



## Tocilizumab en artritis reumatoide

Javier Rueda Gotor\* y Ricardo Blanco Alonso

Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 20 de octubre de 2010

Aceptado el 12 de enero de 2011

#### Palabras clave:

Tocilizumab  
Artritis reumatoide  
Monoterapia

#### Key words:

Tocilizumab  
Rheumatoid arthritis  
Monotherapy

### R E S U M E N

Tocilizumab (TCZ) es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el receptor de la IL-6, aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) en Japón, Europa y EE. UU. Un amplio desarrollo clínico ha demostrado la eficacia del TCZ en la mayoría de las situaciones posibles de la AR: AR sin fallo previo a MTX (AMBITION), AR refractaria a MTX (SATORI, OPTION, LITHE) o a cualquier fármaco modificador de la enfermedad (TOWARD, ROSE), así como AR refractaria a agentes anti-factor de necrosis tumoral alfa (RADIATE). Además de su inicio precoz, esta eficacia se mantiene constante e incluso aumenta con el paso del tiempo (GROWTH95, GROWTH96). TCZ ha demostrado gran eficacia en la corrección de las alteraciones analíticas de la AR, tanto en los reactantes de fase aguda como en la anemia de trastorno inflamatorio. Aunque en la AR el TCZ está indicado inicialmente en combinación con MTX, también ha sido demostrada su eficacia en monoterapia (AMBITION). TCZ es igualmente eficaz en la prevención del daño estructural (SAMURAI, LITHE). Además, TCZ ha demostrado ser un fármaco seguro y bien tolerado, similar a otras terapias biológicas. Todos estos datos hacen del TCZ una alternativa terapéutica adecuada a tener en cuenta en cualquier escenario de la AR.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Tocilizumab in rheumatoid arthritis

#### A B S T R A C T

Tocilizumab (TCZ) is a humanized monoclonal antibody directed against the receptor for IL-6, approved for the treatment of rheumatoid arthritis (RA) in Japan, Europe and the US. Wide clinical development has shown the efficacy of TCZ in most of the possible situations of RA: RA without prior failure to MTX (AMBITION), RA unresponsive to MTX (SATORI, OPTION, LITHE) or any DMARD (TOWARD, ROSE) as well as RA refractory to anti-TNF $\alpha$  agents (RADIATE). In addition to its early onset, efficacy was constant and even increased as time passed (GROWTH95, GROWTH96). TCZ has shown great efficacy in correcting laboratory alterations in RA, both in acute phase reactants as well as anemia of inflammatory disease. Although in RA TCZ is initially indicated in combination with MTX, it has also shown its efficacy as monotherapy (AMBITION). TCZ is equally effective in the prevention of structural damage (SAMURAI, LITHE). In addition, it has shown to be a safe and well-tolerated drug, similar to other biologic therapies. All of these aspects make TCZ an adequate therapeutic alternative to be considered in any RA scenario.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria sistémica crónica caracterizada por dolor e inflamación articular que tiene como consecuencia un daño estructural progresivo con la consiguiente pérdida de función articular y un aumento en la morbi-mortalidad de estos pacientes.

El tratamiento de fondo de la AR consiste en el uso de fármacos modificadores de la enfermedad (FAME), tales como metotrexato (MTX), leflunomida, salazopirina o antipalúdicos, que además

de disminuir el proceso inflamatorio retrasan la progresión de la AR.

En los pacientes con una respuesta inadecuada a FAME está indicado el uso de agentes biológicos, fármacos dirigidos contra moléculas específicas implicadas en la patogenia de la AR (TNF- $\alpha$ , interleucina 1 [IL-1]). Sin embargo, este tipo de tratamientos tampoco ha conseguido hasta el momento controlar la actividad de la enfermedad en la totalidad de los pacientes.

Una diana terapéutica alternativa en el tratamiento de la AR es la IL-6, una citocina proinflamatoria producida por diversos tipos celulares, incluidos linfocitos, monocitos y fibroblastos. La IL-6 interviene en múltiples procesos inflamatorios relevantes en la AR,

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [ruedagotor@gmail.com](mailto:ruedagotor@gmail.com) (J. Rueda Gotor).

como son la diferenciación de linfocitos B en células plasmáticas secretoras de inmunoglobulinas, la activación de los linfocitos T, la inducción de reactantes de fase aguda por los hepatocitos o la producción de plaquetas. Además, la IL-6 contribuye al desarrollo de osteoporosis y de destrucción articular presentes en la AR mediante la proliferación de los fibroblastos sinoviales y de la diferenciación de los osteoclastos, y sus niveles se correlacionan positivamente con la actividad de la enfermedad<sup>1</sup>.

Tocilizumab (TCZ) es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el receptor, tanto soluble como de membrana, de IL-6. Ha sido desarrollado conjuntamente por la universidad de Osaka, la compañía farmacéutica Japonesa Chugai y la suiza Roche. Además de para la AR, en Japón ha sido aprobado para el tratamiento de la enfermedad de Castleman y para la artritis idiopática juvenil. En Europa ha sido aprobado, en combinación con MTX, para el tratamiento de pacientes adultos con AR moderada-severa con respuesta inadecuada o intolerancia al menos a un FAME o a un agente anti-TNF- $\alpha$ . En los casos de intolerancia a MTX o si éste estuviera contraindicado, se puede utilizar con otros FAME o incluso en monoterapia.

Desde el punto de vista farmacocinético, los resultados de los estudios iniciales fase I-II desarrollados en Japón que encontraron la dosis de 8 mg/kg/iv como las más eficaces fueron confirmados posteriormente por el estudio fase II europeo CHARISMA<sup>2</sup>. Éste es un ensayo clínico, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, que consta de 7 brazos terapéuticos en los que los pacientes reciben TCZ a diferentes dosis (2, 4 y 8 mg/kg cada 4 semanas), tanto en combinación con MTX como en monoterapia, además de un grupo placebo solo con MTX en monoterapia. Este estudio demuestra que la eficacia clínica basada en las respuestas ACR 20, 50 y 70 sólo es significativamente superior con TCZ a dosis de 8 mg/kg/iv cada 4 semanas asociado a MTX, y sólo a estas dosis altas se consigue la normalización mantenida de la PCR.

En cuanto a la eficacia clínica del TCZ, los datos del estudio CHARISMA fueron posteriormente confirmados en numerosos estudios fase III desarrollados tanto en Japón (SATORI<sup>3</sup>, SAMURAI<sup>4</sup>) como en otros países (OPTION<sup>5</sup>, LITHE<sup>6</sup>, TOWARD<sup>7</sup>, RADIATE<sup>8</sup>, AMBITION<sup>9</sup>).

Este extenso desarrollo clínico ha demostrado la eficacia del TCZ en los escenarios habituales de la AR: AR precoz (SAMURAI y brazo del AMBITION), AR sin fallo previo a MTX (AMBITION), AR refractaria tanto a MTX (SATORI, OPTION, LITHE) como a cualquier FAME (TOWARD), y por último AR refractaria a anti-TNF- $\alpha$  (RADIATE). Aunque se recomienda utilizar el TCZ asociado a FAME (principalmente MTX), su eficacia también ha sido demostrada en monoterapia (SAMURAI, SATORI y AMBITION). Los datos de eficacia y seguridad obtenidos en los citados estudios han sido recientemente ratificados en dos ensayos fase IIIb desarrollados en la práctica clínica habitual (estudios TAMARA<sup>10</sup> y ACT-SURE<sup>11</sup>), tal y como se presentó en los últimos congresos de la reumatología (ACR 2009 y EULAR 2010).

El manejo clínico en Japón de la AR es sensiblemente diferente del recomendado en otras localizaciones geográficas. Así, el tratamiento con biológicos se recomienda en monoterapia y la dosis máxima de MTX es 8 mg/semana. Por lo tanto, el desarrollo clínico en Japón es igualmente diferente y nos centraremos especialmente en los ensayos fase III realizados fuera del país nipón.

En general, el objetivo primario de los diferentes estudios es la respuesta clínica ACR 20 en la semana 24, que oscila entre el 70% obtenido en el estudio AMBITION y el 50% del RADIATE, lo cual es comprensible teniendo en cuenta la diferencia en la gravedad de las 2 poblaciones de AR de ambos estudios. Los objetivos secundarios de eficacia comprenden las respuestas ACR 50 y 70, que son igualmente óptimas con cifras en torno al 40 y al 20%, respectivamente, así como la remisión DAS28 (<2,6) que alcanzó un 30% de los pacientes tras 24 semanas de tratamiento, en todos los escenarios posibles de AR.

Es importante destacar la precocidad de la respuesta clínica observada en los pacientes tratados con TCZ, que alcanzan ya en la semana 2 una respuesta EULAR moderada<sup>5</sup> e incluso una respuesta ACR 50 significativamente mayor que placebo<sup>7</sup>. Además, en este punto del tratamiento ya se observa una normalización de la PCR y una corrección de la anemia (hemoglobina) en la mayoría de los estudios. Tanto la respuesta clínica como la normalización de la PCR podrían ser incluso más precoces, según los datos presentados en EULAR 2010 en el estudio fase IIIb ROSE.

Otros parámetros de eficacia, como son el HAQ, el HRQ y la FACIT, también mejoraron significativamente con respecto a placebo tras 24 semanas de tratamiento en todos los escenarios de la AR, e igualmente esta mejoría fue precoz y duradera.

Analizando más detalladamente los diferentes ensayos clínicos, el estudio OPTION incluyó a pacientes con AR moderada-severa de larga duración refractarios a MTX, que fueron aleatorizados en 3 brazos recibiendo TCZ 8 mg/kg, TCZ 4 mg/kg o placebo asociados a MTX (10-25 mg/semana). El diseño del estudio TOWARD fue muy similar, con la única diferencia de que los pacientes eran refractarios a cualquier FAME y que el único brazo terapéutico recibió TCZ 8 mg/kg combinado con FAME. Ambos estudios obtuvieron resultados similares, consiguiendo respuestas ACR20, 50 y 70 de en torno al 60, el 40 y el 20%, respectivamente, y una remisión clínica DAS28 de alrededor del 30% tras 24 semanas de tratamiento, que fueron significativamente superiores al grupo placebo con las respuestas ACR (el 25, el 10 y el 2%, respectivamente) y en la remisión DAS28 (3%).

El estudio RADIATE, realizado con pacientes refractarios a anti-TNF- $\alpha$ , obtiene unas respuestas ACR ligeramente inferiores a las mencionadas en los estudios OPTION y TOWARD. Sin embargo, el porcentaje de pacientes que alcanzaron la remisión clínica (DAS28) en la semana 24 es también de un 30%, incluso en pacientes refractarios a 2 o 3 anti-TNF- $\alpha$ . Es importante destacar que los datos de remisión a las 24 semanas obtenidos con otros agentes biológicos (rituximab en REFLEX y abatacept en ATTAIN) en pacientes refractarios a anti-TNF- $\alpha$  son sensiblemente inferiores: oscilan en torno al 10%.

El estudio AMBITION, que incluye a pacientes sin fallo previo a FAME, demuestra la superioridad del TCZ en monoterapia comparado con MTX en todos los parámetros de eficacia (respuestas ACR20, 50, 70, remisión DAS28 y HAQ). Éste es un dato relevante teniendo en cuenta que los estudios con diferentes anti-TNF- $\alpha$  demuestran que la eficacia clínica con éstos es claramente superior en combinación con MTX (u otros FAME), pero no así en monoterapia.

Otra peculiaridad del TCZ es que su eficacia aumenta con el tiempo, como demuestran los datos del estudio de extensión a 3,5 años que incluye a 3.368 pacientes procedentes de los estudios OPTION, RADIATE, TOWARD, y LITHE<sup>12</sup>. El porcentaje de pacientes que alcanzaron la respuesta ACR50, 70 y remisión DAS28 fue aumentando continuamente hasta la semana 180 en los pacientes refractarios a FAME y hasta la semana 144 en refractarios a anti-TNF- $\alpha$ . Los resultados de extensión a 3 años presentados recientemente del estudio AMBITION han confirmado el incremento de la eficacia a lo largo del tiempo también en pacientes en monoterapia<sup>13</sup>.

La capacidad del TCZ para retrasar la progresión radiológica en los pacientes con AR fue demostrada en los estudios fase III SAMURAI y LITHE<sup>4,6</sup>. El primero de ellos fue desarrollado en Japón con pacientes diagnosticados de AR precoz refractaria a FAME, que recibieron TCZ 8 mg/kg en monoterapia o FAME. En la semana 52, los pacientes tratados con TCZ demostraron una progresión radiológica significativamente menor en el índice de Sharp modificado por Van der Heijde, tanto en el score total (2,3 versus 6,1), como en sus componentes de erosión y pinzamiento articular. Además, el porcentaje de pacientes que en este periodo no tuvieron progresión

radiológica fue también mayor en el grupo de TCZ (56% comparado con 39%). Los resultados de extensión del estudio SAMURAI muestran que estos resultados se mantienen tras 3 años de tratamiento.

El estudio LITHE tenía como uno de sus objetivos primarios comparar la progresión radiológica de pacientes AR refractarios a MTX, tratados durante 52 semanas con TCZ (4 y 8 mg/kg) + MTX o únicamente con MTX (grupo placebo). En este estudio se utilizó el índice de Sharp modificado por Genant. Al igual que en el SAMURAI, el TCZ demostró una inhibición significativa en el daño radiológico con respecto al MTX, que también se mantuvo a lo largo del tiempo, como confirma el estudio de extensión del LITHE a 2 años.

En lo que a la seguridad del fármaco respecta, el análisis combinado de los pacientes incluidos en los estudios fase III a 24 semanas realizados fuera de Japón<sup>14</sup> demuestran que TCZ es un tratamiento seguro y bien tolerado. Así, la mayoría de los efectos adversos descritos son leves o moderados, ya sea en monoterapia o en combinación con FAME. En cuanto a los efectos adversos serios tampoco se observan diferencias estadísticamente significativas entre los grupos tratados con TCZ y los grupos placebo, y el más frecuente fueron las infecciones de vías respiratorias altas.

Estos resultados obtenidos tras 24 semanas de tratamiento son confirmados a largo plazo en el estudio de extensión a 2,6 años presentado recientemente en el congreso EULAR 2010, en el que se demuestra que la tasa de efectos adversos graves se mantiene estable en el tiempo (14,6/100 pacientes año)<sup>15</sup>.

Las infecciones graves constituyen el principal efecto adverso serio del TCZ; las más frecuentes son las neumonías y la celulitis<sup>15</sup>. Sin embargo, tras 24 semanas de tratamiento su incidencia es relativamente baja y, aunque la tasa de infecciones en pacientes tratados con TCZ asociado a un FAME es ligeramente mayor a la observada con FAME en monoterapia (grupo placebo), la diferencia no es estadísticamente significativa (5,2 frente a 3,8 por cada 100 pacientes/año<sup>14</sup>). Es importante destacar que con el tratamiento continuado con TCZ no se aumenta la incidencia de infecciones graves<sup>15</sup>. Estos datos de incidencia de infecciones graves con TCZ son muy similares a los obtenidos con anti-TNF- $\alpha$ .

La tasa de infecciones oportunistas observadas con TCZ en los estudios de extensión es muy baja (0,3/100 pacientes-año)<sup>15</sup>. El tratamiento con TCZ no afecta a la respuesta a la vacuna de la gripe (que es similar a la observada con FAME).

Aunque es necesario un seguimiento más amplio y con más pacientes, con los datos disponibles no se observa un aumento en la incidencia de neoplasias en pacientes tratados con TCZ, con una tasa de 1,6/100 pacientes-año tras 2,6 años de exposición al fármaco. En Japón, la incidencia de procesos tumorales es similar a la observada en pacientes con AR así como a la de la población general.

En una proporción baja de pacientes con TCZ se observan reacciones infusionales (el 6 frente al 0% en placebo)<sup>14</sup>. Éstas son habitualmente leves y transitorias, y la mayoría de las veces no provocan la suspensión del tratamiento. Las más frecuentes son náuseas, exantema, hipertensión arterial, cefalea y prurito. Además, TCZ está asociado a una baja producción de autoanticuerpos y a una baja inmunogenicidad.

TCZ está asociado con un descenso en el número de neutrófilos, aunque éste es transitorio y leve en la mayoría de los casos: el 38% presentó un recuento de neutrófilos inferior a  $2 \times 10^9/l$ , mientras que solamente en menos del 1% el recuento fue inferior a  $0,5 \times 10^9/l$ <sup>14</sup>. La neutropenia es dependiente de la dosis de TCZ y paradójicamente no se asoció a un incremento de las infecciones. En este sentido, en los resultados combinados de ensayos con pacientes tratados con TCZ, los factores predisponentes que se han identificado con el desarrollo de infecciones son: el uso concomitante de corticoides, la edad mayor de 65 años, así como historia de infecciones previas.

Esta neutropenia con TCZ en ocasiones se considera un efecto farmacodinámico más que un efecto adverso, ya que la IL-6

fisiológicamente aumenta el número de neutrófilos circulantes, así que con su inhibición se conseguiría el efecto opuesto.

Elevaciones en la alanina aminotransferasa (ALT), la aspartato aminotransferasa (AST) y la bilirrubina se han observado frecuentemente en los ensayos clínicos<sup>14</sup>. Sin embargo, en la mayoría de los casos es una elevación leve (< 3 veces el límite normal) y transitoria, recuperándose los valores normales espontáneamente o tras la suspensión temporal del fármaco. Según los datos del análisis combinado de los diferentes ensayos fase III a 24 semanas, el incremento de ALT y AST mayor de 3 veces el límite normal se produjo únicamente en el 3,6 y 1,4% de los pacientes respectivamente<sup>14</sup>, sin aumentar a lo largo del tiempo cómo se comprueba en el estudio de extensión a 2,6 años<sup>15</sup>. Tampoco se describieron casos de hepatitis ni de disfunción hepática. El aumento de ALT y AST se observa más frecuentemente en el grupo de TCZ en dosis altas, especialmente si se combina con MTX. En cambio, la elevación con TCZ en monoterapia es similar a la observada con MTX también en monoterapia. Aunque el mecanismo es desconocido, se sabe que la IL-6 tiene una acción antiapoptótica hepática fisiológica favoreciendo su regeneración. Su inhibición podría provocar el efecto contrario.

El tratamiento con TCZ produce frecuentemente una alteración en el perfil lipídico consistente en un aumento del colesterol total, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad, HDL-colesterol, triglicéridos y apolipoproteína A1 y B<sup>14</sup>. Esta alteración se produce de manera precoz ya en la semana 6<sup>5</sup>, y se mantiene estable sin elevaciones adicionales posteriores, llegando a precisar en un 7,8% de los casos con tratamiento hipolipemiante<sup>15</sup>. La elevación simultánea del HDL es un hecho diferencial con el patrón lipídico de las dislipemias habituales en las que se reduce, y contribuye a la corrección del perfil aterogénico.

Sin embargo, el balance global en los efectos adversos cardiovasculares del TCZ es incierto. Por un lado, habría que considerar el potencial efecto aterogénico que puede tener la comentada alteración del perfil lipídico. Por otro lado, el aumento del HDL-colesterol contribuiría a la corrección del índice aterogénico, a lo que habría que sumar el eficaz control del TCZ sobre los marcadores de inflamación, con la posible atenuación del efecto proaterosclerótico que el proceso inflamatorio produce en los pacientes con AR. Los datos en el estudio de extensión demuestran que la exposición al TCZ durante 2,5 años no aumenta la tasa de complicaciones cardiovasculares (infarto agudo de miocardio: 0,25/100 pacientes-año, ICTUS: 0,19/100 pacientes-año), lo cual es similar a lo observado con los fármacos anti-TNF- $\alpha$ . Con estos agentes se observa incluso una disminución de los eventos cardiovasculares en aquellos pacientes con una buena respuesta terapéutica.

Para concluir, disponemos de un nuevo fármaco biológico en el arsenal terapéutico de la AR dirigido en este caso a una nueva diana terapéutica. Infusiones iv de 8 mg/kg de TCZ cada 4 semanas en monoterapia o combinadas con MTX u otros FAME parecen la pauta más adecuada.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

1. Pablos Álvarez JL. La interleucina 6 en la fisiopatología de la artritis reumatoide. *Reumatol Clin.* 2009;5, 34-9,05.
2. Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, Pavelka K, Broll J, Balint G, et al., CHARRISMA Study Group. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2817-29.
3. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J, et al. Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI): Significant

- reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. *Mod Rheumatol.* 2009;19:12–9.
4. Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI). Evidence of clinical and radiographic benefit from an X-ray reader-blinded randomized controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1162–7.
  5. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovinsky 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.
  6. Kremer JM, Fleischmann RM, Halland AM, Brzezicki J, Woodworth T, Fiskeleva 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.
  7. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, Mysler EF, Da Silva NA, Alecock E, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum.* 2008;58:2968–80.
  8. 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.
  9. 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.
  10. Rubbert-Roth A, Braun J, Feist E, Kellner H, Burmester G. Interim Results of the TAMARA Study Effectiveness and Safety of the Interleukin-6 (IL-6) Receptor Antagonist Tocilizumab After 4 and 24 Weeks in Patients with Active Rheumatoid Arthritis (RA) [abstract]. *Arthritis Rheum.* 2009;60 Suppl 10:412.
  11. Bykerk V, Östör A, Álvaro-Gracia J, Pavelka K, Bernasconi C, Stancati A, et al. Tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to dmards and/or tnf inhibitor therapy: ACT-SURE preliminary results. *Ann Rheum Dis.* 2010;69 Suppl 3:379.
  12. Smolen J, Gomez-Reino JJ, Vernon E, Rubbert-Roth A, Emery P. Efficacy of tocilizumab in patients with ra and inadequate response to DMARDs or TNF inhibitors: up to 3.5-year data from ongoing extension studies. *Ann Rheum Dis.* 2010;69 Suppl 3:386.
  13. Jones G, Sebba A, Calvo A, Tate G, Beaulieu A, Vernon E, et al. Efficacy of Tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis who had never been exposed to or had never failed methotrexate: analysis of up to 3 years of treatment in a long-term extension study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69 Suppl 3:386.
  14. Smolen JS, Beaulieu AD, Dikranian A, Fenton I, Fiskeleva E, Alecock E, et al. Safety of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: Pooled analysis of five phase 3 clinical trials. *Arthritis Rheum.* 2008;589 Suppl:1669.
  15. Van Vollenhoven RF, Scali J, Curtis JR, Krasnow J, Vernon E, Alten R, et al. Safety of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: analysis of median of 2.6 years of treatment in long-term extension studies. *Ann Rheum Dis.* 2010;69 Suppl3:544.