

TOCILIZUMAB

en artritis reumatoide

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía
Junio de 2010

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Tocilizumab.

Indicación clínica solicitada: en combinación con metotrexato (MTX), para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) 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 (anti-TNF).

Autores / Revisores: Elena Prado¹, José Antonio Marcos Rodríguez², Esther Márquez Saavedra³, M^a Victoria Gil Navarro¹, Antonio Monzón Moreno² y María Espinosa Bosch¹.

¹Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla); ²Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Virgen Macarena (Sevilla); ³Servicio de Suministros Farmacéuticos, Subdirección de Farmacia y Prestaciones, Servicio Andaluz de Salud.

Revisado por el Comité Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Con la colaboración del CADIME para la búsqueda bibliográfica.

Un borrador de este informe fue expuesto públicamente para propuestas y alegaciones, y enviado por correo electrónico a las principales sociedades científicas relacionadas, al Grupo Hospitalario Andaluz de Evaluación de Medicamentos (GHEMA) y al laboratorio fabricante. Su repercusión en el informe final se refleja en el anexo correspondiente.

Declaración Conflicto de Intereses de los autores: Ver declaración en anexo 1 al final del informe. No existe conflicto de intereses.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Justificación de la solicitud: Revisión a solicitud del Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía, por tratarse de un fármaco novedoso cuyas indicaciones aprobadas son relevantes en el ámbito de la atención sanitaria especializada.

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Tocilizumab

Nombre comercial: RoActemra[®]

Laboratorio: Roche Pharma

Grupo terapéutico: Agente inmunosupresor, inhibidores de la interleucina

Código ATC: L04AC07

Vía de administración: Intravenosa

Tipo de dispensación: Uso hospitalario

Vía de registro: Registro centralizado (EMA) 16/01/2009

Presentaciones y precio			
Forma farmacéutica y dosis	Unidades por envase	Código Nacional	Coste por unidad PVL con IVA
Vial 80 mg/4 mL	1 vial	661935	145,20 euros
Vial 200 mg/10 mL	1 vial	661936	362,96 euros

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal 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. Participa en diversos procesos fisiológicos como la activación de los linfocitos T, la inducción de secreción de inmunoglobulinas, la inducción de síntesis hepática de proteínas de la fase aguda y la estimulación de la hemopoyesis. Se ha implicado a la IL-6 en la patogenia de enfermedades como enfermedades inflamatorias, osteoporosis y neoplasias.

En ensayos clínicos con tocilizumab, se observaron reducciones rápidas de la proteína C reactiva (PCR), la velocidad de sedimentación globular y el amiloide A sérico. 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. Se observaron aumentos de los niveles de hemoglobina, debidos a la reducción por tocilizumab de los efectos impulsados por la IL-6 sobre la producción de hepcidina para aumentar la disponibilidad del hierro. 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

EMEA - AEMyPS: tocilizumab está indicado, 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. (27/01/2009)

FDA: tocilizumab está indicado para el tratamiento de la AR activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada a un tratamiento previo con uno o más fármacos anti-TNF. (08/01/2010)

La dosis aprobada por la FDA es 4 mg/Kg administrado una vez cada cuatro semanas, con o sin metotrexato, seguido de un aumento a 8 mg/Kg según la respuesta clínica.

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.

Se requiere ajuste de dosis en pacientes con valores de laboratorio fuera de los parámetros normales (enzimas hepáticas fuera de valores normales, bajo recuento absoluto de neutrófilos o bajo recuento de plaquetas). No se requiere ajuste de dosis en mayores de 65 años ni en pacientes con insuficiencia renal leve.

No está recomendado su uso en niños menores de 18 años por la falta de datos de eficacia y seguridad.

Forma de preparación: calcular la dosis necesaria para cada paciente y el volumen de concentrado que será necesario extraer del vial para obtener dicha dosis (concentración del vial 0.4 mL/Kg). Retirar de una bolsa de perfusión de 100 mL de cloruro sódico al 0.9% estéril y apirógeno un volumen igual al calculado anteriormente. Retirar de los viales de tocilizumab el

volumen de concentrado calculado y añadirlo a la bolsa de perfusión de 100 mL, invirtiéndola suavemente para evitar la formación de espuma. El volumen final debe ser de 100 mL.

Estabilidad: cuando la dilución se realiza en condiciones asépticas, la solución de perfusión de tocilizumab puede usarse inmediatamente o en el plazo de 24 horas si se conserva en nevera entre 2°C y 8°C.

Forma de administración: tras la dilución debe ser administrado como perfusión intravenosa durante una hora.

4.4 Farmacocinética.

Los siguientes parámetros son válidos para una dosis de 8 mg/Kg de tocilizumab administrados cada 4 semanas: los valores medios previstos ($\pm$ DE) en equilibrio fueron de área bajo la curva (AUC) 35.000 ± 15.500 h· μ g/mL, $C_{\min}$ $9,74 \pm 10,5$ μ g/mL y $C_{\max}$ $183 \pm 85,6$ μ g/mL de tocilizumab. Se alcanzó el equilibrio después de la primera administración para la $C_{\max}$ y después de 8 y 20 semanas para el AUC y la $C_{\min}$, respectivamente.

En pacientes con AR, 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 de la circulación.

El aclaramiento total fue dependiente de la concentración y es la suma del aclaramiento lineal y el no lineal. El aclaramiento lineal se estimó como parámetro en el análisis de farmacocinética de poblaciones y fue de 12,5 mL/h. El aclaramiento no lineal dependiente de la concentración desempeña un papel importante a concentraciones bajas de tocilizumab. Una vez saturada la vía de aclaramiento no lineal, a concentraciones mayores de tocilizumab, la eliminación viene determinada fundamentalmente por el aclaramiento lineal.

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.

Los parámetros farmacocinéticos de tocilizumab no cambiaron con el tiempo.

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.

Edad, género y etnia: los análisis de farmacocinética de poblaciones en pacientes adultos con AR demostraron que la edad, el sexo y la raza no afectaron a la farmacocinética de tocilizumab.

4.5 Características comparadas con otros medicamentos habitualmente disponibles para esta indicación.

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, en el que se describen 2 ensayos clínicos en fase II y 5 ensayos clínicos pivotaes randomizados en fase III.

Ensayos en fase II: son dos ensayos de establecimiento de dosis.

1. Estudio LRO301: Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, Pavelka K, Bröhl J, Balint G et al; CHARISMA Study Group. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis Rheum* 2006; 54 (9): 2817-29.

2. Estudio MRA009JP: Nishimoto N, Yoshizaki K, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T et al. Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50 (6): 1761-9.

Ensayos pivotaes en fase III:

3. Estudio WA17822 (estudio OPTION): Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovinsky 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 (9617): 987-97.

4. Estudio WA18063 (estudio TOWARD): 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 (10): 2968-80.

5. Estudio WA18062 (estudio RADIATE): 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 (11): 1516-23.

6. Estudio WA17824 (estudio AMBITION): 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 (1): 88-96.

7. Estudio WA17823 (estudio LITHE): no publicado.

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.

Tabla 1. Resultados de eficacia:

Referencia: Smolen JS et al. *Lancet* 2008; 371 (9617): 987-97.

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)

<i>Resultados secundarios de interés</i>							
- 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)

* Definición de criterios de respuesta EULAR al final del informe en el anexo 3.

Tabla 2. Resultados de eficacia:

Referencia: Genovese MC et al. Arthritis Rheum 2008; 58 (10): 2968-80.
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, hidroxiclороquina, 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

<i>Variable evaluada en el estudio</i>	TCZ 8 mg/Kg + FAMES N (803)	Placebo + FAMES N (413)	RAR (IC95%)	p	NNT (IC 95%)
	N (%)	N (%)			
<i>Resultado principal</i> - ACR20	488 (61%)	101 (25%)	36% (31-42%)	<0.0001	3 (2-3)
<i>Resultados secundarios de interés</i>					
- 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)

* Definición de criterios de respuesta EULAR al final del informe en el anexo 3.

Tabla 3. Resultados de eficacia:

Referencia: Emery P et al. Ann Rheum Dis 2008; 67 (11): 1516-23.

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
	%	%	%		
<i>Resultado principal</i> - ACR20	50% (p<0.001)	30% (p<0.001)	10%	40% (31-49%)	3 (2-3)
<i>Resultados secundarios de interés</i>					
- 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)
<i>Resultados por subgrupos</i>					
- 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%)	--	--

* Definición de criterios de respuesta EULAR al final del informe en el anexo 3.

Tabla 4. Resultados de eficacia:

Referencia: Jones G et al. Ann Rheum Dis 2010; 69 (1): 88-96.

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. Resultados de eficacia:

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: este estudio tiene planeados dos análisis intermedios, con evaluación de las variables principales a los 6, 12 y 24 meses.

La variable principal evaluada a los 6 meses es el ACR20.

Las variables principales evaluadas a los 12 y 24 meses son el cambio en la escala Genant-Sharp modificada y el cambio en la función física medida mediante el cambio del área bajo la curva del índice HAQ-DI desde el inicio de la terapia.

Los resultados incluidos en el informe EPAR y los publicados hasta el momento en forma de abstract son en la semana 52.

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	
<i>Resultado principal</i>						
- Cambio en la escala Genant-Sharp modificada, media (de)	0.3 (1.3)	0.3 (1.5)	1.1 (3.0)	0.8 (0.48-1.12)	≤0.0001	--
- Cambio del AUC del HAQ-DI, media ajustada	-144.1	-128.4	-58.1	-86.0 (-112.7,-59.2)	≤0.0001	
<i>Resultados secundarios de interés</i>	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)

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 pivotaes en fase III de diseños similares y poblaciones comparables en los que se evalúa su eficacia y seguridad en pacientes con AR.

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. 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.

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

-Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:

La validez interna de los ensayos clínicos pivotaes publicados puede considerarse adecuada (ver anexo 2).

-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.

-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 o 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%.

Los siguientes cuestionarios y escalas de valoración se presentan en forma de anexo, al final de este informe de evaluación.

- Escala de Jadad para ensayos de superioridad
- Cuestionario de aplicabilidad

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

- **An MM, et al. The addition of tocilizumab to DMARD therapy for rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Clin Pharmacol 2010; 66 (1): 49-59.**

Este metanálisis evalúa la eficacia y seguridad de TCZ vs placebo, en combinación de FAME, en pacientes que han fracasado previamente a otras terapias. En él se incluyeron 4 ensayos clínicos, uno en fase II y tres en fase III, todos ellos incluidos en el informe EPAR de la EMEA. No se incluyeron los ensayos que evalúan la utilización de TCZ en monoterapia ni aquellos que incluyeron pacientes naïve. Una de las limitaciones del metanálisis es la heterogeneidad de los ensayos clínicos evaluados en cuanto al perfil clínico de los pacientes incluidos, fármacos concomitantes, fracasos previos y duración del ensayo. Así, por ejemplo, dos ensayos incluían pacientes con fracaso terapéutico a metotrexato, otro incluía pacientes con fracaso a FAME y el último, pacientes con fracaso a anti-TNF.

Los resultados indican que la eficacia de la combinación TCZ+FAME es significativamente superior que la de la monoterapia con FAME, aunque estos beneficios se consiguen a expensas de un incremento estadísticamente significativo en la incidencia de efectos adversos. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en la incidencia de efectos adversos graves.

Uno de los datos nuevos que aporta el metanálisis es la comparación de eficacia y seguridad entre la dosis de 4 y 8 mg/Kg de TCZ. La eficacia de 8 mg/Kg de TCZ fue estadísticamente superior a la de 4 mg/Kg, sin encontrar diferencias significativas en seguridad. A pesar de ello, advierten de que esta comparación está basada en un número relativamente pequeño de pacientes.

- **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 sistemática (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.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

- **Guía de práctica clínica**

Tras la búsqueda bibliográfica realizada, no hemos encontrado ninguna Guía de Práctica Clínica sobre AR que haya estudiado la utilización de tocilizumab.

- **Evaluaciones previas por organismos independientes.**

No hemos encontrado evaluaciones previas de tocilizumab en AR publicadas en España ni en ningún otro país.

- **Documentos de Consenso**

Tornero Molina J, Sanmartí Sala R, Rodríguez Valverde V, et al. Actualización del documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. Reumatol Clin 2010; 6 (1): 23-36.

En dicho documento no se realiza ninguna evaluación sobre los datos publicados de eficacia y seguridad de tocilizumab. La Sociedad no posiciona el fármaco respecto al resto de fármacos biológicos actualmente disponibles, sino que expone lo que la ficha técnica indica, es decir, que está indicado en pacientes en los que el tratamiento al menos con un FAME relevante no haya

conseguido el objetivo terapéutico, así como en aquellos que han fracasado previamente a un anti-TNF.

Respecto a las alternativas disponibles en el caso de fracaso a tocilizumab, si hubiera sido utilizado como primera línea de biológico, comentan que no existe información disponible actualmente como para dar una recomendación al respecto.

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* ($\geq 5\%$ de los pacientes) fueron infecciones del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, cefalea, hipertensión y 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 ($\leq 12\%$) 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 los ensayos clínicos controlados se han estudiado un total de 2876 pacientes en cuanto a *anticuerpos anti-tocilizumab*, de los que 46 (1.6%) presentaron anticuerpos; seis de ellos desarrollaron una reacción de hipersensibilidad asociada y médicamente significativa, que en cinco de los casos condujo a la retirada del medicamento. En 30 enfermos (1.1%) que desarrollaron anticuerpos neutralizadores, no se observó ninguna relación aparente con la respuesta clínica.

A continuación se expone una tabla con la incidencia de los efectos adversos más destacados en los ensayos clínicos en fase III publicados.

Principales resultados de seguridad				
ESTUDIO OPTION				
Variable evaluada	TCZ 8mg/Kg + MTX N (206)	Placebo + MTX N (204)	RAR (IC95%)	NNH (IC95%)
- Pacientes con al menos un efecto adverso grave relacionado con medicación	2.9%	1.5%	1.4% (-1.4-4.3%)	--
- Infecciones graves	2.9%%	1.0%	1.9% (-0.7-4.6%)	--
- Elevación ALT	5.3%	1.5%	3.9% (0.4-7.4%)	26 (14-251)
- Media del cambio LDL (SD)	0.6 (0.7)	0.03 (0.48)	0.57 (0.45-0.69)	--
ESTUDIO TOWARD				
Variable evaluada	TCZ 8mg/Kg + FAMEs N (802)	Placebo + FAMEs N (414)	RAR (IC95%)	NNH (IC95%)
- Pacientes con al menos un efecto adverso grave relacionado con medicación	2.9%	1.4%	1.4% (-0.2-3.0%)	--
- Infecciones graves	2.7%	1.9%	0.8% (-0.9-2.6%)	--
- Elevación ALT > 3 LSN	4.1%	0.7%	3.4% (1.8-5.0%)	30 (21-56)
- LDL > 160 mg/dL	16.1%	3.4%	12.7% (9.6-15.8%)	8 (7-11)
- Colesterol total > 240 mg/dL (cambio)	23.0%	5.5%	17.5% (13.9-21.2%)	6 (5-8)
ESTUDIO RADIATE				
Variable evaluada	TCZ 8mg/Kg + MTX N (175)	Placebo + MTX N (160)	RAR (IC95%)	NNH (IC95%)
- Pacientes con al menos un efecto adverso grave relacionado con medicación	2.9%	1.9%	1.0% (-2.3-4.2%)	--
- Infecciones graves	4.6%	3.1%	1.4% (-2.7-5.6%)	--
- Elevación de ALT (3-5 LSN)	2.3%	0.6%	1.7% (-0.9-4.2%)	--
- LDL ≥ 160 mg/ dL	12.0%	3.8%	8.3% (2.6-13.9%)	13 (8-39)
ESTUDIO AMBITION				
Variable evaluada	TCZ 8mg/Kg N (286)	MTX N (284)	RAR (IC95%)	NNH (IC95%)
- Pacientes con al menos un efecto adverso grave relacionado con medicación	3.8%	2.8%	1.0% (-1.9-4.0%)	--
- Infecciones graves	1.4%	0.7%	0.7% (-1.0-2.4%)	--
- Elevación ALT > 3 LSN	1.7%	3.5%	-1.8% (-4.4-0.9%)	--
- LDL > 160 mg/dL	3.1%	0%	3.1% (1.1-5.2%)	32 (20-91)
- Colesterol total > 240 mg/dL (cambio)	13.2%	0.4%	12.8% (8.9-16.9%)	8 (6-12)

A diferencia de otras terapias biológicas para la AR, 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. Aunque este aumento no se asoció a 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.

En los pacientes con artritis reumatoide existe un riesgo superior de aparición de tumores malignos. Los fármacos inmunosupresores pueden incrementar el riesgo. De momento, no hay datos con tocilizumab que puedan mostrar su efecto sobre la incidencia de tumores. Se están llevando a cabo evaluaciones de seguridad a largo plazo.

6.2. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos.

No se dispone de ensayos clínicos comparativos en los que el objetivo principal sea la seguridad.

6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.

- **Genovese MC et al. Concomitant use of statins in tocilizumab-treated patients with rheumatoid arthritis with elevated low density lipoprotein cholesterol: analysis of five phase 3 clinical trials. ACR/ARHP Scientific Meeting 08. San Francisco, CA, October 24-29: 2008. Abstract 1672.**

Genovese et al han realizado un análisis post-hoc de los niveles de c-LDL en pacientes que iniciaron tratamiento con estatinas previamente al inicio o a lo largo de los cinco ensayos clínicos en fase III. Se compararon los efectos adversos entre los pacientes que tomaban estatinas al inicio del tratamiento y el resto de pacientes.

En los pacientes tratados con tocilizumab que recibieron estatinas desde el inicio (n= 195), los niveles medios de c-LDL se incrementaron durante las 6 primeras semanas, estabilizándose posteriormente, con un incremento medio de 11.7 mg/dL en la semana 24. En el total de la población tratada con tocilizumab (n= 2644), en tratamiento o no con estatinas, se observó un incremento medio de 18.7 mg/dL en los niveles de c-LDL.

Los efectos adversos normalmente asociados a estatinas (mialgias, dolores musculoesqueléticos y artralgias), tuvieron similar incidencia entre los pacientes tratados desde el inicio con estatinas y el resto de la población tratada con tocilizumab (2.7 y 2.4%, respectivamente).

Por tanto, este análisis muestra que los incrementos de c-LDL inducidos por tocilizumab fueron menos pronunciados en los pacientes tratados, desde el inicio de la terapia, concomitantemente con estatinas que en el resto de la población. Además, el comienzo del tratamiento con estatinas después de haber recibido tocilizumab fue efectivo en la reducción de los niveles de c-LDL por debajo de los valores iniciales.

- **Kremer JM et al. Hepatic aminotransferases and bilirubin levels during tocilizumab treatment of patients with rheumatoid arthritis: pooled analysis of five phase 3 clinical trials. ACR/ARHP Scientific Meeting 08. San Francisco, CA, October 24-29: 2008. Abstract 1667.**

Kremer et al. han llevado a cabo un análisis post-hoc de los niveles de alanino aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y bilirrubina total en los pacientes incluidos en los cinco ensayos clínicos en fase III. Los niveles se midieron a las 2 semanas y después cada 4 semanas durante 24 semanas.

Los valores medios basales fueron comparables en los diferentes estudios y brazos de tratamientos. La incidencia de cambios durante el tratamiento desde niveles normales de transaminasas al inicio de la terapia a niveles superiores al límite superior de normalidad (LSN) fue mayor con tocilizumab 8 mg/Kg + FAME frente al control, y similar entre tocilizumab 8mg/Kg en monoterapia frente a MTX. La mayoría de estos pacientes (aprox.80%, tanto para los tratados con tocilizumab como los de MTX) no requirieron modificación en la dosis para reducir los niveles. Estos cambios en las enzimas hepáticas no se asociaron con aumentos clínicamente relevantes en los niveles de bilirrubina total.

En resumen, la incidencia de elevaciones de aminotransferasas hepáticas > 3 x LSN fue < 5% con tocilizumab + FAMEs, < 2% con tocilizumab en monoterapia y < 3% con MTX en monoterapia, no asociándose estas elevaciones con signos o síntomas clínicos de enfermedad hepática. Aunque ningún paciente experimentó signos o síntomas clínicos de

hepatitis o disfunción hepática, por protocolo, 25 pacientes abandonaron el tratamiento debido a ALT/AST > 5 x LSN con tocilizumab + FAME.

6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

A. Precauciones especiales de empleo:

Infecciones

No debe iniciarse el tratamiento con tocilizumab en pacientes con infecciones activas. Se debe interrumpir la administración si un paciente desarrolla una infección grave, hasta que la infección esté controlada. Los profesionales sanitarios deben tener precaución cuando consideren el uso de este fármaco en pacientes con un historial de infecciones recurrentes o crónicas o con procesos subyacentes (p. ej., diverticulitis, diabetes) que puedan predisponer a los pacientes a infecciones.

Se recomienda estar alerta para la detección oportuna de infecciones graves.

Tuberculosis

Al igual que sucede para otros fármacos empleados en pacientes con AR, 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.

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.

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.

Elevaciones de las transaminasas hepáticas

En ensayos clínicos, se han notificado frecuentemente elevaciones leves y moderadas transitorias o intermitentes de las transaminasas hepáticas con el tratamiento con tocilizumab, sin progresión a lesión. Debe tenerse precaución al valorar el inicio del tratamiento con tocilizumab en pacientes con elevación de las transaminasas ALT o AST > 1,5 x LSN. 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. En elevaciones de ALT o AST > 3-5 LSN, confirmadas por pruebas repetidas, debe interrumpirse el tratamiento. Una vez que las transaminasas hepáticas del paciente estén por debajo de 3 x LSN, puede reiniciarse el tratamiento a dosis de 4 u 8 mg/Kg.

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 10⁹/L o un recuento de plaquetas < 50 x 10³/μL.

La neutropenia grave se puede asociar con un aumento del riesgo de infecciones graves aunque no se ha observado una clara asociación entre el descenso de neutrófilos y la aparición de infecciones graves en los ensayos clínicos realizados hasta la fecha.

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 hiperlipidemia

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.

B. Interacciones:

La administración simultánea de una dosis única de 10 mg/Kg de tocilizumab con 10-25 mg de MTX una vez por semana no tuvo efecto clínicamente significativo en la exposición al MTX.

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.

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 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.

C. Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Infecciones graves y activas.

D. Embarazo y lactancia:

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. 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.

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

Lactancia: se desconoce si tocilizumab se excreta en la leche materna humana, su excreción 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 de la lactancia materna para el niño y el beneficio del tratamiento con tocilizumab para la mujer.

6.5. Seguridad: prevención de errores de medicación en la selección e introducción de un nuevo fármaco

Ninguna precaución especial.

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 Viales 80 y 200mg	Infliximab Vial 100mg	Adalimumab Pluma precargada 40mg	Etanercept Jeringa 50mg	Rituximab Vial 500mg	Abatacept Vial 250mg
Precio unitario (PVL+IVA)	Vial 80 mg 145,2 € Vial 200 mg 362,96 €	557,73 €	524,65 €	246,27 €	1.296,90 €	348,21 €
Posología	8 mg/Kg iv c/4 semanas peso ≤ 60 Kg: 2 viales 200 mg + 1 vial 80 mg peso 60-75 Kg: 3 viales 200 mg peso > 75 Kg: : 3 viales 200 mg + 1 vial 80 mg	3 mg/Kg iv semanas 0, 2 y 6, luego c/8 semanas peso < 67 Kg: 2 viales peso > 67 Kg: 3 viales	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 completo (tratamiento/año)	≤ 60 Kg: 11.325 € 61-75 Kg: 14.155 € >75 Kg: 16.043 €	1er año tto (9 dosis) < 67 Kg: 10.039 € > 67 Kg: 15.059 € Años siguientes (7 dosis) < 67 Kg: 7.808 € > 67 Kg: 11.712 €	13.641 €	12.806 €	5.187-10.375 € (1 ó 2 ciclos)	1er año tto (15 dosis) <60Kg: 10.446 € 60-100Kg: 15.669 € >100Kg: 20.893 € Años siguientes (13 dosis) <60Kg: 9.053 € 60-100Kg: 13.580 € >100Kg: 18.107 €
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	≤ 60 Kg: - 1.481 € 61-75 Kg: + 1.349 € >75 Kg: + 3.237 €	1er año tto < 67 Kg: - 2.767 € > 67 Kg: + 2.253 € Años siguientes < 67 Kg: - 4.998 € > 67 Kg: - 1.094 €	+ 835 €	--	- 7.619 € (1 ciclo) - 2.431 € (2 ciclos)	1er año tto (15 dosis) <60Kg: - 2.360 € 60-100Kg: + 2.863 € >100Kg: + 8.087 € Años siguientes (13 dosis) <60Kg: - 3.753 € 60-100Kg: + 774 € >100Kg: + 5.301 €

Además debería tenerse en cuenta el coste derivado de la administración intravenosa en el hospital de día de infliximab (8 días/año), rituximab (2-4 días/año), abatacept (13-15 días/año) y tocilizumab (13 días/año).

7.2.a-Coste Eficacia Incremental (CEI). Datos propios.

Cálculo del coste eficacia incremental del tratamiento anual con tocilizumab según los datos de los tres principales ensayos clínicos pivotaes en fase III publicados.

Los datos de eficacia en los tres ensayos son a las 24 semanas. Para realizar el cálculo del coste eficacia incremental anual asumiremos que estos porcentajes de respuesta terapéutica se mantienen al año de tratamiento.

Para el cálculo, se ha supuesto un paciente de peso 61-75 Kg (coste del tratamiento con tocilizumab 14.155 € anuales).

Coste Eficacia Incremental (CEI)						
Referencia	Tipo de resultado	VARIABLE evaluada	Medicamento con que se compara	NNT (IC 95%)	Coste incremental (A-B)	CEI (IC95%)
Estudio OPTION (fracaso a MTX)	Principal	ACR20 24 semanas	Placebo	3 (2-4)	14.155 €	42.465 € (28.310 - 56.620 €)
	Secundaria	Respuesta EULAR buena	Placebo	3 (2-4)	14.155 €	42.465 € (28.310 - 56.620 €)
Estudio TOWARD (fracaso a FAME)	Principal	ACR20 24 semanas	Placebo	3 (2-3)	14.155 €	42.465 € (28.310 - 42.465 €)
	Secundaria	Respuesta EULAR buena o moderada	Placebo	2 (2-3)	14.155 €	28.310 € (28.310 - 42.465 €)
Estudio RADIATE (fracaso a anti-TNF)	Principal	ACR20 24 semanas	Placebo	3 (2-3)	14.155 €	42.465 € (28.310 - 42.465 €)
	Secundaria	Respuesta EULAR buena o moderada	Placebo	2 (2-3)	14.155 €	28.310 € (28.310 - 42.465 €)

Interpretación:

- Según los datos de eficacia del **ensayo OPTION** y el coste del tratamiento, por cada paciente adicional que consiga una respuesta ACR20 en la semana 24 de tratamiento, el coste adicional estimado es de **42.465 €**, aunque también es compatible con un CEI de 28.310 € y 56.620 €.
- Según los datos de eficacia del **ensayo TOWARD** y el coste del tratamiento, por cada paciente adicional que consiga una respuesta ACR20 en la semana 24 de tratamiento, el coste adicional estimado es de **42.465 €**, aunque también es compatible con un CEI de 28.310 € y 42.465 €.
- Según los datos de eficacia del **ensayo RADIATE** y el coste del tratamiento, por cada paciente adicional que consiga una respuesta ACR20 en la semana 24 de tratamiento, el coste adicional estimado es de **42.465 €**, aunque también es compatible con un CEI de 28.310 € y 42.465 €.

7.2.b-Coste eficacia incremental estudios publicados

No se dispone de ningún estudio farmacoeconómico publicado.

7.3. Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales.

Asumiendo que tocilizumab se utilice como primera línea de terapia biológica: suponemos que estamos en un hospital en el que, anualmente, comienzan tratamiento con un biológico 25 pacientes; teniendo en cuenta que tocilizumab es un fármaco de reciente comercialización y que actualmente hay disponibles 3 alternativas terapéuticas con perfiles de beneficio/riesgo ampliamente demostrados, estimamos que serán tratados con tocilizumab un 10% de los pacientes (3 pacientes/año).

Además, si en nuestro hospital tenemos, anualmente, una media de 100 pacientes activos en tratamiento con terapia biológica, suponiendo un 20% de fracaso terapéutico/efecto adverso, teniendo en cuenta que hay 5 alternativas terapéuticas disponibles en esa situación, estimamos que otros 3 pacientes/año podrían comenzar terapia con tocilizumab tras fracaso a la anterior.

Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales

Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente	NNT	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
6	42.465 €	3	254.790 €	2

Interpretación: Se estima que durante un año serán tratados en nuestro hospital un total de 6 pacientes con el nuevo fármaco. El coste anual adicional para el hospital será de 254.790 euros. El número estimado de pacientes que obtendrán beneficio durante el periodo de un año será de 2 (definiéndose *beneficio* como obtener un ACR20 a las 24 semanas de tratamiento).

7.4. Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.

No procede.

7.5. Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal

No estimado.

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

- **Eficacia:** basándonos en los resultados de los estudios con tocilizumab podemos concluir que la administración intravenosa de una dosis de 8 mg/Kg, en combinación con MTX, ha resultado eficaz en pacientes con AR activa moderada-severa, que han fracasado previamente a tratamiento con FAMEs (incluido MTX) y a fármacos anti-TNF. Sin embargo, no se dispone aún de ensayos clínicos en los se compare su eficacia tras fracaso a FAME o a un anti-TNF previo frente a otras terapias biológicas.
- **Seguridad:** 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).

- **Adecuación:** 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 (etanercept 1 c./semana; adalimumab 2 c./semana) , o incluso, frente a otras que se administran también vía intravenosa pero con una periodicidad mayor (cada 8 semanas o cada 6 meses).
 - **Coste:** el coste del tratamiento anual con tocilizumab, indicado como primera línea de terapia biológica, es superior a las alternativas terapéuticas actualmente disponibles, sin tener en cuenta el coste que supone su administración en hospital de día.
-
-
-

8.2 Lugar en terapéutica. Condiciones de uso en el hospital. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital.

8.3 Indicaciones y servicios aprobados.

8.4 Especificar si la inclusión del fármaco va acompañada con la propuesta de retirada de algún otro fármaco.

No.

8.5 Especificar si se produce algún cambio en el PIT (Programa de Intercambio Terapéutico).

No.

9.- BIBLIOGRAFÍA.

1. Tocilizumab (RoActemra®). Ficha técnica.
2. 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>

3. 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 (9617): 987-97.
4. 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 (10): 2968-80.
5. 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 (11): 1516-23.
6. 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 (1): 88-96.
7. Plushner SL. Tocilizumab: an interleukin-6 receptor inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Pharmacother* 2008; 42 (11): 1660-8.
8. An MM, Zou Z, Shen H, Zhang JD, Cao YB, Jiang YY. The addition of tocilizumab to DMARD therapy for rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol* 2010; 66 (1): 49-59.
9. Tornero Molina J, Sanmartí Sala R, Rodríguez Valverde V, et al. Actualización del documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin* 2010; 6 (1): 23-36.
10. Genovese MC, Smolen JS, Emery P, Jones G, Lee JS, Alecock E et al. Concomitant use of statins in tocilizumab-treated patients with rheumatoid arthritis with elevated low density lipoprotein cholesterol: analysis of five phase 3 clinical trials. ACR/ARHP Scientific Meeting 08. San Francisco, CA, October 24-29: 2008. Abstract 1672.
11. Kremer JM, John AK, Malamet R, Keystone ECl. Hepatic aminotransferases and bilirubin levels during tocilizumab treatment of patients with rheumatoid arthritis: pooled analysis of five phase 3 clinical trials. ACR/ARHP Scientific Meeting 08. San Francisco, CA, October 24-29: 2008. Abstract 1667.

**EVALUACIÓN: Conclusiones finales del Comité de Actualización de la
Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía**

Fecha de evaluación por el Comité: 15.6.2010

Decisión adoptada por el Comité:

D.- SE INCLUYE EN LA GFT con recomendaciones específicas.

Tocilizumab (TCZ), en combinación con metotrexato, se recomienda en el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide (AR) activa de moderada a grave que hayan presentado fracaso terapéutico o efectos adversos al menos a un fármaco anti-TNF. En estos pacientes TCZ puede ser administrado como monoterapia en caso de intolerancia a metotrexato o cuando el tratamiento continuado con metotrexato es inadecuado.

Excepciones: TCZ, en combinación con metotrexato, también se podrá utilizar en el tratamiento de pacientes adultos con AR activa de moderada a grave como primera línea de terapia biológica en los siguientes casos: contraindicación a los fármacos anti-TNF, insuficiencia cardíaca grado II/III según clasificación NYHA, importante afectación sistémica (como anemia clínicamente significativa, amiloidosis, marcada elevación de los reactantes de fase aguda o afectación importante de otros órganos).

ANEXO 1

CORRESPONDIENTE AL APARTADO 1

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

Los autores/revisores de este informe,

-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

Elena Prado, José Antonio Marcos Rodríguez, Esther Márquez Saavedra, M^a Victoria Gil Navarro, Antonio Monzón Moreno y María Espinosa Bosch
19 de mayo de 2009

ANEXO 2

CORRESPONDIENTE AL APARTADO 5.2.b

Referencia del ensayo evaluado:

Estudio OPTION (estudio fase III, WA17822): Smolen JS et al. Lancet 2008; 371 (9617): 987-97.

a-1) Análisis de validez interna del ensayo de superioridad

5.2.b Tabla 1 ESCALA DE VALIDACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS DE SUPERIORIDAD (A. JADAD)	PUNTUACIÓN
¿Se describe el estudio como aleatorizado? (*)	1
¿Se describe el estudio como doble ciego? (*)	1
¿Se describen los abandonos y exclusiones del estudio? (*)	1
¿Es adecuado el método de aleatorización? (**)	1
¿Es adecuado el método de doble ciego? (**)	1
TOTAL	5
(*) Sí= 1 / NO= 0 (**) Sí= 1 / NO= -1 / no consta= 0 Rango de puntuación: 0-5 Estudio de baja calidad: Puntuación < 3	

b) Análisis de aplicabilidad

5.2.b Tabla 3 CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO	SI/NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	SI	
¿Son importantes clínicamente los resultados?	SI	Demuestra una mejoría en el ACR20 del 32%, en el ACR50 del 33% y una diferencia en el porcentaje de pacientes con respuesta EULAR buena del 35%.
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	SI	Son las variables utilizadas habitualmente en la clínica y las recomendadas por la EMEA para la evaluación clínica de estos medicamentos en los ensayos clínicos.
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	SI	

¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	SI	
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		

Estudio TOWARD (estudio fase III WA18063): Genovese MC et al. Arthritis Rheum 2008; 58 (10): 2968-80.

a-1) Análisis de validez interna del ensayo de superioridad

5.2.b Tabla 1 ESCALA DE VALIDACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS DE SUPERIORIDAD (A. JADAD)	PUNTUACIÓN
¿Se describe el estudio como aleatorizado? (*)	1
¿Se describe el estudio como doble ciego? (*)	1
¿Se describen los abandonos y exclusiones del estudio? (*)	1
¿Es adecuado el método de aleatorización? (**)	0
¿Es adecuado el método de doble ciego? (**)	1
TOTAL	4
(*) SI= 1 / NO= 0 (**) SI= 1 / NO= -1 / no consta= 0 Rango de puntuación: 0-5 Estudio de baja calidad: Puntuación < 3	

b) Análisis de aplicabilidad

5.2.b Tabla 3 CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO	SI/NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	SI	
¿Son importantes clínicamente los resultados?	SI	Demuestra una mejoría en el ACR20 del 36%, en el ACR50 del 29% y una diferencia en el porcentaje de pacientes con respuesta EULAR buena o moderada del 42%.
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	SI	Son las variables utilizadas habitualmente en la clínica y las recomendadas por la EMEA para la evaluación clínica de estos medicamentos en los ensayos clínicos.
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	SI	
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	SI	
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		

Estudio RADIATE (estudio fase III WA18062): Emery P et al. Ann Rheum Dis 2008; 67 (11): 1516-23.

a-1) Análisis de validez interna del ensayo de superioridad

5.2.b Tabla 1 ESCALA DE VALIDACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS DE SUPERIORIDAD (A. JADAD)	PUNTUACIÓN
¿Se describe el estudio como aleatorizado? (*)	1
¿Se describe el estudio como doble ciego? (*)	1
¿Se describen los abandonos y exclusiones del estudio? (*)	1
¿Es adecuado el método de aleatorización? (**)	0
¿Es adecuado el método de doble ciego? (**)	1
TOTAL	4
(*) SI= 1 / NO= 0 (**) SI= 1 / NO= -1 / no consta= 0 Rango de puntuación: 0-5 Estudio de baja calidad: Puntuación < 3	

b) Análisis de aplicabilidad

5.2.b Tabla 3 CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO		
	SI/NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	NO	El comparador que se utiliza en el grupo control es MTX. Dado que el grupo control son pacientes con fracaso a alguna terapia anti-TNF, se debería haber introducido un brazo en el que el comparador fuera un anti-TNF no utilizado previamente, que es la práctica habitual y recomendada.
¿Son importantes clínicamente los resultados?	SI	Demuestra una mejoría en el ACR20 del 40%, en el ACR50 del 25% y una diferencia en el porcentaje de pacientes con respuesta EULAR buena o moderada del 51%.
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	SI	Son las variables utilizadas habitualmente en la clínica y las recomendadas por la EMEA para la evaluación clínica de estos medicamentos en los ensayos clínicos.
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	SI	
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	SI	
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		

ANEXO 3

CORRESPONDIENTE AL APARTADO 5.2.a

Criterios de respuesta EULAR

Comparando los valores del DAS28 de un paciente a los largo del tiempo, es posible definir la mejoría del mismo o la respuesta terapéutica a un tratamiento.

Así, los criterios de respuesta EULAR son los siguientes:

Cambio en el DAS28	> 1.2	0.6 - 1.2	< 0.6
DAS28 actual			
< 3.2	Respuesta buena	Respuesta moderada	No respuesta
3.2 - 5.1	Respuesta moderada	Respuesta moderada	No respuesta
> 5.1	Respuesta moderada	No respuesta	No respuesta

ANEXO: PROPUESTAS Y ALEGACIONES AL BORRADOR PUBLICADO PREVIAMENTE

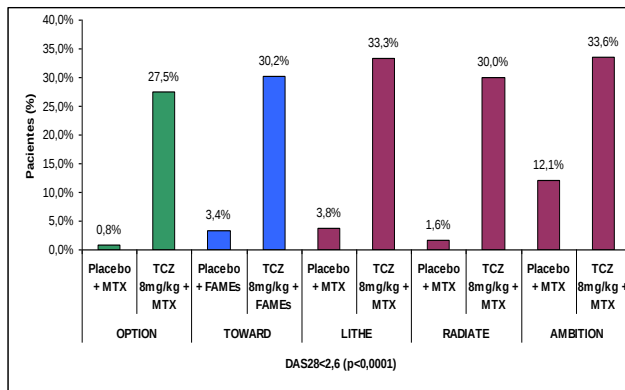
Propuestas o alegaciones al borrador público		
Autor. Cargo. Centro, sociedad o empresa.	Texto de la alegación	Respuesta
Cristina Varela / Ana Belén Romero Responsable área farmacoconomía / Responsable médico de Tocilizumab Roche Farma, S.A.	<u>Seguridad a largo plazo (seguridad cardiovascular):</u> Si bien la seguridad a largo plazo es considerada habitualmente una limitación inherente a todo producto de reciente aprobación y comercialización como es el caso de tocilizumab (TCZ), se solicita se tengan en cuenta las siguientes consideraciones respecto a este punto, y en especial respecto a la seguridad cardiovascular. a) <u>Alteración parámetros lipídicos</u>. Tal y como se describe en la ficha técnica y EPAR del producto, éstos fueron moderados, reversibles y controlables con la administración de agentes hipolipemiantes. Asimismo, el índice aterogénico se mantuvo generalmente inalterado. Se dispone de estudios en pacientes japoneses con artritis reumatoide de larga evolución tratados con TCZ 8 mg /kg en monoterapia durante un periodo de hasta 5 años en los que se observaron también aumentos similares de las concentraciones de lípidos, que se estabilizaron durante el tratamiento a largo plazo⁽¹⁾. Asimismo, destacar que de los 2644 pacientes que recibieron tratamiento con TCZ en sus 5 estudios pivotaes, únicamente 37 necesitaron iniciar un tratamiento con estatinas post-randomización⁽²⁾ b) <u>Efecto sobre Proteína C Reactiva (PCR)</u>: La PCR, además de un marcador de inflamación, ha demostrado ser un factor de riesgo independiente de la aparición de eventos cardiovasculares, con una clara relación entre el aumento de los niveles de esta proteína y el aumento del riesgo cardiovascular ⁽³⁾. IL-6 es un regulador de la síntesis de proteínas de la fase aguda en la inflamación sistémica, incluyendo la PCR⁽⁴⁾ y TCZ, a través de su inhibición, actúa como regulador de la misma; tal y como se detalla en el apartado 4.1. del borrador de evaluación y en la ficha técnica del producto: “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”. Es esperable así que la regulación que ejerce TCZ sobre estos niveles, tenga un efecto clínico positivo en el riesgo cardiovascular definido por este parámetro. c) <u>Estudios de seguridad a largo plazo</u>. Datos de seguridad y tolerabilidad a largo plazo de TCZ con una media de duración de tratamiento de 1,5 años en 3.857 pacientes (5.590 pacientes-años), muestran que la tasa por 100 pacientes-año para eventos cardiovasculares fue de 0,26 para infarto de miocardio y de 0,18 para ictus, no observándose un aumento de estas tasas a lo largo del tiempo para ninguno de estos eventos con la exposición continuada de TCZ, y no excediendo las tasas esperables en la población con AR⁽⁵⁾. Señalar además que los datos recogidos en el EPAR, con un menor tiempo de seguimiento, indican una tasa (100 pacientes-año) de 0,35 para infarto de miocardio en pacientes tratados con TCZ durante los estudios fase III. Este análisis de seguridad a largo plazo, muestra igualmente que las tasas de tumores malignos, infecciones y otros acontecimientos adversos graves, se mantuvieron estables en el tiempo; mientras sí que se produjeron alteraciones de los niveles de neutrófilos y enzimas hepáticas, éstas no estuvieron asociadas a eventos clínicos. Los datos aportados por este análisis, continúan apoyando una relación riesgo/beneficio favorable para TCZ⁽⁵⁾. 1. Nishimoto N. Ann Rheum Dis 2008 Nov 19. 2. Genovese M. Arthritis&Rheumatism 2008;58(Suppl) 3. Ridker PM, et al. Circulation 2004; 109:1955–1959 4. Gabay C and Kushner K. N Engl J Med 1999; 340:448–454 5. Van Vollenhoven R. Ann Rheum Dis 2009;68(Suppl2)	El estudio a 1,5 años es no comparativo; serían necesarios estudios controlados con mayor tiempo de exposición al fármaco para descartar aumento del riesgo cardiovascular. Se ha restringido, no obstante, la conclusión sobre seguridad, recalcando finalmente la incertidumbre de la relevancia de los aspectos bioquímicos destacados sobre la seguridad a largo plazo.
Cristina Varela / Ana Belén Romero Responsable área farmacoconomía / Responsable médico de Tocilizumab Roche Farma, S.A.	<u>Adecuación:</u> Si bien la administración de TCZ como se indica en el borrador de evaluación es en perfusión intravenosa frente a la potencialmente más conveniente administración subcutánea, cabría también tener en consideración la frecuencia de administración de éstas últimas: una vez a la semana para Etanercept y cada 2 semanas para Adalimumab. La administración en perfusión intravenosa, permite además asegurar un adecuado cumplimiento del tratamiento por parte del paciente, tan relevante en patologías crónicas como lo es la artritis reumatoide.	

Eficacia Clínica:

a) No disponibilidad de estudios comparativos directos vs biológicos. Aún reconociendo este punto, simplemente destacar que esta situación es común al resto de biológicos en el momento de su comercialización.

b) Datos de Remisión: La consecución de la remisión clínica (o un grado de actividad inflamatoria mínima), por su alto impacto en el paciente, es cada vez más un objetivo a conseguir dentro del tratamiento de la artritis reumatoide⁽¹⁾; la variable de puntuación DAS28, aún con las recientes controversias entorno a su utilización, es considerada uno de los instrumentos de seguimiento en la práctica clínica habitual más útiles para el reumatólogo en este tipo de pacientes⁽²⁾.

Por ello, creemos relevante la consideración de este parámetro en la valoración global de su eficacia clínica en dos sentidos: por su magnitud y por la consistencia de los datos en los estudios pivotaes descritos en la sección 5.2.a del borrador de evaluación. Destacar que esta consistencia es mantenida, no solo entre estudios de población similar (respuesta inadecuada a MTX/FAMEs) si no también entre las diferentes poblaciones de pacientes estudiadas en el programa clínico (además de pacientes con respuesta inadecuada a MTX/FAMEs, pacientes sin fracaso previo a MTX o terapia biológica, y pacientes con respuesta inadecuada al menos a un anti-TNF previo). Tal y como se detalla en la gráfica inferior, en todos estos perfiles de pacientes se obtienen cifras de remisión alrededor del 30% independientemente de la situación clínica previa.



1. Sanmartí R. Reumatol Clin 2997;3(1):1-3
2. Belmonte MA. Reumatol Clin 2008;4(5):183-90

Aunque la no disponibilidad de estudios comparativos con tratamiento activo es común a estos fármacos en AR, es más criticable cuando ya había varios productos comercializados.

La variable DAS28 se refleja ya en los cuadros de ensayos clínicos. La valoración comparativa es preferible con una variable más empleada como principal en los estudios.