

Le tocilizumab : un nouveau traitement de la polyarthrite rhumatoïde

Tocilizumab: a new treatment of rheumatoid arthritis

Abdellah El Maghraoui, Imad Ghozlani

Service de Rhumatologie, Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V, Rabat - Maroc

Rev Mar Rhum 2012; 20: 18-21

Résumé

Le tocilizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui bloque l'action des récepteurs de l'interleukine 6. En combinaison avec le méthotrexate, l'efficacité du tocilizumab est prouvée dans la polyarthrite rhumatoïde modérée à sévère avec réponse inadéquate ou intolérance aux traitements de fond classiques. Il peut être également administré en monothérapie aux patients tolérant mal le méthotrexate. Le tocilizumab est généralement bien toléré même en association avec les autres traitements de fond classiques.

Mots clés : Tocilizumab, IL6, polyarthrite rhumatoïde

Abstract

Tocilizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody that acts as an interleukin (IL)-6 receptor antagonist. Intravenous tocilizumab 8 mg/kg, in combination with methotrexate, is approved for the treatment of moderate to severe active rheumatoid arthritis in adult patients with inadequate response to, or who are intolerant of, prior disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD). It may also be administered as monotherapy in patients intolerant of methotrexate. Tocilizumab was effective and generally well tolerated when administered either as monotherapy or in combination with conventional DMARDs.

Key words : Tocilizumab, IL6, rheumatoid arthritis

Les nouveautés thérapeutiques dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) sont dominées par les traitements biologiques (issus de la recherche fondamentale) et récemment introduits sur le marché [1]. Les plus importants actuellement sont les anti-TNF alpha, les anti-lymphocytes B (rituximab) et T (abatacept) et tout récemment le premier inhibiteur de l'interleukine 6 (tocilizumab).

RATIONNEL D'UTILISATION

La pathogénie de la PR est encore incomplètement comprise. Elle concerne de complexes interactions entre les lymphocytes B et T, les macrophages, les synoviocytes (fibroblastes-like) et voit la participation de nombreuses cytokines agissant sur les modes paracrine et autocrine. Depuis quelques années se sont développées plusieurs thérapeutiques ciblant de façon spécifique tel ou tel acteur de ce réseau complexe avec plus ou moins de bons résultats. Le succès retentissant des anti-TNF a réussi à imposer ces traitements dénommés « biothérapies » dans la stratégie thérapeutique de la maladie. Cependant, les essais cliniques et l'expérience pratique ont montré qu'une proportion non négligeable de patients ne répond pas à ces traitements ou échappe après un succès initial. Ajouté à cela les effets secondaires potentiellement graves rapportés avec ces produits notamment la résurgence de la tuberculose qui peut constituer un sérieux problème lors de leur prescription notamment dans un pays d'endémie tuberculeuse comme le notre. Pour toutes ces raisons,

la recherche continue et les cibles potentielles et les candidats pour les bloquer ne cessent de se développer. Actuellement, on peut les diviser en deux grands groupes : les traitements ciblant les cellules immunitaires (lymphocytes B ou T) et les traitements ciblant des cytokines (TNF, interleukine 1, interleukine 6...). L'inhibition de la voie de l'interleukine 6 (IL-6) a fait son chemin dans la prise en charge de la PR depuis quelques années suite à des travaux de recherche fondamentale prouvant le rôle essentiel joué par cette cytokine dans la physiopathogénie de la PR. Ces données ont été corroboré par des études cliniques ayant démontré l'efficacité d'un inhibiteur de la voie de l'IL-6 (le tocilizumab).

L'IL-6 est une cytokine pro-inflammatoire abondamment retrouvée à des taux élevés dans le sang et dans les synoviales des sujets ayant une PR active. Surtout, l'IL-6 joue un rôle essentiel dans la réponse immune et dans l'inflammation de cette maladie. L'IL-6 est capable d'induire la synthèse des protéines de l'inflammation par le foie, d'induire l'activation des lymphocytes B et de stimuler la prolifération des fibroblastes et des ostéoclastes. Dans la PR, il a été démontré que l'IL-6 contribue au développement de la synovite, à la destruction osseuse et articulaire, ainsi qu'à plusieurs manifestations systémiques (notamment l'anémie inflammatoire). C'est ces données et d'autres qui ont confirmé la responsabilité des taux élevés d'IL-6 dans les signes inflammatoires locaux et systémiques de la PR et conduit à considérer l'IL-6 comme une cible thérapeutique majeure [2, 3].

Le tocilizumab est un anticorps monoclonal humanisé IgG1 spécifique du la sous-unité alpha du récepteur à l'IL-6 ou IL-6R (IL-6, CD126). En se liant au IL-6R, le tocilizumab prévient la liaison du complexe IL-6/IL-6-R à une glycoprotéine transmembranaire (gp 130) et inhibe la voie de signalisation de l'IL-6, en bloquant à la fois les récepteurs solubles et membranaires de l'IL-6.

ETUDES CLINIQUES

Les premières études avec le tocilizumab ont été menées au Japon. Elles étaient conduites en ouvert et incluaient un faible nombre de patients. Elles avaient pour but d'étudier les caractéristiques pharmacodynamiques du produit, d'identifier la meilleure dose et le meilleur rythme d'administration ainsi que d'apprécier la tolérance.

Ainsi, dans une étude préliminaire, Choy et al. ont randomisé 45 patients ayant une PR active pour recevoir des perfusions de tocilizumab aux doses 0,1 ; 1 ; 5 et 10 mg/Kg ou un placebo. Tous les patients de l'étude avaient une PR ne répondant pas à au moins 1 traitement de fond classique même si la majorité en avaient eu plusieurs. La durée moyenne de la maladie était de 12 ans. L'amélioration de l'activité de la maladie a été jugée sur les critères ACR. A la 2^{ème} semaine, 55% des patients ayant reçu 5 mg/Kg de tocilizumab avaient répondu au premier critère de jugement (ACR20) en comparaison avec aucun des patients recevant le placebo. L'efficacité était maintenue 8 semaines après cette seule perfusion. Aucune différence n'a été observée avec les autres doses de tocilizumab jusqu'à 6 semaines. Le DAS28 était cependant significativement plus bas dans les groupes 5 et 10 mg/Kg dès la 2^{ème} semaine comparé aux groupes placebo et 0,1 et 1 mg/Kg. De même les paramètres biologiques (VS et CRP) se sont normalisés dès le 15^{ème} jour.

Une étude multicentrique a ensuite été conduite au Japon pour évaluer l'efficacité et la tolérance du tocilizumab chez 164 patients ayant une PR réfractaire à plusieurs traitements de fond classiques. Les patients enrôlés dans cet essai avaient une durée moyenne de la maladie de 8 ans. Ces patients ont été randomisés pour recevoir du tocilizumab 4 ou 8 mg/Kg ou un placebo toutes les 4 semaines sur une période de 3 mois. Les groupes recevant du tocilizumab étaient significativement améliorés d'une manière dose-dépendante avec des réponses constatées dès la visite de la 4^{ème} semaine et s'améliorant jusqu'à la 12^{ème} semaine. A S12, 78%, 57% et 11% ont atteint une réponse ACR20 dans les groupes 8 mg/Kg, 4 mg/Kg et placebo respectivement. Un plus grand nombre de patients a atteint la réponse ACR50 : 40% dans le groupe 8 mg/Kg vs 1,9% dans le groupe placebo. La normalisation de la CRP a été observée dans 76% et 26% des cas dans les groupes tocilizumab 8 et 4 mg/Kg contre 1,9% dans le groupe placebo.

A la fin de l'étude, les patients ont été autorisés à continuer l'essai en ouvert en recevant le tocilizumab à la dose de 8mg/Kg toutes les 4 semaines (étude STREAM). Sur les 164 patients, 144 ont pu poursuivre le traitement dont 94 ont terminé plus de 5 ans de suivi. A 5 ans, 84% des patients avaient une réponse ACR20. Une amélioration maintenue dans le temps du DAS28 et du HAQ a également été rapportée [4].

Plusieurs études ont ensuite été menées à travers le monde pour évaluer l'efficacité et la tolérance du tocilizumab dans différentes indications.

CHARISMA [5] : cette étude Européenne est la première à avoir examiné systématiquement l'utilisation du tocilizumab en association au méthotrexate (MTX). Cette étude a inclus 359 patients ayant une PR active malgré un traitement par MTX. Ces patients ont été randomisés en 7 bras : tocilizumab 2 mg/Kg ; 4 mg/Kg ; 8 mg/Kg en monothérapie ; les mêmes doses en association au MTX ou le MTX+placebo. La durée moyenne de la maladie était de 9 mois. Le critère de jugement retenu était la réponse ACR20 à la 16^{ème} semaine. Celle-ci a été atteinte par un plus grand nombre de patients sous fortes doses de tocilizumab que sous MTX+placebo. Les patients sous 2 mg/Kg en monothérapie n'avaient pas une meilleure réponse par rapport au placebo. Les patients recevant 4 mg/Kg et 8 mg/Kg en association au MTX avaient une meilleure réponse ACR50 et 70 comparés au MTX seul. Ces résultats ont démontré que le tocilizumab est efficace en monothérapie aux doses de 4 et 8 mg/Kg mais aussi qu'une association au MTX a un effet synergique supérieur à chacun des traitements seuls. Une réduction significative du DAS 28 a été observée de manière dose dépendante avec la plus forte amélioration dans les groupes 8 mg/Kg. Parmi les patients sous 8 mg/Kg, 34% ont eu une rémission définie par un DAS<2,6 comparés à seulement 8% dans le groupe MTX seul.

OPTION [6] : intérêt du tocilizumab en cas de réponse insuffisante au MTX.

Cette étude appelée OPTION (Tocilizumab Pivotal Trial in Methotrexate Inadequate Responders), a inclus 632 patients ayant une PR ne répondant pas au MTX qui ont été randomisés pour recevoir, en plus du MTX, du tocilizumab aux doses de 4 mg/Kg, 8 mg/Kg ou du placebo. La durée moyenne de la maladie était de 7,6 ans. Le critère de jugement principal (réponse ACR20 à 6 mois) a été obtenu chez respectivement 48% des patients du groupe 4 mg/Kg, 59% du groupe 8 mg/Kg et 26% du groupe MTX seul. Plus de patients dans le groupe 8 mg/Kg ont atteint une réponse ACR50 et 70. La VS et la CRP ont été normalisés dès la 2^{ème} semaine du traitement dans le groupe 8 mg/Kg et le sont resté tout le long de l'étude. La rémission DAS a été observée dans 25% des patients de ce groupe comparée à moins de 1% dans le groupe MTX seul.

TOWARD [7] : intérêt du tocilizumab en cas de réponse insuffisante aux traitements de fond classiques dans cette étude dite TOWARD (Tocilizumab in combination With Traditional DMARD Therapy), 1220 patients ayant une PR active malgré un traitement de fond classique (MTX, sulfasalazine, hydroxychloroquine...) ont été randomisés pour recevoir en plus du tocilizumab à 8 mg/Kg ou du placebo toutes les 4 semaines. La durée moyenne de la maladie était de 6,9 ans. Les patients sous tocilizumab étaient significativement plus améliorés avec des réponses ACR plus élevées que le groupe placebo. L'amélioration clinique a été constatée dès la 2^{ème} semaine du traitement, de même que l'amélioration de la CRP et de l'hémoglobine.

RADIATE [8] : intérêt du tocilizumab en cas de réponse insuffisante aux antiTNF.

DOSSIER

Selon les estimations, 25 à 40% des PR traitées par antiTNF présentent une réponse inadéquate. L'étude multicentrique, randomisée, contrôlée versus placebo, RADIATE (Research on Actemra Determining efficacy after AntiTNF failurEs) a évalué l'efficacité et la tolérance du tocilizumab, 4 ou 8 mg/kg toutes les 4 semaines. Cette étude a concerné 487 malades ayant une PR active avec DAS28 moyen 6,8 sous une dose stable de MTX (environ 16 mg/semaine) et n'ayant pas répondu de façon adéquate à au moins un antiTNF. Il y avait eu échec de 3 antiTNF pour 12,7% des malades, de 2 antiTNF pour 36,1% et d'un seul pour 51,1%.

Au terme des 24 semaines de l'étude, la proportion de malades atteignant les critères ACR20, 50 et 70, la proportion de sujets dont la PR avait une activité faible ($DAS28 \leq 3,2$) et celle de malades en rémission ($DAS28 < 2,6$) est toujours significativement plus élevée avec l'association tocilizumab 8 mg/kg + MTX. La proportion de malades mis en rémission est relativement similaire en cas d'échec à un, deux ou trois anti-TNF (31%, 31% et 25%, respectivement). Cette étude a confirmé la rapidité avec laquelle le bénéfice clinique est obtenu, avec des rémissions acquises dès la deuxième semaine. Au terme de l'étude, 30% des malades du bras tocilizumab 8 mg/kg + MTX étaient en rémission.

Les principaux effets secondaires consistaient en troubles gastro-intestinaux, éruptions cutanées et vertiges. Comme dans les précédentes études, il a été constaté une augmentation du LDL et du HDL-cholestérol (respectivement ≥ 160 mg/dl et ≥ 60 mg/dl) chez environ 15% des malades sous tocilizumab. Globalement, les événements indésirables graves ont été moins fréquents dans les deux bras tocilizumab + MTX que dans le bras placebo + MTX, il existait cependant une légère prédominance des infections dans le bras tocilizumab 8 mg/kg + MTX. Aucun cas de tuberculose, ni d'autre infection opportuniste, n'a été documenté. AMBITION [9] : efficacité du tocilizumab en première ligne, versus MTX.

L'étude AMBITION (Actemra versus Methotrexate double-Blind Investigative Trial In mONotherapy) a démontré la non infériorité et la supériorité du tocilizumab en monothérapie (8 mg/kg toutes les 4 semaines) par rapport au MTX (jusqu'à 20 mg à la 8e semaine). Cette étude a concerné 572 malades ayant une PR datant en moyenne d'un peu plus de 6 ans (moins de 2 ans dans environ 40% des cas), dont l'activité était modérée à sévère et qui n'étaient pas en situation d'échec thérapeutique au MTX ou à une biothérapie (environ les deux tiers des malades inclus n'avaient jamais reçu de MTX).

Cette étude internationale, multicentrique, randomisée, menée en double aveugle sur une période de 24 semaines, montre que la probabilité d'obtenir une rémission ($DAS28 < 2,6$) est presque 6 fois plus élevée avec le tocilizumab en monothérapie qu'avec le MTX. La probabilité de réponses EULAR modérée ou bonne est 4 fois plus élevée que dans le groupe MTX. Il y a eu plus de rémissions avec le tocilizumab chez les malades dont la PR datait de moins de deux ans que chez les malades dont la PR était plus ancienne, 42 versus 28% respectivement. Une analyse post-hoc a révélé que les résultats sur les critères ACR et EULAR étaient du même ordre chez les malades n'ayant jamais reçu de MTX et chez les malades qui en avaient reçu auparavant (plus de 6 mois avant leur inclusion).

Globalement, les taux d'effets secondaires ont été similaires avec les deux types de traitements, mais il a été observé plus d'infections et de modifications du cholestérol chez les malades du bras tocilizumab, et plus d'élévation des transaminases hépatiques chez les malades du bras MTX.

Au total, les résultats à 6 mois d'AMBITION montrent pour la première fois qu'une biothérapie utilisée en monothérapie, en l'occurrence le tocilizumab, peut engendrer de meilleurs résultats que le méthotrexate chez des malades n'ayant jamais reçu ce traitement ou n'ayant jamais présenté d'échec à ce traitement.

SAMURAI [10] et LITHE : données sur l'épargne articulaire avec le tocilizumab.

En plus du bénéfice observé sur les signes cliniques de la maladie rhumatismale, l'effet du tocilizumab sur la progression des lésions radiographiques a été évalué dans au moins 2 études.

L'étude SAMURAI (Study of active Controlled Monotherapy Used for Rheumatoid Arthritis, an IL-6 inhibitor) a inclu 306 patients ayant une PR active (DAS moyen à 6,5). Ces patients ont été randomisés pour recevoir le tocilizumab à 8 mg/kg toutes les 4 semaines ou des traitements de fond classiques sur une période de 52 semaines. Ces patients étaient en échec à 2 traitements de fond en moyenne. Les radiographies ont été réalisées à l'inclusion, à 28 et à 52 semaines. Cliniquement, à la 52^{ème} semaine le tocilizumab en monothérapie était supérieur aux traitements de fond classiques avec respectivement 78%, 64% et 44% de réponses ACR20, 50 et 70 vs. 34%, 13% et 6%. La rémission clinique définie par un $DAS28 < 2,6$ a été observée chez 59% des patients sous tocilizumab contre 3% pour les traitements de fond classiques. Le taux de progression du score de Sharp a été moindre de façon statistiquement significative pour le groupe tocilizumab.

Les résultats intermédiaires à 1 an (analyse préspecifiée) de l'étude LITHE (Tocilizumab Safety and THE Prevention of Structural Joint Damage) ont été présentés au dernier congrès de l'ACR. Cette étude de phase III, randomisée, contrôlée, en double aveugle versus placebo, a concerné 1 190 malades ayant une PR active (DAS28 moyen 6,5) n'ayant pas répondu de façon adéquate au MTX. Ces malades ont reçu soit du tocilizumab 4 ou 8 mg/kg toutes les 4 semaines, soit un placebo en plus du MTX (moyenne 15 mg/semaine). Les critères d'évaluation principaux étaient le taux de réponse ACR à 6 mois, l'évolution du score radiographique de Sharp modifié par Genant à 1 an, les modifications de l'index de handicap du HAQ à 1 an.

Le tocilizumab 8 mg/kg, en association au MTX, donne des résultats significativement supérieurs au placebo + MTX, en termes de réponse ACR et de rémission. Il y a significativement plus de malades en rémission dans le bras tocilizumab 8 mg/kg + MTX que dans le bras placebo + MTX (47 % versus 8 %). Sur le plan structural, l'analyse des clichés radiographiques montre une inhibition significative de la progression radiographique chez les malades ayant bénéficié du tocilizumab + MTX qui se manifeste à la fois sur le score d'érosions et sur celui du pincement articulaire et, bien sûr, au niveau du score total de Sharp modifié par Genant. Dans le bras tocilizumab 8 mg/kg + MTX, 85% des malades n'ont présenté aucune progression des dégâts articulaires versus 67% dans le bras MTX + placebo.

Cette épargne articulaire va de pair avec une meilleure fonction attestée par une régression du handicap (score HAQ), précoce, durable et dépassant le seuil clinique minimal chez les malades des bras tocilizumab + MTX. Dans cette analyse à 1 an, le profil de sécurité est conforme à celui retrouvé dans les précédentes études de plus courte durée : augmentation des deux fractions du cholestérol, élévation transitoire des transaminases, léger surcroît d'événements indésirables graves, notamment d'infections (3,7 à 4/100 patients-année versus 2,3 dans le bras MTX + placebo), sans qu'il y ait de rapport évident avec une neutropénie.

L'étude LITHE confirme donc l'efficacité clinique de l'association tocilizumab-MTX dans les cas de PR ne répondant pas de façon adéquate au MTX. Les résultats de l'étude LITHE montrent que le traitement par tocilizumab limite la destruction articulaire, un élément clé de la prévention des déformations articulaires, de la gêne fonctionnelle et du handicap chez les malades atteints de polyarthrite rhumatoïde.

TOLÉRANCE

La tolérance du tocilizumab dans l'ensemble des études est bonne. Les principaux effets secondaires rapportés sont :

- Les infections : elles représentent les effets secondaires les plus fréquents (prévalence de 8% pour les infections sévères) même si les cas graves sont rarissimes. Il s'agit essentiellement d'infections respiratoires (les pneumopathies bactériennes sont les plus fréquentes et les plus sévères). Il n'y a pas de sur-risque de tuberculose ni d'infections opportunistes. Il faut cependant être vigilant et contre-indiquer l'utilisation du tocilizumab en cas d'infection évolutive, de même qu'il faut vacciner les sujets à risque (âge avancé, corticothérapie, atteinte pulmonaire) contre la grippe et le pneumocoque.
- Une hyperlipidémie : une élévation du taux des lipides a souvent été notée dans les études du tocilizumab. Ainsi, le cholestérol total était ainsi élevé chez 38% des patients sous tocilizumab en monothérapie dans l'étude japonaise SAMURAI10 et chez 23% des patients recevant le tocilizumab en association aux traitements de fond classiques dans l'étude européenne STREAM4. Dans la majorité des cas, cependant, les taux de cholestérol sont restés stables dans les limites supérieures de la normale. En outre, l'indice d'athérogénicité n'était pas altéré dans la plupart des cas. Les complications cardio-vasculaires ont été rarement rapportées dans les essais cliniques même si les périodes d'observation étaient relativement courtes.
- Une neutropénie : une diminution du taux de neutrophiles sous 1000/mm³ a été rapportée sous tocilizumab (environ 10%) même si cette diminution n'était pas liée à un sur-risque d'infection. Cette neutropénie semble liée à une marginalisation des neutrophiles diminuant ainsi leurs taux circulants.
- Une cytolysé hépatique : une augmentation des transaminases a été rapportée avec le tocilizumab de manière dose-dépendante et essentiellement en association aux traitements de fond classiques (MTX). L'élévation est supérieure à 3 fois la valeur normale dans 2% des cas et régressive à l'arrêt du traitement en moins de 2 mois. Une surveillance des transaminases est donc recommandée avec le traitement par tocilizumab.
- Des réactions à la perfusion : une réaction en général modérée et transitoire a été rarement rapportée avec la perfusion de tocilizumab. Parfois des céphalées (5%), une éruption cutanée (5%) ou de la fièvre (5%) ont été signalées.

CONCLUSION

Les données recueillies dans toutes ces études montrent que le tocilizumab, anticorps monoclonal anti-IL-6, à la dose de 8 mg/Kg toutes les 4 semaines, est efficace en traitement de 1^{ère} ligne versus MTX, en 2^e ligne après échec du MTX et en 3^e ligne après échec à un ou plusieurs antiTNF. Les résultats indiquent que les bénéfices cliniques du traitement par le tocilizumab se traduisent par une réduction de la progression radiographique et du handicap fonctionnel, un paramètre important de la qualité de vie des malades. La conjonction de tous ces éléments peut faire considérer le tocilizumab comme une nouvelle voie thérapeutique originale dans l'arsenal thérapeutique de la PR.

DÉCLARATION D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt.

RÉFÉRENCES :

1. Smolen JS, Aletaha D. Developments in the clinical understanding of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2009;11:204.
2. Mircic M, Kavanaugh A. The clinical efficacy of tocilizumab in rheumatoid arthritis. *Drugs Today (Barc)* 2009;45:189-97.
3. Oldfield V, Dhillon S, Plosker GL. Tocilizumab: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs* 2009;69:609-32.
4. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J. Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study): evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1580-4.
5. Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, et al. 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.
6. Smolen JS, 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. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, 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, 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;67:1516-23.
9. Jones G, Sebba A, Gu J, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: The AMBITION study. *Ann Rheum Dis* 2009.
10. Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, 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 randomised controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1162-7.