

# TOCILIZUMAB en artritis reumatoide

(Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Virgen de las Nieves)  
Fecha 19/01/10

## 1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

**Fármaco:** Tocilizumab.

**Indicación clínica solicitada:** artritis reumatoide.

**Autores / Revisores:** Ana María Alañón Pardo/Meritxell Salazar Bravo.

## 2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

**Facultativo que efectuó la solicitud:** Dr. M. Alejandro Guzmán Úbeda.

**Servicio:** Reumatología.

**Justificación de la solicitud:** el beneficio clínico de tocilizumab se muestra especialmente relevante para aquellas variables de eficacia más difíciles de conseguir como la tasa de respuesta ACR70 y la remisión. Tocilizumab ha demostrado beneficio clínico en diferentes poblaciones de pacientes con AR con respuesta inadecuada a FAMES o a anti-TNFs. El perfil de seguridad es similar al de otros FAMES. Aporta diferente mecanismo de acción.

**Fecha recepción de la solicitud:** 17/09/09.

**Petición a título:** consensuada y con el visto bueno del Jefe de Servicio.

## 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:** centralizado.

Presentaciones y precio			
Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste por unidad PVL con IVA
Vial 80 mg/4 ml	1 vial	661935	145,18 €
Vial 200 mg/10 ml	1 vial	661936	362,96 €

## 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**

**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. (02/02/09).

**EMEA:** idem. (16/01/09).

**FDA:** pendiente de autorización.

#### **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)  $35.000 \pm 15.500$  h· $\mu$ g/mL,  $C_{\min}$   $9,74 \pm 10,5$   $\mu$ g/mL y  $C_{\max}$   $183 \pm 85,6$   $\mu$ 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  $\geq 50$  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 con la misma indicación disponibles en el Hospital.

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

						4, luego c/4 semanas
Características diferenciales	<p>Anticuerpo monoclonal humanizado recombinante anti-IL-6.</p> <p>Indicado en AR tras fracaso a FAME o anti-TNF.</p> <p>Requiere infusión iv en unidades de hospital de día.</p>	<p>Anticuerpo monoclonal quimérico (murinohumano) anti-TNF.</p> <p>Indicado en AR tras fracaso a FAME.</p> <p>Requiere infusión iv en unidades de hospital de día.</p>	<p>Anticuerpo monoclonal humanizado recombinante anti-TNF.</p> <p>Indicado en AR tras fracaso a FAME.</p> <p>Autoadministrado sc.</p>	<p>Proteína humana de fusión (fragmento Fc de IgG humana+receptor p75 del TNF).</p> <p>Indicado en AR tras fracaso a FAME.</p> <p>Autoadministrado Sc.</p>	<p>Anticuerpo monoclonal quimérico (murinohumano) anti-CD20.</p> <p>Indicado en AR tras fracaso a anti-TNF.</p> <p>Requiere infusión iv en unidades de hospital de día.</p>	<p>Proteína humana de fusión (fragmento Fc de IgG humana+ dominio extracelular del antígeno 4 (CTLA-4) asociado al linfocito-T citotóxico).</p> <p>Indicado en AR tras fracaso a anti-TNF.</p> <p>Requiere infusión iv en unidades de hospital de día.</p>

## 5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

### 5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

No se dispone de estudios comparativos entre las diferentes terapias biológicas disponibles. Sin embargo, todos ellos disponen de ensayos clínicos pivotaes de diseños similares y comparables.

Se dispone de los 5 ensayos pivotaes del informe EPAR de la EMEA:

- Estudio WA17822 (estudio OPTION)
- Estudio WA18063 (estudio TOWARD)
- Estudio WA18062 (estudio RADIATE)
- Estudio WA17824 (estudio AMBITION)
- Estudio WA17823 (estudio LITHE)

## 5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

**Tabla 1.** 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.

-nº de pacientes: 623.

-Diseño: 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 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 han tenido que recibir MTX un mínimos 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 ( $\leq 10$  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).

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

-Tipo de análisis: Intención de tratar.

### Resultados

Variable principal evaluada en el estudio	Placebo+ MTX (n=204)	TCZ+ MTX 4 mg/kg (n=213)	TCZ+ MTX 8 mg/kg (n=205)	RAR (IC95%)	NNT (IC95%)	p
% pacientes que alcanzan respuesta ACR20 a la semana 24.	26,5 %	47,9 %	58,5 %	<b>4 mg/kg</b> 21,4 (12,4 – 30,5)  <b>8 mg/kg</b> 32,1 (23,0 – 41,1)	<b>4 mg/kg</b> 5 (4 – 9)  <b>8 mg/kg</b> 4 (3 – 5)	<0,0001
% pacientes que alcanzan respuesta ACR50 a la semana 24.	11%	31%	44%	<b>4 mg/kg</b> 20,7 (13,1 - 28,2)  <b>8 mg/kg</b> 33,1 (25,1 – 44,1)	<b>4 mg/kg</b> 5 (4 - 8)  <b>8 mg/kg</b> 4 (3 – 4)	<0,0001

Porcentaje de pacientes que alcanzan respuesta ACR70 a la semana 24.	2%	12,2%	22%	4 mg/kg 10,2 (5,5 – 15) 8 mg/kg 20 (14,0 – 26,0)	4 mg/kg 10 (7 - 19) 8 mg/kg 6 (4 – 8)	<0,0001
Porcentaje de pacientes con DAS28<2,6	1/121 (0,8%)	21/156 (13%)	47/171 (27%)	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)	<0,0001
Buena respuesta EULAR	3%	21%	38%	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)	<0,0001
Respuesta Moderada EULAR	32%	41%	41%	4 mg/kg 9 (0-18) 8 mg/kg 9,6 (0-20)	4 mg/kg Ns 8 mg/kg Ns	Ns
No respuesta	65%	38%	20%	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)	<0,0001

Resultados estadísticamente significativos para la comparación de ambos grupos con respecto a placebo.

**Tabla 2. 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.

-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: 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

- **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

Variable principal evaluada en el estudio	Placebo+ FAME (n=413)	TCZ 8 mg/kg+ FAME (N=803)	RAR(IC95%)	NNT (IC95%)	p
% pacientes respondedores según criterio ACR20 a la semana 24.	25 %	61 %	36,1 (30,7 – 41,4)	3 (3-4)	<0,0001
% pacientes respondedores según criterio ACR50 a la semana 24.	9 %	38 %	28 (24,7 – 33,4)	4(3-5)	<0,0001
%pacientes respondedores según criterio ACR70 a la semana 24.	3%	21%	18 (14,9 – 21,4)	6(5-8)	<0,0001
DAS28 cambio medio	-1,16	-3,17	2,01	-	<0,0001
%pacientes con DAS28<2,6	3%	30%	27 (23,5 – 30,7)	4(4-5)	<0,0001
% pacientes en con respuesta EULAR buena o moderada en la semana 24.	38%	80%	41 (36,5 – 47,4)	3(3-4)	<0,0001

**Tabla 3. 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.

-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: 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.  
 - **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.

<b>Resultados</b>						
Variable principal evaluada en el estudio	Placebo+ MTX (n=158)	TCZ+ MTX 4 mg/kg (n=161)	TCZ+ MTX 8 mg/kg (n=170)	RAR (IC95%)	NNT (IC95%)	p
%pacientes respondedores según criterio ACR20 a la semana 24.	10 %	30 %	50 %	<b>4mg/kg</b> 20 (11,2 – 28) <b>8mg/kg</b> 40 (31,0 - 48,7)	<b>4mg/kg</b> 5(3-10) <b>8mg/kg</b> 3(2-3)	<0,01
% pacientes respondedores según criterio ACR50 a la semana 24.	4 %	17 %	29 %	<b>4 mg/kg</b> 13 (6,5 – 19,5) <b>8mg/kg</b> 25 (17,6 – 32,5)	<b>4mg/kg</b> 8(5-16) <b>8mg/kg</b> 4(3-6)	0,01
% pacientes respondedores según criterio ACR70 a la semana 24.	1%	5 %	12 %	<b>4mg/kg</b> 4 (0,8 – 7,9) <b>8mg/kg</b> 11 (6,1 – 16,1)	ns <b>8mg/kg</b> 10(7-17)	Ns* 0,05
DAS28 <2,6	1,6%	7,6%	30,1%	<b>4mg/kg</b> 5,6 (1,0 -10,1)	<b>4mg/kg</b> ns	Ns* <0,001



				<b>8mg/kg</b> 27,5 (20,3 – 34,7)	<b>8mg/kg</b> 4(3-5)	
Respuesta EULAR buena o moderada	16,5%	46,5%	67,7%	<b>4mg/kg</b> 30 (20,5 – 39,8) <b>8mg/kg</b> 51,2 (42,1 - 60,3)	<b>4mg/kg</b> 4(3-5) <b>8mg/kg</b> 2(2-3)	P<0,00 1
Tocilizumab a 8 mg/kg fue consistentemente mejor en los tres criterios ACR independientemente del número de fármacos anti-TNF previamente utilizados y del fármaco más recientemente utilizado. *Resultado no significativo para la dosis de 4 mg/kg y significativo para la dosis de 8 mg/kg.						

**Limitación:** debido a 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 la práctica clínica habitual es hacer un cambio de anti TNF cuando ha fracasado el anterior.

**Tabla 4. 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 2009 Mar 17.

-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:** 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.**

- **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.

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

-**Tipo de análisis:** análisis de no inferioridad por protocolo y análisis de superioridad por intención a tratar.

**Resultados del análisis por intención a tratar.**

<b>Variable evaluada en el estudio</b>	<b>TCZ 8 mg/Kg N (286)</b>	<b>MTX N (284)</b>	<b>RAR (IC95%)</b>	<b>p</b>	<b>NNT (IC 95%)</b>
	<b>%</b>	<b>%</b>			
<b>Resultado principal - ACR20</b>	69.9%	52.5%	17.8	<0.0001	6 (4-10)

			(9.8-25.7)		
<i>Resultados secundarios de interés</i>					
- 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)	ns	-

**Tabla 5. Estudio LITHE.** ACR 2008. Abstract LB14: Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: The LITHE Study. Arthritis Rheum 2008; 59 ab L14.

-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: 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.

- 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)

Los dos criterios de respuesta principales fueron el % pacientes que alcanzaron criterios de respuesta ACR20 en la semana 24 y la inhibición del daño articular estructural medido mediante la escala Sharp-Genant en la semana 52.

-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.

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

-Tipo de análisis: por intención a tratar.

### Resultados

Variable evaluada en el estudio	TCZ 8 mg/Kg + MTX N (398)	TCZ 4 mg/Kg + MTX N (399)	Placebo + MTX N (393)	RAR (IC95%)	p	NNT
Resultado principal - Cambio medio en la escala Sharp-genant (52 semanas)	0,29	0,34	1,13	-	<0,0001	-

% de pacientes que alcanzan respuesta ACR20 a la semana 24.	56%	54,1%	27%	<b>4m/kg</b> 24,2 (17,6 – 30,7) <b>8 mg/kg</b> 29,1 (22,5 – 35,6)	<0,0001	<b>4m/kg</b> 4(3-6) <b>8m/kg</b> 3(3-4)

Resultados estadísticamente significativos para la comparación de ambos grupos con respecto a placebo.

## COMPARACIONES INDIRECTAS

### 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).

<b>Estudios independientes, todos incluyen un grupo control placebo + MTX/FAME</b>				
<b>Ensayos clínicos</b>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rituximab + MTX vs placebo + MTX. Estudio REFLEX. <i>Arthritis Rheum</i> 2006.</li> <li>• Abatacept +FAME vs placebo + FAME. Genovese MC et al. <i>NEJM</i> 2005.</li> <li>• Tocilizumab + MTX vs placebo + MTX. Estudio RADIATE. <i>Ann Rheum Dis</i> 2008.</li> </ul>				
<b>Resultados evaluados en la semana 24</b>				
	<b>Variable ACR20 en la semana 24</b>		<b>RAR (IC95%)</b>	<b>NNT (IC 95%)</b>
	<b>FÁRMACO + MTX/FAME % pacientes</b>	<b>MTX/FAME % pacientes</b>		
<b>Rituximab</b>	51%	18%	33 (25-41)	3 (3-4)
<b>Abatacept</b>	50%	19%	31 (22-40)	4 (3-5)
<b>Tocilizumab</b>	50%	10%	40 (31-49)	3 (2-3)

Los resultados de eficacia de tocilizumab + MTX en pacientes con AR con fracaso previo a 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**

En un análisis conjunto de los estudios, la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR20, 50 y 70 fue significativamente mayor en el grupo de tocilizumab 8 mg/kg más FAMEs frente al grupo tratado con tocilizumab 4 mg/kg más FAMEs. De forma similar, la proporción de pacientes que alcanzaron remisión en el DAS28 (<2,6) fue significativamente

mayor en los pacientes que recibieron tocilizumab 8 mg/kg más FAME que en pacientes que recibieron tocilizumab 4 mg/kg más FAME.

En todos los ensayos, los pacientes tratados con tocilizumab 8 mg/kg tuvieron unas tasas de respuesta en ACR 20, 50 y 70 significativamente mayores a los 6 meses que los controles.

La proporción de pacientes que alcanzaron una remisión clínica DAS28 (DAS28<2,6), a las 24 semanas, fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron tocilizumab comparado con los pacientes del control.

**Limitación:** sólo en el estudio RADIATE se evalúa la eficacia y seguridad de tocilizumab, en combinación con MTX, en pacientes con AR con fracaso terapéutico previo a un anti-TNF. Sin embargo, debido a 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 la práctica clínica habitual es hacer un cambio de anti TNF cuando ha fracasado el anterior.

En cuanto a las comparaciones indirectas:

- 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. 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.
- 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. 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.

### 5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

- **Plushner SL. Tocilizumab: an interleukin-6 receptor inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis. Ann Pharmacother 2008; 42 (11): 1660-8:** 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. Concluye que no hay datos suficientes para posicionar a tocilizumab frente a otras terapias biológicas actualmente empleadas.
- **Mircic M, Kavanaugh A. The clinical efficacy of tocilizumab in rheumatoid arthritis. Drugs Today (Barc) 2009; 45 (3):189-97:** tocilizumab mejora los signos y síntomas de AR. Además inhibe el daño estructural y comparada con otras terapias, tiene notables respuestas en la fase aguda de la AR activa. También parece efectivo en pacientes que previamente han sido tratadas con anti-TNF o MTX. La eficacia de tocilizumab sugiere que será una buena opción en AR en un futuro.
- **Olfield V et al. Tocilizumab: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. Drugs 2009; 69(5):609-32:** son necesarios más datos para determinar y

comparar la eficacia y seguridad de tocilizumab versus otros agentes biológicos y establecer el coste-efectividad. Sin embargo esta revisión sugiere que tocilizumab es una prometedora opción en pacientes adultos con AR moderada o severa.

- **Sebba A. Tocilizumab: the first interleukin 6 receptor inhibitor. Am J Health-Syst Pharm 2008; 65 (15):1413-1418 (600.569):** tocilizumab parece una buena opción en pacientes que no responden suficientemente a MTX. Además, al tener distinto mecanismo de acción, algunos pacientes que no responden a anti TNF o con parcial respuesta podrían responder a tocilizumab. Sin embargo son necesarios ensayos clínicos más largos para confirmar la eficacia clínica y la seguridad de tocilizumab.
- **Schlesselman LS, Hussey AP. Tocilizaumab: a humanized anti IL6 receptor monoclonal antibody for the treatment of rheumatoid arthritis. Formulary 2008; 43 (8):272-279 (602.008):** tocilizumab ha demostrado eficacia en cuanto a criterios ACR y cambios radiográficos, incluyendo pacientes refractarios a anti TNF.
- **Ohsugi Y. Recent advances in innnopathophysiology of interleukn-6: an innovative therapeutic drug, tocilizumab (recombinant humanized anti-human interleukin 6 receptor antibody), unveils the mysterios etiology of immune-mediated inflammatory diseases. Biol Pharm Bull 2007; 30(11):2001-6:** los resultados de los ensayos clínicos claramente han demoastrado los beneficios del uso del Tocilizumab en el tratamiento de enfermedades inflamatorias autoinmunes mediadas por IL6, tales como AR, enfermedad de Castleman y artritis juvenil idiopática.
- **Nishimoto N. Clinical studies in patients with Castelman's disease. Crohn's disease, and rheumatoid arthritis in Japan. Clin rev Allergy Immunol 2005; 28 (3):221-30:** tocilizumab presenta diferente mecanismo de acción lo que lo convierte un una novedosa opción para los casos refractarios de enfermedad de Castelman, enfermedad de Crohn y artritis reumatoide.
- **Paul-Pletzer K. Tocilizumab: blockade of interleukin-6 signaling pathway as a therapeutic strategy for inflammatory disorders. Drugs Today (Barc) 2006; 42 (9):559-76:** los ensayos muestran que tocilizumab generalmente es bien tolerado, aunque incrementa los niveles de colesterol total en AR, por lo que necesita ser evaluado a largo plazo para establecer la su seguridad. Además, debido a que los desórdenes inflamtaorios requieren tratamiento crónico, el beneficio sostenido de tocilizumab debería ser evaluado en estudios a largo plazo.

#### 5.4 Evaluación de fuentes secundarias

- **Koike R et al. Japan College of Rheumatology 2009 guidelines for the use of tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody, in rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol 2009;19(4):351-17:** tocilizumab no solo mejora los signos y síntomas de la AR, si no que también parece prevenir la progresiva destrucción del hueso y articulaciones. Sin embargo tocilizumab parece incrementar el riesgo de efectos adversos, tales como infecciones, ya que la IL-6 juega un importante papel en el sistema inmune. Calcular el riesgo relativo de efectos adversos específicos del tocilizumab es difícil, debido al insuficiente número de pacientes incluidos en los ensayos clínicos.
- **University of Birmingham (National Horizon Sacanning Centre). Tocilizumab (Actemra) for rheumatoid arthritis. 2007, October. Disponible en URL: <http://haps.bham.ac.uk/> (consultado el 27/11/09):** tocilizumab es el primer anti IL-6 y representa un nuevo mecanismo de acción para el tratamiento de la AR. Debe ser usado en combinación con FAMEs y también como monoterapia, en pacientes con fallo previo a FAMEs y/o anti TNF.

## 6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

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

Un total de 3778 pacientes recibieron al menos una dosis de tocilizumab 4 mg/kg u 8 mg/kg. Las reacciones adversas presentadas en la tabla se basan en la seguridad de tocilizumab estudiada en 4 estudios controlados con placebo y un estudio con MTX como control. En estos estudios, 774 pacientes recibieron tocilizumab 4 mg/kg en combinación con MTX, 1582 pacientes recibieron tocilizumab 8 mg/kg en combinación con MTX/u otros FAMEs y 288 pacientes recibieron tocilizumab 8 mg/kg en monoterapia.

Los estudios de extensión abiertos a largo plazo incluyeron a 2562 pacientes que recibieron tocilizumab 8 mg/kg con o sin FAMEs. La exposición total en el análisis de seguridad a largo plazo fue de 3685 pacientes-años.

Las RAM notificadas con más frecuencia (que se produjeron en  $\geq 5\%$  de los pacientes tratados con tocilizumab en monoterapia o en combinación con FAMEs) fueron infecciones en el tracto respiratorio superior, nasofarngitis, cefalea, hipertensión y elevación de la ALT.

Las reacciones adversas enumeradas 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).[3]

**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. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos.**



ESTUDIO OPTION				
Variable evaluada	TCZ 8mg/Kg + MTX N (206)	Placebo + MTX N (204)	RAR (IC95%)	NNT(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%)	NNT (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	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%)	NNT (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%)	NNT (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	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  $\geq 6.2$  mmol/L y LDL  $\geq 4.1$  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.

### 6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.

No disponibles.

### 6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

#### Precauciones

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  $\geq 50$  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 3<sup>a</sup>4, 1<sup>a</sup>2, 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<sub>1/2</sub>), 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.

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

Puntos relevantes en los que pueden producirse errores de medicación y recomendaciones para prevenirlos.

## 7. AREA ECONÓMICA

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

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otras alternativas						
	MEDICAMENTO					
	Tocilizumab Vial 80-200mg	Infliximab Vial 100mg	Adalimumab Pluma precargada 40mg	Etanercept Jeringa 50mg	Rituximab Vial 500mg	Abatacept Vial 250mg
<b>Precio unitario (PVL+IVA)</b>	145,18- 362,96€	556 €	524,65 €	246,27 €	1.296,90 €	348,21 €
<b>Posología</b>	8 mg/Kg iv c/4 semanas	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

<b>Coste tratamiento/año</b>	12.195 € (calculado para 70 kg)	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 €
<b>Coste incremental *(diferencial) respecto a la terapia de referencia</b>	referencia	-2.864€/+ 483€	-1.446 €	-611€	+7.008€/+1.820 €	-3.474€/ -1.389€

\* calculado para un año de tratamiento y para un paciente de 70 kg.

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.

Coste Eficacia Incremental (CEI) Variables binarias						
Referencia	Tipo de resultado	VARIABLE evaluada	Medicamento con que se compara	NNT (IC 95%) *	Coste incremental (A-B)	CEI (IC95%)
Estudio OPTION	Principal	ACR20 a las 24 semanas	placebo	4(3-5)	12.195 €	48.780 (36.585-60975)

Se presenta el resultado de CEI base según el NNT calculado en el apartado 4.2 y del coste incremental o diferencial del apartado 7.1

Según los datos de eficacia del ensayo OPTION y el coste del tratamiento, por cada paciente que mejore el ACR20 a la semana 24 el coste adicional estimado es de 48.780 €, aunque también es compatible con un CEI de 36.585 € y 60.975€.

#### 7.2.b-Coste eficacia incremental estudios publicados

No disponibles.

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

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
10	12.195€	4	121.950€	2,5

\*ejemplo con 10 pacientes, estimación del nºpacientes al año no calculado en el GINF.

Según los datos de consumo del 2009:

Medicamento	Unidades consumidas	Total euros	pacientes
Etanercept jeringa 50 mg	6.796	1.647.662€	129
Infliximab 100 mg vial	3.568	1.962.979€	130
Adalimumab 40 mg	4.268	2.251.080€	165
Rituximab 500 mg vial	665	846.862€	112
Abatacept 250 mg vial	313	108.990€	8

Si el mismo número de pacientes fueran tratados con tocilizumab, el gasto sería de: 1.573.155€ (comparado con etanercept), 1.585.350€ (comparado con infliximab), 2.012.175 € (comparado con adalimumab), 1.365.840 € (comparado con rituximab) y 97.560€ (comparado con abatacept).

#### 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.

- Los ensayos clínicos disponibles comparan tocilizumab frente a placebo, no se dispone aún de ensayos clínicos en los que se compare frente a otras terapias biológicas, tras fracaso a FAME o a un anti-TNF previo. En los ensayos, la administración de tocilizumab 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.
- En cuanto a seguridad, tocilizumab parece ser bien tolerado. Las reacciones adversas más frecuentes fueron infecciones de vías respiratorias superiores, cefalea hipertensión y elevaciones de transaminasas. También se han observado elevaciones en los niveles de colesterol total y LDL durante el tratamiento con tocilizumab. 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. Es por ello que se cuestiona la seguridad a largo plazo de este fármaco.
- En cuanto a la evaluación económica, el GINF no estima el número de pacientes al año en los que se utilizaría el medicamento en nuestro hospital, sin embargo parece que en pacientes que necesitan un tratamiento biológico, el sustituir uno por otro, no implica diferencias de precio significativas.
- No obstante, en caso de inclusión del medicamento en la guía farmacoterapéutica del hospital, sería necesario establecer un protocolo de utilización con respecto al resto de terapias biológicas disponibles en el hospital.

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

Lugar en terapéutica

Indicaciones para las que se aprueba. Condiciones de uso: Descripción

Condicionalidad a un protocolo  
Método de seguimiento de las condiciones de uso

**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.**

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

**9.- BIBLIOGRAFÍA.**

- 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>
- 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.
- 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.
- 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.
- 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 2009 Mar 17.
- Kremer JM, Fleischmann RM, Saurigny D, et al. Tocilizumab inhibits structural Joint damage in Rheumatoid Arthritis patients with an Inadequate response to Methotrexate: the LITHE study. Arthritis Rheum 2008; 59 ab L14.
- Koike R et al. Japan College of Rheumatology 2009 guidelines for the use of tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody, in rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol 2009;19(4):351-17.
- University of Birmingham (National Horizon Scanning Centre). Tocilizumab (Actemra) for rheumatoid arthritis. 2007, October. Disponible en URL: <http://haps.bham.ac.uk/> (consultado el 27/11/09).
- Plushner SL. Tocilizumab: an interleukin-6 receptor inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis. Ann Pharmacother 2008; 42 (11): 1660-8.
- Mircic M, Kavanaugh A. The clinical efficacy of tocilizumab in rheumatoid arthritis. Drugs Today (Barc) 2009; 45 (3):189-97.
- Olfeld V et al. Tocilizumab: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. Drugs 2009; 69(5):609-32.
- Sebba A. Tocilizumab: the first interleukin 6 receptor inhibitor. Am J Health-Syst Pharm 2008; 65 (15):1413-1418 (600.569).
- Schlesselman LS, Hussey AP. Tocilizaumab: a humanized anti IL6 receptor monoclonal antibody for the treatment of rheumatoid arthritis. Formulary 2008; 43 (8):272-279 (602.008).
- Ohsugi Y. Recent advances in innnopathophysiology of interleukn-6: an innovative therapeutic drug, tocilizumab (recombinant humanized anti-human interleukin 6

- receptor antibody), unveils the mysterious etiology of immune-mediated inflammatory diseases. *Biol Pharm Bull* 2007; 30(11):2001-6.
- Nishimoto N. Clinical studies in patients with Castelman's disease, Crohn's disease, and rheumatoid arthritis in Japan. *Clin rev Allergy Immunol* 2005; 28 (3):221-30.
  - Paul-Pletzer K. Tocilizumab: blockade of interleukin-6 signaling pathway as a therapeutic strategy for inflammatory disorders. *Drugs Today (Barc)* 2006; 42 (9):559-76.
  - Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía (Borrador Público). 20/05/09.