

ISSN 1668-2793



**IECS**

INSTITUTO DE EFECTIVIDAD  
CLINICA Y SANITARIA

---

DOCUMENTOS DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

**TOCILIZUMAB PARA EL  
TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS  
REUMATOIDEA**

**TOCILIZUMAB FOR THE TREATMENT OF  
RHEUMATOID ARTHRITIS**

Informe de Respuesta Rápida N°319

---

Ciudad de Buenos Aires / Argentina / [info@iecs.org.ar](mailto:info@iecs.org.ar) / [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar)

Noviembre de 2013

*El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) es una institución independiente, sin fines de lucro, formada por un grupo de profesionales provenientes de las ciencias médicas y de las ciencias sociales dedicados a la investigación, educación y cooperación técnica para las organizaciones y los sistemas de salud. Su propósito es mejorar la eficiencia, equidad, calidad y sustentabilidad de las políticas y servicios de salud.*

## **Autores**

Dra. Anastasia Secco  
Dra. Andrea Alcaraz  
Dr. Andrés Pichón-Riviere  
Dr. Federico Augustovski  
Dr. Sebastián García Martí  
Dr. Ariel Bardach  
Dr. Agustín Ciapponi  
Dr. Demián Glujovsky  
Dra. Analía López

**Financiamiento:** esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

**Conflicto de interés:** los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

**Informe de Respuesta Rápida:** este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos.

*Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado.*

*Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.*

### **Informe de Respuesta Rápida Nº 319**

#### ***Tocilizumab para el tratamiento de la Artritis Reumatoidea***

**Fecha de realización:** Noviembre de 2013  
ISSN 1668-2793

Copias de este informe pueden obtenerse del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar) / [info@iecs.org.ar](mailto:info@iecs.org.ar)

**IECS** – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser libremente utilizado solo para fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

**DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS  
SANITARIAS Y ECONOMÍA DE LA SALUD**

**Dirección**

Dr. Andrés Pichón-Riviere  
Dr. Federico Augustovski

**Coordinación**

Dr. Sebastián García Martí  
Dra. Andrea Alcaraz

**Investigadores**

Dr. Ariel Bardach  
Dra. Viviana Brito  
Dr. Agustín Ciapponi  
Lic. Daniel Comandé  
Dr. Demián Glujovsky  
Dr. Lucas Gonzalez  
Dra. Analía López  
Dra. Cecilia Mengarelli  
Dra. Virginia Meza  
Dr. Martín Oubiña  
Dr. Alejandro Regueiro  
Dra. Lucila Rey Ares  
Dra. Marina Romano  
Dra. Anastasia Secco  
Dra. Natalie Soto  
Lic. Daniela Moraes Morelli  
Lic. María Urtasun Lanza

**Para Citar este informe:**

Secco A, Alcaraz A, Pichón-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Bardach A, Ciapponi A, Glujovsky D, López A. ***Tocilizumab para el tratamiento de la Artritis Reumatoidea***. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 319, Buenos Aires, Argentina. Noviembre 2013. Disponible en [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar).

## RESUMEN

### Tocilizumab para el tratamiento de la Artritis Reumatoidea

#### Introducción

La artritis reumatoidea (AR) es una enfermedad crónica, más frecuente en mujeres, caracterizada por inflamación poliarticular y simétrica, con posible compromiso sistémico. La prevalencia en Argentina es de 2 por 1000 habitantes. Es causa de discapacidad laboral y aumento significativo de la mortalidad.

Para su tratamiento, se utilizan diferentes fármacos tradicionales denominados drogas modificadoras de la AR (DMAR), siendo el metotrexate el de primera elección.

En los casos de respuesta inadecuada o intolerancia a estos medicamentos, se recomienda el tratamiento con agentes biológicos, incluyendo a los inhibidores del TNF alfa (anti TNF), u otros agentes biológicos como el tocilizumab.

#### Tecnología

El tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, inhibidor del receptor de la interleuquina 6 (IL- 6). Fue aprobado por FDA, EMA y ANMAT para el tratamiento de la AR de moderada a severa con respuesta inadecuada o intolerancia a una o más DMAR convencionales o a anti TNF. Se administra en forma endovenosa en dosis de 8 mg/kg/mes.

#### Objetivo

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de tocilizumab en pacientes con AR.

#### Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas DARE, NHS EED, MEDLINE, en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y económicas (EE), guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de otros sistemas de salud.

#### Resultados

Se incluyeron en el reporte un meta-análisis directo y dos indirectos, un ECA, tres GPC, dos ETS y doce políticas de cobertura. Se describen los resultados principales.

#### Tocilizumab comparado con DMARs:

Un meta-análisis directo publicado en el 2013 (incluyó quince ECAs que comparaban tocilizumab con algún DMAR, incluyendo un total de más de 5.500 pacientes) demostró la eficacia de tocilizumab en pacientes vírgenes de DMAR, con falla previa a DMAR o a anti TNF, encontrándose una respuesta ACR (índice compuesto que evalúa la mejoría de la actividad de la enfermedad con respecto al nivel basal) 20, 50 y 70 a la semana 24, significativamente superior en los pacientes tratados con tocilizumab que en los grupos controles, así como una

diferencia significativa en la reducción de la progresión radiológica a favor del mismo. Tres de los estudios evaluaban la monoterapia (tocilizumab vs. DMAR) y en el resto, se comparó tocilizumab con una DMAR (usualmente metotrexate) versus DMAR sólo.

#### Tocilizumab comparado con otros agentes biológicos:

El único ECA publicado comparó monoterapia con tocilizumab versus adalimumab (325 pacientes) en sujetos en los que fuese inapropiado continuar tratamiento con metotrexate. Mostró una reducción significativamente superior del DAS 28 (índice compuesto para evaluar la respuesta clínica) en la rama de tocilizumab.

Un meta-análisis indirecto, del 2012 (más de 16.000 pacientes), analizó la eficacia de diferentes agentes biológicos combinados con DMAR en pacientes con falla a DMAR convencionales, no encontrando diferencias significativas en las respuestas ACR 20, 50 y 70 entre etanercept y tocilizumab. Otro meta análisis indirecto publicado en el mismo año (1.873 pacientes) encontró respuestas similares en ACR 20, 50 y 70 entre tocilizumab y otros agentes biológicos, en sujetos con falla a anti TNF.

Las GPC europeas y las argentinas de 2013, consideran adecuado el uso de terapias biológicas, entre las que se encuentra el tocilizumab como alternativa, en pacientes con falla o intolerancia a un tratamiento previo con DMARs o anti TNF. Las guías europeas también lo recomiendan como opción ante falla a agentes biológicos diferentes a anti TNF. Las GPC estadounidenses (2012) recomiendan la indicación de agentes anti TNF en los pacientes con respuesta inadecuada a DMARs; en los casos de falla a esta segunda línea de tratamiento se recomienda cambiar de terapia biológica, siendo una de las opciones el tocilizumab. Una ETS del Reino Unido, de 2012, que utiliza una evaluación económica, considera la indicación de tocilizumab como una alternativa más a otros agentes biológicos ante falla a DMARs, así como ante respuesta inadecuada a anti TNF y contraindicación a rituxumab. Una ETS estadounidense del mismo año afirma que no hay evidencia suficiente que avale la superioridad de un agente biológico sobre otro.

Respecto de las políticas de cobertura, ocho financiadores de Estados Unidos cubren tocilizumab sólo en casos de falla al tratamiento con agentes anti TNF, mientras que cuatro también lo contemplan en caso de falla a DMARs.

#### **Conclusiones**

Existe evidencia de alta calidad metodológica acerca de la eficacia del tratamiento con tocilizumab en pacientes con AR moderada a severa; sin embargo, no existe evidencia adecuada acerca de la eficacia comparativa con otros agentes biológicos.

Un único estudio comparativo mostró que en pacientes que no pueden recibir metotrexate, tocilizumab es clínica y estadísticamente más eficaz como monoterapia comparado con adalimumab monoterapia; sin embargo, no existen otros ECAs que hayan evaluado su

efectividad respecto a otros agentes biológicos y estudios basados en comparaciones indirectas sugieren que es similar a etanercept.

Algunas guías internacionales contemplan su uso como una alternativa más en caso de respuesta inadecuada a DMARs, otras guías sólo ante falla a anti TNF u otros agentes biológicos.

Ante esta situación la decisión de cobertura dependerá del costo relativo del tocilizumab respecto al resto de los tratamientos.

**ABSTRACT****Tocilizumab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis****Introduction**

Rheumatoid Arthritis (RA) is a chronic disease, very common in women, characterized by polyarticular and symmetrical inflammation with potential systemic involvement. Its prevalence in Argentina is 2 every 1,000 subjects; it is a cause of employment disability and of significant increase in mortality.

To treat this condition, several conventional drugs -called disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs)- are used, methotrexate being the first choice.

In case of inadequate response or intolerance to these drugs, the use of biological agents is recommended, including TNF-alpha inhibitors (anti-TNFs), or other biological agents such as tocilizumab.

**Technology**

Tocilizumab is a humanized monoclonal antibody, interleukin-6 (IL- 6) receptor inhibitor. It was approved by the FDA, EMA and ANMAT to treat moderate to severe RA with inadequate response or intolerance to one or more conventional DMARDs or anti-TNF. It is administered intravenously at 8 mg/kg/monthly doses.

**Purpose**

To assess the available evidence on the efficacy, safety and coverage related aspects regarding the use of tocilizumab in patients with RA.

**Methods**

A bibliographic search was carried out on the main literature databases: DARE, NHS EED, MEDLINE, on Internet general search engines, in health technology evaluation agencies and health sponsors. Priority was given to the inclusion of systematic reviews (SR); controlled, randomized clinical trials (RCTs); health technology assessments (HTA) and economic evaluations (EE); clinical practice guidelines (CPG) and coverage policies of other health systems.

**Results**

One direct and two indirect meta-analyses, one RCT, three CPGs, two HTAs and twelve coverage policies were included in the report. Their main results are described below.

Tocilizumab versus DMARDs

One meta-analysis published in 2013 (which included fifteen RCTs comparing tocilizumab with any DMARD, including a total of more than 5,500 patients) demonstrated tocilizumab efficacy in patients who were DMARD-naive, failed prior to DMARD or anti-TNF therapy showed an ACR (composed index evaluating the disease activity improvement compared to baseline) 20, 50 and 70 significantly higher response in tocilizumab treated patients than in control groups at Week 24, as well as a significant difference in radiologic

progression decrease favoring it. Three of the studies assessed monotherapy (tocilizumab vs. DMARD) and in the rest, tocilizumab with one DMARD (generally methotrexate) was compared versus a DMARD alone.

#### Tocilizumab versus other biological agents

The only RCT published compared tocilizumab monotherapy versus adalimumab (325 patients) in subjects whom methotrexate treatment continuation was inadequate. It showed a significantly high decrease in DAS 28 (composite index to assess clinical response) in the tocilizumab arm.

One 2012 indirect meta-analysis (including more than 16,000 patients), analyzed the efficacy of different biological agents combined with DMARDs in patients who failed standard DMARDs, and did not find significant differences in the responses of ACR 20, 50 and 70 responses between etanercept and tocilizumab. Another indirect meta-analysis published in the same year (1,873 patients) found similar ACR 20, 50 and 70 responses between tocilizumab and other biological agents, in subjects who failed an anti-TNF.

The European and Argentinean CPGs from 2013, consider the use of biological therapies adequate, including tocilizumab as an alternative, in patients who failed or were intolerant to a previous DMARD or anti-TNF therapy. The European guidelines also recommend it as an alternative in case of failed biological agents other than anti-TNF. The US GPCs (2012) recommend the indication of anti-TNF agents in patients with inadequate response to DMARDs; in case of failure to this second-line treatment changing to a biological therapy is recommended, being tocilizumab one of the choices. One UK HTA from 2012 that uses an economic evaluation, considers tocilizumab indication as an additional alternative to other biological agents in case of DMARD failure, as well as in the case of inadequate response to anti-TNF and rituxumab contraindication. One US HTA from the same year describes there is not enough evidence to support the superiority of one biological agent to the other.

As regards coverage policies, eight US health sponsors cover tocilizumab only in case of failure to anti-TNF therapy failure while four also cover it in case of DMARD failure.

#### **Conclusions**

There is high quality methodological evidence on the efficacy of tocilizumab therapy in patients with moderate to severe RA, however, there is not adequate evidence on its efficacy compared to other biological agents.

Only one comparative study showed that in patients who cannot receive methotrexate, tocilizumab is clinically and statistically more efficacious as monotherapy when compared with adalimumab monotherapy, however, there are no other RCTs assessing its efficacy versus other biological agents, and studies based on indirect comparisons suggest that it



is similar to etanercept.

Some international guidelines consider its use as another alternative in case of inadequate response to DMARDs, other guidelines only consider it in case of anti-TNF or biological agent failure.

In view of this, the decision regarding coverage will depend on the relative cost of tocilizumab versus the other therapies.

## RESUMO

### Tocilizumab para tratamento de Artrite Reumatóide

#### Introdução

A artrite reumatóide (AR) é uma doença crônica, mais frequente em mulheres, caracterizada por inflamação poliarticular e simétrica, com possível comprometimento sistêmico. A prevalência na Argentina é de 2 para cada 1.000 habitantes. É causa de deficiência laboral e aumento significativo da mortalidade.

Para seu tratamento, se utilizam diferentes fármacos tradicionais denominados drogas modificadoras da AR (DMAR), sendo o metotrexato a primeira eleição. Nos casos de resposta inadequada ou intolerância a esses medicamentos, recomenda-se o tratamento com agentes biológicos, incluindo os inibidores de TNF alfa (anti-TNF) ou outros agentes biológicos como o tocilizumab.

#### Tecnologia

O tocilizumab é um anticorpo monoclonal humanizado, inibidor do receptor da interleucina 6 (IL-6). Foi aprovado pela FDA, EMA e ANMAT para o tratamento da AR de moderada a severa com resposta inadequada ou intolerância a uma ou mais DMAR convencionais ou a anti-TNF. Administra-se em forma endovenosa em dose de 8 mg/Kg/mês.

#### Objetivo

Avaliar a evidência disponível sobre a eficácia, segurança e aspectos relacionados às políticas de cobertura do uso do tocilizumab em pacientes com AR.

#### Métodos

Realizou-se uma busca nas principais bases de dados bibliográficos DARE, NHS EED, em buscadores genéricos de Internet, agências de avaliação de tecnologias sanitárias e financiadores de saúde. Priorizou-se a inclusão de revisões sistemáticas (RS), ensaios clínicos controlados aleatorizados (ECAs), avaliações de tecnologias sanitárias (ATS) e econômicas (EE), guias de práticas clínicas (GPC) e políticas de cobertura de outros sistemas de saúde.

#### Resultados

Incluíram-se no reporte uma metanálise direta e duas indiretas, um ECA, três GPC, duas ATS e doze políticas de cobertura. Descrevem-se os principais resultados.

#### Tocilizumab comparado com DMARs:

Uma metanálise publicada em 2013 (incluiu quinze ECAs que comparavam tocilizumab com algum DMAR, incluindo um total de mais e 5.500 pacientes) demonstrou a eficácia do tocilizumab em pacientes virgens de DMAR, com falha prévia a DMAR ou a anti-TNF, encontrando uma resposta ACR (índice composto que avalia a melhora da atividade da doença com relação ao nível basal) 20, 50 e 70 na semana 24, significativamente superior nos pacientes tratados com tocilizumab que nos grupos controles, assim como uma diferença significativa na redução da progressão radiológica a favor do mesmo. Três dos estudos

avaliavam a monoterapia (tocilizumab vs DMAR) e os demais compararam tocilizumab com um DMAR (usualmente metotrexate) versus somente DMAR.

#### Tocilizumab comparado con otros agentes biológicos:

O único ECA comparou a monoterapia com tocilizumab versus adalimumab (325 pacientes) em sujeitos nos que fosse inapropriado continuar tratamento com metotrexate. Mostrou uma redução significativamente superior do DAS 28 (índice composto para avaliar a resposta clínica) no ramo do tocilizumab.

Uma metanálise indireta de 2012 (mais de 16.000 pacientes) analisou a eficácia de diferentes agentes biológicos combinados com DMAR em pacientes com falha a DMAR convencionais, não encontrando diferenças significativas nas respostas ACR 20, 50 e 70 entre etanercept e tocilizumab. Outra metanálise indireta publicada no mesmo ano (1.873 pacientes) encontrou respostas similares em ACR 20, 50 e 70 entre tocilizumab e outros agentes biológicos, em sujeitos com falha ao anti-TNF.

Os GPC europeus e argentinos de 2013 consideram adequado o uso de terapias biológicas, entre as quais se encontra o tocilizumab como alternativa em pacientes com falha ou intolerância a um tratamento prévio com DMARs ou anti-TNF. Os GPC europeias também o recomendam como opção ante a falha à agentes biológicos diferentes ao anti-TNF. As GPC estadunidenses (2012) recomendam a indicação de agentes anti-TNF nos pacientes com respostas inadequadas a DMARs; nos casos de falha a essa segunda linha de tratamento recomenda-se mudar a terapia biológica, sendo uma das opções o tocilizumab.

Uma ATS do Reino Unido, de 2012, que utiliza uma avaliação econômica, considera a indicação do tocilizumab como uma alternativa mais aos outros agentes biológicos ante a falha a DMARs, assim como ante a resposta inadequada a anti-TNF e contra-indicação a rituximab. Uma ATS estadunidense do mesmo ano afirma que não há evidência suficiente que abale a superioridade de um agente biológico sobre outro.

Em relação às políticas de cobertura, oito financiadores estadunidenses cobrem o tocilizumab somente em casos de falha ao tratamento com agentes anti-TNF, enquanto quatro também o contemplam em caso de falha aos DMARs.

#### **Conclusões**

Existe evidencia de alta qualidade metodológica sobre a eficácia do tratamento com tocilizumab em pacientes com AR moderada a severa, porém não existe evidência adequada sobre a eficácia comparativa com outros agentes biológicos.

Um único estudo comparativo mostrou que em pacientes que não podem receber metotrexate, tocilizumab é clínica e estatisticamente mais eficaz como monoterapia comparado à monoterapia com adalimumab, porém, não existem outros ECAs que hajam avaliado sua efetividade em relação a outros agentes biológicos e estudos baseados em comparações

indiretas sugerem que é similar ao etanercept.

Alguns guias internacionais contemplam seu uso como uma alternativa mais em caso de resposta inadequada a DMARs, outros guias somente ante a falha ao anti-TNF ou outros agentes biológicos. Frente a essa situação a decisão de cobertura dependerá do custo relativo do tocilizumab em relação aos demais tratamentos.

## 1. CONTEXTO CLÍNICO

La artritis reumatoidea (AR) es una enfermedad reumática crónica de etiología desconocida caracterizada por inflamación poliarticular y simétrica de pequeñas y grandes articulaciones, con posible compromiso sistémico.

Es más frecuente en las mujeres y afecta del 0,2 al 1% de la población caucásica.<sup>1,2</sup> Su prevalencia en Argentina fue evaluada en tres estudios. En uno de ellos, Spindler y col, encontraron una prevalencia de 1,97 por 1000 (IC95% 1,8-2) en el municipio de San Miguel de Tucumán, siendo de 0,6 para varones y de 3,2 para mujeres.<sup>3</sup> Datos similares fueron observados por Soriano y col. en el Hospital Italiano de Buenos Aires.<sup>4</sup> Más recientemente, Scublinsky y col. evaluaron la prevalencia de AR en la localidad de Luján, observando una prevalencia general de 0,94% (IC95% 0,86-1,02), siendo la frecuencia mayor en mujeres: 1,54% (IC95% 1,40-1,69) que en varones: 0,40 (IC95% 0,32-0,40).<sup>5</sup>

Con respecto al curso de la enfermedad, en la mayoría de los casos es progresivo llevando al daño articular irreversible, lo que tiene como consecuencia el deterioro funcional de los pacientes, la disminución de la calidad de vida y mortalidad prematura. Esto es especialmente importante, ya que las personas afectadas por AR se encuentran por lo general en la etapa más productiva de sus vidas<sup>1</sup>

En los últimos años, con el advenimiento de nuevas opciones de tratamiento y estrategias de seguimiento, se ha logrado mejorar el pronóstico de los pacientes que padecen esta enfermedad. Las pautas básicas de manejo incluyen:

- Evaluar al paciente e iniciar tratamiento con drogas específicas lo más tempranamente posible, ya que diferentes estudios han demostrado que esta estrategia mejora el pronóstico funcional y disminuye la progresión radiológica.

- Control estricto y regular de la enfermedad.

- Suprimir la inflamación tempranamente, utilizando todo el arsenal terapéutico disponible, ya sea en forma aislada o combinada.

- Identificar precozmente a aquellos pacientes que no responden a un tratamiento clásico y conservador y considerarlos como de "extrema gravedad".<sup>1,2</sup>

Con respecto al tratamiento farmacológico, se basa en la utilización de las llamadas drogas modificadoras de la AR (DMARs). Estos son los únicos agentes que en estudios controlados han mostrado capacidad para actuar contra las diferentes manifestaciones de la enfermedad. Existen dos grandes grupos de fármacos que reúnen estas características: las DMARs tradicionales y las denominadas terapias biológicas. Las primeras son un grupo de pequeñas moléculas de síntesis química, cuyo mecanismo de acción en ocasiones está mal definido o no

actúan contra una diana terapéutica específica implicada en el proceso patogénico de la respuesta inmunitaria. Mientras que las segundas, han sido diseñadas de manera que actúan específicamente contra una diana terapéutica considerada importante en el proceso patogénico de la enfermedad.

Inicialmente se utilizan las DMARs tradicionales, siendo el metotrexate el de primera elección; en caso de respuesta inadecuada o intolerancia a los mismos, está aprobada la indicación de tratamiento con agentes biológicos, siendo el tocilizumab una opción dentro de este grupo de fármacos<sup>1</sup>.

## **2. LA TECNOLOGÍA**

El tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, inhibidor del receptor de la interleuquina 6 (IL-6). La IL-6 es una citoquina pleotrópica que se sobre- expresa en el tejido sinovial de pacientes con AR y afecta la función de los neutrófilos, células T y B, monocitos y osteoclastos y es la mayor inductora de la respuesta de fase aguda hepática, ejerciendo efectos tanto locales como sistémicos<sup>6</sup>.

Fue aprobado por FDA, EMA y ANMAT para el tratamiento de la AR de moderada a severa con respuesta inadecuada o intolerancia a una o más DMARs convencionales o a antagonistas del TNF alfa. Se utiliza en combinación con metotrexate; sin embargo, puede administrarse como monoterapia, en caso de intolerancia o contraindicación a este último<sup>7,8,9</sup>

Se administra en forma endovenosa en dosis de 8 mg/ kg cada cuatro semanas durante una hora. En los pacientes con un peso mayor a 100 kg, no se recomienda utilizar dosis mayores a 800 mg por infusión.

## **3. OBJETIVO**

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de tocilizumab en pacientes con AR.

## **4. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN**

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (MEDLINE, Cochrane, DARE, NHS EED), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud utilizando la siguiente estrategia: (tocilizumab[Supplementary Concept] OR tocilizumab[tiab] OR Actemra[tiab]) AND (Arthritis,

Rheumatoid[Mesh] OR Rheumatoid Arthrit\*[tiab] OR Felty[tiab] OR Rheumatoid Nodul\*[tiab] OR Rheumatoid Vasculiti\*[tiab])

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas, meta-análisis, estudios clínicos aleatorizados y controlados (ECAs), guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), evaluaciones económicas (EE) y políticas de cobertura de otros sistemas de salud.

## 5. RESULTADOS

Se incluyeron cinco meta-análisis directos, cuatro meta análisis indirectos, tres ECAs, tres GPC, dos ETS, una EE y doce políticas de cobertura.

### 5.1 Ensayos Clínicos Aleatorizados y Controlados

#### **Tocilizumab comparado con DMARs:**

Se localizaron dos ECAs publicados con posterioridad a la fecha de búsqueda del meta-análisis que compararon tocilizumab con DMAR. Uno de ellos, publicado en el 2013, es la extensión a dos años de un estudio (LITHE) del 2011. El mismo incluyó 1190 pacientes: 398 en la rama tocilizumab 8mg, 399 en la rama 4 mg y 393 en la rama placebo. El objetivo primario fue evaluar la eficacia y seguridad del tocilizumab más metotrexate versus metotrexate solo en la prevención de progresión radiográfica, función física y actividad de la enfermedad en pacientes con AR moderada a severa y respuesta inadecuada a metotrexate. Los sujetos que participaron en el segundo año del estudio continuaron con su tratamiento original doble ciego o pasaron a recibir tocilizumab 8 mg en forma abierta, según respuesta clínica, recibiendo tocilizumab 8 mg entre el 62 y 68% de pacientes de cada rama inicial. En el primer año del estudio, se encontraron diferencias a favor de ambas ramas de tocilizumab con respecto a la progresión radiográfica y función física; se observó mejoría significativa en los parámetros de actividad de la enfermedad en la rama tocilizumab 8mg, con respecto al placebo. Estos datos fueron extrapolables al segundo año de seguimiento<sup>10</sup>.

Otro ECA (SUMACTA), evaluó la eficacia y seguridad de tocilizumab subcutáneo (162 mg/semana) versus intravenoso (8 mg/kg/mes), en pacientes con AR y respuesta inadecuada a DMAR. El objetivo primario fue la proporción de pacientes en cada grupo que alcanzó la respuesta ACR 20 a la semana 24, utilizando un margen de 12% de no inferioridad. Los objetivos secundarios fueron la reducción de la actividad de la enfermedad medida por DAS 28, ACR 50/ 70, discapacidad evaluada por HAQ y evaluación de seguridad.

A la semana 24, 69,4% (IC 95%: 65,5- 73,2) de los pacientes de la rama tocilizumab subcutáneo versus 73,4% (IC 95%: 69,6- 77,1) de la rama tocilizumab endovenoso alcanzaron

una respuesta ACR 20 (diferencia entre grupos -4,0%, IC 95%: -9,2 a 1,2); cumpliéndose el margen de no inferioridad del 12%.

En cuanto a los objetivos secundarios, los resultados fueron comparables en ambos grupos. Sólo se encontró mayor frecuencia de reacciones en el sitio de aplicación de la inyección, en el grupo de tocilizumab subcutáneo<sup>11</sup>.

### **Tocilizumab comparado con otros agentes biológicos:**

Se localizó un sólo ECA que comparó en forma directa el tocilizumab con otro agente biológico. El mismo fue publicado en el 2013 y comparó tocilizumab monoterapia con adalimumab monoterapia (325 pacientes) en los casos en los que se consideró inapropiado continuar con la terapia con metotrexate. Se observó una reducción significativamente superior del DAS 28 (índice compuesto para evaluar la respuesta clínica. Anexo 3) en la rama de tocilizumab. El perfil de seguridad de ambas drogas fue consistente con el encontrado en estudios previos<sup>13</sup>.

## **5.2 Meta análisis**

### **Tocilizumab comparado con DMARs:**

Un meta análisis directo publicado en el 2013, que incluyó quince ECAs con más de 5500 pacientes, encontró que la respuesta ACR (índice compuesto que evalúa la mejoría de la actividad de la enfermedad con respecto al nivel basal. Anexo 1) 20/ 50/ 70 en la semana 24 fueron 69/ 45/ 27% utilizando tocilizumab monoterapia en pacientes vírgenes de DMAR, comparado con 54/ 33/ 14% en metotrexate monoterapia; y 56-80/ 30-64/ 4-44% en pacientes resistentes a DMAR, al compararlo con la rama placebo (usualmente con metotrexate) en la cual la respuesta ACR fue 17-34/ 21-26/ 2-20%. En el caso de falla a anti TNF, la rama de tocilizumab alcanzó respuestas ACR 20/ 50/ 70 en la semana 24 de 50/ 27-29/ 10-12% versus 10/ 4/ 1% en la rama placebo más metotrexate. Por otro lado la función física, evaluada a través del cuestionario de evaluación de salud (HAQ. Anexo 2) mostró mejorías significativas en tocilizumab monoterapia o combinado con DMAR. Con respecto al daño estructural, el tocilizumab, tanto como monoterapia como combinado, mostró retardar la progresión radiográfica luego de 24 y 52 semanas de tratamiento<sup>12</sup>.

### **Tocilizumab comparado con otros agentes biológicos:**

Un meta análisis indirectos, del 2012 (más de 16000 pacientes), analizó la eficacia de diferentes agentes biológicos combinados con DMAR en pacientes con falla a DMAR convencionales, no encontrando diferencias significativas en las respuestas ACR 20 (OR: 2,121; IC 95%: 0,956- 5,107) 50 (OR: 2,068; IC 95%: 0,766- 6,284) y 70 (OR: 2,766; IC 95%: 0,535- 25,2) entre etanercept y tocilizumab; sin embargo el etanercept fue significativamente superior a adalimumab, infliximab y abatacept para ACR 20, 50 y 70, significativamente



superior a golimumab para ACR 20 y a rituximab para ACR 70. En el análisis de sensibilidad se observó que la inclusión de estudios fuera de la población blanca podría haber afectado los resultados<sup>14</sup>.

Por otro lado, un meta análisis indirecto previo (2010) sugirió que el tocilizumab presenta respuesta ACR 20 y 50 similar a otros agentes biológicos, pero mayor respuesta ACR 70 con respecto a los anti TNF (RR: 1,77. IC 95%; 1,2- 2,6) y al abatacept (RR: 1,98. IC 95%; 1,3- 3,1). Debe tenerse en cuenta, que dada la presencia de mayor heterogeneidad en los estudios con respecto a la respuesta ACR 70, se utilizó un método de análisis diferente que el empleado para estimar la respuesta ACR 20 y 50<sup>15</sup>.

En cuanto a la respuesta al tratamiento en pacientes con falla a anti TNF, un meta análisis indirecto publicado en el 2012 (incluyó cuatro ECAs con 1873 pacientes) mostró respuestas ACR 20, 50 y 70 similares entre diferentes agentes biológicos, incluido el tocilizumab<sup>16</sup>

### **5.3 Guías de Práctica Clínica**

Las guías Europeas (2013), recomiendan la utilización de metotrexate como parte de la estrategia inicial de tratamiento en los pacientes con AR activa. En caso de respuesta insuficiente y presencia de factores de mal pronóstico, se recomienda la utilización de agentes biológicos dentro de los que se encuentra el tocilizumab; ante ausencia de factores de mal pronóstico, consideran rotar el tratamiento a otro DMAR. Ante falla al tratamiento de segunda línea, sugieren cambiar a otro agente biológico, siendo el tocilizumab una de las alternativas<sup>17</sup>.

Las GPC argentinas de 2013, consideran adecuado el uso de diversos agentes biológicos, entre los que se encuentra el tocilizumab, en pacientes con falla o intolerancia a un tratamiento previo con DMARs o a los agentes biológicos de la familia de anti TNF. A su vez, en estos pacientes el tocilizumab puede ser administrado como monoterapia, en caso de intolerancia a metotrexate, o cuando el tratamiento con metotrexate es inadecuado.

En cuanto a la seguridad de la droga, las guías hacen mención de los eventos adversos más comunes: infecciones, enfermedad gastrointestinal, cefaleas y reacciones durante la infusión.

La perforación gastrointestinal se observó con una frecuencia de 0,18/100 pacientes-año; la misma sería inferior a la observada en pacientes tratados con corticoides (0,39/100 pacientes-año). El aumento de enzimas hepáticas fue dosis dependiente y alcanzó su pico máximo dentro de las dos semanas luego de la infusión. Las reacciones adversas durante la infusión incluyeron hipertensión arterial, cefalea, prurito o erupción cutánea ocurriendo dentro de las 24 horas post-infusión. Las reacciones anafilácticas ocurrieron en el 0,2% de los pacientes tratados con tocilizumab.

En los estudios controlados se observó neutropenia con cifras menores a 2000/mm<sup>3</sup> en el 16 a 39% de los pacientes que recibieron tocilizumab 8 mg/kg, siendo superior a lo observado en el grupo control. En la mayoría de los casos se caracterizaron por no estar asociados a riesgo de infección.

Se describieron incrementos en los niveles de colesterol total, HDL, LDL y triglicéridos que coincidieron con la disminución de los parámetros inflamatorios, tales como la PCR. El índice aterogénico permaneció constante<sup>18</sup>.

Las GPC estadounidenses (2012) recomiendan iniciar tratamiento con DMAR monoterapia en pacientes con baja actividad de la enfermedad y sin factores de mal pronóstico; mientras que en los pacientes con factores de mal pronóstico y/o moderada a alta actividad de la enfermedad recomiendan iniciar tratamiento con metotrexate monoterapia o con combinación de DMARs. Ante falla al tratamiento sugieren agregar otra DMAR; siendo opciones para el segundo grupo de pacientes mencionado, el abatacept y el rituximab. De persistir con actividad de la enfermedad sugieren tratamiento con anti TNF; cuando hay falla a esta línea de tratamiento se recomienda cambiar de agente biológico, incluido otro anti TNF, siendo una opción el tocilizumab.<sup>19</sup>

#### **5.4 Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias**

El Instituto Nacional de Asistencia de Salud y Excelencia (NICE, 2012) considera la indicación de tocilizumab en combinación con metotrexate ante falla a DMARs, así como a uno o más anti TNF y contraindicación a rituxumab.<sup>20</sup> La agencia de investigación y calidad de salud de Estados Unidos (AHRQ) del mismo año afirma que no hay evidencia suficiente que avale la superioridad de un agente biológico sobre otro<sup>21</sup>.

#### **5.5 Políticas de cobertura**

Respecto de las políticas de cobertura, ocho financiadoras de Estados Unidos<sup>22-29</sup> cubren la droga en casos de falla al tratamiento con agentes anti TNF y, cuatro financiadoras del mismo país<sup>30-33</sup>, lo hacen en caso de falla a DMARs.

#### **5.6 Evaluaciones Económicas**

En relación a las EE, se localizó una española, del 2013. La misma evalúa el tocilizumab monoterapia versus adalimumab monoterapia. Concluye que la monoterapia con TCZ es una estrategia eficiente frente a Adalimumab monoterapia<sup>34</sup>.

#### **5.7 Costos**

En Argentina el costo mensual de tratamiento para una persona de 70 kilogramos, de AR\$18.874 (Pesos Argentinos, Octubre 2013), equivalente aproximadamente a U\$S 3.200 (dólares estadounidenses, Octubre 2013).

## 6. CONCLUSIONES

Existe evidencia de alta calidad metodológica acerca de la eficacia del tratamiento con tocilizumab en pacientes con AR moderada a severa; sin embargo, no existe evidencia adecuada acerca de la eficacia comparativa con otros agentes biológicos.

Un único estudio comparativo mostró que en pacientes que no pueden recibir metotrexate, tocilizumab es clínica y estadísticamente más eficaz como monoterapia comparado con adalimumab monoterapia; sin embargo, no existen otros ECAs que hayan evaluado su efectividad respecto a otros agentes biológicos y estudios basados en comparaciones indirectas sugieren que es similar a etanercept.

Algunas guías internacionales contemplan su uso como una alternativa más en caso de respuesta inadecuada a DMARs, otras guías sólo ante falla a anti TNF u otros agentes biológicos.

Ante esta situación la decisión de cobertura dependerá del costo relativo del tocilizumab respecto al resto de los tratamientos.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

- 1- Tornero Molina J, Sanmartí Sala R, Rodríguez Valverde V, et al. Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin.* 2010; 6 (1):23–36.
- 2- Citera G. Actualización de las Guías de Práctica Clínica en el tratamiento de la Artritis Reumatoidea. Sociedad Argentina de Reumatología. Grupo de estudio de Artritis Reumatoidea, 2013: 12-18.
- 3- Spindler A, Bellomio V, Berman A, et al: Prevalence of rheumatoid arthritis in Tucumán, Argentina. *J. Rheumatol* 2002; 29: 1166-70.
- 4- Soriano ER, Carrió JH, Schpilberg M, et al. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in health management organization in Argentina. *Rheumatology* 2003; 42 (Suppl1):130.
- 5- Scublinsky D, Venarotti H, Citera G, et al. The prevalence of Rheumatoid Arthritis in Argentina. A Capture Recapture Study in a City of Buenos Aires Province. *J of Clin Rheumatology*. 2010; 16 (7): 317-321.
- 6- Smolen J, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, 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.
- 7- Highlights of prescribing information. Initial U.S. Approval: Washington, CE: FDA, 2010. (Available in: <http://www.actemra.com/>)
- 8- RoActemra (Tocilizumab).- EMA/310205/2013.- London: EMA, 2013 (Available in : [www.ema.europa.eu%2Fdocs%2Fen\\_GB%2Fdocument\\_library%2FEPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public%2Fhuman%2F000955%2FWC500054886.pdf&ei=ANZ3UpTCO4uPKAfyhoCwCA&usq=AFQjCNENZMO\\_6BnRaXzIVLUuKmHTMYuzXQ&bvm=bv.55819444,d.eW0&cad=rja](http://www.ema.europa.eu%2Fdocs%2Fen_GB%2Fdocument_library%2FEPAR_-_Summary_for_the_public%2Fhuman%2F000955%2FWC500054886.pdf&ei=ANZ3UpTCO4uPKAfyhoCwCA&usq=AFQjCNENZMO_6BnRaXzIVLUuKmHTMYuzXQ&bvm=bv.55819444,d.eW0&cad=rja))
- 9- ANMAT.Disposición 1071. (Buenos Aires: ANMAT, 2011). (Available in: [www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/febrero\\_2013/Dispo\\_1071-13.pdf](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/febrero_2013/Dispo_1071-13.pdf))
- 10- Fleischmann R, Halland A, Brzosko M, et al. Tocilizumab Inhibits Structural Joint Damage and Improves Physical Function in Patients with Rheumatoid Arthritis and Inadequate Responses to Methotrexate: LITHE Study 2-year Results. *J Rheumatol* 2013; 40; 113-126.
- 11- Burmester G, Rubbert-Roth A, Cantagrel A, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study of the safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab versus intravenous tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drugs in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (SUMMATA study). *Ann Rheum Dis* 2013; 0:1–6.
- 12- Schoels M, Van der Heijde D, Breedveld F, et al. Blocking the effects of interleukin-6 in rheumatoid arthritis and other inflammatory rheumatic diseases: a systematic literature review and meta-analysis informing a consensus statement. *Ann Rheum Dis* 2013 72: 583-589.
- 13- Gabay C, Emery P, Van Vollenhoven R, et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet* 2013; 381: 1541–50.
- 14- Orme M, Mac Gilchrist K, Mitchell S, et al. Systematic review and network meta-analysis of combination and monotherapy treatments in disease-modifying antirheumatic drug-experienced patients with rheumatoid arthritis: analysis of American College of Rheumatology criteria scores 20, 50, and 70. *Biologics: Targets and Therapy* 2012;6 429–464.
- 15- Bergman G, Hochberg M, Boers M, et al. Indirect Comparison of Tocilizumab and Other Biologic Agents in Patients with Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response to Disease-Modifying Antirheumatic Drugs. *Semin Arthritis Rheum*. 2010; 39:425-441.
- 16- Schoels M, Aletaha D, Smolen J, et al. Comparative effectiveness and safety of biological treatment options after tumour necrosis factor alpha inhibitor failure in rheumatoid arthritis: systematic review and indirect pairwise meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2012 71: 1303-1308.
- 17- Josef S Smolen, Robert Landewé, Ferdinand C Breedveld, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with antirheumatic drugs synthetic and biological disease-modifying: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. Published online October 25, 2013 doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573

- 18- Tocilizumab. Dal Pra F, Maldonado Ficco H. Actualización de las Guías de Práctica Clínica en el tratamiento de la Artritis Reumatoidea grupo de estudio de Artritis Reumatoidea. Sociedad Argentina de Reumatología. 2013: 257- 265.
- 19- Singh J, Furst D, Bharat A, et al. 2012 Update of the 2008 American College of Rheumatology Recommendations for the Use of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs and Biologic Agents in the treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Care & Research. 2012; 64 (5): 625–639.
- 20- Tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis (rapid review of technology appraisal guidance 198). London: NICE, 2012: 2- 55.
- 21- Donahue KE, Jonas DE, Hansen RA, Roubey R Drug Therapy for Rheumatoid Arthritis in Adults: An Update. Comparative Effectiveness Review. AHRQ Publication No. 12-EHC025-EF. Updated June 2012.
- 22- Actemra® (Tocilizumab). Rocky Mountain Plans. 26/06/13.
- 23- Actemra® (Tocilizumab). Regence Rx. Pharmacy Benefit Management. 01/02/13.
- 24- Medical Coverage Criteria Actemra® (tocilizumab). Physician Plus. Version 2.2, 30/10/2012.
- 25- Actemra® (tocilizumab, infused) benefit description and limitations of coverage. Paramount.
- 26- Actemra®. MMM. PA Criteria 12327-12329-12343 (2012).
- 27- Tocilizumab (Actemra®). Cigna Medical Coverage Policy. Coverage Policy Number: 1024. .7/15/2013.
- 28- Tocilizumab (Actemra). Av Med. Health Plans. Revised: 11/11/11.
- 29- Tocilizumab Injectable (Actemra, HCPCS Code J3590): Billing Guidelines. Medicaid. North Carolina. May 2010.
- 30- Actemra® (tocilizumab). Pharmacy Coverage Policy. Humana. Review Date: April 24, 2013.
- 31- Tocilizumab (Actemra®) | HealthPartners. Reviews & revisions 25/5/2013.
- 32- Tocilizumab (Actemra®). Blue Cross. Blue Shield. Blue Care Network of Michigan. 11/12.
- 33- Tocilizumab (Actemra®). Aetna. Last Review: 07/01/2013.
- 34- Navarro Sarabia F, Blanco F, Álvaro Gracia J.M, et al. Evaluación económica de la monoterapia con tocilizumab frente a adalimumab en artritis reumatoide. Rev Esp Salud Pública 2013; 87:343-350.
- 35- Papisidero S, Schneeberger E. diagnóstico y Evaluación. Actualización de las Guías de Práctica Clínica en el tratamiento de la Artritis Reumatoidea. Grupo de estudio de Artritis Reumatoidea. Sociedad Argentina de Reumatología. 2013: 30-92.

## ANEXO 1:

Criterios de respuesta ACR:

Consisten en un porcentaje de mejoría del número de articulaciones inflamadas, dolorosas y mejoría en 3/5 de las siguientes variables: EVA del paciente, EVA del médico, EVA dolor, HAQ y ERS o PCR. Puede utilizarse en distintos porcentajes como respuesta al 20, 50 y/o 70%<sup>35</sup>.

ANEXO 2:

El HAQ-DI es un cuestionario que consta de 20 preguntas distribuidas en 8 categorías que incluyen: vestirse y arreglarse, levantarse, comer, caminar, higienizarse, alcanzar, prensión y otras actividades.

El valor de cada categoría se puntualiza desde 0: realizar las tareas sin dificultad hasta 3: incapacidad para hacerlo. El componente más alto de cada categoría determina el valor de la misma.

En el caso que el paciente utilizara algún aparato, adaptación o ayuda de otra persona y el valor máximo de esa subcategoría fuera de 0 o 1 o 2, el puntaje ascendería un punto. Los valores de cada categoría son promediados y el resultado final tiene un rango desde 0 normal a 3 mayor grado de discapacidad. Para que el puntaje del HAQ tenga validez, es fundamental que el número de categorías respondidas sea mayor a seis.

### ANEXO 3:

## Disease Activity Score 28 (DAS28)

Incluye:

Número de articulaciones dolorosas. Rango: 0-28.

Número de articulaciones tumefactas. Rango: 0-28.

Eritrosedimentación o Proteína C Reactiva.

Evaluación global de la enfermedad por el paciente, por EVA (escala visual análoga). Rango 0-100.

Cálculo del DAS28:

Puede utilizarse con o sin evaluación global y de acuerdo a ello contar con tres o cuatro ítems a volcar en dos fórmulas diferentes.

El rango del DAS28 va de 0 a 9.4.

Interpretación del DAS28:

DAS28 <2,6= remisión

DAS28 ≤ 3,2 = baja actividad.

DAS28 > 3,2 - ≤ 5,1 = moderada actividad.

DAS28 > 5,1 = alta actividad.

Un cambio en el DAS28 de 1,2 se considera significativo.