

# Neue Arzneimittel

Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)



## RoActemra® (Tocilizumab)

– neu zugelassene Indikation –

### Indikation

Tocilizumab ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) angezeigt zur Behandlung von Patienten ( $\geq 2$  Jahre) mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (pJIA) (Rheumafaktor-positiv oder -negativ und erweiterte Oligoarthritis), die nur unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit MTX angesprochen haben. Tocilizumab kann als Monotherapie verabreicht werden, falls eine Methotrexat-Unverträglichkeit vorliegt oder eine Fortsetzung der Therapie mit Methotrexat unangemessen erscheint.

Bisher war die Zulassung auf die rheumatoide Arthritis (RA) des Erwachsenen und die systemische Form der JIA begrenzt.

### Bewertung

**Für Tocilizumab fehlen vergleichende Untersuchungen zu anderen biologischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs). Wie alle DMARDs führt es nicht zur Heilung der pJIA, kann aber eine Verlangsamung des Krankheitsprozesses (radiologische Progression, fortschreitende Gelenkzerstörung) bewirken. Die Behandlung mit Tocilizumab sollte von einem Facharzt mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der pJIA eingeleitet und überwacht werden. Bei der Indikationsstellung sind die schwerwiegenden Nebenwirkungen (Leukopenie, Thrombozytopenie, bakterielle und virale Infektionen, erhöhte Suszeptibilität gegenüber tuberkulösen Neuinfektionen, Hepatotoxizität) und die hohen Kosten zu beachten. Da Tocilizumab die Akut-Phase-Reaktion unterdrückt (fehlender CRP-Anstieg), kann die frühzeitige Diagnostik einer schwerwiegenden Infektion erschwert sein. Bei Kindern mit Beschwerden, auch unspezifischer Art, ist deshalb höchste Aufmerksamkeit auf das Erkennen einer schwerwiegenden Infektion zu verwenden. Wenn nach 12 Wochen keine Besserung der pJIA erzielt wird, ist eine Weiterbehandlung nicht gerechtfertigt.**

### Pharmakologie und klinische Studien

Tocilizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper (IgG1), der gegen die  $\alpha$ -Kette des löslichen und membrangebundenen Interleukin-6-(IL-6)-Rezeptors gerichtet ist und noch murine Anteile enthält. Er blockiert die Aktivität von IL-6, einem pleiotropen proinflammatorischen Zytokin. IL-6 ist an verschiedenen Aktivierungsprozessen des natürlichen und adaptiven Immunsystems beteiligt, so u. a. an der Synthese von Akut-Phase-Proteinen (z. B. CRP) durch die Leber, an der T-Zell-Aktivierung und an der Sekretion von Immunglobulinen. Somit spielt IL-6 eine wichtige Rolle in der Aktivierung sowohl des angeborenen wie auch des adaptiven Immunsystems und ist wesentlich beteiligt bei der Entstehung und Perpetuation von chronisch-entzündlichen Krankheiten des rheumatischen Formenkreises.

Die Wirksamkeit von Tocilizumab wurde in einer dreiteiligen Studie mit offener Verlängerungsphase bei Kindern mit aktiver pJIA untersucht. Teil I bestand aus einer 16-wöchigen aktiven Einleitungsphase der Tocilizumab-Behandlung ( $n = 188$ ), gefolgt von Teil II, einer 24-wöchigen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Absetzphase ( $n = 163$ ), gefolgt von Teil III, einer 64-wöchigen, offenen Phase. In Teil I erhielten eingeschlossene Patienten  $\geq 30$  kg 4 Dosen Tocilizumab 8 mg/kg i.v. alle 4 Wochen. Patienten  $< 30$  kg wurden mittels Randomisierung im Verhältnis 1:1 zu 4 Dosen entweder 8 mg/kg oder 10 mg/kg i.v. alle 4 Wochen zugeteilt. Patienten, die Teil I der Studie abgeschlossen und mindestens ein JIA ACR-30-Flare<sup>1</sup> in Woche 16 im Vergleich zu Baseline erreicht

<sup>1</sup> Flare: ist definiert als  $\geq 30$ -prozentige Verschlechterung in mindestens drei der sechs Core\*-Variablen und bei mindestens 30 % Verbesserung in nicht mehr als einer Variablen.

\* Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, Lovell DJ: Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. Arthritis Rheum 1997, 40(7):1202-1209

hatten, nahmen an der verblindeten Absetzphase (Teil II) teil. In Teil II wurden die Patienten mittels Randomisierung entweder Tocilizumab (gleiche Dosis wie in Teil I) oder Placebo im Verhältnis 1:1 zugeteilt, stratifiziert nach gleichzeitiger Anwendung von MTX und Kortikosteroiden. Jeder Patient in Teil II blieb bis Woche 40 in der Studie oder bis er die JIA ACR-30-Flare erfüllte (relativ zu Woche 16) und sich für einen Escape zur Behandlung mit Tocilizumab (gleiche Dosis wie in Teil I) qualifizierte. Der primäre Endpunkt war der Anteil an Patienten mit einem JIA ACR-30-Flare in Woche 40 im Vergleich zu Woche 16. Bei 48,1 % (39 von 81) der Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, kam es im Vergleich zu 25,6 % (21 von 82) der mit Tocilizumab behandelten Patienten zu einem Krankheitsschub. Diese Anteile waren statistisch signifikant unterschiedlich ( $p = 0,0024$ ). Das Sicherheitsprofil von Tocilizumab entspricht dem bei Anwendung an Erwachsenen mit RA, Infektionen und Neutropenien treten bei Kindern und Jugendlichen mit pJIA aber häufiger auf.

## Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

**Sehr häufig** ( $\geq 1/10$ ): Infektionen des oberen Respirationstrakts, Nasopharyngitis, Kopfschmerzen, Rückgang der Anzahl neutrophiler Granulozyten.

**Häufig** ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): Cellulitis, Pneumonie, oraler Herpes simplex, Herpes zoster, abdominale Schmerzen, Mundulzera, Gastritis, Exanthem, Pruritus, Urtikaria, Kopfschmerzen, Schwindel, Erhöhung Lebertransaminasen/Gesamtbilirubin, Gewichtszunahme, Hypertonie, Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytenzahl vermindert, peripheres Ödem, Überempfindlichkeitsreaktionen, Konjunktivitis, Husten, Dyspnoe, LDL-Cholesterin-Anstieg, infusionsbedingte Reaktionen.

**Gelegentlich** ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ): Divertikulitis, Stomatitis, Magengeschwür, Hypertriglyceridämie, Nephrolithiasis, Hypothyroidismus.

## Interaktionen, Kontraindikationen, Warnhinweise

**Interaktionen:** Wenn eine Therapie mit RoActemra<sup>®</sup> begonnen oder beendet wird, sollten Patienten mit individuell angepasster Arzneimitteltherapie überwacht werden, besonders wenn die verabreichten Arzneimittel durch CYP450 3A4, 1A2 oder 2C9 metabolisiert werden (z. B. Atorvastatin, Kalziumkanalblocker, Theophyllin, Warfarin, Phenytoin, Ciclosporin oder Benzodiazepine). Dosiserhöhungen dieser Arzneimittel können erforderlich sein, um die therapeutische Wirkung zu erhalten.

**Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Aktive schwere Infektionen.

**Warnhinweise:** Keine Verabreichung von attenuierten Lebendimpfstoffen unter einer Behandlung mit RoActemra<sup>®</sup>.

Patienten müssen vor Beginn der Behandlung mit RoActemra<sup>®</sup> auf eine latente Tuberkulose untersucht werden.

Eine peritoneale Perforation/Penetration als Komplikation einer Divertikulitis wurde gelegentlich unter Therapie mit RoActemra<sup>®</sup> gemeldet. Bei Patienten mit intestinalen Ulzerationen oder Divertikulitis in der Anamnese ist daher RoActemra<sup>®</sup> mit großer Vorsicht anzuwenden. Sollten unter einer Tocilizumab-Behandlung abdominale Beschwerden auftreten, die verdächtig für eine Ulcus- oder Divertikulitis-Komplikation sind (abdominale Schmerzen, Abwehrspannung, Blutung, ungeklärte Verdauungsstörung mit Fieber und Entzündungsreaktion), muss umgehend eine Divertikulitis-Penetration oder eine gastrointestinale Perforation ausgeschlossen werden.

Patienten mit RA haben ein erhöhtes Risiko für maligne Erkrankungen. Immunmodulierende Arzneimittel können das Risiko für maligne Erkrankungen erhöhen. Die Kombination von RoActemra<sup>®</sup> mit anderen Biopharmazeutika (z. B. TNF $\alpha$ -Blocker) wird wegen fehlender additiver Wirkung bei erhöhten Nebenwirkungen nicht empfohlen.

Die Behandlung mit RoActemra<sup>®</sup>, vor allem in Verbindung mit Methotrexat, kann mit einer Erhöhung der Transaminasen verbunden sein. Daher sollte man bei der Erwägung, bei einem Patienten mit aktiver Lebererkrankung oder Leberfunktionsstörungen eine Behandlung einzuleiten, die Dosierungsanpassungen bei Leberenzymabweichungen des Herstellers beachten, nach denen bei einer Abweichung oberhalb des Dreifachen des oberen Normwerts die Behandlung unterbleiben soll.

Arzneimittelkommission  
der deutschen Ärzteschaft  
Herbert-Lewin-Platz 1  
10623 Berlin

Postfach 12 08 64  
10598 Berlin

Telefon 030 400456-500  
Telefax 030 400456-555

sekretariat@akdae.de  
www.akdae.de

## Anwendung bei besonderen Patientengruppen



RoActemra® (Tocilizumab)	
<b>Kinder und Jugendliche</b>	Keine Zulassung für Kinder < 2 Jahre.
<b>Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion</b>	Leichte Nierenfunktionsstörung: Keine Dosisanpassung.  Mäßige bis schwere Nierenfunktionsstörung: Wurde nicht untersucht. Nierenfunktion engmaschig überwachen.
<b>Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion</b>	Tocilizumab wurde in dieser Patientengruppe nicht untersucht. Keine Dosisempfehlung möglich.
<b>Anwendung bei Schwangeren</b>	Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und 3 Monate danach eine wirksame Kontrazeption durchführen. Keine Anwendung während der Schwangerschaft, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.
<b>Anwendung bei Stillenden</b>	Die Entscheidung weiter zu stillen oder nicht oder die Behandlung mit Tocilizumab weiterzuführen oder nicht sollte auf Basis des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Therapie für die Frau getroffen werden.

## Dosierung und Kosten

RoActemra® (Tocilizumab)		
Darreichungsform	Dosis <sup>1</sup>	Kosten pro Jahr [€] <sup>2</sup>
Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	8 mg/kg KG alle 4 Wochen <sup>3</sup> + evtl. MTX	14.630,11 <sup>5</sup> + evtl. MTX
	10 mg/kg KG alle 4 Wochen <sup>4</sup> + evtl. MTX	7386,56 <sup>6</sup> + evtl. MTX

Stand Lauertaxe: 01.11.2013

<sup>1</sup>Dosierung gemäß Produktinformation; <sup>2</sup>Kostenberechnung nach Apothekenabgabepreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; <sup>3</sup>bei Patienten ≥ 30 kg KG; <sup>4</sup>bei Patienten < 30 kg KG; <sup>5</sup>Kostenberechnung für eine 50 kg schwere Person; <sup>6</sup>Kostenberechnung für eine 20 kg schwere Person.

Die vorliegende Information erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Für die Richtigkeit der angegebenen Dosierungen kann keine Gewähr übernommen werden. Weitere Informationen (u. a. zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Risiken) sind der Produktinformation (EPAR) zu entnehmen.

Aktuelle Informationen über neu zugelassene Arzneimittel in der Europäischen Union; erstellt auf der Basis des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) [RoActemra®](#), erschienen am 03.07.2013.