

Texto original en inglés	Traducción a español
<p><i>The Lancet</i> 2008; 371:987-997 (22 March 2008) DOI:10.1016/S0140-6736(08)60453-5</p> <p>Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial</p> <p>Prof Josef S Smolen MD, Andre Beaulieu MD, Andrea Rubbert-Roth MD, Prof Cesar Ramos-Remus MD, Prof Josef Rovensky MD, Emma Alecock MSc, Thasia Woodworth MD and Rieke Alten MD, for the OPTION Investigators</p> <p>Summary</p> <p>Background</p> <p>Interleukin 6 is involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis via its broad effects on immune and inflammatory responses. Our aim was to assess the therapeutic effects of blocking interleukin 6 by inhibition of the interleukin-6 receptor with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis.</p> <p>Methods</p> <p>In this double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel group phase III study, 623 patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis were randomly assigned with an interactive voice response system, stratified by site with a randomisation list provided by the study sponsor, to receive tocilizumab 8 mg/kg (n=205), tocilizumab 4 mg/kg (214), or placebo (204) intravenously every 4 weeks, with methotrexate at stable pre-study doses (10–25</p>	<p><i>The Lancet</i> 2008; 371:987-997 (22 de marzo de 2008) DOI:10.1016/S0140-6736(08)60453-5</p> <p>Efecto de la inhibición del receptor interleucina 6 con tocilizumab en pacientes con artritis reumatoide (estudio OPTION): ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo, con doble enmascaramiento</p> <p><i>Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial</i></p> <p>Profesor Dr. Josef S. Smolen, Dr. Andre Beaulieu, Dr. Andrea Rubbert-Roth, Profesor Dr. César Ramos-Remus, Profesor Dr. Josef Rovensky, Dra. Emma Alecock, Dra. Thasia Woodworth y Dr. Rieke Alten, investigadores del estudio OPTION.</p> <p>Resumen</p> <p>Antecedentes</p> <p>La interleucina 6 (IL6) afecta a la patogenia de la artritis reumatoide debido a sus amplios efectos sobre las respuestas inmune e inflamatoria. Nuestro objetivo era evaluar los efectos terapéuticos del bloqueo de la IL6 por la inhibición del receptor IL6 con tocilizumab en pacientes con artritis reumatoide.</p> <p>Métodos</p>

mg/week). Rescue therapy with tocilizumab 8 mg/kg was offered at week 16 to patients with less than 20% improvement in both swollen and tender joint counts. The primary endpoint was the proportion of patients with 20% improvement in signs and symptoms of rheumatoid arthritis according to American College of Rheumatology criteria (ACR20 response) at week 24. Analyses were by intention to treat. This trial is registered with [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov), number [NCT00106548](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00106548).

Findings

The intention-to-treat analysis population consisted of 622 patients: one patient in the 4 mg/kg group did not receive study treatment and was thus excluded. At 24 weeks, ACR20 responses were seen in more patients receiving tocilizumab than in those receiving placebo (120 [59%] patients in the 8 mg/kg group, 102 [48%] in the 4 mg/kg group, 54 [26%] in the placebo group; odds ratio 4.0 [95% CI 2.6–6.1], $p < 0.0001$ for 8 mg/kg vs placebo; and 2.6 [1.7–3.9], $p < 0.0001$ for 4 mg/kg vs placebo). More people receiving tocilizumab than those receiving placebo had at least one adverse event (143 [69%] in the 8 mg/kg group; 151 [71%] in the 4 mg/kg group; 129 [63%] in the placebo group). The most common serious adverse events were serious infections or infestations, reported by six patients in the 8 mg/kg group, three in the 4 mg/kg group, and two in the placebo group.

Interpretation

Tocilizumab could be an effective therapeutic approach in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis.

Funding

F Hoffmann-La Roche, Chugai Pharmaceutical.

Affiliations

a. Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine III,

En este estudio de fase III aleatorizado con grupos paralelos, controlado con placebo, con doble enmascaramiento, participaron 623 pacientes con artritis reumatoide activa en grado moderado a grave que fueron distribuidos aleatoriamente, mediante un sistema interactivo de respuesta de voz estratificado por centro investigador con una lista de aleatorización proporcionada por el promotor del estudio, en grupos a los que se administró 8 mg/kg de tocilizumab (n=205), 4 mg/kg de tocilizumab (214), o placebo (204) por vía intravenosa cada 4 semanas, con metotrexato a las mismas dosis previas al estudio (10-25 mg/semana). Se administró profilaxis anticitotóxica con 8 mg/kg de tocilizumab en la semana 16 a aquellos pacientes con una mejoría inferior al 20% en el número de articulaciones inflamadas y dolorosas. El criterio primario de valoración era la proporción de pacientes con una mejoría del 20% en los signos y síntomas de artritis reumatoide según los criterios del Colegio Estadounidense de Reumatología, *American College of Rheumatology* (respuesta ACR20) en la semana 24. Los análisis se realizaron por intención de tratar. Este ensayo está registrado en [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov), con el número NCT00106548.

Resultados

El grupo del análisis por intención de tratar estaba formado por 622 pacientes: uno de los pacientes del grupo al que se administraron 4 mg/kg no recibió tratamiento, por lo que fue excluido del estudio. Transcurridas 24 semanas, se observaron respuestas ACR20 en un mayor número de pacientes a los que se administró tocilizumab que a los que se administró placebo (120 [59%] pacientes en el grupo de 8 mg/kg, 102 [48%] en el grupo de 4 mg/kg, 54 [26%] en el grupo de placebo; oportunidad relativa (*odds ratio*) 4,0 [95% IC 2,6-6,1], $p < 0,0001$ para el grupo de 8 mg/kg frente a placebo, y 2,6 [1,7-3,9], $p < 0,0001$ para el grupo de 4 mg/kg frente a placebo). Se produjo al menos un acontecimiento adverso en un mayor número de personas del grupo al que se administró tocilizumab que al que se administró placebo (143 [69%] en el

Medical University of Vienna, Vienna, Austria
b. 2nd Department of Medicine, Hietzing Hospital, Vienna, Austria
c. Faculty of Medicine, Laval University, Laval, Quebec, Canada
d. Medical Clinic I, University of Cologne, Cologne, Germany
e. Research Unit for Chronic Diseases, Guadalajara, Mexico
f. National Institute of Rheumatic Diseases, Piestany, Slovakia
g. Roche Products Ltd, Welwyn, UK
h. Department of Internal Medicine II, Rheumatology, Schlosspark
Clinic, University Medicine Berlin, Berlin, Germany

(496 words)

grupo de 8 mg/kg, 151 [71%] en el grupo de 4 mg/kg y 129 [63%] en el grupo de placebo). Los acontecimientos adversos graves más habituales fueron infecciones o infestaciones graves, de las que informaron seis pacientes en el grupo de 8 mg/kg, 3 en el grupo de 4 mg/kg, y 2 en el grupo de placebo.

Interpretación de los resultados

Tocilizumab podría ser un método terapéutico eficaz en pacientes con artritis reumatoide activa en grado moderado a grave.

Financiación

F. Hoffmann-La Roche, Chugai Pharmaceutical.

Filiales

- a. División de Reumatología, Departamento de Medicina Interna III, Universidad Médica de Viena, Viena, Austria.
- b. Segundo Departamento de Medicina, Hospital Hietzing, Viena, Austria.
- c. Facultad de Medicina, Universidad de Laval, Laval, Quebec, Canadá.
- d. Clínica Médica I, Universidad de Colonia, Colonia, Alemania.
- e. Unidad de Investigación de Enfermedades Crónicas, Guadalajara, México.
- f. Instituto Nacional de Enfermedades Reumáticas, Piestany, Eslovaquia.
- g. Roche Products Ltd., Welwyn, Reino Unido.
- h. Departamento de Medicina Interna II, Reumatología, Clínica Schlosspark, Universidad de Medicina de Berlín, Berlín, Alemania.

(614 palabras)