

## INFORME A LA COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA (14/12/2009)

### TOCILIZUMAB

#### Datos del solicitante

Dr. xxx del Servicio de Reumatología solicitan la inclusión de Tocilizumab para el tratamiento de la artritis reumatoide activa moderada a grave en combinación con metotrexato en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a un tratamiento previo con uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) o con antagonistas de factor de necrosis tumoral (TNF). En caso de intolerancia o ineficacia de metotrexato puede ser administrado en monoterapia.

#### Datos del medicamento

**DCI:** TOCILIZUMAB

**Grupo terapéutico:** L04AC INHIBIDORES DE LA INTERLEUCINA

**Forma farmacéutica:** VIALES

**Composición cuantitativa:** 80 y 200 mg de tocilizumab

**Vía de administración:** INTRAVENOSA DIRECTA (BOLUS)

**Presentaciones comerciales:**

Código Nacional	Nombre comercial	Dosificación	Envase	Laboratorio	PVL (+4%IVA)
661935	ROACTEMRA® (20 MG/ML 4 ML)	20 mg/ml (80 mg)	1 vial	Roche Farma	145,18 €
661936	ROACTEMRA® (20 MG/ML 10 ML)	20 mg/ml (200 mg)	1 vial	Roche Farma	362,96 €

**Condiciones de conservación:** NEVERA Y PROTEGIDO DE LA LUZ

#### Farmacología

**Mecanismo de acción:**

- Inmunosupresor, anticuerpo monoclonal. Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humano Ig1 que se une a los receptores solubles y de membrana de la interleucina 6 (IL-6), una citocina proinflamatoria producida por células como los linfocitos T y B, los monocitos o los fibroblastos. Dicha IL-6 parece intervenir en procesos inflamatorios, osteoporosis y carcinomas. El tocilizumab dio lugar a reducciones de la proteína C reactiva (a partir de la segunda

semana de tratamiento), la velocidad de sedimentación globular y el amiloide A sérico.

**Farmacocinética:**

Vía intravenosa:

Absorción: La administración intravenosa mediante infusión de una dosis de 8 mg/kg cada 4 semanas dio lugar a una Cmax de 183±85,6 mcg/ml y una Cmin de 9,74±10,5 mcg/ml, con un AUC de 35,5±15,5 mg·h/ml. El estado estacionario de la Cmax se alcanzó tras la primera administración, mientras que hubo que esperar de 8-20 semanas para alcanzar el equilibrio de la Cmin y AUC.

- Distribución: Vd de 6,4 l.  
- Eliminación: Tocilizumab se elimina del organismo a través de una cinética bifásica, con una etapa lineal (Cl de 12,5 ml/h) y una no lineal dependiente de la Cp, y especialmente importante a concentraciones bajas, ya que es saturable. La farmacocinética del tocilizumab no parece verse afectada por la edad, sexo o raza del individuo. La insuficiencia renal leve (CLcr 50-80 ml/min) no pareció afectarla tampoco. No se ha estudiado la farmacocinética en insuficiencia hepática o en renal moderada a grave (CLcr < 50 ml/min).

#### **Indicaciones:**

- Artritis reumatoide: tratamiento junto con metotrexato de la artritis reumatoide activa moderada a grave en adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a otros tratamientos con uno o más fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) o con antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF). En caso de intolerancia a metotrexato o imposibilidad de llevar a cabo un tratamiento continuado con este fármaco, se empleará en monoterapia.

#### **Posología:**

Dosificación:

- Adultos, intravenosa: 8 mg/kg, pero no menos de 480 mg, cada 4 semanas. La dosis máxima estudiada ha sido de 1,2 g.

Esta dosis deberá ajustarse en función de los valores de transaminasas, el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) y las plaquetas.

\* *Ajuste de dosis en función de niveles de transaminasas:*

a) Entre 1-3 veces el LSN: Reajustar la posología de metotrexato, y si se mantuvieran altos los niveles de transaminasas, reducir tocilizumab a 4 mg/kg, hasta que se normalicen dichos niveles. A partir de entonces se continuará a dosis de 4 mg/kg u 8 mg/kg, según sea clínicamente apropiado.

b) Entre 3-5 veces el LSN: Interrumpir tocilizumab hasta que los valores descendan por debajo de 3 veces el LSN, y entonces reiniciar a 4 mg/kg u 8 mg/kg. Si los valores persisten elevados, suspender el tratamiento.

c) > 5 veces el LSN: Suspender el tratamiento.

\* *Ajuste de dosis en función del RAN:*

a) RAN > 1000/mcl: Mantener la dosis.

b) RAN entre 500-1000/mcl: Suspender el tocilizumab hasta que el RAN supere de nuevo 1000/mcl. A partir de entonces, se reiniciará a dosis de 4 mg/kg, incrementando a 8 mg/kg si fuera clínicamente necesario.

c) RAN < 500/mcl: Suspender el tratamiento.

\* *Ajuste de dosis en función del recuento de plaquetas:*

a) Entre 50.000-100.000/mcl: Suspender el tocilizumab hasta que el recuento plaquetario supere de nuevo 100.000/mcl. A partir de entonces, se reiniciará a dosis de 4 mg/kg, incrementando a 8 mg/kg si fuera clínicamente necesario.

b) < 50.000/mcl: Suspender el tratamiento.

- Niños y adolescentes menores de 18 años: No se ha evaluado la seguridad y eficacia.

*Normas para la correcta administración:*

El tocilizumab se diluirá hasta un volumen final de 100 ml con suero salino al 0,9% apirógeno, y se administrará mediante infusión intravenosa en un tiempo de una hora.

#### **Contraindicaciones:**

- Hipersensibilidad a tocilizumab o a cualquier otro componente del medicamento.

- Infecciones activas o graves, como tuberculosis. El tocilizumab no debe emplearse en estos pacientes hasta que se haya resuelto el proceso infeccioso, ya que debido a sus efectos inmunosupresores podría favorecer la multiplicación de microorganismos.

- Niveles de transaminasas > 5 veces el LSN.

### **Precauciones:**

- Hepatopatía, incluida insuficiencia hepática, hepatitis o cirrosis hepática. El tratamiento de tocilizumab y metotrexato podría dar lugar a incremento de los valores de transaminasas, normalmente de leves a moderados y reversibles, sin progresión a daño hepático.

Antes de iniciar el tratamiento deberán medirse los niveles basales de transaminasas. En pacientes con niveles > 1,5 veces el LSN se valorará la necesidad del tratamiento. No deberá iniciarse en aquellos con niveles > 5 veces el LSN (véase Contraindicaciones).

Durante los 6 primeros meses de tratamiento deberán medirse estos niveles cada 4-8 semanas, y posteriormente cada 12 semanas. Si se produjese un aumento, se procederá de la siguiente manera (véase Posología):

\* aumento de 1-3 veces el LSN: reducir la dosis a 4 mg/kg, hasta que se recuperen, y a continuación continuar a dosis de 4-8 mg/kg;  
\* aumento de 3-5 veces el LSN: suspender el tratamiento hasta que se reduzcan por debajo de 3 veces el LSN, y continuar con el régimen anterior;

\* aumento por encima de 5 veces el LSN: suspender el tratamiento y no reiniciar.

- Discrasias sanguíneas. El tratamiento tocilizumab/metotrexato se ha asociado a neutropenia y trombocitopenia. Se realizarán recuentos hematológicos cada 4-8 semanas. Si los niveles de neutrófilos estuvieran entre 500-1000/mcl o los de plaquetas entre 50.000-100.000/mcl, se suspenderá el tratamiento hasta que se recuperen, continuando a continuación a dosis de 4 mg/kg y aumentando a 8 mg/kg si fuera necesario. Si la neutropenia o trombocitopenia fuera aún más pronunciada, no se reiniciará el tratamiento.

- Dislipemia. Se ha observado la aparición de hipercolesterolemia (colesterol total, LDL y HDL) e hipertrigliceridemia, si bien el riesgo aterogénico no se vio modificado. Se medirán los niveles lipídicos plasmáticos cada 4-8 semanas, instaurando un tratamiento en caso de ser necesario.

- Infección. Tocilizumab ejerce unos efectos inmunosupresores, por lo que puede favorecer la aparición de infecciones graves. Se aconseja vigilar al paciente, especialmente a aquellos con historial de infecciones crónicas o con patologías que pudieran favorecer dichas infecciones (diabetes, diverticulitis) ya que pueden reducirse los síntomas de la inflamación aguda e infección, como los niveles de proteína C reactiva o los neutrófilos. En caso de infección activa grave o no controlada, se esperará a que se resuelva antes de iniciar el tratamiento. Por el mismo motivo no se administrarán vacunas vivas atenuadas durante el tratamiento.

- Diverticulitis. Se han comunicado casos raros de perforación intestinal, por lo que se recomienda usar con cuidado en pacientes con diverticulitis o úlcera intestinal. Si apareciesen síntomas como dolor abdominal, hemorragia digestiva y/o alteraciones del tránsito intestinal asociadas a fiebre, se recomienda evaluar al paciente por si pudieran producirse diverticulitis complicadas y perforaciones gastrointestinales.

-Neoplasia. Otros inmunosupresores se han asociado con mayor riesgo de carcinoma maligno. Se deberá evaluar la necesidad del tratamiento en pacientes con cáncer, y en caso de administración, evaluar la progresión del tumor.

### **ADVERTENCIAS SOBRE EXCIPIENTES:**

- Este medicamento contiene sales de sodio. Para conocer el contenido exacto en sodio, se recomienda revisar la composición. Las formas farmacéuticas orales y parenterales con cantidades de sodio superiores a 1 mmol (23 mg)/dosis máxima diaria deberán usarse con

precaución en pacientes con insuficiencia renal o con dietas pobres en sodio.

### **Advertencias/Consejos:**

#### CONSEJOS AL PACIENTE:

- Se debe avisar al médico y/o farmacéutico si apareciesen síntomas de infección, dolor abdominal de causa desconocida, aparición de sangre u oscurecimiento de las heces, así como alteraciones del tránsito intestinal acompañadas de fiebre.

- Se aconseja que las mujeres en edad fértil utilicen anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y en los seis meses posteriores.

#### CONSIDERACIONES ESPECIALES:

- Los pacientes que inicien un tratamiento con tocilizumab deberán recibir la Tarjeta de Alerta de Paciente.

- Debe diluirse el concentrado hasta un volumen final de 100 ml con suero salino al 0,9%.

- Se administrará por infusión intravenosa durante una hora.- Durante el tratamiento se evaluarán periódicamente los niveles de transaminasas hepáticas, lípidos plasmáticos y el recuento de neutrófilos y plaquetas.

- Los síntomas de infecciones agudas pueden verse disminuidos.

- Ante el riesgo de perforación gastrointestinal, deberá evaluarse a aquellos pacientes con síntomas de diverticulitis complicada (dolor abdominal, hemorragia digestiva o discinesias intestinales con fiebre).

### **Interacciones:**

- Sustratos del citocromo P450. La IL-6 inhibe el efecto de ciertos isoenzimas del citocromo P450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4), por lo que fármacos inhibidores de dicha citoquina, como el tocilizumab, podrían normalizar los efectos del citocromo. Se deberá vigilar la respuesta de fármacos que sean sustratos de estas enzimas, ya que podría necesitarse un aumento de la dosis. Debido a la larga semivida

---

CIM. Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario de Albacete.

del tocilizumab, los efectos sobre los enzimas hepáticos podrían durar bastante tiempo tras su administración.

- Vacunas vivas atenuadas. Debido a los efectos inmunosupresores del tocilizumab podría producirse una infección por el microorganismo presente en la vacuna. Se recomienda no emplear estas vacunas durante un tratamiento inmunosupresor.

No se han observado interacciones farmacológicas con metotrexato, AINE o corticoides.

#### ANALISIS CLINICOS

- Bilirrubina. Aumentos poco frecuentes (0,1-1,0%).

- Colesterol. Aumentos frecuentes (1-10%) del colesterol total, LDL y HDL, sin aumentar el riesgo aterogénico.

- Neutrófilos. Disminuciones frecuentes (1-10%) a cifras de 500-1000/mcl e incluso inferiores.

- Plaquetas. Disminuciones frecuentes (1-10%) a cifras de 50.000-100.000/mcl e incluso inferiores.

- Transaminasas. Incrementos frecuentes (1-10%) de ALT y AST, normalmente de naturaleza leve a moderada, que solieron ser reversibles y no progresar a daño hepático importante.

- Triglicéridos. Aumentos poco frecuentes (0,1-1,0%), que solían responder a tratamientos hipolipemiantes.

#### EMBARAZO

La administración de tocilizumab en macacos no dio lugar a efectos teratógenos, embriotóxicos o fetotóxicos, si bien la administración de dosis elevadas (50 mg/kg/24 h; más de 100 veces la exposición en humanos) aumentó ligeramente la incidencia de aborto y mortalidad fetal. No se dispone de estudios adecuados y bien controlados en humanos. Las mujeres en edad fértil deberán emplear anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y en los 6 meses posteriores. Su administración sólo se acepta si no existen alternativas terapéuticas más seguras,

y los beneficios superan los posibles riesgos. En ensayos con animales (macacos) no se ha comprobado daño sobre la capacidad reproductiva.

#### LACTANCIA

Se desconoce si se excreta con la leche, y las consecuencias que podría tener para el lactante. Se recomienda suspender la lactancia o evitar su administración.

#### NIÑOS

No se ha evaluado la seguridad y eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años, por lo que se recomienda evitar su utilización.

#### ANCIANOS

No se han descrito problemas específicos en ancianos.

#### **Reacciones adversas:**

Los datos de seguridad de tocilizumab se han obtenido en ensayos clínicos con unos 2.700 pacientes que recibieron tocilizumab solo o asociado a metotrexato. Las reacciones adversas más comunes fueron infecciones superiores del aparato respiratorio, con rinitis y faringitis, cefaleas, hipertensión arterial y aumento de transaminasas.

- Digestivas: Frecuentes (1-10%) gastritis, aftas orales; poco frecuentes (0,1-1,0%) estomatitis.
- Hepáticas: Frecuentes (1-10%) incremento de los valores de transaminasas > 3 veces el LSN en el 6,5% de los pacientes y > 5 veces el LSN en el 1,4%; poco frecuentes (0,1-1,0%) hiperbilirrubinemia.
- Cardiovasculares: Frecuentes (1-10%) hipertensión arterial.
- Neurológicas/psicológicas: Frecuentes (1-10%) cefalea, mareo.
- Dermatológicas: Frecuentes (1-10%) erupciones exantemáticas, prurito; poco frecuentes (0,1-1,0%) urticaria.
- Alérgicas: Frecuentes (1-10%) producción de anticuerpos anti-tocilizumab (1,6%); poco frecuentes (0,1-1,0%) reacciones de

CIM. Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario de Albacete.

hipersensibilidad, con aparición por lo común entre la 2ª y 5ª perfusión, que motivaron la suspensión en el 0,3% de los pacientes, anafilaxia (0,2%), especialmente con dosis de 4 mg/kg.

- Oftalmológicas: Frecuentes (1-10%) conjuntivitis.
- Hematológicas: Frecuentes (1-10%) leucopenia, neutropenia al cabo de unas 8 semanas de tratamiento, con RAN entre 500-1000/mcl en el 3,4% de los pacientes y por debajo de 500/mcl en el 0,3%, si bien no se apreció una asociación significativa con mayor incidencia de infecciones, trombopenia (1,7%) sin mayor incidencia de hemorragia.
- Metabólicas: Frecuentes (1-10%) hipercolesterolemia; poco frecuentes (0,1-1,0%) hipertrigliceridemia.
- Infecciosas: Muy frecuentes (>10%) resfriado común con rinitis y faringitis; infecciosas; frecuentes (1-10%) celulitis, neumonía, herpes labial y herpes zoster; poco frecuentes (0,1-1,0%) diverticulitis, que en raros casos presentó complicaciones como peritonitis generalizada purulenta, perforación gástrica o perforación intestinal, fístula o absceso. Si bien se han producido infecciones graves, rara vez fueron mortales. Existen comunicaciones de infecciones oportunistas.

#### SOBREDOSIS

Síntomas: Existe una experiencia muy limitada en sobredosis con tocilizumab, si bien la administración accidental a un paciente con mieloma de 40 mg/kg no ocasionó síntomas. La administración en voluntarios durante los ensayos clínicos de dosis de 28 mg/kg sólo dio lugar a una neutropenia.

Tratamiento: Sintomático.

#### INCOMPATIBILIDADES

No se han realizado estudios de compatibilidad, por lo que se aconseja no mezclar el tocilizumab con otro medicamento o solución, excepto suero salino al 0,9%.

## PERIODO DE VALIDEZ

Antes de la dilución: 30 meses.  
Después de la dilución: si bien la solución diluida con suero salino al 0,9% ha demostrado su estabilidad física y química durante 24 h a 30 °C, desde el punto de vista microbiológico deberá emplearse inmediatamente después de su preparación, y no debería superarse nunca las 24 h, conservándose la solución a 2-8 °C, a no ser que se haya diluido en condiciones asépticas.

## PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACION

Los viales deberán conservarse refrigerados (2-8 °C), evitando su congelación.  
La solución reconstituida deberá igualmente mantenerse a 2-8 °C, si bien es estable física y químicamente a 30 °C.  
Los viales son para un uso único. El remanente debe desecharse.

### Evaluación de la eficacia

Los objetivos de los FAME en la artritis reumatoide 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, así 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). 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 Score), 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.

La evaluación radiográfica del daño estructural también es ampliamente utilizada en ensayos clínicos. Se han desarrollado varios métodos de evaluación radiográfica para estimar la magnitud del daño anatómico; entre los más utilizados en ensayos clínicos controlados se encuentran los métodos de Sharp, Larsen y sus modificaciones.

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

Para la obtención de los ensayos clínicos pivotaes se dispone del informe EPAR de la EMEA. Se describen 5 ensayos clínicos pivotaes randomizados en fase III: 4 estudios pivotaes en fase III de 24 semanas de duración (OPTION, TOWARD, RADIATE y LITHE) y el análisis a las 24 semanas de un estudio en fase III de 2 años de duración diseñado para evaluar la función física y el daño articular (AMBITION). Todos los estudios fueron doble ciego, aleatorizados y controlados.

En los estudios OPTION, LITHE y TOWARD se estudia la eficacia y seguridad de tocilizumab en pacientes con respuesta inadecuada a FAME. En RADIATE, en pacientes con respuesta inadecuada a antiTNF y en AMBITION en pacientes sin tratamiento previo.

En la tabla 1 se muestran los resultados de los 5 estudios pivotaes. La variable principal de eficacia fue ACR20 y las secundarias ACR50, ACR70, DAS28. Junto a los valores de ACR para CIM. Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario de Albacete.

cada brazo de los estudios se indica la reducción absoluta de riesgo (RAR) de tocilizumab con respecto al grupo control (entre paréntesis la dosis de tocilizumab).

En todos los estudios, los datos de eficacia se refieren a la población por intención de tratar, que estaba formada por todos los pacientes aleatorizados que habían recibido al menos 1 dosis de tocilizumab.

En todos los ensayos clínicos los pacientes tratados con tocilizumab tuvieron tasa de respuesta ACR significativamente mejores que los comparadores; en el ACR20 del 30-40%, en el ACR50 del 20-30% y en el ACR70 10-20%.

Se observaron mejoras estadísticamente significativas en los niveles de hemoglobina con tocilizumab en comparación con los FAMEs ( $p < 0,0001$ ) en la semana 24. Los niveles medios de hemoglobina aumentaron la semana 2 y permanecieron dentro del intervalo normal hasta la semana 24.

No se han encontrado estudios que comparen directamente tocilizumab con otras terapias biológicas disponibles.

Tabla 1. Estudios pivotaes fase III de tocilizumab y variables de eficacia.

Estudio	Diseño	Criterios inclusión	Tratamiento estudiado	Sujetos por brazo	Duración	ACR20	ACR50	ACR70	DAS28<2,6
Estudio WA17822 <b>OPTION</b>	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	50 (26%) 102 (48%) 120 (59%)  <i>RAR(4):21%</i> <i>RAR(8) 32%</i>	22 (11%) 67 (31%) 90 (44%)  <i>RAR(4):21%</i> <i>RAR(8) 33%</i>	4 (2%) 26 (12%) 45 (22%)  <i>RAR(4):10%</i> <i>RAR(8) 20%</i>	1/121 (0,8%) 21/156 (13%) 47/171 (27%)
Estudio WA17823 <b>LITHE</b>	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) resultados en semana 52	97 (25%) 186 (47%) 222 (56%)  <i>RAR(8):31%</i>	39 (10%) 116 (29%) 145 (36%)  <i>RAR(8):25%</i>	15 (4%) 65 (16%) 80 (20%)  <i>RAR(8):16%</i>	1,1 (3,0) (*) 0,3 (1,5) (*) 0,3 (1,3) (*)
Estudio WA17824 <b>AMBITION</b>	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/4 semanas.	284 288	24 semanas	52,5% 69,9%  <i>RAR: 17,8%</i>	33,5% 44,1%  <i>RAR: 10,6%</i>	15,1% 28,0%  <i>RAR: 12,8%</i>	12,1% 33,6%  <i>RAR:21,6%</i>
Estudio WA18062 <b>RADIATE</b>	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	10% 30% 50%  <i>RAR:40%</i>	4% 17% 29%  <i>RAR:25%</i>	1% 5% 12%  <i>RAR:11%</i>	2% 8% 30%  <i>RAR:28%</i>
Estudio WA18063 <b>TOWARD</b>	DC, R, C	AR moderada a severa en pacientes respuesta inadecuada a fármacos modificadores de la enfermedad	Placebo+FAME TCZ 8 mg/kg + FAME	415 805	24 semanas	101 (25%) 488 (61%)  <i>RAR:36%</i>	9% 38%  <i>RAR:29%</i>	3% 21%  <i>RAR:18%</i>	3% 30%  <i>RAR:27%</i>

AR: Artritis reumatoide. M: multicentrico. DC: doble ciego. R: randomizado. C: controlado. MTX: Metotrexato. TCZ: tocilizumab. ACR: American College of Rheumatology.  
(\*)Cambio en la escala Sharp modificada (en lugar de DAS28)

Tocilizumab fue bien tolerado durante los estudios y presenta un perfil de seguridad similar a otros FAME. Los efectos adversos descritos con mayor frecuencia en los ensayos pivotaes se presentan en la siguiente tabla (tabla 2).

La reacción adversa más frecuente fue la infección de las vías respiratorias superiores al tratarse de un anticuerpo monoclonal. Entre los efectos adversos frecuentes cabe destacar los aumentos de transaminasas y cambios en el perfil lipídico. En los pacientes tratados con tocilizumab se han observado aumentos de parámetros lipídicos incluido colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos.

Genovese et al. (ACR-ARHP Scientific Meeting 2008) estudiaron los efectos de tocilizumab sobre el perfil lipídico de los pacientes

con niveles altos de LDL al inicio de los ensayos pivotaes y los incrementos de LDL inducidos por tocilizumab fueron menos pronunciados en los pacientes tratados, desde el inicio de la terapia, concomitantemente con estatinas que en el resto de la población. Además, el comienzo del tratamiento con estatinas después de haber recibido tocilizumab fue efectivo en la reducción de los niveles de LDL por debajo de los valores iniciales.

En la mayoría de los pacientes no hubo aumento del índice aterogénico, y el aumento del colesterol total, respondió al tratamiento con agentes hipolipemiantes. De 4 a 8 semanas tras el inicio del tratamiento con tocilizumab, debe realizarse una evaluación de los parámetros lipídicos. Los pacientes con hiperlipidemias deberán recibir tratamiento para el mismo.

Tabla 2. Reacciones adversas observadas durante el tratamiento con tocilizumab.

<b>Reacción adversa</b>	<b>Muy frecuente (≥1/10)</b>	<b>Frecuente (≥1/100 a &lt;1/10)</b>	<b>Poco frecuente (≥1/1000 a &lt;1/100)</b>
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias superiores	Celulitis, neumonía, herpes simple oral, herpes zoster	Diverticulitis
Trastornos digestivos		Ulceración oral, gastritis	estomatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción, prurito	urticaria
Trastornos neurológicos		Cefaleas, mareos	
Exploraciones complementarias		Elevación de las transaminasas hepáticas	Elevación de la bilirrubina total
Trastornos vasculares		Hipertensión	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Leucopenia, neutropenia	
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Hipercolesterolemia	Hipertrigliceridemia
Trastornos generales en el lugar de la administración			Reacciones de hipersensibilidad
Trastornos oculares		Conjuntivitis	

## Evaluación económica

Para la evaluación económica hemos considerado:

- Únicamente el coste por adquisición de cada medicamento (PVL + 4% IVA).
- Un paciente de 70 kg de peso.
- Desecho del vial sobrante.
- Optimización de los viales utilizados (utilizando viales de diferente dosis).
- Coste anual además del mensual, ya que la pauta posológica difiere entre tratamientos.

En la tabla 3 se comparan las alternativas terapéuticas disponibles en nuestro complejo hospitalario para el tratamiento de la artritis

reumatoide, su posología y coste de tratamiento mensual y anual.

El coste anual de adquisición por paciente de tocilizumab es similar a sus alternativas por lo que no se esperaría un incremento considerable del coste anual en los pacientes con artritis reumatoide para el complejo hospitalario.

Además de los costes de adquisición sería recomendable valorar los de elaboración y administración, personales y materiales, ya que algunos se administran por vía intravenosa (incluso con distinta periodicidad) y otros por vía subcutánea por el propio paciente.

Tabla 3. Costes de adquisición de terapias biológicas indicadas en la artritis reumatoide.

Nombre	<b>Roactemra®</b>	<b>Remicade®</b>	<b>Humira®</b>	<b>Enbrel®</b>	<b>Mabthera®</b>	<b>Orencia®</b>
	<i>Tocilizumab</i>	<i>Infliximab</i>	<i>Adalimumab</i>	<i>Etanercept</i>	<i>Rituximab</i>	<i>Abatacept</i>
<b>Precio Unitario (PVL + 4% IVA)</b>	80 mg: 145,18€ 200 mg: 362,96€	100 mg: 556,06€	40 mg: 524,65€	25 mg: 123,13€ 50 mg: 246,28€	100 mg: 260,84 € 500 mg: 1296,88 €	250 mg: 348,21€
<b>Posología</b>	8 mg IV/4 sem	3 mg/kg sem 0,2,6 y luego 3 mg/kg/8 sem	40 mg sc/ 2 sem	25 mg/2veces semana o 50 mg/semana	1000 mg IV días 1 y 15	10 mg/kg sem. 0, 2, 4, luego 10 mg/kg/ 4 sem
<b>Coste tratam/mes</b>	1016,28€ /mes	3336,36€/mes (1º mes) 834,09€/mes (otros meses)	1049,3€/mes	985,12€/mes	5187,6€/mes	3133,89€/mes (1º mes) 1044,6€/mes (otros meses)
<b>Coste tratam/año</b>	13211,64€/año	15013,52€/año (1º año) 11677,26€/año (otros años)	13641€/año	12806,56€/año	5187,6€/año 10375,2€/año (1 o 2 ciclos)	15669,45€/año (1º año) 13580,2€/año (otros años)

## Conclusiones

Tocilizumab, ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la artritis reumatoide activa moderada a grave en combinación con metotrexato en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a un tratamiento previo

con uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) o con antagonistas de factor de necrosis tumoral (TNF). Sin embargo, no se dispone de ensayos clínicos en los que se compare directamente con otras terapias biológicas.

Presenta buena tolerancia y en general un perfil de seguridad similar a otros anticuerpos monoclonales (infecciones de vías respiratorias superiores). Tan sólo cabe destacar elevación de transaminasas y de colesterol y LDL. Sería recomendable la realización de estudios complementarios para establecer el riesgo aterogénico a largo plazo de los pacientes tratados con tocilizumab, al menos en los pacientes con alto riesgo cardiovascular.

Los costes de adquisición no difieren sustancialmente del resto de terapias biológicas. Sin embargo, su administración mensual por vía intravenosa durante una hora haría necesario

considerar costes de elaboración y administración además de los de adquisición.

Tocilizumab puede ser una buena alternativa en pacientes con artritis reumatoide que no han respondido al tratamiento previo o que son intolerantes al mismo.

## Bibliografía

1. Ficha técnica de Roactemra® (Tocilizumab).
2. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas (BOT Plus): descripción general del medicamento de Roactemra®.
3. Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR) de EMEA de Roactemra®. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/RoActemra/H-955-es1.pdf>
4. Mark C. Genovese, James D. McKay, Evgeny L. Nasonbov, Eduardo F. Mysler, Nilzio A. da Silva, Emma Alecock, Thasia Woodworth, and Juan J. Gómez-Reino. *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 & Rheumatism. Vol. 58, nº10, oct 2008, pp 2968-2980.
5. Informe Génesis Sociedad Andaluza de Farmacia Hospitalaria.
6. Maini R.N., Taylor P.C., Szechinski J., Pavelka K., Bröll J., Ballint G., Emery P., Raemen F., Petersen J., Smolen J., Thomson D., Kishimoto T., for the CHARISMA Group. *Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in european patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate.* Arthritis & Rheumatoid. Vol 54, nº 9. sept 2006, 2817-2829.