

INFORME TÉCNICO DE EVALUACIÓN

TOCILIZUMAB

Artritis Reumatoide

DICIEMBRE 2009
 Servicio de Farmacia

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Tocilizumab.

Indicación clínica solicitada: Artritis reumatoide (AR), moderada a severa, que presenten respuesta inadecuada o intolerancia fármacos modificadores de la enfermedad (FAMES) o antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF).

Autores / Revisores: Vicente Arocas y Amelia de la Rubia.

Tipo de informe: Actualizado. Basado en el informe de evaluación de Luis Javier Hernández Pasor y M^a Ángeles Porta Sánchez. Informe básico de GENESIS.

Declaración Conflicto de Intereses de los autores: Ninguno.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Facultativo que efectuó la solicitud: Dr. Bermúdez.

Servicio: Reumatología.

Fecha recepción de la solicitud: septiembre de 2009.

Petición a título: Consensuada con el resto del Servicio.

Justificación de la solicitud: Tocilizumab ha confirmado beneficio clínico en pacientes con AR tanto con respuesta inadecuada a FAMES como a anti TNF, consiguiendo mayores tasas de respuesta ACR 70 y remisión. Es el primer fármaco biológico que ha demostrado mayores tasas de respuesta en pacientes con AR cuando se compara con metotrexato.

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Tocilizumab.

Nombre comercial: RoActemra ®

Laboratorio: Roche

Grupo terapéutico. L04AC07: Inmunosupresores inhibidores de interleukinas.

Vía de administración: Endovenosa

Tipo de dispensación: Hospitalaria (H)

Vía de registro: Procedimiento de registro centralizado. EMEA (19 de enero de 2009).

Forma farmacéutica y dosis	Unidades por envase	Código	PVL +IVA por unidad
RoActemra® 20 mg/mL, vial 4 mL	1 vial	661935	145.18 €
RoActemra® 20 mg/mL, vial 10 mL	1 vial	661936	362.96 €

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA

4.1 Mecanismo de acción.

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une específicamente a los receptores de IL-6 tanto solubles como unidos a membranas (IL-6Rs e IL-6Rm). Se ha demostrado que tocilizumab inhibe la señalización mediada por IL-6Rs e IL-6Rm. La IL-6 es una citocina proinflamatoria pleiotrópica producida por diversos tipos celulares incluidas células T y B, los monocitos y los fibroblastos. La IL-6 participa en diversos procesos

fisiológicos como la activación de los linfocitos T, la inducción de secreción de inmunoglobulina, la inducción de síntesis hepática de proteínas de la fase aguda y la estimulación de la hemopoyesis. Niveles elevados de IL-6 se han implicado en la patogenia de enfermedades como osteoporosis, neoplasias y enfermedades inflamatorias, incluyendo artritis reumatoide.

En ensayos clínicos con tocilizumab, se observaron reducciones rápidas de la proteína C reactiva (PCR), la velocidad de sedimentación globular (VSG) y el amiloide A sérico (AAS). De forma coherente con el efecto sobre los reactantes de la fase aguda, el tratamiento con tocilizumab se asoció a reducción del recuento de plaquetas dentro del rango normal. En pacientes tratados con tocilizumab, se observaron disminuciones de los niveles de PCR dentro de los valores normales ya a la segunda semana y las reducciones se mantuvieron mientras se mantenía el tratamiento.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

- **AEMyPS y EMEA** (Enero 2009):

En combinación con metotrexato (MTX), para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a un tratamiento previo con uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs) o con antagonistas del factor de necrosis tumoral (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. Fecha autorización comercialización: 27/01/2009.

- **FDA:** en estudio.

- **Japón:** En Japón está comercializado con el nombre de ACTEMRA® (laboratorio Chugai, investigador) y está aprobado para el tratamiento de:

- enfermedad de Castleman (junio 2005).
- artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil de evolución poliarticular y artritis idiopática juvenil de comienzo sistémico (abril 2008).

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 una vez cada cuatro semanas.

Método de administración: Debe ser diluido hasta un volumen final de 100 ml con cloruro sódico 0,9%. Debe ser administrado como perfusión intravenosa durante una hora.

Modificaciones posológicas en función de alteraciones analíticas:

- **Enzimas hepáticas fuera de los valores normales**

> 1 a 3 x Limite Superior de Normalidad (LSN).

Si procede, modificar la dosis de la medicación concomitante MTX, reducir la dosis de tocilizumab a 4 mg/kg o interrumpir la administración de tocilizumab hasta que los valores de alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa se normalicen. Reestablecer la administración de tocilizumab con 4 mg/kg u 8 mg/kg, según sea clínicamente apropiado.

> 3 a 5 x LSN.

Debe interrumpirse el tratamiento con tocilizumab hasta que $< 3 \times$ LSN.

Cuando los valores encontrados sean $< 3 \times$ LSN, puede reiniciarse el tratamiento con tocilizumab a dosis de 4 u 8 mg/kg. Si continúan los valores $> 3 \times$ LSN hay que interrumpir el tratamiento.

> 5 x LSN

Interrumpir el tratamiento con tocilizumab

- **Bajo Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN)**

RAN > 1 ($1 \times 10^9/L$)

Mantener la dosis.

RAN 0.5 a 1

Interrumpir el tratamiento con tocilizumab. Cuando el RAN aumente $> 1 \times 10^9/L$ reestablecer el tratamiento con tocilizumab 4 mg/kg e incrementar la dosis a 8 mg/kg si es clínicamente apropiado.

RAN < 0.5

Interrumpir el tratamiento con tocilizumab

- **Bajo recuento de plaquetas**

< 100 (celulas $\times 10^3/\mu l$)

Interrumpir el tratamiento con tocilizumab.

4.4 Farmacocinética.

Distribución

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.

Eliminación

Después de la administración intravenosa, tocilizumab experimenta una eliminación bifásica.

La semivida ($t_{1/2}$) de tocilizumab fue dependiente de la concentración. En equilibrio, después de una dosis de 8 mg/kg cada 4 semanas, la $t_{1/2}$ eficaz se redujo con concentraciones descendentes dentro de un intervalo posológico de 14 días a 8 días.

Linealidad

Los parámetros farmacocinéticos de tocilizumab no cambiaron con el tiempo. Se observó un aumento mayor que el proporcional a la dosis en el área bajo la curva (AUC) y la concentración mínima ($C_{mín}$) con las dosis de 4 y 8 mg/kg, cada 4 semanas. La concentración máxima ($C_{máx}$) aumentó de forma proporcional a la dosis. En equilibrio, el AUC y la $C_{mín}$ pronosticados fueron 2,7 y 6,5 veces mayores con 8 mg/kg que con 4 mg/kg, respectivamente.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

5.1. Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se dispone del informe EPAR de la EMEA, en el que se describen 5 ensayos pivotaes:

- **WA17822_OPTION.** Smolen JS, et al. 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.
- **WA18063_TOWARD.** Genovese MC, 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.
- **WA17862_RADIAE.** Emery P, 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.

- **WA17824_ AMBITION.** Jones G, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis patients: The ambition study. BMJ online first 2009.
- **WA17823_ LITHE.** Kremer JM, et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage in Rheumatoid Arthritis patients with an inadequate response to Methotrexate: The LITHE study. Ann Rheum Dis. 2009; 68 (Suppl2): ab FRIO262.

Las **escalas de valoración clínica** más utilizadas tanto en el desarrollo de los ensayos clínicos de los nuevos fármacos modificadores de la enfermedad, como en la práctica clínica son la Arthritis Response Criteria (**ACR**), desarrollada por la American College of Rheumatology, y la Disease Activity Score (**DAS**) desarrollada por la European League Against Rheumatism (EULAR). **Ver anexo 1.**

5.1.1. Resultados de los ensayos clínicos pivotaes.

Smolen JS, et al. 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. **WA17822_OPTION.**

Nº de pacientes: 623

Diseño: Estudio randomizado, doble ciego, paralelo en el que se comparó tocilizumab con placebo, en combinación con MTX, en pacientes con AR moderada o severa con **respuesta insuficiente a MTX.**

Tratamiento grupo activo: tocilizumab 8 mg/kg (n=205), tocilizumab 4 mg/kg (n=214) iv cada 4 semanas con metotrexato a una dosis estable preestudio (10-25 mg/semana). Se ofreció una terapia de rescate con tocilizumab 8 mg/kg a la semana 16 a los pacientes con menos de un 10% de mejoría.

Tratamiento grupo control: Placebo + Metotrexato.

Criterios de inclusión: Pacientes adultos con AR moderada-severa activa diagnosticada mediante criterios de la ACR de más de 6 meses de duración, con respuesta inadecuada el MTX. Enfermedad activa fue definida como un número de articulaciones dolorosas de 6 o más un número de articulaciones inflamadas de 8 ó más un PCR superior a 10 mg/L o una velocidad de sedimentación globular de 28 mm/h o más. Para ser elegibles los pacientes habían tenido que recibir MTX un mínimo de 12 semanas antes del inicio del estudio con una dosis estable semanal entre 10-25 mg/semana durante 8 semanas o más. Todos los fármacos modificadores de la enfermedad se interrumpieron antes del inicio del estudio. Se permitió el tratamiento con corticoides (≤ 10 mg/day de prednisona o equivalente) y AINES si las dosis eran estables durante 6 semanas antes de la inclusión.

Criterios de exclusión: Otras patologías autoinmunes, complicaciones sistémicas significativas de la AR, AR estadio funcional IV, enfermedad inflamatoria en las articulaciones actual o previa. Infección bacteriana, viral o fúngica activa o recurrente previa, tuberculosis, enfermedad originada por micobacterias atípicas, anomalías significativas en la radiografía de tórax, hepatitis B o C, enfermedad hepática activa definida como incremento en ALT o AST 1,5 veces el valor de referencia, **fracaso con tratamiento previo con fármaco anti-TNF** (falta de eficacia o razones de seguridad).

Tipo de análisis: por intención de tratar.

Pérdidas: 1 paciente en el grupo tocilizumab 4 mg/kg.

Variable principal: ACR 20 a las 24 semanas.

Variabes secundarias: ACR 50, ACR70, DAS28 y respuesta EULAR a las 24 semanas.

Variable principal	Placebo + MTX (n=204)	TCZ 4 mg/kg + MTX (n=213)	TCZ 8 mg/kg +MTX (n=205)	p	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)
Respuesta ACR20 a las 24 semanas	26.5%	47.9%	58.5%	<0.0001	4 mg/kg 21.4% (12.4-30.5) 8mg/kg 32.1% (23.0-41.1)	4 mg/kg 5 (4-9) 8mg/kg 4 (3-5)
Objetivos secundarios						
ACR50 a las 24 semanas	11%	31%	44%	<0.0001	4 mg/kg 20.7% (13.1-28.3) 8mg/kg 33.1% (25.1-44.1)	4 mg/kg 5 (4-8) 8mg/kg 4 (3-4)
ACR70 a las 24 semanas	2%	12.2%	22%	<0.0001	4 mg/kg 10.2% (5.5-15) 8mg/kg 20.0% (14.0-26.0)	4 mg/kg 10 (7-19) 8mg/kg 6 (4 - 8)
DAS28 < 2.6 a las 24 semanas	1/121 (0,8%)	21/156 (13%)	47/171 (27%)	<0.0001	4 mg/kg 12,6% (7,0 – 18,2) 8 mg/kg 26,7 (19,8-33,5)	4 mg/kg 8 (6 – 15) 8 mg/kg 4 (3 – 6)
EULAR buena respuesta	3%	21%	38%	<0.0001	4 mg/kg 18,2 % (12,2– 24,1) 8 mg/kg 35,1% (28,1 – 42,1)	4 mg/kg 6 (5 -9) 8 mg/kg 2 (3-4)
EULAR moderada reapuesta	32%	41%	41%	ns	4 mg/kg 9% (0-18) 8 mg/kg 9,6% (0-20)	4 mg/kg Ns 8 mg/kg Ns
EULAR no respuesta	65%	38%	20%	<0.0001	4 mg/kg 27,2% (17,9–36,4) 8 mg/kg 44,7% (36,1 – 53,3)	4 mg/kg 4 (3-6) 8 mg/kg 3 (2-3)

Genovese MC, 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. **WA18063_TOWARD.**

Nº de pacientes: 1.220.

Diseño: Estudio aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos en el que se comparó tocilizumab con placebo, en combinación con fármacos modificadores de la enfermedad, en pacientes con **respuesta insuficiente** a los mismos.

Criterios de inclusión: Pacientes adultos con AR moderada a severa de 6 meses de duración diagnosticados acorde con los criterios de la ACR, con un número de articulaciones dolorosas de 6 o más, un número de articulaciones inflamadas de 8 o superior, una PCR ≥ 1 mg/dL o una VSG ≥ 28 mm/h. Los pacientes elegibles debían haber estado recibiendo un FAME (metotrexato, cloroquina, hidroxiclороquina, sulfasalazina, azatioprina y leflunomida) de manera estable durante las 8 semanas previas al inicio de tratamiento con tocilizumab. AINES y corticoides (10 mg/día de prednisona o equivalente) fueron permitidos si la dosis de fármaco permaneció estable durante 6 semanas.

Criterios de exclusión: Pacientes con fracaso previo con un fármaco anti-TNF, pacientes previamente tratados con un fármaco antiproliferativo. Se realizó un screening de tuberculosis de acuerdo con la práctica de cada centro.

Variable principal: porcentaje de pacientes con mejoría en el 20% del score del American Colleague of Rheumathology (ACR20) en la semana 24.

Variabes secundarias: ACR 50, ACR70, DAS28 y respuesta EULAR a las 24 semanas.

Tipo de análisis: por intención de tratar.

Pérdidas: Se pierden 2 pacientes en el grupo tocilizumab 8 mg/kg y 2 en el grupo placebo.

Variable principal	Placebo + FAME (n=413)	TCZ 8 mg/kg +FAME (n=803)	p	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)
Respuesta ACR20 a las 24 semanas	25 %	61 %	<0.0001	36,1% (30,7 – 41,4)	3 (3-4)
Objetivos secundarios					
ACR50 a las 24 semanas	9 %	38 %	<0.0001	28 % (24,7–33,4)	4 (3-5)
ACR70 a las 24 semanas	3%	21%	<0.0001	18% (14,9 – 21,4)	6 (5-8)
DAS28 < 2.6 a las 24 semanas	3%	30%	<0.0001	27% (23,5 – 30,7)	4 (4-5)
DAS28 cambio medio	1.16	3.17	<0.0001	2.01	-
Porcentaje de pacientes con respuesta EULAR buena o moderada en la semana 24	38%	80%	<0.0001	41% (36,5 – 47,4)	3(3-4)

Emery P, 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. **WA17862_RADIATE.**

Nº de pacientes: 499.

Diseño: Estudio aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos en el que se comparó tocilizumab combinado con MTX frente a MTX, en pacientes con **respuesta inadecuada a fármacos anti-TNF**.

Criterios de inclusión: Pacientes adultos con AR moderada o severa y fallo en la respuesta o intolerancia a uno o más fármacos antagonistas TNF durante el año previo. Los pacientes debían tener AR activa durante 6 meses como mínimo, definida como un número de articulaciones dolorosas de 6 ó más, inflamadas de 8 o superior, proteína C reactiva ≥ 1 mg/dl, VSG ≥ 28 mm/h. Los pacientes suspenden el tratamiento con cualquier anti_TNF o fármaco modificador de la enfermedad exceptuando MTX antes del inicio del tratamiento. Los pacientes debían ser tratados con MTX durante 12 semanas o más previamente al inicio del tratamiento.

Criterios de excusión: Tratamiento con fármacos anti-proliferativos, patología médica no controlada, historia de enfermedades inflamatorias o AR clase funcional IV, historia de neoplasia, enfermedades infecciosas recurrentes, inmunodeficiencia primaria o secundaria, hemoglobina inferior a 8,5 g/dL, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, función hepática alterada, triglicéridos > 10 mmoles/L, tuberculosis, hepatitis B o C.

Variable principal: porcentaje de pacientes con mejoría en el 20% del score del American Colleague of Rheumathology (ACR20) en la semana 24.

Variabes secundarias: ACR 50, ACR70, DAS28 y respuesta EULAR a las 24 semanas.

Tipo de análisis: Análisis por intención de tratar.

Pérdidas: se pierden 3 pacientes en el grupo de placebo, 3 pacientes en el grupo de tocilizumab 4 mg/kg, y 4 pacientes en el grupo de tocilizumab 8 mg/kg.

Variable principal	Placebo + MTX (n=158)	TCZ 4 mg/kg + MTX (n=161)	TCZ 8 mg/kg +MTX (n=170)	p	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)
Respuesta ACR20 a las 24 semanas	10 %	30 %	50 %	<0.01	4mg/kg 20% (11,2 – 28) 8mg/kg 40% (31,0 - 48,7)	4mg/kg 5 (3-10) 8mg/kg 3 (2-3)
Objetivos secundarios						
ACR50 a las 24 semanas	4 %	17 %	29 %	P<0,01*	4 mg/kg 13% (6,5 – 19,5) 8mg/kg 25% (17,6 – 32,5)	4mg/kg 8 (5-16) 8mg/kg 4 (3-6)
ACR70 a las 24 semanas	1%	5 %	12 %	P=NS** P<0,05	4mg/kg 4% (0,8 – 7,9) 8mg/kg 11% (6,1 – 16,1)	4mg/kg ns 8mg/kg 10 (7-17)
DAS28 < 2.6 a las 24 semanas	1,6%	7,6%	30,1%	8 mg/kg** P<0,001 4 mg/kg** 0,053	4mg/kg 5,6% (1,0 -10,1) 8mg/kg 27,5% (20,3 – 34,7)	4mg/kg ns 8mg/kg 4 (3-5)
Respuesta EULAR buena o moderada	16,5%	46,5%	67,7%	P<0,001	4mg/kg 30% (20,5 – 39,8) 8mg/kg 51,2% (42,1 - 60,3)	4mg/kg 4 (3-5) 8mg/kg 2 (2-3)

*Resultados estadísticamente significativos para las dos dosis con respecto a placebo.

**Resultado no significativo para la dosis de 4 mg/kg y significativo para la dosis de 8 mg/kg

Jones G, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis patients: The ambition study. BMJ online first 2009. **WA17824_AMBITION**

Nº de pacientes: 673

Diseño: Estudio aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos en el que se comparó tocilizumab y MTX, ambos **en monoterapia** en pacientes con AR activa.

Criterios de inclusión: Se incluyeron pacientes que **no estuvieron en tratamiento con metotrexato** durante los 6 meses previos, bien por ser naive al tratamiento con metotrexato o por haberlo discontinuado previamente aunque no por falta de eficacia o efectos adversos.

Variable principal: porcentaje de pacientes con mejoría ACR20 en la semana 24.

Tipo de análisis: Análisis de **no inferioridad** en la población por protocolo y análisis de superioridad en la población por intención de tratar. Δ=12%.

Pérdidas: En el análisis por intención de tratar se pierden 2 pacientes en el grupo tocilizumab 8mg/kg.

Variable principal (ITT)	MTX 7,5 – 20mg/Sem (n=284)	TCZ 8 mg/kg (N=286)	p	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)
Respuesta ACR20 a las 24 semanas	52.5%	69.9 %	<0.0001	17.4% (9.6-25.3)	6 (4-10)

Kremer JM, et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage in Rheumatoid Arthritis patients with an inadequate response to Methotrexate: The LITHE study. Ann Rheum Dis. 2009; 68 (Suppl2): ab FRIO262. **WA17823_LITHE.**

Nº de pacientes: 1190

Diseño: Estudio aleatorizado doble ciego, de grupos paralelos, en el que se comparó la combinación de tocilizumab con MTX frente a la monoterapia con MTX, en pacientes con AR moderada o severa con **respuesta insuficiente a MTX.**

Criterios de inclusión: Se incluyeron pacientes con AR moderada o severa con respuesta insuficiente a MTX.

Variable principal: porcentaje de pacientes con mejoría ACR20 en la semana 24 y la inhibición del daño articular estructural medido mediante la escala Sharp-Genant en la semana 52.

Tipo de análisis: Intención de tratar.

Pérdidas: 1 paciente en el grupo placebo, 2 pacientes en el grupo tocilizumab 4 mg/kg, y 3 pacientes en el grupo tocilizumab 8 mg/kg.

Variable principal	Placebo + MTX (n=393)	TCZ 4 mg/kg + MTX (n=399)	TCZ 8 mg/kg +MTX (n=398)	p	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)
Respuesta ACR20 a las 24 semanas	27 %	51.1 %	56%	<0.0001	4mg/kg 24.2% (17.6-30.7) 8mg/kg 29.1% (22.5-35.6)	4mg/kg 4 (3-6) 8mg/kg 3 (3-4)
Cambio medio en la puntuación de la escala Sharp-Genant	1.13	0.34	0.29	<0.0001		

5.1.2. Resultados de otros ensayos clínicos.

Nishimoto N, et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (**SAMURAI**): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. Ann Rheum Dis 2007;66:1162-7.

Nº de pacientes: 306

Diseño: Estudio randomizado, doble ciego, paralelo en el que se comparó tocilizumab en monoterapia a 8 mg/kg con fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) **durante 52 semanas.**

Criterios de inclusión: Los pacientes elegibles debían tener más de 20 años de edad, una duración de la enfermedad entre 6 meses y 5 años, de acuerdo con la definición de la enfermedad de la ACR. Además debían tener 6 o más articulaciones inflamadas, 6 o más articulaciones doloridas, una VSG ≥ 30 mm/h y una PCR ≥ 20 mg/L. Todos los candidatos debían tener una respuesta inadecuada a un FAME o un inmunosupresor. Anti-TNFs o leflunomida no se permitieron durante los 3 meses previos a la primera dosis de fármaco. Se permitió una dosis de 10 mg de prednisona o equivalente. Recuento leucocitario $\geq 3,5 \times 10^9/L$, recuento linfocitario $\geq 0,5 \times 10^9/L$, recuento de plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$.

Criterios de exclusión: Tratamiento con intercambio de plasma o tratamiento quirúrgico en las 4 semanas previas al inicio del tratamiento, o cambio en la dosis de FAME. Aquellos pacientes con historia médica de reacción alérgica grave, enfermedad concomitante, infección activa recurrente que requirió medicación en las 4 semanas previas a la primera dosis. Se requirió un test de orina negativo para embarazo en las pacientes pre-manopáusicas.

Variable principal: progresión radiológica de la enfermedad mediante radiografías de manos y pies valorada mediante la escala Sharp modificada, en un centro de referencia.

Tipo de análisis: Análisis por intención de tratar.

Pérdidas: Se pierden 3 pacientes en el grupo FAME y 1 en el grupo tocilizumab 8 mg/kg.

Variable principal	Placebo + MTX (n=148)	TCZ 8 mg/kg +MTX (n=158)	p	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)
Porcentaje de pacientes sin progresión radiológica en la semana 52	39%	56%	<0,01	17% (6,3 – 28,5)	6 (4 – 17)
Cambio medio en la escala radiográfica. TTS (total modified Sharp score)	6,1	2,3	<0,01	-	-
Respuesta ACR20*	34%	78%	<0,001	44% (33,8 – 54,0)	3 (2 – 3)
Respuesta ACR50*	13%	64%	<0,001	51% (41,3 – 59,9)	2 (3 – 17)
Respuesta ACR70*	6%	44%	<0,001	38% (29,0 – 46,4)	3 (2 – 4)

Norihiro Nishimoto et al. Long term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study): evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study. *ARD Online First*, published on November 19, 2008 as 10.1136/ard.2008.092866.

Nº de pacientes: 143 (94 completan los 5 años de seguimiento)

Diseño: Estudio abierto de extensión de un EC fase II en el que 143 de los 163 pacientes incluidos en el estudio ciego inicial, recibieron tocilizumab en monoterapia a 8 mg/kg, con un seguimiento de **5 años**.

Criterios de inclusión: Los pacientes elegibles debían tener más de 20 años de edad, una duración de la enfermedad > 6 meses de acuerdo con la definición de la enfermedad de la ACR. Además debían tener 6 o más articulaciones inflamadas, 6 o más articulaciones doloridas, una VSG ≥ 30 mm/h y una PCR ≥ 1.0 mg/dL. Todos los candidatos debían tener una respuesta inadecuada a al menos un FAME. Se permitió el uso de prednisolona (hasta 10 mg/día) o un AINE.

Criterios de exclusión: embarazo.

Variabes: ACR20, ACR50, ACR70 y DAS28 < 2.6 .

Pérdidas: Se pierden 32 pacientes (22%) por RAMs, 1 paciente (0.7%) por mala respuesta y 14 pacientes por otras razones.

Variabes de eficacia	TCZ 8 mg/kg (n=94)
Respuesta ACR20	79/94 (84%)
Respuesta ACR50	65/94 (69.1%)
Respuesta ACR70	41/94 (43.6%)
DAS 28 < 2.6 (remisión)	52/94 (55.3%)

De los 88 pacientes que recibían corticoides en la basal, 78 (88.6%) fueron capaces de disminuir su dosis inicial y 28 (31.8%) pudieron suspenderlos.

En cuanto a la seguridad, el ratio de efectos adversos fue de 27.5 eventos por 100 pacientes/año, con 5.7 infecciones serias por 100 pacientes/año.

5.2. Eficacia comparativa con otras alternativas terapéuticas.

Al no existir comparaciones directas entre las distintas terapias biológicas empleadas en el tratamiento de la AR, se realiza comparación indirecta entre anti-TNF (infliximab, etanercept y adalimumab), anti-CD20 (rituximab), anti CD80/86 (abatacept) y anti IL-6 (tocilizumab).

Estudios comparación con Placebo + MTX
Anti-TNF
Etanercept + MTX (Weinblatt. N Eng J Med 1999). Dosis Etanercept 25mg 2 vec/sem.
Adalimumab + MTX (ARMADA Arthritis Rheum 2003). Dosis Adalimumab 40 mg/2sem.
Adalimumab + MTX (Estudio DE019 datos en informe EMEA e informe FDA). Dosis Adalimumab 40 mg/2 sem.
Infliximab + MTX (Maini Lancet 1999). Dosis Infliximab 3 mg/Kg pauta gradual hasta cada 2 meses.
Otros mecanismos
Rituximab + MTX (REFLEX Arthritis Rheum 2006). Dosis tras fracaso anti-TNF, Rituximab 1000+1000+MTX.

Rituximab + MTX (DANCER Arthritis Rheum 2006). Dosis tras 30% pacientes CON anti TNF previos, Rituximab 500+500+MTX y Rituximab 1000+1000+MTX.
Rituximab + MTX (Edwards N Eng J Med 2004). Dosis tras MTX, Rituximab 1000+ MTX.
Abatacept (IM101100 N Engl J Med. 2003). Dosis sin anti-TNF previos, Abatacept 10mg/kg + MTX.
Abatacept + MTX (IM101102 Ann Intern Med. 2006). Dosis sin anti-TNF previos, Abatacept 500/750/1000mg + MTX.
Abatacept + MTX (IM10029 N Engl J Med.2005). Dosis con anti-TNF previos, Abatacept 500/750/1000 mg +FAMES o anakinra
Tocilizumab + MTX (WA17822_OPTION). Respuesta inadecuada a MTX.
Tocilizumab + FAME (WA18063_TOWARD). Respuesta inadecuada a FAMES.
Tocilizumab + MTX (WA17862_RADIATE). Respuesta inadecuada a anti-TNF.
Tocilizumab (WA17824_AMBITION). Naive a MTX o que lo han interrumpido.
Tocilizumab + MTX (WA17823_LITHE). Respuesta inadecuada a MTX.

ACR 20

Ensayo	Fármaco	Control	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)
Anti-TNF				
Etanercept + MTX (Weinblatt 1999)	71%	27%	44,5 % (24,9 a 64,1)	3 (2 a 4)
Adalimumab +MTX (ARMADA)	65%	13 %	51,7 % (37,2 a 66,3)	2 (2 a 3)
Adalimumab +MTX (DE019)	63%	29,5%	33,8 % (24,7 a 42,9)	3 (3 a 5)
Infliximab +MTX (Maini 1999)	50%	20%	29,5 % (16,0 a 43,1)	4 (4 a 7)
Otros mecanismos				
Rituximab + MTX (REFLEX)	51%	18%	33% (25-41)	4 (3-4)
Rituximab + MTX (DANCER)	54%	28%	26% (14-28)	4 (4-8)
Rituximab + MTX (DANCER)	55%	28%	27% (15-39)	4 (3-7)
Rituximab + MTX (Edwards)	73%	38%	35% (15-55)	3 (2-7)
Abatacept + MTX (IM101100)	60,9%	35,3%	25,6% (13,2-38)	4 (3-8)
Abatacept + MTX (IM101102)	67,9%	39,7%	28,2% (20,3-36,6)	6 (3-5)
Abatacept + MTX (IM101029)	50,4%	19,5%	30,8% (21,7-39,9)	4 (3-6)
Tocilizumab + MTX (WA17822_OPTION)	58.5%	26.5%	32.1% (23.0-41.1)	4 (3-5)
Tocilizumab + FAME (WA18063_TOWARD)	61%	25%	36.1% (30.7-41.4)	3 (3-4)
Tocilizumab + MTX (WA17862_RADIATE).	50%	10%	40% (31.0-48.7)	3 (2-3)
Tocilizumab (WA17824_AMBITION)	69.9%	52.5%	17.4% (9.6-25.3)	6 (4-10)
Tocilizumab + MTX (WA17823_LITHE).	56%	27%	29.1% (22.5-35.6)	3 (3-4)

ACR 50

Ensayo	Fármaco	Control	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)
Anti-TNF				
Etanercept +MTX (Weinblatt 1999)	39%	3%	35,65% (21,6 a 49,7)	3 (2 a 5)
Adalimumab +MTX (ARMADA)	52.4%	6.7%	45,7% (31,8 a 59,6)	3 (2 a 4)
Adalimumab +MTX (DE019)	39.1%	9.5%	29,6% (21,9 a 37,4)	4 (3 a 5)

Infliximab+MTX (Maini 1999)	27%	5%	21,7% (11,2 a 32,3)	5 (4 a 9)
Otros mecanismos				
Rituximab + MTX (REFLEX)	27%	5%	22% (16-28)	5 (4-7)
Rituximab + MTX (DANCER)	33%	13%	20% (10-30)	5 (4-10)
Rituximab + MTX (DANCER)	34%	13%	21% (11-31)	5 (3-10)
Rituximab +MTX (Edwards)	43%	13%	30% (12-48)	4 (3-9)
Abatacept + MTX (IM101100)	36,5%	11,8%	24,8% (14,2-35,3)	5 (3-8)
Abatacept + MTX (IM101102)	39,9%	16,8%	23,1% (16,2-29,2)	5 (4-7)
Abatacept + MTX (IM101029)	20,3%	3,8%	16,6% (10,7-22,4)	7 (5-10)
Tocilizumab + MTX (WA17822_OPTION)	44%	11%	33.1% (25.1-44.1)	4 (3-4)
Tocilizumab + FAME (WA18063_TOWARD)	38%	9%	28% (24.7-33.4)	4 (3-5)
Tocilizumab + MTX (WA17862_RADIATE)	29%	4%	25% (17.6-32.5)	4 (3-6)

ACR 70

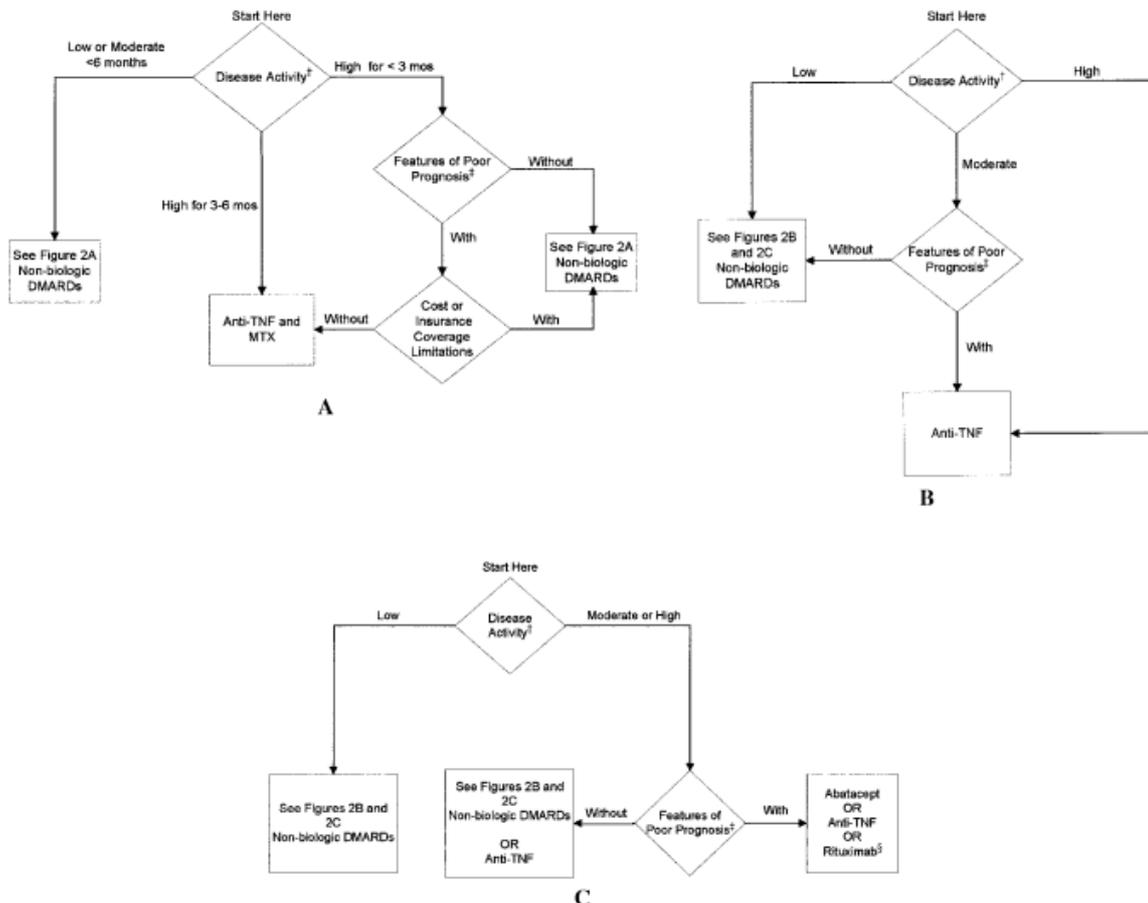
Ensayo	Fármaco	Control	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)
Anti-TNF				
Etanercept+MTX (Weinblatt 1999)	15%	0 %	15,2% (6,0 a 24,4)	7 (5 a 17)
Adalimumab+MTX (ARMADA)	27%	5 %	22,0% (10,4 a 33,9)	5 (3 a 10)
Adalimumab+MTX (DE019)	21 %	2,5%	18,3% (12,3 a 24,2)	6 (5 a 9)
Infliximab+MTX (Maini 1999)	8%	0%	8,4% (2,5 a 14,4)	12 (7 a 41)
Otros mecanismos				
Rituximab + MTX (REFLEX)	12%	1%	11% (7-15)	10 (7-15)
Rituximab + MTX (DANCER)	13%	5%	8% (1-15)	13 (7-100)
Rituximab + MTX (DANCER)	20%	5%	15% (7-23)	7 (15-5)
Rituximab +MTX (Edwards)	12%	1%	11% (7-15)	10 (7-15)
Abatacept + MTX (IM101100)	16,5%	1,7%	14,8% (7,5-22,2)	7 (5-14)
Abatacept + MTX (IM101102)	19,8%	6,5%	13,3% (8,2-18,3)	8 (6-13)
Abatacept + MTX (IM101029)	10,2%	1,5%	8,7% (4,4-12,9)	12 (8-23)
Tocilizumab + MTX (WA17822_OPTION)	22%	2%	20.0% (14.0-26.0)	6 (4-8)
Tocilizumab + FAME (WA18063_TOWARD)	21%	3%	18% (14.9-21.4)	6 (5-8)
Tocilizumab + MTX (WA17862_RADIATE).	12%	1%	11% (6.1-16.1)	10 (7-17)

5.3. EVALUACIÓN DE FUENTES SECUNDARIAS

5.3.1 Guías de Práctica Clínica.

Saag KG, Teng GG, Patkar NM, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008 Jun 15; 59(6):762-84.

Las recomendaciones del American College of Rheumatology (ACR) sugieren que se contemple el uso de **agentes biológicos** en función del tiempo de duración de la enfermedad y de la actividad de ésta. Se recomienda el empleo de anti-TNF en los pacientes con enfermedad en una fase inicial (<6 meses) y una actividad elevada, y también para los pacientes con una enfermedad de duración intermedia (6-24 meses) o prolongada (≥ 24 meses) y una actividad como mínimo moderada.



5.3.2 Revisiones sistemáticas.

Plushner SL. Tocilizumab: an interleukin-6 receptor inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Pharmacother* 2008; 42 (11): 1660-8.

En el momento de la publicación de esta revisión (noviembre de 2008) sólo había publicados dos ensayos clínicos en fase III que evaluaran eficacia y seguridad y un ensayo clínico abierto que evaluaba la eficacia de tocilizumab en la reducción de la progresión del daño articular estructural. Por ello, el autor afirma que, *a pesar de que en los estudios publicados hasta ese momento tocilizumab ha demostrado mejoría clínicamente significativa frente a placebo, tanto en monoterapia como en combinación con MTX u otros FAMEs, la información acerca de su posible acción en la progresión del daño estructural y su perfil de toxicidad es aún escasa. Por tanto, concluye que no hay datos suficientes para posicionar a tocilizumab frente a otras terapias biológicas actualmente empleadas.*

Vicki Oldfield et al. Tocilizumab. Revisión de su uso en el tratamiento de la artritis reumatoide. *Drugs* 2009; 69 (5): 609-32.

Conclusiones:

Serán necesarios más datos para determinar la eficacia y seguridad comparativas de tocilizumab en comparación con la de otros agentes biológicos y establecer su relación coste-efectividad relativa. Sin embargo, los datos actuales sugieren que tocilizumab es una opción terapéutica importante en pacientes adultos con artritis reumatoide, sobre todo en los que presentan una enfermedad de larga evolución y refractaria al tratamiento.

Josef S Smolen, Daniel Aletaha, Marcus Koeller, Michael H Weisman, Paul Emery. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet* 2007; 370: 1861–74.

En esta revisión de 2007, cuando tocilizumab ya estaba comercializado en Japón como medicamento huérfano para la enfermedad de Castleman, se concluía que rituximab, abatacept y tocilizumab disminuían los signos y síntomas de la AR y retardaban la progresión del daño articular. En vista de la gran eficacia clínica y estructural de los anti-TNF, el uso habitual de estos tres nuevos agentes debía circunscribirse sobre todo a pacientes con enfermedad activa a pesar del uso de los anti-TNF y metotrexato, aunque abatacept también había sido aprobado en USA para uso antes de éstos.

5.3.3 Opiniones de fuentes independientes.

Tocilizumab: new drug. Rheumatoid arthritis: another ‘mab’, no therapeutic advantage. *Prescrire Int.* 2009 Oct; 18 (103): 198-201.

El tratamiento de primera línea de la AR se basa en agentes de acción lenta modificadores de la enfermedad, generalmente metotrexato. Opciones siguientes incluyen anti-TNF, seguido de rituximab o posiblemente abatacept. La comparación indirecta sugiere que tocilizumab no es más efectivo que rituximab en pacientes con múltiples fracasos terapéuticos, por lo que en este tipo de pacientes es mejor seguir utilizando rituximab.

Tocilizumab. Roactemra. *Panorama Actual Med.* 209; 33 (326):794-802

Valoración global: innovación moderada. Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

6.1 Descripción de los efectos secundarios más significativos

Las reacciones adversas enumeradas en la Tabla se presentan según la clasificación por órganos y sistemas y frecuencias. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) o poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Reacciones adversas observadas durante el tratamiento con tocilizaumab			
Reacción adversa	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias superiores	Celulitis, neumonía, herpes simple oral, herpes zoster	Diverticulitis
Trastornos digestivos		Ulceración oral, gastritis	estomatitis

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción, prurito	urticaria
Trastornos neurológicos		Cefaleas, mareos	
Exploraciones complementarias		Elevación de las transaminasas hepáticas	Elevación de la bilirrubina total
Trastornos vasculares		Hipertensión	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Leucopenia, neutropenia	
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Hipercolesterolemia	Hipertrigliceridemia
Trastornos generales en el lugar de la administración			Reacciones de hipersensibilidad
Trastornos oculares		Conjuntivitis	

Infecciones: Más pacientes que recibieron tocilizumab en combinación con otros fármacos tuvieron infecciones severas en comparación con placebo: 1,5% vs. 2%. Las infecciones más frecuentes fueron infecciones respiratorias, infecciones de piel e infecciones gastrointestinales. La naturaleza de las infecciones graves en los 2644 pacientes tratados con tocilizumab fue la siguiente: neumonía 0,5%, celulitis 0,3%, herpes zoster 0,2%, sepsis 0,1%, gastroenteritis 0,1%.

Alteraciones gastrointestinales: En el estudio WA17824 las reacciones adversas gastrointestinales fueron del 20% en el grupo de tocilizumab en monoterapia. Aunque no hubo diferencias con el grupo metotrexato en monoterapia, el porcentaje de reacciones adversas cuadruplicó el observado, 5%, en el estudio WA17823.

Reacciones infusionales: Ocurrieron fundamentalmente en la primera y en la segunda administración. Fueron fundamentalmente hipertensión, rash y prurito. EL porcentaje de pacientes que presentaron reacciones infusionales en monoterapia fue del 6% y del 5% en combinación con otros fármacos.

Alteraciones neurológicas: Las más comunes fueron el dolor de cabeza y la confusión. La incidencia de accidentes cerebrovasculares fue de 0,26 por 100 pacientes/año, similar a la publicada para los pacientes con AR (0,5/100 pacientes año).

Alteraciones oculares: Fundamentalmente se debe a la mayor incidencia de conjuntivitis en pacientes en tratamiento con tocilizumab, 2,75/100 pacientes-año frente a 1,77/100 pacientes-año.

Neutropenia: Se notificó en aproximadamente un 1,4% de pacientes tratados con tocilizumab. Descensos graves de neutrófilos ($<0,5 \times 10^9/L$) fueron se observaron en total en 12 pacientes. Los descensos ocurrieron tras la primera dosis del fármaco y se mantuvieron durante todo el intervalo y se resolvieron tras la retirada del fármaco. No tuvieron asociación con el desarrollo de infecciones.

Alteraciones cardiovasculares: La tasa de pacientes con infarto de miocardio en los ensayos clínicos fue similar a la observada en la literatura (0,35 por 100 pacientes año vs 0,4-0,7 por 100 pacientes año). En los ensayos clínicos se observó un incremento de los lípidos séricos. Este fenómeno se ha observado con otros fármacos anti-reumáticos y se asocian a la reducción de los reactantes mediadores de la inflamación. El efecto a largo plazo del incremento en los lípidos séricos no se conoce y están previstos estudios a largo plazo para valorar el riesgo cardiovascular. Los pacientes con AR tienen un riesgo más elevado de enfermedad cardiovascular como parte de las manifestaciones extra-articulares de la AR.

6.2 Fuentes secundarias de Seguridad.

Biobadaser. Registro Español de Acontecimientos Adversos de Terapias Biológicas en Enfermedades Reumáticas. Informe noviembre 2009.

El informe anual de Biobadaser que registra los acontecimientos adversos producidos por agentes biológicos no estratifica por fármaco, sino que muestra los datos conjuntos de todos los fármacos disponibles.

Acontecimientos adversos (AA)	n	% del total de AA
Infecciones e infestaciones	2.668	36,6
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	761	10,4
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	540	7,4
Trastornos gastrointestinales	321	4,4
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	310	4,3
Trastornos del sistema nervioso	269	3,7
Exploraciones complementarias	266	3,6
Procedimientos médicos y quirúrgicos	253	3,5
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéutica	235	3,2
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	192	2,6
Trastornos cardíacos	190	2,6
Trastornos oculares	177	2,4
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	169	2,3
Trastornos vasculares	166	2,3
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	127	1,7
Trastornos renales y urinarios	121	1,7
Trastornos hepatobiliares	116	1,6
Trastornos psiquiátricos	107	1,5
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	72	1,0
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	67	0,9
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	33	0,5
Trastornos del sistema inmunológico	33	0,5
Trastornos del oído y del laberinto	32	0,4
Trastornos endocrinos	29	0,4
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	27	0,4
Circunstancias sociales	8	0,1
Total	7.289	100

Tabla 2.- Descripción de los tratamientos.

Fármaco	Biológico de primera opción	Biológico de 2ª opción o posterior	Todos
Etanercept	1671 (30)	950 (37)	2621 (32)
Infliximab	2551 (46)	314 (12)	2865 (35)
Adalimumab	1168 (21)	734 (28)	1902 (24)
Anakinra	21 (0)	38 (1)	59 (1)
Rituximab	62 (1)	456 (18)	518 (6)
Abatacept	19 (0)	85 (3)	104 (1)
Tocilizumab	1 (0)	11 (0)	12 (0)
Ciclos de Tratamientos	5493 (100)	2588 (100)	8081 (100)
Motivos de suspensión (%)			
Ineficacia o pérdida de eficacia	980 (41)	473 (35)	1453 (38)
Acontecimiento Adverso	943 (39)	354 (26)	1297 (34)
Embarazo o Deseo Gestacional	72 (3)	31 (2)	103 (3)
Pérdida de Paciente	100 (4)	30 (2)	130 (3)
Remisión	79 (3)	14 (1)	93 (2)
Otros	239 (10)	469 (34)	708 (19)
Total suspensiones	2413 (100)	1371 (100)	3784 (100)

6.3 Precauciones de empleo

Poblaciones especiales:

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 Cockcroft-Gault < 80 ml/min y ≥50 ml/min) no tuvo impacto sobre la farmacocinética de tocilizumab.

Insuficiencia hepática: No se ha realizado ningún estudio formal del efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de tocilizumab.

Contraindicaciones:

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

Advertencias y precauciones especiales de empleo

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.

Enfermedad hepática activa e insuficiencia hepática

El tratamiento con tocilizumab, especialmente cuando se administra simultáneamente con MTX, puede estar asociado a elevaciones de las transaminasas hepáticas. Por tanto, debe tenerse 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.

Interacciones

Con metotrexato y AINES.

La administración simultánea de una dosis única de 10 mg/kg de tocilizumab con 10-25 mg de metotrexato una vez por semana no tuvo efecto clínicamente significativo en la exposición al metotrexato. 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 pues, la reducción en la expresión de CYP450 puede revertirse cuando se introduce un tratamiento potente inhibidor de las citocinas, como tocilizumab.

Los estudios *in vitro* con hepatocitos humanos cultivados demostraron que 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 ajuste 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.

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. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante y hasta 6 meses después del tratamiento.

Lactancia

Se desconoce si tocilizumab se excreta en la leche materna humana. La excreción de tocilizumab en leche no ha sido estudiada en animales. Debe tomarse una decisión acerca de continuar / suspender la lactancia o continuar / suspender el tratamiento con tocilizumab teniendo en cuenta el beneficio-riesgo.

7. AREA ECONÓMICA

7.1 Coste tratamiento anual y coste incremental.

El coste de la terapia concomitante con MTX, no se ha incluido.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s						
	INFLIXIMAB	ADALIMUMAB	ETANERCEPT	RITUXIMAB	ABATACEPT	TOCILIZUMAB (paciente de 60 Kg)
Precio unitario (€) (PVL+IVA)	100 mg: 557€	40 mg:543€	25 mg: 123€	1000mg:1.296 €	250 mg: 348€	80 mg:145€ 200 mg: 362€
Posología	3mg/kg/8 semanas	40mg/14 días	50 mg/semana	2000 mg/ciclo	750mg/ 4 semanas	480 mg/ 4 semanas
Coste tratamiento anual (€)	9.760€ (1º año) 7.270€	14.136€	12.807€	5.188€	14.625€ (1º año) 13.580€	9.594€
Coste incremental (diferencial) anual respecto a la terapia de referencia (€)	Terapia de referencia	+6.866€	+5.536€	- 2.083 €	+6.310€	+2.324€

Para un paciente de 80 kg (680 mg por dosis) el coste anual sería de 16.003 € (paciente/año), 2.423 € anuales más que con abatacept y 10.815 € más que con rituximab.

Peso del paciente	Abatacept	Tocilizumab
60 kg	13.580 €	9.594 €
75 kg	(14.625 el primer año) 13.580 €	14.118 €
80 kg	13.580 €	16.003 €

Suponiendo una eficacia similar, a partir de 80 kg parece más costo-efectivo utilizar abatacept que tocilizumab, mientras que con paciente con peso < 80 kg es más costo-efectivo tocilizumab.

7.2 Coste Eficacia Incremental (CEI).

Coste Eficacia Incremental (CEI)						
Fármaco	Referencia	Variable evaluada	Medicament o con que se compara	NNT (IC 95%)	Coste incremental (A-B) en 12 meses	CEI (IC 95%)
ABATACEPT	IM101029	ACR 20 (6 meses)	Placebo + FAMES Anakinra	4 (3-6)	13.580€	54.320 € (40.740-81.480 €)
		ACR 50 (6 meses)	Placebo + FAMES Anakinra	7 (5-10)	13.580€	95.060 € (67.900- 135.800 €)
		ACR 70 (6 meses)	Placebo + FAMES Anakinra	12 (8-23)	13.580€	162.960 € (108.640-312.340 €)
RITUXIMAB	REFLEX	ACR 20 (6 meses)	Placebo + MTX	4 (3-4)	5.188€	20.752 € (15.564-20.752 €)
		ACR 50 (6 meses)	Placebo + MTX	5 (4-7)	5.188€	25.940 € (20.752-36.316 €)
		ACR 70 (6 meses)	Placebo + MTX	10 (7-15)	5.188€	51.880 € (36.316-77.820 €)
TOCILIZUMAB (paciente de 60kg)	RADIATE	ACR 20 (6 meses)	Placebo + MTX	3 (2-3)	9.594€	28.782 € (19.108-28.782 €)
		ACR 50 (6 meses)	Placebo + MTX	4 (3-6)	9.594€	38.376 € (28.782-57.564 €)
		ACR 70 (6 meses)	Placebo + MTX	10 (7-17)	9.594€	95.940 € (67.158-163.098 €)

Debido a que no existen EC comparativos directos entre Abatacept, Rituximab y tocilizumab, se calcula el coste de eficacia Incremental de cada uno de ellos por separado frente a placebo, tomando como referencia los resultados de los ensayos IM101029 (Abatacept vs placebo) en los pacientes en los que **había fracasado la terapia anti-TNF**, REFLEX (Rituximab vs placebo) y RADIATE (tocilizumab vs placebo) en el mismo tipo de pacientes.

Se puede apreciar claramente que Rituximab es más costo/efectivo que Tocilizumab y Abatacept en las variables principales seleccionadas en los ensayos pivotaes (ACR20, ACR50, ACR70) para pacientes que ya han fracasado a anti-TNF.

8.- AREA DE CONCLUSIONES

8.1 Resumen de los aspectos más significativos.

- La administración de Tocilizumab combinado con Metotrexato o como agente único ha resultado más eficaz que placebo en pacientes con Artritis Reumatoide activa de **moderada a severa**, y que hayan tenido una respuesta inadecuada a uno o más FAMEs, incluyendo agentes anti-TNF.
- No se dispone de estudios comparativos de tocilizumab frente a anti-TNF, rituximab o abatacept.
- Tocilizumab presenta un mecanismo de acción innovador respecto de las terapias actuales de tratamiento de la AR y podría ser una alternativa válida en aquellos casos en los que dichas terapias han fracasado.
- La infusión de tocilizumab es bien tolerada en la mayoría de los pacientes. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron las infecciones de vías respiratorias superiores, cefalea, hipertensión y elevaciones de ALT.
- Se han observado elevaciones en los niveles de colesterol total y LDL durante el tratamiento con tocilizumab y que son de especial preocupación debido al mayor riesgo de enfermedad cardiovascular que presentan los pacientes con AR.
- El coste del tratamiento con tocilizumab es superior al de rituximab y es inferior al de abatacept en pacientes < 80 kg y superior en pacientes > 80 kg.
- La adherencia al tratamiento es una cuestión importante en los pacientes con AR. Su elevada vida media permite administrarlo cada 4 semanas, aunque por vía intravenosa, en lugar de subcutáneo como adalimumab o etanercept.
- Actualmente en nuestro hospital existe el siguiente protocolo de tratamiento de la AR:
 - **Pacientes con AR de ≤ 80kg.**
 - Primera línea: Infliximab 3 mg/kg 0, 2, 6 y cada 8 semanas + MTX.
 - Segunda línea Etanercept 25 mcg/2 semanas ± MTX o Adalimumab 40mg/2semanas + MTX.
 - **Pacientes con AR de > 80 kg.**
 - Primera línea: Etanercept 25 mg sc/2 semana ± MTX o Adalimumab 40mg/2 semanas + MTX.
 - Segunda línea: Infliximab 3 mg/kg 0, 2, 6 y 8 semanas + MTX.
 - Tercera línea: Rituximab en combinación con MTX en caso de fracaso con dos anti-TNF.
 - Cuarta línea: Abatacept tras el fracaso o contraindicación de todos los fármacos hasta ahora disponibles para este tratamiento (infliximab, etanercept, adalimumab y rituximab).

8.1 Propuesta de inclusión.

Ya que el hospital dispone de un protocolo de utilización de terapia biológica para Artritis Reumatoide, se propone incluir Tocilizumab, en combinación con MTX, en el tratamiento de pacientes adultos con AR activa de moderada a severa, que hayan presentado fracaso terapéutico o efectos adversos o contraindicación a los fármacos anti-TNF y Rituximab, y como equivalente terapéutico de Abatacept. **Criterio C-2: equivalente terapéutico.** Se utilizaría el fármaco más costo-efectivo en función del peso del paciente.

9.- BIBLIOGRAFÍA

1. Smolen JS, et al. 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.
2. Genovese MC, 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.
3. Emery P, 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.
4. Jones G, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis patients: The ambition study. *BMJ online first* 2009.
5. Kremer JM, et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage in Rheumatoid Arthritis patients with an inadequate response to Methotrexate: The LITHE study. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68 (Suppl2): ab FRI0262.
6. Nishimoto N, et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1162-7.
7. Norihiro Nishimoto et al. Long term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study): evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study. *ARD Online First*, published on November 19, 2008 as 10.1136/ard.2008.092866.
8. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008 Jun 15; 59(6):762-84.
9. Plushner SL. Tocilizumab: an interleukin-6 receptor inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Pharmacother* 2008; 42 (11): 1660-8.
10. Vicki Oldfield et al. Tocilizumab. Revisión de su uso en el tratamiento de la artritis reumatoide. *Drugs* 2009; 69 (5): 609-32.
11. Josef S Smolen, Daniel Aletaha, Marcus Koeller, Michael H Weisman, Paul Emery. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet* 2007; 370: 1861-74.
12. European Public Assessment Report. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/RoActemra/RoActemra.htm>. Acceso el 10 de diciembre de 2009.
13. Tocilizumab: new drug. Rheumatoid arthritis: another 'mab', no therapeutic advantage. *Prescrire Int*. 2009 Oct; 18 (103): 198-201.
14. Tocilizumab. Roactemra. *Panorama Actual Med*. 2009; 33 (326):794-802
15. Javier Hernández Pastor y M^a Angeles Porta Sánchez. Informe base de evaluación grupo GENESIS. Mayo de 2009.

ANEXO I.

En la **escala ACR** se tienen en cuenta la reducción en los siguientes ítems:

- Número de articulaciones dolorosas.
- Número de articulaciones inflamadas.

y la reducción en al menos 3 de los siguientes:

- Severidad global de la enfermedad determinada por el observador.
- Severidad global de la enfermedad determinada por el paciente.
- Severidad del dolor determinada por el paciente.
- Puntuación en limitación funcional (cuestionario a responder por el paciente- Health Assesment Questionnaire).
- Respuesta de reactantes de fase aguda: proteína C reactiva y velocidad de sedimentación globular.

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, mediante la siguiente fórmula:

$$\text{DAS28} = (0,555 \times \text{raíz cuadrada del número de articulaciones dolorosas de 28 previamente definidas}) + (0,284 \times \text{raíz cuadrada del número de articulaciones inflamadas de 28 definidas}) + (0,7 \ln (\text{VSG})) + (0,0142 \times \text{severidad de la enfermedad determinada por el paciente mediante una EVA})$$

El DAS y su modificación, DAS28, son los índices en que se basan los criterios de mejoría de la EULAR y que clasifican la mejoría en "ausente", "moderada" y "buena". Para la clasificación en una de estas categorías no sólo hace falta una mejoría sustancial del DAS, que se define como una mejoría igual o mayor a 1,2 puntos, sino que también es importante el grado de actividad en el que queda el paciente después del tratamiento (alto, moderado o bajo).

Con un DAS28 < 3,2, se considera que actividad de la enfermedad es baja.

Se considera enfermedad en remisión un DAS28 < 2,6.

Por otra parte la evaluación radiográfica del daño estructural actualmente es considerada como el estándar en los estudios de eficacia en AR y es ampliamente utilizada en ensayos clínicos como una medida de desenlace primario. Varios métodos de evaluación radiográfica se han desarrollado para estimar la magnitud del daño anatómico; entre los más utilizados en ensayos clínicos controlados se encuentran los métodos de Sharp, Larsen y sus modificaciones.

El método original de Sharp establecía 27 articulaciones en cada mano y muñeca, brindando cada una de ellas una puntuación distinta para el estrechamiento del espacio articular y las erosiones. Posteriormente la escala de Sharp ha sido modificada.