

TOCILIZUMAB subcutáneo

Roactemra® jer 162 mg C/4

PVL: 938,11 €

Laboratorio: Roche Farma

Solicitado por: ----- (Reumatología)

Fecha solicitud: 23/01/2015

Para: Artritis reumatoide activa moderada o grave con respuesta inadecuada a FAMEs, en combinación con metotrexato o en monoterapia si el metotrexato es inapropiado.

Resolución de la CFyT:

Fecha presentación: 01/07/2015

- ☒ Aprobado (condiciones de uso según ficha técnica)
- ☐ Uso restringido (ver comentario)
- ☐ Se desestima para su uso en el HURH
- ☐ A valorar por Director Gerente

Comentario: Con la pauta de administración semanal se ha demostrado la no inferioridad frente a la administración de tocilizumab intravenosa y con la pauta de administración cada dos semanas la superioridad frente a placebo. Se considera que respecto a la administración intravenosa, la comodidad es superior, la seguridad similar (a excepción de las reacciones locales) y el coste inferior (excepto para pacientes con peso <60 Kg). El coste frente a otros tratamientos biológicos es similar a etanercept o adalimumab. La posibilidad de espaciar la dosis a cada dos semanas (pauta posológica autorizada en otros países) en pacientes estables podría disminuir su coste a la mitad.

GENERALIDADES

El tocilizumab (TCZ) es un anticuerpo monoclonal recombinante anti receptor de interleucina-6. La IL-6 es una citocina proinflamatoria producida por diversos tipos celulares incluidas células T y B, monocitos y 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. Se ha implicado a la IL-6 en la patogenia de enfermedades como enfermedades inflamatorias, osteoporosis y neoplasias.

TCZ ya estaba disponible para su administración intravenosa en hospital de día y recientemente se ha comercializado otra especialidad para su administración subcutánea.

Las principales diferencias de las dos especialidades son:

- Indicaciones terapéuticas: Ambas están indicadas, en combinación con metotrexato (MTX) para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) activa moderada grave en pacientes con respuesta inadecuada a un tratamiento previo con 1 ó más FAMEs o un anti TNF alfa. La presentación IV además tiene la indicación de artritis idiopática juvenil sistémica y AR grave, activa y progresiva en adultos no tratados previamente con MTX. Se pueden administrar como monoterapia en caso de intolerancia a MTX o si el tratamiento con MTX es inadecuado.
- Dosificación y posología: La dosis de tocilizumab IV se ajusta por peso (8 mg/kg; si >100 Kg no se recomienda dosis > 800 mg) y se administra en infusión IV de 60 minutos cada cuatro semanas. Sin embargo la presentación subcutánea es una dosis fija de 162 mg semanal independientemente del peso del paciente.
- La biodisponibilidad de TCZ subcutáneo es del 80%.

Actualmente se utiliza tocilizumab intravenoso en el hospital para pacientes sin respuesta o fracaso a un segundo anti-TNF y es necesario cambiar de diana terapéutica.

La dosis se ajusta en función de tres parámetros para minimizar la toxicidad: 1/ enzimas hepáticas > 1 límite superior normal (LSN), 2/ bajo recuento absoluto de neutrófilos y 3/ bajo recuento de plaquetas. Es necesario monitorizar ALT y AST cada 4 y 8 semanas los 6 primeros meses y luego cada 12 semanas y los neutrófilos, plaquetas y perfil lipídico de 4 a 8 semanas tras iniciar el tratamiento.

En EEUU, la dosis autorizada por la FDA para el tratamiento IV es de 4 mg/Kg cada 4 semanas, seguido de un aumento a 8 mg/Kg según la respuesta clínica y para el tratamiento subcutáneo de 162 mg cada 2 semanas (incrementando a 162 mg semanales si es necesario) para pacientes < 100 Kg y de 162 mg semanales para pacientes > 100 Kg.

ALTERNATIVAS DISPONIBLES

TCZ intravenoso.

Otros fármacos: Anti-TNFs, abatacept, rituximab.

ENSAYOS CLINICOS

Eficacia

La eficacia de TCZ IV para el tratamiento de la AR se ha demostrado en seis ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego: En pacientes sin fracaso a tratamientos previos: En monoterapia frente a MTX (AMBITION); en pacientes con fracaso a MTX/FAME: tres en combinación con MTX o FAME frente a placebo + MTX o FAME (OPTION, LITHE y TOWARD) y uno en monoterapia frente a adalimumab (ADAPTA) y otro en pacientes con fracaso a anti-TNF (RADIATE).

La eficacia de TCZ subcutáneo se ha evaluado con la pauta de 162 mg a la semana en un ensayo de no inferioridad frente a TCZ IV 8 mg/Kg (SUMMACTA) y con la pauta de 162 mg cada 2 semanas en un ensayo de superioridad frente a placebo (BREVACTA). Ambos ensayos son en pacientes con AR con respuesta inadecuada a FAMES y se combina el tratamiento a un FAME en ambos grupos. En pacientes japoneses hay un ensayo de no inferioridad con la pauta de 162 mg cada dos semanas (la pauta autorizada en ese país) frente a la dosis IV de 8 g/kg cada 4 semanas, ambos grupos en monoterapia.

En el ensayo SUMMACTA se aleatorizan a 1.262 pacientes a TCZ SC 162 mg a la semana o a TCZ IV 8 mg/kg c/4 sem, en ambos grupos asociados a un FAME. El diseño es doble ciego, y se demuestra la no inferioridad (con delta del 12%) en la variable principal (ACR20 a las 24 semanas) tanto en el análisis PP como ITT. Se incluyen a pacientes con AR activa, de moderada a grave con respuesta inadecuada a FAMES, de los que el 20% tenían además respuesta inadecuada al menos a un anti-TNFs. La mayoría (67%) tenían un peso entre 60 y 100 Kg, un 23% con menos de 60 kg y un 10% de >100Kg. Alcanzaron un ACR20 el 69,4% (IC95%: 65,5% a 73,2%) de los pacientes del grupo subcutáneo frente al 73,4% (IC95%: 69,6% vs 77,1%) del grupo intravenoso, con una diferencia de -4% (IC95%: -9,2% a 1,2%). Tampoco se detectaron diferencias en el ACR50 (47,0% con sc vs 48,6% con IV), en el ACR70 (24,0% con sc vs 27,9% con IV), en la mejoría media del DAS28 o la proporción de pacientes en remisión clínica (DAS28<2,6). Se observaron diferencias de eficacia en el análisis de subgrupos de peso, sin diferencias entre los pacientes con <60 kg o entre 60 y 100 Kg, mientras que en el grupo de >100 Kg, la respuesta ACR 50 y 70 fue menor que en el resto de los grupos, y sorprendentemente menor en el grupo IV con dosis ajustada por peso (26% y 6%) que en el grupo SC con dosis fija (37,7% y 13,2%).

Hay un periodo de extensión abierto en el ensayo SUMMACTA, donde se realeatorizan a los pacientes del grupo SC a continuar con SC (n=521) o cambiar a IV (n=48) en proporción 11:1 y a los pacientes del grupo IV a continuar con IV (n=372) o cambiar a SC (n=186) en proporción 2:1. La eficacia (respuesta ACR 20, 50, 70, % pacientes con DAS28<2,6) y cuestionario de calidad de vida se mantiene en los grupos a las 97 semanas. La respuesta es algo inferior en el grupo de cambio de SC a IV, pero los autores lo justifican por el menor número de pacientes incluidos o diferencias en la población de base. La proporción de pacientes que desarrollan anticuerpos es baja en todos los grupos, del 1,6% con SC, del 1,1% con IV, 0% del cambio SC-IV y del 0,5% del cambio IV a SC.

El ensayo BREVACTA demuestra la superioridad de la pauta de 162 mg TCZ SC cada dos semanas frente a placebo, en ambos grupos asociado a FAME. En caso de que la mejoría fuese inferior al 20% a partir de la semana 12, se podía rescatar al paciente con una dosis semanal de TCZ 162 mg. En los grupos TCZ y placebo, a las 24 semanas la respuesta fue respectivamente: ACR20 (60,9% vs 31,5%), ACR50 (40% vs 12%) y ACR70 (20% vs 5%). Recibieron terapia de rescate el 16,4% de los pacientes del grupo TCZ y el 41,1% de los pacientes del grupo placebo, con una respuesta a las 24 semanas en ACR20 del 58,1% y del 78,1% respectivamente.

En pacientes japoneses se demuestra la no inferioridad de la pauta de TCZ SC 162 mg cada 2 semanas frente a IV 8 mg/kg cada 4 semanas en monoterapia en un ensayo clínico doble ciego aleatorizado con 248 paciente, sin embargo, el margen de no inferioridad establecido fue muy elevado, del 18%, y la diferencia de respuesta ACR20 entre los grupos fue de -9,4 (IC95%: -17,6% y -1,2%), con una respuesta del 79,2% (IC95%: 72,9% y 85,5%) con SC y del 88,5% (IC95%: 83,4% y 93,5%) con IV. El porcentaje de pacientes que alcanzó un índice DAS28-ESR de actividad de enfermedad bajo fue superior con IV (82.1% [95% CI 76.0, 88.1]) que con SC (65.4% [95% CI 58.0, 72.8]).

En un estudio de farmacocinética se aleatorizan a 29 pacientes a dos grupos en paralelo con la pauta SC de TCZ una vez o dos veces a la semana, durante 12 semanas. En el grupo de una vez a la semana, la exposición a TCZ fue superior y la CPR se normalizó más rápidamente, pero en ambos grupos se observó beneficio clínico.

Seguridad

Los efectos secundarios más frecuentes descritos con TCZ IV son infecciones del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, cefalea, hipertensión y aumento de las transaminasas. Las reacciones adversas más graves fueron infecciones (4,7 acontecimientos por 100-pacientes-años de exposición), complicaciones de la diverticulitis (0,28 perforaciones gastrointestinales por 100-pacientes-años) y reacciones de hipersensibilidad (tasa de reacciones anafilácticas del 0,2% y suspensión del tratamiento por hipersensibilidad del 1,4% en los EECC).

Es necesario ajustar la dosis de TCZ o interrumpir el tratamiento, en función de los niveles de transaminasas, neutrófilos y plaquetas. Hay que monitorizar ALT y AST cada 4 y 8 semanas los 6 primeros meses y luego cada 12 semanas y los neutrófilos, plaquetas y perfil lipídico de 4 a 8 semanas tras iniciar el tratamiento. En función de estos parámetros, la pauta de TCZ SC se puede ajustar a cada 2 semanas o suspender.

La frecuencia de incremento de las enzimas hepáticas asociadas al tratamiento con TCZ, aumenta al asociarse a MTX. Hubo elevaciones transitorias de ALT/AST > 3 LSN en el 6,5% de los pacientes con TCZ 8mg/Kg + FAME y en el 2,1% de los pacientes con TCZ 8mg/Kg en monoterapia. Respecto a parámetros hematológicos, se han observado disminuciones en el recuento absoluto de neutrófilos y plaquetas. Se produjeron descensos en los recuentos de neutrófilos < $1 \times 10^9/L$ en el 3,4% de los pacientes tratados con TCZ 8mg/Kg + FAME y recuentos de plaquetas < 100.000/ mL en el 1,7%.

El perfil de seguridad de TCZ subcutáneo se ha evaluado frente a TCZ IV en los 1.262 pacientes del ensayo SUMMACTA. Las reacciones adversas e inmunogenicidad fueron similares, excepto para la frecuencia de reacciones en el lugar de inyección, que fue del 10,1% en el grupo de TCZ SC comparado con el 2,4% en el grupo placebo SC. La discontinuación del tratamiento por efecto adverso fue del 4,8% con SC vs 6,7% con IV y el porcentaje de pacientes con algún efecto adverso grave fue del 4,6% con TCZ SC y del 5,2% con IV.

COSTE

En la tabla siguiente se presenta el coste comparativo de las presentaciones IV y SC de tocilizumab. El coste de tocilizumab IV es muy variable dependiendo del peso.

	Dosis	Ajuste	Coste neto anual	Diferencia	
Tocilizumab SC	162 mg/sem	No	-----	Absoluta	Relativa
Tocilizumab IV	8 mg/kg c/4sem	< 50 kg 51- 60 Kg 61-75 Kg 75-85 Kg > 85 Kg	-----	-----	-----

Actualmente hay -- pacientes en tratamiento con tocilizumab, -- en el rango de peso de 61-75 Kg y --- en el rango 51-60Kg. En este escenario, el uso de TCZ SC en lugar de IV supondría un consumo anual ----- € inferior. Es importante también considerar el coste comparativo de de tocilizumab SC respecto al resto de fármacos biológicos en primera línea de tratamiento de la artritis reumatoide, ya que el uso de una vía de administración más cómoda podría potenciar su uso a un mismo nivel que el resto de los anti-TNFs. En este caso el coste anual es entre un -- y --% inferior al de de los anti-TNFs de mayor coste y entre un -----% superior al de infliximab biosimilar y un ---% al de golimumab. La posibilidad de ampliar el intervalo a la pauta terapéutica autorizada en otros países de TCZ 162 mg SC cada 2 semanas en pacientes estables disminuiría el coste del tratamiento con TCZ SC a la mitad.

	Dosis	Coste neto anual	Diferencia	
			Absoluta	Relativa
Infliximab IV (Biosimilar)	3 mg/Kg (67-100 Kg)	-----	-----	-----
	5 mg/Kg (60-80 Kg)	-----	-----	-----
Remicade® IV	3 mg/Kg (67-100 Kg)	-----	-----	-----
Golimumab SC	50 mg/mes	-----	-----	-----
Abatacept SC	125 mg/sem	-----	-----	-----
Tocilizumab SC	162 mg/sem	-----	---	---
Etanercept SC	50 mg /sem	-----	-----	-----
Remicade® IV	5 mg/Kg (60-80 Kg)	-----	-----	-----
Adalimumab SC	40 mg/ 2 sem	-----	-----	-----

Para infliximab se ha calculado el coste medio de los tres primeros años (se incluye inducción), sin aprovechar dosis

CONCLUSIONES

- TCZ SC 162 mg a la semana ha demostrado la no inferioridad frente a TCZ IV 8 mg/Kg. Con la pauta de 162 mg cada dos semanas se ha demostrado la superioridad frente a placebo y, en pacientes japoneses, la no inferioridad frente a TCZ IV 8 mg/Kg, aunque con un margen de no inferioridad excesivamente amplio (del 18%), y eficacia favorable a la pauta IV en otras variables.
- El perfil de seguridad de la administración IV o SC es similar excepto para la reacciones en el lugar de inyección. Destaca la necesidad de monitorizar enzimas hepáticas, neutrófilos y plaquetas para ajustar la dosis y las precauciones por riesgo de infección, perforación gastrointestinal y reacciones en el lugar de inyección.
- La administración de TCZ SC es más cómoda para el paciente que la administración IV. Es necesario instruir al paciente para que informen a los profesionales sanitarios si experimentan síntomas de una reacción alérgica antes de la administración de la siguiente dosis.
- El coste del tratamiento SC es inferior al coste del tratamiento IV excepto para pacientes con peso > 60 Kg. Frente a otros tratamientos biológicos con anti-TNFs, su coste es entre un---% inferior a los de mayor coste. La posibilidad de espaciar la dosis a cada dos semanas (pauta posológica autorizada en otros países) en pacientes estables podría disminuir su coste a la mitad.

REFERENCIAS

1. Fichas técnicas de Roactemra®, Humira®, Enbrel®, Remicade®, Simponi®, Orenicia® y Mabthera®.
2. Informe EPAR. En http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000955/WC500167788.pdf
3. Jones G, Sebba A, Gu J, Lowenstein M, Calvo A, Gomez-Reino J, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:88–96.
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;371:989–97.
5. Kremer JM, Fleischmann RM, Halland AM, Brzezicki J, Woodworth T, Fischeleva E, et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: The LITHE study. *Arthritis Rheum.* 2008;589 Suppl2:L11.
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. *ArthritisRheum.* 2008;58:2968–80.
7. Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, Van Vollenhoven R, Sánchez 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;67:516–23.
8. Burmester GR, Rubbert-Roth A, Cantagrel A, Hall S, Leszczynski P, Feldman D, Rangaraj MJ, Roane G, Ludivico C, Lu P, Rowell L, Bao M, Mysler EF. 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.* 2014 Jan;73(1):69-74. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203523. Epub 2013 Jul 31. PubMed PMID: 23904473; PubMed Central PMCID: PMC3888614.
9. Burmester GR, Rubbert-Roth A, Cantagrel A, Hall S, Leszczynski P, Feldman D, Rangaraj MJ, Roane G, Ludivico C, Bao M, Rowell L, Davies C, Mysler EF. Efficacy and safety of subcutaneous tocilizumab versus

- intravenous tocilizumab in combination with traditional DMARDs in patients with RA at week 97 (SUMMACTA). *Ann Rheum Dis*. 2015 Jun 8. pii: annrheumdis-2015-207281. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207281. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26056119.
10. Kivitz A, Olech E, Borofsky M, Zazueta BM, Navarro-Sarabia F, Radominski SC, Merrill JT, Rowell L, Nasmyth-Miller C, Bao M, Wright S, Pope JE. Subcutaneous tocilizumab versus placebo in combination with disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Nov;66(11):1653-61. doi: 10.1002/acr.22384. PubMed PMID: 24942540; PubMed Central PMCID: PMC4276289.
 11. Ogata A, Tanimura K, Sugimoto T, Inoue H, Urata Y, Matsubara T, Kondo M, Ueki Y, Iwahashi M, Tohma S, Ohta S, Saeki Y, Tanaka T; Musashi Study Investigators. Phase III study of the efficacy and safety of subcutaneous versus intravenous tocilizumab monotherapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Mar;66(3):344-54. doi: 10.1002/acr.22110. PubMed PMID: 23983039; PubMed Central PMCID: PMC4225471.
 12. Zhang X, Chen YC, Fettner S, Rowell L, Gott T, Grimsey P, Unsworth A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tocilizumab after subcutaneous administration in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2013 Aug;51(8):620-30. doi: 10.5414/CP201904. PubMed PMID: 23782588.