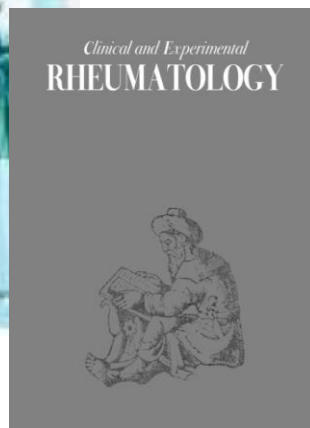
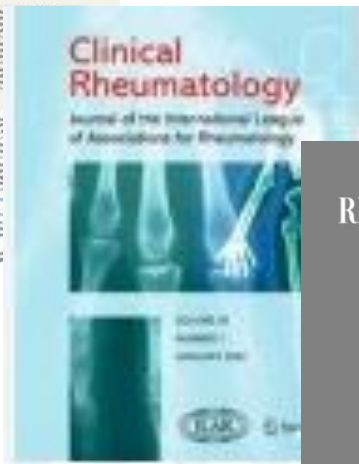


SESION BIBLIOGRÁFICA



MIRIAM LIÑÁN ALONSO
15/9/2023

JAMA | Preliminary Communication

Effect of Tocilizumab on Disease Activity in Patients With Active Polymyalgia Rheumatica Receiving Glucocorticoid Therapy A Randomized Clinical Trial

Valérie Devauchelle-Pensec, MD, PhD; Guillermo Carvajal-Alegria, MD; Emmanuelle Demis, MD, MSC; Christophe Richez, MD, PhD; Marie-Elise Truchetet, MD, PhD; Daniel Wendling, MD, PhD; Eric Toussiot, MD, PhD; Aleth Perdriger, MD, PhD; Jacques-Eric Gottenberg, MD, PhD; Renaud Felten, MD; Bruno Jean Fautrel, MD, PhD; Laurent Chiche, MD, PhD; Pascal Hilliquin, MD, PhD; Catherine Le Henaff, MD; Benjamin Dervieux, MD; Guillaume Ditz, MD; Isabelle Chary-Valckenaere, MD, PhD; Divi Cornec, MD, PhD; Dewi Guellec, MD; Thierry Marhadour, MD; Emmanuel Nowak, PhD; Alain Saraux, MD, PhD

Tocilizumab in patients with new onset polymyalgia rheumatica (PMR-SPARE): a phase 2/3 randomised controlled trial

Michael Bonelli ¹, Helga Radner,¹ Andreas Kerschbaumer ¹, Daniel Mrak ¹, Martina Durechova,¹ Jutta Stieger,² Rusmir Husic,³ Peter Mandl ¹, Josef S Smolen,¹ Christian Dejaco ^{3,4}, Daniel Aletaha ¹

A randomised, double-blind, placebo-controlled phase III trial on the efficacy and safety of tocilizumab in patients with familial Mediterranean fever

T. Koga^{1,2}, S. Sato³, N. Hagimori^{3,4}, H. Yamamoto³, M. Ishimura⁵, T. Yasumi⁶, Y. Kirino⁷, K. Ikeda⁸, A. Yachie⁹, K. Migita¹⁰, D. Kishida¹¹, T. Atsumi¹², A. Kawakami¹

Clinical and Experimental Rheumatology 2022; 40: 1535-1542.

Clinical Rheumatology (2023) 42:1125–1135
<https://doi.org/10.1007/s10067-023-06509-8>

ORIGINAL ARTICLE



Proposal of a new diagnostic algorithm for adult-onset Still's disease

Karima Daghor-Abbaci^{1,2}  · Nadia Ait Hamadouche³ · Chafia Dahou Makhoulfi⁴ · Farida Mechid⁴ · Fifi Otmani⁵ · Mohamed Makrelouf² · Amel Otmane² · Nourredine Smal⁶ · Malika Boucelma⁷ · Fatma Zohra Alissat⁸ · Salima Lefkir-Teffiani⁹ · Bilel Bengana⁹ · Nadia Boukheris¹⁰ · Amar Tebalbia¹¹ · Baya Taharouchet¹² · Soraya Ayoub¹³ · Brahim Benziane¹⁴ · Nadia Oumnia¹⁵ · Chafika Haoulchet¹⁶ · Fella Hanni¹⁷ · Nazim Laraba¹ · Djennete Hakem¹⁸ · Nacera Benfenatki¹⁹ · Abdelkrim Berrah¹

Tocilizumab in patients with new onset polymyalgia rheumatica (PMR-SPARE): a phase 2/3 randomised controlled trial

Michael Bonelli ¹, Helga Radner,¹ Andreas Kerschbaumer ¹, Daniel Mrak ¹,
Martina Durechova,¹ Jutta Stieger,² Rusmir Husic,³ Peter Mandl ¹, Josef S Smolen,¹
Christian Dejaco ¹,^{3,4} Daniel Aletaha ¹

JAMA | Preliminary Communication

Effect of Tocilizumab on Disease Activity in Patients With Active Polymyalgia Rheumatica Receiving Glucocorticoid Therapy A Randomized Clinical Trial

Valérie Devauchelle-Persec, MD, PhD; Guillermo Carvajal-Alegria, MD; Emmanuelle Demis, MD, MSc; Christophe Richez, MD, PhD; Marie-Elise Truchetet, MD, PhD; Daniel Wendling, MD, PhD; Eric Toussiot, MD, PhD; Aleth Perdriger, MD, PhD; Jacques-Eric Gottenberg, MD, PhD; Renaud Felten, MD; Bruno Jean Fautrel, MD, PhD; Laurent Chiche, MD, PhD; Pascal Hilliquin, MD, PhD; Catherine Le Henaff, MD; Benjamin Dervieux, MD; Guillaume Dizez, MD; Isabelle Chary-Valckenaere, MD, PhD; Divi Cornec, MD, PhD; Dewi Guellec, MD; Thierry Marhadour, MD; Emmanuel Nowak, PhD; Alain Saraux, MD, PhD

En el último año se han publicado los resultados de 2 ensayos clínicos sobre la eficacia de tocilizumab en pacientes con polimialgia reumática

- en pacientes con PMR de reciente diagnóstico, denominado PMRSPARE
- en pacientes con PMR corticodependiente, el SEMAPHORE

Tocilizumab in patients with new onset polymyalgia rheumatica (PMR-SPARE): a phase 2/3 randomised controlled trial

Michael Bonelli ¹, Helga Radner,¹ Andreas Kerschbaumer ¹, Daniel Mrak ¹,
Martina Durechova,¹ Jutta Stieger,² Rusmir Husic,³ Peter Mandl ¹, Josef S Smolen,¹
Christian Dejaco ^{3,4}, Daniel Aletaha ¹

- Ensayo clínico de fase 2/3 multicéntrico, doble ciego
- Se incluyen 36 pacientes con PMR de reciente aparición.
- Se asignan aleatoriamente a recibir TCZ subcutáneo (162 mg semanales) o placebo durante 16 semanas, todos con prednisona oral en descenso rápido, de 20 mg/día a 0 mg en la semana 11
- **Objetivo primario:** porcentaje de pacientes en remisión sin corticoides en la semana 16
- **Objetivos secundarios:** tiempo hasta la primera recidiva y la dosis acumulada de corticoides a la semana 16 y 24

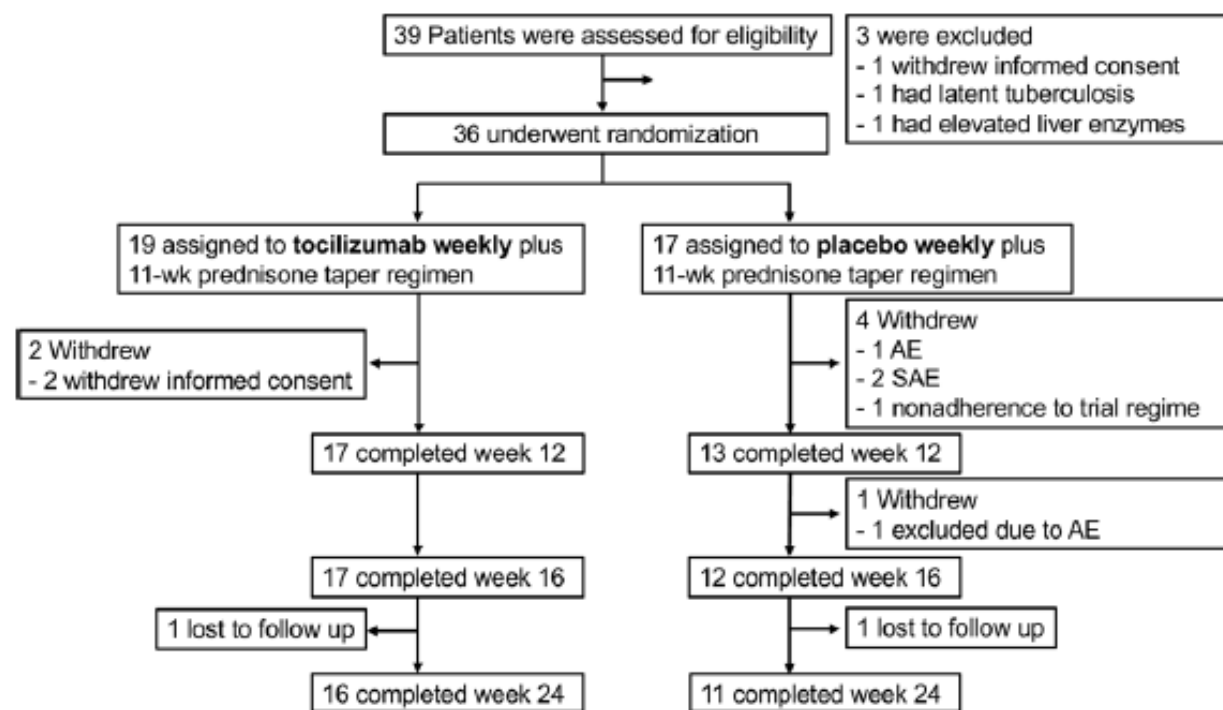
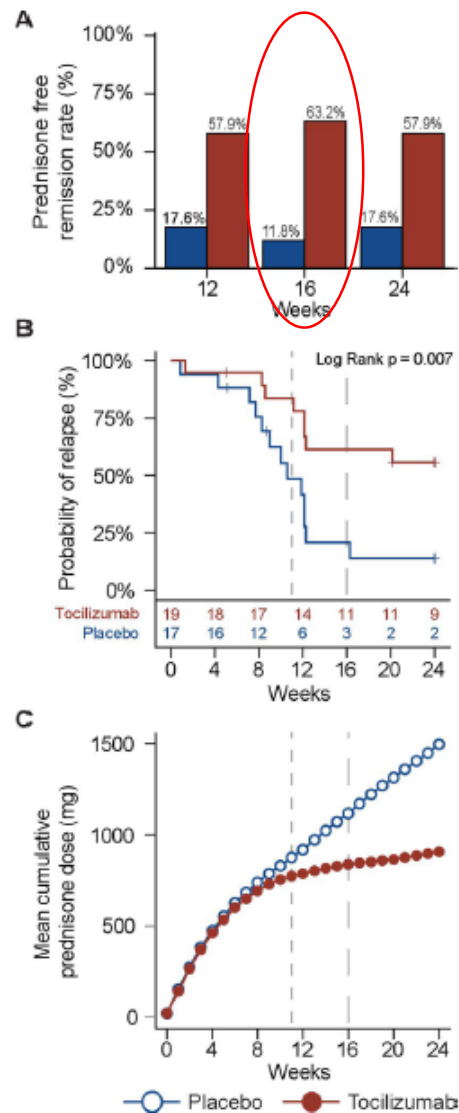


Figure 1 Screening, randomisation and follow-up of patients at week 16 (primary endpoint) and week 12/24 (secondary endpoints). AE, adverse event; SAE, serious AE.

Table 1 Demographic and disease characteristics of patients at baseline*

Characteristic	Tocilizumab N=19	Placebo N=17
Age (years)	68.8±9.0	71.1±9.0
Female sex	52.6%	52.9%
Caucasian ethnicity	100%	100%
Weight (kg)	81.7±28.5	72.0±13.9
Body mass index (kg/m ²)	26.5±4.5	25.7±3.9
Disease duration (days) at screening	8±5	6±3
Patients on prednisone	100%	94%
Current prednisone dose (mg)	16.7±3.9	17.2±3.1
Erythrocyte sedimentation rate (mm/hour)	24.3±16.4	24.1±18.7
C-reactive protein (mg/dL)	1.6±2.4	0.98±1.5
Pain by Visual Analogue Scale (mm)	30.8±26.0	22.8±16.7
Patient global assessment of disease activity by Visual Analogue Scale (mm)	30.1±25.9	26.0±24.4
Heath Assessment Questionnaire (0–3)	0.64±0.60	0.65±0.61
Short Form-36 physical component score (0–100)	47.7±7.5	45.9±5.2
*Data shown are means±SD, unless stated otherwise.		



El objetivo primario se consiguió en 12/19 (63%) del grupo TCZ y 1/17 (11,8%) de grupo placebo, con una OR de 12,9 a favor de TCZ

Figure 2 Efficacy analysis for patients treated with tocilizumab or placebo. (A) Glucocorticoid-free remission at weeks 12, 16 (primary endpoint; $p=0.002$) and 24. (B) Time to relapse (Kaplan-Meier curves censoring patients who dropped out or were lost to follow-up). (C) Mean cumulative prednisone dose over time.

Table 2 Secondary endpoints in the intention-to-treat population

Testing hierarchy	Secondary endpoints*	Tocilizumab	Placebo	P value
1	Proportion of patients in glucocorticoid-free remission at week 12	57.9%	17.6%	0.02
2	Proportion of patients in glucocorticoid-free remission at week 24	57.9%	17.6%	0.02
3	Time to first relapse (days; mean±SE)	130 (±13)	82 (±11)	0.007
4	Cumulative prednisone dose at week 16 (mg)	727 (721–842)	935 (861–1244)	0.003
5	Cumulative prednisone dose at week 24 (mg)	781 (721–972)	1290 (1106–1809)	0.001
6	Proportion of subjects with increased ESR (>20 mm/hour) at week 24 or Proportion of subjects with increased CRP (>5 mg/L) at week 24	21.1% 42.1%	47.1% 52.9%	n.r. n.r.
7	Pain by Visual Analogue Scale (mm) at week 16	12.0 (4.0–29.0)	15.0 (1.5–45.5)	n.d.
8	Patient global assessment of disease activity by Visual Analogue Scale (mm) at week 16	8.0 (3.0–25.0)	16.0 (3.0–50.0)	n.d.
9	Evaluator global assessment by Visual Analogue Scale (mm) at week 16	2.0 (0–6.0)	5.0 (1.0–30.0)	n.d.
10	Short Form-36 (Physical Component Score) at week 16	56.3 (48.8–61.0)	46.9 (42.2–49.8)	n.d.
11	Health Assessment Questionnaire (0–3) at week 16	0.0 (0.0–0.5)	0.88 (0.13–1.13)	n.d.

n.d., not done; n.r., not reported.

*Data shown are medians and IQRs, unless stated otherwise.

CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate.

En pacientes con PMR de nueva aparición tratados con pauta rápida de descenso de corticoides, TCZ fue superior a placebo en conseguir la remisión libre de prednisona, el tiempo hasta la recidiva y en la dosis acumulada de corticoides

JAMA | Preliminary Communication

Effect of Tocilizumab on Disease Activity in Patients With Active Polymyalgia Rheumatica Receiving Glucocorticoid Therapy A Randomized Clinical Trial

Valérie Devauchelle-Persec, MD, PhD; Guillermo Carvajal-Alegria, MD; Emmanuelle Demis, MD, MSc; Christophe Richez, MD, PhD; Marie-Elise Truchetet, MD, PhD; Daniel Wendling, MD, PhD; Eric Tousslirot, MD, PhD; Aleth Perdriger, MD, PhD; Jacques-Eric Gottenberg, MD, PhD; Renaud Felten, MD; Bruno Jean Fautrel, MD, PhD; Laurent Chiche, MD, PhD; Pascal Hillquin, MD, PhD; Catherine Le Henaff, MD; Benjamin Dervieux, MD; Guillaume Direz, MD; Isabelle Chary-Valckenaere, MD, PhD; Divi Cornec, MD, PhD; Dewi Guellec, MD; Thierry Marhadour, MD; Emmanuel Nowak, PhD; Alain Saraux, MD, PhD

- Hay pocos tratamientos disponibles para pacientes con polimialgia reumática dependiente de glucocorticoides. Los antagonistas de la IL-6 pueden reducir la actividad de la enfermedad en pacientes con PMR activa corticodependiente
- Objetivo: Comparar la eficacia de tocilizumab frente a placebo en pacientes con PMR corticodependiente

- Diseño: Estudio doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo. Se aleatorizaron 101 pacientes con PMR de 17 hospitales de Francia desde febrero de 2017 hasta octubre de 2019. El seguimiento final se realizó en 2020.
 - Corticodependencia: actividad persistente de la enfermedad (según niveles de PCR, PCR>10) y dosis de prednisona mayor o igual a 10 mg por día
- Los pacientes fueron asignados al azar para recibir tocilizumab iv (8mg/Kg; n=51) o placebo (n=50) cada 4 semanas durante 24s, combinado con prednisona oral
 - 100% recibieron también hidroxicloroquina y 41% de los asignados a TCZ y 21,6% del placebo, estaban con MTX
- **Objetivo primario:** baja actividad definida por PCR< 10 mg/dl con dosis de prednisona inferior o igual a 5mg/d, o bien un descenso de más de 10 mg de la dosis inicial a las 24 semanas de seguimiento

Figure 1. Flow of Patients in a Trial of Tocilizumab vs Placebo in Polymyalgia Rheumatica

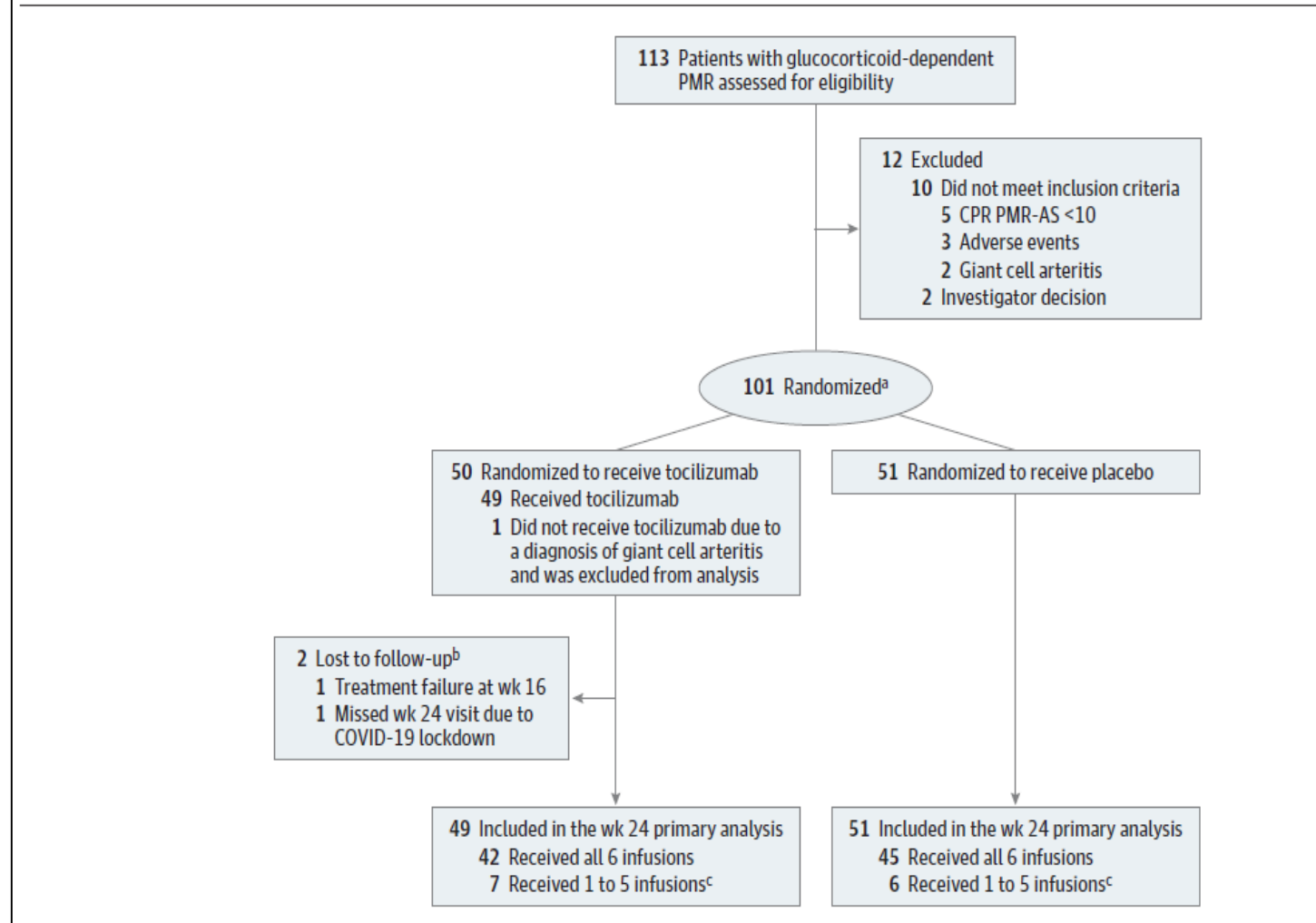


Table 1. Baseline Characteristics of the Patients Included in a Trial of Tocilizumab vs Placebo in Polymyalgia Rheumatica

Characteristic	No. (%) Tocilizumab (n = 49)	Placebo (n = 51)
Age, median (IQR), y	68.0 (63.0-75.0)	67.0 (61.0-72.0)
Women	34 (69.4)	33 (64.7)
Men	15 (30.6)	18 (35.3)
Disease duration, median (IQR), mo ^a	21.0 (10.0-48.0)	16.0 (8.0-35.0)
CRP PMR-AS, median (IQR) ^b	20.3 (15.6-29.0)	19.7 (15.4-28.6)
Patient VAS score, median (IQR) ^c	5.4 (4.0-7.0)	6.0 (4.3-7.0)
Global physician VAS score, median (IQR) ^c	5.5 (4.4-6.1)	5.3 (4.8-6.4)
Elevation of the upper limbs, °		
0	1 (2.0)	2 (3.9)
<90	6 (12.2)	5 (9.8)
90	13 (26.5)	15 (29.4)
>90	29 (59.2)	29 (56.9)
Morning stiffness, median (IQR), min ^d	96.6 (89.7)	99.8 (97.9)
ACR/EULAR provisional classification criteria ^e		
Clinical	46 (93.9)	49 (96.1)
Ultrasonography	45 (97.8)	49 (98.0)
SF-36 score, median (IQR) ^f		
PCS	35.4 (30.1-39.8)	35.4 (30.6-40.6)
SF-36	35.9 (30.9-47.0)	34.8 (29.5-43.3)
Prednisone dosage, median (IQR), mg/d	10.0 (10.0-15.0)	10.0 (10.0-15.0)
Patient fatigue VAS score, median (IQR)	5.6 (3.9-8.0)	5.9 (4.0-7.0)
Methotrexate		
Current	20 (40.8)	11 (21.6)
Never	18 (36.7)	30 (58.8)
Prior	11 (22.4)	10 (19.6)
Hydroxychloroquine		
Current	0	1 (2.0)
Never	49 (100)	49 (96.1)
Prior	0	1 (2.0)
CRP, median (IQR), mg/dL ^g	0.9 (0.4-1.7)	0.9 (0.4-1.8)
Aspartate transaminase >3 times the upper limit of normal	0	0
Alanine transaminase >3 times the upper limit of normal	0	0
ESR, median (IQR), mm/h ^h	28.3 (33.0)	24.3 (23.0)
Patients with positive rheumatoid factors ⁱ	3 (6.8)	2 (4.3)

Table 2. Primary and Secondary Outcomes in a Trial of Tocilizumab vs Placebo in Polymyalgia Rheumatica

End point	Mean (95% CI)		Adjusted ^a		P value
	Tocilizumab (n = 49)	Placebo (n = 51)	Difference (95% CI)	Relative risk (95% CI)	
Primary end point					
Composite primary end point, No. (%) ^{a,b,c}	33 (67.3)	16 (31.4)	36.0% (19.4% to 52.6%)	2.3 (1.5 to 3.6)	<.001
Secondary end points ^{a,d}					
Scale-based secondary outcomes					
CRP PMR-AS	7.5 (5.4 to 9.6)	14.9 (11.4 to 18.4)	-7.5 (-11.2 to -3.8)		<.001
ESR PMR-AS	8.1 (5.9 to 10.3)	15.9 (12.3 to 19.4)	-7.8 (-12.1 to -3.4)		<.001
PMR-AS <1.5, No. (%)	7 (14.3)	4 (7.8)	6.9% (-0.0%2 to 0.16%)	1.8 (0.8 to 3.9)	.14
CRP PMR-AS <10, No. (%) ^{a,c}	36 (73.5)	22 (43.1)	31.1% (12.2% to 50.0%)	1.8 (1.2 to 2.7)	.002
CRP PMR-AS ≤17, No. (%)	42 (89.4)	33 (64.7)	26.1 (13.3 to 39.0)	1.4 (1.2 to 1.7)	<.001
Medication-based secondary outcomes					
Prednisone dosage, mg/d	3.8 (2.1 to 5.6)	6.1 (4.8 to 7.4)	-2.3 (-3.6 to -1.0)		<.001
Patient stopped receiving prednisone, No. (%)	24 (49.0)	10 (19.6)	29.3% (18.9% to 39.7%)	2.5 (1.8 to 3.5)	<.001
Prednisone dosage ≤5 mg/d or decrease ≥10 mg vs baseline, No. (%)	37 (75.5)	26 (51.1)	25.7% (12.1% to 39.3%)	1.6 (1.2 to 2.1)	.002
Quality of life assessment-based secondary outcomes					
SF-36 MCS ^e	42.2 (38.9 to 45.6)	41.0 (37.7 to 44.3)	1.2 (-3.1 to 5.5)		.59
SF-36 PCS ^e	37.9 (35.2 to 40.6)	36.4 (33.9 to 38.9)	1.6 (-2.4 to 5.7)		.43
Health Assessment Questionnaire Disability Index ^f	1.6 (1.4 to 1.8)	1.7 (1.5 to 1.9)	-0.1 (-0.3 to 0.1)		.32

El objetivo se alcanzo en el 67,3% de los pacientes con TCZ y en 31,4% de los pacientes con placebo, con una OR de 2,3

Conclusiones

En pacientes con PMR activa a pesar de tto con prednisona, y algunos con MTX, el tto con TCZ comparado con placebo controla la PMR en un porcentaje significativamente mayor

TCZ es mejor que placebo asociado a corticoides en pacientes con PMR

A randomised, double-blind, placebo-controlled phase III trial on the efficacy and safety of tocilizumab in patients with familial Mediterranean fever

T. Koga^{1,2}, S. Sato³, N. Hagimori^{3,4}, H. Yamamoto³, M. Ishimura⁵, T. Yasumi⁶, Y. Kirino⁷, K. Ikeda⁸, A. Yachie⁹, K. Migita¹⁰, D. Kishida¹¹, T. Atsumi¹², A. Kawakami¹

- La fiebre Mediterránea familiar es la enfermedad autoinflamatoria monogénica más frecuente
- El objetivo terapéutico de la misma es prevenir la amiloidosis secundaria (AA) minimizando la inflamación subclínica, además de la prevención de ataques
- La primera línea de tratamiento es la colchicina, 10-20% de pacientes no responden de forma completa
- Además de la pirina, otras citoquinas como la IL-6, pueden tener un papel patogénico

- Ensayo clínico, multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo, para comprobar la seguridad y eficacia de tocilizumab en pacientes con FMF resistente o intolerante a la colchicina.
- Aleatorizan pacientes a recibir TCZ 162 mg/sem sub o placebo durante 24 sem
- **Objetivo primario:** valoración del numero de ataques de fiebre durante las 24 sem de tratamiento
- **Objetivos secundarios:**
 - Frecuencia de los síntomas acompañantes durante los ataques febriles
 - Valores séricos de PCR y SAA
 - Eventos adversos
- Posteriormente se realiza un estudio de extensión abierta para evaluar la seguridad y eficacia a largo plazo de TCZ en pacientes que habían completado el estudio anterior
- Total de 23 pacientes, 11 a la rama de TCZ y 12 a la rama de placebo

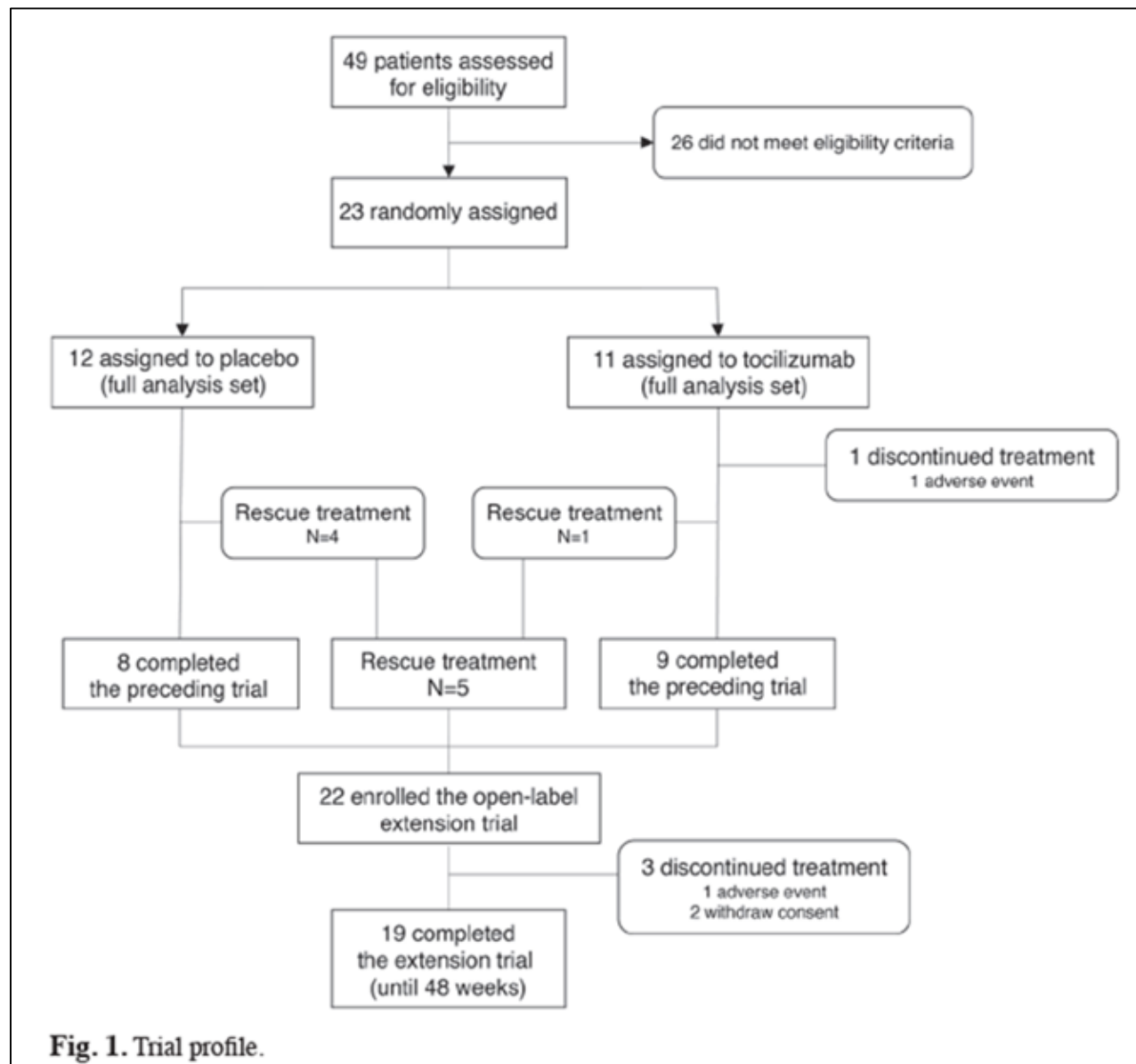


Table I. Baseline patient characteristics.

	Placebo (n=12)	Tocilizumab (n=11)
Age at enrolment, years	45.9 (11.0)	37.5 (14.5)
Age at diagnosis, years	41.9 (13.1)	33.3 (16.0)
Female, n (%)	6 (50)	8 (73)
Height, cm	160.5 (7.4)	161.2 (7.5)
Body weight, kg	60.9 (12.1)	54.1 (11.8)
Number of febrile attacks per 24 weeks*?	4.88 (2.57–8.87)	5.14 (2.75–8.31)
Duration of febrile attack, hours*	44.4 (32.9–103)	55.3 (38.6–83.6)
Patient global VAS, mm	23.5 (26.3)	37.6 (23.7)
Physician global VAS, mm	35.0 (28.8)	39.2 (29.7)
CRP, mg/L	7.06 (13.5)	11.8 (24.5)
SAA, mg/L	468 (1000)	1140 (3270)
IL-6, ng/L	3.63 (4.88)	12.92 (29.3)
Number of febrile attacks with arthritis per 24 weeks*?	1.45 (0.36–4.95)	2.75 (1.60–8.31)
Colchicine intolerance, n (%)	1 (9)	2 (18)
Dose of colchicine, mg/day	0.63 (0.68) n=11	0.59 (0.54) n=9
<i>MEFV</i> gene variants‡		
Exon 10 mutations, total, n (%)	3 (30)	0 (0)
M694I hetero, n (%)	2 (20)	0 (0)
M694I/E148Q multiple hetero, n (%)	1 (10)	0 (0)
Any other mutations, total, n (%)	6 (60)	6 (86)
E84K hetero, n (%)	2 (20)	0 (0)
E84K/E148Q multiple hetero, n (%)	1 (10)	0 (0)
E148Q hetero, n (%)	2 (20)	4 (57)
P369S/R408Q multiple hetero, n (%)	0 (0)	2 (39)
G304R hetero, n (%)	1 (10)	0 (0)

Data are n/N (%) or mean (SD) unless otherwise noted.

*Median (IQR).

?From 24 weeks before informed consent to the first dosing period.

‡ Placebo n=10; Tocilizumab n=7.

CRP: C-reactive protein; IL: interleukin; IQR: interquartile range; SAA: serum amyloid A; SD: standard deviation; VAS: visual analogue scale.

Objetivo primario:

- Primeras 4s se estima que hubo 0,37 episodios febriles en el grupo de TCZ frente a 0,53 grupo placebo
- Nº estimado de episodios por semana fue de 0,078 (IC del 95%, 0,027-0,222) grupo TCZ y de 0,113 (IC del 95% 0,053-0,242) grupo placebo
- TCZ/placebo episodios febriles fue de 0,691 (IC del 95% 0,189-2,531
- Aunque el numero de episodios fue menor en el grupo de TCZ los resultados no fueron significativos ($p=0,58$)

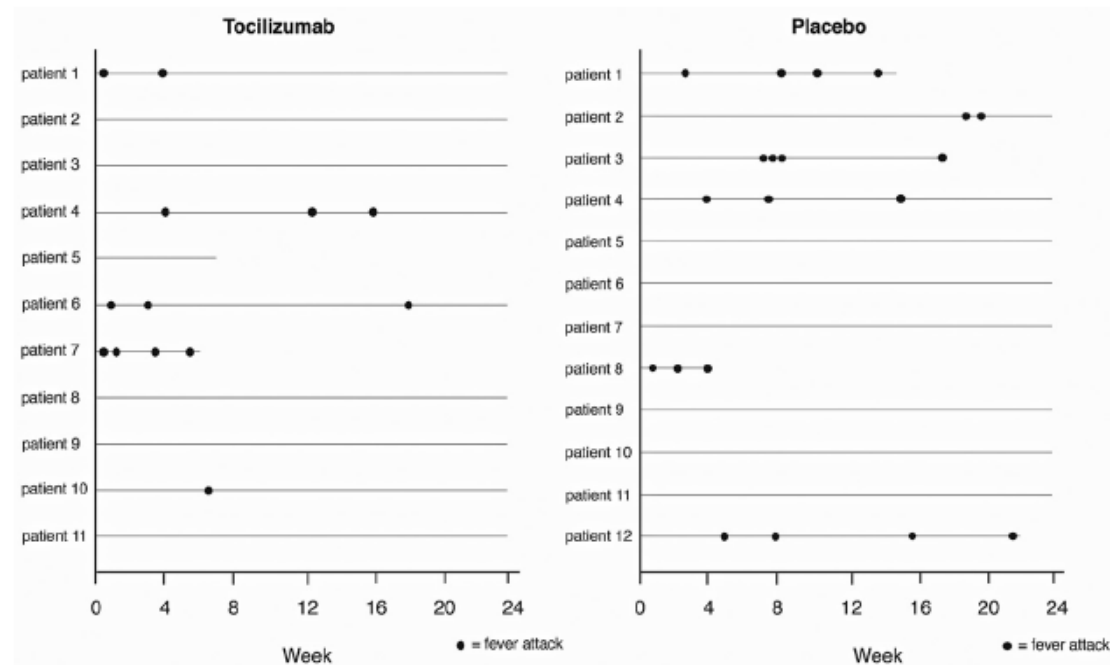


Fig. 2. Dot plot of fever attacks per patient in the double-blind period in the full analysis set (NUH01FMF).

Table II. Secondary outcomes in 24-week, double-blind phase (NUH01FMF trial).

	Placebo (n=12)	Tocilizumab (n=11)	TCZ-placebo rate ratio
Accompanying symptoms, times/week			
Any	0.274 (0.128–0.586)	0.147 (0.065–0.334)	0.538 (0.176–1.644)
Abdominal pain	0.058 (0.024–0.140)	0.033 (0.014–0.075)	0.570 (0.170–1.914)
Chest pain	0.076 (0.024–0.242)	0.016 (0.004–0.067)	0.215 (0.034–1.338)
Arthritis	0.058 (0.024–0.142)	0.055 (0.012–0.243)	0.944 (0.167–5.344)
Headache	0.054 (0.021–0.137)	0.025 (0.009–0.070)	0.456 (0.113–1.842)
Time until a fever attack, hours*	794 (580–914)	907 (323–1019)	—
Duration of fever attacks, hours*	45 (34–100)	72 (66–110)	—

95% CI of estimate. *Median (IQR).

CI: confidence interval; IQR: interquartile range; TCZ: tocilizumab.

Objetivos secundarios:

- El grupo placebo precisó mayor número de veces medicación de “rescate”
- Todos los pacientes de la rama de tto normalizaron los niveles de PCR y disminuyeron los de SAA en comparación con el grupo placebo que no se modificaron
- Tras 24 sem todos se incluyeron en estudio de extensión, abierto, recibiendo todos TCZ. Resultados similares tras el inicio de TCZ en los pacientes que iniciaron en la rama placebo

Table III. The summary of adverse events.

	Tocilizumab Case (%)	Placebo Case (%)
Double blind period	n=11	n=12
Adverse event	11 (100)	8 (66.7)
Adverse event leading to death	0 (0)	0 (0)
Adverse event leading to withdrawal from treatment	1 (9.1)	0 (0)
Serious adverse event	2 (18.2)	1 (8.3)
Serious adverse event leading to withdrawal from treatment	1 (9.1)	0 (0.0)
Adverse drug reactions	10 (90.9)	4 (33.3)
Serious adverse drug reactions	1 (9.1)	0 (0)
Adverse drug reactions leading to withdrawal from treatment	1 (9.1)	0 (0)
Rescue period	n=1	n=4
Adverse event	1 (100.0)	3 (75.0)
Adverse event leading to death	0 (0)	0 (0)
Adverse event leading to withdrawal from treatment	0 (0)	0 (0)
Serious adverse event	0 (0)	2 (50)
Serious adverse event leading to withdrawal from treatment	0 (0)	0 (0)
Adverse drug reactions	1 (100)	3 (75)
Serious adverse drug reactions	0 (0)	2 (50)
Adverse drug reactions leading to withdrawal from treatment	0 (0)	0 (0)
Tocilizumab treatment period	n=11	n=4
Adverse event	11 (100)	3 (75)
Adverse event leading to death	0 (0)	0 (0)
Adverse event leading to withdrawal from treatment	1 (9.1)	0 (0)
Serious adverse event	2 (18.2)	2 (50)
Serious adverse event leading to withdrawal from treatment	1 (9.1)	0 (0)
Adverse drug reactions	10 (90.9)	3 (75)
Serious adverse drug reactions	1 (9.1)	2 (50)
Adverse drug reactions leading to withdrawal from treatment	1 (9.1)	0 (0)

No se registraron efectos adversos graves, y no hubo diferencias significativas entre grupos

Conclusiones

Aunque no se cumplió el objetivo primario, la administración a largo plazo de TCZ mostró eficacia y seguridad en pacientes con FMF.

ORIGINAL ARTICLE



Proposal of a new diagnostic algorithm for adult-onset Still's disease

Karima Daghor-Abbaci^{1,2} · Nadia Alt Hamadouche³ · Chafia Dahou Makhloufi⁴ · Farida Mechid⁴ · Fifi Otmani⁵ · Mohamed Makrelouf² · Amel Otmane² · Nourredine Small⁶ · Malika Boucelma⁷ · Fatma Zohra Alssat⁸ · Salima Lefkir-Teffiani⁹ · Bilel Bengana⁹ · Nadia Boukheris¹⁰ · Amar Tebalbia¹¹ · Baya Taharbouchet¹² · Soraya Ayoub¹³ · Brahim Benziane¹⁴ · Nadia Oumnia¹⁵ · Chafika Haoulchet¹⁶ · Fella Hanni¹⁷ · Nazim Laraba¹ · Djennete Hakem¹⁸ · Nacera Benfenatki¹⁹ · Abdelkrim Berrah¹

- El diagnóstico de la enfermedad de Still es difícil dada la ausencia de biomarcadores específicos, más en casos de presentación atípica
- En este estudio se propone un algoritmo diagnóstico nuevo más sensible y preciso y útil en estadios iniciales

Criterios mayores	Criterios menores
• Fiebre de 39 °C o más de duración superior a una semana • Artralgias de duración de 2 o más semanas • Rash típico color salmón en extremidades y el tronco • Leucocitosis > 10 000/mm³ incluyendo >80 % granulocitos • Niveles elevados de ferritina	• Dolor de garganta • Linfadenopatía y/o esplenomegalia • Disfunción hepática • Factor reumatoide negativo y ANA negativo

Se requieren 5 criterios en total (2 de ellos mayores) con una sensibilidad y especificidad de 92% y 80% respectivamente.

Los *criterios de Fautrel (2002)* poseen una mayor especificidad, haciendo uso de exámenes de laboratorio más específicos.

Criterios mayores	Criterios menores
• Fiebre en picos mayor de 39 °C. • Artralgia. • Rash evanescente. • Odinofagia. • Más de 80 % de PMN en el hemograma. • Ferritina glicosilada inferior al 20 %.	• Rash maculopapular. • Leucocitosis mayor a 10 000/mm³

Con 4 criterios mayores o 3 mayores y 2 menores se logra una sensibilidad de 80,6 % y una especificidad de 98,5 %.³

- Estudio prospectivo , caso-control, multicéntrico llevado a cabo en Argelia
- Se incluyeron pacientes que cumplieran al menos 2 criterios mayores de la clasificación de Yamaguchi y/o Fautrel
- Se incluyeron 160 pacientes, 80 con enf de Still y 60 controles con diagnósticos alternativos (EAI, neoplásicas, infecciosas)

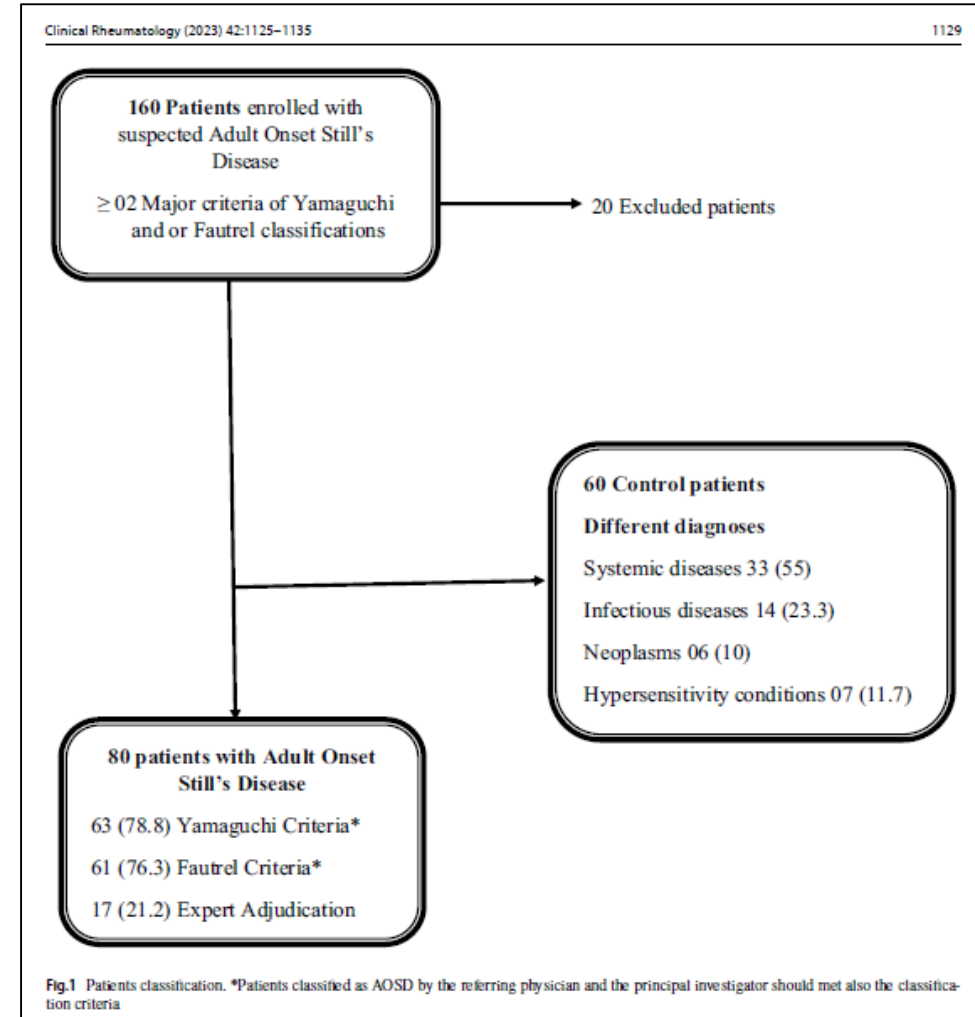


Table 1 Multivariate analysis with multiple logistic regression model

Criteria	Adjusted ODDS ratio	Confidence interval 95%	<i>p</i>
Typical rash	24.01	2.35–245.30	0.007
Fever $\geq 39^{\circ}\text{C}$	17.34	2.6–113.37	0.003
NLR ≥ 4	11.10	2.35–52.3	0.002
Pharyngitis	10.23	2.36–44.34	0.002
Arthritis	9.01	2.07–39.142	0.003
Glycosylated ferritin $\leq 20\%$	1.59	1.08–2.35	0.019

Table 2 Points-based score for AOSD classification

Criteria

Typical rash*	3 points
Fever $\geq 39^{\circ}\text{C}$	3 points
Arthritis γ	2 points
Pharyngitis	2 points
NLR ≥ 4	2 points
Glycosylated ferritin $\leq 20\%$ μ	1 point
AOSD points-based score π	≥ 7 points with sensitivity of 92.5% specificity of 93.3%

*Typical rash: transient macular or maculo-papular non-pruritic rash

γ : Fever or arthritis lasting 2 weeks or longer

μ : Glycosylated ferritin $\leq 20\%$ with ferritin $> N$

π : AOSD score can be used if the criteria are not explained by another disease

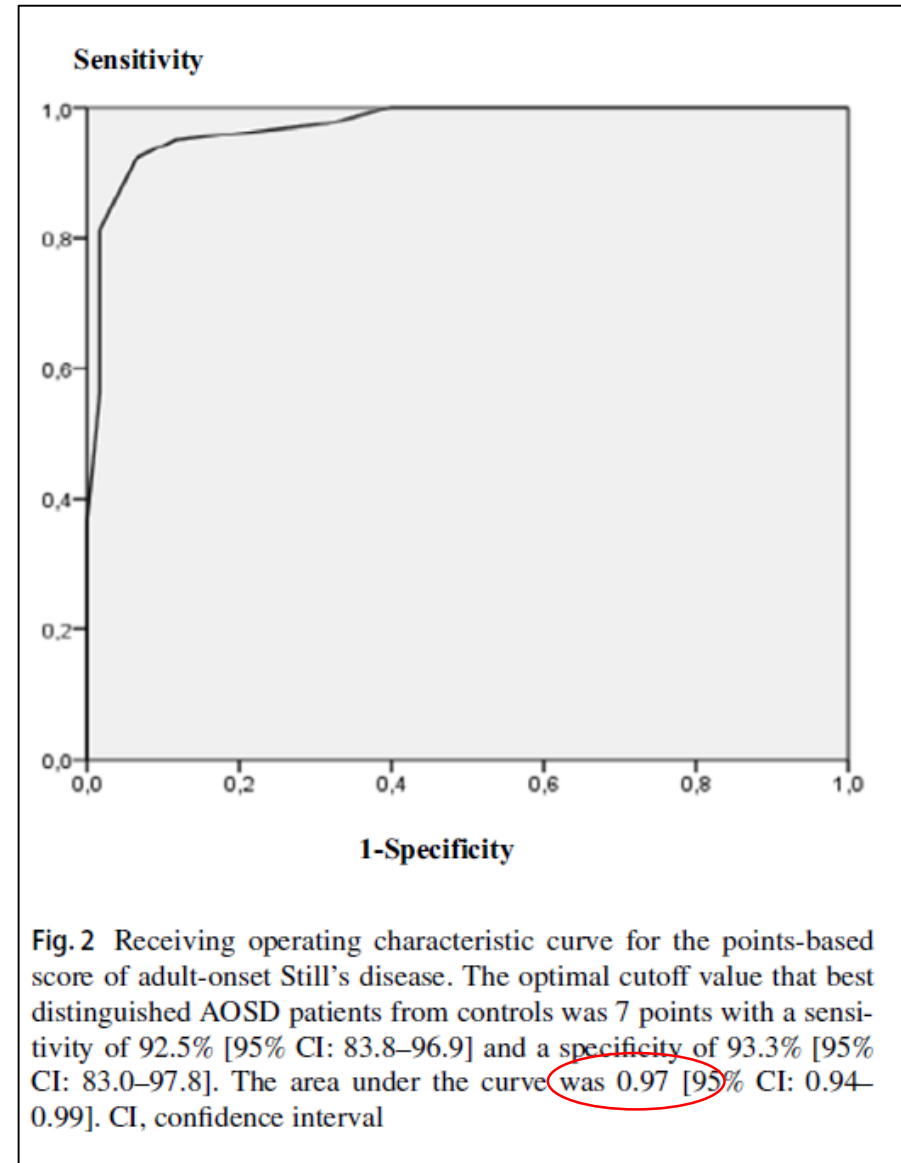


Table 3 Evaluation of the performance of AOSD classifications criteria

Classification criteria	AOSD	Controls	Sensitivity %	Specificity %	PPV %	NPV %	Accuracy
Yamaguchi criteria	63	0	78.8 [67.9–86.8]	100 [92.5–100]	100 [92.8–100]	77.9 [66.7–86.3]	87.8%
Fautrel criteria	61	2	76.3 [65.2–84.8]	96.7 [87.5–99.4]	96.8 [88–99.4]	75.3 [64–84.1]	85%
Points-based score ≥ 7	74	4	92.5 [83.8–96.9]	93.3 [83.0–97.8]	94.9 [86.7–98.3]	90.3 [79.5–96]	92.8%

PPV positive predictive value, NPV negative predictive value

Conclusiones

- Dada la dificultad en el diagnóstico precoz de la enfermedad de Still es muy importante la actualización del algoritmo diagnóstico de cara a minimizar el tiempo hasta el diagnóstico y las posibles complicaciones
- Es el primer estudio prospectivo que incluye pacientes en fases iniciales y que incluye como marcadores el NRL y la ferritina glicosilada
- Este algoritmo podría ser una herramienta diagnóstica de gran valor si se confirma en estudios multicéntricos de validación