

# TOCILIZUMAB, ROACTEMRA® EN ARTRITIS REUMATOIDE Información básica. GENESIS

Fecha 20/05/09

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

**Fármaco:** Tocilizumab

**Indicación clínica solicitada:** Artritis reumatoide (AR)

**Autores / Revisores:** Luis Javier Hernández Pastor/M<sup>a</sup> Angeles Porta Sanchez

**Declaración Conflicto de Intereses de los autores:** Ninguno.

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

**Facultativo que efectuó la solicitud:**

**Servicio:**

**Justificación de la solicitud:**

**Fecha recepción de la solicitud:**

**Petición a título:**

## 3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

**Nombre genérico:** Tocilizumab

**Nombre comercial:** RoActemra®

**Laboratorio:** Roche

**Grupo terapéutico.** Denominación: Inmunosupresores inhibidores de interleukinas  
Código ATC: L04AC07

**Vía de administración:** Endovenosa

**Tipo de dispensación:** Hospitalaria

**Vía de registro:** Procedimiento de registro centralizado. EMEA.

### Presentaciones y precio

Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste por unidad PVP con IVA (1)	Coste por unidad PVL con IVA
RoActemra® 20 mg/mL, vial 4 mL	1 vial	661935	*	*
RoActemra® 20 mg/mL, vial 10 mL	1 vial	661936	*	*

\*Pendiente de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.

## 4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

### 4.1 Mecanismo de acción.

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une específicamente a los receptores de IL-6 tanto solubles como unidos a membranas (IL-6Rs e IL-6Rm). Se ha demostrado que tocilizumab inhibe la señalización mediada por IL-6Rs e IL-6Rm. La IL-6 es una citocina proinflamatoria pleiotrópica producida por diversos tipos celulares incluidas células T y B, los monocitos y los fibroblastos. La IL-6 participa en diversos procesos fisiológicos como la activación de los linfocitos T, la inducción de secreción de inmunoglobulina, la inducción de síntesis hepática de proteínas de la fase aguda y la estimulación de la hemopoyesis. Niveles elevados de IL-6 se han implicado en la patogenia de enfermedades como osteoporosis, neoplasias y enfermedades inflamatorias, incluyendo artritis reumatoide.

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

pacientes tratados con tocilizumab, se observaron disminuciones de los niveles de PCR dentro de los valores normales ya a la segunda semana y las reducciones se mantuvieron mientras se mantenía el tratamiento. [1]

#### 4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

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

En combinación con metotrexato (MTX), para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a un tratamiento previo con uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs) o con antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF). En estos pacientes tocilizumab puede ser administrado como monoterapia en caso de intolerancia a MTX o cuando el tratamiento continuado con MTX es inadecuado.[1] Fecha autorización comercialización: 27/01/2009

- **FDA:** en estudio.

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

- enfermedad de Castleman (junio 2005)
- artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil de evolución poliarticular y artritis idiopática juvenil de comienzo sistémico (abril 2008).[2]

#### 4.3 Posología, forma de preparación y administración.

La posología recomendada es de 8 mg/kg de peso corporal, pero no menos de 480 mg, administrados una vez cada cuatro semanas.

##### Método de administración

Debe ser diluido hasta un volumen final de 100 ml con una solución para inyección estéril, apirógena de cloruro sódico 0,9%. Debe ser administrado como perfusión intravenosa durante una hora.

#### Modificaciones posológicas en función de alteraciones analíticas:

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

##### > 1 a 3 x Limite superior de Normalidad (LSN)

Si procede, modificar la dosis de la medicación concomitante MTX

Si el incremento continúa dentro de este rango, reducir la dosis de tocilizumab a 4 mg/kg o interrumpir la administración de tocilizumab hasta que los valores de alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa se normalicen

Reestablecer la administración de tocilizumab con 4 mg/kg o 8 mg/kg, según sea clínicamente apropiado.

##### > 3 a 5 x LSN

(confirmado por pruebas repetidas, ver sección 4.4)

Debe interrumpirse el tratamiento con tocilizumab hasta que < 3 x LSN

Cuando los valores encontrados sean < 3 x LSN, puede reiniciarse el tratamiento con tocilizumab a dosis de 4 u 8 mg/kg.

Si continúan los valores > 3 x LSN hay que interrumpir el tratamiento.

##### > 5 x LSN

Interrumpir el tratamiento con tocilizumab

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

##### RAN > 1 (1 x 10<sup>9</sup>/L)

Mantener la dosis.

##### RAN 0.5 a 1

Interrumpir el tratamiento con tocilizumab

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

RAN < 0.5

Interrumpir el tratamiento con tocilizumab

- **Bajo recuento de plaquetas**

< 100 (celulas x 10<sup>3</sup>/ µl)

Interrumpir el tratamiento con tocilizumab. [1]

Ver punto 6.4 para precauciones de empleo en casos especiales.

#### 4.4 Farmacocinética.

Se determinó la farmacocinética de tocilizumab usando un análisis de farmacocinética de poblaciones en una base de datos compuesta por 1.793 pacientes con artritis reumatoide tratados con una perfusión de una hora de 4 y 8 mg/kg de tocilizumab cada 4 semanas durante 24 semanas.

Los siguientes parámetros son válidos para una dosis de 8 mg/kg de tocilizumab administrados cada 4 semanas: Los valores medios previstos (□DE) en equilibrio fueron de área bajo la curva (AUC) =35.000 ±15.500 h· µg/ml, Concentración mínima (Cmin) = 0,574 µg/ml y Concentración máxima (Cmax) = 1838 ±6 µg/ml de tocilizumab. Los cocientes de acumulación para AUC y Cmax fueron pequeños, de 1,22 y 1,06, respectivamente. El cociente de acumulación fue mayor para la Cmin (2,35), lo que era esperado de acuerdo con la contribución de la aclaramiento no lineal a concentraciones menores. Se alcanzó el equilibrio después de la primera administración para la Cmax y después de 8 y 20 semanas para el AUC y la Cmin, respectivamente.

##### *Distribución*

En pacientes con artritis reumatoide, el volumen central de distribución fue de 3,5 L, el volumen periférico de distribución fue de 2,9 L, lo que da un volumen de distribución en el equilibrio de 6,4 L.

##### *Eliminación*

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

La semivida (t1/2) de tocilizumab fue dependiente de la concentración. En equilibrio, después de una dosis de 8 mg/kg cada 4 semanas, la t1/2 eficaz se redujo con concentraciones descendentes dentro de un intervalo posológico de 14 días a 8 días.

##### *Linealidad*

Los parámetros farmacocinéticos de tocilizumab no cambiaron con el tiempo. Se observó un aumento mayor que el proporcional a la dosis en el área bajo la curva (AUC) y la concentración mínima (Cmin) con las dosis de 4 y 8 mg/kg, cada 4 semanas. La concentración máxima (Cmax) aumentó de forma proporcional a la dosis. En equilibrio, el AUC y la Cmin pronosticados fueron 2,7 y 6,5 veces mayores con 8 mg/kg que con 4 mg/kg, respectivamente.[1]

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

Los comparadores de tocilizumab son: Infliximab, adalimumab, etanercept, anakinra, rituximab y abatacept.

Características comparadas con otros medicamentos similares			
Nombre	XXXX	XXXXX	XXXXX
Presentación			
Posología			
Características			

diferenciales			
---------------	--	--	--

[Pulse aquí para instrucciones](#)

## 5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

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

Para la obtención de los ensayos clínicos pivotaes se dispone del informe EPAR de la EMEA [3]. El desarrollo clínico de tocilizumab incluye 5 ensayos clínicos pivotaes y dos estudios de extensión a largo plazo (abiertos) con objeto de evaluar la seguridad a largo plazo, los cuales todavía no han finalizado.

Con fecha 10 de abril de 2009 se realizó una búsqueda de ensayos clínicos aleatorizados en la base de datos Medline a través de PUBMED (*término de búsqueda: 'Tocilizumab', Limits: Randomized controlled trial*), recuperando 7 ensayos clínicos aleatorizados [4-10] que se corresponden a:

- tres ensayos clínicos pivotaes en pacientes con artritis reumatoide [4-6],
- un estudio que evalúa el beneficio clínico y radiológico de tocilizumab en AR [10]
- un estudio en artritis idiopática juvenil [7],
- un estudio de búsqueda de dosis (fase II) en pacientes europeos con AR y respuesta incompleta a MTX [8],
- un estudio que evalúa tocilizumab en pacientes con enfermedad de Castleman [9].

A continuación se resumen los 6 ensayos clínicos que se han evaluado

Estudio	Diseño	Criterios inclusión	Tratamiento estudiado	Sujetos por brazo	Duración	Variable primaria
Estudio WA17822 OPTION [3][4]	M, DC, R, C	AR moderada a severa con respuesta inadecuada a MTX.	Placebo + MTX TCZ 4 mg/kg + MTX TCZ 8 mg/kg + MTX	204 214 205	24 semanas	Tasa de respuesta ACR20
Estudio WA17823 LITHE[3]	M, DC, R, C	AR moderada a severa con respuesta inadecuada a MTX.	Placebo + MTX TCZ 4 mg/kg + MTX TCZ 8 mg/kg + MTX	394 401 401	2 años (en curso)	Tasa de respuesta ACR20 Cambio en la escala Sharp modificada
Estudio WA17824 AMBITION[3]	DC, R, C	AR activa en pacientes naive a MTX o que previamente han interrumpido tratamiento con MTX	MTX 7,5 – 20 mg/semana TCZ 8 mg/kg cada 4 semanas.	284 288	24 semanas	Tasa de respuesta ACR20
Estudio WA18062 RADIATE[3][5]	DC, R, C	AR moderada a severa en pacientes con respuesta inadecuada anti-TNF	Placebo+MTX TZC 4 mg/kg + MTX TZC 8 mg/kg + MTX	160 164 174	24 semanas	Tasa de respuesta ACR20
Estudio WA18063 TOWARD [3] [6]	DC, R, C	AR moderada a severa en pacientes	Placebo+FAME TCZ 8 mg/kg +	415 805	24 semanas	Tasa de respuesta ACR20

		respuesta inadecuada a fármacos modificadores de la enfermedad	FAME			
Estudio Samurai [10]	DC, R, M	AR en pacientes con enfermedad activa y en tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad	Placebo+FAME TCZ 8 mg/kg	145 157	52 semanas	Puntuación en la escala Sharp
AR: Artritis reumatoide. M: multicentrico. DC: doble ciego. R: randomizado. C: controlado. MTX: Metotrexato. TCZ: tocilizumab. ACR: American College of Rheumatology.						

### **Escalas de valoración clínica en AR:**

Los objetivos de los fármacos modificadores de la enfermedad en la AR deben ser no sólo mejorar los signos y síntomas de esta enfermedad sino prevenir el daño estructural en la articulación y el deterioro funcional. Las escalas de valoración clínica más utilizadas tanto en el desarrollo de los ensayos clínicos de los nuevos fármacos modificadores de la enfermedad, como en la práctica clínica son la Arthritis Response Criteria (ACR), desarrollada por la American College of Rheumatology, y la Disease Activity Score (DAS) desarrollada por la European League Against Rheumatism (EULAR).[11] [12]

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

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

y la reducción en al menos 3 de las siguientes:

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

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

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

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

El DAS y su modificación, DAS28, son los índices en que se basan los criterios de mejoría de la EULAR y que clasifican la mejoría en “ausente”, “moderada” y “buena”. Para la clasificación

en una de estas categorías no sólo hace falta una mejoría sustancial del DAS, que se define como una mejoría igual o mayor a 1,2 puntos, sino que también es importante el grado de actividad en el que queda el paciente después del tratamiento (alto, moderado o bajo). Con un DAS28<3,2, se considera que actividad de la enfermedad es baja. Se considera enfermedad en remisión un DAS28<2,6. En el ANEXO se recoge el cuadro en el que se clasifica la respuesta en función de la respuesta al tratamiento y la funcionalidad tras la finalización del mismo [11, 12].

Por otra parte la evaluación radiográfica del daño estructural actualmente es considerada como el estándar de oro en los estudios de eficacia en AR y es ampliamente utilizada en ensayos clínicos como una medida de desenlace primario. Varios métodos de evaluación radiográfica se han desarrollado para estimar la magnitud del daño anatómico; entre los más utilizados en ensayos clínicos controlados se encuentran los métodos de Sharp, Larsen y sus modificaciones. [13]

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.[13]

## 5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

**Tabla 1. Estudio WA17822 (estudio OPTION )**[3][4]

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

La variable principal de eficacia fue el porcentaje de pacientes que cumplieron respuesta ACR20 a las 24 semanas.

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

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

Tipo de análisis: Intención de tratar.

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

### Resultados

Variable principal evaluada en el estudio	Placebo+ MTX (n=204)	TCZ+ MTX 4 mg/kg (n=213)	TCZ+ MTX 8 mg/kg (n=205)	RAR (IC95%)	NNT (IC95%)	p
% pacientes que alcanzan respuesta ACR20 a la semana 24.	26,5 %	47,9 %	58,5 %	4 mg/kg 21,4 % (12,4 – 30,5)	4 mg/kg 5 (4 – 9)	<0,0001*
				8 mg/kg 32,1 %	8 mg/kg	

				(23,0 – 41,1)	4 (3 – 5)	
<b>% pacientes que alcanzan respuesta ACR50 a la semana 24.</b>	11%	31%	44%	<b>4 mg/kg</b> 20,7% (13,1 - 28,2) <b>8 mg/kg</b> 33,1% (25,1 – 44,1)	<b>4 mg/kg</b> 5 (4 - 8) <b>8 mg/kg</b> 4 (3 – 4)	<0,0001*
<b>Porcentaje de pacientes que alcanzan respuesta ACR70 a la semana 24.</b>	2%	12,2%	22%	<b>4 mg/kg</b> 10,2% (5,5 – 15) <b>8 mg/kg</b> 20,0% (14,0 – 26,0)	<b>4 mg/kg</b> 10 (7 - 19) <b>8 mg/kg</b> 6 (4 – 8)	<0,0001*
<b>Porcentaje de pacientes con DAS28&lt;2,6</b>	1/121 (0,8%)	21/156 (13%)	47/171 (27%)	<b>4 mg/kg</b> 12,6% (7,0 – 18,2) <b>8 mg/kg</b> 26,7 (19,8-33,5)	<b>4 mg/kg</b> 8 (6 – 15) <b>8 mg/kg</b> 4 (3 – 6)	<0,0001*
<b>Buena respuesta EULAR</b>	3%	21%	38%	<b>4 mg/kg</b> 18,2 % (12,2 – 24,1) <b>8 mg/kg</b> 35,1% (28,1 – 42,1)	<b>4 mg/kg</b> 6 (5 -9) <b>8 mg/kg</b> 2 (3-4)	<0,0001*
<b>Respuesta Moderada EULAR</b>	32%	41%	41%	<b>4 mg/kg</b> 9% (0-18) <b>8 mg/kg</b> 9,6% (0-20)	<b>4 mg/kg</b> Ns <b>8 mg/kg</b> Ns	Ns
<b>No respuesta</b>	65%	38%	20%	<b>4 mg/kg</b> 27,2% (17,9–36,4) <b>8 mg/kg</b> 44,7% (36,1 – 53,3)	<b>4 mg/kg</b> 4 (3-6) <b>8 mg/kg</b> 3(2-3)	<0,0001*
Resultados estadísticamente muy significativos para la comparación de ambos grupos con respecto a placebo. Resultados robustos tanto para el análisis por intención de tratar como para el análisis por protocolo. NS: No significativo						

**Tabla 2. Estudio WA17823 (estudio LITHE) [3]**

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

Los 2 criterios de respuesta principales fueron el porcentaje de pacientes que alcanzaron criterios de respuesta ACR20 en la semana 24 y la inhibición del daño articular estructural medido mediante la escala Sharp-Genant en la semana 52.

Tipo de análisis: Intención de tratar.

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

<b>Resultados</b>							
<b>Variable principal evaluada en el estudio</b>	<b>Placebo + MTX (n=393)</b>	<b>TCZ+ MTX 4 mg/kg (n=399)</b>	<b>TCZ+ MTX 8 mg/kg (n=398)</b>	<b>RAR (IC95%)</b>	<b>NNT (IC95%)</b>	<b>p</b>	
Porcentaje de pacientes que alcanzan respuesta ACR20 a la semana 24.	27 %	51,1 %	56 %	<b>4m/kg</b> 24,2 % (17,6 – 30,7) <b>8 mg/kg</b> 29,1 % (22,5 – 35,6)	<b>4m/kg</b> 4(3-6) <b>8m/kg</b> 3(3-4)	<0,0001 *	
Cambio medio en la puntuación de la escala Sharp-Genant (52 semanas)	1,13	0,34	0,29	-		<0,0001 *	

\*Resultados estadísticamente muy significativos para la comparación de ambos grupos con respecto a placebo. Resultados robustos tanto para el análisis por intención de tratar como para el análisis por protocolo.

<b>Tabla 3. Estudio WA17824 (estudio AMBITION) [3]</b>						
Estudio aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos en el que se comparó tocilizumab y MTX, ambos en monoterapia en pacientes con AR activa. Se incluyeron pacientes que no estuvieron en tratamiento con metotrexato durante los 6 meses previos, bien por ser naive al tratamiento con metotrexato o por haberlo discontinuado previamente aunque no por falta de eficacia o efectos adversos.						
El criterio de respuesta principal fue el porcentaje de pacientes con mejoría ACR20 en la semana 24.						
Tipo de análisis: Análisis de no inferioridad en la población por protocolo y análisis de superioridad en la población por intención de tratar.						
Pérdidas: En el análisis por intención de tratar se pierden 2 pacientes en el grupo tocilizumab 8 mg/kg.						
<b>Resultados</b>						
<b>Variable principal evaluada en el estudio</b>	<b>MTX 7,5 – 20 mg Semanales* (n=284)</b>	<b>TCZ 8 mg/kg* (N=286)</b>	<b>RA(IC95%) R</b>	<b>NNT(IC95%)</b>	<b>p</b>	
Porcentaje de pacientes que alcanzan respuesta ACR20 a la semana 24.	52,1 %	70,6 %	0,21 (0,13 – 0,29)**	5(3-8)	<0,0001*	
*En el informe EPAR no se indica el número de pacientes que se incluyeron para en análisis por protocolo. El número de pacientes indicado se refiere al análisis por intención de tratar.						
**El delta definido de no inferioridad fue una diferencia ajustada de -0,12, por lo que tocilizumab demostró no inferioridad. En un análisis posterior realizado sobre la población por análisis por intención de tratar se obtuvo una diferencia ajustada de 0,19 (IC 95% 0,11 – 0,27), por lo que tocilizumab demostró superioridad.						

<b>Tabla 4. Estudio WA18062 (estudio RADIATE) [3]</b>
<b>Emery P et al. Ann Rheum Dis, 2008) [5]</b>
Estudio aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos en el que se comparó tocilizumab combinado con MTX frente a MTX, en pacientes con respuesta inadecuada a fármacos anti-TNF. El criterio de respuesta principal fue el porcentaje de pacientes con respuesta ACR20, ACR50, ACR70 en la semana 24.
<b>Criterios de inclusión:</b> Pacientes adultos con AR moderada o severa y fallo en la respuesta o intolerancia a uno o más fármacos antagonistas TNF durante el año previo. Los pacientes debían tener AR activa durante 6 meses como mínimo, definida como un número de articulaciones



dolorosas de 6 ó más, inflamadas de 8 o superior, proteína C reactiva superior a 1 mg/dl, velocidad de sedimentación globular de 28 mm/h. Los pacientes suspenden el tratamiento con cualquier anti\_TNF o fármaco modificador de la enfermedad exceptuando MTX antes del inicio del tratamiento. Los pacientes debían ser tratados con MTX durante 12 semanas o más previamente al inicio del tratamiento.

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

Tipo de análisis: Análisis por intención de tratar.

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

### Resultados

Variable principal evaluada en el estudio	Placebo+ MTX (n=158)	TCZ+ MTX 4 mg/kg (n=161)	TCZ+ MTX 8 mg/kg (n=170)	RAR (IC95%)	NNT (IC95%)	p
Porcentaje de pacientes respondedores según criterio ACR20 a la semana 24.	10 %	30 %	50 %	<b>4mg/kg</b> 20% (11,2 – 28) <b>4mg/kg</b> 40% (31,0 - 48,7)	<b>4mg/kg</b> 5(3-10) <b>8mg/kg</b> 3(2-3)	P<0,01 *
Porcentaje de pacientes respondedores según criterio ACR50 a la semana 24.	4 %	17 %	29 %	<b>4 mg/kg</b> 13% (6,5 – 19,5) <b>8mg/kg</b> 25% (17,6 – 32,5)	<b>4mg/kg</b> 8(5-16) <b>8mg/kg</b> 4(3-6)	P<0,01 *
Porcentaje de pacientes respondedores según criterio ACR70 a la semana 24.	1%	5 %	12 %	<b>4mg/kg</b> 4% (0,8 – 7,9) <b>8mg/kg</b> 11% (6,1 – 16,1)	<b>4mg/kg</b> ns <b>8mg/kg</b> 10(7-17)	P=NS** P<0,05
DAS28 <2,6	1,6%	7,6%	30,1%	<b>4mg/kg</b> 5,6% (1,0 -10,1) <b>8mg/kg</b> 27,5% (20,3 – 34,7)	<b>4mg/kg</b> ns <b>8mg/kg</b> 4(3-5)	8 mg/kg** P<0,00 1 4 mg/kg** 0,053
Respuesta EULAR buena o moderada	16,5%	46,5%	67,7%	<b>4mg/kg</b> 30% (20,5 – 39,8) <b>8mg/kg</b> 51,2% (42,1 - 60,3)	<b>4mg/kg</b> 4(3-5) <b>8mg/kg</b> 2(2-3)	P<0,00 1

Tocilizumab a 8 mg/kg fue consistentemente mejor en los tres criterios ACR independientemente del número de fármacos anti-TNF previamente utilizados y del fármaco más recientemente utilizado.

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

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

**Tabla 5. Estudio WA18063 [2] (estudio TOWARD)  
[6] Genovese et al. Arthritis Rheum, 2008**

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

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

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

El criterio de respuesta principal fue el porcentaje de pacientes con mejoría en el 20% del score del American College of Rheumatology (ACR20) en la semana 24.

Tipo de análisis: Análisis por intención de tratar.

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

**Resultados**

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

**Tabla 6. Estudio Samurai [10]**

Estudio randomizado, doble ciego, paralelo en el que se comparó tocilizumab en monoterapia a 8 mg/kg con fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) durante 52 semanas. Se evaluaba la progresión radiológica de la enfermedad mediante radiografías de manos y pies valorada mediante la escala Sharp modificada en un centro de referencia.

**Criterios de inclusión:** Los pacientes elegibles debían tener más de 20 años de edad, una duración de la enfermedad entre 6 meses y 5 años, de acuerdo con la definición de la enfermedad de la ACR. Además debían tener 6 o más articulaciones inflamadas, 6 o más articulaciones doloridas, una velocidad de sedimentación globular de 30 mm/h y una PCR de 20 mg/L. Todos los candidatos debían tener una respuesta inadecuada a un FAME o un inmunosupresor. Anti-TNFs o leflunomida no se permitieron durante los 3 meses previos a la primera dosis de fármaco. Se permitió una dosis de 10 mg de prednisona o equivalente.

**Criterios de exclusión:** Tratamiento con intercambio de plasma o tratamiento quirúrgico en las 4 semanas previas al inicio del tratamiento, o cambio en la dosis de FAME. Recuento leucocitario de, como mínimo  $3,5 \times 10^9/L$ , recuento linfocitario de  $0,5 \times 10^9/L$ , recuento plaquetar de por lo menos  $100 \times 10^9/L$ . Aquellos pacientes con historia médica de reacción alérgica grave, enfermedad concomitante, infección activa recurrente que requirió medicación en las 4 semanas previas a la primera dosis. Se requirió un test de orina negativo para embarazo en las pacientes pre-manopáusicas.

Tipo de análisis: Análisis por intención de tratar.

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

**Resultados**

<b>Variable principal evaluada en el estudio</b>	<b>FAME (n=145)</b>	<b>TCZ 8 mg/kg (N=157)</b>	<b>RAR (IC95%)</b>	<b>NNT (IC95%)</b>	<b>p</b>
Porcentaje de pacientes sin progresión radiológica en la semana 52	39%	56%	17% (6,3 – 28,5)	6 (4 – 17)	<0,01
Cambio medio en la escala radiográfica. TTS (total modified Sharp score)	6,1	2,3	-	-	<0,01
Porcentaje de pacientes que responden según criterio ACR20*	34%	78%	44% (33,8 – 54,0)	3 (2 – 3)	<0,001
Porcentaje de pacientes que responden según criterio ACR50*	13%	64%	51% (41,3 – 59,9)	2 (3 – 17)	<0,001
Porcentaje de pacientes que responden según criterio ACR70*	6%	44%	38% (29,0 – 46,4)	3 (2 – 4)	<0,001

\*La evaluación clínica de la respuesta en la escala ACR no fue realizada por un reumatólogo ciego respecto a la asignación del tratamiento.

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

- Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:
- Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital:
- Relevancia clínica de los resultados:

En este apartado del informe se presentarán de forma resumida los aspectos críticos de mayor relevancia, de cada uno de los tres puntos: Validez interna, aplicabilidad y relevancia clínica.

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

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

[Pulse aquí para instrucciones](#)

### 5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

Para los medicamentos registrados desde hace años, las revisiones sistemáticas y metanálisis serán la base de la evaluación. En este caso se exponen en apartado 5.2.a.

[Pulse aquí para instrucciones](#)

### 5.4 Evaluación de fuentes secundarias

Describir las aportaciones de más interés en fuentes secundarias.

- Guías de Práctica clínica
- Evaluaciones previas por organismos independientes
  - A nivel nacional
  - Otros países
- Opiniones de expertos
- Otras fuentes.

[Pulse aquí para instrucciones](#)

## 6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

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

Las reacciones adversas enumeradas en la Tabla 7 se presentan según la clasificación por órganos y sistemas y frecuencias. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) o poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 7. Reacciones adversas observadas durante el tratamiento con tocilizaumab.[1]			
Reacción adversa	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias superiores	Celulitis, neumonía, herpes simple oral, herpes zoster	Diverticulitis
Trastornos digestivos		Ulceración oral, gastritis	estomatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción, prurito	urticaria
Trastornos neurológicos		Cefaleas, mareos	
Exploraciones complementarias		Elevación de las transaminasas hepáticas	Elevación de la bilirrubina total
Trastornos vasculares		Hipertensión	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Leucopenia, neutropenia	
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Hipercolesterolemia	Hipertrigliceridemia
Trastornos			Reacciones de

<b>generales en el lugar de la administración</b>			hipersensibilidad
<b>Trastornos oculares</b>		Conjuntivitis	

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

**Alteraciones gastrointestinales:** En el estudio WA17824 las reacciones adversas gastrointestinales fueron del 20% en el grupo de tocilizumab en monoterapia. Aunque no hubo diferencias con el grupo metotrexato en monoterapia, el porcentaje de reacciones adversas cuadruplicó el observado, 5%, en el estudio WA17823. [3]

**Reacciones infusionales:** Ocurrieron fundamentalmente en la primera y en la segunda administración. Fueron fundamentalmente hipertensión, rash y prurito. EL porcentaje de pacientes que presentaron reacciones infusionales en monoterapia fue del 6% y del 5% en combinación con otros fármacos. [3]

**Alteraciones neurológicas:** Las más comunes fueron el dolor de cabeza y la confusión. La incidencia de accidentes cerebrovasculares fue de 0,26 por 100 pacientes/año, similar a la publicada para los pacientes con AR (0,5/100 pacientes año). [3]

**Alteraciones oculares:** Fundamentalmente se debe a la mayor incidencia de conjuntivitis en pacientes en tratamiento con tocilizumab, 2,75/100 pacientes-año frente a 1,77/100 pacientes-año. [3]

**Neutropenia:** Se notificó en aproximadamente un 1,4% de pacientes tratados con tocilizumab. Descensos graves de neutrófilos ( $<0,5 \times 10^9/L$ ) fueron se observaron en total en 12 pacientes. Los descensos ocurrieron tras la primera dosis del fármaco y se mantuvieron durante todo el intervalo y se resolvieron tras la retirada del fármaco. No tuvieron asociación con el desarrollo de infecciones. [3]

**Alteraciones cardiovasculares:** La tasa de pacientes con infarto de miocardio en los ensayos clínicos fue similar a la observada en la literatura (0,35 por 100 pacientes año vs 0,4-0,7 por 100 pacientes año). En los ensayos clínicos se observó un incremento de los lípidos séricos. Este fenómeno se ha observado con otros fármacos anti-reumáticos y se asocian a la reducción de los reactantes mediadores de la inflamación. El efecto a largo plazo del incremento en los lípidos séricos no se conoce y están previstos estudios a largo plazo para valorar el riesgo cardiovascular. Los pacientes con AR tienen un riesgo más elevado de enfermedad cardiovascular como parte de las manifestaciones extra-articulares de la AR. [3]

## 6.2. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos.

Se desarrollará, solo en el caso de que los objetivos del ensayo (sea principal o secundario), incluyan algún aspecto de seguridad. Ejemplo riesgo hemorrágicos en caso de los antitrombóticos.

Mismo esquema de presentación que punto 5.2. Ver tabla modelo en instrucciones

[Pulse aquí para instrucciones](#)

## 6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.

- Evaluaciones previas por organismos independientes:
- Opiniones de expertos:
- Otras fuentes: Alertas de la AEM, Centros de Farmacovigilancia, FDA, EMEA...

-Otros posibles efectos adversos provenientes de comunicaciones de casos o estimables del efecto de clase:

[Pulse aquí para instrucciones](#)

#### 6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

##### Precauciones

Poblaciones especiales

*Insuficiencia renal:* No se ha realizado ningún estudio formal del efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de tocilizumab. La mayoría de los pacientes del análisis de farmacocinética de población tenían una función renal normal o insuficiencia renal leve. La insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina basado en Cockcroft-Gault  $< 80$  ml/min y  $\geq 50$  ml/min) no tuvo impacto sobre la farmacocinética de tocilizumab.

*Insuficiencia hepática:* No se ha realizado ningún estudio formal del efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de tocilizumab.[1]

##### Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Infecciones graves y activas [1]

##### Advertencias y precauciones especiales de empleo

*Infecciones*

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

*Tuberculosis*

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

*Reacciones de hipersensibilidad*

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

*Enfermedad hepática activa e insuficiencia hepática*

El tratamiento con tocilizumab, especialmente cuando se administra simultáneamente con MTX, puede estar asociado a elevaciones de las transaminasas hepáticas. Por tanto, debe tenerse precaución al valorar el tratamiento de pacientes con enfermedad hepática activa o insuficiencia hepática. No se recomienda el tratamiento en pacientes con ALT o AST  $> 5$  x LSN al inicio. Se deben vigilar los valores de ALT y AST entre 4 y 8 semanas los 6 primeros meses de tratamiento y a partir de entonces cada 12 semanas. [1]

##### Interacciones

Con metotrexato y AINES

La administración simultánea de una dosis única de 10 mg/kg de tocilizumab con 10-25 mg de metotrexato una vez por semana no tuvo efecto clínicamente significativo en la exposición al metotrexato. Los análisis farmacocinéticos de la población no revelaron ningún efecto en el aclaramiento de tocilizumab con MTX, anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) o corticosteroides.[1]

La expresión de las enzimas CYP450 hepáticas se suprime por las citocinas, como la IL-6, que estimulan la inflamación crónica. Así pues, la reducción en la expresión de CYP450 puede revertirse cuando se introduce un tratamiento potente inhibidor de las citocinas, como tocilizumab.

Los estudios *in vitro* con hepatocitos humanos cultivados demostraron que la IL-6 produjo una reducción de la expresión de enzimas CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4. Tocilizumab regulariza la expresión de estas enzimas

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

### Embarazo

No hay datos suficientes acerca del uso de tocilizumab en mujeres embarazadas. Un estudio en animales ha mostrado un aumento del riesgo de aborto espontáneo / muerte embriofetal a una dosis alta. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante y hasta 6 meses después del tratamiento.[1]

### Lactancia

Se desconoce si tocilizumab se excreta en la leche materna humana. La excreción de tocilizumab en leche no ha sido estudiada en animales. Debe tomarse una decisión acerca de continuar / suspender la lactancia o continuar / suspender el tratamiento con tocilizumab teniendo en cuenta el beneficio-riesgo.[1]

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

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

[Pulse aquí para instrucciones](#)

## 7. AREA ECONÓMICA

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

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s			
	medicamento		
	Medicamento A Presentación	Medicamento B Presentación	Medicamento C Presentación
Precio unitario (PVL+IVA) *			
Posología			
Coste día			
Coste tratamiento completo o tratamiento/año			
Costes asociados a **			
Coste global *** o coste global tratamiento/año			
Coste incremental (diferencial) **** respecto a la terapia de referencia			

\* Para informes de un hospital, valorar precio del medicamento según ofertas  
 \*\*Costes asociados: Son costes que podemos considerar además del coste del medicamento estudiado. Por ejemplo otros medicamentos adicionales requeridos, o costes asociados no farmacológicos. Se tendrán en cuenta cuando sean relevantes. Se pueden añadir más líneas en caso necesario  
 \*\*\*Suma del coste del tratamiento completo + costes asociados.  
 \*\*\*\*Diferencia de coste global respecto al fármaco evaluado

Coste incremental respecto a la terapia de referencia:

[Pulse aquí para instrucciones](#)

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

<b>Coste Eficacia Incremental (CEI)</b>						
<b>VARIABLES BINARIAS</b>						
Referencia	Tipo de resultado	VARIABLE evaluada	Medicamento con que se compara	NNT (IC 95%) *	Coste incremental (A-B)	CEI (IC95%)
Referencia x	Principal	xxxx	xxxx	N (Ninf-Nsup)	(A-B) Euros	(A-B) x N (A-B) x N inf (A-B) x N sup
	Subgrupo 1					
	Subgrupo 2					
Referencia y	Principal					
	Subgrupo 1					
	Subgrupo 2					

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

Interpretación: Según los datos de eficacia del ensayo xx y el coste del tratamiento, por cada paciente adicional que se cure, viva, (etc) el coste adicional estimado es de xx €, aunque también es compatible con un CEI de xx € y xx€.

Datos subgrupos de interés son los siguientes...

Para cálculo de CEI y variables continuas, ver instrucciones  
[Pulse aquí para instrucciones](#)

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

Se dispone de xx estudios farmacoeconómicos publicados de los cuales xx comparan el fármaco evaluado con placebo y xx con el fármaco xx. De estos xx son estudios de coste-utilidad (ref ...) y xx estudios de otro tipo, especificar (ref ...)  
Ver en anexos al final del informe resultados de estos estudios  
Revisión crítica y aplicabilidad de los estudios farmacoeconómicos publicados:

[Pulse aquí para instrucciones](#)

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

<b>Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales</b>				
Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente	NNT	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
A	B	C	A x B	A/C

Nota: Pueden añadirse más filas, para expresar los resultados por subgrupos de pacientes o si se restringen las condiciones de uso. En este caso serán diferentes el nº anual de pacientes, el NNT y por tanto el impacto económico anual y las unidades de eficacia anuales.

Interpretación. Se estima que durante un año serán tratados en nuestro hospital un total de xx pacientes con el nuevo fármaco. El coste anual adicional para el hospital será de xxxx euros.



El número estimado de pacientes que obtendrán beneficio durante el periodo de un año será de xx (definir la variable evaluada en el ensayo pivotal)

Coste anual adicional para el hospital:

Impacto estimado sobre el presupuesto de los servicios. Servicio de xxxx: Impacto global y sobre % del presupuesto: xxxx

Para cálculo de unidades de eficacia anuales y variables continuas, ver instrucciones

[Pulse aquí para instrucciones](#)

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

[Pulse aquí para instrucciones](#)

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

Solo cumplimentar en informes de referencia.

[Pulse aquí para instrucciones](#)

### **8.- AREA DE CONCLUSIONES.**

#### **8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.**

-Resumen de los aspectos más significativos: Eficacia. Seguridad. Coste

-Resumen de beneficio riesgo y coste efectividad:

- Evaluación de las principales mejoras en la relación beneficio riesgo respecto a las alternativas preexistentes para el conjunto de la población estudiada
- Evaluación de la relación beneficio riesgo para subgrupos de pacientes.
- Evaluación de la utilidad/necesidad en el hospital
- Evaluación de la relación coste/efectividad

[Pulse aquí para instrucciones](#)

-La propuesta de los autores del informe es que sea clasificado como: [Ver GUIA GINF](#)

[Pulse aquí para instrucciones](#)

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

Lugar en terapéutica

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

Condicionabilidad a un protocolo

Método de seguimiento de las condiciones de uso

[Pulse aquí para instrucciones](#)

#### **8.3 Indicaciones y servicios aprobados.**

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

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

[Pulse aquí para instrucciones](#)

## 9.- BIBLIOGRAFÍA.

1. Ficha Técnica RoActemra. Base de datos BOTplus del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. [www.portalfarma.com](http://www.portalfarma.com) Acceso abril de 2009.
- 2.- RoACTEMRA®, a Humanized Anti-Human IL-6 Receptor Monoclonal Antibody, Approved in EU for Rheumatoid Arthritis (21/01/2009). En: <http://www.chugai-pharm.co.jp/MEDIA/mediaRepository/7000020/090121eRoActemraEUApproval.pdf> (fecha de consulta: 26/04/2009).
3. European Public Assessment Report. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/RoActemra/RoActemra.htm>. Acceso el 10 de abril de 2009.
4. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, Alecock E, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2008; 371:987-97.
5. Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, van Vollenhoven R, Sanchez A, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1516-23.
6. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, Mysler EF, da Silva NA, Alecock E, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum* 2008;58:2968-80.
7. Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Aihara Y, Takei S, et al. T. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet* 2008;371:998-1006.
8. Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, Pavelka K, Bröll J, Balint G, et al. T; CHARISMA Study Group Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. CHARISMA Study Group. *Arthritis Rheum* 2006;54:2817-29.
9. Nishimoto N, Terao K, Mima T, Nakahara H, Takagi N, Takeuchi T. Mechanisms and pathologic significances in increase in serum interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor after administration of an anti-IL-6 receptor antibody, tocilizumab, in patients with rheumatoid arthritis and Castleman disease. *Blood* 2008;112:3959-64.
10. 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.
- 11.- The clinical effectiveness and cost-effectiveness of new drug treatments for rheumatoid arthritis: etanercept and infliximab. The National Institute for Clinical Excellence. [www.nice.org](http://www.nice.org). Acceso 28 de abril de 2009.
- 12.- Balsa A. ¿Cómo se evalúa una respuesta inadecuada en un paciente con artritis reumatoide en la práctica clínica? *Reumatol Clin* 2007;3:38-44.
- 13.- Vargas Guerrero A, Pineda Villaseñor C. Evaluación radiográfica del daño anatómico en la artritis reumatoide. *Revista colombiana de reumatología* 2006;13:214-27.

**EVALUACIÓN: Conclusiones finales**

**Nota:** [cumplimentar después de finalizar el informe de evaluación](#)

Fecha de evaluación por la CFyT: xx/xx/xx

Fecha de notificación: xx/ xx/xx

“Decisión adoptada por la CFyT” :

En caso de condiciones de uso o restricciones, indicar:

[Pulse aquí para instrucciones](#)

---

ANEXO: Criterios de respuesta clínica de la EULAR basados en la respuesta en la escala DAS y DAS28. [12]

DAS28	DAS	Disminución en el DAS		
		> 1,2	> 0,6 y < 1,2	< 0,6
< 3,2	< 2,4	Buena	Moderada	No mejoría
> 3,2 y < 5,1	> 2,4 y < 3,7			
> 5,1	> 3,7			

**ANEXO**  
**APARTADO 1 del informe modelo completo**

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

Texto provisional pendiente de revisión

Los autores/revisores de este informe, Luis Javier Hernández Pastor y xxxxx declaran:

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

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

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

Nombre, fecha y firma:

-Hacer constar en caso de no cumplir alguno de estos requisitos anteriores

-Hacer constar si se participa como investigador en un ensayo clínico cuyo promotor es el laboratorio cuyo medicamento que se evalúa.

**Instrucciones “Declaración de conflicto de intereses”:**

**-Se consideran contrato, becas y ayudas:**

**-De importe superior a 2.000 € anuales**

**-Vigentes en la actualidad y en el periodo de un año anterior a la fecha de la declaración.**

**-Contratos para actividades promocionales de los laboratorios como por ejemplo participación como ponente en mesas redondas, simposiums y presentaciones de nuevos medicamentos organizadas por las compañías farmacéuticas**

**-Cualquier tipo de beca o ayuda financiada por el laboratorio de forma directa.**

**-Cualquier otra relación que los autores consideren de interés declarar**

**-No se consideran para la declaración de conflicto de intereses**

**-Ayudas puntuales para asistencia a cursos y congresos**

**-Participación como ponente en actividades docentes y científicas organizadas por sociedades científicas**

**ANEXO**

**APARTADO 5.2.b del informe modelo base**

**Referencia del ensayo evaluado:**

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

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

a-2) Análisis de validez interna del ensayo de equivalencia

5.2.b Tabla 2 CUESTIONARIO SOBRE LA VALIDEZ DE UN ENSAYO DE EQUIVALENCIA O NO INFERIORIDAD		
	SI/NO	JUSTIFICAR
-¿Está claramente definido el objetivo como un estudio de no inferioridad o de equivalencia?		
-¿El comparador es adecuado?		
-¿Se ha establecido un margen de equivalencia?		
-¿El seguimiento ha sido completo?		
-¿Se analizan los resultados según análisis por ITT y también <i>per protocol</i> ?		
-¿El Intervalo de Confianza permite asegurar la equivalencia?		
-Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		

b) Análisis de Aplicabilidad

5.2.b Tabla 3 CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO		
	SI/NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?		
¿Son importantes clínicamente los resultados?		

<b>¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?</b>		
<b>¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?</b>		
<b>¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?</b>		
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		

[Pulse aquí para instrucciones](#)