



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS
MEDICAMENTOS DE USO HOSPITALARIO



INFORME DE EVALUACIÓN

| | |
|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Principio activo: | ▲ TOCILIZUMAB |
| Nombre comercial y presentaciones: | RoActemra (Roche Pharma AG), 20mg/ml vial 80mg/4ml: 139,60 € (PVL+IVA) vial 200 mg/10 ml: 349,00 € (PVL+IVA) |
| Condiciones de dispensación: | Uso Hospitalario |
| Procedimiento de autorización: | Centralizado EMEA |
| Fecha de autorización EMEA: | Enero 2009 |
| Código ATC / DDD: | L04AC07: Agente inmunosupresor, inhibidores de la interleucina. |
| Excipientes: | sacarosa, polisorbato 80, fosfato disódico dodecahidrato, fosfato dihidrógeno sódico dihidrato. |

INTRODUCCIÓN^{1,2}

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica y progresiva de las articulaciones, de etiología desconocida y caracterizada por la transformación de la membrana sinovial en un tejido altamente vascularizado llamado pannus. Existe una progresiva erosión ósea y destrucción del cartílago, así como deformaciones articulares.

El objetivo del tratamiento debe dirigirse a controlar la actividad inflamatoria, evitar la progresión de la lesión estructural articular y prevenir la invalidez de los pacientes así como inducir la remisión de la enfermedad (DAS28<2,6).

El tratamiento de la AR debería comenzarse lo antes posible tras el diagnóstico (preferiblemente antes de 3 meses) con un tratamiento combinado de fármacos modificadores de la enfermedad (FAMES) clásicos y corticoides, si bien en presencia de comorbilidades o contraindicaciones podría emplearse monoterapia. Fármacos disponibles además de los corticoides y los AINE:

- FAMES clásicos: metotrexato (MTX), leflunomida, sulfasalazina, etc.
- Biológicos: inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-TNF) (infliximab, etanercept, adalimumab); inhibidor de la IL-1 (anakinra); anti CD-20 (rituximab), anti CTLA-4-Ig (abatacept), y anti IL-6 (tocilizumab) que es el último disponible en España.

Los FAMES más relevantes según el documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología (SER) son el MTX y la leflunomida, aunque no se excluye el empleo de otros. Según la SER el tipo y la combinación de fármacos son menos importantes que la rapidez e intensidad de la introducción de los FAMES; intensidad referida a una rápida escalada de dosis.

El documento de la SER indica también que el fármaco biológico debe ser elegido en función de la indicación de su ficha técnica, la situación clínica y condiciones generales del paciente y la experiencia clínica del médico prescriptor. Serían candidatos a terapia biológica los pacientes en los que el tratamiento con al menos un FAME relevante no haya conseguido el objetivo terapéutico. Sin embargo el NICE indica que el tratamiento con anti-TNF debería considerarse como una opción en adultos con AR y DAS28>5,1 confirmado en al menos dos ocasiones separadas entre sí por lo menos un mes. Además estos pacientes deberían haber fallado al tratamiento con dos FAMES siendo uno de ellos MTX (a menos que esté contraindicado).²

INDICACIONES APROBADAS³

EMA: Tocilizumab (TCZ) en combinación con MTX está indicado 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 caso de intolerancia o contraindicación a MTX puede administrarse en monoterapia.

FDA: AR de moderada a grave en pacientes que no responden a uno o más anti-TNF.

MECANISMO DE ACCIÓN³

TCZ es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une específicamente a los receptores de IL-6 tanto solubles como unidos a membranas (IL-6Rs e IL-6Rm) bloqueando la señalización mediada por estos 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 inmunoglobulina, 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 inflamatorias, osteoporosis y neoplasias.

En ensayos clínicos con TCZ se observaron reducciones rápidas de la proteína C reactiva (PCR), la velocidad de sedimentación globular (VSG) y el amiloide A sérico (AAS). De forma coherente con el efecto sobre los reactantes de la fase aguda, el tratamiento con TCZ se asoció a reducción del recuento de plaquetas dentro del rango normal.

En pacientes tratados con TCZ se observaron disminuciones de los niveles de PCR dentro de los valores normales a la segunda semana de tratamiento y las reducciones persistieron mientras se mantenía el tratamiento.

FARMACOCINÉTICA³

TCZ tiene un Vd pequeño igual a 1-2 veces el volumen plasmático y similar a otros anticuerpos monoclonales. Después de la administración intravenosa experimenta una eliminación bifásica de la circulación. El aclaramiento no lineal dependiente de la concentración desempeña un papel importante a concentraciones bajas de TCZ ya que una vez saturada la vía de aclaramiento no lineal, a concentraciones mayores de TCZ, la eliminación viene determinada fundamentalmente por el aclaramiento lineal.

La semivida ($t_{1/2}$) de TCZ depende de la concentración y por tanto de la dosis y de la frecuencia de administración. En equilibrio, después de una dosis de 8 mg/kg cada 4 semanas, la $t_{1/2}$ fue de 8-14 días.

No se ha realizado ningún estudio formal del efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de TCZ. La mayoría de los pacientes del análisis de farmacocinética poblacional tenían una función renal normal o insuficiencia renal leve. La insuficiencia renal leve ($Cl_{cr}=50-80$ ml/min) no tuvo impacto sobre la farmacocinética de TCZ.

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

Edad género y etnia: Los análisis de farmacocinética de poblaciones en pacientes adultos con artritis reumatoide demostraron que la edad, el sexo y la raza no afectaron a la farmacocinética de TCZ.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN³

La posología recomendada es de 8 mg/kg de peso corporal, pero no menos de 480 mg, administrados una vez cada cuatro semanas. No se han evaluado dosis por encima de 1,2 g en estudios clínicos.

Los pacientes tratados con TCZ deben recibir la Tarjeta de Alerta de Paciente.

Método de administración:

TCZ (0,4ml/kg) debe ser diluido hasta un volumen final de 100 ml con una solución para inyección estéril y apirógena de cloruro sódico 0,9 % mediante técnica aséptica. La solución diluida debe administrarse como perfusión intravenosa durante una hora y tiene una estabilidad de 24 horas en nevera.

EFICACIA CLÍNICA (ver anexos 1-7)

En el informe EPAR⁴ de la EMEA se describen al menos dos ensayos fase II de búsqueda de dosis, **5 ensayos clínicos fase III pivotaes** (todos ellos aleatorizados, doble ciego, controlados, multicéntricos e internacionales), dos estudios de extensión a largo plazo (abiertos) con objeto de evaluar principalmente la seguridad a largo plazo (los pacientes procedían de 4 de los ensayos pivotaes) y dos ensayos fase III considerados de soporte y realizados en Japón. En este informe sólo comentaremos los 5 ensayos pivotaes y uno de los estudios de soporte fase III. Además en la búsqueda bibliográfica se han encontrado publicados otros ensayos clínicos que no se han tenido en cuenta bien por su carácter abierto o por referirse a indicaciones distintas (ejemplo: artritis idiopática juvenil) a las aprobadas actualmente en su ficha técnica.

Tres de los ensayos pivotaes se realizaron en pacientes con respuesta inadecuada a FAMES tradicionales. Dos (**OPTION** y **LITHE**) a MTX y uno (**TOWARD**) a un rango de FAMES que incluían pero no se limitaban al MTX. La respuesta inadecuada podía incluir pacientes en los que el tratamiento había sido ineficaz o bien no se toleraba. Un estudio (**RADIATE**) incluyó pacientes con fallo en la

respuesta o intolerancia a anti-TNF- α y el estudio restante (**AMBITION**) se llevó a cabo en pacientes que no habían recibido MTX o se les había suspendido por razones diferentes a ineficacia o toxicidad. En los cuatro primeros TCZ se utilizó combinado con MTX y en el último se empleó en monoterapia.

No existen ensayos clínicos comparativos con anti-TNF u otras terapias biológicas.

Todos los ensayos clínicos pivotaes están llevados a cabo en pacientes adultos (>18 años) con **AR activa moderada-severa**. Los pacientes tenían AR de una duración >6 meses (salvo en el ensayo AMBITION > 3 meses). La AR activa se definía según criterios ACR como:

- ≥ 6 articulaciones tumefactas de 66
- ≥ 8 articulaciones dolorosas de 68
- PCR ≥ 1 mg/dl o VSG ≥ 28 mm/h

En todos los ensayos se permitía administrar corticoides a una dosis ≤ 10 mg de prednisona o equivalente y AINES si las dosis eran estables durante las seis semanas previas. No se permitía la administración de corticoides intraarticulares en las cuatro semanas anteriores a la randomización. Salvo en el estudio RADIATE, se excluyeron los pacientes con tratamiento previo con anti-TNF y se prohibía el empleo de otros FAMES diferentes a los estudiados. En todos los estudios pivotaes se excluyeron los pacientes con clase funcional IV de AR según la clasificación ACR.

La **variable principal** de todos los ensayos pivotaes fue la proporción de pacientes que conseguían ACR20 (ver anexo 7) en la semana 24. En uno de los ensayos (LITHE) se evaluó como variable principal el cambio en la puntuación de la escala Sharp modificada (ver anexo 7) con el que se valora la prevención del daño estructural de la articulación. En todos los ensayos el análisis se realizó por ITT excepto en AMBITION donde inicialmente se valoró PP y si la proporción de pacientes con ACR20 en el grupo de TCZ no era inferior a -0,12 se realizaba posteriormente un análisis de superioridad en la población ITT.

Como variables secundarias principales se consideraron entre otras el porcentaje de pacientes con respuestas ACR50 y ACR70, pacientes que conseguían remisión (DAS28<2,6), los pacientes con respuesta EULAR buena o moderada (ver anexo 7) o la valoración funcional según la escala HAQ.

Pacientes con respuesta inadecuada a MTX (anexos 1 y 2)

En el **estudio OPTION⁵ (anexo 1)** la población ITT fue de 622 pacientes con una edad media aproximada de 51 años, una duración media de la enfermedad de 7,5 años, un DAS28 medio de 6,8 y habían recibido una media de 1,6 FAMES previos. No existían diferencias importantes en las características basales demográficas o de la enfermedad de los pacientes entre los grupos. Los pacientes se randomizaron en proporción 1:1:1 a uno de los tres siguientes grupos: TCZ 4 mg/kg iv cada 4 semanas, TCZ 8 mg/kg iv cada 4 semanas y placebo iv cada 4 semanas durante 24 semanas. En todos los casos se combinaba con dosis orales o parenterales de MTX semanal (10-25 mg) y ácido fólico a dosis ≥ 5 mg/semana. Diecinueve pacientes en el grupo TCZ8 (9%) y 68 (33%) en el grupo placebo precisaron terapia de rescate a las 16 semanas al no conseguir una mejoría del 20% en el nº de articulaciones dolorosas y tumefactas (TCZ 8 mg/kg, corticoides intraarticulares o aumento de la dosis oral de los mismos).

La proporción de pacientes que alcanzó respuesta ACR20 en la semana 24 fue significativamente superior con TCZ8 y TCZ4 que con placebo: 58,5% vs 47,9% vs 26,5% p<0,0001. Esto supone una mejoría del 32% entre TCZ8 y placebo y un NNT de 3 (IC95%=2-4). Asimismo, la proporción de pacientes que consiguió una respuesta ACR50, ACR70, remisión de la enfermedad o buena respuesta EULAR fue significativamente superior en el grupo TCZ8 que en el placebo.

En el **estudio LITHE⁴ (anexo 2)**, aún no publicado, se aleatorizaron 1.196 pacientes en proporción 1:1:1 a uno de los tres siguientes grupos: TCZ 8 mg/kg iv cada 4 semanas, TCZ 4 mg/kg iv cada 4 semanas o placebo iv cada 4 semanas. Al igual que en el anterior ensayo, en todos los casos se combinaba el tratamiento con MTX y ácido fólico a las mismas dosis. Este estudio es el ensayo pivotal de mayor duración (52 semanas) y el único que tenía como objetivo principal evaluar la prevención del daño estructural de la articulación. Por ello, este ensayo tiene dos variables principales, primero el porcentaje de pacientes con ACR20 a las 24 semanas y posteriormente los cambios desde la puntuación basal en la escala radiográfica de Sharp modificada (TSS) a los 12 y 24 meses. En las dos variables TCZ 8mg/kg fue superior al placebo. ACR20: 56% vs 27% p <0,0001 (RA= 29,1% con IC95%= 22,5-35,6% y una NNT=3). Los datos de prevención del daño articular se presentan a las 52 semanas en el informe EPAR: cambios en la puntuación TSS 0,34 vs 1,13 p<0,0001. En otro estudio que luego comentaremos (SAMURAI), se considera que no existe progresión radiográfica de la AR si el incremento respecto a la basal en la puntuación de la escala de Sharp modificada es $\leq 0,5$. En el informe EPAR se indica que el tratamiento con TCZ se asociaba a un incremento significativo en los niveles de hemoglobina, siendo este efecto más pronunciado en los pacientes con anemia.

Pacientes con respuesta inadecuada a FAMES (anexo 3)

En el estudio TOWARD⁶, se aleatorizaron 1.220 pacientes en proporción 2:1 a uno de los siguientes grupos: TCZ 8 mg/kg iv cada 4 semanas o placebo iv cada 4 semanas durante 24 semanas. En todos los casos se combinaba con dosis estables de FAMES tradicionales no biológicos y folatos a dosis \geq 5mg/semana. No existieron diferencias significativas en las características basales demográficas, de la enfermedad o de los tratamientos de los pacientes. La edad media fue de aproximadamente 53 años, con una duración media de la enfermedad de 9,8 años, un DAS28 medio de 6,7 y habían recibido una media de 1,6 FAMES previos (aproximadamente un 75% con MTX a una dosis media de 15 mg/semana). Como comorbilidades asociadas aproximadamente un 31% presentaba HTA, un 12% osteoporosis, un 9% diabetes, un 6% hiperlipidemia y un 5% hipercolesterolemia. Si en la semana 16 el paciente no conseguía una mejoría del 20% en el nº de articulaciones dolorosas e inflamadas se permitía terapia de rescate consistente en el ajuste de dosis del FAME utilizado y/o cambio a otro FAME y/o corticoides orales/intraarticulares. Un 11% precisaron terapia de rescate en el grupo control y un 2% en el grupo TCZ. En la semana 24 una proporción significativamente mayor de pacientes alcanzaron respuesta ACR20 con TCZ que con placebo (60,8% vs 24,5% $p < 0,0001$) con una mejoría del 36,3% (IC95% 30,7-41,4%) y un NNT de 3. Así mismo TCZ se mostró superior en la proporción de pacientes que alcanzaron respuesta ACR50, ACR70, DAS<2,6 y buena respuesta EULAR en la semana 24.

En el informe EPAR se describe un análisis combinado de los tres ensayos hasta ahora comentados, considerándolo apropiado en base al diseño de los estudios, las características demográficas y basales así como la homogeneidad del efecto de los tratamientos. En dicho análisis el Odds Ratio (OR) de alcanzar respuesta ACR20 a las 24 semanas es de 4,1 (IC95% 3,5-4,9) con TCZ 8 mg/kg + FAME respecto a placebo + FAME.

Pacientes con respuesta inadecuada a anti-TNF α (anexo 4)

El estudio RADIATE⁷ incluye 499 pacientes con respuesta inadecuada o mala tolerancia al menos a un anti-TNF en el último año. Se les suspendía el tratamiento con etanercept al menos 2 semanas antes y con infliximab o adalimumab al menos 8 semanas antes. Los pacientes se aleatorizaron a recibir TCZ 8 mg/kg, TCZ 4 mg/kg o placebo, todos iv cada 4 semanas durante 24 semanas. En los tres grupos se combinaban con dosis estable de MTX (10-25 mg/semanal) y folatos. Como en los ensayos anteriores se consideró que no había diferencias significativas en las características basales demográficas, de la enfermedad o del tratamiento de los pacientes. Los pacientes presentaban una edad media aproximada de 53 años, una duración media de su enfermedad de 11,7 años y un DAS28 medio de 6,8. Según los grupos, entre el 42-50% de los pacientes habían recibido un anti-TNF previo, entre un 32-44% dos y entre un 12-18% tres o más. En el grupo de TCZ el anti-TNF previo más utilizado fue etanercept (38,3%) y en el grupo placebo adalimumab (39,4%). En la semana 16 se permitía terapia de rescate con TCZ 8 mg/kg más MTX si no se conseguía una mejoría del 20% en las articulaciones doloridas e inflamadas. El 41% de los pacientes en el grupo placebo precisaron terapia de rescate respecto al 11% en el grupo TCZ8.

En la semana 24 más pacientes con TCZ habían alcanzado una respuesta ACR20 (TCZ8= 50% vs TCZ4= 30,4% vs placebo=10,1% $p < 0,001$). La mejoría con el grupo TCZ8 respecto a placebo fue de 39,9% (IC95% 31-48,7%) con una NNT de 3. Según los autores, dentro de cada grupo, la respuesta ACR20 fue similar independientemente del tipo o del número previo de anti-TNF que hubiesen recibido los pacientes antes de entrar en el ensayo. La respuesta ACR50 y buena respuesta EULAR fue significativamente superior en los dos grupos de TCZ que en el placebo. Sin embargo la respuesta ACR70 y la remisión de la enfermedad (DAS28<2,6) fue significativamente superior con TCZ8 pero no con TCZ4 respecto a placebo.

Como limitaciones de este estudio se indica que debería haberse incluido un brazo comparador con un anti-TNF no utilizado con anterioridad, ya que, se ha demostrado en diversos estudios (y así lo recomiendan el documento de consenso de la SER o el NICE) la eficacia del cambio de un anti-TNF cuando ha fracasado el anterior y por ello es la práctica clínica habitual. Además existe también la posibilidad (aprobada en ficha técnica) de emplear rituximab o abatacept para pacientes en los que ha fracasado el tratamiento a al menos un anti-TNF. Por otra parte el NICE recomienda iniciar terapia biológica si el DAS28>5,1 y este dato no era un criterio de inclusión, si bien el DAS28 medio de los tres grupos es superior a esa cifra.

Estudios en monoterapia con TCZ (ver anexos 5 y 6)

El estudio AMBITION⁸ (anexo 5), incluye 673 pacientes que no han recibido MTX en los 6 meses previos o se les había suspendido por motivos diferentes a falta de eficacia o efectos adversos. Se

podían incluir pacientes que hubiesen recibido previamente anti-TNF pero se les hubiese suspendido por motivos distintos a una falta de eficacia (coste, efectos adversos...). La edad media de los pacientes fue aproximadamente de 50 años, con una duración media de la enfermedad de 6,3 años y un DAS28=6,8. El 66% eran *naives* a MTX. Los pacientes se aleatorizaron a dos grupos: monoterapia con TCZ 8 mg/kg iv cada 4 semanas o con MTX oral en ambos casos durante 24 semanas. El MTX se iniciaba con 7,5 mg/semana y se incrementaba a 15 mg en la semana 4 y 20 mg en la semana 8 (73,5% de los pacientes alcanzaron esta dosis). En todos los casos se usaba como prevención de toxicidad folatos a dosis ≥ 5 mg/semana. En tres países se les randomizó también a un tercer brazo adicional de placebo durante 8 semanas y posteriormente TCZ 8 mg/kg durante 16 semanas, como parte de un subestudio o análisis de sensibilidad de la no inferioridad planteada. En este último grupo, si los pacientes experimentaban un deterioro del 20% en el nivel basal de AD y AI antes de la semana 8, podían recibir rescate con TCZ 8 mg/kg a criterio del investigador. En la semana 24 TCZ8 demostró la no-inferioridad respecto a la monoterapia con MTX en relación al porcentaje de pacientes con respuesta ACR20 (70,6% vs 52,1%; RA= 0,21 IC95% 0,13-0,29) ya que el límite inferior del intervalo de confianza de la diferencia era mayor que -0,12. El posterior análisis de superioridad demostró que más pacientes alcanzaban la respuesta ACR20 en la semana 24 en la población ITT (69,9% vs 52,5% $p < 0,001$; RA=0,19 IC95% 0,11-0,27) con una NNT de 6. Así mismo TCZ se mostró superior a MTX en las respuestas ACR50, ACR70, remisión de la enfermedad (DAS28<2,6) y pacientes con buena respuesta EULAR. El informe EPAR recalca que la respuesta con TCZ era más rápida (se alcanzaban diferencias en la semana 2) y que en este punto ya se incrementaban los valores de hemoglobina. Se ha aprobado el uso de TCZ como monoterapia en caso de intolerancia a MTX o ante la imposibilidad de llevar a cabo un tratamiento continuado con este fármaco. Sin embargo, la población del estudio AMBITION difiere de la aprobada, ya que incluía pacientes *naives* a MTX (que no habían recibido previamente MTX) o a quienes se les había suspendido el tratamiento por razones distintas a la ineficacia o la intolerancia. El informe EPAR de la EMEA recalca que “desafortunadamente el número de pacientes *naives* a tratamiento con FAMES era relativamente pequeño (129 en el grupo MTX y 115 en el grupo TCZ)”.

El estudio SAMURAI⁹ (anexo 6) es un estudio considerado de soporte por la EMEA, si bien es uno de los ensayos pivotaes para la aprobación en Japón. Se incluye en este informe ya que era el único con datos radiográficos en el momento de la propuesta de aprobación por parte de la EMEA. Es un ensayo clínico aleatorizado, controlado, no ciego para la evaluación de variables clínicas pero ciego para la valoración radiológica, multicéntrico de 52 semanas de duración y como se ha indicado, realizado en población únicamente japonesa. Su objetivo es evaluar si la monoterapia con TCZ proporciona beneficios clínicos y radiológicos (inhibe la progresión del daño estructural de la articulación). En el estudio se randomizaron 306 pacientes a recibir TCZ 8 mg/kg cada 4 semanas o FAMES convencionales durante 52 semanas. Los pacientes habían tenido respuesta inadecuada al menos a un FAME o inmunosupresor. Se permitía la administración concomitante de corticoides orales (≤ 10 mg prednisona) y de AINEs. En el grupo de FAMES el 56% recibió MTX + FAME, 29% monoterapia con MTX y 14% FAME y/o inmunosupresores distintos a MTX. La dosis media de MTX fue de 8 mg/semana, inferior a la habitualmente empleada en nuestro medio, pero dentro de la recomendada (6-8 mg) por la administración japonesa. Las características demográficas y basales no diferían entre los grupos. La edad media de los pacientes era de aproximadamente 53 años con una duración de su enfermedad de unos 2,3 años, un DAS28 aproximado de 6,5 y una puntuación TSS basal de 29,4. Para la evaluación radiográfica se puntuaba por dos radiólogos ciegos al tratamiento, usando el método “van der Heijde’s modificado de Sharp” (puntuación TSS= Total Sharp score). A las 52 semanas el grupo TCZ tenía menos cambios radiográficos en la puntuación TSS (2,3 vs 6,1 $p < 0,01$), así como en la puntuación de erosión y en el estrechamiento del espacio articular, estadísticamente significativo. Los autores consideran que un cambio en la puntuación TSS respecto a la basal $\leq 0,5$ indica que no hay progresión radiográfica. Considerando este dato, el 56% en el grupo TCZ vs el 39% en el grupo FAMES no presentaban progresión radiográfica. También TCZ presentaba mejores respuestas ACR20, ACR50, ACR70 o DAS28<2,6, pero la valoración de estas variables clínicas no se realizó de manera ciega. Los autores indicaban que a mayor respuesta ACR se observaba una menor progresión radiológica. Un 68% de los pacientes presentaban una disminución $>0,22$ (considerada clínicamente relevante según los autores) en la puntuación de su función física y calidad de vida (HAQ= Health Assessment Questionnaire-Disability Index) frente a un 40% en el grupo FAMES ($p < 0,001$).

Según el documento de consenso de la SER¹, TCZ es el único agente biológico del que se ha demostrado la superioridad frente a MTX en monoterapia, si bien en la ficha técnica de infliximab, adalimumab y etanercept se indica que pueden emplearse en monoterapia cuando el paciente es intolerante a MTX o cuando la continuación con este fármaco no sea posible.

Comparaciones indirectas de eficacia entre las distintas terapias biológicas¹⁰

Por el momento no se dispone de estudios comparativos entre las distintas terapias biológicas disponibles. Todas ellas disponen de ensayos pivotales en fase III de diseños similares donde se evalúa la eficacia y seguridad de los tratamientos en pacientes con AR.

a) Pacientes con AR y respuesta inadecuada a FAMES, incluyendo MTX y sin fallo previo a ningún fármaco biológico

Todos los fármacos biológicos disponibles para el tratamiento de la AR tienen publicados ensayos clínicos en fase III, controlados con placebo, en combinación con MTX, en pacientes con AR refractaria a MTX. La variable principal empleada en todos los casos es la respuesta ACR20.

| 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 | Estudio ATTRACT. 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 | | | |
| | % de pacientes con Respuesta ACR20 en la semana 24 (semana 30 para infliximab) | | RAR (IC 95%) | NNT (IC95%) |
| | Fármaco + MTX | Placebo + MTX | | |
| 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%) | 4 (3-7) |
| Abatacept | 68% | 40% | 28% (20-37%) | 4 (3-5) |
| Tocilizumab | 59% | 26% | 32% (25-41%) | 3 (2-4) |

Aunque se han incluido en la tabla, rituximab y abatacept sólo están aprobados tras fracaso a anti-TNF

El documento de consenso de la SER¹ indica que en el tratamiento de la AR no hay datos que avalen la superioridad de un anti-TNF sobre otro.

Las comparaciones indirectas son siempre difíciles por las diferencias que puedan existir entre las poblaciones, los tratamientos concomitantes permitidos o empleados, las dosis de los fármacos, el diseño de los estudios, etc. La eficacia en el grupo de los fármacos biológicos se mueve entre el 50% y el 71%, pero la eficacia del grupo placebo + MTX también varía ampliamente entre el 14% y el 40%. Con todas las dificultades que implican estas comparaciones, podemos indicar que los resultados entre las distintas terapias son similares, ya que los intervalos de confianza en la RAR y el NNT son superponibles.

b) 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.

| Ensayos clínicos | | | | |
|-------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------|--------------|-------------|
| Rituximab + MTX vs placebo + MTX. | Estudio REFLEX. Arthritis Rheum 2006 | | | |
| Abatacept + FAME vs placebo + FAME. | Estudio ATTAIN. NEJM 2005 | | | |
| Tocilizumab + MTX vs placebo + MTX | Estudio RADIATE. Ann Rheum Dis 2008 | | | |
| | % de pacientes con respuesta ACR20 en la semana 24 | | RAR (IC 95%) | NNT (IC95%) |
| | Fármaco + MTX/FAME | Placebo + MTX/FAME | | |
| Rituximab | 51% | 18% | 33% (25-41%) | 3 (3-4) |
| Abatacept | 50% | 19% | 31% (22-40%) | 3 (3-5) |
| Tocilizumab | 50% | 10% | 40% (31-49%) | 3 (2-3) |

Con las dificultades que entraña realizar comparaciones indirectas, especialmente si comprobamos que existen diferencias importantes en la respuesta en el grupo placebo + MTX/FAME, los resultados de eficacia de TCZ en pacientes con AR y 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 superponibles).

En el documento de consenso de la SER se indica que rituximab es el único agente biológico con impacto demostrado en el daño estructural en pacientes con respuesta insuficiente a los anti-TNF y el NICE no recomienda abatacept para el tratamiento de pacientes con AR por no considerarlo un tratamiento eficiente.

SEGURIDAD^{3,11,12}

Los datos de reacciones adversas de TCZ provienen de 5 EC comparativos y de sus fases de extensión que incluyen más de 2.500 pacientes. La exposición fue de 3.685 pacientes-año; siendo la exposición máxima de 30 meses (113 pacientes) y menos de 6 meses para la mitad de los pacientes¹¹.

Las RAM notificadas con más frecuencia (>5% de los pacientes tratados con TCZ en monoterapia o en combinación con MTX) fueron: infecciones del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, cefalea, hipertensión y elevación de la ALT. Las RAM graves más comunes en todos los grupos fueron las infecciones.

Infecciones: en los estudios de terapia combinada la tasa de infecciones graves fue de 5,3 y 3,9 acontecimientos / paciente-año para TCZ+ FAMEs versus placebo + FAMEs respectivamente e incluyen neumonía, celulitis, herpes zoster, gastroenteritis, diverticulitis, sepsis y artritis bacteriana. Las infecciones graves rara vez fueron mortales.

Trastornos gastrointestinales: se han visto con más frecuencia con TCZ sobre todo gastritis y úlceras del tracto GI superior; también algunos casos de diverticulitis complicada: peritonitis purulenta, perforación, fístulas y abscesos.

Reacciones a la perfusión: en las 24h siguientes a la perfusión se notificaron cambios en la tensión arterial: hipertensión/hipotensión y trastornos cutáneos: erupciones, urticarias y reacciones anafilácticas en un 6,9% frente a 5,1% de pacientes en los grupos de TCZ y placebo respectivamente (en los estudios a largo plazo estas cifras alcanzan un 11% para TCZ¹¹. Desarrollaron anticuerpos anti-TCZ 46 pacientes (1,6%) y 5 precisaron suspender TCZ por reacción de hipersensibilidad.

Neoplasias: en el estudio SAMURAI se registraron 3 casos de cáncer en el grupo de TCZ y ninguno en el de FAMEs. La duración de los ensayos clínicos es demasiado corta para evaluar el riesgo de neoplasias.

Trastornos cardiovasculares: en los ensayos clínicos con TCZ se han notificado de forma frecuente casos de hipertensión y aumentos en los parámetros lipídicos: LDL-colesterol, HDL-colesterol y triglicéridos. La duración de los ensayos clínicos es demasiado corta para evaluar el riesgo de eventos isquémicos.

Trastornos del SNC: el grupo de TCZ tuvo mayor incidencia de cefaleas y mareos.

Trastornos hematológicos: se ha notificado neutropenia en un 1,4% de tratados con TCZ vs 0% en los grupos placebo o MTX⁴; también se ha notificado trombocitopenia en un 0,1-0,3% en los datos de 6 meses de tratamiento.

Elevación de transaminasas hepáticas: en terapia combinada se notificaron con mayor frecuencia para el grupo de TCZ. En monoterapia comparada con MTX, TCZ produjo menor elevación de enzimas hepáticas³.

La suspensión del tratamiento por efectos adversos fue más frecuente en el grupo de terapia combinada con TCZ siendo las causas más frecuentes las infecciones y elevación de transaminasas.

No hubo diferencias en las tasas de mortalidad.

Plan de farmacovigilancia: el laboratorio ha puesto en marcha un plan de minimización de riesgos.

PRECAUCIONES DE EMPLEO³

Infecciones

No debe iniciarse el tratamiento con TCZ en pacientes con infecciones activas. Se debe interrumpir la administración de TCZ si un paciente desarrolla una infección grave, hasta que la infección esté controlada.

Los profesionales sanitarios deben tener precaución cuando consideren el uso de TCZ en pacientes con 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.

Hepatitis B: se recomienda realizar una serología de VHB para evitar la reactivación de una infección latente.

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 TCZ. Los pacientes con tuberculosis latente deben recibir tratamiento estándar con antimicobacteriano antes de comenzar el tratamiento.

Complicaciones de la diverticulitis

TCZ debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de ulceración intestinal o diverticulitis. Los pacientes que presenten síntomas potencialmente indicativos de diverticulitis complicada, como dolor abdominal, hemorragia y/o cambio inexplicable en los hábitos intestinales con

fiebre deben ser evaluados rápidamente para la identificación precoz de diverticulitis, que puede asociarse con perforación gastrointestinal.

Reacciones de hipersensibilidad

Debe estar disponible un tratamiento adecuado para uso inmediato por si se produce una reacción anafiláctica durante la administración de TCZ.

Enfermedad hepática activa e insuficiencia hepática. Elevaciones de las transaminasas hepáticas

El tratamiento con TCZ 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, puesto que no se ha estudiado suficientemente la seguridad de TCZ en estos pacientes.

Debe tenerse precaución al valorar el inicio del tratamiento con TCZ en pacientes con elevación de las transaminasas ALT o AST $> 1,5 \times$ LSN. No se recomienda el tratamiento en pacientes con ALT o AST $> 5 \times$ 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 con TCZ; si los niveles de transaminasas hepáticas se sitúan en niveles inferiores a $3 \times$ LSN puede reiniciarse el tratamiento a dosis de 4 u 8 mg/kg.

Efectos hematológicos

Debe tenerse precaución al valorar el inicio del tratamiento con TCZ en pacientes con un recuento bajo de neutrófilos o plaquetas. No se recomienda el tratamiento cuando haya recuento absoluto de neutrófilos $< 500/\text{ml}$ o un recuento de plaquetas $< 50 \times 10^3/\mu\text{l}$. 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. El riesgo de neutropenia puede aumentar en pacientes que han sido previamente tratados con antagonistas del TNF.

Parámetros lipídicos

De 4 a 8 semanas después del inicio del tratamiento con TCZ, debe realizarse una evaluación de los parámetros lipídicos y si es preciso tratar la hiperlipidemia.

Trastornos neurológicos

Los médicos deben estar atentos a síntomas potencialmente indicativos de trastornos desmielinizantes centrales de nueva aparición. Actualmente, se desconocen las posibilidades de que se produzca una desmielinización central con TCZ.

Tumores malignos

El riesgo de tumores malignos se incrementa en pacientes con artritis reumatoide. Los fármacos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de tumores malignos.

En pacientes con antecedentes de neoplasias se debe valorar individualmente la relación beneficio/riesgo¹.

Vacunación

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

Riesgo cardiovascular

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

Combinación con agentes antagonistas del TNF

No hay experiencia en el uso de TCZ con antagonistas del TNF u otros tratamientos biológicos para la artritis reumatoide. No se recomienda el uso de TCZ con otros agentes biológicos.

Empleo en poblaciones especiales

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 el ajuste de dosis en pacientes mayores de 65 años ni en pacientes con insuficiencia renal leve.

No se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave ni en pacientes con insuficiencia hepática. No está recomendado en niños menores de 18 años debido a la escasez de datos sobre seguridad y eficacia.

Embarazo:

No hay datos suficientes acerca del uso de TCZ en mujeres embarazadas. Un estudio en animales ha mostrado un aumento del riesgo de aborto espontáneo / muerte embrionofetal 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 6 meses después del tratamiento.

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

Lactancia:

Se desconoce si TCZ se excreta en la leche materna humana y no se han realizado estudios en animales por lo que no se recomienda su uso en la lactancia.

INTERACCIONES³

TCZ no se metaboliza por los isoenzimas del citocromo P450. Su eliminación tampoco depende de la glicoproteína P.

Estudios in vitro han mostrado que la expresión de las enzimas CYP450 hepáticas se suprime por las citocinas, como la IL-6, que estimulan la inflamación crónica. Así pues, la inhibición del CYP450 puede revertirse cuando se introduce un tratamiento potente inhibidor de las citocinas, como TCZ, pudiendo aumentar el metabolismo de fármacos que se metabolizan por esta vía.

Una semana después de la administración de una dosis única de TCZ, en un estudio realizado en pacientes con AR, los niveles de simvastatina (CYP3A4) disminuyeron en un 57%, a niveles similares o ligeramente superiores a los observados en sujetos sanos.

Cuando se comienza o se detiene el tratamiento con TCZ, debe vigilarse a los pacientes que toman medicamentos que se ajustan individualmente y se metabolizan mediante CYP450 3A4, 1A2, 2C9 o 2C19 (p. ej. simvastatina, atorvastatina, antagonistas del calcio, teofilina, acenocumarol, fenitoína, ciclosporina o benzodiazepinas), porque puede ser necesario un aumento de dosis para mantener el efecto terapéutico. Dada la larga semivida de eliminación, el efecto de TCZ sobre la actividad del enzima CYP3A podría persistir durante varias semanas después de suspender el tratamiento.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Infecciones graves y activas.

PLAN DE GESTIÓN DE RIESGOS

Se debe proporcionar al paciente una tarjeta de alerta con información sobre la seguridad del fármaco para evitar su uso en caso de infecciones graves o disminuir el riesgo de reactivación de las mismas.

COSTE DEL TRATAMIENTO

| | Infliximab 100 mg | Adalimumab 40 mg | Etanercept 50 mg | Rituximab 500 mg | Abatacept 250mg | Tocilizumab 80 y 200 mg |
|--------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------|-----------------------|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Precio unitario (PVL+IVA) € | 556,06 | 524,65 | 246,3 | 1.296,88 | 348,21 | 80mg: 139,6 200mg: 349 |
| Posología | (Para 67 Kg) 3mg/kg 0-2-6 sem. / 8 sem | (80-100Kg) 3mg/kg 0-2-6 sem. / 8 sem | 40 mg / 2 semanas | 50 mg / semana | Ciclo: 1000 mg /15 días, 2 dosis 1- 2 ciclos/año**** | (60-100 Kg) 10mg/kg 0-2-4 sem. Seguir / 4 sem. |
| Coste 1er año (€) (48 semanas) | 8.897 * | 13.345 ** | 12.592 | 11.822 | 5.188- 10.376**** | 13.580 *** |
| Coste a partir del 2º año (€) (48 semanas) | 6.673 (6 dosis) | 10.009 (6 dosis) | 12.592 | 11.822 | 5.188- 10.376 | 12.536 (12 dosis) |
| Administración | Hospital de día iv | Sc | Sc | Hospital de día iv | Hospital de día iv | Hospital de día iv |

* Dos viales de infliximab (200 mg) para 67 Kg. Total 8 dosis de 200mg= 8.897€.

** Tres viales de infliximab (300 mg) para 80-100 Kg. Total 8 dosis de 300mg= 13.345€.

*** Tres viales de abatacept (750 mg) para >60 - <100 Kg. 13 dosis en total.

**** para rituximab según los expertos lo más habitual son 2 ciclos/año.

***** para 67kg: TCZ: 2 viales de 200 + 2 de 80mg. 1,745€/mg*560mg *12 días (48 semanas)= 11.726 € (12.704€/ año, cifra para comparar con rituximab).

Además hay que añadir el coste derivado de la administración intravenosa en el hospital de día infliximab (8 días/año), rituximab (2-4 días/año), abatacept (13-15 días/año) y TCZ (13 días/año).

Se ha elegido el valor del peso 67 kg como valor comparativo porque es el peso medio de los pacientes con AR¹².

El Scottish Medicines Consortium ha aceptado el uso restringido del tocilizumab en el NHS escocés, sólo en terapia combinada. Debido a la ausencia de un análisis farmacoeconómico, no han aceptado su uso en monoterapia¹³.

CONCLUSIÓN

TCZ es un agente biológico con un nuevo mecanismo de acción que actúa inhibiendo la citoquina proinflamatoria IL-6 cuya concentración se relaciona con la actividad de la enfermedad en AR.

TCZ en combinación con MTX ha demostrado mayor eficacia que MTX en monoterapia en adultos con AR moderada a grave con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más FAMES clásicos o anti-TNF.

No se han realizado EC comparativos con otras terapias biológicas. Según comparaciones indirectas, con todas las limitaciones que conllevan, parece que no hay diferencias significativas de eficacia con los anti-TNF, ni con rituximab ni abatacept.

En comparación directa con MTX, ambos en monoterapia, la incidencia de efectos adversos en los EC ha sido similar, así como de efectos adversos graves. El efecto adverso más frecuente fueron infecciones que han sido más frecuentes para TCZ, incluso algunas graves¹⁴. Se ha visto mayor incidencia de neutropenia, alteración de los enzimas hepáticos y alteraciones en el perfil lipídico para TCZ. Como ocurre con la mayoría de los fármacos nuevos no se dispone de datos de seguridad a largo plazo.

El coste es similar a los biológicos actualmente disponibles salvo infliximab y rituximab, que resultan más económicos: 2.829 € (48 primeras semanas de tratamiento) y 2.328 € (1 año de tratamiento con 2 ciclos de rituximab) de diferencia con TCZ respectivamente, en un paciente de 67kg, sin tener en cuenta el coste de la administración en el hospital, cada 4 semanas.

La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo del Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Uso Hospitalario.

Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales.

MIEMBROS DEL COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE USO HOSPITALARIO

- José Manuel Agud Aparicio.
- Iñigo Aizpurua Imaz.
- Pedro Aranegi Lasuen.
- M^a José Arrizabalaga Arrizabalago.
- M^a Victoria Egurbide Arberas.
- Julia Fernández Uría.
- Francisco Javier González Mielgo.
- Olatz Ibarra Barrueta.
- Rafael Ilardia Lorentzen.
- Unax Lertxundi Etxebarria.
- Gonzalo López Arzo.
- Carlos Martínez Martínez.
- Isabel Porras Arregui.
- M^a Luisa Vilella Ciriza.

Miembros consultores:

- Alberto Alonso Ruiz
- Eduardo Ucar Angulo

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Tornero J, Sanmartí R, Rodríguez V, Martín E, Marenco JL, González I, 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; 6:23-36.
- 2.- NHS. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) clinical guideline 79. The management of rheumatoid arthritis in adults. February 2009. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG79NICEGuideline.pdf>
- 3.- Ficha técnica. EMEA. RoActemra[®].
- 4.- European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report. RoActemra. EMA/H/C/000955. www.emea.europa.eu
- 5.- Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, Alecock E, et al; OPTION Investigators. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet*. 2008;371:987-97.
- 6.- Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, Mysler EF, da Silva NA, Alecock E, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Rheum*. 2008;58:2968-80.
- 7.- Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, van Vollenhoven R, Sanchez A, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1516-23.
- 8.- Jones G, Sebba A, Gu J, Lowenstein MB, Calvo A, Gomez-Reino JJ, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:88-96.
- 9.- Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1162-7.
- 10.- Tocilizumab en artritis reumatoide. Informe Génesis v. 3.0 para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Borrador público 20/5/2009.
- 11.- Tocilizumab. *Rev Prescrire*. 2009; 307: 334-7.
- 12.- Rubio-Terrés C, Ordovás Baines JP, Pla Poblador R, Martínez Nieto C, Sánchez Garre MJ, Rosado Souvirón MA, por el Grupo de Investigadores del Estudio PRAXIS. Utilización y coste de los modificadores biológicos de la artritis reumatoide en España (estudio PRAXIS). *Farm Hosp*. 2007; 31 (2):78-92.
- 13.- Scottish Medicines Consortium. Tocilizumab 20 mg/ml concentrate for solution for injection (RoActemra[®]) nº 593/09. 18 enero 2010.
- 14.-Tocilizumab for rheumatoid arthritis. *DTB*. 2010;48:9-12.

ANEXO 1. ENSAYO CLÍNICO OPTION (WA 17822). TCZ vs placebo en pacientes con respuesta inadecuada a MTX

| Referencia | Tipo de estudio y objetivo | Población (N, características) | Pauta de tratamiento / seguimiento | Variables de medida | Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / Valores p (grupo estudio vs grupo control) | Calidad del estudio (Escala Jadad) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>EC OPTION (WA 17822)</p> <p>Smolen JS et al (Lancet 2008;371: 987-97)</p> <p>Período de realización: febrero 2005-noviembre 2006)</p> <p>Financiado por Hoffmann-La Roche y Chugai Pharmaceutical</p> | <p>EC fase III aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, multicéntrico, internacional (73 centros de 17 países)</p> <p>Aleatorización 1:1:1 en cada grupo. (estratificada por centro)</p> <p>Estudio de superioridad</p> <p>Tipo de análisis estadístico: ITT (sólo si había diferencias entre grupo TCZ 8 y placebo se comparaba TCZ 4 con placebo)</p> <p><u>Objetivo:</u> Evaluar la eficacia de TCZ vs placebo, asociados ambos a MTX, en pacientes con artritis reumatoide (AR) activa moderada-grave con una respuesta inadecuada a MTX</p> | <p>623 pacientes incluidos de los que 622 fueron incluidos en la población ITT y 566 completaron el estudio</p> <p>Características basales de los pacientes similares en los 3 grupos: duración de la enfermedad (media 7,5 años), ttos previos, ttos concomitantes, articulaciones dolorosas o inflamadas y puntuación DAS 28 entre otros</p> <p><u>Criterios de inclusión</u> Adultos con AR activa moderada a grave (criterios ACR). Duración >6 meses. Tto previo con MTX al menos 12 semanas antes (dosis estable 10-25 mg/sem las 8 sem anteriores) y respuesta inadecuada a MTX. Se suspendían todos los ttos previos con FAMES incluidos anti-TNF AR activa se definía como: - ≥ 6 articulaciones tumefactas de 66 - ≥ 8 articulaciones dolorosas de 68 - PCR ≥ 1 mg/dl o VSG ≥ 28 mm/h</p> <p><u>Criterios de exclusión</u> Enfermedades autoinmunes distintas a AR o sistémicas secundarias a AR (vasculitis, fibrosis pulmonar), clase funcional IV de AR, enfermedades inflamatorias de las articulaciones distintas de AR, infecciones activas o recurrentes por bacterias, hongos, virus u otras infecciones como TBC etc Enfermedad hepática activa. Ttos previos sin éxito con anti-TNF</p> | <p>- TCZ 8 mg/kg iv en 60 min c/4 semanas (n=205).</p> <p>- TCZ 4 mg/kg iv en 60 min c/4 semanas (n= 213)</p> <p>- Placebo iv c/4 semanas (n= 204)</p> <p>Combinados en todos los casos con dosis orales o parenterales estables de MTX semanal (10-25 mg) y ácido fólico ≥ 5 mg/semana Se permitía la administración concomitante de glucocorticoides orales (≤ 10 mg/día de prednisona) y AINES si mantenían dosis estables 6 semanas antes de la inclusión</p> <p>La duración del tratamiento era de 24 semanas.</p> <p><u>Seguimiento:</u> En la semana 16 si no se conseguía una mejoría del 20% en las AI y AD se permitía terapia de rescate (TCZ 8 mg/kg, corticoides intra-articulares o aumento de la dosis de corticoides hasta el máximo). La eficacia se valoró hasta la semana 24 pero los parámetros de seguridad y cambios en la medicación hasta la semana 32</p> <p><u>Pérdidas:</u> de los 623 pacientes, 622 fueron incluidos en el análisis ITT. 566 (90,85%) completaron el estudio. De los 57 abandonos 37 fueron por reacciones adversas y 20 por otras causas (respuesta insuficiente, rehusar el tto, etc).</p> | <p><u>Variable principal</u></p> <p>• ACR20: % de pacientes con respuesta ACR 20 en la semana 24 definido como: mejoría respecto al basal de al menos un 20% en AI y AD junto a reducción en al menos 3 de las siguientes 5: severidad global de la enfermedad determinada por el médico, severidad del dolor determinada por el paciente, puntuación en limitación funcional y respuesta a reactivantes de fase aguda (PCR o VSG)</p> <p><u>Variables secundarias</u></p> <p>• ACR50 (% pacientes con respuesta ACR50)</p> <p>• ACR70 (% pacientes con respuesta ACR70)</p> <p>• DAS28 <2.6 (valora la actividad de la enfermedad en método simplificado sobre 28 articulaciones, puntuación EVA de actividad de la enfermedad por el paciente y VSG)</p> <p>• respuesta EULAR buena (ver tabla anexa)</p> <p>Efectos Adversos: -% pacientes con RAM graves posiblemente relacionadas con la medicación -pacientes con al menos 1 RAM grave relacionada con la medicación a estudio -Infecciones totales -Infecciones graves - Rash -Incrementos de ALT > 3 veces el LSN -Aumento de colesterol >6,2 mmol/l -Neutrófilos por debajo del límite normal</p> | <p>• TCZ 8: 120/205 (58,5%) p<0.0001 RAR vs placebo: 32% IC95% (23-41%) NNT= 3 IC95% (2-4)</p> <p>TCZ 4: 102/213 (47,9%) p<0.0001</p> <p>Placebo: 54/204 (26,5%)</p> <p>• TCZ 8: 90/205 (44%) p<0.0001 TCZ 4: 67/213 (31%) p<0.0001 Placebo: 22/204 (11%)</p> <p>• TCZ 8: 45/205 (22%) p<0.0001 TCZ 4: 26/213 (12%) p<0.0001 Placebo: 4/204 (2%)</p> <p>• TCZ 8: 47/171 (27%) p<0.0001 TCZ 4: 21/156 (13%) p=0.0002 Placebo: 1/121 (0,8%)</p> <p>• TCZ 8: 78/205 (38%) p<0.0001 TCZ 4: 45/213 (21%) p<0.0001 Placebo: 6/204 (3%)</p> <p>TCZ 8 vs TCZ 4 vs Placebo 47% vs 43% vs 30%</p> <p>3% vs 2% vs 1%</p> <p>32% vs 31% vs 27% 3% vs 1% vs 1% 5% vs 6% vs 1% 10% vs 6% vs 4% 21% vs 26% vs 3% 67 pac vs 37 pac vs 4 pac</p> | <p>Aleatorización: 1 Doble ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorizac. apropiada: 1 Ciego apropiado: 1</p> <p>TOTAL: 5 puntos</p> <p>Ensayo extensión abierto a 5 años.</p> |

ANEXO 2.- ENSAYO CLÍNICO LITHE (WA17823) no publicado. TCZ vs placebo en pacientes con respuesta inadecuada a MTX

| Referencia | Tipo de estudio y objetivo | Población (N, características) | Pauta de tratamiento / seguimiento | Variables de medida | Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / Valores p (grupo estudio vs grupo control) | Calidad del estudio (Escala Jadad) |
|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| <p>EC LITHE</p> <p>Informe EPAR de la EMEA</p> | <p>EC fase III aleatorizado, de tres brazos, doble ciego, controlado con placebo, grupos paralelos multicéntrico de 52 semanas de duración</p> <p>Estudio de superioridad</p> <p>Tipo de análisis estadístico: ITT</p> <p><u>Objetivo:</u> Evaluar la eficacia, prevención del daño estructural de la articulación y la seguridad de TCZ vs placebo, asociados ambos a MTX en pacientes con artritis reumatoide (AR) activa moderada-grave</p> | <p>1.196 pacientes, aleatorizados, 1.190 recibieron tto (población ITT) y 1.095 completan 24 semanas</p> <p>Características basales de pacientes bien balanceadas en los 3 grupos con respecto a datos demográficos y de la AR.</p> <p><u>Criterios de inclusión</u> ≥ Adultos con AR activa moderada a grave (criterios ACR). Duración >6 meses. Tto previo con MTX al menos 12 semanas antes (dosis estable 10-25 mg/sem las 8 sem anteriores) y respuesta inadecuada a MTX. Se suspendían todos los ttos previos con FAMES incluidos anti-TNF AR activa se definía como: - ≥ 6 articulaciones tumefactas de 66 - ≥ 8 articulaciones dolorosas de 68 - PCR ≥ 1 mg/dl o VSG ≥ 28 mm/h</p> <p><u>Criterios de exclusión</u> Clase funcional IV de AR, ineficacia o intolerancia a terapia previa con anti-TNF. Corticosteroides intraarticulares o parenterales en las 4 semanas previas al screening.</p> | <p>- Grupo estudio: TCZ 8 mg/kg iv en 60 min c/4 semanas (n= 398)</p> <p>-Grupo estudio: TCZ 4 mg/kg iv en 60 min c/4 semanas (n= 399)</p> <p>- Grupo control: Placebo iv c/4 semanas (N= 393)</p> <p>Combinados en todos los casos con dosis estables de MTX (10-25 mg/semana) oral o parenteral. Se permitía la administración concomitante de glucocorticoides orales (≤ 10 mg/día de prednisona) y/o AINES si mantenían dosis estables 6 semanas antes de inclusión.</p> <p>La duración del tratamiento era de 2 años.</p> <p><u>Seguimiento:</u> tiene planeados 2 análisis intermedios, con evaluación de las variables principales a las 24 semanas, 12 y 24 meses.</p> <p><u>Pérdidas:</u> de los 1.196 pacientes aleatorizados, 1.190 fueron incluidos en el análisis ITT. 1.095 (91,6%) completaron las primeras 24 semanas. Hubo 101 pérdidas</p> | <p><u>Variable principal</u></p> <p>• ACR20 (% pacientes con respuesta ACR 20) en la semana 24</p> <p>• Cambios en la puntuación de la escala total radiográfica Sharp modificada a los 12 y 24 meses (media) (puntuación máxima 29)</p> | <p>• TCZ 8: 56% p<0.0001 RAR vs placebo: 29,1% IC95% (22,5-35,6%) NNT= 3 IC95% (3-4) TCZ 4: 51% p<0,0001 Placebo: 27%</p> <p>12 meses • TCZ 8: 0,29 p<0.0001 TCZ 4: 0,34 p<0.0001 Placebo: 1,13</p> | <p>No aplicable por no estar publicado el estudio</p> |

ANEXO 3.- ENSAYO CLÍNICO TOWARD (WA 18063) TCZ vs placebo en pacientes con respuesta inadecuada a FAMES

| Referencia | Tipo de estudio y objetivo | Población (N, características) | Pauta de tratamiento / seguimiento | Variables de medida | Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / Valores p (grupo estudio vs grupo control) | Calidad del estudio (Escala Jadad) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>EC TOWARD</p> <p>Genovese MC. Et al (Artritis Reum 2008;58:296 8-80)</p> <p>Período de randomización: marzo de 2005 y agosto de 2006</p> <p>Financiado por Hoffmann La Roche</p> | <p>EC fase III aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, internacional (18 países)</p> <p>Aleatorización 2:1 (TCZ:Placebo) (estratificada por sitio)</p> <p>Estudio de superioridad</p> <p>Tipo de análisis estadístico: ITT</p> <p>Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad de TCZ vs placebo, asociados ambos a FAMES en pacientes con artritis reumatoide (AR) activa moderada-grave con una respuesta clínica inadecuada a FAMES</p> | <p>1.220 pacientes aleatorizados, 1.216 recibieron tto (población ITT) y 1.121 completaron el estudio</p> <p>Características basales de los pacientes similares en los 3 grupos: duración de la enfermedad (media 9,8 años), ttos previos, ttos concomitantes, comorbilidades, AD o AI y puntuación DAS 28 entre otros</p> <p>Criterios de inclusión ≥ 18 años con AR activa moderada a grave (criterios ACR). Duración >6 meses. Dosis estable 8 semanas previas con FAMES (MTX, cloroquina, hidroxicloroquina, oro parenteral, sulfasalazina, azatioprina y leflunomida) y respuesta inadecuada a dichos FAMES. AR activa se definía como: - ≥ 6 articulaciones tumefactas de 66 - ≥ 8 articulaciones dolorosas de 68 - PCR ≥ 1 mg/dl o VSG ≥ 28 mm/h</p> <p>Criterios de exclusión Clase funcional IV de AR, Ttos previos sin éxito con anti-TNF o con terapias previas de deplección celular.</p> | <p>- Grupo estudio: TCZ 8 mg/kg iv en 60 min c/4 semanas (n= 805)</p> <p>- Grupo control: Placebo iv c/4 semanas (n= 415)</p> <p>Combinados en todos los casos con dosis estables de FAMES tradicionales no biológicos y folatos ≥5 mg/semana Se permitía la administración concomitante de glucocorticoides orales (≤ 10 mg/día de prednisona) y AINES o COXIB si mantenían dosis estables 6 semanas antes de la inclusión</p> <p>La duración del tratamiento era de 24 semanas.</p> <p>Seguimiento: En la semana 16 si no se conseguía una mejoría del 20% en las AI y AD se permitía terapia de rescate: ajuste de la dosis del FAME y/o un FAME diferente y/o corticoides orales/intraarticulares</p> <p>Pérdidas: de los 1.220 pacientes, 1.216 fueron incluidos en el análisis ITT. 1.121 (91,9%) completaron el estudio (93% TCZ y 89% placebo). De los 96 abandonos, 40 fueron por razones de seguridad.</p> | <p>Variable principal</p> <ul style="list-style-type: none"> • ACR20 (% pacientes con respuesta ACR 20) en la semana 24 <p>Variables secundarias</p> <ul style="list-style-type: none"> • ACR50 (% pacientes con respuesta ACR50) • ACR70 (% pacientes con respuesta ACR70) • DAS28 <2.6 (valora la actividad de la enfermedad en método simplificado sobre 28 articulaciones, puntuación EVA de actividad de la enfermedad por el paciente y VSG) • respuesta EULAR buena o moderada (ver tabla anexa) <p>Además se estudiaron: tiempo de inicio hasta respuesta ACR20/50/70; HAQ; FACIT-F y SF-36</p> <p>Efectos Adversos: -% pacientes con RAM graves posiblemente relacionadas con la medicación -% pacientes suspenden el tto por RAM -RAM que obligan a modificar dosis -Infecciones totales -Infecciones graves -Alteraciones gastrointestinales -Enfermedades de piel y tejidos - Incrementos de ALT > 3 veces el LSN -Colesterol total ≥ 240 mg/dl -Neutropenia grado 3</p> | <ul style="list-style-type: none"> • TCZ 8: 488/803 (60,8%) p<0.0001 RAR vs placebo: 36,3% IC95% (30,7-41,4%) NNT= 3 IC95% (3-4) <u>Placebo:</u> 101/413 (24,5%) • TCZ 8: 37,6% p<0.0001 <u>Placebo:</u> 9% • TCZ 8: 20,5% p<0.0001 <u>Placebo:</u> 2,9% • TCZ 8: 30% p<0.0001 <u>Placebo:</u> 3% • TCZ 8: 79,7% p<0.0001 <u>Placebo:</u> 37,6% <p>TCZ8 vs Placebo 2,9 % vs 1,4%</p> <p>3,9% vs 1,9% 13,8% vs 7,2% 37,4% vs 31,6% 2,7% vs 1,9% 20,8% vs 14,7% 16,6% vs 7% 4,1% vs 0,7% 23% vs 5,5% 3,7% vs 0%</p> | <p>Aleatorización: 1 Doble ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorizac. apropiada: 0 Ciego apropiado: 1</p> <p>TOTAL: 4 puntos</p> <p>Los pacientes no respondedores y los que completaron el estudio con la medicación original pudieron entrar en un estudio de extensión con TCZ 8mg/kg iv c/4sem durante 5 años</p> <p>Respuesta ACR20 y ACR50 significativa a la semana 2 y ACR70 a la semana 4</p> <p>Hb aumento de 0,98 g/dl vs disminución de 0,13 g/dl (p<0.0001) Si Hb basal baja la diferencia era 1,7 g/dl vs 0,2 g/dl.</p> <p>Odds ratio de 6 para conseguir ACR20 en la semana 24 de TCZ8 vs placebo</p> |

ANEXO 4.- ENSAYO CLÍNICO RADIATE (WA18062) TCZ vs placebo en pacientes con respuesta inadecuada a anti-TNF

| Referencia | Tipo de estudio y objetivo | Población (N, características) | Pauta de tratamiento / seguimiento | Variables de medida | Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / Valores p (grupo estudio vs grupo control) | Calidad del estudio (Escala Jadad) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>EC RADIATE</p> <p>Emery P et al Ann Rheum Dis 2008;67:1516-23</p> <p>Financiado por Hoffmann La Roche y Chugai Pharma</p> | <p>EC fase III aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, grupos paralelos multicéntrico, internacional</p> <p>Estudio de superioridad</p> <p>Tipo de análisis estadístico: ITT</p> <p><u>Objetivo:</u> Evaluar la eficacia y seguridad de TCZ vs placebo, asociados ambos a MTX en pacientes con artritis reumatoide (AR) activa moderada-grave y respuesta inadecuada o intolerancia al menos a un anti-TNF</p> | <p>499 pacientes aleatorizados, 489 recibieron tto (población ITT) y 417 completaron el estudio</p> <p>Características basales de pacientes razonablemente bien equilibradas en los 3 grupos: duración de la enfermedad (media 11,7 años), ttos previos, ttos concomitantes, comorbilidades, AD o AI y puntuación DAS 28 entre otros</p> <p><u>Criterios de inclusión</u> ≥ 18 años con AR activa moderada a grave (criterios ACR). Duración ≥6 meses. Dosis estable 8 semanas previas con MTX, y respuesta inadecuada o intolerancia a ≥1 anti-TNF. Suspensión previa de todos los anti-TNF o FAMES. AR activa se definía como: - ≥ 6 articulaciones tumefactas de 66 - ≥ 8 articulaciones dolorosas de 68 - PCR ≥ 1 mg/dl o VSG ≥ 28 mm/h</p> <p><u>Criterios de exclusión</u> clase funcional IV de AR, Ttos con fármacos de depleción celular, neoplasias, infecciones recurrentes, Hb <8,5 g/dl inmunodeficiencia 1ª o 2ª, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, función hepática alterada, triglicéridos >10 mmol/l, TB activa, hepatitis B o C</p> | <p>- Grupo estudio: TCZ 8 mg/kg iv en 60 min c/4 semanas (n= 170)</p> <p>-Grupo estudio: TCZ 4 mg/kg iv en 60 min c/4 semanas (n= 161)</p> <p>- Grupo control: Placebo iv c/4 semanas (N= 158)</p> <p>Combinados en todos los casos con dosis estables de MTX (10-25 mg/semana) y folatos. Se permitía la administración concomitante de glucocorticoides orales (≤ 10 mg/día de prednisona) y/o AINES</p> <p>La duración del tratamiento era de 24 semanas.</p> <p><u>Seguimiento:</u> En la semana 16 si no se conseguía una mejoría del 20% en las AI y AD se permitía terapia de rescate: TCZ 8 mg/kg más MTX (11% en TCZ8; 19% en TCZ4; 41% en placebo)</p> <p><u>Pérdidas:</u> de los 499 pacientes, 498 se randomizaron y 489 fueron incluidos en el análisis ITT. 417 (83,6%) completaron el estudio (86,9% en TCZ8; 84,7% en TCZ4 y 79,4% en grupo placebo). Hubo 81 abandonos (31 por RAM y 29 por respuesta terapéutica insuficiente)</p> | <p><u>Variable principal</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ACR20 (% pacientes con respuesta ACR 20) en la semana 24 <p><u>Variables secundarias</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ACR50 (% pacientes con respuesta ACR50) • ACR70 (% pacientes con respuesta ACR70) • DAS28 <2.6 (valora la actividad de la enfermedad en método simplificado sobre 28 articulaciones, puntuación EVA de actividad de la enfermedad por el paciente y VSG) • respuesta EULAR buena o moderada (ver tabla anexa) <p>Además se estudiaron: rapidez respuesta ACR20/50/70; HAQ; AI; AD; PCR; VSG y Hb</p> <p><u>Efectos Adversos:</u> -% pacientes con RAM graves posiblemente relacionadas con la medicación -% pacientes suspenden el tto por RAM -RAM que obligan a modificar dosis -Infecciones graves -Alteraciones gastrointestinales -Enfermedades de piel y tejidos -Alteraciones oculares -Reacciones a la infusión -Incrementos de ALT > 3 veces el LSN -Incremento de colesterol medio (mmol/l) -% pacientes con LDL colesterol ≥ 160 mg/dl -Pacientes con neutropenia grado 3-4</p> | <ul style="list-style-type: none"> • TCZ 8: 50% p<0.001 RAR vs placebo: 39,9% IC95% (31-48,7%) NNT= 3 IC95% (2-3) TCZ 4: 30,4% p<0,001 Placebo: 10,1% Sin influencia según nº o tipo de anti-TNF previos • TCZ 8: 28,8% p<0.001 TCZ 4: 16,8% p<0.001 Placebo: 3,8% • TCZ 8: 12,4% p<0.001 TCZ 4: 5% p=0.1 Placebo: 1,3% • TCZ 8: 30,1% p<0.001 TCZ 4: 7,6% p=0.053 Placebo: 1,6% • TCZ 8: 67,7% p<0.001 TCZ 4: 46,5% p<0.001 Placebo: 16,5% <p>TCZ8 vs TCZ4 vs Placebo 2,9% vs 1,8% vs 1,9%</p> <p>5,7% vs 6,1% vs 5% 6,9% vs 14,7% vs 8,1% 4,6% vs 1,8% vs 3,1% 36,6% vs 32,5% vs 19,4% 21,7% vs 30,7% vs 14,4% 6,3% vs 6,7% vs 1,9% 9,1% vs 9,8% vs 6,3% 2% vs 2,5% vs <1% 0,9 vs 0,42 vs 0,07 12% vs 15,3% vs 3,8% 8 vs 2 vs 0</p> | <p>Aleatorización: 1 Doble ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorizac. apropiada: 0 Ciego apropiado: 1</p> <p>TOTAL: 4 puntos</p> <p>Según EMEA 398 pacientes continuaron con un estudio de extensión (WA18696) con TCZ 8mg/kg iv c/4sem.</p> |

ANEXO 5.- ENSAYO CLÍNICO AMBITION (WA 17824) Estudio en monoterapia: TCZ vs MTX

| Referencia | Tipo de estudio y objetivo | Población (N, características) | Pauta de tratamiento / seguimiento | Variables de medida | Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / Valores p (grupo estudio vs grupo control) | Calidad del estudio (Escala Jadad) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>EC AMBITION</p> <p>Jones G et al Ann Rheum Dis 2010;69:88-96</p> <p>Financiado por Hoffmann La Roche</p> | <p>EC fase III aleatorizado, doble ciego, doble dummy, controlado con placebo, multicéntrico, internacional</p> <p>Aleatorización 1:1 (TCZ :MTX) (estratificada por centro)</p> <p>Estudio previo de no-inferioridad y posterior de superioridad</p> <p>Tipo de análisis estadístico: PP Si se demuestra no inferioridad (12%) se realiza estudio de superioridad en la población ITT ITT: pacientes aleatorizados que reciben al menos una dosis del tratamiento PP: pacientes ITT que recibieron más que las 2/3 partes del tratamiento y no modificaron la terapia concomitante con corticoides o AINES.</p> <p>Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad de monoterapia con TCZ vs monoterapia con MTX oral en pacientes con artritis reumatoide (AR) activa moderada-grave que no han fallado a un tratamiento previo con anti-TNF o MTX</p> | <p>673 pacientes enrolados. aleatorizados, 570 recibieron tto en alguno de los dos grupos de estudio (población ITT) y 612 completaron el estudio en los tres grupos</p> <p>Características basales de los pacientes similares en los 3 grupos: duración de la enfermedad (media 6,3 años), ttos previos, ttos concomitantes, comorbilidades, AD o AI y puntuación DAS 28 entre otros</p> <p><u>Criterios de inclusión</u> ≥ 18 años con AR activa moderada a grave (criterios ACR). Duración ≥3 meses. AR activa se definía como: - ≥ 6 articulaciones tumefactas de 66 - ≥ 8 articulaciones dolorosas de 68 - PCR ≥ 1 mg/dl o VSG ≥ 28 mm/h</p> <p><u>Criterios de exclusión</u> Clínicamente inestables por enfermedades concurrentes, TB activa o no tratada; ttos previos con anti-TNF y respuesta inadecuada (ineficacia o intolerancia) o han recibido MTX en los 6 meses previos o discontinuaron Tto con MTX por falta de eficacia o intolerancia.</p> | <p>- Grupo estudio: TCZ 8 mg/kg iv en 60 min c/4 semanas (n= 288) ITT= 286</p> <p>- Grupo control MTX: MTX oral semanal (inicial con 7,5 mg, incremento a 15 mg a la semana 4 y 20 mg en la semana 8) junto con folatos (≥ 5 mg semanal) (n=284) Dosis media semanal en la semana 24 de 15,5 mg de MTX. 73,5% alcanzan 20 mg en semana 8.</p> <p>-Grupo placebo control interno: placebo de MTX y TCZ durante 8 semanas y posteriormente reciben TCZ 8 mg/kg c/4 semanas hasta la semana 24. (n=101)</p> <p>Se suspendían todos los tratamientos previos con FAMES. Se permitía la administración concomitante de glucocorticoides orales (≤ 10 mg/día de prednisona) y AINES si mantenían dosis estables 6 semanas antes de la inclusión</p> <p>La duración del tratamiento era de 24 semanas.</p> <p><u>Seguimiento:</u> pacientes del grupo placebo que experimentaban un empeoramiento del 20% en las AI y AD antes de la semana 8 podían recibir terapia de rescate con TCZ 8 mg/kg</p> <p><u>Pérdidas:</u> de los 673 pacientes enrolados en el estudio, 570 fueron incluidos en el análisis ITT. 530 (93%) completaron el estudio en los dos grupos principales. Hubo 42 abandonos en los dos grupos principales y 19 más en el grupo placebo.</p> | <p><u>Variable principal</u></p> <p>• ACR20 (% pacientes con respuesta ACR 20) en la semana 24</p> <p><u>Variables secundarias</u></p> <p>• ACR50 (% pacientes con respuesta ACR50)</p> <p>• ACR70 (% pacientes con respuesta ACR70)</p> <p>• DAS28 <2.6 (valora la actividad de la enfermedad en método simplificado sobre 28 articulaciones, puntuación EVA de actividad de la enfermedad por el paciente y VSG)</p> <p>• respuesta EULAR buena o moderada (ver tabla anexa)</p> <p>Además se estudiaron: tiempo de inicio hasta respuesta ACR20/50/70; ACR20 en semana 8 vs placebo; HAQ-DI etc.</p> <p><u>Efectos Adversos:</u> -% pacientes con RAM graves posiblemente relacionadas con la medicación -% pacientes suspenden el tto por RAM -RAM que obligan a modificar dosis -Infecciones totales -Infecciones graves -Alteraciones Sistema nervioso -Cefalea -Reacciones a la infusión -Neoplasias malignas o no -Muertes -Neutropenia grado 3-4 -Aumento de ALT > 3 LSN -Colesterol ≥ 240 mg/dl -LDL colesterol ≥ 160 mg/dl</p> | <p><u>Análisis PP</u></p> <p>• TCZ 8: 70,6% p<0.001 RAR vs MTX: 0,21 IC95% (0,13-0,29) NNT= 5 IC95% (3-8) MTX: 52,1%</p> <p><u>Análisis ITT</u></p> <p>• TCZ 8: 69,9% p<0.001 RA vs MTX: 0,19 IC95% (0,11-0,27) NNT= 6 IC95% (4-10) MTX: 52,5%</p> <p>• TCZ 8: 44,1% p=0,002 MTX: 33,5%</p> <p>• TCZ 8: 28% p<0.001 MTX: 15,1%</p> <p>• TCZ 8: 33,6% MTX: 12,1%</p> <p>• TCZ 8: 82,2% MTX: 64,8%</p> <p>TCZ8 vs MTX 1,4% vs 1,4% p=ns</p> <p>3,8% vs 5,3% p=ns 19,4% vs 22,2% p=ns 34,4% vs 37,3% p=ns 1,4% vs 0,7% 12,8% vs 6,3% p=0.008 7,3% vs 2,5% 5,6% vs 1,8% p=0,016 0,3% vs 1,1% 1% vs 0,4% p=ns 3,1% vs 0,4% 1,7% vs 3,6% 13,2% vs 0,4% 3,1% vs 0%</p> | <p>Aleatorización: 1 Doble ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorizac. apropiada: 0 Ciego apropiado: 1</p> <p>TOTAL: 4 puntos</p> <p>66% naives a MTX en cada grupo Datos ACR20 confirmados en población naive a MTX</p> <p>Incremento Hb de 1,19 g/dl en TCZ8 y 0,1 g/dl en MTX.</p> |

ANEXO 6.- ENSAYO CLÍNICO SAMURAI (MRA012JP) Estudio en monoterapia:TCZ vs FAMES clásicos

| Referencia | Tipo de estudio y objetivo | Población (N, características) | Pauta de tratamiento / seguimiento | Variables de medida | Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / Valores p (grupo estudio vs grupo control) | Calidad del estudio (Escala Jadad) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>EC SAMURAI</p> <p>Nishimoto N et al Ann Rheum Dis 2007;66:116 2-67</p> <p>Financiado por Chugai Pharmaceutical (filial de Roche)</p> | <p>EC fase III aleatorizado controlado, ciego para el radiólogo, multicéntrico de 52 semanas de duración, realizado en Japón</p> <p>Estudio de superioridad</p> <p>Tipo de análisis estadístico: ITT (todo paciente que recibiera al menos una dosis)</p> <p>Objetivo: Evaluar si la monoterapia con TCZ consigue beneficios radiográficos (inhibe la progresión del daño estructural de la articulación) y clínicos en pacientes con AR activa, comparada con un tto con FAMES convencionales.</p> | <p>306 pacientes incluidos y aleatorizados, 302 recibieron tto (población ITT) y 265 completan 52 semanas</p> <p>Características basales de los pacientes similares entre los grupos respecto a datos demográficos y de la AR (edad, años de evolución AR: 2,3 años; tratamientos previos, puntuación AI, AD etc)</p> <p><u>Criterios de inclusión</u> ≥ 20 años con AR activa (criterios ACR). Duración ≥6 meses y <5 años. Respuesta inadecuada al menos a un FAME o inmunosupresor. Leucocitos ≥ 3,5 x10⁹ /l, linfocitos ≥ 0,5 x10⁹ /l, plaquetas ≥ 100 x10⁹ /l. En el grupo TCZ se suspendían todos los ttos previos con FAMES o inmunosupresores. AR activa se definía como: - ≥ 6 articulaciones tumefactas de 46 - ≥ 6 articulaciones dolorosas de 49 - PCR ≥ 20 mg/l y VSG ≥ 30 mm/h</p> <p><u>Criterios de exclusión</u> No se permitía el uso de anti-TNF ni leflunomida en los 3 meses previos a la 1ª dosis. No se permitía cambio en la dosis o tipo de FAMES, plasmaféresis y tratamientos quirúrgicos en las 4 semanas previas. Historial de alergias graves, enfermedad concomitante significativa, infecciones activas recurrentes que precisen tto en las 4 semanas previas.</p> | <p>- Grupo estudio: TCZ 8 mg/kg iv en 60 min c/4 semanas (n= 157)</p> <p>- Grupo control: FAMES convencionales (n= 145) (56% recibieron MTX + FAME; 29% recibieron monoterapia de MTX y 14% recibieron FAME y/o inmunosupresores distintos al MTX) Dosis media de MTX= 8 ± 2,1 mg/semana</p> <p>Se permitía la administración concomitante de glucocorticoides orales (≤ 10 mg/día de prednisona) pero la dosis no podía incrementarse durante el estudio. NO se permitían corticosteroides intraarticulares. Se permitía el empleo de AINES o el cambio de uno por otro. La dosis, tipo y combinación de FAMES y/o inmunosupresores (en este grupo) podía variarse de acuerdo a los criterios del médico. El tratamiento quirúrgico y/o el uso de bisfosfonatos no se permitían en ninguno de los grupos.</p> <p>La duración del tratamiento era de 52 semanas.</p> <p><u>Seguimiento:</u> seguimiento radiográfico (posteroanterior de la mano y anteroposterior del pie) basal, a las 28 y 52 semanas.</p> <p><u>Pérdidas:</u> de los 306 pacientes aleatorizados, 302 fueron incluidos en el análisis ITT. 265 (87,7%) completaron el estudio. Hubo 37 pérdidas. 23 en el grupo TCZ y 14 en grupo FAMES. 22 fueron por RAM (17 vs 5), 4 por exacerbación de la enfermedad (1 vs 3), 3 por anticuerpos anti-TCZ.</p> | <p><u>Variable principal radiológica</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Cambios en la puntuación de la escala total radiográfica Sharp modificada (TSS) en la semana 52 • % pacientes sin progresión radiológica en semana 52 <p><u>Variables secundarias clínicas</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ACR20 (% pacientes con respuesta ACR 20) en la semana 52 • ACR50 (% pacientes con respuesta ACR50) • ACR70 (% pacientes con respuesta ACR70) • DAS28 <2.6 (valora la actividad de la enfermedad en método simplificado sobre 28 articulaciones, puntuación EVA de actividad de la enfermedad por el paciente y VSG • % pacientes con cambios clínicamente relevantes (disminución >0,22) en la puntuación MHAQ <p><u>Efectos Adversos</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -RAM graves -Infecciones graves -Neoplasias -Reacciones infusionales -Incrementos colesterol total -Rash -Cefaleas -Estomatitis | <ul style="list-style-type: none"> • TCZ 8: 2,3 p<0.01 <u>FAMES:</u> 6,1 • TCZ 8: 56% RAR= 17% IC95% (6,3-28,5) p<0,01 NNT= 6 IC95% (4-17) <u>FAMES:</u> 39% • TCZ 8: 78% RAR= 44% p<0,001 <u>FAMES:</u> 34% • TCZ 8: 64% p<0,001 <u>FAMES:</u> 13% • TCZ 8: 44% p<0,001 <u>FAMES:</u> 6% • TCZ 8: 59% p<0,001 <u>FAMES:</u> 3% • TCZ 8: 68% p<0,001 <u>FAMES:</u> 40% <p>Grupo TCZ8 vs FAMES 18% vs 13% 12 vs 8 3 vs 0 14 vs 0 38% vs ¿? 10,8% vs 4,1% 7% vs 2,1% 5,7% vs 9%</p> | <p>Aleatorización: 1 Doble ciego: 0 Pérdidas: 1 Aleatorizac. apropiada: 1 Ciego apropiado: 0</p> <p>TOTAL: 3 puntos</p> <p>La valoración de las variables clínicas no se realizó de una manera ciega.</p> <p>Estudio de apoyo según EMEA</p> <p>Realizado en población japonesa y comparado con dosis de MTX inferiores a las habituales en nuestro medio</p> <p>A mayor respuesta ACR menor progresión radiológica</p> |

| | | | | | | |
|--|--|-----------|--|--|--|--|
| | | Embarazo. | | | | |
|--|--|-----------|--|--|--|--|

Abreviaturas empleadas:

TCZ: Tocilizumab ITT: intención de tratar MTX: metotrexate AR: artritis reumatoide ACR: Artritis Response Criteria PCR: proteína C reactiva
VSG: velocidad de sedimentación sanguínea FAMES: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad Anti-TNF: fármacos anti –factor de necrosis tumoral α Ttos: tratamientos
AINES: anti-inflamatorios no esteroideos AI: articulaciones inflamadas AD: articulaciones doloridas DAS28: Disease activity score EVA: escala visual analógica
HAQ: Índice o cuestionario de evaluación de severidad de la enfermedad FACIT-F: functional assessment of chronic illness therapy-fatigue SF-36: short form 36 TB: tuberculosis
HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index

Anexo 7. Escalas de valoración clínica en AR:

Los objetivos de los fármacos modificadores de la enfermedad en la AR, según el consenso de la Sociedad Española de Reumatología, son: controlar la actividad inflamatoria, evitar la progresión de la lesión estructural articular y prevenir la invalidez de los pacientes. Si bien en dicho consenso indican como preferibles las escalas DAS28 (Disease Activity Score desarrollada por la European League Against Rheumatism=EULAR) y SDAI, la escala de valoración clínica más utilizada en el desarrollo de ensayo clínicos de los nuevos fármacos es la Arthritis Response Criteria (ACR), desarrollada por la American College of Rheumatology.

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

- nº de articulaciones dolorosas
 - nº de articulaciones inflamadas
- y la reducción de al menos 3 de los siguientes
- severidad global de la enfermedad determinada por el observador
 - severidad global de la enfermedad determinada por el paciente
 - severidad del dolor determinado por el paciente
 - puntuación en limitación funcional (cuestionario a responder por el paciente-Health Assesment Questionnaire HAQ)
 - reactantes de fase aguda: PCR y VSG

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

La puntuación en la **escala DAS** de la EULAR, valora la actividad de la enfermedad. El DAS28 se basa en un método simplificado que valora el dolor y la inflamación en 28 articulaciones, la actividad de la enfermedad valorada por el paciente mediante una escala visual analógica (EVA), y la VSG mediante la siguiente fórmula:

$$DAS28 = (0,555 \times \text{raíz cuadrada del número de articulaciones dolorosas de 28 previamente definidas}) + (0,284 \times \text{raíz cuadrada del nº de articulaciones inflamadas de 28}) + (0,7 \times \ln(\text{VSG})) + (0,0142 \times \text{severidad de la enfermedad determinada por el paciente por EVA})$$

Un DAS28>5,1 suele considerarse el punto de corte para valorar la necesidad de un tto con fármacos biológicos. Un DAS28 < 3,2 se considera como bajo grado de actividad de la enfermedad. Un DAS28<2,6 se considera remisión de la enfermedad. Las mujeres y los pacientes con enfermedad de larga evolución tienden a presentar valores más elevados de DAS28 en relación con niveles más elevados de VSG, según el documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología

Los **criterios de mejoría EULAR** se clasifican en “no mejoría”, “moderada” y “buena”. Para clasificarlo en una u otra categoría no sólo hace falta una mejoría sustancial del DAS, que se define como una mejoría $\geq 1,2$ puntos, sino que también es importante el grado de actividad en el que queda el paciente después del tratamiento.

| DAS28 actual | Cambio en el DAS28 | | |
|--------------|--------------------|--------------------|--------------|
| | >1,2 | 0,6-1,2 | <0,6 |
| <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 |

La **evaluación radiográfica** del daño estructural de la articulación se considera actualmente el “gold estándar” en los estudios de eficacia en AR y es ampliamente utilizada en ensayos clínicos como variable principal de medida. Los métodos más utilizados en los ensayos clínicos son los de Sharp, Larsen y sus modificaciones. El método original de Sharp establecía 27 articulaciones en cada mano y muñeca, brindando cada una de ellas una puntuación distinta para el estrechamiento del espacio articular y las erosiones. Posteriormente la escala de Sharp ha sido modificada (TSS).