznymi LMPCh zarówno w całkowitym wskaźniku Sharpa (2,3 vs 6,1), jak i w zmniejszeniu liczby nadżerek i zwiężeń szpar stawowych. Poważne działania niepożądane wystąpiły u 18% chorych leczonych tocilizumabem i u 13% pacjentów z grupy LMPCh. W grupie tocilizumabu najczęściej występowały: zapalenie jamy nosowej i gardła, wysypka, biegunka i ból głowy; w grupie LMPCh: zapalenie jamy nosowej i gardła, biegunka i zapalenie jamy ustnej. Większość z nich miała charakter łagodny lub umiarkowany.

W badaniu III fazy AMBITION [15], trwającym 24 tygodnie, oceniano skuteczność i bezpieczeństwo działania tocilizumabu podawanego w monoterapii, w porównaniu z monoterapią metotreksatem u chorych z czynnym RZS i prawidłową odpowiedzią na wcześniejsze leczenie metotreksatem lub lekiem biologicznym. W badaniu wzięło udział 673 pacjentów (nieleczonych metotreksatem w ciągu ostatnich 6 miesięcy), którym podawano tocilizumab w dawce 8 mg/kg m.c. co 4 tygodnie lub metotreksat raz na tydzień w dawce dobieranej indywidualnie, od 7,5 mg do maksymalnie 20 mg/tydzień przez 8 tygodni. Odsetek pacjentów, którzy po 24 tygodniach badania osiągnęli poprawę ACR20, ACR50 i ACR70 był znacząco wyższy w grupie leczonej tocilizumabem w porównaniu z grupą

Tocilizumab jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko receptorowi dla interleukiny 6, wytwarzanym w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO) z zastosowaniem technologii inżynierii genetycznej. Tocilizumab wiąże się swoiście zarówno z rozpuszczalnym (sIL-6R), jak i związanym z błoną komórkową (mIL-6R) receptorem dla IL-6, blokując przekazywanie sygnału do komórki docelowej, co prowadzi do zahamowania prozapalnej aktywności interleukiny 6. Jest pierwszym na świecie i dotychczas jedynym w swojej klasie lekiem hamującym biologiczne działanie IL-6.

Tabela 1. Tocilizumab: odsetek odpowiedzi ACR20, 50 i 70 w wybranych badaniach klinicznych

Tydzień	Badanie I AMBITION		Badanie II LITHE		Badanie III OPTION		Badanie IV RADIATE		Badanie V TOWARD	
	TCZ ¹ 8 mg/kg m.c.	MTX ²	TCZ 8 mg/kg m.c. + MTX	Placebo + MTX	TCZ 8 mg/kg m.c. + MTX	Placebo + MTX	TCZ 8 mg/kg m.c. + MTX	Placebo + MTX	TCZ 8 mg/kg m.c. + LMPCh ³	Placebo + LMPCh
	N=286	N=284	N=398	N=393	N=205	N=204	N=170	N=158	N=803	N=413
ACR20⁴										
24	70%	53%	56%	27%	59%	27%	50%	10%	61%	25%
52			56%	25%						
ACR50										
24	44%	34%	32%	10%	44%	11%	29%	4%	38%	9%
52			36%	10%						
ACR70										
24	28%	15%	13%	2%	22%	2%	12%	1%	21%	3%
52			20%	4%						

¹TCZ – tocilizumab;

²MTX – metotreksat;

³LMPCh – lek przeciwreumatyczny modyfikujący przebieg choroby;

⁴Odsetek chorych, którzy uzyskują 20% (ACR20), 50% (ACR50), 70% (ACR70) poprawę, zgodnie z siedmioma klinicznymi i laboratoryjnymi parametrami aktywności choroby opracowanymi przez American College of Rheumatology (ACR)

otrzymującą metotreksat (odpowiednio 70% vs 53%, 44% vs 34% oraz 28% vs 15%). Podobnie odsetek pacjentów, u których stwierdzono remisję (DAS28<2,6) był istotnie wyższy wśród chorych otrzymujących tocilizumab (33,6%) w porównaniu z grupą otrzymującą metotreksat (12,1%), (tabela 1). U osób leczonych tocilizumabem od 2 tygodnia leczenia obserwowano normalizację średniego stężenia CRP i hemoglobiny. Częstość występowania ciężkich objawów niepożądanych i groźnych zakażeń wynosiła w przypadku tocilizumabu odpowiednio 3,8% i 1,4%, a w przypadku metotreksatu 2,8% i 0,7%. U pacjentów leczonych tocilizumabem częściej stwierdzano neutropenię (3,1% vs 0,4%) i podwyższony poziom całkowitego cholesterolu (13,2% vs 0,4%), natomiast zwiększenie stężenia aminotransferaz występowało rzadziej w porównaniu z grupą otrzymującą metotreksat (1,0% vs 2,5%).

W badaniu III fazy LITHE [16] wzięło udział 1190 pacjentów ze 137 ośrodków w 15 krajach świata, włączając Stany Zjednoczone. Chorych, u których stwierdzono niedostateczną odpowiedź kliniczną na metotreksat, randomizowano do grupy otrzymującej 4 mg/kg m.c. (n=399) lub 8 mg/kg m.c. (n=398) tocilizumabu dożylnie co 4 tygodnie w połączeniu z metotreksatem (stała dawka od 10 do 25 mg na tydzień), albo do grupy (n=393)

przyjmującej placebo z metotreksatem. Odsetki chorych, którzy po 52 tygodniach osiągnęli poprawę rzędu ACR 20, 50 i 70 były odpowiednio następujące: 56, 36 i 20 (dawka 8 mg/kg m.c.) i 47, 29 i 16 (dawka 4 mg/kg m.c.) oraz 25, 10 i 4 w grupie otrzymującej sam metotreksat. Remisję kliniczną określoną jako DAS28<2,6, mierzoną po 52 tygodniach leczenia, uzyskało 47% i 30% otrzymujących odpowiednio 8 mg/kg m.c. i 4 mg/kg m.c. tocilizumabu i zaledwie 8% chorych z grupy kontrolnej (tabela 2). Ponadto w badaniu oceniano radiologicznie stopień postępu zmian stawowych i wyrażono jako zmianę w zmodyfikowanej całkowitej skali Sharpa i jej składowych – liczbie nadżerek i zwężeń szpar stawowych. Zahańowanie niszczenia struktury stawu wykazano na podstawie istotnie mniejszej progresji radiologicznej u chorych otrzymujących tocilizumab z metotreksatem, w porównaniu z pacjentami leczonymi samym metotreksatem.

W randomizowanym badaniu III fazy (OPTION) [17] prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby i kontrolowanym placebo oceniano skuteczność tocilizumabu podawanego w skojarzeniu z metotreksatem, w porównaniu z działaniem metotreksatu u chorych z umiarkowaną lub ciężką postacią RZS i nieadekwatną odpowiedzią kliniczną na metotreksat. Badanie przeprowadzono w 73 ośrodkach na terenie 17 krajów z udziałem 623 pacjentów, których przydzielono do grup otrzymujących 4 mg/kg m.c. (n=214) i 8 mg/kg m.c. (n=205) tocilizumabu dożylnie co 4 tygodnie lub placebo (n=204) w skojarzeniu z metotreksatem w stałej dawce (od 10 do 25 mg na tydzień). Po 24 tygodniach u chorych leczonych tocilizumabem w dawce 8 mg/kg m.c. stwierdzono

Wyniki opublikowanych do tej pory badań klinicznych potwierdziły skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tocilizumabu, podawanego w monoterapii lub w skojarzeniu z klasycznymi LMPCh, w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów u chorych z niedostateczną odpowiedzią na terapie konwencjonalne LMPCh bądź niereagujących na inhibitory TNF α . Wykazano większą efektywność tego przeciwciała, w porównaniu z metotreksatem i innymi LMPCh, zarówno w zmniejszaniu aktywności RZS, jak i w hamowaniu zmian strukturalnych stawów oraz w poprawie sprawności funkcjonalnej i jakości życia pacjentów.

Tabela 2. Kliniczna remisja DAS28<2.6

Badanie	tolilizumab 8 mg/kg m.c.	tolilizumab 8 mg/kg m.c. + metotreksat	placebo + metotreksat
Badanie CHARISMA			
po 16 tygodniach	17%	34%	8%
Badanie SATORI	tolilizumab 8 mg/kg m.c.	metotreksat	
po 6 miesiącach	43,1%	1,6%	
Badanie SAMURAI	tolilizumab 8 mg/kg m.c.	LMPCh	
po 52 tygodniach	59%	3%	
Badanie AMBITION	tolilizumab	metotreksat	
po 24 tygodniach	33,6%	12,1%	
Badanie LITHE	tolilizumab 8 mg/kg m.c. + metotreksat	tolilizumab 4 mg/kg m.c. + metotreksat	placebo + metotreksat
po 52 tygodniach	47%	30%	8%
Badanie OPTION	tolilizumab 8 mg/kg m.c. + metotreksat	tolilizumab 4 mg/kg m.c. + metotreksat	metotreksat czy placebo
po 24 tygodniach	27%	13%	1%
Badanie RADIATE	tolilizumab 8 mg/kg m.c. + metotreksat	tolilizumab 4 mg/kg m.c. + metotreksat	placebo + metotreksat
po 24 tygodniach	51,2%	15,2%	4,9%
Badanie TOWARD	tolilizumab 8 mg/kg m.c. + LMPCh	placebo + LMPCh	
po 24 tygodniach	30%	3%	

istotnie statystycznie większą częstość odpowiedzi na leczenie ACR 20, 50 i 70 w porównaniu do grupy kontrolnej. Wskaźniki ACR 20, 50 i 70 po 6 miesiącach wynosiły odpowiednio 59%, 44% i 22% dla dawki tocilizumabu 8 mg/kg m.c., 48%, 31% i 12% dla dawki tocilizumabu 4 mg/kg m.c. oraz 26%, 11% i 2% w grupie placebo. Po 24 tygodniach uzyskano znacząco lepsze odpowiedzi we wszystkich głównych parametrach oceny zarówno w opinii lekarza, pacjenta, jak i w wynikach badań laboratoryjnych u chorych leczonych obydwooma dawkami tocilizumabu, w porównaniu z grupą kontrolną. Stężenie czynnika reumatoidalnego zmniejszyło się bardziej znacząco u chorych leczonych tocilizumabem w porównaniu z grupą placebo, a surowicze stężenia IgG i IgM były stabilne we wszystkich 3 grupach przez cały okres badania. U pacjentów otrzymujących tocilizumab uzyskano istotnie większą poprawę sprawności funkcjonalnej mierzonej punktacją HAQ oraz zmniejszenie poczucia zmęczenia i poprawę jakości życia, w porównaniu z grupą kontrolną. Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane zgłosiła większa liczba pacjentów otrzymujących tocilizumab niż pacjenci otrzymujący placebo: 69% w grupie stosującej dawkę 8 mg/kg m.c., 71% w grupie stosującej dawkę 4 mg/kg m.c. i 63% w grupie placebo. Wśród zdarzeń niepożądanych występujących z częstością 5% lub więcej dowolne zakażenie lub infekcję pasożytniczą notowano u 32%, 31% i 27% chorych leczonych odpowiednio dawkami 8 mg/kg m.c. i 4 mg/kg m.c. oraz otrzymujących placebo. Najczęściej obserwowano infekcje górnych dróg oddechowych. Największe różnice względem grupy placebo stwierdzono w przypadku zaburzeń dotyczących skóry i tkanki podskórnej (18% vs 13% vs 7%). W trakcie badania nie notowano aktywacji utajonego zakażenia *Mycobacterium tuberculosis*.

Przejściowy wzrost stężenia aminotransferaz wątrobowych, wzrost stężenia lipidów lub przejściowy spadek bezwzględnej liczby neutrofilii zgłaszano częściej wśród chorych leczonych tocilizumabem niż w grupie placebo. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była zbliżona we wszystkich trzech grupach (około 6%). Większość tych zdarzeń wystąpiła tylko raz, a 11 spośród 41 ciężkich zdarzeń niepożądanych wymagało przerwania leczenia.

W badaniu III fazy (RADIATE) [18] oceniano skuteczność i bezpieczeństwo działania tocilizumabu u 499 chorych z niedostateczną odpowiedzią kliniczną lub nietolerancją jednego lub więcej leków z grupy inhibitorów TNF. Pacjentom podawano tocilizumab w dawce 4 mg/kg m.c. i 8 mg/kg m.c. lub placebo raz na cztery tygodnie przez 6 miesięcy, w skojarzeniu ze statycznymi dawkami metotreksatu (od 10 do 25 mg na tydzień). Po 24 tygodniach odpowiedzi ACR20 uzyskano u 50,0%, 30,4% i 10,1% pacjentów otrzymujących odpowiednio 8,0 i 4,0 mg/kg m.c. tocilizumabu oraz placebo. Zaobserwowano istotną poprawę w zakresie funkcjonowania fizycznego, ocenianą na podstawie średniej różnicy w stosunku do wartości wyjściowej, mierzonej kwestionariuszem HAQ po zastosowaniu tocilizumabu w dawce 8,0 i 4,0 mg/kg m.c. odpowiednio (-0,39 vs -0,31), w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo (-0,05).

Ogólna częstość występowania zdarzeń niepożądanych o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym była podobna we wszystkich 3 grupach badanych chorych. Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały częściej u chorych otrzymujących placebo (11,3%) w porównaniu z otrzymującymi 8,0 mg/kg m.c. (6,3%) i 4,0 mg/kg m.c. (7,4%) tocilizumabu. Z kolei zakażenia, zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego oraz skóry i tkanki podskórnej obserwowano częściej

u pacjentów leczonych tocilizumabem w porównaniu z grupą kontrolną.

Wieloośrodkowe (n=130), prowadzone w 18 krajach badanie kliniczne III fazy – TOWARD [19] – prowadzone było metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją i kontrolowaną placebo. Dotyczyło ono 1220 pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim reumatoidalnym zapaleniem stawów, trwającym ≥ 6 miesięcy i z niewystarczającą odpowiedzią na stosowane dotychczas leczenie, obejmujące jeden lub więcej leków z grupy LMPCh. Pacjenci, randomizowani w stosunku 2:1, otrzymywali tocilizumab (n=805) w dawce 8 mg/kg m.c. lub placebo (n=415), raz na 4 tygodnie przez 6 miesięcy w skojarzeniu z lekami z grupy LMPCh w stałych dawkach. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR dla poprawy o 20% (ACR20) w 24 tygodniu badania. Drugorzędowymi punktami były ACR50 i ACR70 w 24 tygodniu oraz czas do uzyskania poprawy ACR 20/50/70. W 24 tygodniu odpowiedź ACR20 stwierdzono w grupie otrzymującej tocilizumab i grupie kontrolnej, odpowiednio u 60,8% i 24,5% pacjentów, ACR50 – u 37,6% i 9,0% pacjentów oraz ACR70 – u 20,5% i 2,9% badanych chorych.

Ciężkie objawy niepożądane notowano u 6,7% chorych otrzymujących tocilizumab i u 4,3% chorych otrzymujących placebo. Ogólnie częstość występowania zakażeń związana z podawaniem tocilizumabu lub placebo wynosiła odpowiednio 37,4% i 31,6%. Zakażenia, których częstość występowania była większa w grupie leczonej tocilizumabem w porównaniu z grupą kontrolną, obejmowały zakażenia górnych dróg oddechowych (9% vs 7%), inne zakażenia dróg oddechowych (12% vs 10%) oraz zakażenia skóry i tkanki podskórnej (5% vs 3%). Większość pacjentów, u których wystąpiły zakażenia, kontynuowała leczenie. Częstość występowania ciężkich zakażeń wynosiła 3% w grupie tocilizumabu oraz 2% w grupie kontrolnej. Częstość występowania zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego (20,8% vs 14,7%), skóry i tkanki podskórnej (16,6% vs 7,0%) oraz układu nerwowego (11,6% vs 8,7%) była wyższa w grupie otrzymującej tocilizumab, w porównaniu z grupą kontrolną. Wśród chorych leczonych tocilizumabem, częściej niż w grupie otrzymującej placebo, obserwowano przejściowe zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, któremu nie towarzyszyło klinicznie jawne zapalenie wątroby, zmniejszenie liczby neutrofilii (bez związku z gorączką lub zakażeniami) oraz zwiększenie stężenia lipidów, w tym całkowitego cholesterolu, którego stężenie uległo normalizacji po podaniu statyn.

Wyniki opublikowanych do tej pory badań klinicznych potwierdziły skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tocilizumabu, podawanego w monoterapii lub w skojarzeniu z klasycznymi LMPCh, w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów u chorych

z niedostateczną odpowiedzią na terapię konwencjonalne LMPCh bądź niereagujących na inhibitory TNF α . Wykazano większą efektywność tego przeciwciała, w porównaniu z metotreksatem i innymi LMPCh, zarówno w zmniejszaniu aktywności RZS, jak i w hamowaniu zmian strukturalnych stawów oraz w poprawie sprawności funkcjonalnej i jakości życia pacjentów. Ponadto wykazano, że tocilizumab obok szybkiej poprawy klinicznej pozytywnie wpływa na poprawę parametrów laboratoryjnych, niekiedy obserwowaną już w drugim tygodniu leczenia. Przedstawione badania kliniczne wykazały korzystny profil bezpieczeństwa tocilizumabu stosowanego u chorych z wczesną lub długotrwałą postacią reumatoidalnego zapalenia stawów. Tocilizumab został zarejestrowany w Unii Europejskiej w styczniu 2009 roku.

Otrzymano: 2009.11.09 · Zaakceptowano: 2009.12.20

Piśmiennictwo

1. Łukaszewicz M., Mroczo B., Szmikowski M.: Znaczenie kliniczne interleukiny 6 (IL-6) jako czynnika rokowniczego w chorobie nowotworowej. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2007, 117(5–6): 247–251.
2. Kontny E., Maśliński W.: Interleukina 6 – znaczenie biologiczne i rola w patogenezie reumatoidalnego zapalenia stawów. *Reumatologia*, 2009, 47(1): 24–33.
3. Szmyrka-Kaczmarek M., Wiland P.: Tocilizumab – inhibitor receptora interleukiny 6 – nowa opcja terapeutyczna w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów. *Reumatologia*, 2009, 47(2): 85–94.
4. Tuchocka A., Puszczewicz M.: Rola tocilizumabu w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów na tle znaczenia patogenetycznego interleukiny 6 w rozwoju choroby. *Reumatologia*, 2008, 46(3): 140–150.
5. Leczenie biologiczne chorób reumatycznych. Red. Wiland P.: *Termedia Wyd. Med.*, Poznań, 2009.
6. *Immunologia. Praca zbiorowa pod red. Jakóbiśiaka M.*: Wyd. Naukowe PWN, Warszawa, 2000.
7. Cronstein B.N.: Interleukin-6 – a key mediator of systemic and local symptoms in rheumatoid arthritis. *Bull. NYU Hosp. Jt Dis.* 2007, 65(Suppl. 1): S11–S15.
8. EMEA – charakterystyka produktu leczniczego.
9. Kalanetsee P.-P.: Tocilizumab: blockade of interleukin-6 signaling pathway as a therapeutic strategy for inflammatory disorders. *Drugs of Today* 2006, 42(9): 559–576.
10. Oldfield V., Dhillon S., Plosker G.L.: Tocilizumab. A review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs*, 2009, 69(5): 609–632.
11. da Silva A.F., Corte-Real S., Goncalves J.: Recombinant antibodies as therapeutic agents. Pathways for modeling new biodrugs. *Biodrugs* 2008, 22(5): 301–314.
12. Maini R.N., Taylor P.C., Szechinski J., Pavelka K., Broll J., Balint G., Emery P., Raemen F., Petersen J., Smolen J., Thomson D., Kishimoto T., for the CHARISMA Study Group: Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis & Rheumatism* 2006, 54(9): 2817–2829.
13. Nishimoto N., Miyasaka N., Yamamoto K., Kawai S., Takeuchi T., Azuma J., Kishimoto T.: Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI): significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. *Mod. Rheumatol.* 2009, 19: 12–19.
14. Nishimoto N., Hashimoto J., Miyasaka N., Yamamoto K., Kawai S., Takeuchi T., Murata N., van der Heijde D., Kishimoto T.: Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. *Ann. Rheum. Dis.* 2007, 66: 1162–1167.
15. Jones G., Sebba A., Gu J., Lowenstein M.B., Calvo A., Gomez-Reino J.J., Siri DA, Tomsic M., Alecock E., Woodworth T., Genovese M.C.:

- Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: The AMBITION study. *Ann. Rheum. Dis.* 2009, Mar 17.
16. Kremer J.M., Fleischmann R.M., Halland A.-M., et al.: Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to methotrexate: The LITHE Study. ACR/ARHP Annual Scientific Meeting, San Francisco, 24–29 October 2008, Abstract L14 (LITHE).
 17. Smolen J.S., Beaulieu A., Rubbert-Roth A., Ramos-Remus C., Rovensky J., Alecock E., Woodworth T., Alten R., for the OPTION Investigators: 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.
 18. Emery P., Keystone E., Tony H.P., Cantaagrel A., van Vollenhoven R., Sanchez A., Alecock E., Lee J., Kremer J.: 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. *Ann. Rheum. Dis.* 2008, 67: 1516–1523.
 19. Genovese M.C., McKay J.D., Nasonov E.L., Mysler E.F., da Silva N.A., Alecock E., Woodworth T., Gomez-Reino J.J.: 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. *Arthritis & Rheumatism* 2008, 58(1): 2968–2980.