TOCILIZUMAB
En artritis reumatoide

Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital de Cabueñes
Fecha 11/11/2010

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Tocilizumab
Indicación clínica solicitada: Las aprobadas en ficha técnica
Autores / Revisores: Ana Lozano Blázquez
Tipo de informe: Actualizado. Basado en el informe de evaluación de Varela JM, Fernández-Andrade M. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Mayo 2010.[1]
Declaración Conflicto de Intereses de los autores: Ningún conflicto de intereses. Ver declaración en anexo al final del informe.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Servicio que efectuó la solicitud: Sección de Reumatología
Justificación de la solicitud: Frente a otros FAMEs (Fármacos modificadores de la enfermedad) el beneficio clínico de Tocilizumab se muestra especialmente relevante para aquellas variables de eficacia más difíciles de conseguir como es la tasa de respuesta ACR70 y la remisión, objetivo último e cualquier tratamiento para la AR, pero de difícil consecución con las terapias actuales.
Tocilizumab ha confirmado su beneficio clínico en diferentes poblaciones de pacientes con AR; tanto con respuesta inadecuada a FAMEs como anti-TNFs.
Al tratarse de un fármaco de administración i.v. se asegura el cumplimiento del paciente.
Fecha recepción de la solicitud: 12/02/2010
Petición a título: Consenso

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Tocilizumab
Nombre comercial: Roactemra®
Laboratorio: Roche Pharma
Grupo terapéutico. Agente inmunosupresor, inhibidores de la interleucina-6
Código ATC:L04AC07
Vía de administración: Intravenosa
Tipo de dispensación: Uso hospitalario
Vía de registro: Centralizado

Presentaciones y precio				
Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste por unidad PVP con IVA (1)	Coste por unidad PVL con IVA
Vial 80 mg/4mL	1 vial	661935		134.30 €
Vial 200 mg/10mL	1 vial	661936		335.74 €

(1)Apartado para cumplimentar sólo en medicamentos con posible impacto en el área de atención primaria.

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA[2].

4.1 Mecanismo de acción.

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 recombinante humanizado dirigido contra la interleucina-6 (IL-6) y producido en células de ovario de hámster chino mediante técnicas de ADN recombinante. Dado que es humanizado, la administración de tocilizumab tiene menor riesgo de producción de anticuerpos frente a él que los anticuerpos murinos o quiméricos.

Tocilizumab se une específicamente a los receptores de IL-6 tanto solubles como unidos a membranas (IL-6Rs e IL-6Rm), bloqueando la señalización intercelular mediada por ambos receptores. La IL-6 es una citocina proinflamatoria pleiotrópica producida por diversos tipos celulares incluidas células T y B, los monocitos y los fibroblastos y que se ha implicado en la patogenia de la AR y otras enfermedades inflamatorias e inmunológicas. En ensayos clínicos con tocilizumab, se observaron reducciones rápidas de la proteína C reactiva (PCR), la velocidad de sedimentación globular, el amiloide A sérico y las plaquetas.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

EMEA: En combinación con MTX, para el tratamiento de la AR activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a un tratamiento previo con uno o más FAMEs o con anti-TNF. En estos pacientes tocilizumab puede ser administrado como monoterapia en caso de intolerancia a MTX o cuando el tratamiento continuado con MTX es inadecuado.(enero 2009).

FDA: Tratamiento de la AR activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a un tratamiento previo con uno o más anti-TNF. (enero 2010).

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

La posología recomendada es de 8 mg/Kg de peso corporal, pero no menos de 480 mg, administrados en infusión intravenosa durante 1 h (una vez diluido) cada 4 semanas. No se han evaluado las dosis superiores a 1.2 g.

4.4 Farmacocinética.

En pacientes con artritis reumatoide, el volumen central de distribución fue de 3,5 L, el volumen periférico de distribución fue de 2,9 L, lo que da un volumen de distribución en el equilibrio de 6,4 L.
Después de la administración intravenosa, tocilizumab experimenta una eliminación bifásica.
La semivida (t1/2) de tocilizumab fue dependiente de la concentración. En equilibrio, después de una dosis de 8 mg/kg cada 4 semanas, la t1/2 eficaz se redujo con concentraciones descendentes dentro de un intervalo posológico de 14 días a 8 días.

4.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital.

Características comparadas con otros medicamentos similares						
Nombre	**Tocilizumab**	**Infliximab**	**Adalimumab**	**Etanercept**	**Rituximab**	**Abatacept**
Presentación	Vial 80-200mg	Vial 100mg	Pluma precargada 40mg	Jeringa 25-50mg	Vial 500mg	Vial 250mg
Posología	8 mg/Kg iv (pero no menos de 480mg) c/4 semanas	3 mg/Kg iv semanas 0, 2 y 6, luego c/8 semanas	40 mg sc c/2 semanas	25 mg sc/2 veces semana ó 50 mg sc/semana	1000 mg iv días 1 y 15	10 mg/Kg: <60Kg → 500 mg 60-100Kg → 750 mg >100Kg → 1000 mg Semana 0, 2 y 4, luego c/4 semanas

Características diferenciales	Anticuerpo monoclonal humanizado recombinante anti-IL-6. Indicado en AR tras fracaso a FAME o anti-TNF. Requiere infusión iv en unidades de hospital de día. Experiencia clínica limitada.	Anticuerpo monoclonal quimérico (murinohumano) anti-TNF. Indicado en AR tras fracaso a FAME. Requiere infusión iv en unidades de hospital de día.	Anticuerpo monoclonal humanizado recombinante anti-TNF. Indicado en AR tras fracaso a FAME. Autoadministrado sc.	Proteína humana de fusión (fragmento Fc de IgG humana+ receptor p75 del TNF). Indicado en AR tras fracaso a FAME. Autoadministrado sc. Debe ser reconstituido por el paciente.	Anticuerpo monoclonal quimérico (murinohumano) anti-CD20. Indicado en AR tras fracaso a anti-TNF. Requiere infusión iv en unidades de hospital de día.	Proteína humana de fusión (fragmento Fc de IgG humana+ dominio extracelular del antígeno 4 (CTLA-4) asociado al linfocito-T citotóxico). Indicado en AR tras fracaso a anti-TNF. Requiere infusión iv en unidades de hospital de día. Experiencia clínica limitada.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

*5.*1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se dispone del informe EPAR de la EMEA[3] y del informe CEDER de la FDA. En el EPAR se describen 2 ensayos clínicos en fase II y 5 ensayos clínicos pivotales randomizados en fase III. Se dispone también de un estudio de extensión (STREAM[4]).

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

En todos los estudios, **AR activa** se definió como un recuento ≥ 6 articulaciones inflamadas (de 66) y ≥ 8 articulaciones rígidas (de 68) y elevación de reactantes de fase aguda, PCR ≥ 1.0 mg/dL (10 mg/L) o VSG ≥ 28 mm/h.

Evaluación eficacia: En la artritis reumatoide hay muchos posibles criterios de respuesta, desde el número de articulaciones doloridas o inflamadas hasta la calidad de vida y los cuestionarios de percepción de la salud. La medida más comúnmente utilizada (aunque, quizá, difícil de explicar y usar) son los criterios de respuesta del American College of Rheumatology (ACR), una medida compuesta de siete índices:

- Número de articulaciones dolorosas (a la palpación)
- Número de articulaciones inflamadas
- Evaluación global de actividad de la enfermedad efectuada por el médico
- Evaluación global de actividad de la enfermedad efectuada por el paciente
- Evaluación del dolor efectuada por el paciente
- Evaluación de la capacidad funcional (como el Health Assessment Questionnaire)
- Reactantes de fase aguda (PCR o VSG)

La respuesta es definida como ACR20, ACR50, ACR70, donde las cifras indican el porcentaje de mejoría en la escala clínica definida anteriormente (mejoría del 20, 50 y 70%, respectivamente).

La puntuación en la escala DAS (Disease Activity Store), de la EULAR, valora la actividad de la enfermedad. El DAS28 se basa en un método simplificado que valora el dolor y la inflamación en 28 articulaciones, la actividad de la enfermedad valorada por el paciente mediante una escala Analógica visual (EVA), y la Velocidad de Sedimentación (VSG) en la analítica del paciente.

Tabla 1. Referencia: Smolen JS et al[5]. **Estudio OPTION**

Breve descripción: estudio que evalúa la seguridad y eficacia de tocilizumab vs placebo, en combinación con MTX, en pacientes con AR de moderada a severa que no han respondido a MTX.
-Nº de pacientes: 623.
-Diseño: ensayo clínico en fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas de duración.
-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:
- Tocilizumab 8 mg/Kg iv c/4 semanas + MTX a dosis estable (10-25 mg)
- Tocilizumab 4 mg/Kg iv c/4 semanas+ MTX a dosis estable (10-25 mg)
- Placebo iv c/4 semanas+ MTX a dosis estable (10-25 mg)

-Criterios de inclusión:
Pacientes adultos con AR activa de moderada a severa, de más de 6 meses de duración, que estuvieron al menos 12 semanas en tratamiento con MTX y tuvieron una inadecuada respuesta al mismo.
El resto de FAME y biológicos fueron suspendidos antes del inicio del estudio.
-Criterios de exclusión:
Otras enfermedades autoinmunes o afectaciones sistémicas secundarias a AR, AR de clase funcional IV, enfermedad articular inflamatoria distinta a AR previa o actual.
Infecciones, actuales o previas recurrentes, bacterianas, víricas, fúngicas y tuberculosis, radiografía de tórax anormal de forma clínicamente significativa, hepatitis B o C y herpes zoster recurrente.
Enfermedad hepática activa: transaminasas 1.5 veces el valor normal.
Tratamiento previo con anti-TNF con respuesta inadecuada (ineficacia o seguridad).
-Tipo de análisis: análisis por intención de tratar.

Resultados evaluados en la semana 24

Variable evaluada en el estudio	***TCZ 8 mg/Kg + MTX N (205) N (%)***	***TCZ 4 mg/Kg + MTX N (213) N (%)***	**Placebo + MTX N (204) *N (%)***	***RAR (IC95%) dosis 8 mg/Kg***	***NNT (IC 95%) dosis 8 mg/Kg***	***RAR (IC95%) dosis 4 mg/Kg***	***NNT (IC 95%) dosis 4 mg/Kg***
Resultado principal - ACR20	*120 (59%) (p<0.0001)*	*102 (48%) (p<0.0001)*	*54 (26%)*	*32% (23-41%)*	*3 (2-4)*	*21% (12-30%)*	*5 (3-8)*
Resultados secundarios de interés - ACR50	*90 (44%) (p<0.0001)*	*67 (31%) (p<0.0001)*	*22 (11%)*	*33% (25-41%)*	*3 (2-4)*	*21% (13-28%)*	*5 (4-8)*
- ACR70	*45 (22%) (p<0.0001)*	*26 (12%) (p<0.0001)*	*4 (2%)*	*20% (14-26%)*	*5 (4-7)*	*10% (5-15%)*	*10 (7-19)*
- DAS28 < 2.6	*47/171 (27%) (p<0.0001)*	*21/156 (13%) (p=0.0002)*	*1/121 (0.8%)*	*27% (20-33%)*	*4 (3-5)*	*13% (7-18%)*	*8 (6-14)*
-Respuesta EULAR buena	*78 (38%) (p<0.0001)*	*45 (21%) (p<0.0001)*	*6 (3%)*	*35% (28-42%)*	*3 (2-4)*	*18% (12-24%)*	*6 (4-8)*

Tabla 2.Referencia: Genovese MC et al[6]. **Estudio TOWARD**

Breve descripción: estudio que evalúa la seguridad y eficacia de tocilizumab vs placebo, en combinación con FAMEs tradicionales, en pacientes con AR de moderada a severa y una respuesta inadecuada a dichos FAMEs.
-Nº de pacientes: 1220.
-Diseño: ensayo clínico en fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas de duración.
-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:
- Tocilizumab 8 mg/Kg iv c/4 semanas + FAME tradicional a dosis estable
- Placebo iv c/4 semanas + FAME tradicional a dosis estable

-Criterios de inclusión:
Pacientes adultos con AR activa de moderada a severa, de más de 6 meses de duración, que hubieran estado al menos 8 semanas antes del inicio del estudio en tratamiento con dosis estables de FAMEs tradicionales (MTX, cloroquina, hidroxicloroquina, oro parenteral, sulfasalazina, azatioprina o leflunomida).
-Criterios de exclusión:
Tratamiento previo con anti-TNF con respuesta inadecuada (ineficacia o seguridad) o tratamiento con cualquier otra terapia depresora de células.
-Tipo de análisis: análisis por intención de tratar.

Resultados evaluados en la semana 24

Variable evaluada en el estudio	***TCZ 8 mg/Kg + FAMEs N (803) N (%)***	**Placebo + FAMEs N (413) *N (%)***	***RAR (IC95%)***	***p***	***NNT (IC 95%)***

Resultado principal *- ACR20*	*488 (61%)*	*101 (25%)*	*36% (31-42%)*	*<0.0001*	*3 (2-3)*
Resultados secundarios de interés					
- ACR50	*38%*	*9%*	*29% (25-33%)*	*<0.0001*	*3 (3-4)*
- ACR70	*21%*	*3%*	*18% (15-21%)*	*<0.0001*	*6 (5-7)*
- DAS28 < 2.6	*30%*	*3%*	*27% (23-31%)*	*<0.0001*	*4 (3-4)*
- Respuesta EULAR buena o moderada	*80%*	*38%*	*42% (37-47%)*	*<0.0001*	*2 (2-3)*

Tabla 3. Referencia: Emery P et al[7]. **Estudio RADIATE**

Breve descripción: estudio que evalúa la seguridad y eficacia de tocilizumab vs placebo, en combinación con MTX, en pacientes con AR de moderada a severa y una respuesta inadecuada al menos a un anti-TNF previo.
-Nº de pacientes: 499.
-Diseño: ensayo clínico en fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas de duración.
-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:
- Tocilizumab 8 mg/Kg iv c/4 semanas + MTX a dosis estable (10-25 mg)
- Tocilizumab 4 mg/Kg iv c/4 semanas + MTX a dosis estable (10-25 mg)
- Placebo iv c/4 semanas + MTX a dosis estable (10-25 mg)

-Criterios de inclusión:
Pacientes mayores de 18 años con AR activa de moderada a severa, de más de 6 meses de duración, que hubiesen tenido una respuesta insuficiente o intolerancia al menos a un anti-TNF en el último año. Los fármacos anti-TNF y el resto de FAMEs fueron suspendidos antes de comenzar el estudio. Además, los pacientes debían haber recibido MTX durante al menos 12 semanas (a dosis estable durante al menos 8 semanas) antes de comenzar el estudio.
-Criterios de exclusión:
Pacientes con terapia depresora de células previa, condición médica no controlada, historia de otras enfermedades inflamatorias o AR de clase funcional IV, neoplasias, infecciones recurrentes, inmunodeficiencias primarias y secundarias, hemoglobina < 8.5 mg/dL, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, función hepática anormal, triglicéridos > 10 mmol/L, tuberculosis activa y hepatitis B o C.
-Tipo de análisis: análisis por intención de tratar.

Resultados evaluados en la semana 24

Variable evaluada en el estudio	***TCZ 8 mg/Kg + MTX N (170)*** **%**	***TCZ 4 mg/Kg + MTX N (161)*** **%**	**Placebo + MTX N (158)** **%**	***RAR (IC95%) dosis 8 mg/Kg***	***NNT (IC 95%) dosis 8 mg/Kg***
Resultado principal *- ACR20*	*50%* *(p<0.001)*	*30%* *(p<0.001)*	*10%*	*40%* *(31-49%)*	*3* *(2-3)*
Resultados secundarios de interés					
- ACR50	*29%* *(p<0.001)*	*17%* *(p<0.001)*	*4%*	*25%* *(18-32%)*	*4* *(3-6)*
- ACR70	*12%* *(p≤0.001)*	*5%* *(p=0.1)*	*1%*	*11%* *(5-16%)*	*9* *(6-20)*
- DAS28 < 2.6	*30%* *(p≤0.001)*	*8%* *(p=0.053)*	*2%*	*28%* *(21-35%)*	*4* *(3-5)*
- Respuesta EULAR buena o moderada	*68%* *(p<0.001)*	*46%* *(p<0.001)*	*16%*	*51%* *(42-60%)*	*2* *(2-3)*
Resultados por subgrupos					
- ACR20: Etanercept previo	*35/67 (52%)*	*17/61 (28%)*	*8/49 (16%)*	--	--
- ACR20: Adalimumab previo	*26/49 (53%)*	*19/55 (34%)*	*3/62 (5%)*	--	--
- ACR20 Infliximab previo	*24/54 (44%)*	*13/43 (30%)*	*5/47 (11%)*	--	--

Tabla 4. Referencia: Jones G et al[8]. **Estudio AMBITION**

Breve descripción: estudio que evalúa la seguridad y eficacia de tocilizumab en monoterapia vs MTX en monoterapia, en pacientes con AR activa que no han fracasado previamente a MTX o terapia biológica.
-Nº de pacientes: 673.
-Diseño: ensayo clínico en fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas de duración.
-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:
- Tocilizumab 8 mg/Kg iv c/4 semanas
- Metotrexato comenzando a 7.5 mg/sem hasta alcanzar la dosis de 20 mg/sem en 8 semanas
- Placebo de tocilizumab iv c/4 sem durante 8 semanas, seguido de tocilizumab 8 mg/Kg iv c/4 semanas

-Criterios de inclusión:
Pacientes adultos con AR activa de moderada a severa, de más de 6 meses de duración, que no hubieran sido tratados previamente con MTX nunca o bien no lo hubiesen recibido en los 6 meses previos a la randomización; en este último caso en que hubieran recibido MTX previamente, que no hubieran suspendido el MTX por ineficacia o efectos adversos clínicamente importantes.
Todos los FAMEs previos fueron suspendidos antes de comenzar el estudio.
-Criterios de exclusión:
Tratamiento previo con anti-TNF con respuesta inadecuada (ineficacia o seguridad).
AR de clase funcional IV.
-Tipo de análisis: estudio de no inferioridad de tocilizumab frente a MTX, en el que se utiliza un análisis de la población por protocolo. Si tocilizumab mostrara no inferioridad frente a MTX, se realizaría un estudio de superioridad frente a MTX, en el cual, el análisis de la población sería por intención de tratar.

Resultados del estudio de superioridad evaluados en la semana 24

Variable evaluada en el estudio	***TCZ 8 mg/Kg*** **N (286)** ***%***	**MTX** **N (284)** ***%***	***RAR (IC95%)***	***p***	***NNT (IC 95%)***
Resultado principal *- ACR20*	*69.9%*	*52.5%*	*17.8% (9.8-25.7%)*	*<0.0001*	*6 (4-10)*
Resultados secundarios de interés					
- ACR50	*44.1%*	*33.5%*	*10.6% (2.7-18.6%)*	*=0.0023*	*10 (6-38)*
- ACR70	*28.0%*	*15.1%*	*12.8% (6.2-19.5%)*	*=0.0002*	*8 (6-16)*
- DAS28 < 2.6	*33.6%*	*12.1%*	*21.6% (14.9-28.2%)*	*--*	*5 (4-7)*

Tabla 5. Referencia: Estudio LITHE. ACR 2008. Abstract LB14: Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: The LITHE Study (NO PUBLICADO)

Breve descripción: estudio que evalúa la seguridad y prevención del daño articular estructural de tocilizumab vs placebo, en combinación con MTX, en pacientes con AR de moderada a severa que no han respondido a MTX.
-Nº de pacientes: 1190.
-Diseño: ensayo clínico en fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 52 semanas de duración.
-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:
- Tocilizumab 8 mg/Kg iv c/4 semanas + MTX a dosis estable (10-25 mg)
- Tocilizumab 4 mg/Kg iv c/4 semanas + MTX a dosis estable (10-25 mg)
- Placebo iv c/4 semanas + MTX a dosis estable (10-25 mg)

-Criterios de inclusión:
Pacientes adultos con AR activa de moderada a severa, de más de 6 meses de duración, que estuvieron al menos 12 semanas en tratamiento con MTX y tuvieron una respuesta inadecuada al mismo.
El resto de FAME y biológicos fueron suspendidos antes del inicio del estudio.
-Criterios de exclusión:
Tratamiento previo con anti-TNF con respuesta inadecuada (ineficacia o seguridad).
AR de clase funcional IV.
-Tipo de análisis:. Análisis por intención de tratar

Resultados evaluados en la semana 52

Variable evaluada en el estudio	***TCZ 8 mg/Kg + MTX N (398)***	***TCZ 4 mg/Kg + MTX N (399)***	**Placebo + MTX N (393)**	***Diferencia de medias (IC 95%) Dosis 8 mg/Kg***	***p Dosis 8 mg/Kg***	
Resultado principal *- Cambio en la escala*	*0.3 (1.3)*	*0.3 (1.5)*	*1.1 (3.0)*	*0.8 (0.48-1.12)*	*≤0.0001*	

Genant-Sharp modificada, media (de) *- Cambio del AUC del HAQ-DI, media ajustada*	*-144.1*	*-128.4*	*-58.1*	*-86.0 (-112.7,-59.2)*	*≤0.0001*	--
Resultados secundarios de interés	***N (%)***	***N (%)***	***N (%)***	***RAR (IC95%)*** ***Dosis 8 mg/Kg***	***p*** ***Dosis 8 mg/Kg***	***NNT (IC 95%)*** ***Dosis 8 mg/Kg***
- ACR20	*222 (56%)*	*186 (47%)*	*97 (25%)*	*31.1% (24.6-37.6%)*	*≤0.0001*	*4 (3-5)*
- ACR50	*145 (36%)*	*116 (29%)*	*39 (10%)*	*26.5% (20.9-32.1%)*	*≤0.0001*	*4 (4-5)*
- ACR70	*80 (20%)*	*65 (16%)*	*15 (4%)*	*16.3% (11.9-20.7%)*	*≤0.0001*	*7 (5-9)*

Tabla 6. Referencia: Nishimoto N, Miyasaka, Yamamoto K et al. Ann Rheum Dis 2009; 68:1580-1584. **Estudio STREAM**

Breve descripción: estudio que evalúa la seguridad y eficacia a largo plazo (5 años) de tocilizumab en monoterapia , en pacientes con AR de moderada a severa.
Registrado en el www.clinicaltrials.gov (NCT00144651)
-Nº de pacientes: 163 parte 1ª, de los que 143 se incluyeron en la segunda parte
Características de los pacientes:
- Media de edad 59 años
- Media de años de evolución de enfermedad 9.9 años
- Valores de PCR y VSG: 4.7 mg/dl y 68.7 mm/h respectivamente

-Diseño: ensayo clínico fase II, randomizado, doble ciego, controlado con placebo de doce semanas de duración. Posteriormente se realizó EC de extensión, abierto, con tocilizumab en monoterapia de cinco años de duración.
-Tratamiento grupo activo y grupo control parte 1ª del estudio:
- Tocilizumab 8 mg/Kg iv c/4 semanas
- Placebo
- Tocilizumab 4mg/Kg iv cada 4v semanas

- Tratamiento de la fase abierta del estudio de extensión:
- Tocilizumab 8mg/Kg iv cada 4 semanas

-Criterios de inclusión:
Pacientes adultos mayores de 20 años de edad con AR activa de moderada a severa, de más de 6 meses de duración, con respuesta inadecuada al tratamiento con al menos un FAME o inmunosupresor.
AR activa moderada-severa con presencia de seis o más articulaciones inflamadas y uno de los siguientes criterios:
- VSG de al menos 30 mm/h
- Niveles de PCR mayores de 1.0 mg/dl

Los pacientes que recibían prednisolona (10 mg al día máximo) o AINEs eran aptos si las dosis no se habían aumentado durante el periodo de lavado de un mes de duración. Las dosis de ambos tratamientos permanecieron estables durante el periodo ciego de 12 semanas. A los pacientes que recibieron tocilizumab o placebo se les ofreció la oportunidad de recibir tocilizumab en la fase abierta del periodo de extensión.
-Tipo de análisis:
Variables: criterios ACR, DAS 28, EULAR
T de Student para datos apareados para detectar diferencias estadísticamente significativas en la actividad de la enfermedad. La tasa de continuación, definida como el porcentaje acumulado de pacientes que continuaron la medicación fue analizado con el método Kaplan-Meier.
-**Resultados**
De 143 pacientes reclutados en fase de extensión:
- 108 (76%): completaron 3 años
- 94 (66%): completaron 5 años
- 32 (22%): retirada por efectos secundarios
- 1 (0.7%): retirada por respuesta insatisfactoria
- 1: desarrollo de anticuerpos antitocilizumab
- 5: otras razones

-Seguridad
Un total de 148 eventos adversos serios se describieron en 77 pacientes con una tasa de 25.7 eventos por 100 pacientes-años.
- **Cirugía articular** relacionada con AR de larga evolución: 20 pacientes (14%)
- **Infecciones severas** en 25 pacientes (17.5%), tasa de 5.7 eventos por 100 pacientes-año. Infecciones más frecuentes:
  1- Neumonía: 9 pacientes (1.5 eventos por 100 pac-año)
  2- Herpes Zóster: 7 pacientes (1.1 eventos por 100 pac-año)
  3- Bronquitis aguda: 5 pacientes (0.8 eventos por 100 pac-año
  4- Pielonefritis: 0.5 eventos por 100 pac-año
- **Neoplasias**: se informaron en 4 pacientes (2.8%, 0.7 eventos por 100 pac-año). Los tipos que se describieron fueron: cáncer de vejiga, mama, intestino grueso y papiloma intraductal.

- Niveles de colesterol: se incrementaron después de iniciar el tratamiento y se estabilizaron posteriormente a valores medios de:
  - a- Valor medio antes de inicio de tratamiento 185 mg/dl
  - b- 220 mg/dl a los 12 meses
  - c- 214 mg/dl a los 60 meses
  - d- 39 pacientes (34.8%) iniciaron tratamiento con estatinas

- **No hubo eventos cardiovasculares** salvo en un caso de evento isquémico miocárdico en paciente diabético y con niveles de colesterol que ascendieron de 168 mg/dl a 227 mg/dl sin tratamiento con estatinas.
  - **Recuento de neutrófilos**: disminuyeron en general pero permanecieron en rango normal. Neutropenia grado 2 en 17 pacientes, grado 3 en nueve pacientes. Fue algo transitorio y ningún paciente experimentó neutropenia febril o se retiró del estudio por la presencia de neutropenia.
  - **Niveles de AST y ALT**: se incrementaron ligeramente pero permanecieron en rangos normales, sin presentarse trastornos hepáticos graves.

-Eficacia

La tasa de respuesta de acuerdo a la mejoría en los criterios ACR incrementó durante el año inicial de tratamiento y permaneció constante a los largo del estudio.

A los 5 años, de 94 pacientes que quedaron en estudio:

- 79 pacientes (84%) alcanzó el ACR 20
- 65 pacientes (69.1%): ACR 50
- 41 pacientes (43.6%): ACR 70

Se observó mejoría en todas las medidas, niveles de PCR, número de articulaciones afectadas, movilidad articular.

El porcentaje de pacientes que alcanzó remisión clínica, definida como DAS28 menor de 2.6 fue del 55.3% (52 pacientes de 94) a los 5 años de tratamiento.

La mayoría de pacientes presentaban anemia de base en torno a los 11.3 mg/dl, que mejoró tras tratamiento con Tocilizumab incrementando los niveles medios de hemoglobina hasta 13.2 mg/dl a los 5 años.

88 pacientes de los 94 que estuvieron recibiendo Tocilizumab durante 5 años, habían recibido corticoesteroides cuando empezaron el estudio. Después de 5 años de tratamiento, 78 de los 88 (88.6%) pudieron bajar la dosis, y 28 de 88 (31.8%) pararon el tratamiento con esteroides.

La dosis media de esteroides para estos pacientes disminuyeron de 6.9 mg/día a 2.4 mg/día al cabo de 5 años.

COMPARACIONES INDIRECTAS

Eficacia comparada indirectamente entre las distintas terapias biológicas actualmente disponibles.

Hasta el momento no se dispone de estudios comparativos entre las diferentes terapias biológicas disponibles. Sin embargo, todos ellos disponen de ensayos clínicos pivotales en fase III de diseños similares y poblaciones comparables en los que se evalúa su eficacia y seguridad en pacientes con AR.

Disponemos de una buena revisión sistemática de la evidencia disponible sobre los b-FAMEs en el tratamiento de la AR (**Nam JL et al[9]).**

1. ***Pacientes con AR con respuesta inadecuada a FAME, incluyendo MTX y sin fallo previo a ningún fármaco biológico.***

Todos los fármacos biológicos actualmente disponibles para el tratamiento de la AR tienen publicados ensayos clínicos en fase III, controlados con placebo, en los que se evalúa su eficacia y seguridad, en combinación con MTX, en pacientes con AR refractaria a MTX. A continuación se exponen, de sus principales ensayos clínicos, los resultados de la variable principal de eficacia (ACR20 en la semana 24).

Estudios independientes, todos incluyen un grupo control placebo + MTX				
Ensayos clínicos * Etanercept + MTX vs placebo + MTX. Weinblatt ME et al. NEJM 1999. * Adalimumab + MTX vs placebo + MTX. Estudio ARMADA. Arthritis Rheum 2003. * Infliximab + MTX vs placebo + MTX. Maini R et al. Lancet 1999. * Rituximab + MTX vs placebo + MTX. Estudio DANCER. Arthritis Rheum 2006. * Abatacept + MTX vs placebo + MTX. Kremer JM. Ann Intern Med 2006. * Tocilizumab + MTX vs placebo + MTX. Estudio OPTION. Lancet 2008.				
Resultados evaluados en la semana 24				
	Variable ACR20 en la semana 24 (semana 30 para infliximab)		***RAR (IC95%)***	***NNT (IC 95%)***
	FÁRMACO + MTX % pacientes	**MTX *% pacientes***		

Etanercept	*71%*	*27%*	*44% (25-64%)*	*2 (2-4)*
Adalimumab	*67%*	*14%*	*53% (38-67%)*	*2 (2-3)*
Infliximab	*50%*	*20%*	*30% (16-43%)*	*3 (2-6)*
Rituximab	*55%*	*28%*	*27% (15-39%)*	*5 (3-7)*
Abatacept	*68%*	*40%*	*28% (20-37%)*	*4 (3-5)*
Tocilizumab	*59%*	*26%*	*32% (25-41%)*	*3 (2-4)*

Los resultados de eficacia de tocilizumab + MTX en pacientes con AR con fracaso previo a MTX son muy similares a los del resto de fármacos biológicos, con intervalos de confianza en la RAR y el NNT que son superponibles

2. Pacientes con AR con respuesta inadecuada al menos a un fármaco biológico.

De los fármacos biológicos actualmente disponibles para el tratamiento de la AR sólo tres de ellos (rituximab, abatacept y tocilizumab) tienen publicados ensayos clínicos en fase III, controlados con placebo, en los que se evalúa su eficacia y seguridad, en combinación con MTX/FAME, en pacientes con AR con fracaso terapéutico previo a un anti-TNF. A continuación se exponen, de cada uno de ellos, los resultados de la variable principal de eficacia (ACR20 en la semana 24).

Estudios independientes, todos incluyen un grupo control placebo + MTX/FAME				
Ensayos clínicos * Rituximab + MTX vs placebo + MTX. Estudio REFLEX. Arthritis Rheum 2006. * Abatacept +FAME vs placebo + FAME.Estudio ATTAIN. Genovese MC et al. NEJM 2005. * Tocilizumab + MTX vs placebo + MTX. Estudio RADIATE. Ann Rheum Dis 2008.				
Resultados evaluados en la semana 24				
	Variable ACR20 en la semana 24		***RAR (IC95%)***	***NNT (IC 95%)***
	FÁRMACO + MTX/FAME % pacientes	**MTX/FAME** ***% pacientes***		
Rituximab	*51%*	*18%*	*33% (25-41%)*	*3 (3-4)*
Abatacept	*50%*	*19%*	*31% (22-40%)*	*4 (3-5)*
Tocilizumab	*50%*	*10%*	*40% (31-49%)*	*3 (2-3)*

Los resultados de eficacia de tocilizumab + MTX en pacientes con AR con fracaso previo al menos a un anti-TNF son muy similares a los del resto de fármacos biológicos, con intervalos de confianza en la RAR y el NNT que son superponibles.

Existe publicada otra comparación indirecta con anti-TNFs, rituximab y abatacept, realizada por el laboratorio fabricante[10], donde se comparan las tasas de respuesta ACR, encontrándose que, curiosamente, para las respuestas ACR20 y ACR50 (respuestas más "suaves") los intervalos de confianza se solapaban (eficacia similar) y para ACR70 no. También hay que tener en cuenta que los ensayos se diseñaron para evaluar como variable principal ACR20 y que ACR50 y ACR70 eran variables secundarias.

5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

-Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital:

Los pacientes incluidos en los ensayos pueden considerarse similares a los de nuestro medio hospitalario.

En los estudios OPTION y TOWARD el comparador (MTX y FAMEs tradicionales, respectivamente) es el adecuado y se utiliza a las pautas habituales en nuestro medio.
Sin embargo, en el estudio RADIATE, en el que se incluyen pacientes con fracaso a terapia biológica previa, además de un brazo control con MTX, se debería haber incluido un brazo comparador con un anti-TNF no utilizado con anterioridad, ya que, se ha demostrado en diversos estudios la eficacia del cambio de un anti-TNF cuando ha fracasado el anterior y por ello, es la práctica clínica habitual y lo que recomiendan las principales guías y consensos.
En cuanto al estudio en monoterapia, hay que recordar que tanto adalimumab como etanercept están aprobados en monoterapia, y son fármacos que se recomiendan en primera línea de biológicos tras fracaso de FAMEs, a parte de tener una mayor experiencia clínica.

-Relevancia clínica de los resultados:
Los resultados obtenidos en los ensayos son de relevancia clínica. Consiguen obtener una mejoría clínicamente significativa respecto al control (MTX ó FAME) en prácticamente todas las variables evaluadas: en el ACR20 del 30-40%, en el ACR50 del 20-30% y una diferencia en el porcentaje de pacientes con respuesta EULAR buena o moderada del 35-50%.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

-Evaluaciones previas por organismos independientes:
Prescrire internaciona[11]*l:* Cuando los FAMEs y los anti-TNF no consiguen controlar la AR, las comparaciones indirectas sugieren que tocilizumab, combinado con metotrexato no es más efectivo que rituximab. No hay evidencia de que tocilizumab sea mejor tolerado. Por tanto, es mejor continuar usando rituximab, un fármaco del que se tiene más experiencia.
NICE[12]*:* Solo recomienda tocilizumab más metotrexato como opción en AR que ha respondido inadecuadamente a uno o varios anti-TNF y a rituximab, o en pacientes en los que el rituximab esté contraindicado.
Scottish Medicines Consortium[13]: restringe el uso de tocilizumab a la terapia en combinación con metotrexato.
Cochrane[14]*:* Tocilizumab es una opción terapéutica en pacientes con AR activa en los que las terapias actuales han fallado. En ausencia de comparaciones indirectas, el beneficio de tocilizumab parece similar al resto de tratamientos biológicos aprobados para la AR. Hay muchas cuestiones relacionadas con la seguridad que necesitan estudios, incluyendo infecciones y cambios en los niveles de colesterol.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

En los estudios realizados hasta la comercialización, los efectos adversos notificados con más frecuencia (≥5% de los pacientes) fueron:

- Infecciones del tracto respiratorio superior
- Nasofaringitis
- Cefalea
- Hipertensión
- Elevación de la ALT.

La infusión de tocilizumab fue generalmente bien tolerada. La tasa de retirada por efectos adversos relacionados con la medicación entre los pacientes que recibían tocilizumab, tanto en monoterapia como en combinación con FAMEs, fue generalmente baja (≤12%) y similar a las observadas en los grupos comparadores.

La incidencia de **infecciones graves** relacionadas con la administración del medicamento fue baja y similar a las observadas en pacientes con MTX u otros FAMEs.

En cuanto a **anticuerpos anti-tocilizumab**: *e*n los ensayos clínicos controlados se han estudiado un total de 2876 pacientes:

- 46 (1.6%) presentaron anticuerpos
- 6 de ellos desarrollaron una reacción de hipersensibilidad asociada y médicamente significativa, que en cinco de los casos condujo a la retirada del medicamento.
- 30 enfermos (1.1%) desarrollaron anticuerpos neutralizadores, no se observó ninguna relación aparente con la respuesta clínica.

Los pacientes tratados con tocilizumab han presentado **elevaciones moderadas y reversibles en los niveles medios de colesterol total, HDL y triglicéridos**.

En los ensayos clínicos los pacientes presentaron elevaciones mantenidas de colesterol total de ≥ 6.2 mmol/L y LDL ≥ 4.1 mmol/L en el 24% y 15% de los pacientes, respectivamente, que en algunos casos requirió tratamiento con estatinas. Aunque este aumento no se asoció a aumento de la incidencia de eventos cardiovasculares, el tiempo de seguimiento, 6 meses, no es suficiente para asegurar que no existe riesgo.

Los pacientes que recibieron tocilizumab en los ensayos clínicos presentaron con frecuencia **elevaciones de las transaminasas hepáticas**, transitorias o intermitentes, leves y moderadas que no fueron asociadas con daño hepático.

En los ensayos clínicos, aparecieron elevaciones transitorias de ALT ó AST más frecuentemente en los grupos tratados con tocilizumab comparado con los grupos placebo, pero ligeramente menos frecuente en los pacientes tratados con tocilizumab en monoterapia comparado con los tratados con MTX.

6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.

La FDA[15] ha aprobado tocilizumab para el tratamiento en adultos con artritis reumatoide moderada o grave con la limitación que sólo pueden usarlo aquellos pacientes que no hayan respondido o no toleren otros fármacos con la misma indicación debido a los graves efectos adversos que se han notificado, en concreto elevación de enzimas hepáticas, elevación de LDL, hipertensión y perforaciones gastrointestinales, disminución en el recuento de neutrófilos y plaquetas, desmielinización y riesgo de cáncer. Por esta razón, la agencia reguladora ha pedido al titular de autorización de comercialización que presente nuevos ensayos clínicos post-comercialización para evaluar la seguridad a largo plazo.

6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

Precauciones

-Pediatría

No se recomienda en menores de 18 años debido a la escasez de datos sobre eficacia y seguridad.

-Embarazo

No hay datos suficientes acerca del uso de tocilizumab en mujeres embarazadas. Un estudio en animales ha mostrado un aumento del riesgo de aborto espontáneo / muerte embriofetal a una dosis alta (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en los seres humanos. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante y hasta 3 meses después del tratamiento.

RoActemra no se debe utilizar durante el embarazo, salvo que sea claramente necesario..

-Lactancia: se desconoce si tocilizumab se excreta en la leche materna humana. Debe tomarse una decisión acerca de continuar / suspender la lactancia o continuar / suspender el tratamiento con tocilizumab teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio del tratamiento con tocilizumab para la mujer.

-Ancianos

No se requiere ajuste de dosis

-Insuficiencia Renal

No se ha realizado ningún estudio formal del efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de tocilizumab. La mayoría de los pacientes del análisis de farmacocinética de

población tenían una función renal normal o insuficiencia renal leve. La insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina basado en Cockroft-Gault < 80 ml/min y ≥50 ml/min) no tuvo impacto sobre la farmacocinética de tocilizumab.

-Insuficiencia hepática

El tratamiento con tocilizumab, especialmente cuando se administra simultáneamente con MTX, puede estar asociado a elevaciones de las transaminasas hepáticas. Por tanto, debetenerse precaución al valorar el tratamiento de pacientes con enfermedad hepática activa o insuficiencia hepática. No se recomienda el tratamiento en pacientes con ALT o AST > 5 x LSN al inicio. Se deben vigilar los valores de ALT y AST entre 4 y 8 semanas los 6 primeros meses de tratamiento y a partir de entonces cada 12 semanas.

- Complicaciones de la diverticulitis

Se han notificado casos poco frecuentes de perforaciones diverticulares como complicaciones de una diverticulitis. Tocilizumab debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de ulceración intestinal o diverticulitis. Los pacientes que presenten síntomas potencialmente indicativos de diverticulitis complicada, deben ser evaluados rápidamente para la identificación precoz de diverticulitis, que puede asociarse con perforación gastrointestinal.

- Infecciones

No debe iniciarse el tratamiento en pacientes con infecciones activas. Se debe interrumpir la administración si un paciente desarrolla una infección grave, hasta que la infección esté controlada. Pacientes con un historial de infecciones recurrentes o crónicas o con procesos subyacentes (p. ej., diverticulitis, diabetes) puedan predisponer a los pacientes a infecciones.

- Tuberculosis

Al igual que en otros tratamientos de artritis reumatoide con tratamientos biológicos, se recomienda realizar a los pacientes un cribado de infección latente de tuberculosis antes de comenzar el tratamiento con tocilizumab. Los pacientes con tuberculosis latente deben recibir tratamiento estándar con antimicobacteriano antes de comenzar el tratamiento con tocilizumab.

- Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves asociadas a la perfusión en aproximadamente el 0,3% de los pacientes.

etc.

- Efectos hematológicos

Se han producido descensos de los recuentos de neutrófilos y plaquetas después del tratamiento con tocilizumab 8 mg/Kg en combinación con MTX. El riesgo de neutropenia puede aumentar en pacientes que han sido previamente tratados con antagonistas del TNF. Debe tenerse precaución al valorar el inicio del tratamiento en pacientes con un recuento bajo de neutrófilos o plaquetas.

No se recomienda el tratamiento cuando haya recuento absoluto de neutrófilos < 0,5 x 10 9 /L o un recuento de plaquetas < 50 x 10 3 /µL.

El recuento de neutrófilos y plaquetas debe vigilarse de 4 a 8 semanas después del comienzo del tratamiento y posteriormente, siguiendo las recomendaciones de la práctica clínica habitual.

- Parámetros lipídicos

En los pacientes tratados con tocilizumab se han observado aumentos de parámetros lipídicos incluido colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos. En la mayoría de los pacientes no hubo aumento del índice aterogénico, y el aumento del colesterol total, respondió al tratamiento con agentes hipolipemiantes.

De 4 a 8 semanas después del inicio del tratamiento con tocilizumab, debe realizarse una evaluación de los parámetros lipídicos. Los pacientes deben tratarse de acuerdo con las directrices clínicas locales para el manejo de la hiperlipidemias.

- Vacunación

No deben administrarse vacunas vivas o vivas atenuadas simultáneamente con tocilizumab, porque no se ha establecido la seguridad clínica.

- Riesgo cardiovascular

Los pacientes con AR tienen mayor riesgo de trastornos cardiovasculares y deben tener tratamiento de sus factores de riesgo (pej. hipertensión, hiperlipidemia) como parte de la asistencia habitual.

- Combinación con agentes antagonistas del TNF

No hay experiencia en el uso de tocilizumab con antagonistas del TNF u otros tratamientos biológicos para la AR. No se recomienda su uso con otros agentes biológicos.

- *Sodio*

Este medicamento contiene 1,17 mmol (ó 26,55 mg) de sodio en una dosis máxima de 1200 mg, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Infecciones graves y activas.

Interacciones:

- Los análisis farmacocinéticos de la población no revelaron ningún efecto en el aclaramiento de tocilizumab con MTX, anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) o corticosteroides.
- La expresión de las enzimas CYP450 hepáticas se suprime por las citocinas, como la IL-6, que estimulan la inflamación crónica. Así, la expresión de CYP450 puede revertirse cuando se introduce un tratamiento potente inhibidor de las citocinas, como tocilizumab.
- En EC in vitro la IL-6 produjo una reducción de la expresión de enzimas CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4. Tocilizumab regulariza la expresión de estas enzimas.
- Cuando se comienza o se detiene el tratamiento con tocilizumab, debe vigilarse a los pacientes que toman medicamentos que se ajustan individualmente y se metabolizan mediante CYP450 3A4, 1A2, 2C9 o 2C19 (p. ej., atorvastatina, antagonistas del canal del calcio, teofilina, warfarina, fenitoína, ciclosporina o benzodiazepinas), porque puede ser necesario un aumento de dosis para mantener el efecto terapéutico.
- Dada la larga semivida de eliminación ($t_{1/2}$), el efecto de tocilizumab sobre la actividad del encima CYP3A podría persistir durante varias semanas después de suspender el tratamiento.

7. AREA ECONÓMICA

7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otras alternativas						
	MEDICAMENTO					
	Tocilizumab Vial 80-200mg	**Infliximab** Vial 100mg	**Adalimumab** Pluma precargada 40mg	**Etanercept** Jeringa 50mg	**Rituximab** Vial 500mg	**Abatacept** Vial 250mg
Precio unitario (PVL+IVA)	Vial 80: 134.30 € Vial 200: 335.74€	514.35 €	494.61€	260.75 € Dispensación Oficina Farmacia	1199.61 €	322.10 €
Posología	8 mg/Kg iv c/4 semanas	3 mg/Kg iv semanas 0, 2 y 6, luego c/8 semanas	40 mg sc c/2 semanas	25 mg sc/2 veces semana ó 50 mg sc/semana	1000 mg iv días 1 y 15	10 mg/Kg: <60Kg → 500 mg (2 viales) 60-100Kg → 750 mg (3 viales) >100Kg → 1000 mg (4 viales) Semana 0, 2 y 4, luego c/4 semanas
Coste tratamiento/año	13 dosis al año 60 kg: 10475 € 70 kg: 12221 € 80 kg: 13967€	Aprovechando viales 1er año tto (9 dosis) 60 kg: 8327 € 70 kg: 9715 € 80 kg: 11102 € Años siguientes (7 dosis) 60 kg: 6476 € 70 kg: 7556 € 80 kg: 8635 €	12860 €	13559 €	4798-9597 € (1 ó 2 ciclos)	1er año tto (15 dosis) <60Kg: 9963 € 60-100Kg: 14495 € >100Kg: 19326 € Años siguientes (13 dosis) <60Kg: 8375 € 60-100Kg: 12562 € >100Kg: 16749 €

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

-Tocilizumab es un fármaco biológico, de la familia de los anticuerpos monoclonales, que inhibe los recepteros de Interleukina 6.
En los ensayos clínicos pivotales, ha demostrado, para la variable evaluada (ACR20) ser más eficaz que placebo en pacientes con artritis reumatoide que han fracasado a FAMEs y a anti-TNF. No se dispone de ensayos clínicos que lo comparen en estos escenarios frente a otras terapias biológicas. En comparaciones indirectas la eficacia es similar a éstos. Al tener un mecanismo de acción diferente al del resto de fármacos biológicos, puede resultar una opción en pacientes que no respondan a éstos.
- La infusión de tocilizumab fue bien tolerada en la mayoría de los pacientes de los diferentes estudios. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron las infecciones de vías respiratorias superiores, cefalea, hipertensión y elevaciones de ALT. Debemos destacar, las elevaciones en los niveles de colesterol total y LDL que se han observado durante el tratamiento con tocilizumab y que son de especial preocupación debido al mayor riesgo de enfermedad cardiovascular que presentan los pacientes con AR. Sin embargo, la importancia clínica de estas elevaciones es aún incierta, ya que, aunque en los ensayos clínicos no se relacionaron con eventos cardiovasculares, sus consecuencias sólo han sido estudiadas a corto plazo (estudios de 6 meses de duración). Es por ello, que se cuestiona la seguridad a largo plazo de este fármaco, al menos en el subgrupo de pacientes con alto riesgo cardiovascular.
- Tocilizumab debe ser administrado cada 4 semanas en perfusión intravenosa de 1 hora de duración. Esto supone una desventaja para el paciente frente a otras terapias biológicas actualmente disponibles que pueden ser autoadministradas por el paciente vía subcutánea, o incluso, frente a otras que se administran también vía intravenosa pero con una periodicidad mayor (cada 8 semanas o cada 6 meses).
- El coste de tocilizumab es superior a infliximab y rituximab y similar a adalimumab, etanercept y abatacept.

Dado las dudas en materia de seguridad, sobre todo a largo plazo de tocilizumab y puesto que en la Guía del Hospital se incluyó abatacept tras fracaso o contraindicación de todos los fármacos previos (infliximab, etanercept, adalimumab y rituximab), el lugar de tocilizumab sería en pacientes que hayan fracasado a todas las terapias previas, incluído abatacept. Por otro lado, desde que se aprobó la inclusión de abatacept en la Guía, en febrero de 2009, solo se ha usado en 1 paciente, por lo que al ser posterior tocilizumab, se propone no incluirlo en la Guía, y si existe algún caso concreto donde sea necesario, se solicitará individualmente.

EVALUACIÓN: Conclusiones finales
Nota: cumplimentar después de finalizar el informe de evaluación

Fecha de evaluación por la CFyT: 17/11/2010 Fecha de notificación: 21/12/2010

"Decisión adoptada por la CFyT" :No incluir en la Guía Farmacoterapéutica

ANEXO

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN

Los autores/revisores de este informe, Ana Lozano Blázquez declara:

-No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.

-No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.

-No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento

Nombre, fecha y firma**:**

-Hacer constar en caso de no cumplir alguno de estos requisitos anteriores
-Hacer constar si se participa como investigador en un ensayo clínico cuyo promotor es el laboratorio cuyo medicamento que se evalúa.

Instrucciones "Declaración de conflicto de intereses":

-Se consideran contrato, becas y ayudas:

-De importe superior a 2.000 € anuales
-Vigentes en la actualidad y en el periodo de un año anterior a la fecha de la declaración.
-Contratos para actividades promocionales de los laboratorios como por ejemplo participación como ponente en mesas redondas, simposiums y presentaciones de nuevos medicamentos organizadas por las compañías farmacéuticas
-Cualquier tipo de beca o ayuda financiada por el laboratorio de forma directa.
-Cualquier otra relación que los autores consideren de interés declarar

-No se consideran para la declaración de conflicto de intereses

-Ayudas puntuales para asistencia a cursos y congresos
-Participación como ponente en actividades docentes y científicas organizadas por sociedades científicas

9.- BIBLIOGRAFÍA.

[1] Varela JM, Fernández-Andrade M. Tocilizumab en artritis reumatoide. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Mayo 2010.
[2] Tocilizumab (RoActemra®). Ficha técnica.
[3] Committee for Medicinal Products for Human Use. European Public Assessment Report (EPAR). RoActemra. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Disponible en: http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/RoActemra/RoActemra.htm
[4] Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J. Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-interleukin-6 receptor monoclonal anitibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study): evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study. Ann Rheum Dis 2009;68:1580-4.
[5] Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, Alecock E et al; OPTION Investigators. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. Lancet 2008; 371: 987-97.
[6] Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, Mysler EF, da Silva NA, Alecock E et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. Arthritis Rheum 2008; 58: 2968-80.
[7] Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, van Vollenhoven R, Sanchez A et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. Ann Rheum Dis 2008; 67:1516-23.
[8] Jones G, Sebba A, Gu J, Lowenstein MB, Calvo A, Gomez-Reino JJ et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: The AMBITION study. Ann Rheum Dis. 2010; 69:99-96.
[9] Nam JL, Winthrop KL, van Vollenhoven RF, Pavelka K, Valesini G, Hensor EMA et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthirits with biological disease- modifying antirheumtic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. Ann Rheum Dis 2010; 69:976-86.
[10] Bergman GJD, Hochberg M, Boers M, Wintfeld N, Kielhorn A, Jansen JP. Indirect comparison of tocilizumab with other biologic agents in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs.Semin Arthritis Rheum 2010;39(6):425-41.
[11] Tocilizumab. Prescrire Internacional 2009; 103:198-201.
[12] Tocilizumab for the treatment of rheumatoid artritis. NICE tecnology appraisal guindance 198. agosto 2010.
[13] Scottish Medicines Consortium. Tocilizumab 20 mg/ml concentrate for solution for injection (RoActemra®) nº 593/09. enero 2010.

[14] Singh JA, Lopez-Olivo MA. Tocilizumab for rheumatoid arthritis: A Cochrane systematic review. The Journal of Rheumatology published online before print October 15, 2010, doi:10.3899/jrheum.100717.
[15] ACTEMRA® (tocilizumab). Risk evaluation and mitigation strategy. FDA. Disponible en: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM202044.pdf