

แอกเทมร่า®

ACTEMRA®

Roche

โทซิลิซูแมบ

Tocilizumab

ข้อมูลในเอกสารกำกับยาฉบับนี้ใช้สำหรับยา Actemra เท่านั้น

1. ลักษณะและรูปแบบของยาทางเภสัชกรรม

1.1 กลุ่มการรักษา / เภสัชวิทยาของยา

โทซิลิซูแมบ คือ สารออกฤทธิ์ประเภทแอนติบอดีชนิด Immunoglobulin (Ig) ชั้นย่อย IgG₁ ที่ผลิตโดยเทคโนโลยี recombinant humanized ออกฤทธิ์ต้านตัวรับอินเตอร์ลิวคิน 6 (IL-6) ของมนุษย์

ATC code: L04AC07

1.2 รูปแบบของยา

รูปแบบยาสำหรับหยดเข้าหลอดเลือดดำ: สารละลายเข้มข้นสำหรับหยดเข้าหลอดเลือด

รูปแบบยาสำหรับฉีดเข้าใต้ผิวหนัง: สารละลายปราศจากเชื้อพร้อมใช้ บรรจุในกระบอกฉีดยาพร้อมเข็มฉีดยา และอุปกรณ์เพิ่มความปลอดภัย สำหรับใช้ครั้งเดียว

1.3 การให้ยา

สำหรับหยดเข้าหลอดเลือดดำ (IV)

สำหรับฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (SC)

1.4 ภาวะปราศจากเชื้อ/ กัมมันตรังสี

สารละลายปราศจากเชื้อ

1.5 ปริมาณและคุณสมบัติของตัวยาสําคัญ

สารออกฤทธิ์: โทซิลิซูแมบ

โทซิลิซูแมบเป็นน้ำยาปราศจากเชื้อสำหรับหยดเข้าหลอดเลือด มีลักษณะใสถึงเหลืองมัวเล็กน้อย ไม่มีสีถึงมีสีเหลืองอ่อน ในขวดยาฉีดสำหรับใช้ครั้งเดียวปราศจากสารยับยั้งจุลชีพและไพโรเจน

โทซิลิซูแมบบรรจุในขวดยาฉีดขนาด 4 มล. 10 มล. และ 20 มล. มีปริมาณยาโทซิลิซูแมบ 80 มก./4 มล. 200 มก./10 มล. หรือ 400 มก./20 มล. (ความเข้มข้น 20 มก./มล.)

สารประกอบอื่นๆ: Polysorbate 80, sucrose, disodium phosphate dodecahydrate, sodium dihydrogen phosphate dihydrate และน้ำกลั่นสำหรับฉีด

สารละลายโทซิลิซูแมบสำหรับฉีดเข้าใต้ผิวหนัง มีสีเหลืองอ่อน ปราศจากสารยับยั้งจุลชีพ บรรจุในกระบอกฉีดยาพร้อมเข็มฉีดยาสำหรับใช้ครั้งเดียว บรรจุยาโทซิลิซูแมบ 0.9 มิลลิลิตร (162 มิลลิกรัม)

สารประกอบอื่นๆ: Polysorbate 80, L-arginine, L-arginine hydrochloride, L-methionine, L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate และน้ำกลั่นสำหรับฉีด

2. คุณสมบัติทางคลินิก

2.1 ข้อบ่งใช้ในการรักษา

โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ [Rheumatoid Arthritis (RA)] [รูปแบบยาสำหรับหยดเข้าหลอดเลือดดำ และฉีดเข้าใต้ผิวหนัง]

โทซิลิซูแมบมีข้อบ่งใช้เพื่อรักษาผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ซึ่งมีอาการระดับปานกลางถึงรุนแรง โทซิลิซูแมบสามารถใช้เป็นยาเดี่ยวหรือใช้ร่วมกับ methotrexate (MTX) และ/หรือยาต้านรูมาติสซั่มที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคอื่น ๆ (Disease- Modifying Anti-rheumatic Drugs: DMARDs)

โทซิลิซูแมบสามารถยับยั้งการทำลายของข้ออย่างต่อเนื่อง (progression of joint damage) จากการประเมินภาพเอกซเรย์ (X-ray) และช่วยให้มีการเคลื่อนไหวดีขึ้น

โรคหลอดเลือดขมับอักเสบ [Giant Cell Arteritis (GCA)] [รูปแบบยาสำหรับฉีดเข้าใต้ผิวหนังเท่านั้น]

โทซิลิซูแมบมีข้อบ่งใช้เพื่อรักษาโรคหลอดเลือดขมับอักเสบ (GCA) ในผู้ป่วยผู้ใหญ่

โรคข้ออักเสบเรื้อรังในเด็กชนิด Polyarticular [Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis (pJIA)] [รูปแบบยาสำหรับหยดเข้าหลอดเลือดดำ และฉีดเข้าใต้ผิวหนัง]

โทซิลิซูแมบมีข้อบ่งใช้เพื่อรักษาโรคข้ออักเสบเรื้อรังในเด็กชนิด Polyarticular ในผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 2 ปีขึ้นไป

โทซิลิซูแมบสามารถใช้เป็นยาเดี่ยวหรือใช้ร่วมกับ MTX

โรคข้ออักเสบเรื้อรังในเด็กชนิด Systemic [Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis] (sJIA)

รูปแบบยาสำหรับหยดเข้าหลอดเลือดดำ

โทซิลิซูแมบมีข้อบ่งใช้เพื่อรักษาโรคข้ออักเสบเรื้อรังชนิด Systemic ซึ่งมีอาการในผู้ป่วยเด็กอายุตั้งแต่ 2 ปีขึ้นไป

รูปแบบยาสำหรับฉีดเข้าใต้ผิวหนัง

โทซิลิซูแมบมีข้อบ่งใช้เพื่อรักษาโรคข้ออักเสบเรื้อรังชนิด Systemic ซึ่งมีอาการในผู้ป่วยเด็กอายุตั้งแต่ 1 ปีขึ้นไป

โทซิลิซูแมบแบบหยดเข้าหลอดเลือดดำและแบบฉีดเข้าใต้ผิวหนังสามารถใช้เป็นยาเดี่ยวหรือใช้ร่วมกับ MTX

2.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา

ทั่วไป

การแทนด้วยยาชีววัตถุชนิดอื่นต้องได้รับการยินยอมจากแพทย์ผู้ทำการรักษา

สำหรับผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่มีโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์อาจใช้ยาโทซิลิซูแมบแบบหยดเข้าหลอดเลือดดำหรือฉีดใต้ผิวหนัง

สำหรับผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เป็นโรคหลอดเลือดขมับอักเสบ (GCA) ให้ใช้ยาโทซิลิซูแมบแบบฉีดเข้าใต้ผิวหนัง

สำหรับผู้ป่วยที่มีโรคข้ออักเสบเรื้อรังในเด็กชนิด Polyarticular ให้ใช้ยาโทซิลิซูแมบแบบหยดเข้าหลอดเลือดดำหรือฉีดใต้ผิวหนัง

สำหรับผู้ป่วยที่มีโรคข้ออักเสบเรื้อรังในเด็กชนิด Systemic ให้ใช้ยาโทซิลิซูแมบแบบหยดเข้าหลอดเลือดดำหรือฉีดใต้ผิวหนัง

การให้ยาสำหรับหยดเข้าหลอดเลือดดำ

ห้ามให้โทซิลิซูแมบรูปแบบยาสำหรับหยดเข้าหลอดเลือดดำในการฉีดใต้ผิวหนัง

ควรเจือจางโทซิลิซูแมบรูปแบบยาสำหรับหยดเข้าหลอดเลือดดำด้วยสารละลายปราศจากเชื้อโซเดียมคลอไรด์ 0.9% w/v ด้วยเทคนิคปลอดเชื้อ และโดยบุคลากรทางการแพทย์ (ดูหัวข้อ 4.2 คำแนะนำในการใช้ ดูแล และ ทำลายยา) ระยะเวลาของการหยดเข้าหลอดเลือดดำที่แนะนำคือ 1 ชั่วโมง

การให้ยาสำหรับฉีดเข้าใต้ผิวหนัง

ห้ามให้โทซิลิซูแมบรูปแบบยาสำหรับฉีดเข้าใต้ผิวหนังในการหยดเข้าหลอดเลือดดำ

โทซิลิซูแมบรูปแบบยาสำหรับฉีดเข้าใต้ผิวหนัง บริหารยาด้วยการฉีดน้ำยาจากกระบอกฉีดยาพร้อมใช้ครั้งเดียว สำหรับการให้ยาครั้งแรกควรให้ในสถานพยาบาลซึ่งมีอุปกรณ์ช่วยชีวิตพร้อมและให้ยาภายใต้การดูแลโดยบุคลากรทางการแพทย์ที่เชี่ยวชาญอย่างใกล้ชิด ผู้ป่วยจะสามารถฉีดยาได้ด้วยตนเองก็ต่อเมื่อแพทย์ประเมินแล้วว่ามีความเหมาะสมและผู้ป่วยยินยอมที่จะได้รับการตรวจติดตามทางการแพทย์หากจำเป็น และได้รับการฝึกฝนเทคนิคการฉีดยาที่ถูกต้อง ควรฉีดยาเข้าใต้ผิวหนังบริเวณที่แนะนำ (ท้อง ต้นขา และแขนท่อนบน) หมุนเวียนกันไป และไม่ควรฉีดยาเข้าไปในไฟ รอยแผลเป็น หรือบริเวณผิวหนังที่ตึง ข้ำ แดง แข็งหรือไม่สมบูรณ์ ผู้ป่วยที่เปลี่ยนการรักษาจากโทซิลิซูแมบแบบหยดเข้าหลอดเลือดดำเป็นแบบฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ควรบริหารยาแบบฉีดเข้าใต้ผิวหนังครั้งแรกในครั้งถัดไปตามตารางของการให้แบบหยดเข้าหลอดเลือดดำภายใต้การดูแลอย่างใกล้ชิดโดยบุคลากรทางการแพทย์ที่เชี่ยวชาญ

หากมีอาการแพ้ยาใด ๆ ควรทำการประเมินความเหมาะสมในการบริหารยาฉีดเข้าใต้ผิวหนังด้วยตนเองที่บ้านของผู้ป่วยหรือพ่อแม่/ผู้ปกครอง และควรบอกให้ผู้ป่วยหรือพ่อแม่/ผู้ปกครองแจ้งแพทย์ก่อนเริ่มใช้ยาครั้งถัดไป ผู้ป่วยควรพบแพทย์ทันทีหากพบว่าเกิดอาการแพ้รุนแรง (ดูหัวข้อ 2.4.1 คำเตือน และข้อควรระวังทั่วไป และหัวข้อ 2.6 อาการไม่พึงประสงค์)

โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ [รูปแบบยาสำหรับหยดเข้าหลอดเลือดดำ และฉีดเข้าใต้ผิวหนัง]

การให้ยาสำหรับหยดเข้าหลอดเลือดดำ

ขนาดยาที่แนะนำของโทซิลิซูแมบสำหรับผู้ป่วยผู้ใหญ่ คือ 8 มก./กก. ของน้ำหนักตัว ทุก 4 สัปดาห์ด้วยการหยดยาเข้าหลอดเลือดดำ โทซิลิซูแมบสามารถใช้เป็นยาเดี่ยวหรือใช้ร่วมกับ methotrexate และ/หรือ ยาต้านรูมาติสซั่มที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคอื่น ๆ (Disease Modifying Antirheumatic Drugs: DMARDs)

ไม่แนะนำให้ยาขนาดเกินกว่า 800 มก. แก่ผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวมากกว่า 100 กก. (ดูหัวข้อ 3.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์)

ขนาดยาสำหรับฉีดเข้าใต้ผิวหนัง

ขนาดยาที่แนะนำของโทซิลิซูแมบสำหรับผู้ป่วยผู้ใหญ่ คือ 162 มก. สัปดาห์ละครั้ง ทุกสัปดาห์ด้วยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง สามารถใช้โทซิลิซูแมบเป็นยาเดี่ยวหรือใช้ร่วมกับ methotrexate และ/หรือยาต้านรูมาติสซั่มที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคอื่น ๆ (Disease Modifying Antirheumatic Drugs: DMARDs)

โรคหลอดเลือดขมับอักเสบ [Giant Cell Arteritis (GCA)]

[เฉพาะรูปแบบยาสำหรับฉีดเข้าใต้ผิวหนังเท่านั้น]

ขนาดยาที่แนะนำของโทซิลิซูแมบสำหรับผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เป็นโรคหลอดเลือดขมับอักเสบ (GCA) คือ 162 มก. โดยให้ยาสัปดาห์ละครั้งด้วยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังร่วมกับการค่อย ๆ ลดขนาดยา glucocorticoid (Glucocorticoids) อย่างช้า ๆ สามารถให้โทซิลิซูแมบเพียงชนิดเดียวภายหลังจากหยุดยา glucocorticoid ไปแล้ว

ในกรณีที่ผู้ป่วยเกิดอาการกลับเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดขมับอักเสบ (GCA) ในระหว่างช่วงการรักษาด้วยโทซิลิซูแมบ แพทย์ผู้รักษาควรพิจารณาการใช้และ/หรือการเพิ่มขนาดยา glucocorticoid ที่ให้ร่วมด้วย (หรือกลับมาเริ่มรักษาด้วยยา glucocorticoid ใหม่อีกครั้งหากมีการหยุดใช้ไปก่อนหน้านี้แล้ว) ตามแนวทางการรักษาทางการแพทย์ที่ดีที่สุด

ข้อแนะนำในการปรับขนาดยาสำหรับโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์และโรคหลอดเลือดขมับอักเสบ:

(ดูหัวข้อ 2.4.1 คำเตือน และข้อควรระวัง, ทั่วไป)

- ความผิดปกติของค่าเอนไซม์จากตับ

ค่าทางห้องปฏิบัติการ	การดำเนินการ
สูงกว่า 1 ถึง 3 เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ [upper limit of normal (ULN)]	<p>ปรับขนาดยา DMARDs ที่ให้ร่วมด้วย (สำหรับโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์หรือ RA) หรือยาปรับระบบภูมิคุ้มกัน (สำหรับโรคหลอดเลือดขมับอักเสบหรือ GCA) หากจำเป็น</p> <p>สำหรับผู้ป่วยที่ใช้ยาโทซิลิซูแมบแบบฉีดเข้าใต้ผิวหนัง หากค่าเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องในขอบเขตนี้ ให้ลดความถี่ของการฉีดยาโทซิลิซูแมบเป็นสัปดาห์เว้นสัปดาห์ หรือหยุดการให้ชั่วคราวจนกว่า ALT/AST กลับมาเป็นปกติ เริ่มให้ยาใหม่ทุกสัปดาห์หรือสัปดาห์เว้นสัปดาห์ โดยพิจารณาตามอาการ</p> <p>สำหรับผู้ป่วยที่ใช้ยาโทซิลิซูแมบแบบหยดเข้าหลอดเลือดดำ (สำหรับโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์เท่านั้น) หากค่าเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องในขอบเขตนี้ ให้ลดขนาดยาโทซิลิซูแมบเหลือ 4 มก./กก. หรือหยุดการให้ชั่วคราวจนกว่าค่า ALT/AST กลับเป็นปกติเริ่มให้ยาใหม่ด้วยขนาด 4 มก./กก. หรือ 8 มก./กก. โดยพิจารณาตามอาการ</p>
สูงกว่า 3 ถึง 5 เท่าของ ULN	<p>หยุดการให้โทซิลิซูแมบชั่วคราวจนกว่าค่าเอนไซม์ลดลงต่ำกว่า 3 เท่าของ ULN และปฏิบัติตามคำแนะนำข้างบนกรณีค่าเอนไซม์สูงกว่า 1 ถึง 3 เท่าของ ULN</p> <p>หากค่าเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องและสูงกว่า 3 เท่าของ ULN (ยืนยันโดยการตรวจซ้ำ ดูหัวข้อ 2.4.4) ให้หยุดยาโทซิลิซูแมบ</p>
สูงกว่า 5 เท่าของ ULN	หยุดยาโทซิลิซูแมบ

- จำนวนนิวโทรฟิลสัมบูรณ์ (Absolute Neutrophil Count หรือ ANC) ลดลง

ค่าทางห้องปฏิบัติการ (จำนวนเซลล์ x 10 ⁹ /ลิตร)	การดำเนินการ
ANC สูงกว่า 1	ให้คงขนาดยาตามเดิม
ANC อยู่ในช่วง 0.5 ถึง 1	<p>หยุดการให้โทซิลิซูแมบชั่วคราว</p> <p>สำหรับผู้ป่วยที่ใช้ยาโทซิลิซูแมบแบบฉีดเข้าใต้ผิวหนัง หากค่า ANC สูงขึ้นมากกว่า 1 x 10⁹ /ลิตร ให้เริ่มยาโทซิลิซูแมบใหม่ที่ความถี่สัปดาห์เว้นสัปดาห์ และเพิ่มเป็น ทุกสัปดาห์ โดยพิจารณาตามอาการ</p> <p>สำหรับผู้ป่วยที่ใช้ยาโทซิลิซูแมบแบบหยดเข้าหลอดเลือดดำ (สำหรับโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์เท่านั้น) หากค่า ANC สูงขึ้นมากกว่า 1 x 10⁹ /ลิตร ให้เริ่มยาโทซิลิซูแมบใหม่ที่ขนาดยา 4 มก./กก. และเพิ่มเป็น 8 มก./กก. โดยพิจารณาตามอาการ</p>

ค่าทางห้องปฏิบัติการ (จำนวนเซลล์ x 10 ⁹ /ลิตร)	การดำเนินการ
ANC ต่ำกว่า 0.5	หยุดยาโทซิลิซูแมบ

- จำนวนเกล็ดเลือดลดลง

ค่าทางห้องปฏิบัติการ (จำนวนเซลล์ x 10 ³ /ไมโครลิตร)	การดำเนินการ
50 - 100	หยุดการให้โทซิลิซูแมบชั่วคราว สำหรับผู้ป่วยที่ใช้ยาโทซิลิซูแมบแบบฉีดเข้าใต้ผิวหนัง หากจำนวนเกล็ดเลือดสูงขึ้นมากกว่า 100 x 10 ³ / ไมโครลิตร ให้เริ่มยาโทซิลิซูแมบใหม่ที่ความถี่สัปดาห์เว้นสัปดาห์ และเพิ่มเป็นทุกสัปดาห์ โดยพิจารณาตามอาการ สำหรับผู้ป่วยที่ใช้ยาโทซิลิซูแมบแบบหยดเข้าหลอดเลือดดำ (สำหรับโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์เท่านั้น) หากจำนวนเกล็ดเลือดสูงขึ้นมากกว่า 100 x 10 ³ /ไมโครลิตร ให้เริ่มยาโทซิลิซูแมบใหม่ที่ขนาดยา 4 มก./กก. และเพิ่มเป็น 8 มก./กก. โดยพิจารณาตามอาการ
ต่ำกว่า 50	หยุดยาโทซิลิซูแมบ

โรคข้ออักเสบเรื้อรังในเด็กชนิด Polyarticular [Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis (pJIA)] [รูปแบบยาสำหรับหยดเข้าหลอดเลือดดำและฉีดเข้าใต้ผิวหนัง]

ควรปรับขนาดยาเฉพาะเมื่อมีการเปลี่ยนแปลงน้ำหนักตัวของผู้ป่วยอย่างสม่ำเสมอตลอดช่วงเวลาเท่านั้น โทซิลิซูแมบสามารถใช้เป็นยาเดี่ยวหรือใช้ร่วมกับ MTX

การให้ยาสำหรับหยดเข้าหลอดเลือดดำ:

ขนาดยาโทซิลิซูแมบแบบหยดเข้าหลอดเลือดดำที่แนะนำสำหรับผู้ป่วยเด็กที่เป็น pJIA:

- 10 มก./กก. กรณีผู้ป่วยมีน้ำหนักตัวต่ำกว่า 30 กก.
- 8 มก./กก. กรณีผู้ป่วยมีน้ำหนักตัว 30 กก. ขึ้นไป

ให้ยา 1 ครั้งทุก 4 สัปดาห์ด้วยการหยดยาเข้าหลอดเลือดดำ

การให้ยาสำหรับฉีดเข้าใต้ผิวหนัง:

ขนาดยาโทซิลิซูแมบแบบฉีดเข้าใต้ผิวหนังที่แนะนำสำหรับผู้ป่วยเด็กที่เป็น pJIA:

- 162 มก. ให้ 1 ครั้ง ทุก 3 สัปดาห์ กรณีผู้ป่วยมีน้ำหนักตัวต่ำกว่า 30 กก.
- 162 มก. ให้ 1 ครั้ง ทุก 2 สัปดาห์ กรณีผู้ป่วยมีน้ำหนักตัว 30 กก. ขึ้นไป

ชนิดกระบอกฉีดยาพร้อมเข็มฉีดยา สามารถใช้รักษาผู้ป่วยเด็กในทุกช่วงอายุที่ได้รับการอนุมัติ

โรคข้ออักเสบเรื้อรังในเด็กชนิด Systemic [รูปแบบยาสำหรับหยุดเข้าหลอดเลือดดำและฉีดเข้าใต้ผิวหนัง]

ควรปรับขนาดยาเฉพาะเมื่อมีการเปลี่ยนแปลงน้ำหนักตัวของผู้ป่วยอย่างสม่ำเสมอตลอดช่วงเวลาเท่านั้น โทซิลิซูแมบสามารถใช้เป็นยาเดี่ยวหรือใช้ร่วมกับ MTX

การให้ยาสำหรับหยุดเข้าหลอดเลือดดำ:

ขนาดยาโทซิลิซูแมบแบบหยุดเข้าหลอดเลือดดำที่แนะนำสำหรับผู้ป่วยเด็กที่เป็น sJIA:

- 12 มก./กก. กรณีผู้ป่วยมีน้ำหนักตัวต่ำกว่า 30 กก.
- 8 มก./กก. กรณีผู้ป่วยมีน้ำหนักตัว 30 กก. ขึ้นไป

ให้ยา 1 ครั้งทุก 2 สัปดาห์ด้วยการหยุดยาเข้าหลอดเลือดดำ

การให้ยาสำหรับฉีดเข้าใต้ผิวหนัง:

ขนาดยาโทซิลิซูแมบแบบฉีดเข้าใต้ผิวหนังที่แนะนำสำหรับผู้ป่วยเด็กที่เป็น sJIA:

- 162 มก. ให้ 1 ครั้ง ทุก 2 สัปดาห์ กรณีผู้ป่วยมีน้ำหนักตัวต่ำกว่า 30 กก.
- 162 มก. ให้ 1 ครั้ง ทุก 1 สัปดาห์ กรณีผู้ป่วยมีน้ำหนักตัว 30 กก. ขึ้นไป
- ผู้ป่วยเด็กอายุระหว่าง 1 ปี ถึง 2 ปี จะต้องมียาฉีดเข้าใต้ผิวหนังต่ำสุด 10 กก. ขึ้นไปเมื่อได้รับยาโทซิลิซูแมบแบบฉีดเข้าใต้ผิวหนัง 162 มก.

ชนิดกระบอกฉีดยาพร้อมเข็มฉีดยา สามารถใช้รักษาผู้ป่วยเด็กในทุกช่วงอายุที่ได้รับการอนุมัติ

ข้อแนะนำในการปรับขนาดยาสำหรับผู้ป่วย pJIA และ sJIA:

ยังไม่มีการศึกษาการลดขนาดยาโทซิลิซูแมบในกลุ่มผู้ป่วย pJIA หรือ sJIA หากมีความผิดปกติของค่าทางห้องปฏิบัติการแนะนำให้ผู้ป่วย pJIA หรือ sJIA หยุดยาโทซิลิซูแมบชั่วคราวเช่นเดียวกับข้อแนะนำข้างต้นสำหรับผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (RA) และโรคหลอดเลือดขมับอักเสบ (GCA) (ดูหัวข้อ 2.4.1 คำเตือน และข้อควรระวัง, ทั่วไป) หากจำเป็นต้องปรับขนาดหรือหยุดยา methotrexate และ/หรือ ยาที่ให้ร่วมอื่นๆ รวมทั้งหยุดยาโทซิลิซูแมบชั่วคราวจนกว่าจะมีการประเมินอาการ ในผู้ป่วย pJIA หรือ sJIA การตัดสินใจหยุดยาโทซิลิซูแมบอันเนื่องมาจากความผิดปกติของค่าทางห้องปฏิบัติการขึ้นกับผลการประเมินทางการแพทย์ของผู้ป่วยเฉพาะรายเป็นหลัก

2.2.1 คำแนะนำสำหรับขนาดยาพิเศษ

การใช้ในเด็ก: ยังไม่มีข้อมูลความปลอดภัยและประสิทธิผลในผู้ป่วย pJIA ที่อายุน้อยกว่า 2 ปี ยังไม่มีข้อมูลความปลอดภัยและประสิทธิผลในผู้ป่วย sJIA ที่อายุน้อยกว่า 2 ปีที่ได้รับโทซิลิซูแมบแบบหยุดเข้าหลอดเลือดดำ หรือในผู้ป่วย sJIA ที่อายุน้อยกว่า 1 ปีที่ได้รับโทซิลิซูแมบแบบฉีดใต้ผิวหนัง

การใช้ในผู้สูงอายุ: ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้สูงอายุที่มีอายุมากกว่า 65 ปี

ภาวะไตเสื่อม: ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีภาวะไตเสื่อมระดับเล็กน้อยหรือปานกลาง (ดูหัวข้อ 3.2.5 เกณฑ์จลนศาสตร์ในประชากรกลุ่มพิเศษ) ยังไม่มีการศึกษาโทซิลิซูแมบในผู้ป่วยที่มีภาวะไตเสื่อมระดับรุนแรง

ภาวะตับเสื่อม: ยังไม่มีการศึกษาถึงความปลอดภัยและประสิทธิผลของโทซิลิซูแมบในผู้ป่วยที่มีภาวะตับเสื่อม (ดูหัวข้อ 2.4.1 คำเตือน และข้อควรระวัง ทั่วไป)

2.3 ข้อห้ามใช้

2.3.1 ห้ามใช้เอกเทมราในผู้ป่วยที่แพ้ยาโทซิลิซูแมบหรือส่วนประกอบอื่นของตำรับยานี้

2.3.2 ผู้ที่กำลังมีการติดเชื้อโรคร้ายแรง

2.4 คำเตือน และข้อควรระวัง

2.4.1 ทั่วไป

เพื่อที่จะสามารถตรวจสอบย้อนกลับถึงยาชีววัตถุนี้ ควรบันทึก(หรือระบุ) ชื่อการค้าและเลขที่ครั้งที่ผลิตของยาที่ใช้ให้ชัดเจนลงในแฟ้มประวัติของผู้ป่วย

สำหรับทุกข้อบ่งใช้

การติดเชื้อ

ในผู้ป่วยที่ได้รับสารกตภูมิคุ้มกันรวมทั้งโทซิลิซูแมบพบรายงานการติดเชื้อชั้นร้ายแรงและบางรายถึงแก่ชีวิต (ดูหัวข้อ 2.6 อาการไม่พึงประสงค์) การรักษาด้วยโทซิลิซูแมบไม่ควรให้ในผู้ป่วยที่กำลังมีการติดเชื้ออยู่ การให้ยาโทซิลิซูแมบควรหยุดในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อที่ร้ายแรงจนกว่าการติดเชื้อนั้นจะควบคุมได้ บุคลากรทางการแพทย์ควรใช้ความระมัดระวังในการพิจารณาใช้ยาโทซิลิซูแมบในผู้ป่วยที่มีประวัติการติดเชื้อกลับเป็นซ้ำ หรือ มีโรคอื่นร่วมด้วย (เช่น diverticulitis โรคเบาหวาน) ซึ่งอาจทำให้ผู้ป่วยมีความโน้มเอียงที่จะติดเชื้อได้

ควรมีการเฝ้าระวังเป็นระยะถึงการติดเชื้อชั้นร้ายแรงในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยากตภูมิคุ้มกัน ดังเช่น ยาโทซิลิซูแมบ เนื่องจากลักษณะและอาการของการอักเสบเฉียบพลันอาจลดลงจากการกดอาการในช่วงปฏิกิริยาเฉียบพลัน ควรแนะนำให้ผู้ป่วย (รวมถึงเด็กเล็กซึ่งอาจจะสื่ออาการของพวกเขาได้เพียงเล็กน้อย) และบิดามารดา/ผู้ปกครองติดต่อแพทย์โดยทันทีหากพบอาการใดๆ ที่แสดงว่ามีการติดเชื้อเกิดขึ้น เพื่อเข้ารับการประเมินและการรักษาที่เหมาะสมอย่างทันการณ

ภาวะแทรกซ้อนจากลำไส้ใหญ่อักเสบ

พบรายงานภาวะแทรกซ้อนจากอาการลำไส้ใหญ่อักเสบจนทะเลในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาโทซิลิซูแมบ จึงควรให้ยาโทซิลิซูแมบอย่างระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีประวัติลำไส้เป็นแผลหรือลำไส้อักเสบมาก่อน หากผู้ป่วยมีอาการที่บ่งถึงภาวะแทรกซ้อนจากลำไส้ใหญ่อักเสบ เช่น ปวดท้อง ควรได้รับการตรวจประเมินภาวะกระเพาะอาหารและลำไส้ทะลุโดยทันที

วัณโรค

เช่นเดียวกับการรักษาด้วยยาชีววัตถุอื่น ๆ ผู้ป่วยทุกรายควรได้รับการตรวจหาการติดเชื้อวัณโรคแฝงก่อนเริ่มต้นการรักษาด้วยโทซิลิซูแมบ หากผู้ป่วยมีเชื้อวัณโรคแฝงอยู่ควรให้การรักษาด้วยยาต้านเชื้อมัคโคแบคทีเรียตามมาตรฐานก่อนเริ่มให้ยาโทซิลิซูแมบ

การให้วัคซีน

ไม่ควรให้วัคซีนแบบเข็มมีชีวิตและวัคซีนแบบชนิดที่ทำให้เชื้ออ่อนแรงแก่ผู้ป่วยที่ได้รับโทซิลิซูแมบ เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลด้านความปลอดภัยทางคลินิก

ยังไม่มีข้อมูลการส่งผ่านการติดเชื้อระดับทุติยภูมิจากบุคคลที่ได้รับวัคซีนแบบเข็มมีชีวิตไปยังผู้ป่วยที่ได้รับยาโทซิลิซูแมบ

จากการศึกษาแบบสุ่ม เปิดเผยข้อยา ในกลุ่มผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ที่ได้รับยาโทซิลิซูแมบ และ MTX สามารถที่จะให้ผลการตอบสนองที่มีประสิทธิภาพต่อวัคซีนทั้งชนิด 23-valent pneumococcal polysaccharide และวัคซีนป้องกันบาดทะยัก ซึ่งเทียบเท่ากับการตอบสนองที่พบในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับเพียง MTX เพียงอย่างเดียว

หากเป็นไปได้แนะนำให้ผู้ป่วยทุกรายโดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยเด็กหรือผู้ป่วยสูงอายุ ได้รับการกระตุ้นภูมิคุ้มกันครบทุกรายการตามเกณฑ์การรับภูมิคุ้มกันฉบับปัจจุบันก่อนเริ่มการรักษาด้วยโทซิลิซูแมบ ระยะเวลาห่างของการให้วัคซีนแบบเข็มชีวิตกับการเริ่มให้โทซิลิซูแมบควรเป็นไปตามเกณฑ์การให้วัคซีนฉบับปัจจุบัน หัวข้อการได้รับสารกตภูมิคุ้มกัน

ปฏิกิริยาไวเกิน

พบรายงานปฏิกิริยาไวเกินขั้นรุนแรง รวมถึง ปฏิกิริยาการแพ้ขั้นรุนแรง (anaphylaxis) ในผู้ป่วยที่ได้รับยาโทซิลิซูแมบ (ดูหัวข้อ 2.6.1 อาการไม่พึงประสงค์ การศึกษาทางคลินิก) ภายหลังการออกจำหน่ายพบรายงานปฏิกิริยาไวเกินขั้นรุนแรงและปฏิกิริยาการแพ้ขั้นรุนแรง ในผู้ป่วยที่รักษาด้วยยาโทซิลิซูแมบในช่วงขนาดยาที่กำหนด ที่มีหรือไม่มีอาการอื่นร่วม การให้ยาเพื่อป้องกันก่อนการรักษา (premedication) และ/หรือการเกิดปฏิกิริยาไวเกินในครั้งก่อน พบรายงานการเสียชีวิตจากการใช้ยาโทซิลิซูแมบรูปแบบหยดเข้าหลอดเลือดดำภายหลังการออกจำหน่าย โดยเหตุการณ์ดังกล่าวเกิดขึ้นในช่วงต้นของการหยดยาโทซิลิซูแมบเข้าหลอดเลือดดำในครั้งแรก (ดูหัวข้อ 2.3 ข้อห้ามใช้ และ 2.6.2 ประสิทธิภาพภายหลังการจำหน่ายยา) ควรเตรียมพร้อมการรักษาที่เหมาะสมสำหรับให้แก่ผู้ป่วยได้ทันทีเมื่อเกิดปฏิกิริยาอะนาฟัยแลกติกระหว่างการให้ยาโทซิลิซูแมบแบบหยดเข้าหลอดเลือดดำ และหากเกิดปฏิกิริยาอะนาฟัยแลกติกหรือ ปฏิกิริยาไวเกินขั้นรุนแรงอื่นๆ ควรหยุดการให้ยาโทซิลิซูแมบโดยทันทีรวมทั้งควรยกเลิกการให้ยาโทซิลิซูแมบตลอดไป (ดูหัวข้อ 2.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา)

ภาวะตับเสื่อมและโรคตับที่มีอาการอยู่

การให้การรักษาด้วยโทซิลิซูแมบโดยเฉพาะเมื่อให้ร่วมกับ methotrexate อาจทำให้ค่า transaminases ของตับสูงขึ้น จึงควรใช้ความระมัดระวังในการให้การรักษาแก่ผู้ป่วยโรคตับที่มีอาการอยู่หรือมีภาวะตับเสื่อม (ดูหัวข้อ 2.2.1 คำแนะนำสำหรับขนาดยาพิเศษ และ 2.6.1 อาการไม่พึงประสงค์, การศึกษาทางคลินิก)

ความเป็นพิษต่อดับ

พบค่า transaminase ของตับสูงขึ้นเล็กน้อยจนถึงระดับปานกลางจากการรักษาด้วยโทซิลิซูแมบ (ดูหัวข้อ 2.6.1 อาการไม่พึงประสงค์, การศึกษาทางคลินิก) ความถี่ของการเกิดเอนไซม์สูงขึ้นนี้จะพบเพิ่มขึ้นเมื่อได้รับยาที่เป็นพิษต่อดับ (เช่น methotrexate (MTX)) ร่วมกับโทซิลิซูแมบ

การบาดเจ็บที่ตับเนื่องจากยาชนิดร้ายแรง ได้แก่ ภาวะตับวายเฉียบพลัน ภาวะตับอักเสบและภาวะดีซ่าน พบได้จากยาโทซิลิซูแมบ (ดูหัวข้อ 2.6.2 อาการไม่พึงประสงค์ ประสิทธิภาพภายหลังการจำหน่ายยา) การบาดเจ็บที่ตับชนิดร้ายแรงเกิดขึ้นได้ในระหว่าง 2 สัปดาห์ถึงมากกว่า 5 ปีหลังการเริ่มใช้ยาโทซิลิซูแมบ มีรายงานผู้ป่วยเกิดภาวะตับวายที่เป็นผลทำให้ต้องมีการเปลี่ยนถ่ายตับด้วยเช่นกัน

ควรใช้ความระมัดระวังในการพิจารณาเริ่มให้การรักษาด้วยโทซิลิซูแมบแก่ผู้ป่วยที่มีค่า transaminase ALT หรือ AST สูงขึ้นมากกว่า 1.5 เท่าของ ULN และไม่ควรแนะนำให้ใช้ยาโทซิลิซูแมบในผู้ป่วยที่มี ALT หรือ AST สูงขึ้นมากกว่า 5 เท่าของ ULN

ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โรคหลอดเลือดขมับอักเสบ โรค pJIA และโรค sJIA ควรตรวจสอบเอนไซม์ ALT และ AST ทุก 4 ถึง 8 สัปดาห์ ใน 6 เดือนแรกของการรักษา และหลังจากนั้นให้ตรวจสอบทุก 12 สัปดาห์ โปรดดูการปรับขนาดยา รวมไปถึงการหยุดให้ยาโทซิลิซูแมบ ตามระดับ transaminases จากหัวข้อ 2.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา

การกำเริบของเชื้อไวรัส

พบรายงานการกำเริบของเชื้อไวรัส (เช่น ไวรัสตับอักเสบนชนิดบี) เมื่อได้รับการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ด้วยยาชีววัตถุ ในการศึกษาทางคลินิกด้วยโทซิลิซูแมบผู้ป่วยที่ตรวจพบว่ามีผลตับอักเสบบนบกจะถูกคัดออกจากการศึกษา

โรคปอดประสาทอักเสบ

แพทย์ควรเฝ้าระวังอาการที่บ่งถึงโรคปอดประสาทอักเสบของระบบประสาทส่วนกลางที่เกิดขึ้นใหม่ ยังไม่เป็นที่ทราบถึงโอกาสในการเกิดโรคปอดประสาทอักเสบของระบบประสาทส่วนกลางจากการได้รับโทซิลิซูแมบ

ภาวะนิวโทรฟิลต่ำในเลือด

การรักษาด้วยโทซิลิซูแมบเกี่ยวข้องกับอุบัติการณ์ที่เพิ่มขึ้นของภาวะนิวโทรฟิลต่ำในเลือด ในการศึกษาทางคลินิกภาวะนิวโทรฟิลต่ำในเลือดที่เกิดจากการรักษาไม่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อชนิดร้ายแรง (ดูหัวข้อ 2.6.1 อาการไม่พึงประสงค์, การศึกษาทางคลินิก)

ควรใช้ความระมัดระวังในการพิจารณาเริ่มให้การรักษาด้วยโทซิลิซูแมบแก่ผู้ป่วยที่มีจำนวนนิวโทรฟิลต่ำ เช่น จำนวนนิวโทรฟิลสัมบูรณ์ (ANC) ต่ำกว่า 2×10^9 /ลิตร และไม่แนะนำให้ใช้ยาโทซิลิซูแมบในผู้ป่วยที่มีจำนวนนิวโทรฟิลสัมบูรณ์ต่ำกว่า 0.5×10^9 /ลิตร

ตามเกณฑ์การศึกษาวินิจฉัยทางคลินิกที่ดี ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์และโรคหลอดเลือดขมับอักเสบควรตรวจสอบจำนวนนิวโทรฟิลภายหลังเริ่มการรักษาและหลังจากหยุดการรักษาเป็นเวลา 4 ถึง 8 สัปดาห์ โปรดดูการปรับขนาดยาตามผลจำนวนนิวโทรฟิลสัมบูรณ์ (ANC) จากหัวข้อ 2.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา

pJIA และ sJIA: ตามเกณฑ์การศึกษาวินิจฉัยทางคลินิกที่ดี ควรตรวจสอบจำนวนนิวโทรฟิลระหว่างการบริยายครั้งที่สองและหลังจากนั้น (ดูหัวข้อ 2.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา ข้อแนะนำในการปรับขนาดยา)

ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ

การรักษาด้วยโทซิลิซูแมบเกี่ยวข้องกับการลดลงของจำนวนเกล็ดเลือด ในการศึกษาทางคลินิกภาวะของเกล็ดเลือดต่ำที่เกิดจากการรักษาไม่เกี่ยวข้องกับการเลือดออกมาก (ดูหัวข้อ 2.6.1 อาการไม่พึงประสงค์, การศึกษาทางคลินิก)

ควรใช้ความระมัดระวังในการพิจารณาเริ่มให้การรักษาด้วยโทซิลิซูแมบแก่ผู้ป่วยที่มีจำนวนเกล็ดเลือดต่ำกว่า 100×10^3 ต่อไมโครลิตร และไม่แนะนำให้ใช้ยาโทซิลิซูแมบในผู้ป่วยที่มีจำนวนเกล็ดเลือดต่ำกว่า 50×10^3 ต่อไมโครลิตร

ตามเกณฑ์การศึกษาวินิจฉัยทางคลินิกที่ดี ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์และโรคหลอดเลือดขมับอักเสบควรตรวจสอบจำนวนเกล็ดเลือดภายหลังเริ่มการรักษาและหลังจากหยุดการรักษา 4 ถึง 8 สัปดาห์ โปรดดูการปรับขนาดยาตามผลจำนวนเกล็ดเลือดจากหัวข้อ 2.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา

ตามเกณฑ์การศึกษาวินิจฉัยทางคลินิกที่ดี ผู้ป่วย pJIA และ sJIA ควรได้รับการตรวจสอบจำนวนเกล็ดเลือดระหว่างการบริยายครั้งที่สองและหลังจากนั้น (ดูหัวข้อ 2.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา ข้อแนะนำในการปรับขนาดยา)

ค่าบ่งชี้ไขมันในเลือด

พบรายงานการเพิ่มขึ้นของค่าบ่งชี้ไขมันในเลือด เช่น คอเลสเตอรอลแบบรวมทั้งหมด ไตรกลีเซอไรด์ และ/หรือไขมันไลโปโปรตีนชนิดความหนาแน่นต่ำ (LDL) (ดูหัวข้อ 2.6.1 อาการไม่พึงประสงค์, การศึกษาทางคลินิก)

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาโทซิลิซูแมบ ควรประเมินค่าบ่งชี้ไขมันในเลือดภายหลังเริ่มการรักษาด้วยโทซิลิซูแมบเป็นเวลา 4 ถึง 8 สัปดาห์ และควรดูแลผู้ป่วยตามเกณฑ์ปฏิบัติสำหรับการจัดการภาวะไขมันในเลือดสูง

โรคข้ออักเสบเรื้อรังในเด็กชนิด Systemic

Macrophage activation syndrome (MAS)

MAS เป็นความผิดปกติขั้นร้ายแรงที่คุกคามชีวิตผู้ป่วยซึ่งอาจเกิดขึ้นได้ในผู้ป่วย sJIA ในการวิจัยทางคลินิกยังไม่มีการศึกษาโทซิลิซูแมบในช่วงที่ผู้ป่วยเกิดอาการ MAS

ผู้ที่มีน้ำหนักตัวมาก

ติดตามผลข้างเคียงในผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวมาก (>100 กก.)

การตอบสนองต่อการรักษาในผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวมากกว่า 100 กก. อาจไม่มีประสิทธิภาพเท่าผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 100 กก.

2.4.2 การใช้ยาในทางที่ไม่ถูกต้อง และการติดตาม

ยังไม่มีการศึกษาถึงโอกาสของโทซิลิซูแมบในการทำให้เกิดการติดตาม อย่างไรก็ดีตามจากข้อมูลที่มีอยู่ไม่พบหลักฐานการติดตามที่เกิดจากการรักษาด้วยโทซิลิซูแมบ

2.4.3 ผลต่อความสามารถในการขับขี่และทำงานกับเครื่องจักร

ยังไม่มีการศึกษาถึงผลต่อความสามารถในการขับขี่และทำงานกับเครื่องจักร อย่างไรก็ดีตามจากข้อมูลที่มีอยู่ไม่พบหลักฐานถึงผลข้างเคียงจากการรักษาด้วยโทซิลิซูแมบที่มีผลต่อความสามารถในการขับขี่และทำงานกับเครื่องจักร

2.4.4 ไม่ใช่โทซิลิซูแมบร่วมกับยาชีววัตถุอื่นที่ใช้ในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โรคข้ออักเสบเรื้อรังในเด็กชนิด polyarticular หรือโรคข้ออักเสบเรื้อรังในเด็กชนิด systemic ได้แก่ อินฟลิคซิแมบ อะดาลิซูแมบ อีแทเนอร์เซ็ปต์ อะนาคิรา อะบาทาเซ็ปต์ โรทูซิแมบ เซอโตลิซูแมบพิกูล และ โกลิซูแมบ เนื่องจากยังไม่ทราบว่าโทซิลิซูแมบมีปฏิกิริยากับยาเหล่านี้หรือไม่

2.5 การใช้ยาในประชากรกลุ่มพิเศษ

2.5.1 การใช้ในสตรีมีครรภ์

ยังไม่มีข้อมูลการใช้โทซิลิซูแมบในสตรีมีครรภ์เพียงพอ การศึกษาในลิงไม่พบโอกาสเสี่ยงต่อการหยุดการเจริญของเซลล์ต้นตอไปเป็นเนื้อเยื่อ (dysmorphogenic) ใดๆ แต่ตัวเลขของการแท้งตามธรรมชาติ / การเสียชีวิตของตัวอ่อนในครรภ์จากการได้รับยาขนาดสูงเพิ่มมากขึ้น (ดูหัวข้อ 3.3.5 ความปลอดภัยช่วงก่อนการศึกษาทางคลินิก ข้อมูลด้านอื่น ๆ) ความสัมพันธ์ของข้อมูลเหล่านี้กับคนยังไม่เป็นที่ทราบ

ไม่ควรใช้ยาโทซิลิซูแมบในสตรีมีครรภ์ เว้นแต่ว่ามีความจำเป็นในการใช้ทางการแพทย์

2.5.2 ผลต่อการคลอดบุตร

ไม่มีข้อความ

2.5.3 การใช้ในสตรีระหว่างให้นมบุตร

ยังไม่เป็นที่ทราบว่าโทซิลิซูแมบถูกขับออกทางน้ำนมหรือไม่ ถึงแม้สารตั้งต้นคืออิมมูโนโกลบูลิน จี (IgG) ของมารดาสามารถถูกขับออกทางน้ำนม แต่การดูดซึมโทซิลิซูแมบผ่านทางน้ำนมแม่เป็นไปได้เล็กน้อยเนื่องจากเกิดการสลายโปรตีนในระบบการย่อยอาหารอย่างรวดเร็ว การตัดสินใจหยุด/ไม่หยุดการให้นมบุตร หรือหยุด/ไม่หยุดการรักษาด้วยโทซิลิซูแมบในผู้ป่วยหญิงควรพิจารณาจากการเทียบประโยชน์ของการเลี้ยงบุตรด้วยนมแม่กับประโยชน์จากการรักษา มารดาด้วยโทซิลิซูแมบ

2.5.4 การใช้ในเด็ก

(ดูหัวข้อ 2.2.1 คำแนะนำสำหรับขนาดยาพิเศษ)

2.5.5 การใช้ในผู้สูงอายุ

(ดูหัวข้อ 2.2.1 คำแนะนำสำหรับขนาดยาพิเศษ หัวข้อ 3.2.5 เกสซ์จลนศาสตร์ในประชากรกลุ่มพิเศษ)

2.5.6 การใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตเสื่อม

(ดูหัวข้อ 2.2.1 คำแนะนำสำหรับขนาดยาพิเศษ หัวข้อ 3.2.5 เกสซ์จลนศาสตร์ในประชากรกลุ่มพิเศษ)

2.5.7 การใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะตับเสื่อม

(ดูหัวข้อ 2.2.1 คำแนะนำสำหรับขนาดยาพิเศษ หัวข้อ 3.2.5 เกสซ์จลนศาสตร์ในประชากรกลุ่มพิเศษ)

2.6 อาการไม่พึงประสงค์

2.6.1 การศึกษาทางคลินิก

ข้อมูลด้านความปลอดภัยในส่วนนี้ได้มาจากผู้ป่วย จำนวน 4510 ราย ที่ได้รับยาโทซิลิซูแมบในการศึกษาทางคลินิก; โดยผู้ป่วยเหล่านี้ส่วนใหญ่เข้าร่วมการศึกษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (n=4009) ในขณะที่ผู้ป่วยส่วนที่เหลือได้มาจากการศึกษาในโรค pJIA (n=240), sJIA (n=112), และ GCA (n=149) ข้อมูลด้านความปลอดภัยของโทซิลิซูแมบในข้อบ่งใช้เหล่านี้มีความคล้ายคลึงกันและไม่แตกต่างกัน

อาการข้างเคียงจากการศึกษาทางคลินิก (ตารางที่ 1) ได้ถูกจัดเรียงด้วยระบบการแบ่งกลุ่มตามอวัยวะ (MedDRA system organ class) ซึ่งแบ่งตามความสำคัญของอาการทางคลินิกต่อผู้ป่วย สำหรับการจัดกลุ่มประเภทความถี่ของการเกิดอาการข้างเคียงแต่ละชนิดเป็นไปตามข้อตกลงดังต่อไปนี้; พบบ่อยมาก $\geq 1/10$ พบบ่อย $\geq 1/100$ ถึง $< 1/10$ หรือ พบไม่บ่อย $\geq 1/1000$ ถึง $< 1/100$

ตารางที่ 1 สรุปอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาโทซิลิซูแมบ

กลุ่มระบบอวัยวะ	พบบ่อยมาก	พบบ่อย	พบไม่บ่อย
การติดเชื้อแบคทีเรีย และการติดเชื้อหนองพยาธิ	การติดเชื้อบริเวณทางเดินหายใจส่วนบน	เซลล์เนื้อเยื่ออักเสบ เริ่มบริเวณปาก งูสวัด	Diverticulitis
ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร		ปวดท้อง แผลเปื่อยบริเวณปาก กระเพาะอาหารอักเสบ	แผลร้อนใน กระเพาะอักเสบ
ความผิดปกติบริเวณผิวหนัง และเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง		ผื่นแดง อาการคัน ลมพิษ	
ความผิดปกติของระบบประสาท		ปวดศีรษะ เวียนศีรษะ	
การตรวจพบ		เอนไซม์ตับ transaminases เพิ่มขึ้น น้ำหนักเพิ่มขึ้น	ค่า Total bilirubin เพิ่มขึ้น

กลุ่มระบบอวัยวะ	พบบ่อยมาก	พบบ่อย	พบไม่บ่อย
ความผิดปกติของหลอดเลือด		ความดันโลหิตสูง	
ความผิดปกติของระบบเลือดและน้ำเหลือง		ภาวะเม็ดเลือดขาวน้อยเกิน ภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ	
ความผิดปกติของเมตาบอลิซึมและโภชนาการ		ภาวะคอเลสเตอรอลสูงในเลือด	ภาวะไตรกลีเซอไรด์สูงในเลือด
ความผิดปกติทั่วไปและบริเวณที่พบบ่อย	ปฏิกิริยาต่อบริเวณที่ฉีด	บวมน้ำบริเวณแขนขา ปฏิกิริยาไวเกิน	
ความผิดปกติของระบบทางเดินหายใจและเยื่อหุ้มปอด		ไอ หายใจลำบาก	
ความผิดปกติทางตา		เยื่อตาอักเสบ	
ความผิดปกติทางไต			โรคไตในไต
ความผิดปกติของระบบต่อมไร้ท่อ			ภาวะขาดไทรอยด์ ฮอร์โมน

คำอธิบายของอาการข้างเคียงจำเพาะจากการศึกษาทางคลินิก:

โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยโทซิลิซูแมบแบบหยดเข้าหลอดเลือดดำ:

จากการศึกษาความปลอดภัยของยาโทซิลิซูแมบในการศึกษาทางคลินิกระยะที่สามแบบปกปิดทั้งสองฝ่าย (double-blind) ที่มีกลุ่มควบคุม 5 การศึกษา รวมถึงช่วงที่ต่อระยะเวลาออกไป

ประชากรควบคุมทั้งหมดหมายความว่าผู้ป่วยทุกราย จากแต่ละการศึกษาหลักแบบปกปิดยาที่ได้รับการรักษา ตั้งแต่การคัดเลือกกลุ่มจนกระทั่งมีการเปลี่ยนแปลงแบบแผนการรักษาครั้งแรก หรือ ครบระยะเวลาสองปี โดยช่วงเวลาควบคุมของ 4 การศึกษา คือ 6 เดือน ขณะที่อีกหนึ่งการศึกษา ไม่เกิน 2 ปี จากการศึกษาแบบปกปิดยาที่ได้รับการรักษา มีผู้ป่วยจำนวน 774 รายได้รับโทซิลิซูแมบขนาด 4 มก./กก. ร่วมกับ MTX ผู้ป่วยจำนวน 1870 รายได้รับโทซิลิซูแมบขนาด 8 มก./กก. ร่วมกับ MTX หรือยากกลุ่ม DMARDs อื่นๆ และผู้ป่วยจำนวน 288 รายได้รับโทซิลิซูแมบขนาด 8 มก./กก. เพียงอย่างเดียว

ประชากรที่รับยาทั้งหมดหมายความว่ารวมถึงผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับโทซิลิซูแมบอย่างน้อยหนึ่งครั้ง ในช่วงการศึกษาแบบปกปิดยาที่ได้รับการรักษา หรือ ช่วงเปิดเผยการรักษาที่ต่อระยะเวลาออกไปอย่างใดอย่างหนึ่ง จากผู้ป่วยจำนวน 4009 รายในกลุ่มประชากรนี้ มีผู้ป่วย 3577 รายได้รับการรักษาอย่างน้อย 6 เดือน 3296 รายได้รับการรักษาอย่างน้อย 1 ปี 2806 รายได้รับการรักษาอย่างน้อย 2 ปี และ 1222 รายได้รับการรักษาเป็นเวลา 3 ปี

การติดเชื้อ

ในเวลา 6 เดือนของการศึกษาทางคลินิกที่มีกลุ่มควบคุม พบรายงานอัตราการติดเชื้อทุกแบบจากการได้รับ โทซิลิซูแมบขนาด 8 มก./กก. ร่วมกับ DMARD เท่ากับ 127 เหตุการณ์ต่อ 100 ปีผู้ป่วย เทียบกับ 112 เหตุการณ์ต่อ 100 ปีผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกร่วมกับ DMARD สำหรับประชากรที่ได้รับยาทั้งหมดพบอัตราการติดเชื้อโดยรวมจากการได้รับโทซิลิซูแมบ เท่ากับ 108 เหตุการณ์ต่อ 100 ปีผู้ป่วย

ในเวลา 6 เดือนของการศึกษาทางคลินิกเชิงควบคุม อัตราการติดเชื้อขั้นร้ายแรง (แบคทีเรีย ไวรัส และเชื้อรา) จากการได้รับโทซิลิซูแมบขนาด 8 มก./กก. ร่วมกับ DMARD เท่ากับ 5.3 เหตุการณ์ต่อ 100 ปีผู้ป่วย เทียบกับ 3.9 เหตุการณ์ต่อ 100 ปีผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกร่วมกับ DMARD สำหรับการศึกษาดูแลรักษาแบบยาเดี่ยวพบอัตราการติดเชื้อขั้นร้ายแรง 3.6 เหตุการณ์ต่อ 100 ปีผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาโทซิลิซูแมบ และ 1.5 เหตุการณ์ต่อ 100 ปีผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับ MTX

ประชากรที่ได้รับยาทั้งหมดพบอัตราการติดเชื้อขั้นร้ายแรงโดยรวม เท่ากับ 4.7 เหตุการณ์ต่อ 100 ปีผู้ป่วย โดยรายงานการติดเชื้อขั้นร้ายแรงซึ่งบางรายเสียชีวิตที่พบ ได้แก่ โรคปอดบวม เชลล์เนื้อเยื่ออักเสบ งูสวัด กระเพาะและลำไส้เล็กอักเสบ diverticulitis การติดเชื้อในกระแสเลือด ข้ออักเสบจากเชื้อแบคทีเรีย รวมทั้งมีรายงานพบการติดเชื้อฉวยโอกาสอีกด้วย

การเกิดกระเพาะและลำไส้ทะลุ

ในระหว่าง 6 เดือนของการศึกษาทางคลินิกแบบควบคุม พบอัตราการเกิดกระเพาะและลำไส้ทะลุโดยรวมจากการได้รับการรักษาด้วยโทซิลิซูแมบ คือ 0.26 เหตุการณ์ต่อ 100 ปีผู้ป่วย จากประชากรที่ได้รับยาทั้งหมดพบอัตราการเกิดกระเพาะและลำไส้ทะลุโดยรวม 0.28 เหตุการณ์ต่อ 100 ปีผู้ป่วย พบรายงานการเกิดกระเพาะและลำไส้ทะลุจากโทซิลิซูแมบอันเนื่องมาจากภาวะแทรกซ้อนของโรคถุงตันที่ลำไส้ใหญ่อักเสบ (diverticulitis) รวมทั้งภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบเป็นหนอง ทางเดินอาหารส่วนล่างทะลุ แผลทะลุ และฝี

ปฏิกิริยาจากการหยุดยาเข้าหลอดเลือด

ใน 6 เดือนของการศึกษาแบบควบคุมพบรายงานอาการข้างเคียงที่เกี่ยวข้องกับการหยุดยาเข้าหลอดเลือด (อุบัติการณ์จำเพาะซึ่งเกิดขึ้นระหว่างหรือภายในระยะเวลา 24 ชั่วโมงของการหยุดยา) พบใน 6.9% ของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับโทซิลิซูแมบขนาด 8 มก./กก. ร่วมกับ DMARD และ 5.1% ของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกร่วมกับ DMARD อาการที่พบรายงานระหว่างการหยุดยาเข้าหลอดเลือด คือ ความดันโลหิตสูงบางครั้ง; อาการที่พบรายงานภายใน 24 ชั่วโมงภายหลังเสร็จสิ้นการหยุดยา คือ ปวดศีรษะ และปฏิกิริยาทางผิวหนัง (ผื่นแดง ลมพิษ) ซึ่งอาการเหล่านี้ไม่มีผลจำกัดการรักษา

อัตราการเกิดปฏิกิริยาแอนาฟิแล็กซิก (พบทั้งสิ้นในผู้ป่วย 6 / 3778 ราย) ในกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 4 มก./กก. สูงกว่าหลายเท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 8 มก./กก. โดยพบรายงานปฏิกิริยาไวเกินที่สัมพันธ์กับยา โทซิลิซูแมบอย่างชัดเจนและจำเป็นต้องหยุดการรักษารวมทั้งสิ้น 13 รายจาก 3778 ราย (0.3%) ซึ่งได้รับการรักษาด้วยโทซิลิซูแมบระหว่างการศึกษาทางคลินิกแบบมีกลุ่มควบคุมและเปิดฉลากยา โดยทั่วไปปฏิกิริยาเหล่านี้พบระหว่างการหยุดยาโทซิลิซูแมบเข้าหลอดเลือดครั้งที่สองถึงครั้งที่ห้า (ดูหัวข้อ 2.4.1 คำเตือน และข้อควรระวังทั่วไป)

การสร้างภูมิต่อต้าน

จากการศึกษาทางคลินิกแบบมีกลุ่มควบคุมเป็นเวลา 6 เดือน ผู้ป่วยทั้งสิ้น 2876 รายได้รับการทดสอบแอนติบอดีที่ต่อต้านโทซิลิซูแมบพบว่าผู้ป่วย 46 ราย (1.6%) เกิดผลแอนติบอดีที่ต่อต้านโทซิลิซูแมบเป็นบวก ในจำนวนนี้มี 5 รายที่เกิดปฏิกิริยาไวเกินต่อการรักษาอย่างชัดเจนทำให้ต้องถอนตัวจากการศึกษาครั้งนี้ และการศึกษานี้ผู้ป่วย 30 ราย (1.1%) เกิดผลแอนติบอดีทำลายล้างยา

โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ระยะเริ่ม

จากการศึกษาที่ 6 (WA19926) ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ทั้งในระยะเริ่ม ปานกลางและรุนแรง ที่ไม่เคยได้รับยา MTX หรือยาชีววัตถุใดมาก่อน จำนวน 1162 ราย พบว่าผลการศึกษาด้านความปลอดภัยในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับโทซิลิซูแมบนั้น ไม่แตกต่างจากอาการไม่พึงประสงค์ที่ทราบแล้ว (ดังข้อมูลตามตารางที่ 1) (โปรดดูหัวข้อผลการรักษาทางคลินิก/ประสิทธิผล)

การใช้โทซิลิซูแมบเป็นยาเดี่ยวเทียบกับอะดาลิμουแมบ

จากการศึกษาแบบ double-blind, pararelled study ในผู้ป่วยที่ได้รับโทซิลิซูแมบ 8 มก./กก. แบบยาเดี่ยว หยดเข้าทางหลอดเลือดดำทุก 4 สัปดาห์ (N=162) เปรียบเทียบกับอะดาลิμουแมบ 40 มก. ฉีดเข้าใต้ผิวหนังทุก 2 สัปดาห์ (N=162) ต่อเนื่องกันเป็นเวลา 24 สัปดาห์ พบว่าอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นและสัดส่วนของผู้ป่วยที่เกิดอาการข้างเคียงรุนแรงของทั้งสองกลุ่มนั้นไม่แตกต่างกัน (โทซิลิซูแมบ 11.7% อะดาลิμουแมบ 9.9%) โดยส่วนใหญ่เกิดจากการติดเชื้อ (3.1%) พบว่าค่าบ่งชี้จากผลทางห้องปฏิบัติการด้านความปลอดภัยมีแนวโน้มการเปลี่ยนแปลงในรูปแบบเดียวกันทั้งสองกลุ่มศึกษา เช่น จำนวนนิวโทรฟิลและเกล็ดเลือดลดลง ระดับเอนไซม์ ALT, AST และระดับไขมันในเลือดเพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตาม ความรุนแรงและความถี่ที่บ่งชี้ถึงความผิดปกติของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับโทซิลิซูแมบมีแนวโน้มสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับอะดาลิμουแมบ ผู้ป่วยที่ได้รับโทซิลิซูแมบจำนวน 4 ราย (2.5%) และอะดาลิμουแมบจำนวน 2 ราย (1.2%) มีระดับนิวโทรฟิลลดลงในระดับความรุนแรง 3 และ 4 ผู้ป่วยที่ได้รับโทซิลิซูแมบจำนวน 11 ราย (6.8%) และอะดาลิμουแมบจำนวน 5 ราย (3.1%) มีระดับเอนไซม์ ALT ในตับเพิ่มขึ้นในระดับความรุนแรง 2 หรือสูงกว่า ค่าเฉลี่ย LDL เพิ่มขึ้นจากค่าพื้นฐาน 0.64 mmol/L (25 มก./ดล.) และ 0.19 mmol/L (7 มก./ดล.) ในผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับโทซิลิซูแมบและกลุ่มอะดาลิμουแมบ ตามลำดับผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับโทซิลิซูแมบมีผลความปลอดภัยสอดคล้องกับผลการศึกษานี้ และไม่พบอาการข้างเคียงใหม่ (ตารางที่ 1) (ดูหัวข้อ 3.1.2 ผลการศึกษาทางคลินิก / ประสิทธิผล)

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยโทซิลิซูแมบชนิดฉีดเข้าใต้ผิวหนัง:

ความปลอดภัยของยาโทซิลิซูแมบชนิดฉีดเข้าใต้ผิวหนังในผู้ป่วย RA ได้ทำในการศึกษา SC-I ซึ่งเป็นการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาโทซิลิซูแมบ 162 มก. แบบฉีดเข้าใต้ผิวหนังสัปดาห์ละครั้ง ทุกสัปดาห์ เปรียบเทียบกับยาโทซิลิซูแมบ ขนาด 8 มก./กก. แบบหยดยาเข้าหลอดเลือดดำ ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ จำนวน 1,262 ราย ผู้ป่วยทุกรายในการศึกษาเคยได้รับยากลับ DMARD ที่ไม่ใช่ยาชีววัตถุ ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับโทซิลิซูแมบชนิดฉีดเข้าใต้ผิวหนังมีผลความปลอดภัยและการสร้างภูมิต่อต้านสอดคล้องกับผลการรักษาของยาโทซิลิซูแมบชนิดหยดเข้าหลอดเลือดดำ และไม่พบอาการข้างเคียงใหม่ (ดูตารางที่ 1) ความถี่ของการเกิดปฏิกิริยาต่อบริเวณที่ฉีด (ISRs) พบสูงขึ้นในกลุ่มที่ได้รับยาชนิดฉีดเข้าใต้ผิวหนังเมื่อเปรียบเทียบการฉีดยาหลอกเข้าใต้ผิวหนังในกลุ่มที่ได้รับยาชนิดหยดเข้าหลอดเลือดดำ (ดูหัวข้อ 3.1.2 ผลการศึกษาทางคลินิก / ประสิทธิผล)

ปฏิกิริยาต่อบริเวณที่ฉีด (ISRs)

ในช่วง 6 เดือนของการศึกษาแบบควบคุม (SC-I) พบผู้ป่วยที่ได้รับการฉีดยาโทซิลิซูแมบและยาหลอกเข้าใต้ผิวหนัง สัปดาห์ละครั้ง ทุกสัปดาห์ มีปฏิกิริยาต่อบริเวณที่ฉีด คิดเป็น 10.1% (64/631) และ 2.4% (15/631) ตามลำดับ โดยปฏิกิริยาต่อบริเวณที่ฉีด (รวมถึงมีผื่นแดง คัน ปวด และมีการคั่งเลือด) มีความรุนแรงระดับน้อยถึงปานกลาง ซึ่งไม่ต้องทำการรักษาใดๆ และไม่จำเป็นต้องหยุดการให้ยา

การสร้างภูมิต่อต้าน

ในช่วง 6 เดือนของการศึกษาแบบควบคุม (SC-I) ผู้ป่วยทั้งสิ้น 625 ราย ได้รับการรักษาด้วยยาโทซิลิซูแมบ 162 มก. สัปดาห์ละครั้ง ทุกสัปดาห์ ได้รับการทดสอบแอนติบอดีที่ต่อต้านโทซิลิซูแมบ พบว่าผู้ป่วย 5 ราย (0.8%) เกิดผลแอนติบอดีที่ต่อต้านโทซิลิซูแมบเป็นบวก และผู้ป่วยทั้งหมดสร้างแอนติบอดีทำลายโทซิลิซูแมบ

และจากผู้ป่วยทั้งสิ้น 1,454 ราย ซึ่งได้รับการรักษาด้วยยาโทซิลิซูแมบแบบฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ได้รับการทดสอบแอนติบอดีที่ต่อต้านโทซิลิซูแมบ พบว่าผู้ป่วย 13 ราย (0.9%) เกิดผลแอนติบอดีที่ต่อต้านโทซิลิซูแมบเป็นบวก และผู้ป่วย 12 ราย (0.8%) สร้างแอนติบอดีทำลายโทซิลิซูแมบ

การสร้างแอนติบอดีไม่มีความสัมพันธ์กับการตอบสนองทางคลินิก หรืออาการข้างเคียง

โรคหลอดเลือดขมับอักเสบ (Giant Cell Arteritis)

จากการศึกษาความปลอดภัยจากการให้โทซิลิซูแมบแบบฉีดเข้าใต้ผิวหนังในการศึกษาทางคลินิกระยะที่สาม จำนวน 1 การศึกษา (WA28119) ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดขมับอักเสบจำนวน 251 ราย มีระยะเวลาผู้ป่วยทั้งหมดในประชากรที่ได้รับยาโทซิลิซูแมบมีค่าเท่ากับ 138.5 ปีผู้ป่วย ในช่วงเวลาของการศึกษาแบบ double blind ที่มีกลุ่มควบคุมด้วยยาหลอกนาน 12 เดือน ข้อมูลความปลอดภัยทั้งหมดพบว่า ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาโทซิลิซูแมบนั้นเหมือนกับข้อมูลความปลอดภัยของยาโทซิลิซูแมบที่มีอยู่แล้ว (ดูตารางที่ 1) (ดูหัวข้อ 3.1.2 ผลการศึกษาทางคลินิก / ประสิทธิภาพ)

การติดเชื้อ

อัตราการติดเชื้อ/เหตุการณ์การติดเชื้อร้ายแรงพบได้สมดุลเท่ากันระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาโทซิลิซูแมบแบบสัปดาห์ละครั้ง (200.2/9.7 เหตุการณ์ต่อผู้ป่วย 100 ปีผู้ป่วย) เทียบกับ กลุ่มยาหลอกที่ได้รับยา prednisone ร่วมกันแบบค่อยๆ ปรับลดขนาดยาภายใน 26 สัปดาห์ (156.0/4.2 เหตุการณ์ต่อผู้ป่วย 100 ปีผู้ป่วย) และ กลุ่มยาหลอกที่ได้รับยา prednisone ร่วมกันแบบค่อยๆ ปรับลดขนาดยาภายใน 52 สัปดาห์ (210.2/12.5 เหตุการณ์ต่อผู้ป่วย 100 ปีผู้ป่วย)

โรคข้ออักเสบเรื้อรังในเด็กชนิด Polyarticular (pJIA)

มีข้อมูลการศึกษาความปลอดภัยของโทซิลิซูแมบในผู้ป่วยเด็ก จำนวน 240 รายที่เป็นโรคข้ออักเสบเรื้อรังในเด็กชนิด Polyarticular (pJIA) โดยในการศึกษา WA19977 มีจำนวนผู้ป่วย 188 ราย (อายุ 2-17 ปี) ได้รับการรักษาด้วยยาโทซิลิซูแมบแบบหยดเข้าหลอดเลือดดำ และในการศึกษา WA28117 มีจำนวนผู้ป่วย 52 ราย (อายุ 1-17 ปี) ได้รับการรักษาด้วยยาโทซิลิซูแมบแบบฉีดใต้ผิวหนัง ปริมาณการได้รับยาของผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้รับโทซิลิซูแมบมีค่าเท่ากับ 184.4 ปีผู้ป่วย สำหรับยาโทซิลิซูแมบแบบหยดเข้าหลอดเลือดดำ และ 50.4 ปีผู้ป่วยสำหรับยาโทซิลิซูแมบแบบฉีดใต้ผิวหนัง โดยทั่วไปพบว่าข้อมูลความปลอดภัยในผู้ป่วย pJIA สอดคล้องกับข้อมูลความปลอดภัยที่ทราบอยู่แล้วของยาโทซิลิซูแมบ ยกเว้นการเกิดปฏิกิริยาต่อบริเวณที่ฉีด (ดูตารางที่ 1) ความถี่ของปฏิกิริยาต่อบริเวณที่ฉีด พบสูงขึ้นในผู้ป่วย pJIA ที่ได้รับยาโทซิลิซูแมบแบบฉีดใต้ผิวหนังเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่เป็นผู้ใหญ่ (ดูหัวข้อ อาการไม่พึงประสงค์)

การติดเชื้อ

การติดเชื้อเป็นเหตุการณ์ที่พบได้บ่อยที่สุดในผู้ป่วย pJIA อัตราการติดเชื้อในกลุ่มผู้ป่วย pJIA ที่ได้รับโทซิลิซูแมบแบบหยดเข้าหลอดเลือดดำคือ 163.7 เหตุการณ์ต่อ 100 ปีผู้ป่วย อาการที่พบบ่อยที่สุดคือ หลอดลมและช่องจมูกอักเสบ และติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบน อัตราของการติดเชื้อร้ายแรงในผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 30 กก. ที่ได้รับการรักษาด้วยโทซิลิซูแมบขนาดยา 10 มก./กก. (12.2 เหตุการณ์ต่อผู้ป่วย 100 ปีผู้ป่วย) มีจำนวนสูงกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวตั้งแต่ 30 กก. ขึ้นไป ที่ได้รับการรักษาด้วยโทซิลิซูแมบขนาดยา 8 มก./กก.

(4.0 เหตุการณ์ต่อผู้ป่วย 100 ปีผู้ป่วย) อุบัติการณ์ของการติดเชื้อที่นำไปสู่การหยุดยาในกลุ่มผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 30 กก. ที่ได้รับการรักษาด้วยโทซิลิซูแมบขนาดยา 10 มก./กก. (21.4%) มีจำนวนสูงกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวตั้งแต่ 30 กก. ขึ้นไป ที่ได้รับโทซิลิซูแมบขนาดยา 8 มก./กก. (7.6%) อัตราการเกิดการติดเชื้อในผู้ป่วย pJIA ที่ได้รับโทซิลิซูแมบแบบฉีดใต้ผิวหนังสามารถเปรียบเทียบกันได้กับผู้ป่วย pJIA ที่ได้รับโทซิลิซูแมบแบบหยดเข้าหลอดเลือดดำ

ปฏิกิริยาจากการหยุดยาเข้าหลอดเลือด

ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบเรื้อรังในเด็กชนิด pJIA ปฏิกิริยาจากการหยุดยาเข้าหลอดเลือด หมายถึง อุบัติการณ์จำเพาะที่เกิดขึ้นระหว่างหรือภายในระยะเวลา 24 ชั่วโมงของการหยุดยาด้วยโทซิลิซูแมบชนิดหยดเข้าหลอดเลือดดำ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับโทซิลิซูแมบจำนวน 11 ราย (5.9%) เกิดปฏิกิริยาจากการหยุดยาเข้าหลอดเลือดระหว่างการหยุดยา และมีจำนวน 38 ราย (20.2%) เกิดปฏิกิริยาขึ้นภายในระยะเวลา 24 ชั่วโมงของการหยุดยา อาการที่พบบ่อยที่สุดที่เกิดขึ้นระหว่างการหยุดยาได้แก่ ปวดศีรษะ คลื่นไส้ และความดันโลหิตต่ำ และอาการที่เกิดขึ้นภายในระยะเวลา 24 ชั่วโมงของการหยุดยา ได้แก่ เวียนศีรษะ และความดันโลหิตต่ำ โดยทั่วไปอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่เกิดขึ้นระหว่างหรือภายในระยะเวลา 24 ชั่วโมงของการหยุดยา มีความคล้ายคลึงกับที่พบในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ และ sJIA (ดูหัวข้อ อาการไม่พึงประสงค์)

ยังไม่มีรายงานการเกิดปฏิกิริยาไวเกินอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก ที่เกิดจากโทซิลิซูแมบและทำให้เกิดการหยุดใช้ยา

ปฏิกิริยาต่อบริเวณที่ฉีด (ISRs)

จำนวนผู้ป่วย pJIA คิดเป็น 28.8% (15/52 ราย) ที่พบว่าเกิดปฏิกิริยาต่อบริเวณที่ฉีด จากการให้ยาโทซิลิซูแมบแบบฉีดใต้ผิวหนัง โดยปฏิกิริยาต่อบริเวณที่ฉีดเหล่านี้ เกิดขึ้นใน 44% ของผู้ป่วยที่น้ำหนักตัวมากกว่า 30 กก. เปรียบเทียบกับ 14.8% ของผู้ป่วยที่น้ำหนักตัวน้อยกว่า 30 กก. โดยปฏิกิริยาต่อบริเวณที่ฉีด ที่พบบ่อยมากที่สุดได้แก่ อาการแดง บวม คั่งเลือด ปวด และคันบริเวณที่ฉีด ทั้งนี้การเกิดปฏิกิริยาต่อบริเวณที่ฉีดทั้งหมดได้ถูกรายงานไว้ว่าเป็นเหตุการณ์ระดับ 1 ที่ไม่ร้ายแรง (non-serious Grade 1 events) และไม่มีปฏิกิริยาต่อบริเวณที่ฉีดใดเลยที่ทำให้ผู้ป่วยต้องถอนตัวจากการรักษาหรือต้องหยุดให้ยา

การสร้างภูมิต่อต้าน

จากการศึกษา 2 การศึกษาในผู้ป่วย pJIA พบผู้ป่วยทั้งหมด 4 ราย (0.5% [1/188 ราย] ในการศึกษา WA19977 ซึ่งให้ยาแบบหยดเข้าหลอดเลือดดำ และ 5.8% [3/52 ราย] ในการศึกษา WA28117 ซึ่งให้ยาแบบฉีดใต้ผิวหนัง) ที่เกิดภูมิต่อต้านโทซิลิซูแมบ (neutralizing anti-tocilizumab antibodies) โดยไม่เกิดปฏิกิริยาไวเกินที่ร้ายแรงหรือมีนัยสำคัญทางคลินิก จากจำนวนผู้ป่วย 4 รายนั้น พบว่า มีจำนวน 2 รายที่ต้องถอนตัวจากการศึกษาในเวลาต่อมา ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดภูมิต่อต้านกับการตอบสนองทางคลินิกหรือเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

โรคข้ออักเสบเรื้อรังในเด็กชนิด Systemic (sJIA)

มีการศึกษาข้อมูลความปลอดภัยของโทซิลิซูแมบในโรคข้ออักเสบเรื้อรังชนิด systemic (sJIA) จากผู้ป่วยเด็กจำนวน 163 รายได้ถูกทำการศึกษาขึ้น โดยในการศึกษา WA18221 (งานวิจัย 12 สัปดาห์ และส่วนต่อขยายระยะยาว) มีผู้ป่วยจำนวน 112 ราย (อายุ 2-17 ปี) ได้รับการรักษาด้วยโทซิลิซูแมบแบบหยดเข้าหลอดเลือดดำ และในการศึกษา WA28118 (งานวิจัย 52 สัปดาห์) มีผู้ป่วยจำนวน 51 ราย (อายุ 1-17 ปี) ได้รับการรักษาด้วยโทซิลิซูแมบแบบฉีดใต้ผิวหนังโดยทั่วไปอาการไม่พึงประสงค์ที่พบในผู้ป่วยเด็กที่เป็น โรคข้ออักเสบเรื้อรังชนิด systemic (sJIA) คล้ายคลึงกับที่พบในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (โปรดดูหัวข้ออาการไม่พึงประสงค์)

การติดเชื้อ

จากการวิจัยแบบควบคุมเป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ (การศึกษา WA18221), พบอัตราการติดเชื้อทั้งหมดในกลุ่มที่ได้รับยาโทซิลิซูแมบแบบหยดเข้าหลอดเลือดดำ คือ 344.7 เหตุการณ์ต่อ 100 ปีผู้ป่วย และ 287.0 เหตุการณ์ต่อ 100 ปีผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ในการศึกษาแบบเปิดฉลากที่ต่อเวลาออกไป (open-label extension) (ช่วงที่สอง) อัตราการติดเชื้อโดยรวมยังคงคล้ายคลึงกัน คือ 306.6 เหตุการณ์ต่อ 100 ปีผู้ป่วย

จากการวิจัยแบบควบคุมเป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ (การศึกษา WA18221), พบอัตราการติดเชื้อชั้นร้ายแรงในกลุ่มที่ได้รับยาโทซิลิซูแมบแบบหยดเข้าหลอดเลือดดำ คือ 11.5 เหตุการณ์ต่อ 100 ปีผู้ป่วย ในการศึกษาแบบเปิดฉลากที่ต่อเวลาออกไป (open-label extension) อัตราการติดเชื้อชั้นร้ายแรงโดยรวมยังคงที่ คือ 11.3 เหตุการณ์ต่อ 100 ปีผู้ป่วย การติดเชื้อชั้นร้ายแรงที่ได้รับรายงานคล้ายคลึงกับที่พบในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ มีเพิ่มเติมในส่วนของการติดเชื้อโรคอีสุกอีใสและหูชั้นกลางอักเสบ

อัตราการติดเชื้อในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบเรื้อรังในเด็กชนิด systemic (sJIA) ที่ได้รับการรักษาด้วยโทซิลิซูแมบแบบฉีดใต้ผิวหนังพบได้พอ ๆ กับผู้ป่วยโรคข้ออักเสบเรื้อรังในเด็กชนิด systemic (sJIA) ที่ได้รับการรักษาด้วยโทซิลิซูแมบแบบหยดเข้าหลอดเลือดดำ

ปฏิกิริยาจากการหยดยาเข้าหลอดเลือด

สำหรับผู้ป่วยโรคข้ออักเสบเรื้อรังในเด็กชนิด systemic (sJIA) ปฏิกิริยาจากการหยดยาเข้าหลอดเลือด หมายถึงอุบัติการณ์จำเพาะซึ่งเกิดขึ้นระหว่างหรือภายในระยะเวลา 24 ชั่วโมงของการหยดยาด้วยโทซิลิซูแมบแบบหยดเข้าหลอดเลือดดำ จากการศึกษาแบบควบคุมระยะเวลา 12 สัปดาห์ (การศึกษา WA18221) พบว่า 4% ของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาโทซิลิซูแมบเกิดปฏิกิริยาในระหว่างการหยดยา โดยมีหนึ่งอาการที่ถือว่าร้ายแรงและคุกคามต่อชีวิต คือ angioedema ซึ่งทำให้ผู้ป่วยต้องออกจากการศึกษา

จากประสบการณ์การวิจัยแบบควบคุมระยะเวลา 12 สัปดาห์ พบว่า 16% ของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาโทซิลิซูแมบแบบหยดเข้าหลอดเลือดดำ และ 5.4% ของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกเกิดปฏิกิริยาภายในระยะเวลา 24 ชั่วโมงของการหยดยา ตัวอย่างอาการที่พบในกลุ่มที่ได้รับยาโทซิลิซูแมบ ได้แก่ ผื่น ลมพิษ ท้องเสีย จุกเสียดบริเวณยอดอก ปวดข้อ และปวดศีรษะ โดยมีหนึ่งอาการที่ถือว่าร้ายแรง คือ ลมพิษ

ในระหว่างการวิจัยทางคลินิกแบบควบคุมแบบเปิดฉลาก (open-label) พบรายงานปฏิกิริยาไวเกินเกี่ยวกับโทซิลิซูแมบแบบหยดเข้าหลอดเลือดดำ ซึ่งปรากฏอาการชัดเจนและจำเป็นต้องหยุดการรักษาจำนวน 1 รายจากผู้ป่วยที่ได้รับยาโทซิลิซูแมบแบบหยดเข้าหลอดเลือดดำจำนวน 112 ราย (น้อยกว่า 1%)

ปฏิกิริยาต่อบริเวณที่ฉีด (ISRs)

ในการศึกษา WA28118 จำนวนผู้ป่วยโรคข้ออักเสบเรื้อรังในเด็กชนิด systemic (sJIA) คิดเป็น 41.2% (21/51 ราย) ที่พบว่าเกิดปฏิกิริยาต่อบริเวณที่ฉีด จากการให้ยาโทซิลิซูแมบแบบฉีดใต้ผิวหนัง โดยปฏิกิริยาต่อบริเวณที่ฉีดที่พบบ่อยมากที่สุดได้แก่ อาการแดง คัน ปวด และบวมบริเวณที่ฉีด ทั้งนี้การเกิดปฏิกิริยาต่อบริเวณที่ฉีดส่วนใหญ่ได้ถูกรายงานไว้ว่าเป็นเหตุการณ์ระดับ 1 (Grade 1 events) และปฏิกิริยาต่อบริเวณที่ฉีดทั้งหมดที่รายงานนั้นไม่ร้ายแรง และไม่มีปฏิกิริยาต่อบริเวณที่ฉีดใดเลยที่ทำให้ผู้ป่วยต้องถอนตัวจากการรักษาหรือต้องหยุดให้ยา

การสร้างภูมิต่อต้าน

ในการศึกษา WA18221 ณ จุดเริ่มต้นการวิจัย ผู้ป่วยทั้งหมด 112 รายได้รับการทดสอบภูมิต่อต้านโทซิลิซูแมบ พบว่าผู้ป่วยสองรายมีภูมิต่อต้านโทซิลิซูแมบและหนึ่งในนี้มีปฏิกิริยาไวเกินทำให้ต้องถอนตัวออกจากการศึกษา ในการศึกษา WA28118 ผู้ป่วยจำนวน 46 ราย จากจำนวน 51 ราย (คิดเป็น 90.2%) ซึ่งได้รับการทดสอบภูมิต่อต้านโทซิลิซูแมบ ณ จุดเริ่มต้นการวิจัยนั้น ต้องมีผลตรวจภายหลังการตรวจคัดกรองอย่างน้อย 1 ครั้ง ไม่พบผู้ป่วยรายใดที่เกิดผลบวกของภูมิต่อต้านโทซิลิซูแมบ ภายหลังจุดเริ่มต้น

ความผิดปกติของค่าทางห้องปฏิบัติการ

ความผิดปกติของระบบเลือด:

เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิล

ความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลลดลงต่ำกว่า 1×10^9 /ลิตร กับการเกิดการติดเชื้อร้ายแรงยังไม่เป็นที่ชัดเจนในทุกข้อบ่งชี้

โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

การให้ยาแบบหยดเข้าหลอดเลือดดำ:

ใน 6 เดือนของการศึกษาแบบควบคุมพบจำนวนเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลลดลงต่ำกว่า 1×10^9 /ลิตร จำนวน 3.4% ของผู้ป่วยที่ได้รับโทซิลิซูแมบขนาด 8 มก./กก. ร่วมกับ DMARD เทียบกับ ต่ำกว่า 0.1% ของผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกร่วมกับ DMARD โดยประมาณครึ่งหนึ่งของตัวอย่างที่ค่า ANC ต่ำกว่า 1×10^9 /ลิตร เกิดขึ้นภายในระยะเวลา 8 สัปดาห์หลังเริ่มการรักษา มีรายงานพบจำนวนเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลลดลงต่ำกว่า 0.5×10^9 /ลิตร จำนวน 0.3% ของผู้ป่วยที่ได้รับโทซิลิซูแมบขนาด 8 มก./กก. ร่วมกับ DMARD (ดูหัวข้อ 2.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา 2.4.1 ค่าเตือน และข้อควรระวัง)

ในประชากรควบคุมทั้งหมดและที่รับยาทั้งหมด รูปแบบและอุบัติการณ์ของการลดลงของจำนวนเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลยังคงเหมือนกับที่พบในช่วง 6 เดือนของการศึกษาทางคลินิกแบบควบคุม

การให้ยาแบบฉีดเข้าใต้ผิวหนัง:

ในระหว่างการตรวจตามปกติทางห้องปฏิบัติการในช่วง 6 เดือนของการศึกษาแบบควบคุม จากการศึกษา SC-I พบว่าผู้ป่วย 2.9% ที่ได้รับยาโทซิลิซูแมบ 162 มก. แบบฉีดเข้าใต้ผิวหนัง สัปดาห์ละครั้ง ทุกสัปดาห์ มีจำนวนเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำกว่า 1×10^9 /ลิตร

โรคหลอดเลือดขมับอักเสบ

ระหว่างการติดตามผลทางห้องปฏิบัติการในช่วง 12 เดือนของการศึกษาโทซิลิซูแมบแบบปกปิดทั้งสองฝ่าย ที่มีกลุ่มควบคุมด้วยยาหลอก การศึกษา WA28119 พบว่า จำนวนเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลลดลงต่ำกว่า 1×10^9 /ลิตร เกิดขึ้นใน 4% ของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับโทซิลิซูแมบแบบฉีดเข้าใต้ผิวหนังสัปดาห์ละครั้งทุกสัปดาห์ โดยที่ไม่พบเหตุการณ์นี้ในกลุ่มยาหลอกที่ได้รับยา prednisone ร่วมกันแบบค่อยๆ ปรับลดขนาดยาทั้ง 2 กลุ่ม

โรคข้ออักเสบเรื้อรังในเด็กชนิด Polyarticular (pJIA)

ระหว่างการติดตามผลทางห้องปฏิบัติการในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับโทซิลิซูแมบ พบการลดลงของจำนวนนิวโทรฟิลต่ำกว่า 1×10^9 /ลิตร ในผู้ป่วย 3.7% ที่ได้รับการรักษาด้วยโทซิลิซูแมบแบบหยดเข้าหลอดเลือดดำ และพบในผู้ป่วย 15.4% ที่ได้รับการรักษาด้วยโทซิลิซูแมบแบบฉีดใต้ผิวหนัง

โรคข้ออักเสบเรื้อรังในเด็ก ชนิด Systemic (sJIA)

ในระหว่างการตรวจทางห้องปฏิบัติการตามกำหนดของการวิจัยแบบควบคุมระยะเวลา 12 สัปดาห์ (การศึกษา WA18221) พบการลดลงของจำนวนนิวโทรฟิลต่ำกว่า 1×10^9 /ลิตร เกิดขึ้นใน 7% ของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับโทซิลิซูแมบแบบหยดเข้าหลอดเลือดดำและไม่พบในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

ในการศึกษาเดียวกับส่วนต่อขยายที่เป็นแบบเปิดฉลาก (การศึกษา WA18221) พบการลดลงของจำนวนนิวโทรฟิลต่ำกว่า 1×10^9 /ลิตร เกิดขึ้นใน 15% ของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับโทซิลิซูแมบแบบหยดเข้าหลอดเลือดดำ

ในการศึกษาแบบเปิดเผยชื่อยา ระยะเวลา 52 สัปดาห์ (การศึกษา WA28118) พบการลดลงของจำนวนนิวโทรฟิลต่ำกว่า 1×10^9 /ลิตร เกิดขึ้นใน 23.5% ของผู้ป่วยที่ได้รับโทซิลิซูแมบแบบฉีดใต้ผิวหนัง

เกล็ดเลือด

โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

การให้ยาแบบหยดเข้าหลอดเลือดดำ:

การศึกษาแบบควบคุมนาน 6 เดือน พบจำนวนเกล็ดเลือดลดลงต่ำกว่า 100×10^3 /ไมโครลิตร จำนวน 1.7% ของผู้ป่วยที่ได้รับโทซิลิซูแมบขนาด 8 มก./กก. ร่วมกับ DMARD เทียบกับ ต่ำกว่า 1% ของผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก ร่วมกับ DMARD โดยปราศจากเหตุการณ์เลือดออกร่วมด้วย (ดูหัวข้อ 2.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา 2.4.1 คำเตือน และข้อควรระวัง)

ในประชากรควบคุมทั้งหมดและที่รับยาทั้งหมด รูปแบบและอุบัติการณ์ของการลดลงของจำนวนเกล็ดเลือดยังคงเหมือนกับที่พบในช่วง 6 เดือนของการศึกษาทางคลินิกแบบควบคุม

การให้ยาแบบฉีดเข้าใต้ผิวหนัง:

ในระหว่างการตรวจตามปกติทางห้องปฏิบัติการในช่วง 6 เดือนของการศึกษาแบบควบคุม (SC-I) พบว่ายาโทซิลิซูแมบไม่ทำให้ผู้ป่วยมีจำนวนเกล็ดเลือดต่ำกว่า 50×10^3 /ไมโครลิตร

โรคหลอดเลือดขมับอักเสบ

ระหว่างการติดตามผลทางห้องปฏิบัติการในช่วง 12 เดือนของการศึกษายาโทซิลิซูแมบแบบปิดการรักษา ที่มีกลุ่มควบคุมด้วยยาหลอก (การศึกษา WA28119) พบว่า มีผู้ป่วย 1 ราย (1%, 1/100) ในกลุ่มที่ได้รับโทซิลิซูแมบแบบฉีดเข้าใต้ผิวหนังสัปดาห์ละครั้งทุกสัปดาห์ มีจำนวนเกล็ดเลือดลดลงต่ำกว่า 100×10^3 /ไมโครลิตร เกิดขึ้นแบบครั้งเดียวชั่วคราวโดยปราศจากเหตุการณ์เลือดออกร่วม โดยที่ไม่พบการมีจำนวนเกล็ดเลือดลดลงต่ำกว่า 100×10^3 /ไมโครลิตร เกิดขึ้นในกลุ่มยาหลอกที่ได้รับยา prednisone ร่วมกันแบบค่อยๆ ปรึบลดขนาดยา ทั้ง 2 กลุ่ม

โรคข้ออักเสบเรื้อรังในเด็ก ชนิด Polyarticular (pJIA)

ระหว่างการติดตามผลทางห้องปฏิบัติการในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับโทซิลิซูแมบ พบว่า เกล็ดเลือดลดลงเหลือ $\leq 50 \times 10^3$ /ไมโครลิตรนั้น เกิดขึ้นใน 1% ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยโทซิลิซูแมบแบบหยดเข้าหลอดเลือดดำ โดยปราศจากอาการเลือดออกร่วมด้วย และไม่พบเกล็ดเลือดลดลงในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยโทซิลิซูแมบแบบฉีดใต้ผิวหนัง

โรคข้ออักเสบเรื้อรังในเด็กชนิด Systemic (sJIA)

จากการตรวจทางห้องปฏิบัติการตามกำหนดของการวิจัยแบบควบคุมระยะเวลา 12 สัปดาห์ (การศึกษา WA18221) พบว่า 3% ของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกและ 1% ของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับโทซิลิซูแมบแบบหยดเข้าหลอดเลือดดำ มีการลดลงของจำนวนเกล็ดเลือดเหลือ $\leq 100 \times 10^3$ /ไมโครลิตร

ในการศึกษาเดียวกับส่วนต่อขยายที่เป็นแบบเปิดฉลาก (การศึกษา WA18221) พบการลดลงของจำนวนเกล็ดเลือดต่ำกว่า 100×10^3 /ไมโครลิตร เกิดขึ้นใน 3% ของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับโทซิลิซูแมบแบบหยดเข้าหลอดเลือดดำโดยปราศจากอาการเลือดออกร่วมด้วย

ในการศึกษาแบบเปิดเผยชื่อยาระยะเวลา 52 สัปดาห์ (การศึกษา WA28118) พบการลดลงของจำนวนเกล็ดเลือดต่ำกว่า 100×10^3 /ไมโครลิตร เกิดขึ้นใน 2% ของผู้ป่วยที่ได้รับโทซิลิซูแมบแบบฉีดใต้ผิวหนัง

เอนไซม์ตับมีค่าสูงขึ้น

โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

การให้ยาแบบหยุดเข้าหลอดเลือดดำ

ในระหว่าง 6 เดือนของการศึกษาแบบควบคุม พบระดับ ALT/AST ที่สูงขึ้นชั่วคราวมากกว่า 3 x ULN จำนวน 2.1% ของผู้ป่วยที่ได้รับโทซิลิซูแมบขนาด 8 มก./กก. เทียบกับ 4.9% ของผู้ป่วยที่ได้รับ MTX (Methotrexate) และจำนวน 6.5% ของผู้ป่วยที่ได้รับโทซิลิซูแมบขนาด 8 มก./กก. ร่วมกับ DMARD เทียบกับ 1.5% ของผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกร่วมกับ DMARD ดังนั้นการได้รับยาที่มีผลเป็นพิษต่อดับ (เช่น MTX) เพิ่มจากการรักษาด้วยโทซิลิซูแมบเพียงลำพังมีผลเพิ่มความถี่ในการเพิ่มค่าเอนไซม์สูงขึ้น พบระดับ ALT/AST สูงขึ้นมากกว่า 5 x ULN จำนวน 0.7% ของผู้ป่วยที่ได้รับยาโทซิลิซูแมบเพียงลำพัง และ 1.4% ของผู้ป่วยที่ได้รับโทซิลิซูแมบร่วมกับ DMARD ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้ส่วนใหญ่หยุดการรักษาด้วยโทซิลิซูแมบ (ดูหัวข้อ 2.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา 2.4.1 ค่าเตือน และข้อควรระวัง) ในระหว่างการตรวจทางห้องปฏิบัติการพบอุบัติการณ์ของการเพิ่มขึ้นของบิลิรูบินเกินค่าปกติสูงสุด (ULN) คือ 6.2% ของผู้ป่วยที่ได้รับโทซิลิซูแมบขนาด 8 มก./กก. ร่วมกับ DMARD ในประชากรควบคุมทั้งหมด

ในประชากรควบคุมทั้งหมดและที่ได้รับยาทั้งหมด รูปแบบและอุบัติการณ์ของการเพิ่มขึ้นของระดับ ALT/AST ยังคงเหมือนกับที่พบในช่วง 6 เดือนของการศึกษาทางคลินิกแบบควบคุม

การศึกษาที่ 6 ในผู้ป่วยผู้ใหญ่โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ระยะเริ่มที่ยังมีอาการอยู่ มีความรุนแรงของโรคในระดับปานกลางถึงรุนแรง (เฉลี่ยระยะเวลาที่เป็นโรค 6 เดือน) ที่ไม่เคยได้รับยา MTX พบว่ามีระดับ ALT มากกว่า 3xULN เทียบกับประชากรควบคุมทั้งหมด นอกจากนี้พบผลการศึกษานี้ทั้งในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับโทซิลิซูแมบและกลุ่มที่รับเพียง MTX เพียงอย่างเดียว

ในการศึกษา WA25204 ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีความรุนแรงของโรคในระดับปานกลางถึงรุนแรง จำนวน 1538 ราย (ดูหัวข้อ 3.1.2 ผลการศึกษาทางคลินิก/ประสิทธิผล) และได้รับการรักษาด้วยโทซิลิซูแมบ พบว่าผู้ป่วยที่มีระดับ ALT หรือ AST มากกว่า 3 เท่าของค่า ULN คิดเป็น 5.3% และ 2.2% ของผู้ป่วยทั้งหมดตามลำดับ พบรายงาน 1 เหตุการณ์ของการเกิดตับอักเสบเนื่องจากยาที่ร้ายแรงโดยมีระดับบิลิรูบินในเลือดสูงซึ่งสัมพันธ์กับการรักษาด้วยยาโทซิลิซูแมบ (ดูหัวข้อ 2.4.1 ค่าเตือน และข้อควรระวัง)

การให้ยาแบบฉีดเข้าใต้ผิวหนัง:

ในระหว่างการตรวจทางห้องปฏิบัติการตามปกติ ในช่วง 6 เดือนของการศึกษาแบบควบคุม จากการศึกษา SC-I พบว่ากลุ่มที่ได้รับยาโทซิลิซูแมบแบบฉีดเข้าใต้ผิวหนัง สัปดาห์ละครั้ง ทุกสัปดาห์ มีค่า ALT หรือ AST สูงขึ้น \geq 3 เท่าของค่า ULN คิดเป็น 6.5% และ 1.4% ของผู้ป่วยทั้งหมด ตามลำดับ

โรคหลอดเลือดขมับอักเสบ

ระหว่างการติดตามผลทางห้องปฏิบัติการในช่วง 12 เดือนของการศึกษาโทซิลิซูแมบแบบปกปิดทั้งสองฝ่าย ที่มีกลุ่มควบคุมด้วยยาหลอก การศึกษา WA28119 พบว่า การเพิ่มขึ้นของระดับ ALT \geq 3 ULN เกิดขึ้น 3% ของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับโทซิลิซูแมบแบบฉีดเข้าใต้ผิวหนังสัปดาห์ละครั้งทุกสัปดาห์ เปรียบเทียบกับ 2% ของผู้ป่วยในกลุ่มยาหลอกที่ได้รับยา prednisone ร่วมกัน แบบค่อย ๆ ปรับลดขนาดยาภายใน 52 สัปดาห์ และไม่พบเลยในกลุ่มยาหลอกที่ได้รับยา prednisone ร่วมกัน แบบค่อย ๆ ปรับลดขนาดยาภายใน 26 สัปดาห์ ส่วนการเพิ่มขึ้นของระดับ AST มากกว่า 3 ULN นั้น เกิดขึ้น 1% ของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับโทซิลิซูแมบแบบฉีดเข้าใต้ผิวหนังสัปดาห์ละครั้งทุกสัปดาห์ โดยไม่พบว่าเกิดขึ้นในกลุ่มยาหลอกที่ได้รับยา prednisone ร่วมกันแบบค่อย ๆ ปรับลดขนาดยาทั้ง 2 กลุ่ม

โรคข้ออักเสบเรื้อรังในเด็ก ชนิด Polyarticular (pJIA)

ระหว่างการติดตามผลทางห้องปฏิบัติการในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับโทซิลิซูแมบ พบการเพิ่มขึ้นของระดับ ALT หรือ AST $\geq 3 \times$ ULN เกิดขึ้น 3.7% และต่ำกว่า 1% ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยโทซิลิซูแมบแบบหยุดเข้าหลอดเลือดดำ และเกิดขึ้น 9.6% และ 3.8% ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยโทซิลิซูแมบแบบฉีดใต้ผิวหนัง ตามลำดับ

โรคข้ออักเสบเรื้อรังในเด็กชนิด Systemic (sJIA)

จากการตรวจทางห้องปฏิบัติการตามกำหนดของการวิจัยแบบควบคุมระยะเวลา 12 สัปดาห์ (การศึกษา WA18221) พบการเพิ่มขึ้นของระดับ ALT หรือ AST $\geq 3 \times$ ULN เกิดขึ้น 5% และ 3% ตามลำดับในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับโทซิลิซูแมบแบบหยุดเข้าหลอดเลือดดำ และ 0% ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

ในการศึกษาเดียวกับส่วนต่อขยายที่เป็นแบบเปิดฉลาก (การศึกษา WA18221) พบการเพิ่มขึ้นของระดับ ALT หรือ AST $\geq 3 \times$ ULN เกิดขึ้น 12% และ 4% ตามลำดับในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับโทซิลิซูแมบแบบหยุดเข้าหลอดเลือดดำ

ในการศึกษาแบบเปิดเผยชื่อยา ระยะเวลา 52 สัปดาห์ (การศึกษา WA28118) พบการเพิ่มขึ้นของระดับ ALT หรือ AST $\geq 3 \times$ ULN เกิดขึ้น 9.8% และ 4.0% ตามลำดับในผู้ป่วยที่ได้รับโทซิลิซูแมบแบบฉีดใต้ผิวหนัง

การเพิ่มขึ้นของไขมัน

โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

การให้ยาแบบหยุดเข้าหลอดเลือดดำ:

ในระหว่างการตรวจตามปกติทางห้องปฏิบัติการในช่วง 6 เดือนของการศึกษาแบบควบคุม พบการเพิ่มขึ้นของไขมัน (total cholesterol, LDL, HDL และไตรกลีเซอไรด์) ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยโทซิลิซูแมบ จากการศึกษาทางคลินิกโดยประมาณ 24% ของผู้ป่วยที่ได้รับโทซิลิซูแมบ ในการวิจัยทางคลินิก พบว่ามีการเพิ่มขึ้นอย่างยาวนานของ total cholesterol มากกว่า 6.2 มิลลิโมล/ลิตร (240 มก./เดซิลิตร) โดยที่ 15% ของผู้ป่วยมีการเพิ่มขึ้นอย่างยาวนานของ LDL ≥ 4.1 มิลลิโมล/ลิตร (160 มก./เดซิลิตร)

ในผู้ป่วยส่วนใหญ่ค่าดัชนีการเกิดหลอดเลือดแดงแข็งไม่เพิ่มขึ้นและการเพิ่มขึ้นของคอเลสเตอรอลคาร์บอนนั้นตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาลดไขมัน

ในประชากรควบคุมทั้งหมดและที่ได้รับยาทั้งหมด รูปแบบและอุบัติการณ์ของการเพิ่มขึ้นของค่าบ่งชี้ไขมันในเลือดยังคงเหมือนกับที่พบในช่วง 6 เดือนของการศึกษาทางคลินิกแบบควบคุม

การให้ยาแบบฉีดเข้าใต้ผิวหนัง:

ในระหว่างการตรวจตามปกติทางห้องปฏิบัติการตามปกติ ในช่วง 6 เดือนของการศึกษาแบบควบคุม การศึกษา SC-I พบว่า 19% ของผู้ป่วยที่ได้รับยาโทซิลิซูแมบแบบฉีดเข้าใต้ผิวหนังสัปดาห์ละครั้ง ทุกสัปดาห์ มีการเพิ่มขึ้นของคอเลสเตอรอลคาร์บอน (total cholesterol) มากกว่า 6.2 มิลลิโมล/ลิตร (240 มก./เดซิลิตร) ขณะที่ 9% ของผู้ป่วยพบการเพิ่มขึ้นอย่างยาวนานของ LDL ≥ 4.1 มิลลิโมล/ลิตร (160 มก./เดซิลิตร) จากการได้รับยาฉีดเข้าใต้ผิวหนังสัปดาห์ละครั้ง

โรคหลอดเลือดขมับอักเสบ

ระหว่างการติดตามผลทางห้องปฏิบัติการ ในช่วง 12 เดือนของการศึกษายาโทซิลิซูแมบแบบปิดทั้งสองฝ่ายที่มีกลุ่มควบคุมด้วยยาหลอก (การศึกษา WA28119) พบว่า 29% ของผู้ป่วยมีการเพิ่มขึ้นของคอเลสเตอรอลคาร์บอน (total cholesterol) มากกว่า 6.2 มิลลิโมล/ลิตร (240 มก./เดซิลิตร) และมี 12% ของผู้ป่วยมีการเพิ่มขึ้นของ LDL ≥ 4.1 มิลลิโมล/ลิตร (160 มก./เดซิลิตร) ในกลุ่มที่ได้รับยาโทซิลิซูแมบแบบฉีดเข้าใต้ผิวหนังสัปดาห์ละ

ครึ่งทุกสัปดาห์

โรคข้ออักเสบเรื้อรังในเด็กชนิด Polyarticular (pJIA)

ระหว่างการติดตามผลทางห้องปฏิบัติการในการศึกษา WA19977 ที่ให้โทซิลิซูแมบแบบหยดตาเข้าหลอดเลือดดำ พบว่ามี 3.4% และ 10.4% ของผู้ป่วยที่พบว่ามีค่า LDL-cholesterol สูงขึ้นจากจุดเริ่มต้น ถึง ≥ 130 มก./ดล. และคอเลสเตอรอลค่ารวม (total cholesterol) มีค่าถึง ≥ 200 มก./ดล. ณ ช่วงเวลาใดๆ ระหว่างการศึกษา ตามลำดับ ในการศึกษา WA28117 ที่ให้โทซิลิซูแมบแบบฉีดใต้ผิวหนัง พบว่ามี 14.3% และ 12.8% ของผู้ป่วยที่พบว่ามีค่า LDL-cholesterol สูงขึ้นจากจุดเริ่มต้น ถึง ≥ 130 มก./ดล. และคอเลสเตอรอลค่ารวม (total cholesterol) มีค่าถึง ≥ 200 มก./ดล. ณ ช่วงเวลาใดๆ ระหว่างการศึกษา ตามลำดับ

โรคข้ออักเสบเรื้อรังในเด็ก ชนิด Systemic (sJIA)

จากการตรวจทางห้องปฏิบัติการตามกำหนดของการวิจัยแบบควบคุมระยะเวลา 12 สัปดาห์ (การศึกษา WA18221) พบว่า 13.4% และ 33.3% ของผู้ป่วยมีค่า LDL-cholesterol เพิ่มขึ้น ≥ 130 มก./ดล. และคอเลสเตอรอลค่ารวม (total cholesterol) ≥ 200 มก./ดล. ตามลำดับ ภายหลังจากจุดเริ่มต้น

ในการศึกษาเดียวกับส่วนต่อขยายที่เป็นแบบเปิดฉลาก (การศึกษา WA18221) พบว่า 13.2% และ 27.7% ของผู้ป่วยมีค่า LDL-cholesterol เพิ่มขึ้น ≥ 130 มก./ดล. และ คอเลสเตอรอลค่ารวม (total cholesterol) ≥ 200 มก./ดล. ตามลำดับ ภายหลังจากจุดเริ่มต้น

ในการศึกษาแบบเปิดเผยชื่อยาระยะเวลา 52 สัปดาห์ (การศึกษา WA28118) พบว่า 23.4% และ 35.4% ของผู้ป่วยมีค่า LDL-cholesterol เพิ่มขึ้น ≥ 130 มก./ดล. และ คอเลสเตอรอลค่ารวม (total cholesterol) ≥ 200 มก./ดล. ตามลำดับ ภายหลังจากจุดเริ่มต้น

2.6.2 ประสพการณ์ภายหลังการจำหน่ายยา

อาการข้างเคียงดังต่อไปนี้ได้ถูกระบุมาจากประสพการณ์ภายหลังการจำหน่ายยาโทซิลิซูแมบ (ตารางที่ 1a) โดยมาจากทั้งรายงานที่เกิดขึ้นเอง (spontaneous case reports), รายงานจากเอกสารทางวิชาการ (literature cases) และรายงานจากโปรแกรมการศึกษาที่ไม่ได้มีการกระทำใดๆ ต่อกลุ่มตัวอย่าง (non-interventional study programs) อาการข้างเคียงได้ถูกจัดเรียงโดยระบบการแบ่งกลุ่มตามอวัยวะ (MedDRA) และการจัดกลุ่มประเภทความถี่ของการเกิดอาการข้างเคียงแต่ละชนิดเป็นไปตามข้อตกลงดังต่อไปนี้; พบบ่อยมาก ($\geq 1/10$); พบบ่อย ($\geq 1/100$ ถึง $< 1/10$); พบไม่บ่อย ($\geq 1/1,000$ ถึง $< 1/100$); พบน้อย ($\geq 1/10,000$ ถึง $< 1/1,000$); พบน้อยมาก ($< 1/10,000$)

ตารางที่ 1a: อาการข้างเคียงจากประสพการณ์ภายหลังการจำหน่ายยา

อาการข้างเคียง (MedDRA)	อัตราการเกิด ⁴	ประเภทความถี่	
ความผิดปกติของภูมิคุ้มกัน			
ปฏิกิริยาภูมิแพ้เฉียบพลันรุนแรง (ถึงแก่ชีวิต) ^{1, 2}	ไม่พบในช่วงการศึกษาทางคลินิก	พบน้อย	
ความผิดปกติบริเวณผิวหนัง และเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง			

อาการข้างเคียง (MedDRA)	อัตราการเกิด ⁴	ประเภทความถี่	
กลุ่มอาการสตีเวนส์-จอห์นสัน ³	ไม่พบในช่วง การศึกษาทาง คลินิก	พบน้อย	
ความผิดปกติของระบบเลือดและน้ำเหลือง			
ภาวะไฟบริโนเจนในเลือดต่ำ	1.3 ต่อ 100 patient years	พบน้อย	
ความผิดปกติของระบบตับและทางเดินน้ำดี			
การบาดเจ็บที่ตับเนื่องจากยา	0.027 ต่อ 100 patient years	พบน้อย	
ภาวะตับอักเสบ	0.035 ต่อ 100 patient years	พบน้อย	
ภาวะตับวาย	0.004 ต่อ 100 patient years	พบน้อยมาก	
ภาวะดีซ่าน ³	ไม่พบในช่วง การศึกษาทาง คลินิก	พบน้อย	

¹ ดูหัวข้อ 2.3 ข้อห้ามใช้

² ดูหัวข้อ 2.4.1 ค่าเตือนและข้อควรระวัง, ทั่วไป

³ อาการข้างเคียงนี้ได้จากการเก็บข้อมูลหลังยาออกสู่ตลาดแต่ไม่พบในช่วงการศึกษาทางคลินิก ประเภทความถี่ถูกประมาณค่าเป็นขีดจำกัดบนของค่าความเชื่อมั่น 95% ที่คำนวณได้จากจำนวนผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้รับโทซิลิซูแมบในการศึกษาทางคลินิก

⁴ อัตราการเกิดคำนวณจากข้อมูลการได้รับยาทั้งหมด (all-exposure data) ซึ่งได้มาจากการศึกษาทางคลินิกที่ครบถ้วนสมบูรณ์ในทุกข้อบ่งใช้

2.7 การได้รับยาเกินขนาด

ข้อมูลการได้รับยาโทซิลิซูแมบเกินขนาดยังมีอยู่จำกัด พบรายงานการได้รับยาเกินขนาดโดยอุบัติเหตุ 1 รายในผู้ป่วยที่เป็น multiple myeloma แล้วได้รับยาครั้งเดียวขนาด 40 มก./กก. แบบชนิดหยดเข้าหลอดเลือดดำ ซึ่งไม่พบอาการข้างเคียงจากยาแต่อย่างใด และไม่พบอาการข้างเคียงจากยาขั้นรุนแรงในอาสาสมัครสุขภาพดีที่ได้รับยาครั้งเดียวขนาดสูงสุด 28 มก./กก. แบบชนิดหยดเข้าหลอดเลือดดำ แม้จะพบภาวะนิ่วโรฟิลต่ำที่จำกัดโดยขนาดยา

2.8 อันตรกิริยากับยาอื่น ๆ หรืออันตรกิริยาอื่น ๆ

การวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ในกลุ่มประชากรไม่พบผลกระทบของ MTX ยาแก้อักเสบชนิดไม่ใช่สเตียรอยด์ หรือคอร์ติโคสเตียรอยด์ ต่อการขจัดยาโทซิลิซูแมบในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ สำหรับผู้ป่วยโรคหลอดเลือดขมับอักเสบ (GCA) ไม่พบผลกระทบของขนาดยาสะสมของยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ต่อระดับยาโทซิลิซูแมบ

การให้โทซิลิซูแมบขนาด 10 มก./กก. ร่วมกับ MTX ขนาด 10-25 มก. สัปดาห์ละครั้ง ไม่พบผลกระทบอย่างมีนัยสำคัญต่อระดับยา MTX

ยังไม่มีการศึกษาการใช้โทซิลิซูแมบร่วมกับยาด้านภูมิคุ้มกันที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคประเภทชีววัตถุอื่น ๆ (biological DMARDs)

การทำงานของเอนไซม์ CYP450 จะถูกกดด้วย cytokines เช่น IL-6 แล้วกระตุ้นให้เกิดการอักเสบเรื้อรัง ดังนั้นการทำงานของ CYP450 อาจถูกทำให้เพิ่มได้เมื่อได้รับการรักษาด้วยสารที่มีฤทธิ์ยับยั้ง cytokine อย่างแรง เช่น โทซิลิซูแมบ

การศึกษาในหลอดทดลองด้วยเซลล์ตับของมนุษย์ที่ได้รับการเพาะเลี้ยงแสดงให้เห็นว่า IL-6 มีผลทำให้การทำงานของเอนไซม์ CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, และ CYP3A4 ลดลง โดยที่โทซิลิซูแมบช่วยให้การทำงานของเอนไซม์เหล่านี้กลับสู่สภาวะปกติ

ผลของโทซิลิซูแมบต่อเอนไซม์ CYP (ยกเว้น CYP2C19 และ CYP2D6) มีความสัมพันธ์ทางคลินิกต่อสารยับยั้งเอนไซม์ CYP450 ซึ่งมีช่วงดัชนีการรักษาแคบและต้องปรับขนาดยาตามแต่ละบุคคล

จากการศึกษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ พบว่าระดับยา simvastatin (CYP3A4) ลดลง 57% ภายในหนึ่งสัปดาห์หลังการได้รับโทซิลิซูแมบหนึ่งครั้ง เมื่อเทียบกับอาสาสมัครสุขภาพดีซึ่งมีระดับยาใกล้เคียงกันหรือสูงกว่าเล็กน้อย

เมื่อเริ่มหรือหยุดการรักษาด้วยโทซิลิซูแมบ ควรเฝ้าระวังผู้ป่วยที่ได้รับยาที่ต้องมีการปรับขนาดยาเฉพาะรายและยาถูกเมตาบอลิซึมผ่าน CYP450 3A4, 1A2 หรือ 2C9 (เช่น atorvastatin, calcium channel blockers, theophylline, warfarin, phenytoin, ciclosporin, หรือ benzodiazepines) เนื่องจากอาจจำเป็นต้องปรับขนาดยาเพื่อคงฤทธิ์การรักษาของยาเหล่านี้ ผลของโทซิลิซูแมบต่อการทำงานของเอนไซม์ CYP450 อาจคงอยู่ต่อไปอีกหลายสัปดาห์หลังหยุดการรักษา และทำให้ค่าครึ่งชีวิตของการขจัดยาเหล่านี้ยาวนานขึ้น

3. คุณสมบัติทางเภสัชวิทยาและผลของยา

3.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

การศึกษาทางคลินิกของโทซิลิซูแมบในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ พบการลดลงอย่างรวดเร็วของซี-รีแอคทีฟโปรตีน (CRP: C-reactive protein) อัตราการตกตะกอนของเม็ดเลือดแดง (ESR: erythrocyte sedimentation rate) ซีรัมแอมิโลยด์ชนิดเอ และไฟบริโนเจน พบการเพิ่มขึ้นของระดับฮีโมโกลบิน ขณะที่โทซิลิซูแมบทำให้อินเตอร์ลิวคิน 6 (IL-6) ลดลงแล้วส่งผลต่อการผลิต hepcidin อันทำให้ปริมาณเหล็กในร่างกายเพิ่มขึ้น

ในการศึกษา WA28119 พบว่าค่า CRP และ ESR ลดลงอย่างรวดเร็วคล้ายกันพร้อมกับการเพิ่มขึ้นเล็กน้อยของค่าความเข้มข้นเฉลี่ยของฮีโมโกลบินในเม็ดเลือดแดง (mean corpuscular haemoglobin concentration)

ในอาสาสมัครสุขภาพดีที่ได้รับโทซิลิซูแมบขนาดตั้งแต่ 2 จนถึง 28 มก./กก. พบว่าจำนวนนิวโทรฟิลส์มีแนวโน้มลดลงต่ำสุดใน 3 – 5 วันหลังจากได้รับยา จากนั้นนิวโทรฟิลจะกลับเป็นปกติตามขนาดยาที่ได้รับแต่ละราย ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์และโรคหลอดเลือดขมับอักเสบมีรูปแบบจำนวนนิวโทรฟิลส์มีแนวโน้มหลังจากได้รับยาที่คล้ายคลึงกัน (ดูหัวข้อ 2.4.1 คำเตือน และข้อควรระวัง, ทั่วไป)

3.1.1 กลไกการออกฤทธิ์

โทซิลิซูแมบเป็นสารออกฤทธิ์ประเภทแอนติบอดีชนิด Immunoglobulin (Ig) ชั้นย่อย IgG₁ ที่ผลิตโดยเทคโนโลยี recombinant humanized ออกฤทธิ์ต้านตัวรับอินเตอร์ลิวคิน 6 (IL-6) ของมนุษย์ โทซิลิซูแมบจับอย่างจำเพาะเจาะจงที่ตัวรับ IL-6 ทั้งสองแบบ คือ แบบ soluble และ membrane (sIL-6R และ mIL-6R) แล้วแสดงการยับยั้งการส่งสัญญาณของทั้ง sIL-6R และ mIL-6R โดย IL-6 เป็นสารไซโตไคน์ที่สร้างได้จากเซลล์หลายชนิดและทำหน้าที่ได้หลากหลาย ซึ่งเกี่ยวข้องกับการทำหน้าที่ส่งสัญญาณไปยังเซลล์เป้าหมายที่อยู่ใกล้เคียงเฉพาะที่ เช่นเดียวกับการควบคุมระบบสรีรวิทยากับกระบวนการพยาธิวิทยา เช่น การเหนี่ยวนำให้หลังสารอิมมูโนโกลบูลิน

การกระตุ้น T-cell การเหนี่ยวนำโปรตีนที่ตั้ระยะเฉียบพลัน และการกระตุ้นการสร้างเม็ดเลือด สาร IL-6 มีส่วนเกี่ยวข้องกับพยาธิกำเนิดของโรค ได้แก่ โรคการอักเสบ ภาวะกระดูกพรุน และการเพิ่มจำนวนเซลล์ผิดปกติ มีความเป็นไปได้ที่โทซิลิซูแมบอาจมีผลต่อการป้องกันตัวเองจากการติดเชื้อและโรคมะเร็ง ยังไม่ทราบถึงบทบาทของการยับยั้งตัวรับ IL-6 ต่อการเกิดโรคมะเร็ง

3.1.2 ผลการศึกษาทางคลินิก / ประสิทธิภาพ

โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

ได้มีการประเมินประสิทธิภาพของโทซิลิซูแมบชนิดหยดเข้าทางหลอดเลือดดำต่อการบรรเทาลักษณะและอาการของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ผ่านการศึกษาแบบหลายศูนย์ชนิดสุ่มโดยทั้งผู้ป่วยและผู้รักษาไม่ทราบชนิดการรักษา ทั้งสิ้น 5 การศึกษาโดยทุกการศึกษาคัดเลือกเฉพาะผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไปที่เป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ยังมีอาการอยู่ตามเงื่อนไขการประเมินโรคของ American College of Rheumatology (ACR) คือ ผู้ป่วยต้องมีข้อกระดูกที่กดเจ็บอย่างน้อย 8 ตำแหน่ง และมีข้อที่บวมอย่างน้อย 6 ตำแหน่ง

ยาโทซิลิซูแมบให้ด้วยการหยดเข้าหลอดเลือดดำทุกสี่สัปดาห์แบบยาเดี่ยว (การศึกษาที่ 1) หรือแบบร่วมกับ MTX (การศึกษาที่ 2, 3, 5) หรือร่วมกับ DMARDs อื่นๆ (การศึกษาที่ 4)

การศึกษาที่ 1 ประเมินในผู้ป่วยจำนวน 673 รายซึ่งไม่ได้รับการรักษาด้วย MTX ภายในระยะเวลา 6 เดือนก่อนเริ่มการคัดเลือกสุ่มเข้าการศึกษา และยังไม่เคยต้องหยุดการรักษาด้วย MTX อันเนื่องมาจากพิษหรือไม่ตอบสนองต่อยามาก่อน ซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่ (67%) ไม่เคยได้รับยา MTX มาก่อน ผู้ป่วยได้รับโทซิลิซูแมบขนาด 8 มก./กก. แบบยาเดี่ยวทุกสี่สัปดาห์ ขณะที่กลุ่มเปรียบเทียบได้รับ MTX ทุกสัปดาห์ (ปรับขนาดยาตั้งแต่ 7.5 จนถึงสูงสุด 20 มก. ต่อสัปดาห์ เป็นระยะเวลาทั้งสิ้น 8 สัปดาห์) จุดยุติปฐมภูมิ คือ สัดส่วนของผู้ป่วยที่การตอบสนอง ACR 20 ณ สัปดาห์ที่ 24

การศึกษาที่ 2 เป็นการศึกษาระยะเวลา 2 ปีในผู้ป่วยจำนวน 1196 รายที่มีการตอบสนองทางคลินิกต่อยา MTX ไม่ดีพอ ผู้ป่วยได้รับโทซิลิซูแมบขนาด 4 หรือ 8 มก./กก. หรือยาหลอกทุกสี่สัปดาห์เป็นระยะเวลา 52 สัปดาห์ ร่วมกับ MTX ขนาดคงที่ (10 - 25 มก.ทุกสัปดาห์) จุดยุติปฐมภูมิ คือ สัดส่วนของผู้ป่วยที่การตอบสนอง ACR 20 ณ สัปดาห์ที่ 24 ในสัปดาห์ที่ 52 จุดยุติปฐมภูมิร่วมคือ การป้องกันการทำลายข้อและการเคลื่อนไหวที่ดีขึ้น

การศึกษาที่ 3 ประเมินในผู้ป่วยจำนวน 623 รายที่มีการตอบสนองทางคลินิกต่อยา MTX ไม่ดีพอ ผู้ป่วยได้รับโทซิลิซูแมบขนาด 4 หรือ 8 มก./กก. หรือยาหลอกทุกสี่สัปดาห์ ร่วมกับ MTX ขนาดคงที่ (10 - 25 มก.ทุกสัปดาห์) การศึกษาที่ 4 ประเมินในผู้ป่วยจำนวน 1220 รายที่มีการตอบสนองทางคลินิกต่อการรักษาโรค รูมาตอยด์ปัจจุบันรวมทั้งยากกลุ่ม DMARDs ที่ใช้อยู่ตั้งแต่หนึ่งชนิดขึ้นไปไม่ดีพอ ผู้ป่วยได้รับโทซิลิซูแมบขนาด 8 มก./กก.หรือยาหลอกทุกสี่สัปดาห์ ร่วมกับ DMARD แบบคงที่ การศึกษาที่ 5 ประเมินในผู้ป่วยจำนวน 499 รายที่มีการตอบสนองทางคลินิกไม่ดีพอหรือต้องการรักษาด้วย anti-TNF ตั้งแต่หนึ่งชนิดขึ้นไป โดยผู้ป่วยต้องหยุดการรักษาด้วย anti-TNF ก่อนการคัดเลือกสุ่มเข้าการศึกษา ผู้ป่วยได้รับโทซิลิซูแมบขนาด 4 หรือ 8 มก./กก. หรือยาหลอกทุกสี่สัปดาห์ ร่วมกับ MTX ขนาดคงที่ (10 - 25 มก.ทุกสัปดาห์) จุดยุติปฐมภูมิของการศึกษาที่ 3 - 5 คือ สัดส่วนของผู้ป่วยที่การตอบสนอง ACR 20 ณ สัปดาห์ที่ 24

จากการศึกษาที่ 1 ถึง 5 จำนวนเปอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่การตอบสนอง ACR 20, 50 และ 70 ได้แสดงอยู่ในตารางที่ 2

มีการประเมินประสิทธิภาพของโทซิลิซูแมบซึ่งบริหารโดยฉีดเข้าใต้ผิวหนังในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ยังมีอาการอยู่ ผ่านการศึกษาแบบควบคุมแบบหลายศูนย์โดยปกปิดทั้งสองฝ่าย โดยการศึกษา (SC-1) คัดเลือกเฉพาะผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป ที่เป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ยังมีอาการอยู่ตามเงื่อนไขการประเมินโรคของ ACR

คือ ผู้ป่วยต้องมีข้อกระดูกที่กดเจ็บอย่างน้อย 4 ตำแหน่ง และมีข้อที่บวมอย่างน้อย 4 ตำแหน่ง และเคยได้รับยาต้านรูมาติสซั่มที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคอื่น ๆ ที่ไม่ใช่กลุ่มยาชีววัตถุ (non-biologic DMARDs)

ในการศึกษา SC-I ซึ่งประเมินผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ทั้งในระยะปานกลางและรุนแรงที่ไม่ตอบสนองทางคลินิกต่อการรักษาโรครูมาตอยด์ปัจจุบันรวมทั้งยากกลุ่ม DMARDs ตั้งแต่หนึ่งชนิดขึ้นไป ประมาณ 20% ของผู้ป่วยเคยมีประวัติไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย anti-TNF ตั้งแต่หนึ่งชนิดขึ้นไป ในการศึกษา SC-I ผู้ป่วยจำนวน 1,262 ราย ถูกสุ่มเพื่อรับการรักษานึ่งในสองกลุ่มการรักษา คือ โทซิลิซูแมบชนิดฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (TCZ SC) 162 มก. สัปดาห์ละครั้ง ทุกสัปดาห์ หรือโทซิลิซูแมบชนิดหยดเข้าหลอดเลือดดำ 8 มก./กก. ทุก 4 สัปดาห์ (TCZ SC : TCZ IV = 1 : 1) ร่วมกับยาต้านรูมาติสซั่มที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคอื่น ๆ ที่ไม่ใช่กลุ่มยาชีววัตถุ (non-biologic DMARDs) จุดยุติปฐมภูมิของการศึกษาคือ ความแตกต่างของสัดส่วนของผู้ป่วยที่การตอบสนอง ACR 20 ณ สัปดาห์ที่ 24 ผลการประเมินจากการศึกษา SC-I แสดงดังตารางที่ 4

ตารางที่ 2 การตอบสนองตาม ACR จากการศึกษากทางคลินิกเชิงควบคุมด้วย MTX / ยาหลอก (จำนวนเปอร์เซ็นต์ของผู้ป่วย)

อัตราการตอบสนอง	การศึกษาที่ 1 ไม่เคยได้รับ MTX		การศึกษาที่ 2 ตอบสนองต่อ MTX ไม่ดี		การศึกษาที่ 3 ตอบสนองต่อ MTX ไม่ดี		การศึกษาที่ 4 ตอบสนองต่อ DMARD ไม่ดี		การศึกษาที่ 5 ตอบสนองต่อ anti- TNF ไม่ดี	
	TCZ 8 mg/kg N=286	MTX N=28 4	TCZ 8 mg/kg +MTX N= 398	Placebo + MTX N=393	TCZ 8 mg/kg +MTX N= 205	Placebo + MTX N=204	TCZ 8 mg/kg + DMARD N=803	Placebo + DMARD N=413	TCZ 8 mg/kg +MTX N=170	Placebo + MTX N=158
ACR20										
สัปดาห์ที่ 24	70%***	52%	56%***	27%	59%***	26%	61%***	24%	50%***	10%
สัปดาห์ที่ 52			56%***	25%						
ACR50										
สัปดาห์ที่ 24	44%**	33%	32%***	10%	44%***	11%	38%***	9%	29%***	4%
สัปดาห์ที่ 52			36%***	10%						
ACR70										
สัปดาห์ที่ 24	28%**	15%	13%***	2%	22%***	2%	21%***	3%	12%**	1%

	การศึกษาที่ 1 ไม่เคยได้รับ MTX		การศึกษาที่ 2 ตอบสนองต่อ MTX ไม่ดี		การศึกษาที่ 3 ตอบสนองต่อ MTX ไม่ดี		การศึกษาที่ 4 ตอบสนองต่อ DMARD ไม่ดี		การศึกษาที่ 5 ตอบสนองต่อ anti- TNF ไม่ดี	
อัตราการ ตอบสนอง	TCZ 8 mg/kg N=286	MTX N=28 4	TCZ 8 mg/kg +MTX N= 398	Placebo + MTX N=393	TCZ 8 mg/kg +MTX N= 205	Placebo + MTX N=204	TCZ 8 mg/kg + DMARD N=803	Placebo + DMARD N=413	TCZ 8 mg/kg +MTX N=170	Placebo + MTX N=158
สัปดาห์ที่ 52			20%***	4%						
MCR † สัปดาห์ที่ 52			7%	1%						

TCZ คือ โทซิลิซูแมบ

* $p < 0.05$, โทซิลิซูแมบ เทียบกับ ยาหลอก + MTX / DMARD

** $p < 0.01$, โทซิลิซูแมบ เทียบกับ ยาหลอก + MTX / DMARD

*** $p < 0.0001$, โทซิลิซูแมบ เทียบกับ ยาหลอก + MTX / DMARD

† MCR คือ การตอบสนองหลักทางคลินิก (Major Clinical Response) ซึ่งกำหนดตามการรักษาระดับการตอบสนอง ACR70 เป็นเวลา 24 สัปดาห์ขึ้นไป

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยโทซิลิซูแมบ 8 มก./กก. ในการศึกษาทั้งหมดมีอัตราการตอบสนองระดับ ACR20, 50, 70 ที่เวลาหกเดือนสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม ผลการรักษาคล้ายคลึงกันในผู้ป่วยที่ไม่ขึ้นอยู่กับสภาวะทางรูมาตอยด์ อายุ เพศ เชื้อชาติ จำนวนการรักษาครั้งก่อนหรือสภาวะของโรค นอกจากนี้ระยะเวลาจนกระทั่งออกฤทธิ์ค่อนข้างเร็ว (เร็วสุดภายในสัปดาห์ที่สอง) รวมทั้งขนาดการตอบสนองที่ดีขึ้นตามระยะเวลาการรักษา พบการตอบสนองแบบยาวนานตลอดระยะเวลา 3 ปีของการศึกษาแบบเปิดที่ยืดระยะเวลาออกไปจากการศึกษาที่ 1 - 5

พบผลการรักษาในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยโทซิลิซูแมบ 8 มก./กก. ที่ดีขึ้นอย่างชัดเจนในองค์ประกอบเฉพาะรายของการตอบสนองตาม ACR (จำนวนข้อที่กดเจ็บและบวม การประเมินผู้ป่วยและแพทย์ตามหลักสากล ดัชนีคะแนนความทุกข์ทรมาน (HAQ) การประเมินอาการปวด และ CRP เมื่อเทียบกับผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ร่วมกับ MTX / DMARDs ในการศึกษาทั้งหมด

พบว่าในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยโทซิลิซูแมบ 8 มก./กก. ค่าการกำเริบของโรค (Disease Activity Score; DAS28) ลดลงมากอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกร่วมกับ DMARD รวมทั้งมีการตอบสนอง EULAR ที่ดีจนถึงปานกลางอย่างชัดเจนในผู้ป่วยที่ได้รับยาโทซิลิซูแมบเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกร่วมกับ DMARD (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 การเปรียบเทียบข้ามการศึกษาของค่า DAS และการตอบสนอง EULAR ณ สัปดาห์ที่ 24

การศึกษาที่ 1 ไม่เคยได้รับ MTX		การศึกษาที่ 2 ตอบสนองต่อ MTX ไม่ดี		การศึกษาที่ 3 ตอบสนองต่อ MTX ไม่ดี		การศึกษาที่ 4 ตอบสนองต่อ DMARD ไม่ดี		การศึกษาที่ 5 ตอบสนองต่อ anti-TNF ไม่ดี	
TCZ 8 mg/kg	MTX	TCZ 8 mg/kg +MTX	Placebo + MTX	TCZ 8 mg/kg +MTX	Placebo + MTX	TCZ 8 mg/kg + DMARD	Placebo + DMARD	TCZ 8 mg/kg +MTX	Placebo +MTX
N=286	N=28 4	N= 398	N=393	N= 205	N=204	N=803	N=413	N=170	N=158

Change in DAS28 [mean (Adjusted mean (SE))]

สัปดาห์ที่ 24	-3.31 (0.12)	-2.05 (0.12)	-3.11 (0.09)* **	-1.45 (0.11)	-3.43 (0.12)** *	-1.55 (0.15)	-3.17 (0.07)** *	-1.16 (0.09)	-3.16 (0.14) ***	-0.95 (0.22)
------------------	-----------------	-----------------	------------------------	-----------------	------------------------	-----------------	------------------------	-----------------	------------------------	-----------------

DAS<2.6 response (%)

สัปดาห์ที่ 24	33.6%	12.1 %	≠ 33.3%** *	3.8%	27.5%** *	0.8%	30.2%** *	3.4%	30.1% ***	1.6%
------------------	-------	-----------	-------------------	------	--------------	------	--------------	------	--------------	------

EULAR response (%)

None	18%	35%	26%	65%	20%	65%	20%	62%	32%	84%
Moderate	42%	48%	34%	29%	41%	32%	40%	33%	31%	15%
Good†	40%	17%	41%***	6%	38%***	3%	40%***	4%	37%***	2%

TCZ = โทซิโลซูแมบ

† ค่า p value เมื่อเทียบผ่าน EULAR categories ทั้งหมด

* $p < 0.05$, โทซิโลซูแมบ เทียบกับ ยาหลอก + MTX / DMARD

** $p < 0.01$, โทซิโลซูแมบ เทียบกับ ยาหลอก + MTX / DMARD

*** $p < 0.0001$, โทซิโลซูแมบ เทียบกับ ยาหลอก + MTX / DMARD

≠ ในการศึกษาที่สอง สัปดาห์ที่ 52 พบว่า 47% ของผู้ป่วยมีค่า DAS28 น้อยกว่า 2.6 เทียบกับ 33% ของผู้ป่วยในสัปดาห์ที่ 24

ตารางที่ 4 ผลการตอบสนองทางคลินิกสัปดาห์ที่ 24 จากการศึกษาโดยฉีดยาเข้าใต้ผิวหนัง (เปอร์เซ็นต์ของผู้ป่วย)

	SC-I ^a	
	TCZ SC 162 mg สัปดาห์ละครั้ง + DMARDs	TCZ IV 8 mg/kg + DMARDs

	N=558	N=537
ACR20		
สัปดาห์ที่ 24	69.4%	73.4%
Weighted difference (95% CI)	-4.0 (-9.2, 1.2)	
ACR50		
สัปดาห์ที่ 24	47.0%	48.6%
Weighted difference (95% CI)	-1.8 (-7.5, 4.0)	
ACR70		
สัปดาห์ที่ 24	24.0%	27.9%
Weighted difference (95% CI)	-3.8 (-9.0, 1.3)	
Change in DAS28 [adjusted mean]		
สัปดาห์ที่ 24	-3.5	-3.5
Adjusted mean difference (95% CI)	0 (-0.2, 0.1)	
DAS28<2.6		
สัปดาห์ที่ 24	38.4%	36.9%
Weighted difference (95% CI)	0.9 (-5.0, 6.8)	
EULAR response (%)		
None	3.3%	4.8%
Moderate	41.7%	42.7%
Good	55.0%	52.4%

TCZ = โทซิโลซูแมบ

^a = Per Protocol Population

การตอบสนองหลักทางคลินิก

ภายหลังการรักษาด้วยโทซิโลซูแมบ/MTX เป็นเวลาสองปี พบว่าผู้ป่วย 14% มีการตอบสนองหลักทางคลินิก (รักษาระดับการตอบสนอง ACR70 ได้เป็นเวลา 24 สัปดาห์ขึ้นไป)

การตอบสนองทางภาพฉายรังสี- สำหรับการให้ยาชนิดหยุดเข้าหลอดเลือดดำ

ในการศึกษาที่สอง ผู้ป่วยตอบสนองต่อ MTX ได้ไม่ดีพอ ประเมินจากการยับยั้งการทำลายข้อด้วยภาพฉายรังสีที่แสดงให้เห็นถึงการเปลี่ยนแปลงของค่า sharp score ต่างๆ erosion score และ joint space narrowing score สำหรับการยับยั้งการทำลายข้อ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับโทซิโลซูแมบมีการเปลี่ยนแปลงของภาพฉายรังสีน้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างชัดเจน

ในการศึกษาที่สองช่วงต่อขยายที่เป็นแบบเปิดฉลาก (open-label) ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย โทซิโลซูแมบ/MTX ยังคงสามารถรักษาผลการยับยั้งการทำลายโครงสร้างในปีที่สองของการรักษา

ตารางที่ 5 ค่ากลางการเปลี่ยนแปลงทางภาพฉายรังสี ณ สัปดาห์ที่ 52 และ 104 ของการศึกษาที่สอง

	PBO + MTX (+ option of TCZ ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 16)	TCZ 8 mg/kg + MTX
การเปลี่ยนแปลงจากช่วงเริ่มต้นจนถึงสัปดาห์ที่ 52		
n	294	353
ค่า Total Sharp-Genant score	1.17	0.25
ค่า Erosion score	0.76	0.15
ค่า JSN score	0.41	0.10
การเปลี่ยนแปลงจากสัปดาห์ที่ 52 จนถึงสัปดาห์ที่ 104		
n	294	353
ค่า Total Sharp-Genant score	0.79	0.12
ค่า Erosion score	0.48	0.07
ค่า JSN score	0.31	0.05

PBO คือ ยาหลอก

MTX คือ Methotrexate

TCZ คือ โทซิลิซูแมบ

JSN คือ ระยะระหว่างข้อที่แคบลง

ข้อมูลที่แสดงทั้งหมดได้จากการอ่านร่วมกันตาม Campaign 2 ซึ่งประกอบด้วยผลการประเมินผลที่ช่วงเริ่มต้น สัปดาห์ที่ 24 สัปดาห์ที่ 52 สัปดาห์ที่ 80 สัปดาห์ที่ 104 และการถอนตัวจากการศึกษาช่วงแรก หรือ หลบเลี่ยงจากการอ่านผลการรักษาจนถึงสัปดาห์ที่ 104

ภายหลัง 1 ปีของการรักษาด้วยโทซิลิซูแมบ/MTX ผู้ป่วย 83% ไม่พบว่ามีการทำลายโครงสร้างเพิ่มขึ้น โดยประเมินจากการเปลี่ยนแปลงในส่วน TSS score เท่ากับศูนย์หรือน้อยกว่าเมื่อเทียบกับ 67% ของกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาหลอก/MTX นอกจากนี้ภายหลังการรักษา 2 ปี ผลการรักษานี้ก็ยังคงอยู่ (83%) รวมทั้งในระหว่าง สัปดาห์ที่ 52 และ 104 ผู้ป่วย 93% ไม่มีการทำลายโครงสร้างเพิ่มขึ้น

การตอบสนองทางภาพฉายรังสี – สำหรับการให้ยาชนิดฉีดเข้าใต้ผิวหนัง

การประเมินการตอบสนองทางภาพฉายรังสีของการให้ยาโทซิลิซูแมบชนิดฉีดเข้าใต้ผิวหนังนั้น ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ยังมีอาการอยู่ในการศึกษาแบบควบคุมแบบหลายศูนย์โดยปกปิดทั้งสองฝ่าย ซึ่งการศึกษานี้ (SC-II) ประเมินในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ทั้งในระยะปานกลางและรุนแรงที่ไม่ตอบสนองทางคลินิกต่อการรักษาโรครูมาตอยด์ปัจจุบันรวมทั้งยาในกลุ่ม DMARDs ที่ใช้อยู่ตั้งแต่หนึ่งชนิดขึ้นไป ประมาณ 20% ของผู้ป่วยเคยมีประวัติไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย anti-TNF ตั้งแต่หนึ่งชนิดขึ้นไป คัดเลือกเฉพาะผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไปที่เป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ยังมีอาการอยู่ตามเงื่อนไขการประเมินโรคของ ACR คือ ผู้ป่วยต้องมีข้อกระดูกที่กดเจ็บอย่างน้อย 8 ตำแหน่ง และมีข้อที่บวมอย่างน้อย 6 ตำแหน่ง ในการศึกษา SC-II ผู้ป่วยจำนวน 656 ราย ถูกสุ่มเพื่อรับการรักษานี้ในสองกลุ่มการรักษา คือ โทซิลิซูแมบชนิดฉีดเข้าใต้ผิวหนัง

(TCZ SC) 162 มก. สัปดาห์เว้นสัปดาห์_หรือได้รับการหยุดยาหลอก (TCZ SC : placebo = 2 : 1) ร่วมกับยาต้านรูมาติสซั่มที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคอื่น ๆ ที่ไม่ใช่กลุ่มยาชีววัตถุ (non-biologic DMARDs)

ในการศึกษา SC-II ประเมินจากการยับยั้งการทำลายข้อด้วยภาพฉายรังสีที่แสดงให้เห็นถึงการเปลี่ยนแปลงของค่า van der Heijde modified total Sharp score (mTSS) สัปดาห์ที่ 24 สำหรับการยับยั้งการทำลายโครงสร้าง พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาโทซิลิซูแมบชนิดฉีดเข้าใต้ผิวหนังมีการเปลี่ยนแปลงของภาพฉายรังสีน้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างชัดเจน (mTSS 0.62 vs 1.23, p=0.0149 (van Elteren) ซึ่งผลดังกล่าวสอดคล้องกับผลที่พบในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาโทซิลิซูแมบชนิดหยดเข้าหลอดเลือดดำ

ผลที่ได้รับในแง่คุณภาพชีวิต- สำหรับการให้ยาสชนิดหยดเข้าหลอดเลือดดำ

ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยโทซิลิซูแมบ 8 มก./กก. (แบบยาเดี่ยว หรือ ใช้ร่วมกับ DMARDs) มีผลการรักษาทางคลินิกดีขึ้นอย่างชัดเจนต่อดัชนีมูลค่าสุขภาพ (HAQ-DI, Health Assessment Questionnaire Disability Index) การล้า (FACIT-Fatigue, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue) ผลที่ดีขึ้นทั้งด้านกายภาพ (PCS, Physical Component Summary) และสุขภาพจิต (MCS, Mental Component Summary) ตาม SF-36 (Short Form 36) เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย MTX / DMARDs (ดังแสดงผลในตารางที่ 5)

ในสัปดาห์ที่ 24 สัดส่วนของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยโทซิลิซูแมบ 8 มก./กก. แสดงผลการรักษาที่ดีขึ้นทางคลินิกต่อดัชนีมูลค่าสุขภาพ HAQ-DI (กำหนดตามการลดลงของคะแนนรวมเฉพาะรายที่มากกว่า 0.25) นั่นคือ สูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกร่วมกับ MTX / DMARDs อย่างชัดเจนในทุกการศึกษา ในระหว่างช่วงเปิดฉลาก (open-label) ของการศึกษาที่สอง พบว่าการทำงานทางกายภาพดีขึ้นและคงผลอยู่เป็นเวลานานสูงสุดถึง 2 ปี

ตารางที่ 6 การเปรียบเทียบการตอบสนองของ SF-36, HAQ และ FACIT-Fatigue ณ สัปดาห์ที่ 24

การศึกษาที่ 1 ไม่เคยได้รับ MTX		การศึกษาที่ 2 ตอบสนองต่อ MTX ไม่ดี		การศึกษาที่ 3 ตอบสนองต่อ MTX ไม่ดี		การศึกษาที่ 4 ตอบสนองต่อ DMARD ไม่ดี		การศึกษาที่ 5 ตอบสนองต่อ anti-TNF ไม่ดี	
TCZ 8 mg/kg N=286	MTX N=284	TCZ 8 mg/kg +MTX N= 398	Placebo + MTX N=393	TCZ 8 mg/kg +MTX N= 205	Placebo + MTX N=204	TCZ 8 mg/kg + DMARD N= 803	Placebo +DMARD N=413	TCZ 8 mg/kg +MTX N=170	Placebo + MTX N=158
Change in PCS [mean (Adjusted mean (SE))]									
10.2 (0.7)	8.4 (0.7)	8.1 (0.6)**	5.6 (0.7)	9.5 (0.8)**	5.0 (1.0)	8.9 (0.4)**	4.1 (0.6)	8.0 (0.9)**	2.2 (1.3)
Change in MCS [mean (Adjusted mean (SE))]									
6.7 (0.9)	5.0 (0.9)	4.2 (0.8)	2.8 (0.9)	7.3 (1.1)**	2.7 (1.3)	5.3 (0.6)**	2.3 (0.7)	4.1 (1.3)	4.1 (1.9)
Change in HAQ-DI [mean (Adjusted mean (SE))]									

-0.70 (0.05)	-0.52 (0.05)	-0.5 (0.04)* *	-0.3 (0.04)	-0.55 (0.06)* *	-0.34 (0.07)	-0.47 (0.03)** *	-0.2 (0.03)	-0.39 (0.05)** *	-0.05 (0.07)
Change in FACIT-Fatigue [mean (Adjusted mean (SE))]									
9.3 (0.8)	7.0 (0.8)	6.4 (0.7)	5.4 (0.8)	8.6 (0.9)***	4.0 (1.0)	8.0 (0.5)***	3.6 (0.7)	8.8 (1.0)*	4.2 (1.6)

TCZ = โทซิลิซูแมบ

* $p < 0.05$, โทซิลิซูแมบ เทียบกับ ยาหลอก + MTX / DMARD

** $p < 0.01$, โทซิลิซูแมบ เทียบกับ ยาหลอก + MTX / DMARD

*** $p < 0.0001$, โทซิลิซูแมบ เทียบกับ ยาหลอก + MTX / DMARD

จากการศึกษาที่สอง ในสัปดาห์ที่ 52 กลุ่มที่ได้รับ TCZ 8 มก./กก. + MTX มีการเปลี่ยนแปลงของค่า PCS, MCS และ FACIT-Fatigue เท่ากับ 10.1***, 5.4 และ 8.4** ตามลำดับ เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกร่วมกับ MTX คือ 5.6, 3.8 และ 5.5 ตามลำดับ รวมทั้งการเปลี่ยนแปลงของ HAQ-DI ในสัปดาห์ที่ 52 ของกลุ่มที่ได้รับ TCZ 8 มก./กก. + MTX คือ (-0.58) เทียบกับ (-0.39) ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกร่วมกับ MTX ในสัปดาห์ที่ 104 ค่าการเปลี่ยนแปลง HAQ-DI โดยเฉลี่ยของกลุ่มที่ได้รับ TCZ 8 มก./กก. + MTX สามารถคงระดับอยู่ที่ (-0.61)

ผลลัพธ์ด้านคุณภาพชีวิต สำหรับการบริหารยาชนิดฉีดเข้าใต้ผิวหนัง

จากการศึกษา SC-I ค่าเฉลี่ยของ HAQ-DI ลดลง 0.6 จากค่าปกติในสัปดาห์ที่ 24 ของทั้งสองกลุ่มที่ได้รับโทซิลิซูแมบชนิดฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (TCZ SC) 162 มก. สัปดาห์ละครั้ง ทุกสัปดาห์ และกลุ่มที่ได้รับโทซิลิซูแมบชนิดหยดเข้าหลอดเลือดดำ (TCZ IV) 8 มก./กก. ทุก 4 สัปดาห์ ผลการศึกษาในสัปดาห์ที่ 24 พบว่าสัดส่วนของผู้ป่วยแสดงผลการรักษาที่ดีขึ้นทางคลินิกต่อ HAQ-DI (เปลี่ยนแปลง ≥ 0.3 units) ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับโทซิลิซูแมบชนิดฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (TCZ SC) สัปดาห์ละครั้ง (65.2%) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับโทซิลิซูแมบชนิดหยดเข้าหลอดเลือดดำ (TCZ IV) ขนาด 8 มก./กก. (67.4%) (weight difference -2.3% (95% CI -8.1, 3.4)) ขอบเขตโรคตาม SF-36 แบ่งเป็นผลทางด้านกายภาพ (PCS, Physical Component Summary) และด้านสุขภาพจิต (MCS, Mental Component Summary) พบว่าคะแนนด้านสุขภาพจิตคล้ายกันทั้งสองกลุ่ม คือ ในสัปดาห์ที่ 24 กลุ่มที่ได้รับโทซิลิซูแมบชนิดฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (TCZ SC) มีค่า mean change 6.22 และ 6.54 ในกลุ่มที่ได้รับโทซิลิซูแมบชนิดหยดเข้าหลอดเลือดดำ (TCZ IV) เช่นเดียวกับคะแนนด้านกายภาพที่คล้ายคลึงกันทั้งสองกลุ่ม คือ ในสัปดาห์ที่ 24 กลุ่มที่ได้รับโทซิลิซูแมบชนิดฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (TCZ SC) มีค่า mean change 9.49 และ 9.56 ในกลุ่มที่ได้รับโทซิลิซูแมบชนิดหยดเข้าหลอดเลือดดำ (TCZ IV)

ผลการประเมินทางห้องปฏิบัติการ

ผลที่ได้จากการรักษาด้วยโทซิลิซูแมบ 8 มก./กก. แบบร่วมกับ DMARD / MTX หรือการรักษาแบบยาเดี่ยว ณ สัปดาห์ที่ 24 ระดับฮีโมโกลบินมีการปรับปรุงที่ดีขึ้นมากอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกร่วมกับ MTX / DMARD ($p < 0.0001$) พบการปรับปรุงที่ดีที่สุดที่สุดในผู้ป่วยที่มีภาวะโลหิตจางเรื้อรังร่วมกับโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์; โดยเฉลี่ยระดับฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้นในสัปดาห์ที่ 2 และคงอยู่ในช่วงปกติตลอดระยะเวลา 24 สัปดาห์

พบการลดลงของระดับเฉลี่ยของสารร่วมปฏิกิริยาระยะต้น CRP ESR และซีรั่มแอมัยลอยด์เอ ซึ่งเกิดขึ้นอย่างรวดเร็วภายหลังการได้รับโทซิลิซูแมบ จากผลต่อสารร่วมปฏิกิริยาระยะต้นการรักษาด้วยโทซิลิซูแมบจึงสัมพันธ์กับการลดลงของจำนวนเกล็ดเลือดแต่ยังอยู่ในช่วงปกติ

โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ระยะเริ่มที่ไม่เคยได้รับ MTX

การศึกษาที่ 6 ซึ่งเป็นการศึกษาในระยะเวลา 2 ปีในผู้ป่วยผู้ใหญ่โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ระยะเริ่มที่ยังมีอาการอยู่ มีความรุนแรงของโรคในระดับปานกลางถึงรุนแรง (เฉลี่ยระยะเวลาที่เป็นโรคน้อยกว่าหรือไม่เกิน 6 เดือน) ที่ไม่เคยได้รับยา MTX จำนวน 1162 ราย การศึกษานี้ประเมินผลด้านประสิทธิผลต่อการบรรเทาอาการและอาการของโรคและอัตราการดำเนินไปของโรคในสัปดาห์ที่ 52 ระหว่างกลุ่มที่ได้รับโทซิลิซูแมบทางหลอดเลือดดำขนาด 4 หรือ 8 มก./น้ำหนักตัวเป็น กก. ทุก 4 สัปดาห์ร่วมกับ MTX เทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาเดี่ยวโทซิลิซูแมบทางหลอดเลือดดำขนาด 8 มก./น้ำหนักตัวเป็น กก. และกลุ่มที่ได้รับ MTX เป็นยาเดี่ยว เป็นเวลา 104 สัปดาห์ จุดยุติปฐมภูมิคือสัดส่วนของผู้ป่วยที่โรคสงบ (DAS28 ต่ำกว่า 2.6) ในสัปดาห์ที่ 24 ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับโทซิลิซูแมบขนาด 8 มก./กก.ร่วมกับ MTX และกลุ่มที่ได้รับยาเดี่ยวโทซิลิซูแมบ มีสัดส่วนผู้ป่วยที่โรคสงบ (จุดยุติปฐมภูมิ) สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาเดี่ยว MTX นอกจากนี้ผลจากกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับโทซิลิซูแมบขนาด 8 มก./กก.ร่วมกับ MTX ยังแสดงความแตกต่างของผลในจุดยุติทุติยภูมิอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับโทซิลิซูแมบ 8 มก./กก. ร่วมกับ MTX ให้ผลการศึกษาที่จุดยุติทุติยภูมิ รวมทั้งการตอบสนองทางภาพฉายรังสีดีกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาเดี่ยว MTX ทั้งนี้ในการศึกษานี้ซึ่งวัดค่า ACR/EULAR remission (Boolean และ Index) เป็นจุดยุติเบื้องต้น พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับโทซิลิซูแมบให้ผลการตอบสนองที่ดีกว่าเช่นเดียวกัน ดังตารางที่ 7

ตารางที่ 7 แสดงประสิทธิผลของการศึกษาที่ 6 (WA19926) โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ระยะเริ่มที่ไม่เคยได้รับ MTX

	TCZ 8 mg/kg + MTX N=290	TCZ 8 mg/kg + placebo N=292	Placebo + MTX N=287
จุดยุติปฐมภูมิ			
DAS28 Remission			
สัปดาห์ที่ 24 n (%)	130 (44.8)***	113 (38.7)***	43 (15.0)
จุดยุติทุติยภูมิ			
DAS 28 remission			
สัปดาห์ที่ 52 (%)	n 142 (49.0)***	115 (39.4)	56 (19.5)
ACR			
สัปดาห์ที่ 24 n (%)	ACR20, 216 (74.5)*	205 (70.2)	187 (65.2)
	ACR50, n (%) 165 (56.9)**	139 (47.6)	124 (43.2)
	ACR70, n (%) 112 (38.6)**	88 (30.1)	73 (25.4)
สัปดาห์ที่ 52 n (%)	ACR20, 195 (67.2)*	184 (63.0)	164 (57.1)
	ACR50, n (%) 162 (55.9)**	144 (49.3)	117 (40.8)
	ACR70, n (%) 125 (43.1)**	105 (36.0)	83 (28.9)
HAQ-DI (adjusted mean change from baseline)			
สัปดาห์ที่ 52	-0.81*	-0.67	-0.64
	TCZ 8 mg/kg + MTX N=290	TCZ 8 mg/kg + placebo N=292	Placebo + MTX N=287
การเปลี่ยนแปลงทางภาพฉายรังสี			
สัปดาห์ที่ 52 mTSS	0.08***	0.26	1.14
Erosion Score	0.05**	0.15	0.63
JSN	0.03	0.11	0.51
Radiographic Non-Progression n (%) (change from baseline in mTSS of ≤0)	226 (83)‡	226 (82)‡	194 (73)
จุดยุติเบื้องต้น			
สัปดาห์ที่ 24:			
ACR/EULAR Boolean Remission, n (%)	47 (18.4) ‡	38 (14.2)	25 (10.0)
ACR/EULAR Index Remission, n (%)	73 (28.5) ‡	60 (22.6)	41 (16.4)
สัปดาห์ที่ 52:			
ACR/EULAR Boolean Remission, n (%)	59 (25.7) ‡	43 (18.7)	34 (15.5)
ACR/EULAR Index Remission, n (%)	83 (36.1) ‡	69 (30.0)	49 (22.4)

ประสิทธิภาพเปรียบเทียบกับกลุ่ม Placebo + MTX. ***p≤0.0001; **p<0.001; *p<0.05; ‡p-value < 0.05
เปรียบเทียบกับกลุ่ม Placebo + MTX ทั้งนี้ค่าดังกล่าวเป็นจุดยุติเบื้องต้น (ยังไม่ผ่านการทดสอบทางสถิติให้
ครบถ้วน)

การใช้โทซิลิซูแมบเป็นยาเดี่ยวเทียบกับอะดาลิซูแมบ

การศึกษา WA19924 ในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ทนยา MTX ไม่ได้ หรือไม่ควรถูกได้รับ MTX รวมทั้งไม่ตอบสนองต่อยาจำนวน 326 ราย เป็นเวลา 24 สัปดาห์ โดยแบ่งเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ได้รับยาโทซิลิซูแมบ 8 มก./กก. หยดเข้าทางหลอดเลือดดำ ทุก 4 สัปดาห์ กลุ่มที่ได้รับยาหลอก ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ทุก 2 สัปดาห์ และกลุ่มที่ได้รับยาอะดาลิซูแมบ ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (40 มก.) ทุก 2 สัปดาห์ ร่วมกับยาหลอก หยดเข้าทางหลอดเลือดดำ ทุก 4 สัปดาห์ เมื่อเปรียบเทียบผลการรักษาตั้งแต่เริ่มต้นจนกระทั่งสัปดาห์ที่ 24 พบว่าโทซิลิซูแมบให้ผลในการควบคุมการดำเนินไปของโรคเหนือกว่าอะดาลิซูแมบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งจุดยุติปฐมภูมิ (DAS28) และจุดยุติทุติยภูมิทั้งหมด ดังตารางที่ 8

ตารางที่ 8 แสดงประสิทธิผลจากการศึกษา WA19924

	ADA + Placebo (IV) N = 162	TCZ + Placebo (SC) N = 163	p-value ^(a)
Primary Endpoint - Mean Change from baseline at Week 24			
DAS28 (adjusted mean)	-1.8	-3.3	
Difference in adjusted mean (95% CI)	-1.5 (-1.8, -1.1)		<0.0001
Secondary Endpoints - Percentage of Responders at Week 24^(b)			
DAS28 < 2.6, n (%)	18 (10.5)	65 (39.9)	<0.0001
DAS28 ≤ 3.2, n (%)	32 (19.8)	84 (51.5)	<0.0001
ACR20 response, n (%)	80 (49.4)	106 (65.0)	0.0038
ACR50 response, n (%)	45 (27.8)	77 (47.2)	0.0002
ACR70 response, n (%)	29 (17.9)	53 (32.5)	0.0023

^ap value is adjusted for region and duration of RA for all endpoints and additionally baseline value for all continuous endpoints.

^b Non-responder Imputation used for missing data. Multiplicity controlled using Bonferroni-Holm Procedure

ผลลัพธ์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด

การศึกษา WA25204 ซึ่งเป็นการศึกษาความไม่ด้อยกว่า (non-inferiority) ของผลลัพธ์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด มีผู้ร่วมโครงการจากหลายหน่วยวิจัย ทำการศึกษาแบบคู่ขนานที่มี 2 กลุ่ม โดยทำการทดลองแบบสุ่ม และเปิดเผยชื่อยา (ปกปิดเฉพาะผู้สนับสนุนการศึกษา) ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในระดับความรุนแรงปานกลางถึงมาก การศึกษาความปลอดภัยต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดนี้ถูกออกแบบมาเพื่อแยกความเสี่ยงต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดที่มากกว่าปกติขึ้นปานกลาง (moderate increase) ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยโทซิลิซูแมบเปรียบเทียบกับได้รับการรักษามาตรฐานด้วยยาที่ยับยั้งทีเอ็นเอฟ (อีทานอร์เซพต์ [ETA])

การศึกษาประกอบไปด้วยผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีผล seropositive จำนวน 3,080 ราย ซึ่งมีอาการของโรคอยู่และไม่ตอบสนองอย่างเพียงพอต่อยาในกลุ่ม non-biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs โดยเป็นผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไปและมีปัจจัยเสี่ยงโรคหัวใจและหลอดเลือดอย่างน้อย 1 ปัจจัยที่นอกเหนือจากการเป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ผู้ป่วยถูกสุ่มเลือกแบบ 1:1 เพื่อให้ได้รับโทซิลิซูแมบแบบหยดเข้าหลอดเลือดดำ

ขนาด 8 มก./กก. ทุก 4 สัปดาห์ หรือได้รับอีทานอร์เซพต์แบบฉีดใต้ผิวหนังขนาด 50 มก. ทุก 1 สัปดาห์ และ ถูกติดตามเฉลี่ย 3.2 ปี จุดยุติปฐมภูมิ (primary endpoint) คือ การเปรียบเทียบเวลาที่เริ่มเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทางหัวใจและหลอดเลือดใด ๆ ที่รุนแรง (major adverse CV events หรือ MACE) ซึ่งประกอบไปด้วย การเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดที่ไม่ถึงแก่ชีวิต (non-fatal myocardial infarction), โรคหลอดเลือดสมองที่ไม่ถึงแก่ชีวิต (non-fatal stroke) หรือ การเสียชีวิตด้วยสาเหตุจากโรคหัวใจและหลอดเลือด (CV death) กับ การวิเคราะห์แบบ intent-to-treat สุดท้าย โดยขึ้นกับจำนวนเหตุการณ์ที่ได้รับการยืนยันว่าเป็นเหตุการณ์ทางหัวใจ และหลอดเลือดจำนวน 161 เหตุการณ์ซึ่งได้รับการทบทวนโดยคณะกรรมการพิจารณาอิสระที่ถูกปกปิด

ความไม่ด้อยกว่ากันในเรื่องความเสี่ยงต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดของโทซิลิซูแมบต่ออีทานอร์เซพต์นั้นถูก กำหนดโดย การแยกเอาความเสี่ยงของการเกิด MACE ที่เพิ่มมากกว่า 80% ออกไป ซึ่งพบว่า ณ จุดยุติปฐมภูมิ นั้น ความเสี่ยงของการเกิด MACE ที่เพิ่มมากกว่า 43% ได้ถูกแยกออกไป (อัตราส่วนความเสี่ยงอันตราย หรือ hazard ratio [HR] เมื่อเปรียบเทียบโทซิลิซูแมบ กับ อีทานอร์เซพต์ มีค่า = 1.05; 95% CI = 0.77, 1.43)

โรคหลอดเลือดขมับอักเสบ [Giant Cell Arteritis (GCA)]

การศึกษา WA28119 เป็นการศึกษาความเหนือกว่า (superiority study) ระยะที่สามแบบสุ่มที่ใช้ศูนย์วิจัยหลาย แห่ง แบบปกปิดทั้งสองฝ่าย (double blind) โดยมียาหลอกเป็นกลุ่มควบคุม เพื่อศึกษาถึงประสิทธิผลและความปลอดภัยของโทซิลิซูแมบในผู้ป่วยที่เป็นโรคหลอดเลือดขมับอักเสบ (GCA)

ผู้ป่วยรายใหม่หรือผู้ป่วยที่กลับเป็นโรค GCA จำนวน 251 ราย ได้ถูกคัดเลือกและให้การรักษาอย่างใดอย่าง หนึ่งจาก 4 ชนิดการรักษา การศึกษาประกอบไปด้วยช่วงปกปิดการรักษาเป็นเวลา 52 สัปดาห์ (ส่วนที่ 1) ตาม ด้วยช่วงเปิดเผยการรักษาอีก 104 สัปดาห์ (ส่วนที่ 2) วัตถุประสงค์ของส่วนที่ 2 คือเพื่อบอกถึงความปลอดภัย ระยะยาวและประสิทธิภาพที่ยังคงอยู่ภายหลังจากการได้รับการรักษาด้วยโทซิลิซูแมบ 52 สัปดาห์ , เพื่อค้นหา อัตราของการกลับเป็นซ้ำและความจำเป็นสำหรับการรักษาด้วยโทซิลิซูแมบหลัง 52 สัปดาห์, เพื่อให้เข้าใจถึงฤทธิ์ ในการลดสเตียรอยด์ (steroid-sparing effect) ที่เกิดขึ้นในระยะยาว ของยาโทซิลิซูแมบได้

ได้ทำการเปรียบเทียบการให้โทซิลิซูแมบแบบฉีดเข้าใต้ผิวหนังจำนวน 2 ขนาดยา (162 มก, ทุกสัปดาห์ และ 162 มก. สัปดาห์เว้นสัปดาห์) กับกลุ่มควบคุมยาหลอก 2 กลุ่มที่แตกต่างกันแบบสุ่มในสัดส่วน 2:1:1:1

ผู้ป่วยทุกรายได้รับการรักษาด้วยยากลุ่มโคคอร์ติคอยด์ (prednisone) เป็นพื้นฐาน กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยโทซิลิซูแมบแต่ละกลุ่มและกลุ่มยาหลอก 1 กลุ่มจะถูกจัดให้ได้รับสูตรยาแบบค่อย ๆ ลดขนาดยา prednisone (prednisone-taper) อย่างจำเพาะมาก่อน นาน 26 สัปดาห์ ในขณะที่กลุ่มยาหลอกกลุ่มที่ 2 จะได้รับสูตรยา prednisone-taper อย่างจำเพาะมาก่อน นาน 52 สัปดาห์ซึ่งถูกออกแบบให้ศึกษานานขึ้นตามวิธีปฏิบัติ มาตรฐาน

จุดยุติปฐมภูมิถูกประเมินค่าโดยใช้สัดส่วนของ จำนวนผู้ป่วยที่อาการสงบโดยปราศจากสเตียรอยด์ (steroid-free sustained remission) ณ สัปดาห์ที่ 52 ในกลุ่มที่ได้รับโทซิลิซูแมบร่วมกับการให้ prednisone taper นาน 26 สัปดาห์ เปรียบเทียบกับกลุ่มยาหลอกที่ได้รับ prednisone taper นาน 26 สัปดาห์ (ตารางที่ 9)

จุดยุติทุติยภูมินั้นขึ้นกับสัดส่วนของจำนวนผู้ป่วยที่อาการสงบโดยปราศจากสเตียรอยด์ (steroid-free sustained remission) ณ สัปดาห์ที่ 52 เปรียบเทียบกลุ่มที่ได้รับยาโทซิลิซูแมบร่วมกับ prednisone taper นาน 26 สัปดาห์กับ กลุ่มยาหลอกที่ได้รับ prednisone taper นาน 52 สัปดาห์ (ตารางที่ 9)

ผลของการรักษาเหนือกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ถูกพบในกลุ่มที่ได้รับโทซิลิซูแมบมากกว่ากลุ่มยาหลอก ในเรื่องอาการสงบโดยปราศจากสเตียรอยด์ (steroid-free sustained remission) ณ สัปดาห์ที่ 52 ในกลุ่มที่ได้รับโทซิลิซูแมบร่วมกับ prednisone taper นาน 26 สัปดาห์ เทียบกับกลุ่มยาหลอกที่ได้รับ prednisone taper รวมด้วยนาน 26 สัปดาห์ และ กลุ่มยาหลอก ที่ได้รับ prednisone taper รวมด้วยนาน 52 สัปดาห์ ร้อยละของผู้ป่วยที่อาการสงบโดยปราศจากสเตียรอยด์ (steroid-free sustained remission) ณ สัปดาห์ที่ 52 แสดงไว้ในตารางที่ 9 ด้านล่างนี้

จุดยุติทุติยภูมิ

จากการประเมินระยะเวลาที่ทำให้เกิดอาการโรคหลอดเลือดอักเสบกำเริบครั้งแรก (time to first GCA flare) พบว่ามีความเสี่ยงในการกำเริบของโรคต่ำสำหรับกลุ่มที่ได้รับโทซิลิซูแมบแบบฉีดใต้ผิวหนังสัปดาห์ละครั้งทุกสัปดาห์เปรียบเทียบกับกลุ่มยาหลอกที่ได้รับ prednisone taper รวมด้วย 26 สัปดาห์ และกลุ่มยาหลอกที่ได้รับ prednisone taper รวมด้วย 52 สัปดาห์ และสำหรับกลุ่มที่ได้รับโทซิลิซูแมบแบบฉีดใต้ผิวหนังสัปดาห์เว้นสัปดาห์เปรียบเทียบกับกลุ่มยาหลอกที่ได้รับ prednisone taper รวมด้วย 26 สัปดาห์ (เมื่อเปรียบเทียบที่ระดับนัยสำคัญเท่ากับ 0.01) ขนาดการให้โทซิลิซูแมบแบบฉีดใต้ผิวหนังสัปดาห์ละครั้งทุกสัปดาห์ยังแสดงให้เห็นถึงการลดความเสี่ยงการกำเริบได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอกที่ได้รับ prednisone รวมด้วยนาน 26 สัปดาห์ในผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาวิจัยด้วยอาการโรค GCA ที่กลับเป็นซ้ำ (relapsing GCA) รวมถึงผู้ป่วยรายใหม่ (new-onset disease) (ตารางที่ 9)

ขนาดยาเกลือโคคอร์ติโคสเตียรอยด์สะสม

ขนาดยา prednisone สะสม (cumulative prednisone dose) ณ สัปดาห์ที่ 52 นั้นมีขนาดต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่ให้โทซิลิซูแมบทั้งสองกลุ่มเมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอกทั้งสองกลุ่ม (ดูตารางที่ 9) ในการวิเคราะห์แยกของผู้ป่วยที่ได้รับการเลี้ยงให้ prednisone เพื่อรักษา GCA กำเริบในระหว่าง 52 สัปดาห์แรก พบว่าขนาดยา prednisone สะสมมีค่าแปรปรวนอย่างมาก ค่าขนาดยามัธยฐานสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการเลี้ยงให้ prednisone ในกลุ่มที่ได้รับโทซิลิซูแมบแบบสัปดาห์ละครั้งและแบบสัปดาห์เว้นสัปดาห์ได้แก่ 3129.75 มก, และ 3847 มก, ตามลำดับ ซึ่งทั้งสองกลุ่มมีค่าต่ำกว่ากลุ่มยาหลอกที่ได้รับ prednisone taper รวมด้วยนาน 26 สัปดาห์และกลุ่มยาหลอกที่ได้รับ prednisone taper รวมด้วยนาน 52 สัปดาห์ ซึ่งมีค่า 4023.5 มก, และ 5389.5 มก, ตามลำดับ

ตารางที่ 9 แสดงประสิทธิผลจากการศึกษา WA28119

	PBO + 26 weeks prednisone taper N=50	PBO + 52 weeks prednisone taper N=51	TCZ 162mg SC QW + 26 weeks prednisone taper N=100	TCZ 162 mg SC Q2W + 26 weeks prednisone taper N=49
จุดยุติปฐมภูมิ				
Sustained remission (TCZ groups vs PBO+26)				
Responders at Week 52, n (%)	7 (14%)	9 (17.6%)	56 (56%)	26 (53.1%)
Unadjusted difference in proportions (99.5% CI)	N/A	N/A	42%* (18.00, 66.00)	39.06%* (12.46, 65.66)

จุดยุติทุติยภูมิหลัก				
Sustained remission (TCZ groups vs PBO+52)				
Responders at Week 52, n (%)	7 (14%)	9 (17.6%)	56 (56%)	26 (53.1%)
Unadjusted difference in proportions (99.5% CI)	N/A	N/A	38.35%* (17.89 , 58.81)	35.41%** (10.41 , 60.41)
จุดยุติทุติยภูมิอื่น ๆ				
Time to first GCA flare ¹ (TCZ groups vs PBO+26)	N/A	N/A	0.23* (0.11, 0.46)	0.28** (0.12, 0.66)
HR (99% CI)	N/A	N/A		
Time to first GCA flare ¹ (TCZ groups vs PBO+52)	N/A	N/A	0.39** (0.18, 0.82)	0.48 (0.20, 1.16)
HR (99% CI)	N/A	N/A		
Time to first GCA flare ¹ (Relapsing patients; TCZ groups vs PBO +26) HR (99% CI)	N/A	N/A	0.23*** (0.09,0.61)	0.42 (0.14, 1.28)
Time to first GCA flare ¹ (Relapsing patients; TCZ groups vs PBO + 52) HR (99% CI)	N/A	N/A	0.36 (0.13, 1.00)	0.67 (0.21,2.10)
Time to first GCA flare ¹ (New-onset patients; TCZ groups vs PBO +26) HR (99% CI)	N/A	N/A	0.25*** (0.09, 0.70)	0.20*** (0.05, 0.76)
Time to first GCA flare ¹ (New-onset patients; TCZ groups vs PBO + 52) HR (99% CI)			0.44 (0.14, 1.32)	0.35 (0.09, 1.42)
Cumulative glucocorticoid dose (mg)				
median at Week 52 (TCZ groups vs PBO+26 ²)	3296.00	N/A	1862.00*	1862.00**
median at Week 52 (TCZ groups vs PBO +52 ²)	N/A	3817.50	1862.00*	1862.00*
จุดยุติเบื้องต้น				
Annualized relapse rate, Week 52 [§]	1.74	1.30	0.41	0.67
Mean (SD)	(2.18)	(1.84)	(0.78)	(1.10)

* p<0.0001

** p<0.005 (threshold for significance for primary and key secondary tests of superiority)

***Descriptive p value <0.005

¹ analysis of the time (in days) between clinical remission and first disease flare

² p-values are determined using a Van Elteren analysis for non-parametric data

[§] statistical analyses has not been performed การวิเคราะห์สถิติไม่ได้แสดงไว้

N/A= Not applicable ไม่มีข้อมูล

HR = Hazard Ratio; CI = Confidence Interval

TCZ: Tocilizumab โทซิลิซูแมบ

PBO: Placebo ยาหลอก

QW: every week dose ขนาดยาให้สัปดาห์ละครั้ง

Q2W: every other week dose ขนาดยาให้สัปดาห์เว้นสัปดาห์

ผลด้านคุณภาพชีวิต

ในการศึกษา WA28119 ผลจากแบบสอบถาม SF-36 ได้ถูกแบ่งออกเป็นคะแนนรวมด้านร่างกายและคะแนนรวมด้านจิตใจ [Physical component summary scores (PCS) และ Mental component summary scores (MCS) ตามลำดับ] โดยคะแนนเฉลี่ย PCS ที่เปลี่ยนแปลงจากจุดตั้งต้น (baseline) จนถึงสัปดาห์ที่ 52 ในกลุ่มที่ได้รับโทซิลิซูแมบสัปดาห์ละครั้งทุกสัปดาห์และได้รับสัปดาห์เว้นสัปดาห์มีค่าสูงกว่า (แสดงถึงการดีขึ้นมากกว่า) [4.10, 2.76 ตามลำดับ] ในกลุ่มยาหลอก (PBO) ทั้งสองกลุ่ม [PBO ร่วมกับ prednisone 26 สัปดาห์ มีค่า -0.28, PBO ร่วมกับ prednisone 52 สัปดาห์มีค่า -1.49] ถึงแม้ว่าจะมีเพียงการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ให้โทซิลิซูแมบสัปดาห์ละครั้งรวมกับการให้ prednisone taper ร่วมด้วย 26 สัปดาห์ กับ กลุ่มยาหลอกที่ให้ prednisone taper ร่วมด้วย 52 สัปดาห์ (5.59, 99% CI: 0.86 10.32) เท่านั้น ที่พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.0024$) สำหรับคะแนน MCS นั้น คะแนนเฉลี่ยที่เปลี่ยนแปลงจากจุดตั้งต้น จนถึงสัปดาห์ที่ 52 สำหรับทั้งกลุ่มที่ได้รับโทซิลิซูแมบสัปดาห์ละครั้งทุกสัปดาห์และได้รับสัปดาห์เว้นสัปดาห์ [7.28, 6.12, ตามลำดับ] พบว่ามีค่าสูงกว่ากลุ่มยาหลอกที่ให้ prednisone taper ร่วมด้วย 52 สัปดาห์ [2.84] (ถึงแม้ว่าความแตกต่างนี้จะไม่ได้มีนัยสำคัญทางสถิติ [$p=0.0252$ สำหรับการให้ยาสัปดาห์ละครั้ง, $p=0.1468$ สำหรับการให้ยาสัปดาห์เว้นสัปดาห์]) และมีค่าใกล้เคียงกับกลุ่มยาหลอกที่ให้ prednisone taper ร่วมด้วย 26 สัปดาห์ [6.67]

Patient's Global Assessment of disease activity ได้ถูกนำมาใช้ประเมินค่า 0-100mm Visual Analogue Scale (VAS) ค่าเฉลี่ย Patient's global VAS ที่เปลี่ยนแปลงจากจุดตั้งต้น ณ สัปดาห์ที่ 52 ในกลุ่มที่ได้รับโทซิลิซูแมบแบบสัปดาห์ละครั้งและแบบสัปดาห์เว้นสัปดาห์นั้นมีค่าต่ำกว่า (แสดงถึงการดีขึ้นมากกว่า) [-19.0, -25.3, ตามลำดับ] ในกลุ่มยาหลอก (PBO) ทั้งสองกลุ่ม [PBO ร่วมกับ prednisone 26 สัปดาห์ มีค่า -3.4, PBO ร่วมกับ prednisone 52 สัปดาห์มีค่า -7.2] ถึงแม้จะมีเพียงกลุ่มที่ได้รับโทซิลิซูแมบแบบสัปดาห์เว้นสัปดาห์รวมกับการให้ prednisone taper นาน 26 สัปดาห์ จะแสดงผลความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มยาหลอก [PBO ร่วมกับ prednisone taper นาน 26 สัปดาห์ มีค่า $p=0.0059$, PBO ร่วมกับ prednisone taper นาน 52 สัปดาห์มีค่า $p=0.0081$]

คะแนน FACIT-Fatigue ที่เปลี่ยนแปลงจากจุดตั้งต้นจนถึงสัปดาห์ที่ 52 ได้ถูกคำนวณสำหรับทุกกลุ่ม ค่าคะแนนเฉลี่ย[SD] ที่เปลี่ยนแปลงได้แก่ กลุ่มที่ได้รับโทซิลิซูแมบสัปดาห์ละครั้งร่วมกับ prednisone taper นาน 26 สัปดาห์ เท่ากับ 5.61[10.115], กลุ่มที่ได้รับโทซิลิซูแมบสัปดาห์เว้นสัปดาห์ร่วมกับ prednisone taper นาน 26 สัปดาห์ เท่ากับ 1.81[8.836], PBO ร่วมกับ prednisone taper นาน 26 สัปดาห์ เท่ากับ 0.26 [10.702], และ PBO ร่วมกับ prednisone taper นาน 52 สัปดาห์มีค่า -1.63 [6.753]

คะแนน EQ5D ที่เปลี่ยนแปลงจากจุดตั้งต้นจนถึงสัปดาห์ที่ 52 มีดังนี้ กลุ่มที่ได้รับโทซิลิซูแมบสัปดาห์ละครั้งร่วมกับ prednisone taper นาน 26 สัปดาห์ เท่ากับ 0.10[0.198], กลุ่มที่ได้รับโทซิลิซูแมบสัปดาห์เว้นสัปดาห์ร่วมกับ prednisone taper นาน 26 สัปดาห์ เท่ากับ 0.05[0.215], PBO ร่วมกับ prednisone taper นาน 26 สัปดาห์ เท่ากับ 0.07 [0.293], และ PBO ร่วมกับ prednisone taper นาน 52 สัปดาห์มีค่า -0.02 [0.159] การได้คะแนน FACIT-Fatigue และ EQ5D ที่สูงขึ้นเป็นสัญญาณที่แสดงถึงการพัฒนาที่ดีขึ้น

โรคข้ออักเสบเรื้อรังในเด็กชนิด Polyarticular (pJIA)

มีการศึกษาประสิทธิผลของยาโทซิลิซูแมบชนิดหยดเข้าหลอดเลือดดำในการรักษาโรคข้ออักเสบเรื้อรังในเด็กชนิด Polyarticular (pJIA) โดยแบ่งการศึกษาเป็น 3 ระยะรวมการศึกษาแบบเปิด ระยะที่ 1 ให้การรักษาด้วยโทซิลิซูแมบเป็นเวลา 16 สัปดาห์ ($n=188$) ตามด้วยระยะที่ 2 ซึ่งเป็นการศึกษาแบบสุ่มที่ทั้งผู้ป่วยและผู้รักษาไม่ทราบชนิดการรักษา โดยมียาหลอกเป็นกลุ่มควบคุม ให้การรักษาเป็นเวลา 24 สัปดาห์ (withdrawal period) (ITT,

n=163) ตามด้วยระยะที่ 3 เป็นการศึกษาแบบเปิด เป็นเวลา 64 สัปดาห์ ผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัว ≥ 30 กก. ได้รับโทซิลิซูแมบขนาดยา 8 มก./กก. สัปดาห์ ผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัว < 30 กก. ได้รับการสุ่ม 1:1 เพื่อที่จะได้รับโทซิลิซูแมบขนาดยา 8 มก./กก. หรือ 10 มก./กก. ให้ทางหลอดเลือดดำทุก 4 สัปดาห์ สัปดาห์ ผู้ป่วยที่ผ่านระยะที่ 1 ของการศึกษาและมีการตอบสนองต่อ JIA ACR30 ที่เวลา 16 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับ baseline จะเข้าสู่ช่วง withdrawal period (ระยะที่ 2) ของการศึกษา ในระยะที่ 2 ผู้ป่วยได้รับการสุ่มให้ได้รับโทซิลิซูแมบ (ขนาดยาเดียวกับที่ได้รับในระยะที่ 1) หรือยาหลอกในอัตราส่วน 1:1 ซึ่งจำแนกโดยประวัติการใช้ยา ร่วมกับ methotrexate และ corticosteroid ผู้ป่วยแต่ละรายจะได้รับการรักษาอย่างต่อเนื่องในระยะที่ 2 ของการศึกษาจนถึงสัปดาห์ที่ 40 หรือจนกว่าผู้ป่วยจะมีการตอบสนองต่อ JIA ACR30 flare criteria (เทียบกับสัปดาห์ที่ 16) และได้รับการรับรองว่าไม่ต้องได้รับการรักษาแล้ว

จุดยุติปฐมภูมิคือ สัดส่วนของผู้ป่วยที่พบ JIA ACR30 flare ณ สัปดาห์ที่ 40 เทียบกับสัปดาห์ที่ 16 พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาหลอกเกิดโรคกำเริบ 48% (48.1%, 39/81) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยโทซิลิซูแมบคือ 25.6% (21/82) โดยสัดส่วนนี้มีค่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.0024$) ผลสรุปของการศึกษาระยะที่ 1 ผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อ JIA ACR 30/50/70/90 เป็น 89.4%, 83.0%, 62.2% และ 26.1% ตามลำดับ

ในระหว่างช่วง withdrawal phase (ระยะที่ 2) เปอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่มีการตอบสนองต่อ JIA ACR 30, 50 และ 70 ณ สัปดาห์ที่ 40 เมื่อเทียบกับ baseline ได้แสดงไว้ในตารางต่อไปนี้

ตารางที่ 10 อัตราการตอบสนองต่อ JIA ACR ณ สัปดาห์ที่ 40 เมื่อเทียบกับ baseline (เปอร์เซ็นต์ของผู้ป่วย)

อัตราการตอบสนอง	โทซิลิซูแมบ (TCZ) N = 82	ยาหลอก (Placebo) N = 81
JIA ACR 30	74.4% [†]	54.3% [†]
JIA ACR 50	73.2% [†]	51.9% [†]
JIA ACR 70	64.6% [†]	42.0% [†]

[†] $p<0.01$, โทซิลิซูแมบ เทียบกับ ยาหลอก

การศึกษา WA28117 ซึ่งเป็นการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์-เภสัชพลศาสตร์ (PK-PD) และความปลอดภัย โดยเป็นการศึกษาจากหลายหน่วยวิจัย แบบเปิดเผยการรักษา เป็นเวลา 52 สัปดาห์ ทำการศึกษาในผู้ป่วยเด็กที่เป็น pJIA มีอายุระหว่าง 1-17 ปี เพื่อหาขนาดยาโทซิลิซูแมบ (TCZ) แบบฉีดใต้ผิวหนังที่เหมาะสมที่จะสามารถให้ค่า PK/PD และข้อมูลความปลอดภัยได้เทียบเคียงกับการให้ยาแบบหยดเข้าหลอดเลือดดำ

ผู้ป่วยที่ได้เข้าร่วมการศึกษาจะได้รับขนาดยาโทซิลิซูแมบตามน้ำหนักตัว โดยที่ผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัว ≥ 30 กก. (n=25) จะได้รับยาโทซิลิซูแมบในขนาด 162 มก. ทุก 2 สัปดาห์ (Q2W) และ ผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 30 กก. (n=27) จะได้รับยาโทซิลิซูแมบในขนาด 162 มก. ทุก 3 สัปดาห์ (Q3W) เป็นระยะเวลา 52 สัปดาห์ ในจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 52 รายนั้น มีผู้ป่วย 37 ราย (71%) ที่ไม่เคยได้รับโทซิลิซูแมบมาก่อน และอีก 15 ราย (29%) เคยได้รับโทซิลิซูแมบแบบหยดเข้าหลอดเลือดดำมาก่อนและเปลี่ยนมาเป็นโทซิลิซูแมบแบบฉีดใต้ผิวหนัง ณ จุดเริ่มต้น

การให้โทซิลิซูแมบแบบฉีดใต้ผิวหนังในขนาด 162 มก. ทุก 3 สัปดาห์สำหรับผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 30 กก. และในขนาด 162 มก. ทุก 2 สัปดาห์สำหรับผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัว ≥ 30 กก. ตามลำดับ สามารถให้ PK exposure

และ PD response ที่สนับสนุนผลลัพธ์ด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยได้เหมือนกับการให้โทซิลิซูแมบแบบหยดเข้าหลอดเลือดดำซึ่งได้รับการรับรองให้ใช้สำหรับผู้ป่วย pJIA

ผลทางด้านประสิทธิภาพเบื้องต้น ได้แสดงให้เห็นว่า โทซิลิซูแมบแบบฉีดใต้ผิวหนังทำให้ค่ามัธยฐานคะแนน Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS)-71 ดีขึ้นสำหรับผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับโทซิลิซูแมบมาก่อน และช่วยรักษาค่ามัธยฐานคะแนน JADAS-71 ให้คงที่ สำหรับผู้ป่วยที่เปลี่ยนการรักษาจากการได้รับโทซิลิซูแมบแบบหยดเข้าหลอดเลือดดำมาเป็นฉีดใต้ผิวหนังตลอดช่วงเวลาการรักษาทั้งหมดทั้งในกลุ่มผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มตามน้ำหนักตัว (น้อยกว่า 30 กก. และ \geq 30 กก.)

โรคข้ออักเสบเรื้อรังในเด็กชนิด Systemic (sJIA)

จากการศึกษาแบบสุ่มเป็นเวลา 12 สัปดาห์โดยทั้งผู้ป่วยและผู้รักษาไม่ทราบชนิดการรักษาแบบเปรียบเทียบสองกลุ่มได้มีการประเมินประสิทธิผลของโทซิลิซูแมบชนิดหยดเข้าหลอดเลือดดำในการรักษาโรคข้ออักเสบเรื้อรังในเด็กชนิด Systemic (sJIA) ซึ่งมีอาการ โดยผู้ป่วย (เคยได้รับ หรือ ไม่ได้รับ MTX) ถูกสุ่มเพื่อรับการรักษานึ่งในสองกลุ่มการรักษา (โทซิลิซูแมบ TCZ : ยาหลอก = 2 : 1) ผู้ป่วย 75 รายได้รับโทซิลิซูแมบหยดเข้าหลอดเลือดทุกสองสัปดาห์ด้วยขนาดยา 8 มก./กก. สำหรับผู้ป่วยน้ำหนัก \geq 30 กก. หรือ 12 มก./กก. สำหรับผู้ป่วยน้ำหนักน้อยกว่า 30 กก. ขณะที่ผู้ป่วย 37 รายได้รับการหยดยาหลอกเข้าหลอดเลือดทุกสองสัปดาห์ หากผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อ JIA ACR70 ควรค่อยๆ ลดขนาดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ลงตั้งตั้งแต่สัปดาห์ที่หก ในระยะเปิดฉลากที่ต่อเวลาออกไปภายหลังสัปดาห์ที่ 12 หรือตั้งแต่หยุดการรักษาอันเนื่องมาจากสภาวะของโรคแย่งผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยขนาดยาที่เหมาะสมตามน้ำหนักร่างกาย

จุดยุติปฐมภูมิ คือ สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีคะแนน JIA ACR ดีขึ้นอย่างน้อย 30% (การตอบสนองต่อ JIA ACR30) ในสัปดาห์ที่ 12 รวมทั้งปราศจากอาการไข้ (ไม่พบการบันทึกค่าอุณหภูมิร่างกาย \geq 37.5 องศาเซลเซียส ในรอบ 7 วันก่อนหน้านั้น) พบว่า 85% (64/75) ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยโทซิลิซูแมบ และ 24.3% (9/37) ของผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกถึงจุดยุตินี้ จะเห็นได้ว่ามีสัดส่วนที่แตกต่างกันมากอย่างชัดเจน ($p < 0.0001$)

เปอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่มีการตอบสนองต่อ JIA ACR 30, 50, 70 และ 90 ได้แสดงไว้ในตารางต่อไปนี้ ซึ่งพบว่ายังคงมีการตอบสนองในระยะเปิดฉลากที่ต่อเวลาออกไป

ตารางที่ 11 อัตราการตอบสนองต่อ JIA ACR ณ สัปดาห์ที่ 12 (เปอร์เซ็นต์ของผู้ป่วย)

อัตราการตอบสนอง	โทซิลิซูแมบ (TCZ) N = 75	ยาหลอก (Placebo) N = 37
ACR 30	90.7%*	24.3%
ACR 50	85.3%*	10.8%
ACR 70	70.7%*	8.1%
ACR 90	37.3%*	5.4%

* $p < 0.0001$, โทซิลิซูแมบ เทียบกับ ยาหลอก

ระบบร่างกาย

พบว่า 85% ของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยโทซิลิซูแมบที่มีอาการไข้จากโรคข้ออักเสบเรื้อรังในเด็กชนิด Systemic ในช่วงเริ่มต้นไม่พบอาการไข้ในสัปดาห์ที่ 12 (ไม่พบการบันทึกค่าอุณหภูมิร่างกาย \geq 37.5 องศา

เซลเซียส ในรอบ 14 วันก่อนหน้านี) และ 64% ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยโทซิลิซูแมบที่มีผื่นจากโรค sJIA ในช่วงเริ่มต้นไม่พบการมีผื่นในสัปดาห์ที่ 12 เทียบกับ 11% ของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ($p=0.0008$)

ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยโทซิลิซูแมบมีความเจ็บปวดลดลงมากอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในสัปดาห์ที่ 12 เมื่อเทียบกับผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ภายหลังจากการรักษาด้วยโทซิลิซูแมบเป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ พบว่าค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงของความเจ็บปวด VAS ลดลง 41 แต้มจากช่วงคะแนน 0 – 100 เมื่อเทียบกับการลดลงเพียง 1 แต้มในผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก ($p<0.0001$)

ยังคงมีการตอบสนองของระบบร่างกายในระยะเปิดฉลากที่ต่อเวลาออกไป

การลดขนาดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์

ในช่วงเริ่มต้นผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก 31 ราย และผู้ป่วยที่ได้รับโทซิลิซูแมบ 70 รายได้รับคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทาน ในสัปดาห์ที่ 6 หรือ 8 ผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก 8 ราย และผู้ป่วยที่ได้รับโทซิลิซูแมบ 48 รายมีการตอบสนองต่อ JIA ACR70 ทำให้ลดขนาดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ลงได้ ผู้ป่วยที่ได้รับโทซิลิซูแมบ 17 ราย (24%) เทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก 1 ราย (3%) สามารถลดขนาดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ลงได้อย่างน้อยที่สุด 20% โดยที่ไม่ทำให้เกิดการตอบสนองต่อ JIA ACR30 อย่างทันที หรือ มีผลต่อระบบร่างกายในสัปดาห์ที่ 12 ($p=0.028$) ยังคงมีการลดขนาดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ลงอย่างต่อเนื่องจนกระทั่งในสัปดาห์ที่ 44 มีผู้ป่วยจำนวน 44 รายสามารถหยุดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทานโดยที่การตอบสนองต่อ ACR ยังคงเดิม

คุณภาพชีวิต

สัปดาห์ที่ 12 สัดส่วนของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยโทซิลิซูแมบที่แสดงอาการลดลง ค่า CHAQ-DI ปรับปรุงดีขึ้น (กำหนดโดยคะแนนรวมส่วนบุคคลลดลง ≥ 0.13) มีจำนวนสูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกอย่างชัดเจน 77% เทียบกับ 19% ($p<0.0001$) และยังคงมีการตอบสนองของระบบร่างกายในระยะเปิดฉลากที่ต่อเวลาออกไป

ตัวแปรของการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ในช่วงเริ่มต้นผู้ป่วย 50 รายจากจำนวน 75 ราย (67%) ที่ได้รับการรักษาด้วยโทซิลิซูแมบมีฮีโมโกลบินต่ำกว่าค่าปกติต่ำสุด ($<LLN$) ต่อมาผู้ป่วย 40 ราย (80%) จากผู้ป่วยเหล่านี้ที่มีฮีโมโกลบินต่ำช่วงแรก ฮีโมโกลบินได้เพิ่มขึ้นกลับเป็นปกติในสัปดาห์ที่ 12 ขณะที่เพียง 2 รายจากจำนวน 29 ราย (7%) ที่ได้รับยาหลอกและมีฮีโมโกลบินต่ำกว่าค่าปกติต่ำสุดในช่วงเริ่มต้น ($p<0.0001$) ผู้ป่วยที่ได้รับโทซิลิซูแมบ 44 ราย (88%) ซึ่งมีฮีโมโกลบินต่ำในช่วงเริ่มต้น ต่อมาในสัปดาห์ที่ 6 ฮีโมโกลบินได้เพิ่มขึ้นเป็น ≥ 10 กรัม/ลิตร เทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก 1 ราย (3%) ($p<0.0001$)

สัดส่วนของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยโทซิลิซูแมบที่มีภาวะเกล็ดเลือดมากในช่วงเริ่มต้นและต่อมาจำนวนเกล็ดเลือดกลับเป็นปกติในสัปดาห์ที่ 12 มีจำนวนสูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกอย่างชัดเจน คือ 90% เทียบกับ 4% ($p<0.0001$)

การลดลงอย่างมากในระดับเฉลี่ยของ acute phase reactants, CRP, ESR และ serum amyloid A เกิดขึ้นอย่างรวดเร็วภายหลังจากได้รับยาโทซิลิซูแมบ

ในการศึกษา NP25737 ซึ่งเป็นการศึกษาในระยะที่ 1 ที่ผู้เข้าร่วมการศึกษาได้รับการรักษาเหมือนกันหมด (single arm) แบบเปิดเผยการรักษา ทำการศึกษาจากหลายหน่วยวิจัย เพื่อทำการประเมินค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ (PK) ความปลอดภัย และ ค่าเภสัชพลศาสตร์เชิงสำรวจ (exploratory PD) และ ประสิทธิภาพของโทซิลิซูแมบ ในผู้ป่วยเด็กที่เป็น sJIA ซึ่งมีอายุต่ำกว่า 2 ปี นาน 12 สัปดาห์ (N=11) ผู้ป่วยซึ่งมีประวัติการรักษาด้วยคอร์ติโคสเตียรอยด์, MTX, หรือ ยาต้านการอักเสบชนิดที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ จะได้รับโทซิลิซูแมบแบบหยุดเข้าหลอดเลือดดำในขนาด 12 มก./กก. ทุก 2 สัปดาห์ ผู้ป่วยที่ได้รับยาครบ 12 สัปดาห์แล้วสามารถเลือกได้รับยาต่อเนื่องไปอีก

เพื่อขยายระยะเวลาการได้รับยา (จะเป็นแบบรวมระยะเวลาให้ยาทั้งหมด 52 สัปดาห์ หรือ ให้ยาไปจนกระทั่งอายุครบ 2 ปี ก็ได้ แล้วแต่ว่าวิธีใดจะยาวนานกว่า)

ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ ณ จุดยุติปฐมภูมิ (C_{max} , C_{min} และ AUC_{2weeks}) ของโทซิลิซูแมบที่ระยะคงที่ (steady-state) ในการศึกษานี้ มีค่าอยู่ภายในช่วงเดียวกันของตัวแปรที่พบในการศึกษา WA18221 ซึ่งเป็นการศึกษาในผู้ป่วยเด็กอายุ 2-17 ปี

ชนิดของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบได้ระหว่าง 12 สัปดาห์ของการศึกษา NP25737 สอดคล้องกับข้อมูลความปลอดภัยในการศึกษา WA18221 ซึ่งเป็นการศึกษาในระยะที่ 3 เพื่อเตรียมข้อมูลประกอบการขึ้นทะเบียน (pivotal Phase III study) จากจำนวนผู้ป่วยที่มีอายุต่ำกว่า 2 ปี จำนวน 11 รายนั้น พบว่ามีจำนวน 3 รายที่เกิดปฏิกิริยาภูมิไวเกินชนิดร้ายแรง และทั้ง 3 รายเกิดแอนติบอดีต่อต้านโทซิลิซูแมบต่อมาภายหลังจากเหตุการณ์นั้น อย่างไรก็ตาม การสรุปผลจึงยังไม่สามารถสรุปออกมาได้ เนื่องจากเป็นการศึกษาที่มีกลุ่มตัวอย่างขนาดเล็ก จำนวนของเหตุการณ์ต่ำ และมีปัจจัยรบกวน

ผลของการวิจัยประสิทธิภาพเชิงสำรวจ ได้แสดงให้เห็นว่า โทซิลิซูแมบ ทำให้ค่ามัธยฐานคะแนน JADAS-71 ดีขึ้นตลอดช่วงระยะเวลาการศึกษาในผู้ป่วยทุกราย การตอบสนองทางเภสัชพลศาสตร์ (PD response) ใน sIL6R, CRP และ ESR นั้นพบว่าสอดคล้องกันกับการศึกษาในระยะที่ 3 เพื่อเตรียมข้อมูลประกอบการขึ้นทะเบียน (pivotal Phase III study) อีกเช่นกัน

การศึกษา WA28118 ซึ่งเป็นการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ (PK/PD) และความปลอดภัย ที่ทำการศึกษาจากหลายหน่วยวิจัย แบบเปิดเผยการรักษา เป็นระยะเวลา 52 สัปดาห์ ทำในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบเรื้อรังในเด็กชนิด Systemic (sJIA) ที่มีอายุ 1-17 ปี เพื่อทำการประเมินหาขนาดยาโทซิลิซูแมบบนชนิดได้ผิวหนังที่เหมาะสม เพื่อให้มีค่าทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ (PK/PD) และข้อมูลความปลอดภัยได้เทียบเคียงกับการให้ยาแบบหยดเข้าหลอดเลือดดำ

ผู้ป่วยที่ได้เข้าร่วมการศึกษาจะได้รับขนาดยาโทซิลิซูแมบตามน้ำหนักตัว โดยที่ผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัว ≥ 30 กก. ($n=26$) จะได้รับยาโทซิลิซูแมบในขนาด 162 มก. ทุก 1 สัปดาห์ (QW) และ ผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 30 กก. ($n=25$) จะได้รับยาโทซิลิซูแมบในขนาด 162 มก. ทุก 10 วัน (Q10D; $n=8$) หรือ ทุก 2 สัปดาห์ (Q2W; $n=17$) เป็นระยะเวลานาน 52 สัปดาห์ ในจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 51 รายนั้น มีผู้ป่วย 26 ราย (51%) ที่ไม่เคยได้รับโทซิลิซูแมบมาก่อน และอีก 25 ราย (49%) เคยได้รับโทซิลิซูแมบบนชนิดเข้าหลอดเลือดดำมาก่อนและเปลี่ยนมาเป็นโทซิลิซูแมบบนชนิดได้ผิวหนัง ณ จุดเริ่มต้น

ผลของการวิจัยประสิทธิภาพเชิงสำรวจ ได้แสดงให้เห็นว่า โทซิลิซูแมบบนชนิดได้ผิวหนังทำให้ตัวแปรด้านประสิทธิภาพเชิงสำรวจทุกตัวแปร รวมทั้ง คะแนน Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS)-71 ดีขึ้น สำหรับผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับโทซิลิซูแมบมาก่อน และช่วยรักษาตัวแปรด้านประสิทธิภาพเชิงสำรวจทุกตัวแปรให้คงที่สำหรับผู้ป่วยที่เปลี่ยนการรักษาจากการได้รับโทซิลิซูแมบบนชนิดเข้าหลอดเลือดดำมาเป็นชนิดได้ผิวหนัง ตลอดช่วงระยะเวลาการรักษาทั้งหมด ทั้งในกลุ่มผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มตามน้ำหนักตัว (น้อยกว่า 30 กก. และ ≥ 30 กก.)

3.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

เภสัชจลนศาสตร์ของโทซิลิซูแมบมีลักษณะการกำจัดยาแบบไม่ใช่เส้นตรง (nonlinear elimination) ที่ซึ่งเป็นแบบผสมผสานของการขจัดยาแบบเส้นตรง (linear clearance) และการกำจัดยาแบบมิเคลิส-เมนเทน (Michaelis-Menten elimination) ในส่วนของการกำจัดยาโทซิลิซูแมบบนชนิดได้ผิวหนังนั้นจะนำไปสู่การเพิ่มขึ้นของระดับยาที่มากกว่าสัดส่วนของขนาดยาที่ได้รับ พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของโทซิลิซูแมบไม่เปลี่ยนแปลงตามเวลา เนื่องจากการขจัดยาทั้งหมด (total clearance) ขึ้นกับความเข้มข้นของโทซิลิซูแมบในเลือด ทำให้ค่าครึ่งชีวิต (half-life) ของโทซิลิซูแมบก็ขึ้นกับค่าความเข้มข้นของยาและแปรผันตามระดับความเข้มข้นของยาในเลือดอีก

ด้วย จากการวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์กลุ่มประชากรในการทดลองในประชากรผู้ป่วยจนถึงปัจจุบันนี้พบว่า ไม่มี ความสัมพันธ์ระหว่างค่าการขจัดยา (apparent clearance) และการเกิดภูมิต่อต้านยา (anti-drug antibodies)

โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (Rheumatoid Arthritis)

ค่าเภสัชจลนศาสตร์ในกลุ่มตัวอย่างสุขภาพดีและผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์นั้นพบว่าในประชากรทั้ง 2 กลุ่ม นั้นมีค่าเภสัชจลนศาสตร์ที่คล้ายคลึงกัน

ตารางด้านล่างนี้แสดงถึงแบบจำลองค่าพารามิเตอร์เภสัชจลนศาสตร์ทุติยภูมิ (secondary pharmacokinetic parameters) ของแบบแผนการให้ยาในแบบซึ่งได้รับการรับรองทั้ง 4 แบบ แบบจำลองเภสัช- จลนศาสตร์ประชากร (popPK) ได้ถูกพัฒนาจากการวิเคราะห์ฐานข้อมูลซึ่งประกอบด้วย ฐานข้อมูลจากการให้ยา แบบหยดยาเข้าหลอดเลือดดำ (IV dataset) ของผู้ป่วยจำนวน 1793 ราย จากการศึกษา WA17822, WA17824, WA18062 และ WA18063 และจากฐานข้อมูลการให้ยาแบบหยดยาเข้าหลอดเลือดดำและฉีดใต้ ผิวหนัง (IV and SC dataset) ของผู้ป่วยจำนวน 1759 ราย จากการศึกษา WA22762 และ NA25220 ค่าเฉลี่ย ความเข้มข้นของยาในเลือด (C_{mean}) ถูกรวบรวมไว้ในตารางสำหรับแบบแผนการให้ยาที่มีความถี่ในการให้ยาแต่ ละครั้งที่แตกต่างกัน ค่าเฉลี่ยความเข้มข้นตลอดช่วงการให้ยามีลักษณะเชิงการเปรียบเทียบระดับยา comparative exposure ดีกว่าค่าพื้นที่ใต้เส้นโค้งความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในเลือดกับเวลา (AUC_T)

ตารางที่ 12: ค่าพารามิเตอร์ mean ± SD ของพารามิเตอร์เภสัชจลนศาสตร์ ที่ระยะคงที่ (steady state) ภายหลัง การให้ยาแบบหยดยาเข้าหลอดเลือดดำและฉีดใต้ผิวหนังในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

	แบบหยดยาเข้าหลอดเลือดดำ (IV)		แบบฉีดใต้ผิวหนัง (SC)	
	4 มก./กก. ทุก 4 สัปดาห์	8 มก./กก. ทุก 4 สัปดาห์	162 มก, ทุก 2 สัปดาห์	162 มก, ทุก 1 สัปดาห์
พารามิเตอร์เภสัช จลนศาสตร์ของ TCZ				
C _{max} (mcg/mL)	83.8 ± 23.1	182 ± 50.4	13.2 ± 8.8	49.8 ± 21.0
C _{trough} (mcg/mL)	0.5 ± 1.5	15.9 ± 13.1	5.7 ± 6.8	43.0 ± 19.8
C _{mean} (mcg/mL)	17.8 ± 6.1	56.6 ± 19.3	10.2 ± 8.0	47.4 ± 20.5
Accumulation C _{max}	1.01	1.09	2.12	5.27
Accumulation C _{trough}	2.62	2.47	6.02	6.30
Accumulation C _{mean} or AUC _T *	1.09	1.32	2.67	6.32

* T = ระยะเวลา 4 สัปดาห์สำหรับรูปแบบการให้ยาแบบหยดยาเข้าหลอดเลือดดำ ระยะเวลา 2 สัปดาห์หรือ 1 สัปดาห์สำหรับรูปแบบการให้ยาแบบฉีดใต้ผิวหนังทั้ง 2 แบบ ตามลำดับ

ที่ระดับความเข้มข้นของยาในเลือดสูงเมื่อค่าการขจัดยาทั้งหมด (total clearance) ของโทซิลิซูแมบถูกควบคุมด้วยการขจัดยาแบบเส้นตรง (linear clearance) จะมีค่าครึ่งชีวิตการกำจัดออกของยา (terminal half-life) ประมาณ 21.5 วันจากการประมาณค่าพารามิเตอร์ประชากร

ในขณะที่ภายหลังการให้ยาแบบหยดเข้าหลอดเลือดดำ ค่าความเข้มข้นสูงสุด (C_{max}) จะเพิ่มขึ้นเป็นสัดส่วนกับขนาดยาที่ได้รับ ระหว่างการให้ยาแบบหยดทางหลอดเลือดดำในขนาด 4 มก./กก. และ 8 มก./กก. ทุก 4 สัปดาห์ การเพิ่มขึ้นของสัดส่วนกับขนาดยาที่ได้รับมีมากขึ้นทั้งค่าเฉลี่ยความเข้มข้น (C_{mean}) และความเข้มข้นของยาต่ำสุด (C_{trough}) ที่ระยะคงที่ (steady state) ค่า C_{mean} และ C_{trough} มากกว่า 3.2 และ 32 เท่า เมื่อเปรียบเทียบระหว่างขนาดยา 8 มก./กก. กับ 4 มก./กก. ตามลำดับ ระดับยาหลังจากการให้ยาแบบฉีดใต้ผิวหนังในขนาด 162 มก. สัปดาห์ละครั้ง มีค่า C_{mean} มากกว่า 4.6 เท่า และค่า C_{trough} มากกว่า 7.5 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับ การให้ยาแบบฉีดใต้ผิวหนังขนาด 162 มก. ทุก 2 สัปดาห์

อัตราส่วนสะสม (accumulation ratios) ของค่า AUC และ C_{max} ภายหลังการให้ยาหลายครั้งสำหรับการให้ยาขนาด 4 และ 8 มก./กก. ทุก 4 สัปดาห์นั้นพบว่ามีค่าต่ำ ในขณะที่อัตราส่วนสะสมของ C_{trough} นั้นสูงกว่า (2.62 และ 2.47) สำหรับอัตราส่วนสะสมของค่า C_{trough} ภายหลังการให้ยาหลายครั้งจากการให้ยาแบบฉีดใต้ผิวหนัง ทั้ง 2 แบบนั้นมีค่าสูงกว่าการให้แบบหยดยาเข้าหลอดเลือดดำด้วยอัตราส่วนสูงสุด (6.02 และ 6.30) ค่า C_{trough} สะสมที่สูงขึ้นคาดว่าเกิดจากการขจัดยาแบบไม่เป็นเส้นตรง (nonlinear clearance) ณ ความเข้มข้นต่ำลง

สำหรับค่า C_{max} จะสามารถมากกว่าร้อยละ 90 ของระยะคงที่ภายหลังการหยดยาเข้าหลอดเลือดดำในครั้งที่ 1 และ ภายหลังการให้ยาแบบฉีดใต้ผิวหนังในครั้งที่ 12 และ ครั้งที่ 5 เมื่อให้ยาสัปดาห์ละครั้งและทุก 2 สัปดาห์ ตามลำดับ สำหรับค่า AUC and C_{mean} นั้นพบว่า จะสามารถถึงร้อยละ 90 ของระยะคงที่ภายหลังการหยดยาเข้าหลอดเลือดดำในครั้งที่ 1 และ 3 เมื่อให้ยา 4 มก./กก. และ 8 มก./กก. ตามลำดับ และภายหลังการให้ยาในครั้งที่ 6 และ 12 สำหรับการให้ยาแบบฉีดใต้ผิวหนังขนาด 162 มก. ทุก 2 สัปดาห์และทุกสัปดาห์ตามลำดับ ใน ส่วนของค่า C_{trough} นั้นพบว่าประมาณร้อยละ 90 ของระยะคงที่ที่เกิดภายหลังการหยดยาเข้าหลอดเลือดดำในครั้งที่ 4 และภายหลังการให้ยาในครั้งที่ 6 และ 12 ตามลำดับของรูปแบบการให้ยาใต้ผิวหนัง

การวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ประชากรได้กำหนดให้น้ำหนักตัวเป็นตัวแปรร่วมที่มีผลสำคัญต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาโทซิลิซูแมบ เมื่อมีการหยดยาเข้าหลอดเลือดดำโดยคิดขนาดยาตามค่า มก./กก. ในคนที่น้ำหนักตัว \geq 100 กก. จะถูกพยากรณ์ว่ามีระดับยาเฉลี่ยที่ระยะคงที่สูงกว่าค่าเฉลี่ยของประชากรผู้ป่วย ดังนั้น จึงไม่แนะนำให้ขนาดยาโทซิลิซูแมบมากกว่า 800 มก. ต่อการหยดยาแต่ละครั้งในผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัว \geq 100 กก. (ดูหัวข้อ 2.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา) เนื่องจากโทซิลิซูแมบแบบฉีดใต้ผิวหนังนั้นมีขนาดยาแนะนำที่ใช้รักษาที่กำหนดไว้ขนาดเดียว จึงไม่จำเป็นต้องมีการเปลี่ยนแปลงขนาดยาเมื่อมีการใช้ยาในรูปแบบนี้

โรคหลอดเลือดขมับอักเสบ [Giant Cell Arteritis (GCA)]

เภสัชจลนศาสตร์ของโทซิลิซูแมบในผู้ป่วย GCA ได้ถูกพิจารณาโดยใช้แบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ประชากร (popPK model) จากการวิเคราะห์ชุดข้อมูลที่ประกอบไปด้วยผู้ป่วยที่เป็นโรค GCA จำนวน 149 ราย ที่ได้รับการรักษาด้วยยาฉีดใต้ผิวหนังขนาด 162 มก. สัปดาห์ละครั้ง หรือ 162 มก. สัปดาห์เว้นสัปดาห์ แบบจำลองที่พัฒนาขึ้นนี้มีโครงสร้างเดียวกับแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ประชากรที่ได้รับการพัฒนามาก่อนหน้านี้จากข้อมูลของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

ตารางที่ 13: ค่าพยากรณ์ mean \pm SD ของพารามิเตอร์เภสัชจลนศาสตร์ที่ระยะคงที่ (steady state) ภายหลังจากการให้ยาแบบฉีดใต้ผิวหนังในโรคหลอดเลือดขมับอักเสบ (GCA)

	ฉีดใต้ผิวหนัง	
พารามิเตอร์เภสัชจลนศาสตร์ของ TCZ	162 มก. ทุก 2 สัปดาห์	162 มก. ทุก 1 สัปดาห์
Cmax (mcg/mL)	19.3 \pm 12.8	73 \pm 30.4
Ctrough (mcg/mL)	11.1 \pm 10.3	68.1 \pm 29.5
Cmean (mcg/mL)	16.2 \pm 11.8	71.3 \pm 30.1
Accumulation Cmax	2.26	8.88
Accumulation Ctrough	5.61	9.59
Accumulation Cmean or AUC τ *	2.81	10.91

* τ = ระยะเวลา 2 สัปดาห์หรือ 1 สัปดาห์สำหรับรูปแบบการให้ยาแบบฉีดใต้ผิวหนังทั้ง 2 แบบตามลำดับ

ข้อมูล ณ ระยะคงที่จากการให้โทซิลิซูแมบแบบให้ยาทุก 1 สัปดาห์นั้นเกือบจะราบเรียบ (flat) โดยมีความผันแปรเพียงเล็กน้อยระหว่างค่าต่ำสุดและสูงสุด ในขณะที่มีการผันแปรอย่างมากสำหรับการให้โทซิลิซูแมบแบบให้ยา สัปดาห์เว้นสัปดาห์ จะไปถึงโดยประมาณร้อยละ 90 ของระยะคงที่ในสัปดาห์ที่ 14 ในกลุ่มที่ให้ยาสัปดาห์เว้นสัปดาห์ และในสัปดาห์ที่ 17 ในกลุ่มที่ให้ยาทุก 1 สัปดาห์

โรคข้ออักเสบเรื้อรังในเด็กชนิด Polyarticular (pJIA)

เภสัชจลนศาสตร์ของโทซิลิซูแมบในผู้ป่วย pJIA ถูกแสดงคุณลักษณะโดยการวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์ในกลุ่มประชากร ที่ประกอบไปด้วยผู้ป่วยจำนวน 237 ราย ซึ่งจะได้รับการรักษาแบบหยดเข้าหลอดเลือดดำในขนาดยา 8 มก./กก. ทุก 4 สัปดาห์ (ผู้ป่วยน้ำหนักตัว \geq 30 กก.) แบบหยดเข้าหลอดเลือดดำในขนาดยา 10 มก./กก. ทุก 4 สัปดาห์ (ผู้ป่วยน้ำหนักตัวน้อยกว่า 30 กก.) แบบฉีดใต้ผิวหนังในขนาดยา 162 มก. ทุก 2 สัปดาห์ (ผู้ป่วยน้ำหนักตัว \geq 30 กก.) หรือ แบบฉีดใต้ผิวหนังในขนาดยา 162 มก. ทุก 3 สัปดาห์ (ผู้ป่วยน้ำหนักตัวน้อยกว่า 30 กก.)

ตารางที่ 14 ค่าพยากรณ์ mean \pm SD ของพารามิเตอร์เภสัชจลนศาสตร์ที่ระยะคงที่ (steady state) ภายหลังจากการให้ขนาดยาแบบหยดเข้าหลอดเลือดดำหรือฉีดใต้ผิวหนังในโรค pJIA

	หยุดเข้าหลอดเลือดดำ		ฉีดใต้ผิวหนัง	
	8 มก./กก. ทุก 4 สัปดาห์ น้ำหนักตัว ≥ 30 กก.	10 มก./กก. ทุก 4 สัปดาห์ น้ำหนักตัวน้อยกว่า 30 กก.	162 มก. ทุก 2 สัปดาห์ น้ำหนักตัว ≥ 30 กก.	162 มก. ทุก 3 สัปดาห์ น้ำหนักตัวน้อยกว่า 30 กก.
พารามิเตอร์เภสัชจลนศาสตร์ของ TCZ				
Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	183 \pm 42.3	168 \pm 24.8	29.4 \pm 13.5	75.5 \pm 24.1
Ctrough ($\mu\text{g/mL}$)	6.55 \pm 7.93	1.47 \pm 2.44	11.8 \pm 7.08	18.4 \pm 12.9
Cmean ($\mu\text{g/mL}$)	42.2 \pm 13.4	31.6 \pm 7.84	21.7 \pm 10.4	45.5 \pm 19.8
Accumulation Cmax	1.04	1.01	1.72	1.32
Accumulation Ctrough	2.22	1.43	3.58	2.08
Accumulation Cmean or AUC $_{\tau}$ *	1.16	1.05	2.04	1.46

* τ = 4 สัปดาห์สำหรับการให้แบบหยุดเข้าหลอดเลือดดำ, 2 สัปดาห์ หรือ 3 สัปดาห์สำหรับการให้แบบฉีดใต้ผิวหนังทั้งสองแบบ ตามลำดับ

ภายหลังการให้ยาแบบหยุดเข้าหลอดเลือดดำ พบว่า ระดับยาจะถึง 90% ของระยะคงที่ (steady-state) โดยประมาณ ณ สัปดาห์ที่ 12 สำหรับการให้ขนาดยา 10 มก./กก. (น้ำหนักตัวน้อยกว่า 30 กก.) และ สัปดาห์ที่ 16 ของการให้ขนาดยา 8 มก./กก. (น้ำหนักตัว ≥ 30 กก.) ภายหลังการให้ยาแบบฉีดใต้ผิวหนัง พบว่า ระดับยาจะถึง 90% ของระยะคงที่ (steady-state) โดยประมาณ ณ สัปดาห์ที่ 12 ทั้งแบบการให้ขนาดยา 162 มก. ฉีดใต้ผิวหนังทุก 2 สัปดาห์และทุก 3 สัปดาห์

โรคข้ออักเสบเรื้อรังในเด็กชนิด Systemic (sJIA)

เภสัชจลนศาสตร์ของโทซิลูซูแมบในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบเรื้อรังในเด็กชนิด Systemic (sJIA) ถูกแสดงคุณลักษณะโดยการวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์ในกลุ่มประชากร ที่ประกอบไปด้วยผู้ป่วยจำนวน 140 ราย ซึ่งจะได้รับการรักษาแบบหยุดเข้าหลอดเลือดดำในขนาดยา 8 มก./กก. ทุก 2 สัปดาห์ (ผู้ป่วยน้ำหนักตัว ≥ 30 กก.) แบบหยุดเข้าหลอดเลือดดำในขนาดยา 12 มก./กก. ทุก 2 สัปดาห์ (ผู้ป่วยน้ำหนักตัวน้อยกว่า 30 กก.) แบบฉีดใต้ผิวหนังในขนาดยา 162 มก. ทุก 1 สัปดาห์ (ผู้ป่วยน้ำหนักตัว ≥ 30 กก.) แบบฉีดใต้ผิวหนังในขนาดยา 162 มก. ทุก 10 วัน หรือ ทุก 2 สัปดาห์ (ผู้ป่วยน้ำหนักตัวน้อยกว่า 30 กก.)

ตารางที่ 15 ค่าพารามิเตอร์ mean \pm SD ของพารามิเตอร์เภสัชจลนศาสตร์ที่ระยะคงที่ (steady state) ภายหลังการให้ขนาดยาแบบหยุดเข้าหลอดเลือดดำหรือฉีดใต้ผิวหนังในโรค sJIA

	หยดเข้าหลอดเลือดดำ		ฉีดใต้ผิวหนัง	
	8 มก ทุก .กก/. 2 สัปดาห์ น้ำหนักตัว ≤ 30 กก.	12 มก ทุก .กก/. 2 สัปดาห์ น้ำหนัก ตัวน้อยกว่า 30 กก.	162 มก ทุก .1 สัปดาห์ น้ำหนักตัว ≥ 30 กก.	162 มก ทุก .2 สัปดาห์ น้ำหนักตัวน้อยกว่า 30กก.
พารามิเตอร์เภสัช จลนศาสตร์ของ TCZ				
Cmax (µg/mL)	256 ± 60.8	274 ± 63.8	99.8 ± 46.2	134 ± 58.6
Ctrough (µg/mL)	69.7 ± 29.1	68.4 ± 30.0	79.2 ± 35.6	65.9 ± 31.3
Cmean (µg/mL)	119 ± 36.0	123 ± 36.0	91.3 ± 40.4	101 ± 43.2
Accumulation Cmax	1.42	1.37	3.66	1.88
Accumulation Ctrough	3.20	3.41	4.39	3.21
Accumulation Cmean or AUC _τ *	2.01	1.95	4.28	2.27

*τ = 2 สัปดาห์สำหรับการให้แบบหยดเข้าหลอดเลือดดำ, 1 สัปดาห์ หรือ 2 สัปดาห์สำหรับการให้แบบฉีดใต้ผิวหนังทั้งสองแบบ ตามลำดับ

ภายหลังการให้ยาแบบหยดเข้าหลอดเลือดดำ พบว่า ระดับยาจะถึง 90% ของระยะคงที่ (steady-state) โดยประมาณ ณ สัปดาห์ที่ 8 ทั้งแบบการให้ขนาดยา 12 มก./กก. และ 8 มก./กก. ทุก 2 สัปดาห์ ภายหลังการให้ยาแบบฉีดใต้ผิวหนัง พบว่า ระดับยาจะถึง 90% ของระยะคงที่ (steady-state) โดยประมาณ ณ สัปดาห์ที่ 12 ทั้งแบบการให้ขนาดยา 162 มก. ทุก 1 สัปดาห์และทุก 2 สัปดาห์ ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของโทซิลิซูแมบมีความคล้ายคลึงกันในผู้ป่วยเด็กอายุต่ำกว่า 2 ปี เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 2 ปี ที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 30 กก. จากการให้โทซิลิซูแมบแบบหยดเข้าหลอดเลือดดำขนาด 12 มก./กก. ทุก 2 สัปดาห์

3.2.1 การดูดซึม

ภายหลังการฉีดยาเข้าใต้ผิวหนังในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์และโรคหลอดเลือดขมับอักเสบ ค่าครึ่งชีวิตของการดูดซึมของยาโทซิลิซูแมบมีค่าประมาณ 4 วัน และมีค่าชีวประสิทธิผลของยารูปแบบฉีดใต้ผิวหนังเท่ากับ 80% ในผู้ป่วย GCA ค่ามัธยฐานของ T_{max} เท่ากับ 3 วันหลังการให้โทซิลิซูแมบแบบสัปดาห์ละครั้ง และเท่ากับ 4.5 วันหลังการให้โทซิลิซูแมบแบบสัปดาห์เว้นสัปดาห์

จากการให้ขนาดยาแบบฉีดใต้ผิวหนังในผู้ป่วย pJIA พบว่าค่าครึ่งชีวิตของการดูดซึมมีค่าประมาณ 2 วัน และมีค่าชีวประสิทธิผลของยารูปแบบฉีดใต้ผิวหนังในผู้ป่วย pJIA เท่ากับ 96%

จากการให้ขนาดยาแบบฉีดใต้ผิวหนังในผู้ป่วย sJIA พบว่าค่าครึ่งชีวิตของการดูดซึมมีค่าประมาณ 2 วัน และมีค่าชีวประสิทธิผลของยารูปแบบฉีดใต้ผิวหนังในผู้ป่วย sJIA เท่ากับ 95%

3.2.2 การกระจายยา

ภายหลังการฉีดยาเข้าหลอดเลือดโทซิลิซูแมบถูกจัดออกจากระบบการไหลเวียนโลหิตสองช่วง สำหรับผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ค่าปริมาตรการกระจายยาในส่วนกลาง คือ 3.5 ลิตร ขณะที่ค่าปริมาตรการกระจายยาในส่วนปลาย คือ 2.9 ลิตร แล้วมีผลให้ค่าปริมาตรการกระจายยาที่ระดับคั่งที่ คือ 6.4 ลิตร

ในผู้ป่วย GCA ค่าปริมาตรการกระจายยาในส่วนกลาง คือ 4.09 ลิตรขณะที่ค่าปริมาตรการกระจายยาในปลายคือ 3.37 ลิตร แล้วมีผลให้ค่าปริมาตรการกระจายยาที่ระดับคั่งที่คือ 7.46 ลิตร

ในผู้ป่วยเด็กที่เป็น pJIA ค่าปริมาตรการกระจายยาในส่วนกลาง คือ 1.98 ลิตร ขณะที่ค่าปริมาตรการกระจายยาในส่วนปลาย คือ 2.1 ลิตร แล้วมีผลให้ค่าปริมาตรการกระจายยาที่ระดับคั่งที่ คือ 4.08 ลิตร

ในผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรค sJIA ค่าปริมาตรการกระจายยาในส่วนกลาง คือ 1.87 ลิตร ขณะที่ค่าปริมาตรการกระจายยาในส่วนปลาย คือ 2.14 ลิตร แล้วมีผลให้ค่าปริมาตรการกระจายยาที่ระดับคั่งที่ คือ 4.01 ลิตร

3.2.3 การเมตาบอลิซึม

ไม่มีข้อความ

3.2.4 การขจัดยา

ค่าการขจัดยาโทซิลิซูแมบโดยรวมขึ้นกับความเข้มข้นของยาและเป็นผลรวมของการขจัดยาแบบเส้นตรง (linear clearance) กับการขจัดยาแบบไม่ใช่เส้นตรง (nonlinear clearance) ได้มีการประเมินการขจัดยาแบบเชิงเส้นตามพารามิเตอร์ของการวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ในกลุ่มประชากรไว้ สำหรับผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ เท่ากับ 12.5 มล./ชั่วโมง สำหรับผู้ป่วยโรคหลอดเลือดขมับอักเสบ 6.7 มล./ชั่วโมง สำหรับผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคข้ออักเสบเรื้อรังชนิด Polyarticular (pJIA) 5.8 มล./ชั่วโมง และสำหรับผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคข้ออักเสบเรื้อรังชนิด systemic (sJIA) 5.7 มล./ชั่วโมง ซึ่งการขจัดยาแบบไม่ใช่เส้นตรงที่ขึ้นกับความเข้มข้นของยามีบทบาทหลักที่ความเข้มข้นยาโทซิลิซูแมบต่ำ ทั้งนี้ที่กลไกการขจัดยาแบบไม่ใช่เส้นตรงอิมตัวและความเข้มข้นยาโทซิลิซูแมบสูงขึ้น การขจัดยาแบบเส้นตรงจะเข้ามามีบทบาทหลักแทน เนื่องจากความเข้มข้นของระดับโทซิลิซูแมบในเลือดขึ้นกับการขจัดยา ค่าครึ่งชีวิตของโทซิลิซูแมบก็ขึ้นกับความเข้มข้นเช่นกัน และสามารถคำนวณได้จากระดับความเข้มข้นในเลือดเพียงอย่างเดียว

สำหรับการให้ยาโทซิลิซูแมบชนิดหยดเข้าหลอดเลือดดำในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์จะมีคั่งที่ค่าครึ่งชีวิตของโทซิลิซูแมบที่ขึ้นกับความเข้มข้นของยาสำหรับขนาดยา 4 มก./กก. คือ สูงสุด 11 วัน และ 13 วัน สำหรับ 8 มก./กก. ทุก 4 สัปดาห์

ค่าครึ่งชีวิตของโทซิลิซูแมบชนิดฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ขึ้นกับความเข้มข้นของยา โดยที่ระยะคั่งที่ค่าครึ่งชีวิตของโทซิลิซูแมบในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ขึ้นกับความเข้มข้นของยาสำหรับขนาดยา 162 มก. บริหารทุกสัปดาห์ คือ สูงสุด 13 วัน และ 5 วัน สำหรับ 162 มก. สัปดาห์เว้นสัปดาห์ ณ ความเข้มข้นสูง เมื่อการขจัดยาของโทซิลิซูแมบถูกลดลงด้วยการจัดแบบเส้นตรง ค่าครึ่งชีวิตการกำจัดออกของยา (terminal t_{1/2}) จะมีค่าประมาณ 21.5 วัน ซึ่งได้มาจากค่าประมาณพารามิเตอร์ของประชากร

ในผู้ป่วย GCA ณ ระยะคั่งที่ ค่า effective t_{1/2} ของโทซิลิซูแมบจะแปรปรวนอยู่ระหว่าง 18.3 และ 18.9 วัน สำหรับการให้ยาขนาด 162 มก.แบบสัปดาห์ละครั้ง และมีค่าระหว่าง 4.2 และ 7.9 วัน สำหรับการให้ยาขนาด 162 มก. แบบสัปดาห์เว้นสัปดาห์ ณ ความเข้มข้นสูงเมื่อการขจัดยาของโทซิลิซูแมบถูกลดลงด้วยการจัดแบบเส้นตรง ค่า effective t_{1/2} จะมีค่าประมาณ 32 วัน ซึ่งได้มาจากค่าประมาณพารามิเตอร์ของประชากร

ในผู้ป่วยเด็กโรคข้ออักเสบเรื้อรังชนิด Polyarticular (pJIA) ค่า effective t_{1/2} ของโทซิลิซูแมบที่ให้แบบหยดเข้าหลอดเลือดดำ ในระหว่างช่วงการให้ยาที่สภาวะคั่งที่มีค่าสูงสุดคือ 17 วัน สำหรับทั้งสองกลุ่มน้ำหนักร่างกาย (8 มก./กก. กรณีผู้ป่วยน้ำหนักร่างกาย \geq 30 กก. หรือ 10 มก./กก. กรณีผู้ป่วยน้ำหนักร่างกายน้อยกว่า30 กก.)

ภายหลังการให้ยาแบบฉีดใต้ผิวหนัง ค่า effective t1/2 ของยาโทซิลิซูแมบในผู้ป่วย pJIA จะมีค่าเท่ากับ 10 วัน สำหรับทั้งสองกลุ่มน้ำหนักร่างกาย (แบบให้ยาทุก 2 สัปดาห์ สำหรับน้ำหนักตัว ≥ 30 กก. หรือ แบบให้ยาทุก 3 สัปดาห์ สำหรับน้ำหนักตัวน้อยกว่า 30 กก.) ระหว่างช่วงการให้ยาที่สภาวะคงที่

ในผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคข้ออักเสบเรื้อรังชนิด Systemic (sJIA) ค่า effective t1/2 ของโทซิลิซูแมบที่ให้แบบหยดเข้าหลอดเลือดดำ ในระหว่างช่วงการให้ยาที่สภาวะคงที่ มีค่าสูงสุดคือ 16 วัน สำหรับการให้ขนาดยาทั้งสองขนาดคือ 12 มก./กก. และ 8 มก./กก. ทุก 2 สัปดาห์ ภายหลังการให้ยาแบบฉีดใต้ผิวหนัง ค่า effective t1/2 ของยาโทซิลิซูแมบในผู้ป่วย sJIA จะมีค่าเท่ากับ 14 วัน สำหรับทั้งการให้ขนาดยา 162 มก. ทุก 1 สัปดาห์ และทุก 2 สัปดาห์ ระหว่างช่วงการให้ยาที่สภาวะคงที่

3.2.5 เกสัชจลนศาสตร์ในประชากรกลุ่มพิเศษ

ภาวะตับเสื่อม

ยังไม่มีผลการดำเนินการศึกษาถึงผลจากภาวะตับเสื่อมต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาโทซิลิซูแมบ

ภาวะไตเสื่อม

ยังไม่มีผลการดำเนินการศึกษาถึงผลจากภาวะไตเสื่อมต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาโทซิลิซูแมบ

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่อยู่ในภาวะโรคข้ออักเสบเรื้อรังชนิด Systemic (sJIA) ในกลุ่มประชากรโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์และโรคหลอดเลือดตีบตัน มีการทำงานของไตปกติหรือมีไตเสื่อมเล็กน้อย โดยภาวะไตเสื่อมเล็กน้อย (estimated creatinine clearance ตามสูตร Cockcroft-Gault) ไม่มีผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์ของโทซิลิซูแมบ

พบว่าประมาณหนึ่งในสามของผู้ป่วยในการศึกษา WA28119 มีภาวะไตเสื่อมปานกลางที่จุดตั้งต้น (ค่า creatinine clearance ประมาณ 30-59 มล./นาที) ยังไม่มีผลการรายงานผลกระทบจากการได้รับโทซิลิซูแมบในผู้ป่วยเหล่านี้

ในผู้ป่วยที่มีไตเสื่อมเล็กน้อยหรือปานกลางไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา

ประชากรพิเศษอื่น ๆ

การวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ในประชากรผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์และโรคหลอดเลือดตีบตัน อักเสบ แสดงให้เห็นว่าอายุ เพศ หรือเชื้อชาติไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของโทซิลิซูแมบ จึงไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา เนื่องจากปัจจัยทางประชากรเหล่านี้

3.3 ข้อมูลความปลอดภัยที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิก

3.3.1 การก่อโรคมะเร็ง

ยังไม่มีการศึกษาเพื่อประเมินว่าโทซิลิซูแมบมีผลต่อการก่อให้เกิดโรคมะเร็ง จากข้อมูลพรีคลินิกที่มีอยู่แสดงให้เห็นว่า pleiotropic cytokine IL-6 มีส่วนทำให้เกิดการลุกลามขยายตัวและการต่อต้านเซลล์ตายในโรคมะเร็งหลายชนิด ข้อมูลเหล่านี้ไม่ได้แสดงว่าการรักษาด้วยโทซิลิซูแมบสัมพันธ์กับความเสียหายในการเหนี่ยวนำให้เกิดโรคมะเร็งและการขยายตัวของโรค และตามการศึกษาความเป็นพิษแบบเรื้อรังในลิง cynomolgus เป็นระยะเวลา 6 เดือน และการศึกษาในหนู mice ที่ถูกทำให้ไม่สามารถสร้าง IL-6 ไม่พบการขยายตัวของรอยโรค

3.3.2 ความเป็นพิษต่อหน่วยพันธุกรรม

การศึกษาความเป็นพิษต่อยีนตามมาตรฐาน พบว่าโทซิลิซูแมบมีผลต่อทั้งเซลล์ Prokaryotic และ Eukaryotic เป็นลบ

3.3.3 ความบกพร่องของการเจริญพันธุ์

ข้อมูลที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิกยังไม่พบว่าการรักษาด้วยสารที่คล้ายคลึง (analogue) กับโทซิลิซูแมบมีผลกระทบต่อการศึกษาการเจริญพันธุ์ และจากการศึกษาความเป็นพิษแบบเรื้อรังในลิง cynomolgus ไม่พบผลต่ออวัยวะที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของระบบต่อมไร้ท่อหรืออวัยวะที่เกี่ยวข้องกับระบบสืบพันธุ์ รวมทั้งการศึกษาในหนู mice เพศผู้และเพศเมียที่ถูกทำให้ไม่สามารถสร้าง IL-6 ไม่พบผลต่อความสามารถในการสืบพันธุ์

3.3.4 ความเป็นพิษต่อการสืบพันธุ์

เมื่อให้โทซิลิซูแมบแก่ลิง cynomolgus ที่ตั้งท้องระยะแรกด้วยการฉีดเข้าหลอดเลือด ไม่พบผลอันตรายทั้งแบบโดยตรงและโดยอ้อมต่อการตั้งครรภ์และการพัฒนาการของตัวอ่อนและลูกในท้อง

3.3.5 ข้อมูลด้านอื่นๆ

จากการศึกษาความเป็นพิษในตัวอ่อนและลูกในท้องของลิง Cynomolgus พบการเพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อยของการแท้ง / การเสียชีวิตของตัวอ่อนและลูกในท้องจากการได้รับขนาดที่สูงสะสมเข้าสู่ร่างกาย (เกินกว่า 100 เท่าที่ได้รับในมนุษย์) ในกลุ่มที่ได้รับขนาด 50 มก./กก./วัน เทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกและกลุ่มที่ได้รับขนาดต่ำ อุบัติการณ์ของการแท้งอยู่ในขอบเขตตามข้อมูลพื้นฐานของลิง Cynomolgus ที่ถูกกักขัง และการแท้ง/การเสียชีวิตของตัวอ่อนและลูกในท้องแต่ละกรณีไม่สัมพันธ์กับขนาดยาที่ได้รับ หรือ ระยะเวลาที่ให้ยาโทซิลิซูแมบ ถึงแม้ว่า IL-6 จะไม่ได้เป็นสาร cytokine ที่มีผลสำคัญต่อการเจริญเติบโตของลูกในท้องหรือทำหน้าที่ควบคุมระบบภูมิคุ้มกันระหว่างแม่/ลูกในท้องก็ตาม ยังไม่สามารถตัดความสัมพันธ์ที่พบนี้ออกจากโทซิลิซูแมบได้

พบการเคลื่อนผ่านสาร murine analogue ของโทซิลิซูแมบเข้าสู่น้ำนมของหนูที่กำลังให้นม

การรักษาด้วยสาร murine analogue ไม่ทำให้เกิดพิษในลูกหนู (juvenile mice) โดยเฉพาะไม่มีผลทำให้การเจริญเติบโตของโครงร่าง การทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน และความสมบูรณ์ทางเพศผิดปกติ

ไม่พบความแตกต่างของข้อมูลความปลอดภัยในสัตว์ทดลองของยาโทซิลิซูแมบในลิง Cynomolgus ระหว่างการให้ยาโดยหยดเข้าหลอดเลือดดำและฉีดเข้าใต้ผิวหนัง

4. รายละเอียดทางเภสัชกรรม

4.1 การเก็บรักษา

โทซิลิซูแมบชนิดหยดเข้าหลอดเลือดดำ:

ไม่ควรใช้ยาหลังวันหมดอายุ (EXP) ที่แจ้งบนบรรจุภัณฑ์

ขวดยาฉีด: โปรดเก็บรักษายานี้ที่อุณหภูมิ 2 - 8 องศาเซลเซียส ห้ามแช่แข็ง เก็บยาในกล่องบรรจุปิดสนิทเพื่อป้องกันแสง

การเตรียมสารละลายยาเพื่อหยดเข้าหลอดเลือด: สารละลายยาโทซิลิซูแมบที่เตรียมแล้วมีความคงตัวทางกายภาพและเคมีในสารละลายโซเดียมคลอไรด์ 0.9% w/v ที่อุณหภูมิ 30 องศาเซลเซียส เป็นระยะเวลา 24 ชั่วโมง

ในด้านจุลชีววิทยาเมื่อเตรียมสารละลายสำหรับหยดเข้าหลอดเลือดเรียบร้อยแล้วควรนำไปใช้ทันที หากไม่สามารถนำไปใช้ทันทีและมีได้เตรียมในที่ปราศจากเชื้อซึ่งได้รับการควบคุมและตรวจสอบ ผู้ใช้ต้องเก็บยาที่เตรียมแล้วไว้ในอุณหภูมิ 2 - 8 องศาเซลเซียสเป็นระยะเวลาไม่เกิน 24 ชั่วโมง

โทซิลิซูแมบชนิดฉีดเข้าใต้ผิวหนัง:

ไม่ควรใช้ยาหลังวันหมดอายุ (EXP) ที่แจ้งบนบรรจุภัณฑ์ของชุดกระบอกฉีดยาพร้อมเข็มฉีดสำหรับใช้ครั้งเดียว เก็บยาที่อุณหภูมิ 2 - 8 องศาเซลเซียส (ในตู้เย็น) ห้ามแช่แข็ง ควรเก็บยาไว้ในที่แห้งและเก็บในกล่องบรรจุเพื่อป้องกันแสง เมื่อนำยาออกจากตู้เย็นแล้ว สามารถเก็บยาได้นานถึง 2 สัปดาห์ ที่อุณหภูมิ 30 องศาเซลเซียสหรือต่ำกว่า โดยกระบอกฉีดยาจะต้องถูกเก็บไว้ในกล่องบรรจุเสมอ

4.2 คำแนะนำในการใช้ ดูแลและทำลายยา

โทซิลิซูแมบชนิดหยดเข้าหลอดเลือดดำ:

ก่อนให้ยาทางหลอดเลือดดำควรตรวจสอบสารละลายที่เตรียมขึ้นว่าไม่มีสิ่งแปลกปลอมหรือสีที่ผิดปกติ

เฉพาะสารละลายยาที่ใส ไม่มีสีจนถึงสีเหลืองอ่อน และปราศจากสิ่งแปลกปลอมเท่านั้นที่จะสามารถให้แก่ผู้ป่วยได้

โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์:

การเตรียมยาด้วยถุงให้ยาทางหลอดเลือดขนาด 100 มล. ให้ดูดสารละลายโซเดียมคลอไรด์ 0.9% ออกจากถุงด้วยปริมาณที่เท่ากับปริมาณของสารละลายโทซิลิซูแมบที่ต้องการใช้ตามขนาดยาของผู้ป่วย ดูดปริมาณยาโทซิลิซูแมบตามต้องการ (0.4 มล./กก.) ด้วยกระบวนการปราศจากเชื้อ แล้วเจือจางให้ได้ความเข้มข้นของโทซิลิซูแมบตามที่คำนวณไว้ในถุงให้ยาขนาด 100 มล. ซึ่งบรรจุสารละลายโซเดียมคลอไรด์ 0.9% ที่ปราศจากเชื้อและสารก่อกวนสำหรับการผสมสารละลายให้กลับถุงให้ยาไปมาอย่างนุ่มนวลเพื่อหลีกเลี่ยงการเกิดฟอง

ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบเรื้อรังในเด็กชนิด Polyarticular (pJIA) และผู้ป่วยโรคข้ออักเสบเรื้อรังในเด็กชนิด Systemic (sJIA) ที่น้ำหนักร่างกาย ≥ 30 กก. :

การเตรียมยาด้วยถุงให้ยาทางหลอดเลือดขนาด 100 มล. ให้ดูดสารละลายโซเดียมคลอไรด์ 0.9% ออกจากถุงด้วยปริมาณที่เท่ากับปริมาณของสารละลายโทซิลิซูแมบที่ต้องการใช้ตามขนาดยาของผู้ป่วย ดูดปริมาณยาโทซิลิซูแมบตามต้องการ (0.4 มล./กก.) ด้วยกระบวนการปราศจากเชื้อ แล้วเจือจางให้ได้ความเข้มข้นของโทซิลิซูแมบตามที่คำนวณไว้ในถุงให้ยาขนาด 100 มล. ซึ่งบรรจุสารละลายโซเดียมคลอไรด์ 0.9% ที่ปราศจากเชื้อและสารก่อกวนสำหรับการผสมสารละลายให้กลับถุงให้ยาไปมาอย่างนุ่มนวลเพื่อหลีกเลี่ยงการเกิดฟอง

ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบเรื้อรังในเด็กชนิด Polyarticular (pJIA) ที่น้ำหนักร่างกายน้อยกว่า 30 กก. :

การเตรียมยาด้วยถุงให้ยาทางหลอดเลือดขนาด 50 มล. ให้ดูดสารละลายโซเดียมคลอไรด์ 0.9% ออกจากถุงน้ำเกลือด้วยปริมาณที่เท่ากับ 0.5 มล./กก. ตามน้ำหนักร่างกายของผู้ป่วยแล้วทิ้งไป จากนั้นแทนที่น้ำเกลือที่ทิ้งไปด้วยสารละลายโทซิลิซูแมบในปริมาณที่เท่ากันภายใต้กระบวนการปราศจากเชื้อ สำหรับการผสมสารละลายให้กลับถุงให้ยาไปมาอย่างนุ่มนวลเพื่อหลีกเลี่ยงการเกิดฟอง

ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบเรื้อรังในเด็กชนิด Systemic (sJIA) ที่น้ำหนักร่างกายน้อยกว่า 30 กก. :

การเตรียมยาด้วยถุงให้ยาทางหลอดเลือดขนาด 50 มล. ให้ดูดสารละลายโซเดียมคลอไรด์ 0.9% ออกจากถุงน้ำเกลือด้วยปริมาณที่เท่ากับ 0.6 มล./กก. ตามน้ำหนักร่างกายของผู้ป่วยแล้วทิ้งไป จากนั้นแทนที่น้ำเกลือที่ทิ้งไปด้วยสารละลายโทซิลิซูแมบในปริมาณที่เท่ากันภายใต้กระบวนการปราศจากเชื้อ สำหรับการผสมสารละลายให้กลับถุงให้ยาไปมาอย่างนุ่มนวลเพื่อหลีกเลี่ยงการเกิดฟอง

ยาโทซิลิซูแมบแบบฉีดเข้าใต้ผิวหนัง:

ห้ามใช้หากยาชุนหรือมีสิ่งแปลกปลอม สีของยาที่ผิดไปจากไม่มีสีจนถึงสีเหลืองอ่อน หรือมีส่วนใด ๆ ของกระบอกฉีดและเข็มฉีดชำรุด

การกำจัดกระบอกฉีดยาและอุปกรณ์ที่แหลมคม

ควรปฏิบัติตามคำแนะนำต่อไปนี้ในการใช้และกำจัดกระบอกฉีดยาและอุปกรณ์ทางการแพทย์ที่แหลมคมอย่างเคร่งครัด:

- ห้ามนำกระบอกฉีดยาและเข็มกลับมาใช้ซ้ำ
- ทิ้งเข็มและกระบอกฉีดยาที่ใช้แล้วในภาชนะรองรับวัสดุแหลมคม (ภาชนะที่พิสูจน์แล้วว่าป้องกันการแทงทะลุได้)
- เก็บภาชนะดังกล่าวให้พ้นมือเด็ก
- หลีกเลี่ยงการทิ้งภาชนะรองรับวัสดุแหลมคมรวมกับขยะทั่วไป
- กำจัดภาชนะรองรับวัสดุแหลมคมที่เต็มแล้วตามข้อกำหนดของสถานที่หรือตามคำแนะนำของผู้จำหน่ายผลิตภัณฑ์

หากจำเป็นต้องใช้ยาที่บ้าน ต้องมอบอุปกรณ์สำหรับเก็บกำจัดกระบอกฉีดยา และเข็มฉีดยาที่ใช้แล้วให้แก่ผู้ป่วย

การกำจัดยาที่ไม่ใช้แล้ว / ยาที่หมดอายุ

ควรลดการกำจัดเภสัชภัณฑ์ออกสู่สิ่งแวดล้อมให้น้อยที่สุด ไม่ควรกำจัดยาผ่านระบบน้ำทิ้งและควรหลีกเลี่ยงการทิ้งรวมกับขยะทั่วไป หากสถานที่มี ระบบการจัดเก็บ อยู่แล้วควรใช้ระบบดังกล่าว

4.3 ขนาดบรรจุ

ขวดยาฉีดบรรจุยา 80 มก. / 4 มล.	1, 4
ขวดยาฉีดบรรจุยา 200 มก. / 10 มล.	1, 4
ขวดยาฉีดบรรจุยา 400 มก. / 20 มล.	1, 4
กระบอกแก้วบรรจุยาพร้อมฉีดขนาด 162 มก. / 0.9 มล.	1, 4

ยา : เก็บให้พ้นจากเด็ก

ฉบับเดือน พฤศจิกายน 2562

ผลิตเพื่อ บริษัท เอฟ. ฮอฟฟ์มันน์-ลา โรช บาเซล สวิสเซอร์แลนด์

นำเข้าโดยบริษัท โรช ประเทศไทย จำกัด