

Familiaire hyperlipidemie: interleukine-6-antagonisten 5552

Siltuximab, tocilizumab.

BI: betrouwbaarheidsinterval, OR = odds ratio

Bron	Studie	Effect
ref. 1 Rhee FV et al. A phase 2, open-label, multicenter study of the long-term safety of siltuximab (an anti-interleukin-6 monoclonal antibody) in patients with multicentric Castleman disease. Oncotarget 2015 Aug 3 [Epub ahead of print]	studie n = 19	Bij 19 patiënten met de ziekte van Castleman uit de studie van Kurzrock 2013 werd behandeling met siltuximab verlengd tot mediaan 5,1 jaar (3,4-7,2 jaar). Patiënten kregen intraveneus siltuximab 11 mg/kg 1x per 3 weken. Indien mogelijk werd de doseerfrequentie gewijzigd van 1x per 3 weken naar 1x per 6 weken (42% van de patiënten). Patiënten uit de studie van Kurzrock met klinisch significante toxiciteit graad 2 of hoger dan voor siltuximabbehandeling waren uitgesloten van de verlengingsstudie. Gedurende de hele behandelduur trad bij 42% van de patiënten hypertriglyceridemie op (bij 26% graad 1 en bij 16% graad 2). Hypercholesterolemie (totaal cholesterol) trad op bij 47% van de patiënten (allen graad 1). In de meeste gevallen waren deze bijwerkingen tenminste mogelijk gerelateerd aan siltuximab. Het percentage patiënten met deze bijwerkingen nam af in de tijd. Hypertriglyceridemie trad in de eerste 2 jaar op bij 37% van de patiënten, in jaar 2-4 bij 21% en vanaf jaar 4 bij 7%. Hypercholesterolemie trad in de eerste 2 jaar op bij 47% van de patiënten, in jaar 2-4 bij 11% en vanaf jaar 4 bij 0%. 32% van de patiënten kreeg antilipaemica voor start van siltuximab en 47% gedurende de verlengingsstudie. De siltuximabgeïnduceerde hyperlipidemie was goed behandelbaar.
ref. 2 Souto A et al. Lipid profile changes in patients with chronic inflammatory arthritis treated with biologic agents and tofacitinib in randomized clinical trials: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Rheumatol 2015;67:117-27.	meta-analyse n = ca. 1527	Meta-analyse van 4 randomized controlled trials met in totaal 2891 volwassen patiënten, waarvan circa 1527 op tocilizumab. De geplande behandelduur in de trials was 24 weken. Tocilizumab verhoogde het risico op hypercholesterolemie (totaal cholesterol > 6,2 mmol/l) aan het eind van de studie met OR = 4,64 (95% BI: 2,71-7,95). De gegevens waren gebaseerd op 3 studies met in totaal 2070 patiënten (ca. 1035 patiënten op tocilizumab). Er was heterogeniteit tussen de studies. Tocilizumab verhoogde de kans op een hoge plasmaconcentratie HDL-cholesterol (> 1,55 mmol/l) aan het eind van de studie met OR = 2,25 (95% BI: 1,14-4,44). De gegevens waren gebaseerd op 3 studies. Er was sterke heterogeniteit tussen de studies. Tocilizumab verhoogde het risico op een hoge plasmaconcentratie LDL-cholesterol (> 3,36 mmol/l) aan het eind van de studie met OR = 4,80 (95% BI: 3,27-7,05). De gegevens waren gebaseerd op 4 studies met in totaal 2269 patiënten (ca. 1190 patiënten op tocilizumab). Er was geen heterogeniteit tussen de studies. In het geval van heterogeniteit tussen de studies, kon de oorzaak van de heterogeniteit niet worden aangetoond met meta-regressieanalyse. Er waren geen aanwijzingen voor publicatiebias.
ref. 3 Kurzrock R et al. A phase I, open-label study of siltuximab, an anti-IL-6 monoclonal antibody, in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma, multiple myeloma, or Castleman disease.	studie n = 67	67 patiënten met de ziekte van Castleman (n = 37), non-Hodgkin-lymfoom (n = 17) of multipel myeloom (n = 13) kregen gedurende mediaan 8,5 maanden siltuximab. De siltuximabdosering was 3 mg/kg 1x per 2 weken (n = 6), 6 mg/kg 1x per 2 weken (n = 7), 9 mg/kg 1x per 3 weken (n = 12), 12 mg/kg 1x per 3 weken (n = 30), 6 mg/kg 1x per week (n = 6) of 12 mg/kg 1x per 2 weken (n = 6). Patiënten kregen mediaan 16 doses (maximaal 110). 19% van de patiënten had hypertriglyceridemie, die mogelijk het gevolg was van de behandeling met siltuximab. De hypertriglyceridemie was meestal graad 1 of 2. Slechts bij 1 patiënt was sprake van graad 3. 15% van de patiënten had hypercholesterolemie, die mogelijk het gevolg was van de behandeling met siltuximab. De hypercholesterolemie was altijd graad 1.

Clin Cancer Res 2013;19:3659-70.		
ref. 4 Rubbert-Roth A. Assessing the safety of biologic agents in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology 2012;51 Suppl 5:v38-47.	review	Een gepoolde analyse van 4009 patiënten die ten minste één dosis tocilizumab kregen, toonde dat de plasmaconcentraties van totaal cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol en triglyceriden toenamen bij behandeling met tocilizumab (Schiff 2011). De plasmaconcentraties stabiliseerden bij voortgaande behandeling met een mediaan van 2,6 jaar behandeling. 11% van de patiënten startte antilipaemica gedurende de behandeling met tocilizumab. Laudes 2011 vond dat behandeling met tocilizumab gedurende 3 maanden de verhoogde plasmaconcentraties van lipoproteïne a verlaagde (n = 11). Lipoproteïne a is een onafhankelijke cardiovasculaire risicofactor.
ref. 5 Navarro-Millán I et al. Systematic review of tocilizumab for rheumatoid arthritis: a new biologic agent targeting the interleukin-6 receptor. Clin Ther 2012;34:788-802.e3.	review	Toename van nuchtere plasmaconcentraties lipiden werden gezien in 7 studies, waaronder de registratiestudie en de vier studies uit de meta-analyse van Souto 2015. De toename vond plaats in de eerste 6 weken van behandeling, maar de concentraties bleven daarna stabiel. Antilipaemica werden gestart door in totaal 54 patiënten in 3 studies en verlaagden de lipidenconcentraties weer tot de normale waarden of bijna tot de normale waarden. Toename van de plasmaconcentratie triglyceriden tot > 5.65 mmol/l trad zelden op en ging niet gepaard met pancreatitis. De SPC geeft aan dat de plasmaconcentraties van lipiden 4-8 weken na de start van tocilizumab moeten worden bepaald en daarna elke 6 maanden. De klinische betekenis van de toename van de lipideconcentraties is niet duidelijk. Er is geopperd dat als de toename van de cholesterolconcentratie een gevolg is van de respons op de behandeling en de afname van systemische ontstekingsreacties, deze niet leidt tot een verhoogd risico op cardiovasculaire incidenten.
ref. 6 SPC Sylvant (siltuximab) 23-07-15.		<u>Waarschuwing:</u> Verhogingen in triglycerides en cholesterol (lipide-parameters) zijn waargenomen bij patiënten die met Sylvant werden behandeld. Patiënten dienen te worden behandeld overeenkomstig de huidige klinische richtlijnen voor de behandeling van hyperlipidemie. <u>Bw:</u> Zeer vaak: hypertriglyceridemie.
ref. 7 SPC RoActemra (tocilizumab) 17-08-15.		<u>Waarschuwing:</u> Stijging van de lipideparameters, waaronder totaal cholesterol, LDL, HDL en triglyceriden, zijn waargenomen bij patiënten die met tocilizumab werden behandeld. Bij de meerderheid van de patiënten was er geen stijging van de atherogene index en een verhoogd totaal cholesterol reageerde op een behandeling met lipideverlagende middelen. De lipideparameters moeten bij RA-, sJIA- en pJIA-patiënten 4 tot 8 weken na de start van de therapie met RoActemra worden bepaald. Patiënten moeten behandeld worden volgens de lokale klinische richtlijnen voor de behandeling van hyperlipidemie. <u>Bw:</u> <i>Volwassenen:</i> Zeer vaak: hypercholesterolemie (omvat verhogingen welke verzameld zijn via routinematige controles in een laboratorium). Soms: hypertriglyceridemie. Tijdens de 6 maanden durende gecontroleerde onderzoeken, is een toename van de lipideparameters zoals totaal cholesterol, triglyceriden, LDL cholesterol en/of HDL cholesterol vaak gemeld. Met routinematige controles in het laboratorium werd waargenomen dat ongeveer 24% van de patiënten die bij klinische studies RoActemra kregen, een aanhoudende stijging van de totaal cholesterol $\geq 6,2$ mmol/l had, waarvan 15% een aanhoudende stijging van LDL-cholesterol tot $\geq 4,1$ mmol/l ervaarde. Stijgingen van lipideparameters reageerden op behandeling met lipideverlagende middelen. Tijdens de dubbelblinde gecontroleerde periode en bij langdurige blootstelling bleven het patroon en de incidentie van de stijging van de lipideparameters gelijk aan wat werd waargenomen tijdens de 6 maanden durende gecontroleerde klinische studies. <i>Pediatrie patiënten: sJIA-patiënten:</i> Vaak: verhoogd cholesterol. Voorvallen van verhoogd cholesterol werden minder vaak gemeld bij de sJIA-populatie dan bij de volwassen RA-populatie. Tijdens routinelaboratoriumonderzoek in de 12-weekse gecontroleerde fase trad een stijging in totaal cholesterol van > 1,5 x ULN tot 2 x ULN op bij 1,5% van de tocilizumabgroep en geen in de

ref. 7, vervolg		placebogroep. Een stijging van LDL van > 1,5 x ULN tot 2 x ULN trad op bij 1,9% van de patiënten in de tocilizumabgroep en bij 0% in de placebogroep. In de lopende open-label-extensiefase bleven patroon en incidentie van de stijgingen in lipideparameters consistent met de data uit de 12-weekse gecontroleerde fase. <u>pJIA-patiënten</u>: Soms: verhoogd cholesterol. Voorvallen van verhoogd cholesterol werden minder vaak gemeld bij de pJIA-populatie dan bij de volwassen RA-populatie. Tijdens routinelaboratoriumonderzoek in de tocilizumab-populatie (patiënten die ten minste één dosis tocilizumab ontvingen) trad een stijging van het totaal cholesterol van > 1,5-2 x ULN op bij één patiënt (0,5%) en een stijging van LDL van > 1,5-2 x ULN bij één patiënt (0,5%).
------------------------	--	---

Opmerkingen:

- Voor tocilizumab zijn alleen publicaties na 2011 meegenomen in de risicoanalyse. Andere publicaties droegen onvoldoende bij aan de bewijslast.

Datum literatuursearch: 2 oktober 2015.

Risicofactoren	diabetes mellitus, HVZ, obesitas, hypertensie, nier- en leverfunctiestoornissen.
Incidentie	Bij behandeling met siltuximab trad bij 42% van de patiënten hypertriglyceridemie op en bij 47% hypercholesterolemie. Tocilizumab verhoogde het risico op hypercholesterolemie met OR = 4,64. Het risico op een hoge plasmaconcentratie LDL-cholesterol was verhoogd met OR = 4,80 en de kans op een hoge plasmaconcentratie HDL-cholesterol met OR = 2,25.

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing deskundigen	ja	ja	19 november 2015