

Actemra®, Roactemra®

Tocilizumab

Agosto de 2022

Categoría

1. DESCRIPCIÓN

1.1 Clase terapéutica o farmacológica del fármaco

El tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante de la subclase de las inmunoglobulinas (Ig) IgG₁, dirigido contra el receptor de la interleucina 6 (IL-6) humana.

Código ATC: L04AC07.

1.2 Forma farmacéutica

Formulación intravenosa (i.v.): Concentrado para solución para infusión.

Formulación subcutánea (s.c.): Solución líquida estéril, lista para ser utilizada en una jeringa precargada de un solo uso, provista de un dispositivo protector de la aguja, o en una pluma precargada de un solo uso.

1.3 Vía de administración

Infusión intravenosa (i.v.).

Inyección subcutánea (s.c.).

1.4 Declaración de esterilidad/radiactividad

Estéril.

1.5 Composición cualitativa y cuantitativa

Principio activo: tocilizumab.

Excipientes i.v.: Polisorbato 80, sacarosa, fosfato de disodio dodecahidrato, dihidrogenofosfato de sodio dehidratado y agua para inyectables.

La solución para infusión intravenosa (i.v.) de tocilizumab es un líquido entre límpido y opalescente y entre incoloro y amarillo pálido, presentado en viales para un solo uso apirógenos y sin conservantes; se presenta en viales de 10 ml y 20 ml con 4 ml, 10 ml o 20 ml de tocilizumab (20 mg/ml).

Excipientes s.c.: Polisorbato 80, clorhidrato de L-arginina, L-metionina, L-histidina, Clorhidrato de L-histidina monohidratado y agua para preparaciones inyectables.

La solución para inyección subcutánea (s.c.) de tocilizumab es un líquido amarillento, sin conservantes, que se presenta en una jeringa precargada de un solo uso lista para utilizar, provista de un dispositivo protector de la aguja, o en una pluma precargada de un solo uso. Con cada dispositivo se administran 0,9 ml (162 mg) de tocilizumab.

2. DATOS CLÍNICOS

2.1 Indicaciones terapéuticas

Artritis reumatoide (AR) (formulaciones i.v. y s.c.)

El tocilizumab está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) activa de grado moderado o grave en pacientes adultos. Puede usarse solo o en combinación con metotrexato (MTX) u otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME). Se ha demostrado que el tocilizumab inhibe la progresión del daño articular determinado mediante radiografías y mejora la función física.

Arteritis de células gigantes (ACG) (solamente formulación s.c.)

El tocilizumab está indicado para el tratamiento de la arteritis de células gigantes (ACG) en pacientes adultos.

Enfermedad por coronavirus de 2019 (covid-19) (únicamente formulación i.v.)

El tocilizumab está indicado para el tratamiento de la enfermedad por coronavirus de 2019 (covid-19) en adultos hospitalizados que estén recibiendo corticosteroides sistémicos y necesiten oxigenoterapia o ventilación mecánica.

Artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp) (formulaciones i.v. y s.c.)

El tocilizumab está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp) activa en pacientes de 2 o más años. Puede administrarse solo o en combinación con MTX.

Artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs)

Formulación intravenosa

El tocilizumab está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs) activa en pacientes de 2 o más años.

Formulación subcutánea

El tocilizumab está indicado para el tratamiento de la AIJs activa en pacientes de 1 o más años.

El tocilizumab i.v. y s.c. puede administrarse solo o en combinación con MTX.

2.2 Posología y forma de administración

Instrucciones generales

Tocilizumab (RO 4877533)
CDS 23.0

La sustitución por cualquier otro biomedicamento requiere el consentimiento del médico prescriptor.

En pacientes adultos con AR, el tocilizumab puede administrarse en infusión i.v. o en inyección s.c.

En pacientes adultos con ACG, el tocilizumab se administra en inyección s.c.

En pacientes adultos con covid-19, el tocilizumab se administra en infusión i.v.

En pacientes con AIJp, el tocilizumab se administra en infusión i.v. o en inyección s.c.

En pacientes con AIJs, el tocilizumab se administra en infusión i.v. o en inyección s.c.

Administración intravenosa

La formulación i.v. de tocilizumab no debe administrarse por vía s.c.

La formulación de tocilizumab i.v. debe diluirla un profesional sanitario con solución de cloruro de sodio al 0,9 % (m/v) estéril, aplicando una técnica aséptica (v. 4.2 *Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación*). La duración recomendada de la infusión i.v. es de 1 hora.

Administración subcutánea

La formulación s.c. de tocilizumab no debe administrarse por vía i.v.

La formulación s.c. de tocilizumab se administra con una jeringa precargada de un solo uso, provista de un dispositivo protector de la aguja, o en una pluma precargada de un solo uso. La pluma precargada no debe usarse para tratar a pacientes pediátricos menores de 12 años, dado que, al tener una capa de tejido subcutáneo más fina, existe el riesgo de inyección intramuscular. La primera inyección se aplicará bajo la supervisión de un profesional sanitario cualificado. Un paciente puede autoinyectarse ACTEMRA únicamente si el médico determina que es adecuado y si el paciente acepta el seguimiento médico según sea necesario y si se le ha enseñado la técnica de inyección apropiada. Se alternarán los sitios de inyección recomendados (abdomen, muslo y parte superior del brazo); nunca se aplicarán las inyecciones en lunares, cicatrices o zonas donde la piel sea dolorosa a la palpación, presente hematomas, esté enrojecida, sea dura o no esté intacta.

En los pacientes que pasen del tratamiento con tocilizumab por vía i.v. a la administración por vía s.c., la primera dosis s.c. se administrará en el momento de la siguiente dosis i.v. programada, bajo la supervisión de un profesional sanitario cualificado.

Se valorará si el paciente puede administrarse, o su progenitor/a o tutor puede administrarle las inyecciones s.c. en casa, y se indicará al paciente, o a su progenitor/a o tutor que informe a un profesional sanitario, antes de administrar la siguiente dosis, en caso de presentar algún síntoma de reacción alérgica. Los pacientes deben acudir al médico de inmediato en el caso de que presenten

síntomas de reacciones alérgicas graves (v. 2.4.1 *Advertencias y precauciones generales* y 2.6 *Reacciones adversas*).

Artritis reumatoide (AR) (formulaciones i.v. y s.c.)

Esquema de administración i.v.

La dosis recomendada de tocilizumab para los pacientes adultos es de 8 mg/kg, administrados 1 vez cada 4 semanas en infusión i.v. El tocilizumab puede usarse solo o en combinación con MTX u otros FAME.

En los pacientes que pesen más de 100 kg, no se recomienda administrar dosis superiores a 800 mg por infusión (v. 3.2 *Propiedades farmacocinéticas*).

Esquema de administración s.c.

La dosis recomendada de tocilizumab para los pacientes adultos es de 162 mg, administrados 1 vez por semana en inyección s.c. El tocilizumab puede usarse solo o en combinación con MTX u otros FAME.

Arteritis de células gigantes (ACG) (solamente formulación s.c.)

La dosis recomendada de tocilizumab para los pacientes adultos con ACG es de 162 mg, administrados 1 vez por semana en inyección s.c., en combinación con un ciclo de glucocorticoides con reducción gradual de la dosis. Tras suspender los glucocorticoides se puede usar el tocilizumab solo.

Si el paciente sufriera una recaída de la ACG durante el tratamiento con tocilizumab, el médico que lo atiende debe plantearse la posibilidad de reintroducir o aumentar la dosis de los glucocorticoides administrados concomitantemente (o reanudar el tratamiento con glucocorticoides en el caso de que se hubiera suspendido su administración), según su criterio y conforme a las guías de tratamiento.

Recomendaciones para modificar la dosis en la AR y la ACG

(v. 2.4.1 *Advertencias y precauciones generales*)

- Alteración de los valores de las enzimas hepáticas

Valor analítico	Medidas
>1 a 3 veces por encima del LSN	Modificar, según proceda, la dosis de los FAME (AR) o de los inmunomoduladores (ACG) administrados concomitantemente. En los pacientes en tratamiento con tocilizumab s.c. que presenten elevaciones persistentes en este intervalo, se reducirá la frecuencia de inyección de tocilizumab hasta 1 vez cada 2 semanas o se suspenderá la administración hasta que se haya normalizado la concentración de ALT y AST. Se

Tocilizumab (RO 4877533)
CDS 23.0

	reanudará la administración con una inyección por semana o cada 2 semanas, según la evolución clínica. En los pacientes en tratamiento con tocilizumab i.v. (AR solamente) con un aumento persistente en este intervalo, se reducirá la dosis de tocilizumab hasta 4 mg/kg o se suspenderá la administración hasta que se haya normalizado la concentración de ALT y AST. Se reanudará con 4 mg/kg u 8 mg/kg, según la evolución clínica.
>3 a 5 veces por encima del LSN	Suspender la administración de tocilizumab hasta que descienda a valores menos de 3 veces por encima del LSN y seguir las recomendaciones antedichas para valores de más de 1 vez a 3 veces por encima del LSN. En caso de aumentos persistentes más de 3 veces por encima del LSN (confirmados en pruebas repetidas; v. 2.4.4), se retirará el tocilizumab.
>5 veces por encima del LSN	Retirar el tocilizumab.

- Cifra absoluta de neutrófilos (CAN) baja

Valor analítico (células $\times 10^9/l$)	Medida
CAN >1	Mantener la dosis.
CAN 0,5-1	Suspender la administración de tocilizumab. En los pacientes tratados con tocilizumab s.c., cuando la CAN sea $>1 \times 10^9/l$, se reanudará la inyección de tocilizumab cada 2 semanas y se aumentará la frecuencia hasta 1 vez por semana, según la evolución clínica. En los pacientes tratados con tocilizumab i.v. (AR solamente), cuando la CAN sea $>1 \times 10^9/l$, se reanudará la administración de tocilizumab en dosis de 4 mg/kg y se aumentará hasta 8 mg/kg según la evolución clínica.
CAN $<0,5$	Retirar el tocilizumab.

- Cifra de plaquetas baja

Valor analítico (células $\times 10^3/\mu\text{l}$)	Medida
50-100	Suspender la administración de tocilizumab. En los pacientes en tratamiento con tocilizumab s.c., cuando la cifra de plaquetas sea $>100 \times 10^3/\mu\text{l}$, se reanudará la inyección de tocilizumab cada 2 semanas y se aumentará la frecuencia hasta 1 vez por semana según la evolución clínica. En los pacientes tratados con tocilizumab i.v. (AR solamente), cuando la cifra de plaquetas sea $>100 \times 10^3/\mu\text{l}$, se reanudará la administración de tocilizumab en dosis de 4 mg/kg y se aumentará hasta 8 mg/kg según la evolución clínica.
<50	Retirar el tocilizumab.

Covid-19 (únicamente formulación i.v.)

La dosis recomendada de tocilizumab para el tratamiento de pacientes adultos con covid-19 es una infusión única de 8 mg/kg de 60 minutos de duración.

Si los signos o síntomas clínicos empeoran o no mejoran después de la primera dosis, se puede administrar una infusión adicional de 8 mg/kg de tocilizumab al menos 8 horas después de la infusión inicial.

No se recomiendan dosis superiores a 800 mg por infusión en los pacientes con covid-19.

Artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp) (formulaciones i.v. y s.c.)

La modificación de la dosis solo se basará en un cambio sostenido del peso del paciente a lo largo del tiempo. El tocilizumab puede administrarse solo o en combinación con MTX.

Esquema de administración i.v.

La dosis recomendada de tocilizumab i.v. en los pacientes con AIJp es de:

- 10 mg/kg en los pacientes que pesen menos de 30 kg,
- 8 mg/kg en los pacientes que pesen ≥ 30 kg,

administrados 1 vez cada 4 semanas en infusión i.v.

Esquema de administración s.c.

La dosis recomendada de tocilizumab s.c. en los pacientes con AIJp es de:

- 162 mg/kg 1 vez cada 3 semanas en los pacientes con un peso inferior a 30 kg,
- 162 mg/kg 1 vez cada 2 semanas en los pacientes que pesen ≥ 30 kg

La jeringa precargada provista de un dispositivo protector de la aguja puede usarse para tratar a pacientes pediátricos de todas las edades aprobadas. La pluma precargada no debe usarse para tratar a pacientes pediátricos menores de 12 años.

Artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs) (formulaciones i.v. y s.c.)

El cambio de la dosis solo se basará en un cambio sostenido del peso del paciente a lo largo del tiempo. El tocilizumab puede administrarse solo o en combinación con MTX.

Esquema de administración i.v.

La dosis recomendada de tocilizumab i.v. en los pacientes con AIJs es de:

- 12 mg/kg en los pacientes que pesen menos de 30 kg,
- 8 mg/kg en los pacientes que pesen ≥ 30 kg,

administrados 1 vez cada 2 semanas en infusión i.v.

Esquema de administración s.c.

La dosis recomendada de tocilizumab s.c. en los pacientes con AIJs es de:

- 162 mg 1 vez cada 2 semanas en los pacientes con un peso inferior a 30 kg,
- 162 mg 1 vez por semana en los pacientes con un peso ≥ 30 kg.
- Los pacientes de 1 año a 2 años de edad deben tener un peso corporal mínimo de 10 kg cuando reciban tocilizumab en dosis de 162 mg por vía s.c.

La jeringa precargada provista de un dispositivo protector de la aguja puede usarse para tratar a pacientes pediátricos de todas las edades. La pluma precargada no debe usarse para tratar a pacientes pediátricos menores de 12 años.

Recomendaciones para modificar la dosis en la AIJp y la AIJs

No se ha estudiado la reducción de la dosis de tocilizumab en los pacientes con AIJp y AIJs. Se recomienda interrumpir la administración de tocilizumab en caso

de alteraciones analíticas en pacientes con AIJp o AIJs, de manera similar a lo que ya se ha señalado respecto a los pacientes con AR y ACG (v. también 2.4.1 *Advertencias y precauciones generales*). Si fuera pertinente, se modificará la dosis del MTX o de otros medicamentos administrados concomitantemente o se suspenderá su administración, y se interrumpirá la administración de tocilizumab hasta que se haya evaluado la situación clínica. En la AIJp y la AIJs, la decisión de suspender el tratamiento con tocilizumab por una alteración analítica debe basarse en la evaluación médica de cada paciente.

2.2.1 Pautas posológicas especiales

Uso en pediatría: No se han establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes menores de 2 años con AIJp. No se han establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes menores de 2 años con TCZ i.v. en la AIJs ni en menores de 1 año con TCZ s.c. en la AIJs.

Uso en geriatría: No es necesario ajustar la dosis en pacientes >65 años.

Insuficiencia renal: No es preciso ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (v. 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*). No se ha estudiado el tocilizumab en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática: No se han estudiado la seguridad ni la eficacia del tocilizumab en pacientes con insuficiencia hepática (v. 2.4.1 *Advertencias y precauciones generales*).

2.3 Contraindicaciones

Actemra está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al tocilizumab o a cualquiera de los excipientes.

2.4 Advertencias y precauciones

2.4.1 Advertencias y precauciones generales

Para mejorar la trazabilidad de los biomedicamentos, debe registrarse (o declararse) claramente el nombre comercial y el número de lote del producto administrado en la historia clínica del paciente.

Todas las indicaciones

Infecciones

En pacientes tratados con inmunosupresores, incluido el tocilizumab, se han descrito infecciones graves, y a veces mortales (v. 2.6 *Reacciones adversas*). No debe iniciarse el tratamiento con tocilizumab en pacientes con infecciones activas. Si un paciente contrae una infección grave, se suspenderá la administración de tocilizumab hasta que la infección esté controlada. Los profesionales sanitarios deben ser prudentes cuando consideren el uso de tocilizumab en pacientes con antecedentes de infecciones recidivantes o con enfermedades subyacentes (como diverticulitis o diabetes) que puedan predisponerlos a padecer infecciones.

En los pacientes con covid-19, no se debe administrar el tocilizumab si los pacientes tienen otra infección activa grave concurrente.

Para detectar puntualmente las infecciones graves, se recomienda vigilar a los pacientes que estén recibiendo inmunosupresores, como el tocilizumab, ya que puede haber una atenuación de los signos y síntomas de inflamación aguda, debido a la supresión de los reactantes de fase aguda. Se indicará a los pacientes (incluidos los niños pequeños, que pueden tener más dificultad para comunicar sus síntomas) y a los padres o tutores de los menores que deben consultar de inmediato a un profesional sanitario si apareciera algún síntoma indicativo de infección, para que se estudie el caso sin demora y se instaure el tratamiento adecuado.

Complicaciones de la diverticulitis

Se han notificado eventos de perforación diverticular como complicación de una diverticulitis en pacientes tratados con tocilizumab. El tocilizumab se usará con cautela en pacientes con antecedentes de úlcera intestinal o diverticulitis. Se evaluará cuanto antes a los pacientes con síntomas que puedan indicar una diverticulitis complicada, como el dolor abdominal, a fin de identificar precozmente una perforación gastrointestinal.

Tuberculosis

Tal como se recomienda cuando se administran otros tratamientos biológicos, antes de iniciar el tratamiento con tocilizumab se someterá a todos los pacientes a pruebas de detección de una posible infección tuberculosa latente. Los pacientes con tuberculosis latente deben recibir tratamiento antimicobacteriano convencional antes de comenzar la administración de tocilizumab.

Vacunaciones

Las vacunas elaboradas con microorganismos vivos o atenuados no deben administrarse concomitantemente con el tocilizumab, dado que no se ha demostrado su seguridad clínica.

No se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de infecciones de personas que reciben vacunas de microorganismos vivos a los pacientes tratados con tocilizumab.

En un estudio aleatorizado y sin enmascaramiento (abierto), pacientes adultos que padecían AR y fueron tratados con tocilizumab y MTX presentaron una respuesta eficaz tanto a la vacuna antineumocócica icositrivalente de polisacáridos como a la vacuna antitetánica, que fue comparable a la observada en pacientes tratados sólo con MTX.

Se recomienda que todos los pacientes, y particularmente los pacientes pediátricos o los ancianos, antes de iniciar el tratamiento con tocilizumab se pongan al día en cuanto a la vacunación, siguiendo las normas de vacunación actuales. El intervalo entre la inmunización con vacunas elaboradas con microorganismos vivos y el inicio del tratamiento con tocilizumab debe seguir las normas de vacunación actuales referentes a los inmunosupresores.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves, incluida la anafilaxia, en asociación con el tocilizumab (v. 2.6.1 *Ensayos clínicos, Reacciones adversas*). Tras la comercialización se han descrito eventos de hipersensibilidad y anafilaxia graves en pacientes que habían recibido diversas dosis de tocilizumab, con o sin tratamientos concomitantes, premedicación, o alguna reacción de hipersensibilidad previa. En la experiencia poscomercialización, se han referido casos con desenlace mortal con el tocilizumab i.v. En algún caso, estos eventos se han producido ya con la primera infusión de tocilizumab (v. 2.3 *Contraindicaciones* y 2.6.2 *Poscomercialización*). Se debe disponer del tratamiento apropiado para utilizarlo de inmediato si se produjera una reacción anafiláctica durante la infusión de tocilizumab. En caso de reacción anafiláctica o de otras reacciones de hipersensibilidad graves, se detendrá inmediatamente la administración de tocilizumab y se suspenderá su uso definitivamente (v. 2.2 *Posología y forma de administración*).

Hepatopatía activa e insuficiencia hepática

El tratamiento con tocilizumab, en particular si se administra concomitantemente con MTX, puede asociarse a un aumento de las transaminasas hepáticas; por ello, se actuará con cautela si se plantea administrarlo a pacientes con hepatopatía activa o insuficiencia hepática (v. 2.2.1 *Pautas posológicas especiales* y 2.6.1 *Reacciones adversas, Ensayos clínicos*).

Hepatotoxicidad

Se han observado elevaciones leves y moderadas de las transaminasas hepáticas durante el tratamiento con tocilizumab (v. 2.6.1 *Reacciones adversas, Ensayos clínicos*). Se observó un aumento de la frecuencia de estas elevaciones cuando se usaron fármacos que causan hepatotoxicidad (por ejemplo: MTX) en combinación con el tocilizumab.

Con el tocilizumab se han observado casos graves de lesión hepática inducida por fármacos, incluidas la insuficiencia hepática, la hepatitis y la ictericia (v. 2.6.2 *Reacciones adversas, Experiencia poscomercialización*). Se han dado casos de lesión hepática grave entre 2 semanas y más de 5 años después de iniciar el tratamiento con tocilizumab. Se han notificado casos de insuficiencia hepática que han motivado un trasplante de hígado.

Se procederá con cautela cuando se plantee iniciar el tratamiento con tocilizumab en pacientes con elevación de la ALT o la AST más de 1,5 veces por encima del límite superior de la normalidad (LSN). No se recomienda el tratamiento con tocilizumab en los pacientes con AR, ACG, AIJp y AIJs con valores de ALT o AST más de 5 veces por encima del LSN. En los pacientes con AR, ACG, AIJp y AIJs, se deben controlar la ALT y la AST cada 4-8 semanas durante los 6 primeros meses de tratamiento, y a partir de entonces cada 12 semanas. Consúltense las modificaciones posológicas recomendadas, incluida la retirada del tocilizumab, según las concentraciones de las transaminasas en 2.2 *Posología y forma de administración*.

Los pacientes hospitalizados con covid-19 pueden tener concentraciones elevadas de ALT o AST. Se considera que la insuficiencia multiorgánica con afectación del hígado es una complicación de la covid-19 grave. Al tomar la decisión de administrar el tocilizumab se deben sopesar los posibles beneficios y los riesgos del tratamiento agudo con tocilizumab. En los pacientes con covid-19 con concentraciones elevadas de ALT o AST más de 10 veces por encima del LSN, no se recomienda administrar tratamiento con tocilizumab.

En los pacientes con covid-19, se debe hacer el seguimiento de las concentraciones de ALT y AST conforme a las prácticas clínicas habituales actuales.

Reactivación vírica

Se han descrito casos de reactivación vírica (por ejemplo: virus de la hepatitis B) con la administración de tratamientos biológicos para la AR. En estudios clínicos del tocilizumab se excluyó a los pacientes con resultados positivos en las pruebas de detección de la hepatitis.

Trastornos desmielinizantes

Los médicos deben estar atentos a posibles síntomas de trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central de nueva aparición. Actualmente no se conoce el potencial de desmielinización del sistema nervioso central del tocilizumab.

Neutropenia

El tratamiento con tocilizumab se ha asociado a una mayor incidencia de neutropenia. La neutropenia relacionada con el tratamiento no se asoció a infecciones graves en los ensayos clínicos (v. 2.6.1 *Reacciones adversas, Ensayos clínicos*).

Se procederá con cautela cuando se plantee comenzar el tratamiento con tocilizumab en pacientes con cifras de neutrófilos bajas, es decir, con una CAN inferior a $2 \times 10^9/l$. No se recomienda el tratamiento con tocilizumab en pacientes con AR, ACG, AIJp y AIJs con una CAN inferior a $0,5 \times 10^9/l$. En los pacientes con covid-19 con una CAN $<1 \times 10^9/l$, no se recomienda administrar el tratamiento.

En los pacientes con AR y ACG, la cifra de neutrófilos debe controlarse 4-8 semanas después de comenzar el tratamiento y posteriormente según las prácticas clínicas correctas. Consúltense las modificaciones posológicas recomendadas según los resultados de la CAN en 2.2 *Posología y forma de administración*.

En los pacientes con AIJp y AIJs, la cifra de neutrófilos debe controlarse en el momento de la segunda administración y posteriormente conforme a las prácticas clínicas correctas (v. 2.2 *Posología y forma de administración, Modificaciones de la dosis*).

En los pacientes con covid-19, se debe hacer el seguimiento de la cifra de neutrófilos conforme a las prácticas clínicas habituales actuales.

Trombocitopenia

El tratamiento con tocilizumab se ha asociado a una reducción del número de plaquetas. La disminución de la cifra de plaquetas relacionada con el tratamiento no se asoció a eventos hemorrágicos graves en los ensayos clínicos (v. 2.6.1 *Reacciones adversas, Ensayos clínicos*).

Se procederá con cautela cuando se plantee iniciar el tratamiento con tocilizumab en todos los pacientes, incluidos los pacientes con covid-19, con una cifra de plaquetas inferior a $100 \times 10^3/\mu\text{l}$. No se recomienda el tratamiento en pacientes con una cifra de plaquetas inferior a $50 \times 10^3/\mu\text{l}$.

En los pacientes con AR y ACG, la cifra de plaquetas debe controlarse 4-8 semanas después de comenzar el tratamiento y posteriormente según las prácticas clínicas correctas. Consúltense las modificaciones posológicas recomendadas según las cifras de plaquetas en 2.2 *Posología y forma de administración*.

En los pacientes con AIJp y AIJs, la cifra de plaquetas debe controlarse en el momento de la segunda administración y posteriormente conforme a las prácticas clínicas correctas (v. 2.2 *Posología y forma de administración, Modificaciones de la dosis*).

En los pacientes con covid-19, se debe hacer el seguimiento de la cifra de plaquetas conforme a las prácticas clínicas habituales actuales.

Parámetros lipídicos

Se han observado elevaciones de parámetros lipídicos como el colesterol total, los triglicéridos o el colesterol transportado por lipoproteínas de baja densidad (LDL) (v. 2.6.1 *Reacciones adversas, Ensayos clínicos*).

En los pacientes tratados con tocilizumab, la evaluación de los parámetros lipídicos se llevará a cabo 4-8 semanas después de iniciar el tratamiento con tocilizumab. En caso de hiperlipidemia, se tratará a los pacientes conforme a las pautas clínicas locales.

Artritis idiopática juvenil sistémica

Síndrome de activación de los macrófagos

El síndrome de activación de los macrófagos es un trastorno grave, potencialmente mortal, que puede surgir en pacientes con AIJs. En ensayos clínicos, no se ha estudiado el tocilizumab en pacientes durante un episodio activo de síndrome de activación de los macrófagos.

2.4.2 Abuso y dependencia del fármaco

No se han realizado estudios sobre la capacidad del tocilizumab de causar dependencia. Ahora bien, los datos disponibles no indican que el tratamiento con tocilizumab provoque dependencia.

2.4.3 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos del tocilizumab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, los datos disponibles no indican que el tratamiento con tocilizumab afecte a dicha capacidad.

2.5 Uso en poblaciones especiales

2.5.1 Embarazo

No hay datos adecuados sobre la utilización de tocilizumab en mujeres embarazadas. En un estudio realizado en el mono no se observó ningún potencial dismorfogénico, si bien se encontró un mayor número de abortos espontáneos y muertes embriofetales con una dosis alta (v. 3.3.5 *Datos preclínicos sobre seguridad - Otros efectos*). Se ignora qué importancia pueden tener estos datos para el ser humano.

No debe usarse el tocilizumab durante el embarazo a no ser que exista una necesidad médica evidente.

2.5.2 Parto

Sin texto.

2.5.3 Lactancia

Se ignora si el tocilizumab se excreta en la leche humana. Aunque se secretan inmunoglobulinas endógenas del isotipo IgG en la leche materna humana, es improbable la absorción sistémica de tocilizumab a través del amamantamiento, ya que estas proteínas se degradan rápidamente por proteólisis en el tubo digestivo. La decisión entre mantener o suspender la lactancia materna y mantener o interrumpir el tratamiento con tocilizumab se tomará teniendo en cuenta la importancia de la lactancia materna para el niño y el beneficio del tratamiento con tocilizumab para la madre.

2.5.4 Uso en pediatría

(V. 2.2.1 *Pautas posológicas especiales*.)

2.5.5 Uso en geriatría

(V. 2.2.1 *Pautas posológicas especiales* y 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*.)

2.5.6 Insuficiencia renal

(V. 2.2.1 *Pautas posológicas especiales* y 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*.)

2.5.7 Insuficiencia hepática

(V. 2.2.1 Pautas posológicas especiales y 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales.)

2.6 Reacciones adversas

2.6.1 Ensayos clínicos

El perfil de seguridad de este apartado proviene de los datos de 5484 pacientes expuestos al tocilizumab en ensayos clínicos; la mayoría de estos pacientes habían participado en estudios en la AR ($n = 4009$), mientras que la experiencia restante procede de estudios en la covid-19 ($n = 974$), la AIJp ($n = 240$), la AIJs ($n = 112$) y la ACG ($n = 149$). El perfil de seguridad del tocilizumab en todas estas indicaciones es similar e indiferenciado.

Las reacciones adversas (RA) registradas en ensayos clínicos (tabla 1) se enumeran por categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado según la importancia clínica para el paciente. Las correspondientes categorías de frecuencia de cada RA se basan en la siguiente clasificación: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$).

Tabla 1 Resumen de las RA en pacientes con AR, ACG, AIJp y AIJs tratados con tocilizumab

Categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias altas	Celulitis, herpes simple bucal, herpes zóster	Diverticulitis
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal, úlcera bucal, gastritis	Estomatitis, úlcera gástrica
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Exantema, prurito, urticaria	
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea, mareos	
Exploraciones complementarias		Transaminasas hepáticas aumentadas, peso aumentado	Bilirrubina total aumentada
Trastornos vasculares		Hipertensión arterial	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Leucopenia, neutropenia	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipercolesterolemia	Hipertrigliceridemia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacción en el lugar de la inyección	Edema periférico, reacción de hipersensibilidad	

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos, disnea	
Trastornos oculares		Conjuntivitis	
Trastornos renales			Nefrolitiasis
Trastornos endocrinos			Hipotiroidismo

Descripción de determinadas reacciones adversas registradas en ensayos clínicos

Artritis reumatoide

Pacientes tratados con tocilizumab i.v.

La seguridad del tocilizumab se ha estudiado en 5 estudios de fase III comparativos y con doble enmascaramiento (doble ciego) y en sus periodos de prolongación.

La *población global de referencia* comprendía a todos los pacientes de las fases de doble enmascaramiento de cada estudio fundamental desde la aleatorización hasta el primer cambio del esquema de tratamiento o hasta alcanzar los 2 años. El periodo comparativo fue de 6 meses en 4 estudios y de hasta 2 años en 1 estudio. En los estudios comparativos con doble enmascaramiento, 774 pacientes recibieron 4 mg/kg de tocilizumab + MTX, 1870 recibieron 8 mg/kg de tocilizumab + MTX/otro FAME, y 288 recibieron 8 mg/kg de tocilizumab en monoterapia.

La *población global de exposición* comprendía a todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de tocilizumab en el periodo comparativo con doble enmascaramiento o en la fase de prolongación sin enmascaramiento de los estudios. De los 4009 pacientes de esta población, 3577 recibieron tratamiento durante un mínimo de 6 meses; 3296, durante al menos 1 año; 2806, durante un mínimo de 2 años, y 1222, durante 3 años.

Infecciones

En los ensayos clínicos comparativos de 6 meses de duración, la tasa global de infecciones notificadas con el tratamiento con 8 mg/kg de tocilizumab + FAME fue de 127 eventos por 100 años-paciente, frente a 112 eventos por 100 años-paciente en el grupo de placebo + FAME. En la *población global de exposición*, la tasa global de infección con el tocilizumab fue de 108 eventos por 100 años de exposición-paciente.

En los ensayos clínicos comparativos de 6 meses de duración, la tasa de infecciones graves (bacterianas, víricas y fúngicas) con 8 mg/kg de tocilizumab + FAME fue de 5,3 eventos por 100 años de exposición-paciente, en comparación con 3,9 eventos por 100 años de exposición-paciente en el grupo de placebo + FAME. En el estudio de la monoterapia, la tasa de infecciones

graves fue de 3,6 eventos por 100 años de exposición-paciente en el grupo del tocilizumab y de 1,5 eventos por 100 años de exposición-paciente en el grupo del MTX.

En la *población global de exposición*, la tasa global de infecciones graves fue de 4,7 eventos por 100 años-paciente. Las infecciones graves notificadas — algunas con desenlace mortal— fueron las siguientes: neumonía, celulitis, herpes zóster, gastroenteritis, diverticulitis, septicemia y artritis bacteriana. También se han descrito casos de infecciones oportunistas.

Perforación gastrointestinal

En los ensayos clínicos comparativos de 6 meses de duración, la tasa global de perforación gastrointestinal con el tocilizumab fue de 0,26 eventos por 100 años-paciente. En la *población global de exposición*, la tasa global de perforaciones gastrointestinales fue de 0,28 eventos por 100 años-paciente. Los informes de perforaciones gastrointestinales con el tocilizumab las describieron principalmente como complicaciones de una diverticulitis, tal como la peritonitis purulenta generalizada, la perforación gastrointestinal baja, las fístulas y los abscesos.

Reacciones a la infusión

En los ensayos clínicos comparativos de 6 meses de duración, se registraron eventos adversos asociados a la infusión (determinados eventos que tuvieron lugar durante la infusión o en las 24 horas posteriores a la misma) en el 6,9 % de los pacientes tratados con 8 mg/kg de tocilizumab + FAME y en el 5,1 % de los que recibieron placebo + FAME. Los eventos notificados durante la infusión fueron fundamentalmente episodios de hipertensión arterial; los notificados en las 24 horas siguientes a la infusión consistieron en cefalea y reacciones cutáneas (exantema, urticaria). Estos eventos no determinaron la limitación del tratamiento.

La tasa de anafilaxia (observada en un total de 6/3778 pacientes) fue varias veces mayor en el grupo de 4 mg/kg que en el grupo de 8 mg/kg. En 13 de los 3778 pacientes (0,3 %) tratados con tocilizumab en los ensayos clínicos comparativos y sin enmascaramiento, se notificaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente importantes asociadas al tocilizumab que hicieron preciso suspender el tratamiento. Estas reacciones se observaron generalmente durante la segunda a la quinta infusión de tocilizumab (v. 2.4.1 *Advertencias y precauciones generales*).

Inmunogenicidad

En los ensayos clínicos comparativos de 6 meses de duración se determinó la presencia de anticuerpos anti-tocilizumab en 2876 pacientes. Se detectaron anticuerpos en 46 de ellos (1,6 %), 5 de los cuales sufrieron una reacción de hipersensibilidad médicamente importante que implicó la retirada. Treinta pacientes (1,1 %) desarrollaron anticuerpos neutralizantes.

Artritis reumatoide incipiente

En el estudio VI (WA19926) se evaluó a 1162 pacientes con artritis reumatoide incipiente, de moderada a grave que no habían recibido anteriormente tratamiento con MTX o con un biomedicamento. Las características generales de la seguridad que se observaron en los grupos de tratamiento con tocilizumab estaban en consonancia con el conocido perfil de seguridad del tocilizumab (v. tabla 1) (v. 3.1.2 *Ensayos clínicos/Eficacia*).

Monoterapia: tocilizumab en comparación con adalimumab

En un estudio de 24 semanas con doble enmascaramiento y grupos paralelos (monoterapia con tocilizumab en dosis de 8 mg/kg por vía i.v. cada 4 semanas [$n = 162$] en comparación con adalimumab en dosis de 40 mg por vía s.c. cada 2 semanas [$n=162$]), el perfil general de eventos adversos fue similar con el tocilizumab y con el adalimumab. La proporción de pacientes con eventos adversos graves estaba equilibrada en ambos grupos de tratamiento (11,7 % con tocilizumab y 9,9 % con adalimumab); los más frecuentes fueron las infecciones (3,1 % en cada grupo). Ambos tratamientos del estudio indujeron el mismo tipo de cambios en las variables analíticas de valoración de la seguridad (disminución de la cifra de neutrófilos y plaquetas, aumento de la concentración de ALT, AST y lípidos), si bien la magnitud del cambio y la frecuencia de anomalías notables fue mayor con el tocilizumab que con el adalimumab. Cuatro (2,5 %) pacientes del grupo del tocilizumab y 2 (1,2 %) del grupo del adalimumab presentaron una disminución de la cifra de neutrófilos de grado 3 o 4 según los CTC (criterios terminológicos comunes referentes a los eventos adversos). Once (6,8 %) pacientes del grupo del tocilizumab y 5 (3,1 %) del grupo del adalimumab presentaron un aumento de la concentración de ALT de grado 2 o superior según los CTC. La media del aumento de la concentración de colesterol LDL respecto al inicio del estudio fue de 0,64 mmol/l (25 mg/dl) en el grupo del tocilizumab y de 0,19 mmol/l (7 mg/dl) en el grupo del adalimumab. La seguridad observada en el grupo del tocilizumab estaba en consonancia con el conocido perfil de seguridad del tocilizumab, y no se observaron reacciones adversas nuevas o imprevistas (v. tabla 1) (v. 3.1.2 *Ensayos clínicos/Eficacia*).

Pacientes tratados con tocilizumab s.c.

La seguridad del tocilizumab s.c. en la AR se investigó en el estudio SC-I, en el que se compararon la eficacia y la seguridad del tocilizumab s.c. en dosis semanales de 162 mg con el tocilizumab i.v. en dosis de 8 mg/kg en 1262 sujetos con AR del adulto. Todos los pacientes del estudio recibieron FAME no biológicos como tratamiento de fondo. La seguridad y la inmunogenicidad del tocilizumab administrado por vía s.c. concordaba con el conocido perfil de seguridad del tocilizumab i.v.; no se observaron reacciones adversas nuevas o imprevistas (v. tabla 1). La frecuencia de reacciones en el lugar de la inyección (RLI) fue mayor en los grupos de administración s.c. que con las inyecciones s.c. de placebo en los grupos de administración i.v. (v. 3.1.2 *Ensayos clínicos/Eficacia*).

Reacciones en el lugar de la inyección (RLI)

Durante el periodo comparativo de 6 meses del estudio SC-I, la frecuencia de RLI fue del 10,1 % (64/631) y del 2,4 % (15/631) con las inyecciones semanales de tocilizumab s.c. y de placebo s.c. (grupo de tocilizumab i.v.), respectivamente. La intensidad de estas RLI (eritema, prurito, dolor y hematoma) fue de leve a moderada. La mayoría se resolvieron sin instaurar tratamiento y en ningún caso fue preciso suspender la administración del fármaco.

Inmunogenicidad

En el estudio SC-I se realizaron pruebas para detectar anticuerpos contra el tocilizumab en el periodo comparativo de 6 meses a un total de 625 pacientes tratados con tocilizumab en dosis de 162 mg por semana. Cinco pacientes (0,8 %) desarrollaron anticuerpos contra el tocilizumab, y todos ellos presentaban anticuerpos neutralizantes contra el tocilizumab.

Se analizó la presencia de anticuerpos contra el tocilizumab en 1454 pacientes de la población global de exposición al tocilizumab s.c.: 13 pacientes (0,9 %) presentaron anticuerpos contra el tocilizumab, y 12 de ellos (0,8 %) desarrollaron anticuerpos neutralizantes contra el tocilizumab.

No se observó ninguna correlación entre la aparición de anticuerpos y la respuesta clínica o las reacciones adversas.

Arteritis de células gigantes

La seguridad del tocilizumab s.c se ha estudiado en un estudio de fase III (WA28119) con 251 pacientes con ACG. La exposición total en años-paciente en la población global de exposición al tocilizumab fue de 138,5 años-paciente durante la fase del estudio comparativa con placebo y con doble enmascaramiento, de 12 meses de duración. El perfil general de seguridad observado en los grupos de tratamiento con tocilizumab concordó con el conocido perfil de seguridad del tocilizumab (v. tabla 1) (v. 3.1.2 *Ensayos clínicos/Eficacia*).

Infecciones

La tasa de eventos de infección/infección grave estaba equilibrada entre el grupo de administración semanal de tocilizumab (200,2/9,7 eventos por 100 años-paciente), el grupo de placebo más 26 semanas de tratamiento con prednisona con reducción gradual de la dosis [en lo sucesivo «prednisona durante 26 semanas»] (156,0/4,2 eventos por 100 años-paciente) y el grupo de placebo más 52 semanas de tratamiento con prednisona con reducción gradual de la dosis [en lo sucesivo «prednisona durante 52 semanas»] (210,2/12,5 eventos por 100 años-paciente).

Covid-19

La evaluación de la seguridad del tocilizumab en pacientes con covid-19 se basó en 3 ensayos aleatorizados, con enmascaramiento doble y comparativos con

placebo (estudios ML42528, WA42380 y WA42511). En estos estudios, un total de 974 pacientes estuvieron expuestos al tocilizumab. No se proporcionan aquí datos de seguridad del estudio RECOVERY (en inglés, Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy), dado que la obtención de datos de eventos adversos fue limitada.

Las siguientes reacciones adversas —que se enumeran en la tabla 2 por categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado— se han validado a partir de eventos que se registraron en ≥ 3 % de los pacientes tratados con tocilizumab y con más frecuencia que en los pacientes que recibieron el placebo en la población agrupada evaluable en cuanto a la seguridad de los estudios ML42528, WA42380 y WA42511.

La correspondiente categoría de frecuencia de cada reacción adversa se basa en la siguiente clasificación: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\,000$).

Tabla 2 Resumen de las reacciones adversas¹ observadas en pacientes con covid-19 tratados con tocilizumab²

Categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado	Término(s) de EA	Incidencia con el TCZ N = 974 n (%)	Frecuencia
Trastornos hepato biliares	Transaminasas hepáticas elevadas	96 (9,9)	Frecuente
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento	88 (9,0)	Frecuente
	Diarrea	37 (3,8)	Frecuente
	Náuseas	33 (3,4)	Frecuente
Infecciones e infestaciones	Infección urinaria	49 (5,0)	Frecuente
Trastornos vasculares	Hipertensión	42 (4,3)	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipopotasemia	39 (4,0)	Frecuente
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad	38 (3,9)	Frecuente
	Insomnio	36 (3,7)	Frecuente

¹ En cada categoría, se cuenta a los pacientes una vez, independientemente del número de reacciones.

² Incluye reacciones validadas notificadas en los estudios WA42511, WA42380 y ML42528.

Descripción de determinadas reacciones adversas registradas en ensayos clínicos

Infecciones

En la población agrupada evaluable en cuanto a la seguridad de los estudios ML42528, WA42380 y WA42511, las tasas de eventos de infecciones/infecciones graves estaban equilibradas entre los pacientes con covid-19 que recibieron el tocilizumab (30,3/18,6 %, $n = 974$) y los que recibieron el placebo (32,1/22,8 %, $n = 483$).

El perfil de seguridad observado en el subgrupo de pacientes que estaban recibiendo corticosteroides sistémicos al inicio (597 y 315 pacientes en los grupos del tocilizumab y del placebo, respectivamente) concordó con el perfil de seguridad de la población total evaluable en cuanto a la seguridad que se presenta en la tabla 2. En este subgrupo, se registraron infecciones e infecciones graves en el 27,8 % y 18,1 % de los pacientes tratados con tocilizumab y en el 30,5 % y 22,9 % de los pacientes que recibieron el placebo, respectivamente.

Artritis idiopática juvenil poliarticular

El perfil de seguridad del tocilizumab se estudió en 240 pacientes pediátricos con AIJp. En el estudio WA19977, 188 pacientes (2-17 años) fueron tratados con tocilizumab i.v.; en el estudio WA28117, 52 pacientes (1-17 años) fueron tratados con tocilizumab s.c. La exposición total al tocilizumab en la población global de exposición en la AIJp fue de 184,4 años-paciente con el tocilizumab i.v. y de 50,4 años-paciente con el tocilizumab s.c. En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con AIJp fue coherente con el conocido perfil de seguridad del tocilizumab, con la excepción de las RLI (v. tabla 1). La frecuencia de RLI que presentaron los pacientes con AIJp después de la aplicación de inyecciones de tocilizumab s.c. fue mayor que en los pacientes adultos con AR (v. *Reacciones adversas*).

Infecciones

Las infecciones son los eventos observados con mayor frecuencia en la AIJp. La tasa de infecciones en la población global de exposición al tocilizumab i.v. en pacientes con AIJp fue de 163,7 por 100 años-paciente. Los eventos observados más frecuentemente fueron la rinofaringitis y las infecciones de las vías respiratorias altas. La tasa de infecciones graves fue numéricamente superior en los pacientes con un peso inferior a 30 kg tratados con 10 mg/kg de tocilizumab (12,2 por 100 años-paciente) en comparación con los pacientes con un peso ≥ 30 kg, tratados con 8 mg/kg de tocilizumab (4,0 por 100 años-paciente). La incidencia de infecciones que implicaron la interrupción de la administración fue también numéricamente mayor en los pacientes con un peso inferior a 30 kg tratados con 10 mg/kg de tocilizumab (21,4 %) que en los pacientes con un peso ≥ 30 kg, tratados con 8 mg/kg de tocilizumab (7,6 %). La tasa de infección en pacientes con AIJp tratados con tocilizumab s.c. fue comparable a la observada en los pacientes con AIJp tratados con tocilizumab i.v.

Reacciones a la infusión

En los pacientes con AIJp, las reacciones relacionadas con la infusión se definieron como todos los eventos que tuvieron lugar durante una infusión de tocilizumab i.v. o en las 24 horas posteriores a ésta. En la población global de exposición al tocilizumab, 11 pacientes (5,9 %) sufrieron reacciones relacionadas con la infusión y 38 pacientes (20,2 %) presentaron un evento en un plazo de 24 horas desde la infusión. Los eventos más frecuentes que se produjeron durante la infusión fueron la cefalea, las náuseas y la hipotensión arterial; los que ocurrieron más frecuentemente en las 24 horas siguientes a la infusión fueron los mareos y la hipotensión arterial. En general, las reacciones adversas observadas durante la infusión o en las 24 horas siguientes a ésta fueron de naturaleza similar a las observadas en pacientes con AR y con AIJs (v. *Reacciones adversas*).

No se notificaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas asociadas al tocilizumab y que exigieran suspender el tratamiento.

Reacciones en el lugar de la inyección

El 28,8% (15/52) de los pacientes con AIJp presentaron RLI al tocilizumab s.c. Estas RLI se registraron en el 44% de los pacientes con un peso >30 kg en comparación con el 14,8% de los pacientes con un peso inferior a 30 kg. Las RLI más frecuentes fueron: eritema en el lugar de la inyección, hinchazón, hematoma, dolor y prurito. Todas las RLI se notificaron como eventos de grado 1 no graves, y ninguna de ellas motivó la retirada del tratamiento o la interrupción de la administración.

Inmunogenicidad

En los dos estudios realizados en pacientes con AIJp, un total de 4 pacientes (0,5% [1/188] en el estudio del tocilizumab i.v. WA19977 y 5,8% [3/52] en el estudio del tocilizumab s.c. WA28117) presentaron anticuerpos anti-tocilizumab neutralizantes sin que se produjera ninguna reacción de hipersensibilidad grave o clínicamente significativa. De estos 4 pacientes, 2 se retiraron del estudio posteriormente. No se observó ninguna correlación entre la aparición de anticuerpos y la respuesta clínica o los eventos adversos.

Artritis idiopática juvenil sistémica

El perfil de seguridad del tocilizumab en la AIJs se ha estudiado en 63 pacientes pediátricos. En el estudio WA18221 (ensayo de 12 semanas de duración y prolongación a largo plazo), 112 pacientes (edad de 2-17 años) fueron tratados con tocilizumab i.v.; en el estudio WA28118 (ensayo de 52 semanas de duración), 51 pacientes (de 1-17 años) fueron tratados con tocilizumab s.c. En general, los tipos de reacciones adversas en pacientes con AIJs fueron similares a los observados en pacientes con AR (v. *Reacciones adversas*, más atrás).

Infecciones

En el ensayo comparativo de 12 semanas (estudio WA18221), la tasa global de infecciones fue de 344,7 por 100 años-paciente en el grupo del tocilizumab i.v. y de 287,0 por 100 años-paciente en el grupo del placebo. En el estudio de prolongación sin enmascaramiento (parte II), la tasa global de infecciones fue similar, de 306,6 por 100 años-paciente.

En el ensayo comparativo de 12 semanas (estudio WA18221), la tasa de infecciones graves en el grupo del tocilizumab i.v. fue de 11,5 por 100 años-paciente. En el estudio de prolongación sin enmascaramiento, la tasa global de infecciones graves se mantuvo estable, y fue de 11,3 por 100 años-paciente. Las infecciones graves notificadas fueron similares a las observadas en pacientes con AR, con la adición de la varicela y la otitis media.

La tasa de infección en pacientes con AIJs tratados con tocilizumab s.c. fue comparable a la encontrada en los pacientes con AIJs tratados con tocilizumab i.v.

Reacciones a la infusión

En los pacientes con AIJs, las reacciones relacionadas con la infusión se definieron como todos los eventos que tuvieron lugar durante una infusión con tocilizumab i.v. o en las 24 horas posteriores a ésta. En el ensayo comparativo de 12 semanas (estudio WA18221), en el 4,0 % de los pacientes del grupo del tocilizumab se registraron eventos durante la infusión; un evento (angioedema) se consideró grave y potencialmente mortal, y se retiró el tratamiento del estudio a este paciente.

En la experiencia del ensayo comparativo de 12 semanas, el 16 % de los pacientes del grupo del tocilizumab i.v. y el 5,4 % de los pacientes del grupo del placebo presentaron un evento en un plazo de 24 horas desde la infusión. En el grupo del tocilizumab, los eventos registrados fueron, entre otros, los siguientes: exantema, urticaria, diarrea, molestias epigástricas, artralgias y cefalea. Uno de estos eventos (urticaria) se consideró grave.

Se notificaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente importantes asociadas al tocilizumab i.v. y que precisaron la suspensión del tratamiento en 1 de los 112 pacientes (menos del 1 %) tratados con tocilizumab i.v. en las partes comparativa y sin enmascaramiento del ensayo clínico.

Reacciones en el lugar de la inyección (RLI)

En el estudio WA28118, el 41,2% (21/51) de los pacientes con AIJs presentaron RLI al tocilizumab s.c. Las RLI más frecuentes fueron el eritema, el prurito, el dolor y la hinchazón en el lugar de inyección. La mayoría de las RLI notificadas fueron eventos de grado 1, ninguna de las RLI notificadas fue grave y ninguna RLI motivó la retirada del tratamiento o la interrupción de la administración.

Inmunogenicidad

Al inicio del estudio WA28118 se realizaron pruebas a los 112 pacientes para detectar la presencia de anticuerpos contra el tocilizumab. Dos pacientes

desarrollaron anticuerpos anti-tocilizumab; uno de ellos sufrió una reacción de hipersensibilidad que implicó su retirada. En el estudio WA28118, 46 de los 51 (90,2 %) pacientes a los que se les realizaron pruebas para detectar la presencia de anticuerpos anti-tocilizumab al inicio del estudio contaban con al menos un resultado de las pruebas de detección posteriores al inicio. Ningún paciente desarrolló anticuerpos anti-tocilizumab tras el inicio del estudio.

2.6.1.1 Alteraciones analíticas

Alteraciones hemáticas

Neutrófilos

No hubo una relación clara entre la disminución de la cifra de neutrófilos hasta valores inferiores a $1 \times 10^9/l$ y la aparición de infecciones graves en ninguna de las indicaciones.

Artritis reumatoide

Administración i.v.

En los ensayos comparativos de 6 meses de duración, se observó una disminución de la cifra de neutrófilos hasta valores inferiores a $1 \times 10^9/l$ en el 3,4 % de los pacientes tratados con 8 mg/kg de tocilizumab + FAME, en comparación con menos del 0,1 % de los pacientes que recibieron placebo + FAME. Aproximadamente la mitad de los casos de CAN inferior a $1 \times 10^9/l$ tuvieron lugar en un plazo de 8 semanas desde el inicio del tratamiento. Se notificaron casos de disminución hasta valores inferiores a $0,5 \times 10^9/l$ en el 0,3 % de los pacientes que recibieron 8 mg/kg de tocilizumab + FAME (v. 2.2 Posología y forma de administración y 2.4.1 Advertencias y precauciones generales).

En la *población global de referencia* y la *población global de exposición*, el patrón y la incidencia de la disminución de la cifra de neutrófilos se mantuvieron en consonancia con los observados en los ensayos clínicos comparativos de 6 meses de duración.

Administración s.c.

Durante el control analítico rutinario que se llevó a cabo en el periodo comparativo de 6 meses del tocilizumab en el ensayo clínico SC-I, se observó una disminución del número de neutrófilos hasta valores inferiores a $1 \times 10^9/l$ en el 2,9 % de los pacientes tratados con tocilizumab en dosis de 162 mg s.c. 1 vez por semana.

Arteritis de células gigantes

Durante el control analítico rutinario en la fase comparativa con placebo, con doble enmascaramiento y 12 meses de duración, del estudio del tocilizumab WA28119, se observó una disminución de la cifra de neutrófilos hasta valores inferiores a $1 \times 10^9/l$ en el 4 % de los pacientes del grupo tratado con tocilizumab s.c. una vez por semana. Esto no se observó en ninguno de los grupos que recibieron tratamiento con placebo más prednisona con reducción gradual de la dosis.

Artritis idiopática juvenil poliarticular

Durante el control analítico rutinario en la población global de exposición al tocilizumab, se observó una disminución de la cifra de neutrófilos hasta valores inferiores a $1 \times 10^9/l$ en el 3,7 % de los pacientes tratados con tocilizumab i.v. y en el 15,4% de los pacientes tratados con tocilizumab s.c.

Artritis idiopática juvenil sistémica

Durante el control analítico rutinario en el ensayo comparativo de 12 semanas (estudio WA18221), se observó una disminución de la cifra de neutrófilos hasta menos de $1 \times 10^9/l$ en el 7 % de los pacientes del grupo del tocilizumab i.v. y en ningún paciente del grupo del placebo.

En el estudio de prolongación sin enmascaramiento (estudio WA18221), se registró una disminución de la cifra de neutrófilos hasta valores inferiores a $1 \times 10^9/l$ en el 15 % de los pacientes del grupo del tocilizumab i.v.

En el ensayo sin enmascaramiento de 52 semanas de duración (estudio WA28118), se observó una disminución de la cifra de neutrófilos hasta valores inferiores a $1 \times 10^9/l$ en el 23,5% de los pacientes tratados con tocilizumab.

Plaquetas

Artritis reumatoide

Administración i.v.

En los ensayos comparativos de 6 meses de duración, se registró una disminución de la cifra de plaquetas hasta valores inferiores a $100 \times 10^3/\mu l$ en el 1,7 % de los pacientes tratados con 8 mg/kg de tocilizumab + FAME tradicionales, en comparación con menos del 1 % de los pacientes que recibieron placebo + FAME tradicionales, sin eventos hemorrágicos asociados (v. 2.2 Posología y forma de administración y 2.4.1 Advertencias y precauciones generales).

En la *población global de referencia* y la *población global de exposición*, el patrón y la incidencia de la disminución de la cifra de plaquetas se mantuvieron en consonancia con los observados en los ensayos clínicos comparativos de 6 meses.

Administración s.c.

Durante el control analítico rutinario realizado en el periodo comparativo de 6 meses del tocilizumab en el ensayo clínico SC-I, en ningún paciente disminuyó la cifra de plaquetas hasta $\leq 50 \times 10^3/\mu l$.

Arteritis de células gigantes

Durante el control analítico rutinario en la fase comparativa con placebo, con doble enmascaramiento y 12 meses de duración, del estudio del tocilizumab WA28119, un paciente (1 %, 1/100) del grupo tratado con tocilizumab s.c. una

vez por semana presentó un episodio único y pasajero de disminución de la cifra de plaquetas hasta un valor inferior a $100 \times 10^3/\mu\text{l}$ sin presentar eventos hemorrágicos asociados. No se observó una reducción de la cifra de plaquetas hasta valores inferiores a $100 \times 10^3/\mu\text{l}$ en ninguno de los grupos tratados con placebo más prednisona con reducción gradual de la dosis.

Artritis idiopática juvenil poliarticular

Durante el control analítico rutinario en la población global de exposición al tocilizumab, el 1 % de los pacientes tratados con tocilizumab i.v. presentaron una disminución de la cifra de plaquetas hasta $\leq 50 \times 10^3/\mu\text{l}$, sin eventos hemorrágicos asociados; esto no ocurrió en ningún paciente tratado con tocilizumab s.c.

Artritis idiopática juvenil sistémica

Durante el control analítico rutinario en el ensayo comparativo de 12 semanas (estudio WA18221), el 3 % de los pacientes del grupo del placebo y el 1 % en el grupo del tocilizumab i.v. presentaron una disminución del número de plaquetas hasta $\leq 100 \times 10^3/\mu\text{l}$.

En el estudio de prolongación sin enmascaramiento (WA18221), se registró una disminución de la cifra de plaquetas hasta valores inferiores a $100 \times 10^3/\mu\text{l}$ en el 3 % de los pacientes del grupo del tocilizumab i.v., sin eventos hemorrágicos asociados.

En el ensayo sin enmascaramiento de 52 semanas de duración (estudio WA28118), se registró una disminución de la cifra de plaquetas hasta valores inferiores a $100 \times 10^3/\mu\text{l}$ en el 2 % de los pacientes tratados con tocilizumab s.c.

Elevación de la concentración de las enzimas hepáticas

Artritis reumatoide

Administración i.v.

Durante los ensayos comparativos de 6 semanas de duración, se observaron elevaciones transitorias de la concentración de ALT y AST hasta valores más de 3 veces por encima del LSN en el 2,1 % de los pacientes que recibieron 8 mg/kg de tocilizumab, en comparación con el 4,9 % de los pacientes tratados con MTX, y en el 6,5 % de los pacientes tratados con 8 mg/kg de tocilizumab + FAME en comparación con el 1,5 % de los pacientes que recibieron placebo + FAME. La adición de fármacos potencialmente hepatotóxicos (como el MTX) a la monoterapia con tocilizumab dio lugar a una mayor frecuencia de estas elevaciones. Se observaron elevaciones de la concentración de ALT y AST hasta valores más de 5 veces por encima del LSN en el 0,7 % de los pacientes que recibieron tocilizumab en monoterapia y en el 1,4 % de los pacientes tratados con tocilizumab + FAME; en la mayoría de los casos se suspendió el tratamiento con tocilizumab (v. 2.2 Posología y forma de administración y 2.4.1 Advertencias y precauciones generales). Durante el control analítico rutinario, la incidencia de

una concentración de bilirrubina indirecta por encima del LSN fue del 6,2 % en los pacientes que recibieron 8 mg/kg de tocilizumab + FAME en la *población global de referencia*.

En la *población global de referencia* y la *población global de exposición*, el patrón y la incidencia de elevaciones de la concentración de ALT y AST se mantuvieron en consonancia con los observados en los ensayos clínicos comparativos de 6 meses.

En el estudio VI, los pacientes adultos, con AR incipiente activa (media de la duración de la enfermedad ≤ 6 meses) de moderada a grave que no habían recibido previamente MTX presentaron más elevaciones pasajeras de la concentración de ALT hasta valores más de 3 veces por encima del LSN en comparación con la *población global de referencia*. Esto se observó en los pacientes tratados con tocilizumab y en los pacientes que recibieron MTX en monoterapia.

En el estudio WA25204, de los 1538 pacientes con AR de moderada a grave (v. 3.1.2 *Ensayos clínicos/Eficacia*) y que fueron tratados con tocilizumab, se registraron elevaciones de la ALT o la AST >3 veces por encima del LSN en el 5,3% y el 2,2% de los pacientes, respectivamente. Se notificó un evento grave de hepatitis inducida por fármacos con hiperbilirrubinemia asociado al tratamiento con tocilizumab (v. 2.4.1 *Advertencias y precauciones generales*).

Administración s.c.

Durante el control analítico rutinario que se realizó en el periodo comparativo de 6 meses del tocilizumab del ensayo clínico SC-I, se observó con la administración s.c. semanal una elevación de la concentración de ALT o AST hasta valores 3 o más veces por encima del LSN en el 6,5 % y el 1,4 % de los pacientes, respectivamente.

Arteritis de células gigantes

Durante el control analítico rutinario en la fase comparativa con placebo, con doble enmascaramiento y de 12 meses de duración, del estudio del tocilizumab WA28119, se observó una elevación de la ALT hasta valores 3 o más veces por encima del LSN en el 3 % de los pacientes del grupo de administración semanal de tocilizumab por vía s.c., en comparación con el 2 % en el grupo del placebo más prednisona durante 52 semanas, y ningún paciente en el grupo del placebo más prednisona durante 26 semanas. Se observó una elevación de la AST hasta valores más de 3 veces por encima del LSN en el 1 % de los pacientes del grupo de administración semanal de tocilizumab por vía s.c., en comparación con ningún paciente en cualquiera de los grupos de placebo más prednisona con reducción gradual de la dosis.

Artritis idiopática juvenil poliarticular

Durante el control analítico rutinario en la población global de exposición al tocilizumab, se observó un aumento de la concentración de ALT o AST hasta valores 3 o más veces por encima del LSN en el 3,7 % y en menos del 1 % de

los pacientes tratados con tocilizumab i.v. y en el 9,6 % y 3,8 % de los pacientes tratados con tocilizumab s.c., respectivamente.

Artritis idiopática juvenil sistémica

Durante el control analítico rutinario en el ensayo comparativo de 12 semanas (estudio WA18221), se produjo una elevación de la concentración de ALT o AST hasta valores 3 o más veces por encima del LSN en el 5 % y 3 % de los pacientes del grupo de tocilizumab i.v., respectivamente, y en el 0 % de los pacientes del grupo del placebo.

En el estudio de prolongación sin enmascaramiento (WA18221), la elevación de la ALT o la AST hasta valores 3 o más veces por encima del LSN se registró en el 12 % y el 4 % de los pacientes, respectivamente, en el grupo del tocilizumab i.v.

En el ensayo sin enmascaramiento de 52 semanas de duración (estudio WA28118), se produjo una elevación de la concentración de ALT o AST ≥ 3 veces por encima del LSN en el 9,8 % y el 4,0 % de los pacientes tratados con tocilizumab s.c., respectivamente.

Elevaciones de los parámetros lipídicos

Artritis reumatoide

Administración i.v.

Durante el control analítico rutinario en los ensayos comparativos de 6 meses, se observaron elevaciones de los parámetros lipídicos (colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos) en pacientes tratados con tocilizumab. Aproximadamente el 24 % de los pacientes que recibieron tocilizumab en ensayos clínicos presentaron elevaciones mantenidas del colesterol total hasta valores superiores a 6,2 mmol/l (240 mg/dl), y el 15 % presentaron un aumento sostenido del colesterol LDL hasta valores $\geq 4,1$ mmol/l (160 mg/dl).

En la mayoría de los pacientes no aumentaron los índices aterogénicos, y las elevaciones del colesterol total respondieron al tratamiento con hipolipidemiantes.

En la *población global de referencia* y la *población global de exposición*, el patrón y la incidencia de elevaciones de los parámetros lipídicos se mantuvieron en consonancia con los observados en los ensayos clínicos comparativos de 6 meses.

Administración s.c.

Durante el control analítico rutinario realizado en el periodo comparativo de 6 meses del tocilizumab en el ensayo clínico SC-I, el 19 % de los pacientes tratados con tocilizumab s.c. una vez por semana presentaron una elevación mantenida del colesterol total hasta valores superiores a 6,2 mmol/l (240 mg/dl),

y el 9 % mostraron una elevación mantenida del colesterol LDL hasta valores $\geq 4,1$ mmol/l (160 mg/dl) con la administración s.c. semanal.

Arteritis de células gigantes

Durante el control analítico rutinario en la fase comparativa con placebo, con doble enmascaramiento y 12 meses de duración, del estudio del tocilizumab WA28119, el 29 % de los pacientes presentaron una elevación del colesterol total hasta cifras superiores a 6,2 mmol/l (240 mg/dl), y el 12 % presentaron un aumento del colesterol LDL hasta valores $\geq 4,1$ mmol/l (160 mg/dl) en el grupo tratado con tocilizumab s.c. una vez por semana.

Artritis idiopática juvenil poliarticular

Durante el control analítico rutinario en el estudio del tocilizumab i.v. WA199777, el 3,4 % y el 10,4% de los pacientes presentaron después del inicio del estudio una elevación de la cifra de colesterol LDL hasta un valor ≥ 130 mg/dl y de la cifra de colesterol total hasta un valor de ≥ 200 mg/dl en algún momento del tratamiento del estudio, respectivamente. En el estudio del tocilizumab s.c. WA28117, el 14,3% y el 12,8% de los pacientes presentaron después del inicio del estudio una elevación de la cifra de colesterol LDL hasta un valor ≥ 130 mg/dl y de la cifra de colesterol total hasta un valor ≥ 200 mg/dl en algún momento del tratamiento del estudio, respectivamente.

Artritis idiopática juvenil sistémica

Durante el control analítico rutinario en el ensayo comparativo de 12 semanas (estudio WA18221), el 13,4% y el 33,3% de los pacientes presentaron después del inicio del estudio una elevación de la cifra de colesterol LDL hasta valores ≥ 130 mg/dl y de la cifra de colesterol total hasta valores ≥ 200 mg/dl, respectivamente.

En el estudio de prolongación sin enmascaramiento (WA18221), el 13,2 % y el 27,7 % de los pacientes presentaron después del inicio del estudio una elevación de la cifra de colesterol LDL hasta valores ≥ 130 mg/dl y de la cifra de colesterol total hasta valores ≥ 200 mg/dl, respectivamente.

En el ensayo sin enmascaramiento de 52 semanas de duración (WA28118), el 23,4 % y el 35,4 % de los pacientes presentaron después del inicio del estudio una elevación de la cifra de colesterol LDL hasta valores ≥ 130 mg/dl y de la cifra de colesterol total hasta valores ≥ 200 mg/dl, respectivamente.

2.6.1.2 Alteraciones analíticas - Covid-19

Administración i.v.

La incidencia de alteraciones analíticas fue en general similar en los pacientes con covid-19 que recibieron una o dos dosis de tocilizumab, en comparación con los que recibieron el placebo, en los estudios ML42528, WA42380 y WA42511, salvo algunas excepciones. La disminución de las cifras de plaquetas y de neutrófilos y el aumento de las concentraciones de ALT y AST fueron más

frecuentes en los pacientes tratados con tocilizumab que en los que recibieron el placebo.

2.6.2 Experiencia poscomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas en la experiencia poscomercialización con el tocilizumab (tabla 3), teniendo en cuenta notificaciones espontáneas de casos, casos publicados y casos procedentes de programas de estudios observacionales. Las reacciones adversas se enumeran por categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado, y la estimación de la categoría de frecuencia correspondiente a cada reacción adversa se basa en la siguiente clasificación: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 3: Reacciones adversas registradas en la experiencia poscomercialización

Reacción adversa (MedDRA)	Incidencia ⁴	Categoría de frecuencia
Trastornos del sistema inmunitario		
Anafilaxia (mortal) ^{1, 2}	No observada en ensayos clínicos	Rara
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Síndrome de Stevens-Johnson ³	No observado en ensayos clínicos	Rara
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Hipofibrinogenemia	1,3 por 100 años-paciente	Frecuente
Trastornos hepatobiliares		
Lesión hepática inducida por fármacos	0,027 por 100 años-paciente	Rara
Hepatitis	0,035 por 100 años-paciente	Rara
Insuficiencia hepática	0,004 por 100 años-paciente	Muy rara
Ictericia ³	No observada en ensayos clínicos	Rara

¹ V. 2.3 Contraindicaciones.

² V. 2.4.1 Advertencias y precauciones generales.

³ Esta reacción adversa se identificó a través de la farmacovigilancia, pero no se observó en ensayos clínicos. Se hizo una estimación de la categoría de frecuencia como el límite superior del intervalo de confianza del 95 % calculado tomando como base el número total de pacientes expuestos al TCZ en ensayos clínicos.

⁴ Tasa de incidencia calculada tomando como base datos de todos los pacientes expuestos obtenidos en ensayos clínicos finalizados pertinentes para todas las indicaciones.

2.7 Sobredosis

Son pocos los datos disponibles sobre la sobredosis de tocilizumab. Se ha notificado un caso de sobredosis accidental en el que un paciente con mieloma múltiple recibió una dosis única de 40 mg/kg i.v. No se observaron reacciones adversas. No se registraron reacciones adversas graves en voluntarios sanos que recibieron una dosis única de hasta 28 mg/kg, i.v., aunque sí se observó una neutropenia que determinó la limitación de la dosis.

2.8 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

En los análisis farmacocinéticos poblacionales no se detectó ningún efecto del MTX, los antiinflamatorios no esteroides (AINE) o los corticoides en el aclaramiento del tocilizumab en pacientes con AR. En los pacientes con ACG, no se observó ningún efecto de la dosis acumulada de corticoides en la exposición al tocilizumab.

La administración concomitante de una dosis única de 10 mg/kg de tocilizumab con 10-25 mg de MTX 1 vez por semana no tuvo ningún efecto clínicamente importante en la exposición al MTX.

No se ha estudiado el tocilizumab en combinación con otros FAME biológicos.

Las citocinas que estimulan la inflamación crónica, como la IL-6, inhiben la expresión de las enzimas del CYP450 hepático. Así pues, la administración de un inhibidor potente de las citocinas, como el tocilizumab, puede invertir la expresión del CYP450.

En estudios *in vitro* con hepatocitos humanos cultivados se ha demostrado que la IL-6 reduce la expresión de la CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4. El tocilizumab normaliza la expresión de estas enzimas.

El efecto del tocilizumab en las enzimas del CYP450 (salvo la CYP2C19 y CYP2D6) reviste importancia clínica en el caso de sustratos del CYP450 con un índice terapéutico estrecho o cuando la dosis se ajusta individualmente.

En un estudio en pacientes con AR, las concentraciones de simvastatina (CYP3A4) habían disminuido en un 57 %, una semana después de administrar una dosis única de tocilizumab, hasta valores similares o ligeramente superiores a los observados en sujetos sanos.

Cuando se inicie o suspenda el tratamiento con tocilizumab, se hará el seguimiento de los pacientes que reciban medicamentos en dosis ajustadas individualmente y metabolizados por la CYP3A4, CYP1A2 o CYP2C9 (por ejemplo: atorvastatina, antagonistas del calcio, teofilina, warfarina, fenitoína, ciclosporina y benzodiacepinas), ya que quizá sea preciso ajustar las dosis de estos medicamentos para mantener su efecto terapéutico. Dada su prolongada semivida de eliminación ($t_{1/2}$), el efecto del tocilizumab en la actividad enzimática

del CYP450 puede persistir varias semanas después de suspender el tratamiento.

3. PROPIEDADES Y EFECTOS FARMACOLÓGICOS

3.1 Propiedades farmacodinámicas

En estudios clínicos con el tocilizumab en pacientes con AR se observaron descensos rápidos de la proteína C-reactiva (CRP), la velocidad de sedimentación globular (VSG), la proteína amiloide A sérica y el fibrinógeno. Se observó un aumento de la concentración de hemoglobina debido a que el tocilizumab reduce los efectos mediados por la IL-6 sobre la producción de hepcidina y esto incrementa la disponibilidad del hierro.

En el estudio WA28119, se observaron reducciones rápidas similares de la CRP y la VSG, junto a leves aumentos de la concentración de hemoglobina corpuscular media.

En sujetos sanos que recibieron dosis de tocilizumab de 2-28 mg/kg, la CAN descendió al nivel más bajo al cabo de 3-5 días de la administración. Después, la cifra de neutrófilos retornó al valor inicial de forma dependiente de la dosis. En los pacientes con AR y con ACG, el patrón de la CAN tras la administración de tocilizumab fue similar (v. 2.4.1 *Advertencias y precauciones generales*).

En pacientes con covid-19 a los que se administró una dosis de 8 mg/kg de tocilizumab por vía i.v., se observaron disminuciones de las concentraciones de CRP hasta valores dentro de los intervalos normales ya incluso en el día 7.

3.1.1 Mecanismo de acción

El tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante de la subclase de las inmunoglobulinas (Ig) IgG₁, dirigido contra el receptor de la interleucina 6 (IL-6) humana. El tocilizumab se une tanto a los receptores solubles de la IL-6 (sIL-6R) como a los receptores membranares (mIL-6R), y se ha constatado que inhibe la transmisión de señales mediada por sIL-6R y por mIL-6R. La IL-6 es una citocina multifuncional, producida por diversos tipos celulares que intervienen en funciones paracrinas locales y en la regulación de procesos sistémicos fisiológicos y patológicos, como la inducción de la secreción de inmunoglobulinas, la activación de linfocitos T, la inducción de proteínas hepáticas de fase aguda y la estimulación de la hematopoyesis. Se ha implicado a la IL-6 en la patogenia de enfermedades como afecciones inflamatorias, osteoporosis y neoplasias.

Es posible que el tocilizumab afecte a las defensas del huésped contra infecciones y neoplasias. No se sabe qué función desempeña la inhibición del receptor de la IL-6 en el desarrollo de neoplasias.

3.1.2 Ensayos clínicos/Eficacia

Artritis reumatoide

Tocilizumab (RO 4877533)
CDS 23.0

Se ha evaluado la eficacia del tocilizumab administrado por vía i.v. en el alivio de los signos y síntomas de la AR en 5 estudios aleatorizados, multicéntricos y con doble enmascaramiento. Para participar en los estudios I-V, los pacientes debían tener al menos 18 años, padecer una AR activa diagnosticada conforme a los criterios del American College of Rheumatology (ACR) y tener al menos 8 articulaciones dolorosas a la palpación y 6 articulaciones hinchadas en la evaluación inicial.

Se administró tocilizumab por vía i.v. cada 4 semanas como monoterapia (estudio I) y en combinación con MTX (estudios II, III, V) o con otros FAME (estudio IV).

En el estudio I se evaluó a 673 pacientes que no habían sido tratados con MTX en los 6 meses anteriores a la aleatorización y que no habían suspendido anteriormente un tratamiento con MTX por padecer efectos tóxicos clínicamente importantes o por falta de respuesta. La mayoría de los pacientes (67 %) no habían recibido previamente MTX. Se administraron dosis de 8 mg/kg de tocilizumab cada 4 semanas como monoterapia. El grupo de referencia recibió MTX 1 vez por semana (dosis ajustada desde 7,5 mg hasta un máximo de 20 mg 1 vez por semana, durante un periodo de 8 semanas). La variable de valoración principal fue la proporción de pacientes con una respuesta ACR20 en la semana 24.

En el estudio II, un ensayo de 2 años de duración, se evaluó a 1196 pacientes con una respuesta clínica insuficiente al MTX. Se administraron dosis de 4 u 8 mg/kg de tocilizumab o placebo cada 4 semanas como tratamiento bajo enmascaramiento durante 52 semanas, en combinación con MTX estable (10-25 mg 1 vez por semana). La variable principal de valoración en la semana 24 fue la proporción de pacientes con una respuesta ACR20. En la semana 52, las otras variables de valoración principales fueron la prevención del daño articular y la mejoría de la función física.

En el estudio III se evaluó a 623 pacientes con una respuesta clínica insuficiente al MTX. Se administraron dosis de 4 u 8 mg/kg de tocilizumab o placebo cada 4 semanas, en combinación con MTX estable (10-25 mg 1 vez por semana). En el estudio IV se evaluó a 1220 pacientes con una respuesta insuficiente a los tratamientos reumatológicos que estaban recibiendo en aquel momento, que incluían uno o más FAME. Se administraron dosis de 8 mg/kg de tocilizumab o placebo cada 4 semanas, en combinación con el FAME estable. En el estudio V se evaluó a 499 pacientes con una respuesta clínica insuficiente o intolerancia a uno o más tratamientos anti-TNF. Se suspendió el inhibidor del TNF antes de la aleatorización. Se administraron dosis de 4 u 8 mg/kg de tocilizumab o placebo cada 4 semanas, en combinación con MTX estable (10-25 mg 1 vez por semana). La variable principal de valoración de los estudios III-V fue la proporción de pacientes con una respuesta ACR20 en la semana 24.

En la tabla 4 se muestra el porcentaje de pacientes que lograron respuestas ACR 20, 50 y 70 en los estudios I-V.

Tocilizumab (RO 4877533)
CDS 23.0

La eficacia del tocilizumab administrado por vía s.c. se evaluó en un estudio multicéntrico, comparativo, con doble enmascaramiento, en pacientes con AR activa. Para participar en este estudio (SC-I), los pacientes debían tener más de 18 años, padecer una AR activa diagnosticada conforme a los criterios del ACR y tener al menos 4 articulaciones dolorosas a la palpación y 4 articulaciones hinchadas en la evaluación inicial. Todos los pacientes recibieron FAME no biológicos como tratamiento de fondo.

En el estudio SC-I se evaluó a pacientes con AR activa de moderada a grave que hubieran tenido una respuesta clínica insuficiente a su tratamiento reumatológico, que incluyó uno o más FAME. Aproximadamente el 20 % tenían antecedentes de respuesta insuficiente al menos a un inhibidor del TNF. En el estudio SC-I, 1262 pacientes fueron asignados aleatoriamente, en una proporción 1:1, a recibir tocilizumab s.c. en dosis de 162 mg 1 vez por semana o tocilizumab i.v. en dosis de 8 mg/kg cada 4 semanas en combinación con FAME no biológicos. La variable principal de valoración del estudio fue la diferencia en la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR20 en la semana 24. Los resultados del estudio SC-I se muestran en la tabla 6.

Tabla 4 Respuestas ACR en ensayos comparativos con MTX/placebo (porcentaje de pacientes)

	Estudio I Pacientes sin tratamiento anterior con MTX		Estudio II Pacientes con respuesta insuficiente al MTX		Estudio III Pacientes con respuesta insuficiente al MTX		Estudio IV Pacientes con respuesta insuficiente a FAME		Estudio V Pacientes con respuesta insuficiente a un inhibidor del TNF	
Tasa de respuesta	TCZ 8 mg/kg <i>n</i> = 286	MTX <i>n</i> = 284	TCZ 8 mg/kg + MTX <i>n</i> = 398	Placebo + MTX <i>n</i> = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX <i>n</i> = 205	Placebo + MTX <i>n</i> = 204	TCZ 8 mg/kg + FAME <i>n</i> = 803	Placebo + FAME <i>n</i> = 413	TCZ 8 mg/kg + MTX <i>n</i> = 170	Placebo + MTX <i>n</i> = 158
ACR20										
Semana 24	70 %***	52 %	56 %***	27 %	59 %***	26 %	61 %***	24 %	50 %***	10 %
Semana 52			56 %***	25 %						
ACR50										
Semana 24	44 %**	33 %	32 %***	10 %	44 %***	11 %	38 %***	9 %	29 %***	4 %
Semana 52			36 %***	10 %						
ACR70										
Semana 24	28 %**	15 %	13 %***	2 %	22 %***	2 %	21 %***	3 %	12 %**	1 %
Semana 52			20 %***	4 %						
RCI† en la semana 52			7 %	1 %						

TCZ: tocilizumab

* $p < 0,05$, tocilizumab en comparación con placebo+ MTX/FAME

** $p < 0,01$, tocilizumab en comparación con placebo+ MTX/FAME

*** $p < 0,0001$, tocilizumab en comparación con placebo+ MTX/FAME

RCI†: respuesta clínica importante, definida como una respuesta ACR70 mantenida durante 24 o más semanas consecutivas.

En todos los estudios, los pacientes tratados con 8 mg/kg de tocilizumab presentaron a los 6 meses tasas de respuesta ACR20, 50 y 70 significativamente superiores a los sujetos de referencia. El efecto terapéutico fue similar independientemente de variables como el factor reumatoide, la edad, el sexo, la raza, el número de tratamientos anteriores o el estado clínico de los pacientes. La rapidez del efecto fue grande (presente ya desde la segunda semana) y la magnitud de la respuesta siguió aumentando a lo largo del tratamiento. Se han observado respuestas duraderas y continuas durante más de 3 años en los estudios que son prolongaciones sin enmascaramiento de los estudios I-V.

En comparación con los pacientes que recibieron placebo + MTX/FAME, los tratados con 8 mg/kg de tocilizumab alcanzaron en todos los estudios mejorías significativas en cada uno de los componentes de la respuesta ACR (número de articulaciones dolorosas a la palpación e hinchadas, evaluación global realizada por el paciente y por el médico, puntuaciones del índice de discapacidad [HAQ], evaluación del dolor y CRP).

El descenso del índice de actividad de la enfermedad (DAS28) fue mayor (diferencia estadísticamente significativa) en los pacientes tratados con 8 mg/kg de tocilizumab que en los que recibieron placebo + FAME. El número de pacientes que alcanzaron una respuesta EULAR entre buena y moderada fue significativamente mayor con tocilizumab que con placebo + FAME (tabla 5).

Tabla 5 Comparación entre estudios de las respuestas DAS y EULAR en la semana 24

	Estudio I Pacientes sin tratamiento anterior con MTX		Estudio II Pacientes con respuesta insuficiente al MTX		Estudio III Pacientes con respuesta insuficiente al MTX		Estudio IV Pacientes con respuesta insuficiente a FAME		Estudio V Pacientes con respuesta insuficiente a un inhibidor del TNF	
	TCZ 8 mg/kg <i>n</i> = 286	MTX <i>n</i> = 284	TCZ 8 mg/kg + MTX <i>n</i> = 398	Placebo + MTX <i>n</i> = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX <i>n</i> = 205	Placebo + MTX <i>n</i> = 204	TCZ 8 mg/kg + FAME <i>n</i> = 803	Placebo + FAME <i>n</i> = 413	TCZ 8 mg/kg + MTX <i>n</i> = 170	Placebo + MTX <i>n</i> = 158
Variación del DAS28 (media [media ajustada (EE)])										
Semana 24	-3,31 (0,12)	-2,05 (0,12)	-3,11 (0,09)***	-1,45 (0,11)	-3,43 (0,12)***	-1,55 (0,15)	-3,17 (0,07)***	-1,16 (0,09)	-3,16 (0,14) ***	-0,95 (0,22)
Respuesta DAS <2,6 (%)										
Semana 24	33,6 %	12,1 %	33,3 %***	3,8 %	27,5 %***	0,8 %	30,2 %***	3,4 %	30,1 % ***	1,6 %
Respuesta EULAR (%)										
Ninguna	18 %	35 %	26 %	65 %	20 %	65 %	20 %	62 %	32 %	84 %
Moderada	42 %	48 %	34 %	29 %	41 %	32 %	40 %	33 %	31 %	15 %
Buena †	40 %	17 %	41 %***	6 %	38 %***	3 %	40 %***	4 %	37 %***	2 %

TCZ: tocilizumab

† El valor *p* sirve para comparar todas las categorías de la respuesta EULAR

* *p* <0,05, tocilizumab en comparación con placebo+ MTX/FAME

** *p* <0,01, tocilizumab en comparación con placebo+ MTX/FAME

*** *p* <0,0001, tocilizumab en comparación con placebo+ MTX/FAME

‡ En el estudio II, el 47 % de los pacientes presentaron una respuesta DAS28 <2,6 a las 52 semanas, en comparación con el 33 % de los pacientes en la semana 24.

Tabla 6 Respuesta clínica en la semana 24 en el ensayo del tocilizumab s.c. (porcentaje de pacientes)

	SC-I ^a	
	TCZ s.c. 162 mg 1 vez/sem + FAME <i>n</i> = 558	TCZ i.v. 8 mg/kg + FAME <i>n</i> = 537
ACR20		
Semana 24	69,4 %	73,4 %
Diferencia ponderada (IC 95 %)	-4,0 (-9,2, 1,2)	
ACR50		
Semana 24	47,0 %	48,6 %
Diferencia ponderada (IC 95 %)	-1,8 (-7,5, 4,0)	
ACR70		
Semana 24	24,0 %	27,9 %
Diferencia ponderada (IC 95 %)	-3,8 (-9,0, 1,3)	
Cambio en DAS28 (media ajustada)		
Semana 24	-3,5	-3,5
Diferencia de las medias ajustadas (IC 95 %)	0 (-0,2, 0,1)	
DAS28 <2,6		
Semana 24	38,4 %	36,9 %
Diferencia ponderada (IC 95 %)	0,9 (-5,0, 6,8)	
Respuesta EULAR (%)		
Ninguna	3,3 %	4,8 %
Moderada	41,7 %	42,7 %
Buena	55,0 %	52,4 %

TCZ: tocilizumab

^a Población de análisis por protocolo

Respuesta clínica importante

Tras 2 años de tratamiento con tocilizumab/MTX, el 14 % de los pacientes presentaron una respuesta clínica importante (mantenimiento de una respuesta ACR70 durante ≥24 semanas).

Respuesta radiográfica - Administración intravenosa

En el estudio II, realizado en pacientes cuya respuesta al MTX no fue suficiente, la inhibición del daño estructural articular se evaluó radiográficamente y se expresó como cambio del índice total de Sharp modificado y sus componentes, la puntuación de la erosión y la puntuación del estrechamiento del espacio articular. La inhibición del daño estructural articular se manifestó como progresión radiográfica significativamente menor en los pacientes tratados con tocilizumab que en los pacientes de referencia.

En la prolongación sin enmascaramiento del estudio II, la inhibición de la progresión del daño estructural en los pacientes tratados con tocilizumab/MTX se mantuvo en el segundo año de tratamiento.

Tabla 7 Media de los cambios radiográficos en las semanas 52 y 104 del estudio II

	PBO + MTX (+ opción de TCZ desde la semana 16)	TCZ 8 mg/kg + MTX
Cambios desde el inicio del estudio a la semana 52		
<i>n</i>	294	353
Puntuación total en el índice de Sharp-Genant	1,17	0,25
Puntuación de la erosión	0,76	0,15
Puntuación del EEA	0,41	0,10
Cambio desde la semana 52 a la 104		
<i>n</i>	294	353
Puntuación total en el índice de Sharp-Genant	0,79	0,12
Puntuación de la erosión	0,48	0,07
Puntuación del EEA	0,31	0,05

EEA: estrechamiento del espacio articular; MTX: metotrexato; PBO: placebo; TCZ: tocilizumab.

Todos los datos presentados se analizaron juntos en la campaña 2, que consistió en las evaluaciones del inicio del estudio y de las semanas 24, 52, 80 y 104, así como en las evaluaciones de la retirada temprana y del tratamiento de escape hasta la visita de la semana 104.

Tras 1 año de tratamiento con tocilizumab/MTX, el 83 % de los pacientes no mostraron una progresión del daño estructural, que se definió como un cambio en el índice total de Sharp (TSS) de cero o menos, en comparación con el 67 % de los pacientes tratados con placebo/MTX. Esto se mantuvo constante después de 2 años de tratamiento (83 %). El 93 % de los pacientes no presentaron una progresión entre la semana 52 y la 104.

Respuesta radiográfica - Administración subcutánea

La respuesta radiográfica al tocilizumab administrado por vía s.c. se evaluó en un estudio multicéntrico, comparativo, con doble enmascaramiento, en pacientes con AR activa. En este estudio (SC-II) se evaluó a pacientes con AR activa de moderada a grave que habían tenido una respuesta clínica insuficiente al tratamiento reumatológico que recibían, que incluía uno o más FAME. Aproximadamente el 20 % tenían antecedentes de respuesta insuficiente al menos a un inhibidor del TNF. Para participar en este estudio, los pacientes debían ser mayores de 18 años, padecer una AR activa diagnosticada conforme a los criterios del ACR y tener al menos 8 articulaciones dolorosas a la palpación y 6 articulaciones hinchadas en la evaluación inicial. En el estudio SC-II, 656 pacientes fueron asignados aleatoriamente, en una proporción 2:1, a recibir

tocilizumab s.c. en dosis de 162 mg cada 2 semanas o placebo, en combinación con FAME no biológicos.

En el estudio SC-II, la inhibición del daño articular estructural se evaluó radiográficamente y se expresó como el cambio respecto al valor inicial en la media del índice total de Sharp modificado por Van der Heijde (mTSS). En la semana 24, se evidenció la inhibición del daño estructural; la progresión radiográfica fue significativamente inferior en los pacientes tratados con tocilizumab s.c. que en quienes recibieron el placebo (mTSS de 0,62 en comparación con 1,23; $p = 0,0149$ [Van Elteren]). Estos resultados concuerdan con los obtenidos en pacientes tratados con tocilizumab i.v.

Resultados relativos a la calidad de vida - Administración intravenosa

Se observaron mejorías clínicamente significativas del índice de discapacidad (HAQ-DI: *Health Assessment Questionnaire Disability Index*), de la fatiga (FACIT-F: *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue*) y mejorías de los componentes del cuestionario SF-36 (*Short Form 36*) correspondientes a la salud física (PCS, *Physical Component Summary*) y a la salud mental (MCS, *Mental Component Summary*), en los pacientes tratados con 8 mg/kg de tocilizumab (en monoterapia o combinado con FAME), en comparación con los tratados con MTX/FAME (tabla 8).

En la semana 24, en todos los estudios, la proporción de pacientes con una mejoría clínicamente relevante del HAQ-DI (definida como un descenso de la puntuación total individual superior a 0,25) fue significativamente mayor en los pacientes tratados con 8 mg/kg de tocilizumab que en los que recibieron placebo + MTX/FAME. Durante el periodo sin enmascaramiento del estudio II, la mejoría de la función física se mantuvo hasta 2 años.

Tabla 8 Comparación de las respuestas de SF-36, HAQ-DI y FACIT-F en la semana 24

Estudio I Pacientes sin tratamiento anterior con MTX		Estudio II Pacientes con respuesta insuficiente al MTX		Estudio III Pacientes con respuesta insuficiente al MTX		Estudio IV Pacientes con respuesta insuficiente a FAME		Estudio V Pacientes con respuesta insuficiente a un inhibidor del TNF	
TCZ 8 mg/kg <i>n</i> = 286	MTX <i>n</i> = 284	TCZ 8 mg/kg + MTX <i>n</i> = 398	Placebo + MTX <i>n</i> = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX <i>n</i> = 205	Placebo + MTX <i>n</i> = 204	TCZ 8 mg/kg + FAME <i>n</i> = 803	Placebo + FAME <i>n</i> = 413	TCZ 8 mg/kg + MTX <i>n</i> = 170	Placebo + MTX <i>n</i> = 158
Variación del PCS (media [media ajustada (EE)])									
10,2 (0,7)	8,4 (0,7)	8,1 (0,6)**	5,6 (0,7)	9,5 (0,8)***	5,0 (1,0)	8,9 (0,4)***	4,1 (0,6)	8,0 (0,9)**	2,2 (1,3)
Variación del MCS (media [media ajustada (EE)])									
6,7 (0,9)	5,0 (0,9)	4,2 (0,8)	2,8 (0,9)	7,3 (1,1)**	2,7 (1,3)	5,3 (0,6)**	2,3 (0,7)	4,1 (1,3)	4,1 (1,9)
Variación del HAQ-DI (media [media ajustada (EE)])									
-0,70 (0,05)	-0,52 (0,05)	-0,5 (0,04)**	-0,3 (0,04)	-0,55 (0,06)**	-0,34 (0,07)	-0,47 (0,03)***	-0,2 (0,03)	-0,39 (0,05)***	-0,05 (0,07)
Variación del FACIT-F (media [media ajustada (EE)])									
9,3 (0,8)	7,0 (0,8)	6,4 (0,7)	5,4 (0,8)	8,6 (0,9)***	4,0 (1,0)	8,0 (0,5)***	3,6 (0,7)	8,8 (1,0)*	4,2 (1,6)

TCZ: tocilizumab

* $p < 0,05$, tocilizumab en comparación con placebo+ MTX/FAME

** $p < 0,01$, tocilizumab en comparación con placebo+ MTX/FAME

*** $p < 0,0001$, tocilizumab en comparación con placebo+ MTX/FAME

En el estudio II, las variaciones de los valores del PCS, MCS y FACIT-F en la semana 52 fueron de 10,1***, 5,4 y 8,4**, respectivamente, en el grupo de TCZ 8 mg/kg + MTX frente a 5,6, 3,8 y 5,5, respectivamente, en el grupo de placebo + MTX. En la semana 52, la media de la variación del valor de la puntuación en el HAQ-DI fue de -0,58 en el grupo de TCZ 8 mg/kg + MTX y de -0,39 en el grupo de placebo + MTX. La media de la variación de la puntuación del HAQ-DI se mantuvo en la semana 104 en el grupo de TCZ 8 mg/kg + MTX (-0,61).

Resultados relativos a la calidad de vida - Administración subcutánea

En el estudio SC-I, la media de la disminución en el HAQ-DI desde el inicio del estudio hasta la semana 24 fue de 0,6 tanto con el tocilizumab s.c. en dosis de 162 mg 1 vez por semana como con el tocilizumab i.v. en dosis de 8 mg/kg cada 4 semanas. La proporción de pacientes que lograron una mejoría clínicamente importante en el HAQ-DI en la semana 24 (variación respecto al inicio del estudio $\geq 0,3$ unidades) fue comparable en el grupo del tocilizumab s.c. 1 vez por semana (65,2 %) y en el grupo del tocilizumab i.v. en dosis de 8 mg/kg (67,4 %), siendo la diferencia ponderada de las proporciones de -2,3 % (IC 95 %: -8,1, 3,4). El resumen del cuestionario SF-36 se dividió en dos componentes: uno mental y otro físico. Las puntuaciones del componente mental fueron similares en ambos grupos: la media de la variación respecto al inicio del estudio en la semana 24 fue de 6,22 en el grupo de administración s.c. y de 6,54 en el grupo de

administración i.v. Las puntuaciones del componente físico también fueron similares en ambos grupos: la media del cambio desde el inicio del estudio hasta la semana 24 fue de 9,49 en el grupo de administración s.c. y de 9,65 en el grupo de administración i.v.

Evaluaciones de laboratorio

El tratamiento con 8 mg/kg de tocilizumab en combinación con FAME/MTX o en monoterapia logró una mejoría (diferencia muy significativa desde el punto de vista estadístico) de la concentración de hemoglobina en comparación con el placebo + MTX/FAME ($p < 0,0001$) en la semana 24. La mejoría más notable se observó en pacientes con anemia crónica asociada a la AR; la media de la concentración de hemoglobina había aumentado en la semana 2 y se mantuvo dentro del intervalo normal hasta la semana 24.

Tras la administración de tocilizumab se produjo rápidamente un acusado descenso de las concentraciones medias de reactantes de fase aguda, la CRP, la VSG y la proteína amiloide A sérica. En consonancia con el efecto sobre los reactantes de fase aguda, el tratamiento con tocilizumab se asoció a una reducción de la cifra de plaquetas dentro de los límites normales.

Pacientes con AR incipiente sin tratamiento previo con MTX

En el estudio VI, un estudio de 2 años de duración cuyo análisis principal previsto tuvo lugar en la semana 52, se evaluó a 1162 pacientes adultos con AR incipiente activa (media de la duración de la enfermedad ≤ 6 meses) de moderada a grave sin tratamiento previo con MTX. Este estudio evaluó la eficacia del tocilizumab administrado por vía i.v. en dosis de 4 u 8 mg/kg cada 4 semanas + MTX, de la monoterapia con tocilizumab i.v. en dosis de 8 mg/kg, y de la monoterapia con MTX, en lo que se refiere a la reducción de los signos y síntomas y de la progresión del daño articular a lo largo de 104 semanas. La variable de valoración principal fue la proporción de pacientes que alcanzaron una remisión según el índice DAS28 (DAS28 inferior a 2,6) en la semana 24. La proporción de pacientes que cumplieron el criterio de valoración principal fue significativamente mayor en los grupos de tocilizumab 8 mg/kg + MTX y de tocilizumab en monoterapia que en el grupo del MTX en monoterapia. El grupo de tocilizumab 8 mg/kg + MTX también mostró resultados estadísticamente significativos en lo que se refiere a las variables de valoración secundarias fundamentales. En el grupo de tocilizumab 8 mg/kg en monoterapia se observaron respuestas numéricamente superiores, en comparación con el MTX en monoterapia, en lo que respecta a todas las variables de valoración secundarias, incluidas las radiográficas. En este estudio, las remisiones (definición de remisión basada en un enfoque booleano y de remisión basada en índices) según los criterios del ACR y de la EULAR se analizaron también como variables de valoración exploratorias preespecificadas, observándose las mayores respuestas en los grupos del tocilizumab. Los resultados del estudio VI se muestran en la tabla 9.

Tabla 9 Resultados relativos a la eficacia en el estudio VI (WA19926) en pacientes con AR incipiente sin tratamiento previo con MTX

			TCZ 8 mg/kg + MTX <i>n</i> = 290	TCZ 8 mg/kg + placebo <i>n</i> = 292	Placebo + MTX <i>n</i> = 287
Variable de valoración principal					
Remisión según el índice DAS28					
Semana 24 (%)	<i>n</i>		130 (44,8)***	113 (38,7)***	43 (15,0)
Variables de valoración secundarias fundamentales					
Remisión según el índice DAS28					
Semana 52 (%)	<i>n</i>		142 (49,0)***	115 (39,4)	56 (19,5)
ACR					
Semana 24 (%)	ACR20, <i>n</i>		216 (74,5)*	205 (70,2)	187 (65,2)
	ACR50, <i>n</i> (%)		165 (56,9)**	139 (47,6)	124 (43,2)
	ACR70, <i>n</i> (%)		112 (38,6)**	88 (30,1)	73 (25,4)
Semana 52 (%)	ACR20, <i>n</i>		195 (67,2)*	184 (63,0)	164 (57,1)
	ACR50, <i>n</i> (%)		162 (55,9)**	144 (49,3)	117 (40,8)
	ACR70, <i>n</i> (%)		125 (43,1)**	105 (36,0)	83 (28,9)
HAQ-DI (media ajustada del cambio respecto al inicio del estudio)					
Semana 52			-0,81*	-0,67	-0,64
Variables de valoración radiográficas (media del cambio respecto al inicio del estudio)					
Semana 52 mTSS			0,08***	0,26	1,14
Puntuación de la erosión			0,05**	0,15	0,63
EEA			0,03	0,11	0,51
Ausencia de progresión radiográfica, <i>n</i> (%) (cambio en mTSS ≤0 respecto al inicio del estudio)			226 (83) [‡]	226 (82) [‡]	194 (73)
Variables de valoración exploratorias					
Semana 24: Remisión (enfoque booleano) según los criterios del ACR y la EULAR, <i>n</i> (%)			47 (18,4) [‡]	38 (14,2)	25 (10,0)
Remisión (basada en índices) según los criterios del ACR y la EULAR, <i>n</i> (%)			73 (28,5) [‡]	60 (22,6)	41 (16,4)
Semana 52: Remisión (enfoque booleano) según los criterios del ACR y la EULAR, <i>n</i> (%)			59 (25,7) [‡]	43 (18,7)	34 (15,5)
Remisión (basada en índices) según los criterios del ACR y la EULAR, <i>n</i> (%)			83 (36,1) [‡]	69 (30,0)	49 (22,4)

Todas las comparaciones de la eficacia se hicieron frente a placebo + MTX. *** $p \leq 0,0001$; ** $p < 0,001$; * $p < 0,05$.

[‡] $p < 0,05$ en comparación con placebo + MTX, pero la variable de valoración fue exploratoria (no incluida en la jerarquía de prueba estadística y, por lo tanto, no se sometió a control de la multiplicidad)

Monoterapia: tocilizumab en comparación con adalimumab

En el estudio WA19924 se evaluó a 326 pacientes con AR que no toleraban el MTX o en los que no se consideró adecuado proseguir el tratamiento con MTX (incluidos los pacientes con respuesta insuficiente al MTX). Los pacientes del grupo del tocilizumab recibieron una infusión i.v. de tocilizumab (8 mg/kg) cada 4 semanas y una inyección de placebo por vía s.c. cada 2 semanas. Los pacientes del grupo del adalimumab recibieron una inyección s.c. de adalimumab (40 mg) cada 2 semanas más una infusión i.v. de placebo cada 4 semanas.

Se observó un efecto terapéutico superior (diferencia estadísticamente significativa) con el tocilizumab que con el adalimumab en el control de la actividad de la enfermedad desde el inicio del estudio hasta la semana 24 en lo que respecta a la variable principal de valoración, el cambio del índice DAS28, y a todas las variables de valoración secundarias (tabla 10).

Tabla 10 Resultados relativos a la eficacia del estudio WA 19924

Resumen de resultados relativos a la eficacia del estudio WA 2002-1			
	ADA + placebo (i.v.) <i>n</i> = 162	TCZ + placebo (s.c.) <i>n</i> = 163	<i>p</i> ^a
Variable de valoración principal:			
Media del cambio desde el inicio del estudio a la semana 24			
DAS28 (media ajustada)	-1,8	-3,3	
Diferencia de las medias ajustadas (IC 95 %)	-1,5 (-1,8, -1,1)		<0,0001
Variables de valoración secundarias: Porcentaje de pacientes con respuesta en la semana 24 ^b			
DAS28 <2,6, <i>n</i> (%)	18 (10,5)	65 (39,9)	<0,0001
DAS28 ≤3,2, <i>n</i> (%)	32 (19,8)	84 (51,5)	<0,0001
Respuesta ACR20, <i>n</i> (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
Respuesta ACR50, <i>n</i> (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
Respuesta ACR70, <i>n</i> (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

^a El valor *p* se ajusta en función de la región y la duración de la AR en todas las variables de valoración y adicionalmente en función del valor inicial en todas las variables de valoración continuas.

^b Se usó la imputación «paciente sin respuesta» para los datos faltantes. La multiplicidad se controló usando el procedimiento de Bonferroni-Holm.

Resultados cardiovasculares

El estudio WA25204 fue un ensayo de resultados cardiovasculares, multicéntrico, aleatorizado, sin enmascaramiento (el promotor ignoraba la asignación de tratamiento), con 2 grupos paralelos, de ausencia de inferioridad, realizado en pacientes con diagnóstico de AR moderada o grave. Este estudio de la seguridad cardiovascular se diseñó para descartar un aumento moderado del riesgo cardiovascular en pacientes tratados con TCZ en comparación con el tratamiento habitual con un inhibidor del TNF (etanercept [ETA]).

En el estudio se incluyó a 3080 pacientes con AR seropositiva, enfermedad activa y una respuesta insuficiente a FAME no biológicos, de 50 o más años de edad y que tuvieran al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional aparte de la AR. Se asignó aleatoriamente a los pacientes a recibir, en una proporción 1:1, TCZ i.v. en dosis de 8 mg/kg 1 vez cada 4 semanas o ETA s.c. en dosis de 50 mg 1 vez por semana; el seguimiento de los pacientes fue por término medio de 3,2 años. El criterio principal de valoración fue la comparación del tiempo transcurrido hasta la primera aparición de cualquier componente de una combinación de eventos adversos cardiovasculares graves (EACVG; infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal, o muerte de origen cardiovascular); el análisis final por intención de tratar se basó en un total de 161 eventos cardiovasculares confirmados que fueron revisados por un comité de validación independiente que desconocía la asignación de tratamiento.

La ausencia de inferioridad del TCZ respecto al ETA en lo que respecta al riesgo cardiovascular se determinó si se descartaba un aumento relativo de >80 % en el riesgo de EACVG. El objetivo respecto al criterio principal de valoración se cumpliría si se pudiera descartar un aumento del riesgo de EACVI superior al 43% (cociente de riesgos instantáneos [*hazard ratio*, HR] de la comparación de TCZ con ETA = 1,05; IC 95 % = 0,77, 1,43).

Arteritis de células gigantes (ACG)

El estudio WA28119 era un ensayo de superioridad de fase III, multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo, realizado para evaluar la eficacia y la seguridad del tocilizumab en pacientes con ACG.

Se incluyó en el estudio a 251 pacientes con ACG de reciente diagnóstico o recidivante, que fueron asignados a alguno de los 4 grupos de tratamiento del ensayo. Este estudio constaba de un periodo con enmascaramiento, de 52 semanas (parte 1), seguido por una prolongación del estudio, sin enmascaramiento, de 104 semanas (parte 2). La finalidad de la parte 2 es describir la seguridad y el mantenimiento de la eficacia a largo plazo tras 52 semanas de tratamiento con tocilizumab, estudiar la tasa de recidiva y la necesidad de tratamiento con tocilizumab después de 52 semanas y conocer mejor el potencial del tocilizumab de suplir a largo plazo la administración de esteroides.

Se compararon dos esquemas de administración subcutáneos (s.c.) de tocilizumab (162 mg por semana y 162 mg cada 2 semanas) con dos diferentes grupos de referencia con placebo, con aleatorización en una proporción 2:1:1:1.

Todos los pacientes recibieron tratamiento glucocorticoide (prednisona) de fondo. Cada uno de los grupos tratados con tocilizumab y uno de los grupos del placebo siguieron una pauta preespecificada de reducción gradual de la dosis de prednisona durante 26 semanas, mientras que el segundo grupo del placebo siguió una pauta preespecificada de reducción gradual de la dosis de prednisona durante 52 semanas, diseñada para ajustarse más a la práctica habitual.

Se cumplió el criterio principal de valoración de la eficacia, evaluado mediante la proporción de pacientes que habían alcanzado una remisión sostenida sin esteroides en la semana 52 de tratamiento con tocilizumab más prednisona durante 26 semanas, en comparación con la administración de placebo más prednisona durante 26 semanas (tabla 9).

También se cumplió el criterio secundario fundamental de valoración de la eficacia, que igualmente se basó en la proporción de pacientes que habían alcanzado una remisión sostenida en la semana 52, comparando el tratamiento con tocilizumab más prednisona durante 26 semanas con el placebo más prednisona durante 52 semanas (tabla 9).

Se observó un efecto terapéutico superior y estadísticamente significativo del tocilizumab en comparación con el placebo en lo que respecta al logro de una remisión sostenida sin tratamiento con esteroides en la semana 52 de tratamiento con tocilizumab más prednisona durante 26 semanas, en comparación con el placebo más prednisona durante 26 semanas y con el placebo más prednisona durante 52 semanas.

El porcentaje de pacientes que lograron una remisión sostenida en la semana 52 se muestra en la tabla 9.

Variables de valoración secundarias

La evaluación del tiempo transcurrido hasta la primera reagudización de la ACG mostró que el riesgo de reagudización era significativamente menor en el grupo tratado con tocilizumab s.c. administrado una vez por semana que en el grupo de placebo más prednisona durante 26 semanas y el grupo de placebo más prednisona durante 52 semanas, así como en el grupo de tratamiento con tocilizumab s.c. cada 2 semanas en comparación con el grupo de placebo más prednisona durante 26 semanas (cuando se hizo la comparación con un nivel de significación de 0,01). La dosis semanal de tocilizumab s.c. también mostró una reducción clínicamente significativa del riesgo de reagudización en comparación con el placebo más prednisona durante 26 semanas en los pacientes que entraron en el ensayo con una ACG recidivante, así como en los que tenían una ACG de reciente diagnóstico (tabla 11).

Dosis de glucocorticoide acumulada

La dosis de prednisona acumulada en la semana 52 fue significativamente menor en los dos grupos tratados con tocilizumab que en los dos grupos del placebo (tabla 11). En un análisis separado de los pacientes que recibieron tratamiento de escape con prednisona para tratar la reagudización de la ACG durante las 52 primeras semanas, la dosis acumulada de prednisona varió mucho. La mediana de las dosis del tratamiento de escape en el grupo de tratamiento con tocilizumab una vez por semana y el grupo de administración de tocilizumab cada 2 semanas fueron de 3129,75 mg y 3847 mg, respectivamente; ambos valores fueron considerablemente inferiores a los del grupo de placebo

más prednisona durante 26 semanas (4023,5 mg) y a los del grupo de placebo más prednisona durante 52 semanas (5389,5 mg).

Tabla 11 Resultados relativos a la eficacia del estudio WA28119

	PBO + prednisona durante 26 semanas con reducción gradual de la dosis N = 50	PBO + prednisona durante 52 semanas con reducción gradual de la dosis N = 51	TCZ 162 mg s.c. 1 v/sem + prednisona durante 26 semanas con reducción gradual de la dosis N = 100	TCZ 162 mg s.c. 1 v/2 sem + prednisona durante 26 semanas con reducción gradual de la dosis N = 49
Variable de valoración principal				
Remisión mantenida (grupos del TCZ frente al grupo de PBO + 26)				
Pacientes con respuesta en la semana 52, n (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1 %)
Diferencia de proporciones no ajustada (IC 99,5 %)	No procede	No procede	42 %* (18,00, 66,00)	39,06 %* (12,46, 65,66)

Tocilizumab (RO 4877533)
CDS 23.0

Variable de valoración secundaria fundamental				
Remisión mantenida (grupos del TCZ frente al grupo de PBO + 52)				
Pacientes con respuesta en la semana 52, <i>n</i> (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1 %)
Diferencia de proporciones no ajustada (IC 99,5 %)	No procede	No procede	38,35 %* (17,89, 58,81)	35,41 %** (10,41, 60,41)
Otras variables de valoración secundarias				
Tiempo hasta la primera reagudización de la ACG ¹ (grupos de TCZ frente al grupo de PBO + 26)	No procede	No procede	0,23* (0,11, 0,46)	0,28** (0,12, 0,66)
HR (IC 99 %)				
Tiempo hasta la primera reagudización de la ACG ¹ (grupos de TCZ frente al grupo de PBO + 52)	No procede	No procede	0,39** (0,18, 0,82)	0,48 (0,20, 1,16)
HR (IC 99 %)				
Tiempo hasta la primera reagudización de la ACG ¹ (pacientes con recidiva; grupos de TCZ frente al grupo de PBO + 26)	No procede	No procede	0,23*** (0,09, 0,61)	0,42 (0,14, 1,28)
HR (IC 99 %)				
Tiempo hasta la primera reagudización de la ACG ¹ (pacientes con recidiva; grupos de TCZ frente al grupo de PBO + 52)	No procede	No procede	0,36 (0,13, 1,00)	0,67 (0,21, 2,10)
HR (IC 99 %)				
Tiempo hasta la primera reagudización de la ACG ¹ (pacientes con ACG de reciente diagnóstico; grupos de TCZ frente al grupo de PBO + 26)	No procede	No procede	0,25*** (0,09, 0,70)	0,20*** (0,05, 0,76)
HR (IC 99 %)				
Tiempo hasta la primera reagudización de la ACG ¹ (pacientes con ACG de reciente diagnóstico; grupos de TCZ frente al grupo de PBO + 52)	No procede	No procede	0,44 (0,14, 1,32)	0,35 (0,09, 1,42)
HR (IC 99 %)				
Dosis (mg) de glucocorticoide acumulada				
Mediana en la semana 52 (grupos de TCZ frente al grupo de PBO + 26 ²)	3296,00	No procede	1862,00*	1862,00**
Mediana en la semana 52 (grupos de TCZ frente al grupo de PBO + 52 ²)	No procede	3817,50	1862,00*	1862,00*
Variables de valoración exploratorias				
Tasa de recidiva anualizada, semana 52 ^s	1,74	1,30	0,41	0,67
Media (DE)	(2,18)	(1,84)	(0,78)	(1,10)

* $p < 0,0001$

** $p < 0,005$ (umbral de significación en las pruebas de superioridad de la variable de valoración principal y la variable de valoración secundaria fundamental)

*** Valor p descriptivo $< 0,005$

¹ Análisis del tiempo (en días) transcurrido entre la remisión clínica y la primera reagudización de la enfermedad

² Los valores p se determinaron usando un análisis de Van Elteren para datos no paramétricos.

[§] No se han realizado análisis estadísticos.

1 v/sem: 1 vez por semana; 1 v/2 sem: 1 vez cada 2 semanas; HR = cociente de riesgos instantáneos (*hazard ratio*); IC = intervalo de confianza; PBO: placebo; TCZ: tocilizumab.

Resultados de la valoración de la calidad de vida

En el estudio WA28119, los resultados del cuestionario SF-36 se separaron en las puntuaciones globales del componente físico (PCS) y del componente mental (MCS). La variación media del PCS desde el inicio del estudio hasta la semana 52 fue mayor (lo que muestra más mejoría) en el grupo de administración de tocilizumab 1 vez por semana y el grupo de administración de tocilizumab cada 2 semanas (4,10 y 2,76, respectivamente) que en los dos grupos del placebo (placebo más prednisona durante 26 semanas: -0,28; placebo más prednisona durante 52 semanas: -1,49), aunque sólo la comparación entre el grupo de tocilizumab 1 vez por semana más prednisona durante 26 semanas y el grupo de placebo más prednisona durante 52 semanas de tratamiento (5,59; IC 99%: 0,86, 10,32) mostró una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,0024$). En cuanto al MCS, la variación media desde el inicio del estudio hasta la semana 52 en el grupo de administración de tocilizumab 1 vez por semana y el grupo de administración de tocilizumab cada 2 semanas (7,28 y 6,12, respectivamente) fue mayor que en el grupo de placebo más prednisona durante 52 semanas (2,84; sin embargo las diferencias no fueron estadísticamente significativas [$p = 0,0252$ en el grupo de administración 1 vez por semana; $p = 0,1468$ en el grupo de administración cada 2 semanas]) y similar a la del grupo de placebo más prednisona durante 26 semanas (6,67).

La evaluación global de la actividad de la enfermedad por parte del paciente se realizó en una escala visual analógica (EVA) de 0-100 mm. La variación media de la evaluación global del paciente en la EVA desde el inicio del estudio hasta la semana 52 fue menor (lo que muestra una mejoría mayor) en el grupo de administración de tocilizumab 1 vez por semana y el grupo de administración de tocilizumab cada 2 semanas (-19,0 y -25,3, respectivamente) que en los dos grupos del placebo (placebo más prednisona durante 26 semanas: -3,4; placebo más prednisona durante 52 semanas: -7,2), aunque sólo la comparación entre el grupo del tocilizumab administrado cada 2 semanas más prednisona durante 26 semanas mostró una diferencia estadísticamente significativa en comparación con el placebo (placebo más prednisona durante 26 semanas: $p = 0,0059$; placebo más prednisona durante 52 semanas: $p = 0,0081$).

En todos los grupos se calcularon los cambios en la puntuación en la escala FACIT-F desde el inicio del estudio a la semana 52. Las medias (DE) del cambio de las puntuaciones fueron las siguientes: tocilizumab 1 vez por semana más prednisona durante 26 semanas: 5,61 (10,115); tocilizumab cada 2 semanas más prednisona durante 26 semanas: 1,81 (8,836); placebo más prednisona durante 26 semanas: 0,26 (10,702); placebo más prednisona durante 52 semanas: -1,63 (6,753).

Las medias (DE) del cambio en las puntuaciones del cuestionario EQ-5D (*European Quality of Life-5 Dimensions*) desde el inicio del estudio a la semana 52 fueron las siguientes: tocilizumab 1 vez por semana más prednisona durante 26 semanas: 0,10 (0,198); tocilizumab cada 2 semanas más prednisona durante 26 semanas: 0,05 (0,215); placebo más prednisona durante 26 semanas: 0,07 (0,293); y placebo más prednisona durante 52 semanas: -0,02 (0,159).

Las puntuaciones más altas indican una mejoría tanto en la escala FACIT-F como en el cuestionario EQ-5D.

Covid-19

Estudio en colaboración RECOVERY (*Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy* [Evaluación aleatorizada del tratamiento de la covid-19]) en adultos hospitalizados con diagnóstico de covid-19.

El estudio RECOVERY fue un gran estudio de plataforma, multicéntrico, aleatorizado, comparativo, sin enmascaramiento, realizado en el Reino Unido para evaluar la eficacia y la seguridad de posibles tratamientos en pacientes adultos con covid-19 grave hospitalizados. Todos los pacientes aptos recibieron el tratamiento habitual y se sometieron a una aleatorización inicial (principal). Los pacientes aptos para participar en el ensayo tenían una presunta infección por el SARS-CoV-2 desde el punto de vista clínico o una infección por el SARS-CoV-2 confirmada mediante pruebas de laboratorio, y no tenían ninguna contraindicación médica para recibir cualquiera de los tratamientos. Los pacientes con indicios clínicos de covid-19 progresiva (definida como una saturación de oxígeno <92 % respirando aire ambiente o recibiendo oxigenoterapia, y una concentración de CRP ≥ 75 mg/l) reunieron los requisitos para una segunda asignación aleatoria al tocilizumab por vía i.v. o bien al tratamiento habitual solo.

Se realizaron análisis de la eficacia en la población del análisis por intención de tratar (IDT), formada por 4116 pacientes aleatorizados: 2022 pacientes en el grupo del tocilizumab + tratamiento habitual y 2094 pacientes en el grupo del tratamiento habitual solo. Las características demográficas y nosológicas iniciales en la población IDT estaban adecuadamente equilibradas entre los grupos de tratamiento. La media de la edad de los participantes fue de 63,6 años (desviación estándar [DE]: 13,6 años). La mayoría de los pacientes eran varones (67 %) y de raza blanca (76 %). La mediana (intervalo) de la concentración de CRP fue de 143 mg/l (75-982). Al inicio, el 0,2 % ($N = 9$) de los pacientes no estaban recibiendo oxigenoterapia, el 45 % de los pacientes necesitaban oxigenoterapia de bajo flujo, el 41 % de los pacientes necesitaban ventilación no invasiva u oxigenoterapia de alto flujo y el 14 % de los pacientes necesitaban ventilación mecánica invasiva; el 82 % de los pacientes estaban recibiendo corticosteroides sistémicos. Las afecciones concomitantes más frecuentes fueron la diabetes (28,4 %), las cardiopatías (22,6 %) y las neumopatías crónicas (23,3 %).

El criterio principal de valoración fue el tiempo transcurrido hasta la muerte a lo largo de 28 días. El cociente de riesgos instantáneos que comparó el grupo del tocilizumab + tratamiento habitual con el grupo del tratamiento habitual solo fue de 0,85 (IC 95 %: 0,76, 0,94); este resultado fue estadísticamente significativo ($p = 0,0028$). Se estimó que la probabilidad de haber fallecido hasta el día 28 era del 30,7 % y 34,9 % en los grupos del tocilizumab y del tratamiento habitual, respectivamente. Se estimó que la diferencia de riesgos era del -4,1 % (IC 95 %: -7,0, -1,3 %), lo que concuerda con el análisis principal. El cociente de riesgos instantáneos en el subgrupo preespecificado de pacientes que estaban recibiendo corticosteroides sistémicos al inicio fue de 0,79 (IC 95 %: 0,70, 0,89), y en el subgrupo preespecificado de pacientes que no estaban recibiendo corticosteroides sistémicos al inicio fue de 1,16 (IC 95 %: 0,91, 1,48).

La mediana del tiempo transcurrido hasta el alta hospitalaria fue de 19 días en el grupo del tocilizumab + tratamiento habitual y >28 días en el grupo del tratamiento habitual (cociente de riesgos instantáneos: 1,22 [IC 95 %: 1,12, 1,33]).

En los pacientes que no necesitaron ventilación mecánica invasiva al inicio, la proporción de los que hasta el día 28 habían necesitado ventilación mecánica o habían fallecido fue del 35 % (619/1754) en el grupo del tocilizumab + tratamiento habitual y del 42 % (754/1800) en el grupo del tratamiento habitual solo (razón de riesgos: 0,84 [IC 95 %: 0,77, 0,92], $p < 0,0001$).

Estudio ML42528 (EMPACTA)

El estudio ML42528 fue un estudio de fase III, aleatorizado, con enmascaramiento doble, comparativo con placebo, multicéntrico, internacional, para evaluar la eficacia y la seguridad del tocilizumab administrado por vía i.v., en combinación con el tratamiento de referencia, en pacientes adultos con neumonía covídica hospitalizados y sin ventilación mecánica. Los pacientes aptos para participar tenían al menos 18 años de edad, una infección por el SARS-CoV-2 confirmada por un resultado positivo en la reacción en cadena de la polimerasa con retrotranscripción (RT-PCR), una neumonía confirmada radiográficamente y una $SpO_2 < 94$ % respirando aire ambiente. El tratamiento habitual podía consistir en tratamiento antivírico, corticosteroides sistémicos en dosis bajas y tratamiento de apoyo. Se asignó aleatoriamente a los pacientes, en una proporción 2:1, a recibir una infusión de 8 mg/kg de tocilizumab, con una dosis máxima de 800 mg, o al placebo. En el caso de que los signos o síntomas clínicos empeoraran o no mejoraran, se podía administrar una infusión adicional del tratamiento bajo enmascaramiento (tocilizumab o placebo) entre 8 y 24 horas después de la infusión inicial.

De los 389 pacientes aleatorizados, los análisis de la eficacia se realizaron en la población del análisis por intención de tratar modificada (IDTm), formada por pacientes que habían recibido cualquier cantidad de la medicación del estudio (249 en el grupo del tocilizumab y 128 en el grupo del placebo). Las

características demográficas y nosológicas iniciales estaban en general equilibradas entre los grupos de tratamiento. En la población IDTm ($n = 377$) en el momento de la aleatorización, la mediana de la edad era de 57 años (intervalo: 20-95 años); el 59,2 % de los pacientes eran varones, el 56 % eran de origen étnico hispano o latino, el 52,8 % eran blancos, el 20,4 % eran indígenas estadounidenses o de Alaska, el 15,1 % eran negros o afroestadounidenses y el 1,6 % eran asiáticos. Al inicio, 35 (9,3 %) pacientes no estaban recibiendo oxigenoterapia, 242 (64,2 %) necesitaban oxigenoterapia de bajo flujo y 100 (26,5 %) necesitaban oxigenoterapia de alto flujo. La mediana del tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas fue de 8,0 días. Al inicio, en todos los grupos de tratamiento, el 72,7 % de los pacientes recibían corticosteroides sistémicos y el 47,7 % recibían el remdesivir. La mediana (intervalo) de la concentración de CRP y de ferritina fue, respectivamente, de 136,10 mg/l (2,5-3776,0) y 1,4 pmol/ml (0,03-122,3). Las enfermedades concomitantes más frecuentes fueron la hipertensión (48,3 %), la diabetes (40,6 %), la hiperlipidemia (27,6 %) y la obesidad (24,4 %).

El criterio principal de valoración de la eficacia fue la proporción acumulada de pacientes que hasta el día 28 habían necesitado ventilación mecánica o habían fallecido. En los pacientes que recibieron el tocilizumab, hubo una mejoría estadísticamente significativa del tiempo transcurrido hasta la progresión hacia la ventilación mecánica o la muerte en comparación con los pacientes que recibieron el placebo (valor p , prueba del orden logarítmico: 0,0360; HR: 0,56 [IC 95 %: 0,33, 0,97]). La proporción acumulada de pacientes que requirieron ventilación mecánica o fallecieron hasta el día 28, estimada mediante el método de Kaplan-Meier, fue del 12,0 % (IC 95 %: 8,52, 16,86 %) en el grupo del tocilizumab y del 19,3 % (IC 95 %: 13,34, 27,36 %) en el grupo del placebo.

La mediana del tiempo transcurrido hasta el alta hospitalaria o hasta que el paciente estuvo «listo para el alta» a lo largo de los 28 días fue de 6,0 días en el grupo del tocilizumab y de 7,5 días en el grupo del placebo (HR: 1,16 [IC 95 %: 0,91, 1,48]).

La mortalidad hasta el día 28 fue del 10,4 % en el grupo del tocilizumab frente al 8,6 % en el grupo del placebo (diferencia ponderada [grupo del tocilizumab - grupo del placebo]: 2,0 % [IC 95 %: -5,2, 7,8 %]). La mortalidad hasta el día 60 (análisis *a posteriori*) fue del 11,2 % en el grupo del tocilizumab y del 10,9 % en el grupo del placebo (diferencia ponderada [grupo del tocilizumab - grupo del placebo]: 0,5 % [IC 95 %: -6,9, 6,8 %]).

Estudio WA42380 (COVACTA)

El estudio WA42380 fue un estudio de fase III, aleatorizado, con enmascaramiento doble, comparativo con placebo, multicéntrico, internacional, para evaluar la eficacia y la seguridad del tocilizumab administrado por vía i.v., en combinación con el tratamiento de referencia, en pacientes adultos con neumonía covídica grave hospitalizados. Los pacientes aptos para participar tenían al menos 18 años de edad, una infección por el SARS-CoV-2 confirmada por un resultado positivo en la RT-PCR, una neumonía confirmada

radiográficamente y una saturación de oxígeno ≤ 93 % o una razón de la presión parcial de oxígeno arterial respecto a la fracción inspirada de oxígeno ≤ 300 mmHg. El tratamiento de referencia podía incluir tratamiento antivírico, corticosteroides en dosis bajas, plasma de convaleciente y otros tratamientos de apoyo. Se asignó aleatoriamente a los pacientes, en una proporción 2:1, a recibir una infusión de 8 mg/kg de tocilizumab, con una dosis máxima de 800 mg, o al placebo. En el caso de que los signos o síntomas clínicos empeoraran o no mejoraran, se podía administrar una infusión adicional del tratamiento bajo enmascaramiento (tocilizumab o placebo), de 8 a 24 horas después de la infusión inicial.

De los 452 pacientes aleatorizados, se realizaron análisis de la eficacia en la población del análisis por intención de tratar modificada (IDTm), formada por pacientes que habían recibido cualquier cantidad de la medicación del estudio (294 en el grupo del tocilizumab y 144 en el grupo del placebo). Las características demográficas y nosológicas iniciales estaban en general equilibradas entre los grupos de tratamiento. En la población IDTm total ($n = 438$) en el momento de la aleatorización, la mediana de la edad fue de 62 años (intervalo: 22-96 años; el 44,3 % de los pacientes tenían ≥ 65 años); el 69,9 % de los pacientes eran varones, el 32,2 % eran de origen étnico hispano o latino, el 57,5 % eran blancos, el 15,1 % eran negros o afroestadounidenses y el 8,7 % eran asiáticos. Al inicio, el 3,4 % de los pacientes no estaban recibiendo oxigenoterapia, el 27,9 % recibían oxigenoterapia de bajo flujo, el 30,4 % recibían ventilación no invasiva u oxigenoterapia de alto flujo y el 38,4 % recibían ventilación mecánica invasiva. La mediana del tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas fue de 11,0 días. Al inicio, en todos los grupos de tratamiento, el 22,4 % de los pacientes recibían corticosteroides sistémicos y el 5,7 % recibían el remdesivir. La mediana (intervalo) de la concentración de IL-6, CRP y ferritina fue, respectivamente, de 85,8 ng/l (3,1-4020), 155,15 mg/l (1,1-499,6) y 2,20 pmol/ml (0,0-75,3). Las enfermedades concomitantes más frecuentes fueron la hipertensión (62,1 %), la diabetes (38,1 %), la disfunción cardiovascular (28,1 %) y la obesidad (20,5 %).

El criterio principal de valoración de la eficacia fue el estado clínico en el día 28, evaluado en una escala ordinal de 7 categorías que constaba de las siguientes categorías:

1. alta hospitalaria (o paciente «listo para el alta», esto es, con temperatura corporal y frecuencia respiratoria normales, y saturación de oxígeno estable respirando aire ambiente o con oxigenoterapia a ≤ 2 l);
2. ingreso hospitalario fuera de la UCI (o paciente «listo para pasar al servicio de hospitalización general», sin necesidad de oxigenoterapia;
3. ingreso hospitalario fuera de la UCI (o paciente «listo para pasar al servicio de hospitalización general», con necesidad de oxigenoterapia;
4. ingreso en la UCI o fuera de la UCI, con necesidad de ventilación no invasiva u oxigenoterapia de alto flujo;

5. UCI, con necesidad de intubación y ventilación mecánica;
6. UCI, con necesidad de oxigenación por membrana extracorpórea o ventilación mecánica y apoyo adicional de funciones orgánicas (por ejemplo, vasopresores, tratamiento sustitutivo de la función renal);
7. Muerte

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la distribución del estado clínico en la escala ordinal de 7 categorías en el día 28 cuando se comparó el grupo del tocilizumab con el grupo del placebo. La mediana de la categoría del estado clínico en el día 28 fue de 1,0 en el grupo del tocilizumab y de 2,0 en el grupo del placebo (razón de posibilidades: 1,19 [IC 95 %: 0,81, 1,76]).

La mediana del tiempo transcurrido hasta el alta hospitalaria o hasta que el paciente estuvo «listo para el alta» hasta el día 28 fue de 20 días en el grupo del tocilizumab y de 28 días en el grupo del placebo (HR: 1,35 [IC 95 %: 1,02, 1,79]).

La mortalidad hasta el día 28 fue del 19,7 % en el grupo del tocilizumab, frente al 19,4 % en el grupo del placebo (diferencia ponderada [grupo del tocilizumab - grupo del placebo] en el día 28: 0,3 % [IC 95 %: -7,6, 8,2]). La mortalidad hasta el día 60 fue del 24,5 % en el grupo del tocilizumab en comparación con el 25,0 % en el grupo del placebo (diferencia ponderada [grupo del tocilizumab - grupo del placebo]: -0,5 % [IC 95 %: -9,1, 8,0]).

Estudio WA42511 (REMDACTA)

El estudio WA42511 fue un estudio de fase III, multicéntrico, internacional, aleatorizado, con enmascaramiento doble y comparativo con placebo, realizado para evaluar la eficacia y la seguridad del tocilizumab administrado por vía i.v. en combinación con remdesivir (RDV), en comparación con un placebo indistinguible en combinación con RDV, en pacientes adultos con neumonía covídica grave hospitalizados. Los pacientes aptos para participar en el estudio tenían al menos 12 años de edad, una infección por el SARS-CoV-2 confirmada, incluido un resultado positivo en la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y una neumonía confirmada radiográficamente, y necesitaban oxigenoterapia a un flujo >6 l/min para mantener una SpO₂ >93 %. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente, en una proporción 2:1, a recibir, bajo enmascaramiento, tratamiento con tocilizumab + RDV, o un placebo indistinguible + RDV, respectivamente. El tratamiento del estudio se administró en combinación con el tratamiento de referencia según la orientación local (p. ej., corticosteroides, tratamiento de apoyo). Los pacientes asignados al grupo del tocilizumab + RDV recibieron una infusión de 8 mg/kg de tocilizumab, con una dosis máxima de 800 mg, y los pacientes asignados al grupo del placebo + RDV recibieron una infusión de placebo. En ambos grupos, en el caso de que los signos o síntomas clínicos empeoraran o no mejoraran, se podía administrar una infusión adicional del tratamiento bajo enmascaramiento (tocilizumab o placebo), de 8 a 24 horas después de la infusión inicial.

De los 649 pacientes aleatorizados, se realizaron análisis de la eficacia en la población del análisis por intención de tratar modificada (IDTm), formada por todos los pacientes que habían recibido cualquier cantidad de tocilizumab o de placebo (430 en el grupo del tocilizumab + RDV; 210 en el grupo del placebo + RDV). Las características demográficas y nosológicas iniciales estaban en general equilibradas entre los grupos de tratamiento. En la población IDTm total ($n = 640$) en el momento de la aleatorización, la mediana de la edad fue de 60 años (intervalo: 20-93 años; el 38,3 % de los pacientes tenían ≥ 65 años); el 63,3 % de los pacientes eran varones, el 51,6 % eran de origen étnico hispano o latino, el 67 % eran blancos, el 10,9 % eran negros o afroestadounidenses y el 3,4 % eran asiáticos. Al inicio, el 6,6 % de los pacientes estaban recibiendo oxigenoterapia de bajo flujo, el 79,8 % recibían ventilación no invasiva u oxigenoterapia de alto flujo y el 13,6 % recibían ventilación mecánica invasiva. La mediana del tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas fue de 8 días. Al inicio, la mayoría de los pacientes recibían corticosteroides (84,2 % en todos los grupos de tratamiento). La mediana (intervalo) de la concentración de CRP y de ferritina fue de 98,20 mg/l (1,3-418,3) y 2,13 pmol/ml (0,1-30,8), respectivamente. Las enfermedades concomitantes más frecuentes fueron la hipertensión (61,7 %), la diabetes (39,5 %) y la obesidad (27 %).

El criterio principal de valoración de la eficacia fue el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta el alta hospitalaria o hasta que el paciente estuviera «listo para el alta» hasta el día 28. No se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento en lo que respecta al tiempo transcurrido hasta el alta hospitalaria o hasta que el paciente estuviera «listo para el alta» hasta el día 28 (HR: 0,965 [IC 95 %: 0,78, 1,19]) o el tiempo transcurrido hasta el uso de la ventilación mecánica o la muerte hasta el día 28 (HR: 0,980 [IC 95 %: 0,72, 1,34]).

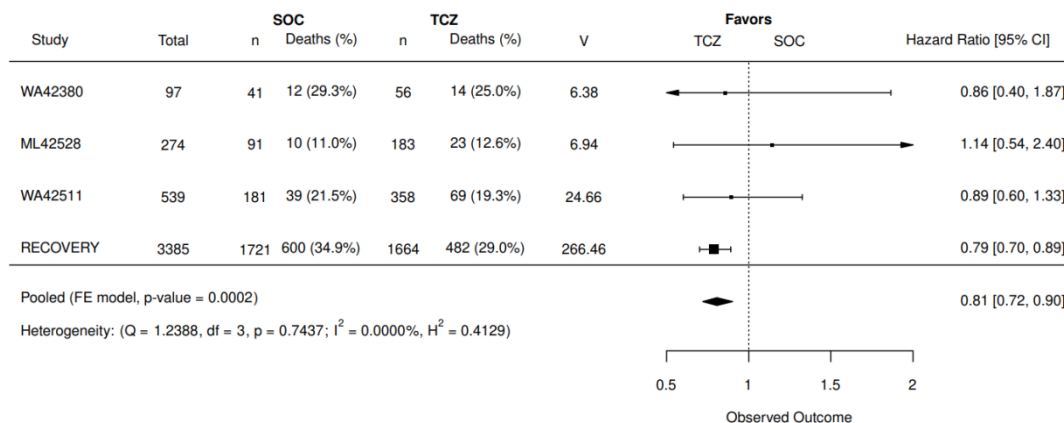
La mortalidad hasta el día 28 fue del 18,1 % en el grupo del tocilizumab, frente al 19,5 % en el grupo del placebo (diferencia ponderada [grupo del tocilizumab - grupo del placebo]: -1,3 % [IC 95 %: -7,8, 5,2 %]). La mortalidad hasta el día 60 fue del 22,6 % en el grupo del tocilizumab, frente al 25,7 % en el grupo del placebo (diferencia ponderada [grupo del tocilizumab - grupo del placebo]: -3,0 % [IC 95 %: -10,1, 4 %]).

Metanálisis de los estudios RECOVERY, EMPACTA (estudio ML42528), COVACTA (estudio WA42380) y REMDACTA (estudio WA42511) por tratamiento con corticosteroides sistémicos al inicio

Se realizó un metanálisis a nivel de estudios de los 3 ensayos de Roche y del estudio RECOVERY. En cada estudio, el HR del tiempo transcurrido hasta la muerte hasta el día 28 se estimó en el subgrupo de pacientes que estaban recibiendo corticosteroides sistémicos al inicio (tocilizumab: 597 y placebo: 313 en los ensayos de Roche; tocilizumab: 1664 y tratamiento de referencia: 1721 en el estudio RECOVERY). Los HR combinados mostraron que el tratamiento con tocilizumab ($n = 2261$) dio lugar a una reducción relativa del 19 % del riesgo

de muerte hasta el día 28 (HR: 0,81; IC 95 %: 0,72, 0,90; $p = 0,0002$) en comparación con el tratamiento de referencia ($n = 2034$).

Figura 1 Metanálisis del tiempo transcurrido hasta la muerte hasta el día 28 en la subpoblación que estaba recibiendo corticosteroides sistémicos al inicio



Cox hazard ratio (HR) for Roche Trials. Log-rank O-E for RECOVERY where HR calculated by taking $\ln(HR)$ to be $(O-E)/V$ with normal variance $1/V$. A fixed effects model with $\ln(HR)$ as response and V as the weights to get the pooled effect.
Roche Data Source:
root/clinical_studies/RO4877533/share/pool_COVID19/prod/outdata_vad

Study: Estudio; SOC: Categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado (SOC); Deaths: Muertes; Favors: Favorable a; Hazard Ratio [95% CI]: Cociente de riesgos instantáneos [IC 95 %]; Pooled (FE model, p-value): Agrupados (modelo de efectos mixtos; valor p); Heterogeneity: Heterogeneidad; Observed Outcome: Resultado observado; Cox hazard ratio (HR) for Roche Trials. Log-rank O-E for RECOVERY where HR calculated by taking $\ln(HR)$ to be $(O-E)/V$ with normal variance $1/V$. A fixed effects model with $\ln(HR)$ as response and V as the weights to get the pooled effect: Cociente de riesgos instantáneos (HR) de Cox para los ensayos de Roche. O-E logarítmico ordinal para el ensayo RECOVERY. El cociente de riesgos instantáneos (HR) se calcula suponiendo que $\ln(HR)$ sea $(O-E)/V$ con varianza normal $1/V$. Ajuste a un modelo de efectos fijos con $\ln(HR)$ como respuesta y V como ponderación para obtener el efecto combinado. Roche Data Source: Fuente de datos de Roche.

Artritis idiopática juvenil poliarticular

La eficacia del tocilizumab i.v. se evaluó en un estudio de tres partes que incluía una prolongación sin enmascaramiento en niños con artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp). La parte I constaba de un periodo de preinclusión, de 16 semanas, con tratamiento activo con tocilizumab ($n = 188$), seguida por la parte II, un periodo de retirada de 24 semanas, aleatorizado, comparativo con placebo, con doble enmascaramiento (ITT, $n = 163$), seguida por la parte III, un periodo sin enmascaramiento de 64 semanas. Los pacientes aptos para participar, cuyo peso era ≥ 30 kg recibieron tocilizumab en dosis de 8 mg/kg (4 dosis en total). Los pacientes con un peso inferior a 30 kg fueron asignados aleatoriamente, en una proporción 1:1, a recibir tocilizumab en dosis de 8 mg/kg

o 10 mg/kg por vía i.v. cada 4 semanas (4 dosis en total). Los pacientes que finalizaron la parte I del estudio y alcanzaron al menos una respuesta AIJ-ACR30 en la semana 16 en comparación con el inicio del estudio participaron en el periodo de retirada bajo enmascaramiento (parte II) del estudio. En la parte II, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir tocilizumab (la misma dosis que recibieron en la parte I) o placebo en una proporción 1:1, con estratificación en función del uso concomitante de metotrexato y el uso concomitante de corticoides. Todos los pacientes continuaron en la parte II del estudio hasta la semana 40 o hasta que cumplieran los criterios de reagudización AIJ-ACR30 (respecto a la semana 16) y cumplieran los criterios para recibir tratamiento de escape.

La variable de valoración principal fue la proporción de pacientes con una reagudización AIJ-ACR30 en la semana 40 en comparación con la semana 16. El 48,1 % (39/81) de los pacientes tratados con placebo sufrieron una reagudización, en comparación con el 25,6 % (21/82) de los pacientes tratados con tocilizumab. La diferencia de estas proporciones fue estadísticamente significativa ($p = 0,0024$).

Al concluir la parte I, las tasas de respuestas AIJ-ACR30, 50, 70 y 90 fueron del 89,4 %, 83,0 %, 62,2 % y 26,1 %, respectivamente.

En la siguiente tabla se muestra el porcentaje de pacientes que, durante la fase de retirada (parte II) alcanzaron respuestas AIJ-ACR 30, 50 y 70 en la semana 40 en comparación con el inicio del estudio.

Tabla 12 Tasas de respuesta AIJ-ACR en la semana 40 en comparación con el inicio del estudio (porcentaje de pacientes)

Tasa de respuesta	TCZ <i>n</i> = 82	Placebo <i>n</i> = 81
AIJ-ACR-30	74,4 % [†]	54,3 % [†]
AIJ-ACR-50	73,2 % [†]	51,9 % [†]
AIJ-ACR-70	64,6 % [†]	42,0 % [†]

[†] $p < 0,01$, tocilizumab en comparación con placebo

Se llevó a cabo un estudio de 52 semanas sin enmascaramiento, multicéntrico, de la farmacocinética-farmacodinámica y la seguridad (WA28117) en pacientes pediátricos con AIJp, de 1-17 años de edad, para determinar la dosis s.c. apropiada de tocilizumab (TCZ) con la que se conseguían perfiles farmacocinético-farmacodinámicos y de seguridad comparables a los del esquema de administración i.v.

Los pacientes aptos para participar recibieron tocilizumab en dosis en función del peso corporal: los pacientes con un peso ≥ 30 kg ($n = 25$) recibieron 162 mg de tocilizumab cada 2 semanas (c2s) y los pacientes con un peso inferior a 30

kg ($n = 27$) recibieron 162 mg de TCZ cada 3 semanas (c3s) durante 52 semanas. De estos 52 pacientes, 37 (71%) no habían recibido con anterioridad tocilizumab y 15 (29%) habían recibido TCZ i.v. y pasaron al TCZ s.c. al inicio del estudio.

Con los esquemas de TCZ s.c. de 162 mg c3s en los pacientes con un peso inferior a 30 kg y de 162 mg c2s en los pacientes con un peso ≥ 30 kg, respectivamente, se obtuvieron exposiciones farmacocinéticas y respuestas farmacodinámicas que confirman que los resultados relativos a la eficacia y la seguridad son similares a los obtenidos con los esquemas de TCZ i.v. aprobados para la AIJp.

Los resultados exploratorios de la eficacia mostraron que el tocilizumab s.c. mejoró la mediana de la puntuación de la actividad de la artritis juvenil (Juvenile Arthritis Disease Activity Score) de 71 articulaciones (JADAS-71) en los pacientes sin tratamiento previo con tocilizumab y que mantuvo la mediana del JADAS-71 en los pacientes que pasaron del tratamiento con TCZ i.v. al TCZ s.c. durante todo el estudio en los pacientes de ambos grupos de peso (inferior a 30 y ≥ 30 kg).

Artritis idiopática juvenil sistémica

La eficacia del tocilizumab i.v. para el tratamiento de la AIJs activa se evaluó en un estudio de 12 semanas aleatorizado, de dos grupos, con doble enmascaramiento, comparativo con placebo, con grupos paralelos. Los pacientes (tratados con o sin MTX) fueron aleatorizados (tocilizumab: placebo = 2:1) a uno de los dos grupos de tratamiento; 75 pacientes recibieron infusiones de tocilizumab cada 2 semanas —8 mg/kg si el peso era ≥ 30 kg y 12 mg/kg si el peso era inferior a 30 kg— y 37 pacientes recibieron infusiones de placebo cada 2 semanas. La reducción gradual de la dosis de corticoides se pudo realizar a partir de la semana 6 en los pacientes que alcanzaron una respuesta AIJ-ACR70. Al cabo de 12 semanas o en el momento en que los pacientes pasaron a recibir tratamiento de escape, debido al empeoramiento de la enfermedad, se los trató en la fase de prolongación sin enmascaramiento con la dosis apropiada a su peso.

La variable de valoración principal fue la proporción de pacientes que mostraron una mejoría ≥ 30 % en el conjunto básico de parámetros de la AIJ-ACR (respuesta AIJ-ACR30) en la semana 12 y ausencia de fiebre (ningún registro de la temperatura fue $\geq 37,5$ °C en los 7 días precedentes). Cumplieron este criterio de valoración el 85 % (64/75) de los pacientes tratados con tocilizumab y el 24,3 % (9/37) de los que recibieron el placebo. La diferencia de estas proporciones fue muy significativa desde el punto de vista estadístico ($p < 0,0001$).

En la siguiente tabla se muestra el porcentaje de pacientes que alcanzaron respuestas AIJ-ACR-30, 50, 70 y 90. Las respuestas se han mantenido en la prolongación sin enmascaramiento.

Tabla 13 Tasas de respuesta AIJ-ACR en la semana 12 (porcentaje de pacientes)

Tasa de respuesta	TCZ <i>n</i> = 75	Placebo <i>n</i> = 37
ACR-30	90,7 %*	24,3 %
ACR-50	85,3 %*	10,8 %
ACR-70	70,7 %*	8,1 %
ACR-90	37,3 %*	5,4 %

* $p < 0,0001$, tocilizumab en comparación con placebo

Signos y síntomas generales

En los pacientes tratados con tocilizumab, el 85 % de los que presentaron fiebre debido a la AIJs al inicio del estudio no tenían fiebre (no se registró ningún valor de temperatura $\geq 37,5$ °C en los 14 días precedentes) en la semana 12, en comparación con sólo el 21 % de los pacientes que recibieron placebo ($p < 0,0001$); el 64 % de los pacientes tratados con tocilizumab que presentaban el exantema característico de la AIJs al inicio del estudio no tenían exantema en la semana 12, en comparación con el 11 % de los pacientes que recibieron el placebo ($p = 0,0008$).

En la semana 12, se observó una reducción del dolor muy significativa desde el punto de vista estadístico en los pacientes tratados con tocilizumab, en comparación con los que recibieron el placebo. Al cabo de 12 semanas de tratamiento, la media ajustada del cambio en la puntuación del dolor en una escala visual analógica fue una reducción de 41 puntos en una escala de 0-100 en los pacientes tratados con tocilizumab, en comparación con una reducción de 1 punto en los que recibieron el placebo ($p < 0,0001$).

Las respuestas relativas a los signos y síntomas generales se mantuvieron en la fase de prolongación sin enmascaramiento.

Reducción progresiva de la dosis de corticoides

De los 31 pacientes que recibieron placebo y los 70 tratados con tocilizumab que recibían corticoides orales al inicio del estudio, 8 de los que recibieron placebo y 48 de los tratados con tocilizumab alcanzaron una respuesta AIJ-ACR70 en la semana 6 u 8, lo que permitió reducir la dosis de corticoides. En 17 (24 %) pacientes tratados con tocilizumab y en 1 (3 %) paciente que recibió placebo se pudo reducir la dosis de corticoides al menos en un 20 % sin que se produjera posteriormente una reagudización AIJ-ACR30 o sin que aparecieran síntomas generales en la semana 12 ($p = 0,028$). Las reducciones de los corticoides continuaron, y en la semana 44 había 44 pacientes que no estaban recibiendo corticoides orales y en los que se mantenían las respuestas ACR.

Calidad de vida

En la semana 12, la proporción de pacientes tratados con tocilizumab que mostraron una mejoría mínimamente importante desde el punto de vista clínico en el índice CHAQ-DI (definida como una reducción de la puntuación total individual $\geq 0,13$) fue significativamente mayor que en los pacientes que recibieron el placebo: 77 % frente al 19 % ($p < 0,0001$). Las respuestas se mantuvieron en la fase de prolongación sin enmascaramiento.

Parámetros analíticos

Al inicio del estudio, 50 de 75 (67 %) pacientes tratados con tocilizumab tenían una concentración de hemoglobina por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN). En la semana 12, 40 (80 %) de estos pacientes con una cifra baja de hemoglobina mostraban un aumento hasta valores dentro del intervalo normal, en comparación con sólo 2 de 29 (7 %) de los pacientes que recibieron placebo y tenían una concentración de hemoglobina por debajo del LIN al inicio del estudio ($p < 0,0001$). En la semana 6, 44 (88 %) pacientes tratados con tocilizumab que tenían una cifra baja de hemoglobina al inicio del estudio mostraron un aumento de la concentración de hemoglobina de ≥ 10 g/l, en comparación con 1 (3 %) paciente que recibió el placebo ($p < 0,0001$).

La proporción de pacientes tratados con tocilizumab que presentaban trombocitosis al inicio del estudio y una cifra normal de plaquetas en la semana 12 fue significativamente mayor en comparación con los pacientes que recibieron el placebo: 90 % y 4 %, respectivamente ($p < 0,0001$).

Tras la administración de tocilizumab se produjo rápidamente un acusado descenso de las concentraciones medias de reactantes de fase aguda, la CRP, la VSG y la proteína amiloide A sérica.

Se llevó a cabo un estudio de fase I, multicéntrico, sin enmascaramiento, de un solo grupo de tratamiento (NP25737) para evaluar la farmacocinética, la seguridad, y de manera exploratoria la farmacodinámica y la eficacia del tocilizumab a lo largo de 12 semanas en pacientes pediátricos con AIJs ($N = 11$) de edad inferior a 2 años. Los pacientes (a los que se administraba un tratamiento de fondo estable con corticoides, MTX o fármacos antiinflamatorios no esteroides) recibieron tocilizumab por vía intravenosa en dosis de 12 mg/kg cada dos semanas. Los pacientes que completaron el periodo de 12 semanas pudieron continuar de forma opcional en el periodo de prolongación (un total de 52 semanas o hasta la edad de 2 años, lo que fuera más largo).

Los valores de las variables de valoración principales de la farmacocinética ($C_{\text{máx}}$, $C_{\text{mín}}$ y $ABC_{2\text{semanas}}$) del TCZ en el estado de equilibrio en este estudio estaban dentro de los límites observados para estos parámetros en los pacientes pediátricos de entre 2 y 17 años de edad del estudio WA18221.

Los tipos de EA observados durante el periodo de evaluación de 12 semanas del estudio NP25737 fueron coherentes con el perfil de seguridad observado en el estudio fundamental de fase III (WA18221). Tres de los 11 pacientes de menos de 2 años de edad, presentaron reacciones de hipersensibilidad graves, y en

tres aparecieron anticuerpos contra el tocilizumab inducidos por el tratamiento después del evento. Sin embargo, dado el pequeño tamaño muestral, el bajo número de eventos y la presencia de factores de confusión, no pueden extraerse conclusiones.

Los resultados exploratorios relativos a la eficacia indicaron que el tocilizumab mejoró la mediana de la puntuación JADAS-71 a lo largo del estudio en todos los pacientes. Las respuestas farmacodinámicas observadas para los valores del sIL-6R, la CRP y el VSG fueron también coherentes con lo observado en el estudio fundamental de fase III.

Se llevó a cabo un estudio de 52 semanas sin enmascaramiento, multicéntrico, de la farmacocinética-farmacodinámica y la seguridad (WA28118) en pacientes pediátricos con AIJs, de 1-17 años de edad, para determinar la dosis s.c. apropiada de tocilizumab con la que se conseguían perfiles farmacocinético-farmacodinámicos y de seguridad comparables a los del esquema de administración i.v.

Los pacientes aptos para participar recibieron tocilizumab en dosis en función del peso corporal: los pacientes con un peso ≥ 30 kg ($n = 26$) una dosis de 162 mg de tocilizumab una vez por semana y los pacientes con un peso inferior a 30 kg ($n = 25$) una dosis de 162 mg de tocilizumab cada 10 días ($n = 8$) o cada 2 semanas ($n = 17$) durante 52 semanas. De estos 51 pacientes, 26 (51 %) no habían recibido con anterioridad tocilizumab y 25 (49%) habían recibido tocilizumab i.v. y pasaron al tocilizumab s.c. al inicio del estudio.

Los resultados exploratorios de la eficacia mostraron que el tocilizumab s.c. mejoraba todos los parámetros exploratorios de la eficacia, incluida la puntuación en la *Escala de actividad clínica de la artritis juvenil sobre 71 articulaciones* (en inglés, *Juvenile Arthritis Disease Activity Score 71 [JADAS-71]*) en los pacientes sin tratamiento previo con tocilizumab, y que en los pacientes que pasaron del tratamiento con tocilizumab i.v. al tocilizumab s.c. mantenía todos los parámetros exploratorios de la eficacia durante todo el estudio en los pacientes de ambos grupos de peso (<30 y ≥ 30 kg).

3.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética del tocilizumab se caracteriza por una eliminación no lineal que es una combinación de aclaramiento lineal y eliminación de Michaelis y Menten. La parte no lineal de la eliminación del tocilizumab da lugar a un aumento de la exposición que es mayor que el proporcional a la dosis. Los parámetros farmacocinéticos del tocilizumab no cambian con el tiempo. Como el aclaramiento total depende de la concentración sérica de tocilizumab, la semivida del tocilizumab depende también de la concentración y varía dependiendo del nivel de concentración sérica. Los análisis farmacocinéticos poblacionales en cualquiera de las poblaciones de pacientes analizadas hasta la fecha indican que no existe ninguna relación entre el aclaramiento aparente y la presencia de anticuerpos contra el fármaco.

Artritis reumatoide

La farmacocinética en sujetos sanos y en pacientes con AR indica que la farmacocinética es similar en ambas poblaciones.

La siguiente tabla muestra parámetros farmacocinéticos secundarios previstos, mediante un modelo farmacocinético poblacional, con cada uno de los cuatro esquemas de administración aprobados. Dicho modelo farmacocinético poblacional se desarrolló a partir de un conjunto de datos de análisis compuesto por un conjunto de datos relativos a la administración i.v., obtenidos de 1793 pacientes de los estudios WA17822, WA17824, WA18062 y WA18063, y un conjunto de datos relativos a la administración i.v. y s.c., obtenidos de 1759 pacientes de los estudios WA22762 y NA25220. Se incluye en la tabla la C_m ya que, en lo que respecta a los esquemas de administración con diferentes intervalos posológicos, la C_m durante el intervalo posológico caracteriza la exposición comparativa mejor que el ABC_T .

Tabla 14 Media $\pm$ DE previstas de los parámetros farmacocinéticos en el estado de equilibrio después de la administración i.v. y s.c. a pacientes con AR

Parámetro FC del TCZ	I.V.		S.C.	
	4 mg/kg cada 4 sem	8 mg/kg cada 4 sem	162 mg cada 2 sem	162 mg cada sem
$C_{m\acute{a}x}$ (μ g/ml)	83,8 $\pm$ 23,1	182 $\pm$ 50,4	13,2 $\pm$ 8,8	49,8 $\pm$ 21,0
$C_{m\acute{i}n}$ (μ g/ml)	0,5 $\pm$ 1,5	15,9 $\pm$ 13,1	5,7 $\pm$ 6,8	43,0 $\pm$ 19,8
C_m (μ g/ml)	17,8 $\pm$ 6,1	56,6 $\pm$ 19,3	10,2 $\pm$ 8,0	47,4 $\pm$ 20,5
Índice de acumulación $C_{m\acute{a}x}$	1,01	1,09	2,12	5,27
Índice de acumulación $C_{m\acute{i}n}$	2,62	2,47	6,02	6,30
Índice de acumulación C_m o ABC_T^*	1,09	1,32	2,67	6,32

*T = 4 semanas en el caso de los esquemas de administración i.v.; 2 semanas o 1 semana en el caso de los esquemas de administración s.c.

A concentraciones séricas altas, cuando el aclaramiento total del tocilizumab está dominado por el aclaramiento lineal, se calculó, a partir de las estimaciones de los parámetros poblacionales, que la semivida terminal era de 21,5 días aproximadamente.

Aunque después de la administración i.v. la concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) aumentó de forma proporcional a la dosis con dosis de 4 y 8 mg/kg i.v. cada 4 semanas, se observó un aumento de la concentración media (C_m) y la concentración mínima ($C_{m\acute{i}n}$) superior al proporcional a la dosis. En el estado de equilibrio, la C_m y la $C_{m\acute{i}n}$ fueron 3,2 y 32 veces mayores con la dosis de 8 mg/kg

que con la dosis de 4 mg/kg, respectivamente. Las exposiciones obtenidas con el esquema de administración s.c. de 162 mg cada semana fueron de 4,6 (C_m) a 7,5 veces ($C_{mín}$) mayores que con el esquema de administración s.c. de 162 mg cada 2 semanas.

Los índices de acumulación correspondientes al ABC y la $C_{máx}$ después de administrar dosis múltiples de 4 y 8 mg/kg cada 4 semanas son bajos, mientras que los índices de acumulación fueron mayores en el caso de la $C_{mín}$ (2,62 y 2,47). Los índices de acumulación tras administrar dosis múltiples de cualquiera de los esquemas de administración s.c. fueron mayores que después de administrar el esquema i.v.; los mayores índices correspondieron a la $C_{mín}$ (6,02 y 6,30, respectivamente). Se esperaba la mayor acumulación en lo que respecta a la $C_{mín}$, teniendo en cuenta la contribución del aclaramiento no lineal a las concentraciones menores.

En cuanto a la $C_{máx}$, más del 90 % del estado de equilibrio se alcanzó tras la 1.^a infusión i.v. y después de la 12.^a inyección s.c. y la 5.^a inyección s.c. en los esquemas de administración cada semana y cada 2 semanas, respectivamente. En lo que respecta al ABC_T y la C_m , el 90 % del estado de equilibrio se alcanzó después de la 1.^a y la 3.^a infusión con las dosis de 4 mg/kg y 8 mg/kg i.v., respectivamente, y después de la 6.^a y la 12.^a inyección de los esquemas de administración s.c. de 162 mg cada 2 semanas y cada semana, respectivamente. En el caso de la $C_{mín}$, aproximadamente el 90 % del estado de equilibrio se alcanzó después de la 4.^a infusión i.v. y de la 6.^a y 12.^a inyección de los respectivos esquemas de administración s.c.

En el análisis farmacocinético poblacional se identificó que el peso corporal era una covariable significativa que influía en la farmacocinética del tocilizumab. Cuando se administró por vía i.v. en dosis en función del peso (mg/kg), se previó que los valores medios de la exposición en el estado de equilibrio en los individuos con un peso ≥ 100 kg fueran mayores que los valores medios de la población de pacientes. En consecuencia, no se recomienda administrar dosis de tocilizumab superiores a 800 mg por infusión a los pacientes con un peso ≥ 100 kg (v. 2.2 *Posología y forma de administración*). Dado que para la administración s.c. de tocilizumab se emplea una dosis fija, no es necesario hacer modificaciones si se utiliza esta vía.

Arteritis de células gigantes (ACG)

La farmacocinética del tocilizumab en pacientes con ACG se determinó usando un modelo farmacocinético poblacional a partir de un conjunto de datos de análisis compuesto por 149 pacientes con ACG tratados con 162 mg s.c. cada semana o con 162 mg s.c. cada 2 semanas. El modelo desarrollado tenía la misma estructura que el modelo farmacocinético poblacional desarrollado anteriormente y basado en datos de pacientes con AR.

Tabla 15 Media $\pm$ DE previstas de los parámetros farmacocinéticos en el estado de equilibrio después de la administración s.c. a pacientes con ACG

Parámetro FC del TCZ	S.C.	
	162 mg cada 2 sem	162 mg cada sem
$C_{m\acute{a}x}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$19,3 \pm 12,8$	$73 \pm 30,4$
$C_{m\acute{i}n}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$11,1 \pm 10,3$	$68,1 \pm 29,5$
C_m ($\mu\text{g/ml}$)	$16,2 \pm 11,8$	$71,3 \pm 30,1$
Índice de acumulación $C_{m\acute{a}x}$	2,26	8,88
Índice de acumulación $C_{m\acute{i}n}$	5,61	9,59
Índice de acumulación C_m o ABC_T^*	2,81	10,91

* $T = 2$ semanas o 1 semana en el caso de los dos esquemas de administración s.c., respectivamente

El perfil en el estado de equilibrio tras administrar la dosis semanal de tocilizumab fue prácticamente constante, con fluctuaciones muy pequeñas entre los valores mínimos y máximos, mientras que existieron fluctuaciones sustanciales cuando el tocilizumab se administró cada 2 semanas. Aproximadamente el 90% del estado de equilibrio (ABC_T) se había alcanzado en la semana 14 en el grupo de administración 1 vez cada 2 semanas y en la semana 17 en el grupo de administración 1 vez por semana.

Covid-19

La farmacocinética del tocilizumab en pacientes adultos con covid-19 se caracterizó en los estudios WA42380 (COVACTA) y CA42481 (MARIPOSA) mediante un análisis farmacocinético poblacional en el que se incluyó a 380 pacientes adultos que fueron tratados con una o dos infusiones i.v. de 8 mg/kg administradas con al menos 8 horas de diferencia.

Tabla 16 Media prevista $\pm$ (DE) de los parámetros farmacocinéticos tras la administración i.v. de 8 mg/kg en pacientes con covid-19

Parámetro FC del TCZ	8 mg/kg	
	Una dosis	Dos dosis
$C_{m\acute{a}x}$ ($\mu\text{g/ml}$)	154 (34,9)	296 (64,7)
$C_{d\acute{i}a\ 28}$ ($\mu\text{g/ml}$)	0,934 (1,93)	8,94 (8,5)

En el análisis farmacocinético poblacional se determinó que el peso corporal y la gravedad de la enfermedad eran covariables significativas que influían en la farmacocinética del tocilizumab administrado por vía i.v. Con un esquema

posológico de tocilizumab en dosis de 8 mg/kg, con una dosis máxima de 800 mg de tocilizumab, en una categoría de escala ordinal (EO) especificada, en comparación con pacientes con un peso corporal de 80 kg (media), la exposición fue un 20 % menor en los pacientes con un peso inferior a 60 kg. La exposición en los pacientes con un peso superior a 100 kg se encontraba en el mismo intervalo de exposición que la exposición en los pacientes con un peso corporal de 80 kg (media). En un paciente de 80 kg, la exposición disminuyó a medida que aumentó la gravedad de la enfermedad; para cada aumento de categoría de la EO, la exposición disminuyó constantemente en un 13 %.

Artritis idiopática juvenil poliarticular

La farmacocinética del tocilizumab en pacientes con AIJp se caracterizó mediante un análisis farmacocinético poblacional que incluyó a 237 pacientes tratados con 8 mg/kg i.v. cada 4 semanas (pacientes con un peso ≥ 30 kg), 10 mg/kg i.v. cada 4 semanas (peso inferior a 30 kg), 162 mg s.c. cada 2 semanas (peso ≥ 30 kg) o 162 mg s.c. cada 3 semanas (peso inferior a 30 kg).

Tabla 17 Media $\pm$ DE previstas de los parámetros farmacocinéticos en el estado de equilibrio después de la administración i.v. o s.c. a pacientes con AIJp

	I.V.		S.C.	
Parámetro FC del TCZ	8 mg/kg cada 4 sem ≥ 30 kg	10 mg/kg cada 4 sem <30 kg	162 mg cada 2 sem ≥ 30 kg	162 mg cada 3 sem <30 kg
$C_{\text{máx}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$183 \pm 42,3$	$168 \pm 24,8$	$29,4 \pm 13,5$	$75,5 \pm 24,1$
$C_{\text{mín}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$6,55 \pm 7,93$	$1,47 \pm 2,44$	$11,8 \pm 7,08$	$18,4 \pm 12,9$
C_m ($\mu\text{g/ml}$)	$42,2 \pm 13,4$	$31,6 \pm 7,84$	$21,7 \pm 10,4$	$45,5 \pm 19,8$
Índice de acumulación $C_{\text{máx}}$	1,04	1,01	1,72	1,32
Índice de acumulación $C_{\text{mín}}$	2,22	1,43	3,58	2,08
Índice de acumulación C_m o ABC_T^*	1,16	1,05	2,04	1,46

*T = 4 semanas en el caso de los esquemas de administración i.v.; 2 semanas o 3 semanas en el caso de los dos esquemas de administración s.c., respectivamente

Después de la administración i.v., se alcanzó aproximadamente el 90% del estado de equilibrio en la semana 12 con la dosis de 10 mg/kg (peso inferior a 30 kg) y en la semana 16 con la dosis de 8 mg/kg (peso ≥ 30 kg). Tras la administración s.c., se alcanzó aproximadamente el 90% del estado de equilibrio en la semana 12 con los esquemas de administración de 162 mg s.c. cada 2 semanas y cada 3 semanas.

Artritis idiopática juvenil sistémica

La farmacocinética del tocilizumab en pacientes con AIJs se caracterizó mediante un análisis farmacocinético poblacional que incluyó a 140 pacientes tratados con 8 mg/kg i.v. cada 2 semanas (pacientes con un peso ≥ 30 kg), 12 mg/kg i.v. cada 2 semanas (peso < 30 kg), 162 mg s.c. 1 vez por semana (peso ≥ 30 kg), 162 mg s.c. cada 10 días o cada 2 semanas (peso < 30 kg).

Tabla 18. Media $\pm$ DE previstas de los parámetros farmacocinéticos en el estado de equilibrio después de la administración i.v. o s.c. en pacientes con AIJs

	I.V.		S.C.	
Parámetro FC del TCZ	8 mg/kg cada 2 sem ≥ 30 kg	12 mg/kg cada 2 sem < 30 kg	162 mg cada sem ≥ 30 kg	162 mg cada 2 sem < 30 kg
$C_{\text{máx}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	256 $\pm$ 60,8	274 $\pm$ 63,8	99,8 $\pm$ 46,2	134 $\pm$ 58,6
$C_{\text{mín}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	69,7 $\pm$ 29,1	68,4 $\pm$ 30,0	79,2 $\pm$ 35,6	65,9 $\pm$ 31,3
C_{media} ($\mu\text{g/ml}$)	119 $\pm$ 36,0	123 $\pm$ 36,0	91,3 $\pm$ 40,4	101 $\pm$ 43,2
Índice de acumulación $C_{\text{máx}}$	1,42	1,37	3,66	1,88
Índice de acumulación $C_{\text{mín}}$	3,20	3,41	4,39	3,21
Índice de acumulación C_{media} o ABC_{τ}^*	2,01	1,95	4,28	2,27

* τ = 2 semanas en el caso de los esquemas de administración i.v.; 1 semana o 2 semanas en el caso de los dos esquemas de administración s.c., respectivamente.

Tras la administración i.v., se alcanzó aproximadamente el 90% del estado de equilibrio en la semana 8 con los esquemas de administración de 12 mg/kg y de 8 mg/kg cada 2 semanas. Tras la administración s.c., se alcanzó aproximadamente el 90% del estado de equilibrio en la semana 12 con los esquemas de administración de 162 mg s.c. cada semana y cada 2 semanas.

La farmacocinética del tocilizumab fue similar en los pacientes pediátricos de edad inferior a 2 años y en los pacientes de más de 2 años con un peso corporal inferior a 30 kg al administrarles 12 mg/kg de tocilizumab i.v. cada 2 semanas.

3.2.1 Absorción

Tras la administración s.c. en pacientes con AR y ACG, la semivida de absorción fue de aproximadamente 4 días. La biodisponibilidad de la formulación s.c. fue de 80%.

En los pacientes con ACG, la mediana del $T_{\text{máx}}$ fue de 3 días tras administrar la dosis semanal de tocilizumab y de 4,5 días después de administrar la dosis de tocilizumab cada 2 semanas.

Tras la administración s.c. en pacientes con AIJp, la semivida de absorción fue de aproximadamente 2 días, y la biodisponibilidad de la formulación s.c. en pacientes con AIJp fue del 96%.

Tras la administración s.c. en pacientes con AIJs, la semivida de absorción fue de unos 2 días, y la biodisponibilidad de la formulación s.c. en pacientes con AIJs fue del 95 %.

3.2.2 Distribución

Tras la administración i.v., el tocilizumab sufre una eliminación bifásica de la circulación. En pacientes con AR, el volumen de distribución en el compartimento central fue de 3,5 l y el volumen de distribución en el compartimento periférico fue de 2,9 l, con un volumen de distribución en estado de equilibrio resultante de 6,4 l.

En los pacientes con ACG, el volumen de distribución en el compartimento central fue de 4,09 l y el volumen de distribución en el compartimento periférico fue de 3,37 l, con un volumen de distribución en el estado de equilibrio resultante de 7,46 l.

En pacientes pediátricos con AIJp, el volumen de distribución en el compartimento central fue de 1,98 l, el volumen de distribución en el compartimento periférico fue de 2,1 l, con un volumen de distribución en estado de equilibrio resultante de 4,08 l.

En pacientes pediátricos con AIJs, el volumen de distribución en el compartimento central fue de 1,87 l, el volumen de distribución en el compartimento periférico fue de 2,14 l, con un volumen de distribución en estado de equilibrio resultante de 4,01 l.

En pacientes adultos con covid-19, el volumen de distribución en el compartimento central fue de 4,52 l y el volumen de distribución en el compartimento periférico fue de 4,23 l, lo que supuso un volumen de distribución de 8,75 l.

3.2.3 Metabolismo

Sin texto.

3.2.4 Eliminación

El aclaramiento total del tocilizumab fue dependiente de la concentración y es la suma del aclaramiento lineal y el aclaramiento no lineal. El aclaramiento lineal se calculó como un parámetro en el análisis farmacocinético poblacional y fue de 12,5 ml/h en pacientes con AR, 6,7 ml/h en pacientes con ACG, 5,8 ml/h en pacientes pediátricos con AIJp y 5,7 ml/h en pacientes pediátricos con AIJs. El aclaramiento no lineal dependiente de la concentración desempeña una función importante cuando las concentraciones de tocilizumab son bajas. Una vez que la vía de aclaramiento no lineal está saturada, a concentraciones de tocilizumab más elevadas, el aclaramiento está determinado principalmente por el aclaramiento no lineal. Como el aclaramiento total depende de la concentración

sérica de tocilizumab, la $t_{1/2}$ del tocilizumab depende también de la concentración y sólo puede calcularse a un nivel dado de concentración sérica.

En pacientes con AR, con la administración i.v., la $t_{1/2}$ aparente dependiente de la concentración es de hasta 11 días con la dosis de 4 mg y 13 días con la dosis de 8 mg administradas cada 4 semanas en pacientes con AR en el estado de equilibrio. Con la administración s.c., la $t_{1/2}$ aparente dependiente de la concentración es de hasta 13 días con la dosis de 162 mg por semana y 5 días con la dosis de 162 mg cada 2 semanas en pacientes con AR en el estado de equilibrio. A concentraciones séricas altas, cuando el aclaramiento total del tocilizumab está dominado por el aclaramiento lineal, se calculó, a partir de las estimaciones de parámetros poblacionales, que la $t_{1/2}$ terminal era de 21,5 días aproximadamente.

En los pacientes con ACG, en el estado de equilibrio, la $t_{1/2}$ efectiva del tocilizumab fue de 18,3-18,9 días con el esquema de administración de 162 mg por semana y de 4,2-7,9 días con el esquema de administración de 162 mg cada 2 semanas. A concentraciones séricas altas, cuando el aclaramiento total del tocilizumab está dominado por el aclaramiento lineal, se calculó, a partir de las estimaciones de parámetros poblacionales, que la $t_{1/2}$ efectiva era de 32 días aproximadamente.

En pacientes adultos con covid-19, las concentraciones séricas estaban por debajo del límite de cuantificación al cabo de 35 días, por término medio, tras una infusión i.v. de tocilizumab de 8 mg/kg. En el análisis farmacocinético poblacional se estimó que el aclaramiento lineal medio era de 17,6 ml/h en los pacientes con una categoría 3 en la escala ordinal (EO 3: pacientes que necesitan oxigenoterapia), de 22,5 ml/h en los pacientes con una categoría EO 4 al inicio (pacientes que necesitan oxigenoterapia de alto flujo o ventilación no invasiva), de 29 ml/h en los pacientes con una categoría EO 5 al inicio (pacientes que necesitan ventilación mecánica) y 35,4 ml/h en los pacientes con una categoría EO 6 al inicio (pacientes que necesitan oxigenación por membrana extracorpórea o ventilación mecánica y apoyo adicional de las funciones orgánicas).

La $t_{1/2}$ efectiva del tocilizumab i.v. en niños con AIJp es de hasta 17 días en las dos categorías de peso (8 mg/kg si el peso era ≥ 30 kg o 10 mg/kg cuando el peso era inferior a 30 kg) durante un intervalo de administración en el estado de equilibrio. Después de la administración s.c., la $t_{1/2}$ efectiva del tocilizumab en los pacientes con AIJp es de hasta 10 días en las dos categorías de peso (esquema de administración cada 2 semanas si el peso es ≥ 30 kg o cada 3 semanas cuando el peso es < 30 kg) durante un intervalo de administración en el estado de equilibrio.

En niños con AIJs, la $t_{1/2}$ del tocilizumab i.v. es de hasta 16 días con los esquemas de administración de 12 mg/kg y de 8 mg/kg cada 2 semanas durante un intervalo de administración en el estado de equilibrio. Después de la administración s.c., la $t_{1/2}$ efectiva del tocilizumab en los pacientes con AIJs es de hasta 14 días con los esquemas de administración de 162 mg cada semana

y cada 2 semanas durante un intervalo de administración en el estado de equilibrio.

3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios formales del efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética del tocilizumab.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios formales del efecto de la insuficiencia renal en la farmacocinética del tocilizumab.

La mayoría de los pacientes del análisis farmacocinético poblacional en pacientes con AR y ACG tenían una función renal normal o una insuficiencia renal leve. La insuficiencia renal leve (estimación del aclaramiento de creatinina según la fórmula de Cockcroft-Gault) no afectó a la farmacocinética del tocilizumab.

Aproximadamente un tercio de los pacientes del estudio WA28119 tenían insuficiencia renal moderada al inicio del estudio (estimación del aclaramiento de creatinina: 30-59 ml/min). En estos pacientes no se observó ninguna repercusión en la exposición al tocilizumab.

No es preciso ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Otras poblaciones especiales

Los análisis farmacocinéticos poblacionales en pacientes adultos con AR, ACG y covid-19 mostraron que la edad, el sexo y la raza no afectaron a la farmacocinética del tocilizumab. No es preciso ajustar la dosis en función de estos factores demográficos.

3.3 Datos no clínicos sobre seguridad

3.3.1 Carcinogenicidad

No se ha realizado ningún estudio de la carcinogenicidad del tocilizumab. Los datos preclínicos disponibles mostraron la contribución de la IL-6, una citocina pleotrópica, a la progresión tumoral y la resistencia a la apoptosis en diversos tipos de cáncer. Estos datos no indican un riesgo importante de desarrollo de cáncer o progresión del mismo cuando se administra tratamiento con tocilizumab. Consecuentemente, no se han observado lesiones proliferativas en un estudio de la toxicidad crónica de 6 meses en el macaco cangrejero ni se han descrito tampoco en ratones con deficiencia crónica de IL-6 por inactivación del gen correspondiente.

3.3.2 Genotoxicidad

Todos los estudios de genotoxicidad convencionales con el tocilizumab, tanto en procariotas como en células eucariotas, fueron negativos.

3.3.3 Trastornos de la fecundidad

Los datos no clínicos no indican un efecto en la fecundidad bajo tratamiento con un análogo del tocilizumab. No se observaron efectos sobre los órganos endocrinos activos o sobre órganos del aparato reproductor en un estudio de toxicidad crónica en el macaco cangrejero, ni se vio afectada la capacidad reproductora en ratones de ambos sexos con deficiencia de IL-6.

3.3.4 Toxicidad para la función reproductora

Cuando se administró el tocilizumab por vía i.v. a macacos cangrejeros durante la fase temprana de la gestación, no se observaron efectos adversos directos o indirectos en la gestación o el desarrollo embrionario fetal.

3.3.5 Otros efectos

En un estudio de la toxicidad embrionario fetal en el macaco cangrejero, se observó un ligero aumento de los abortos y de las muertes embrionarias fetales con una exposición sistémica acumulada elevada (más de 100 veces la exposición humana) en el grupo que recibió la dosis alta de 50 mg/kg/día, en comparación con el placebo o con otros grupos de dosis bajas. La incidencia de aborto se encontraba dentro de los valores históricos observados en el macaco cangrejero en cautividad y los casos concretos de aborto o muerte embrionario fetal no mostraron relación con la administración o la duración de la administración del tocilizumab. Aunque la IL-6 no parece ser una citocina decisiva para el crecimiento fetal o el control inmunitario de la interfaz materno fetal, no puede descartarse que exista una relación entre esta observación y el tocilizumab.

Se ha observado que un análogo murino del tocilizumab pasa a la leche de ratonas lactantes.

El tratamiento con un análogo murino no causó toxicidad en ratones jóvenes. En particular, no se vieron afectados el crecimiento esquelético, la función inmunitaria ni la maduración sexual.

El perfil de seguridad del tocilizumab en los ensayos preclínicos en el macaco cangrejero no indica que existan diferencias entre la vía de administración i.v. y la s.c.

4. DATOS FARMACÉUTICOS

4.1 Conservación

Tocilizumab i.v.

Este medicamento no debe usarse después de la fecha de caducidad, indicada con «EXP» en el envase.

Tocilizumab (RO 4877533)
CDS 23.0

Viales: Consérvense a 2-8 °C. No se debe congelar. El envase debe mantenerse en el acondicionamiento externo para protegerlo de la luz.

Solución para infusión preparada: La solución para infusión de tocilizumab preparada es física y químicamente estable en solución de cloruro de sodio al 0,9 % (m/v). Se puede conservar durante 24 horas a 30 °C y hasta 2 semanas en el refrigerador a 2-8 °C.

Desde el punto de vista microbiológico, la infusión preparada debe usarse inmediatamente. Si no se utiliza de inmediato, los periodos y las condiciones de conservación antes de usarlo son responsabilidad del usuario; normalmente no debería conservarse durante más de 24 horas a 2-8 °C, a no ser que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

Tocilizumab s.c.

Este medicamento no debe usarse después de la fecha de caducidad indicada en la jeringa precargada o en la pluma precargada, así como en el envase. La jeringa precargada y la pluma precargada deben conservarse en un refrigerador a una temperatura de 2-8 °C. No debe congelarse. Se mantendrá en el acondicionamiento externo para protegerlo de la luz. Manténgase en un lugar seco.

Una vez extraída del refrigerador, la jeringa precargada o la pluma precargada puede conservarse durante un periodo de hasta 2 semanas a una temperatura de 30 °C o inferior. La jeringa precargada o la pluma precargada deben conservarse en el envase de cartón para protegerlas de la luz y mantenerlas secas.

4.2 Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación

Tocilizumab i.v.

Los medicamentos parenterales han de examinarse visualmente antes de su administración por si presentaran partículas o cambios de color.

Sólo se deben infundir aquellas soluciones que sean entre lípidas y opalescentes, entre incoloras y de color amarillo claro y que carezcan de partículas visibles.

Se debe utilizar una aguja y una jeringa estériles para preparar el tocilizumab.

Artritis reumatoide y enfermedad por coronavirus de 2019 (covid-19)

De una bolsa de infusión de 100 ml, extráigase un volumen de solución de cloruro de sodio al 0,9 % igual al volumen de la solución de tocilizumab necesario para administrar la dosis del paciente. Extráigase la cantidad necesaria de tocilizumab (0,4 ml/kg) en condiciones asépticas y dilúyase hasta alcanzar la concentración calculada de tocilizumab en una bolsa de infusión de 100 ml que contenga solución de cloruro de sodio al 0,9 % estéril y apirógena. Para mezclar la solución, invierta suavemente la bolsa de infusión para evitar que se forme espuma.

Pacientes con AIJp y AIJs con un peso ≥ 30 kg

De una bolsa de infusión de 100 ml, extraíga-se un volumen de solución de cloruro de sodio al 0,9 % igual al volumen de la solución de tocilizumab necesario para administrar la dosis del paciente. Extraíga-se la cantidad necesaria de tocilizumab (0,4 ml/kg) en condiciones asépticas y dilúyase hasta alcanzar la concentración calculada de tocilizumab en una bolsa de infusión de 100 ml que contenga solución de cloruro de sodio al 0,9 % estéril y apirógena. Para mezclar la solución, invierta suavemente la bolsa de infusión para evitar que se forme espuma.

Pacientes con AIJp con un peso inferior a 30 kg

De una bolsa de infusión de 50 ml, extraíga-se un volumen de solución de cloruro de sodio al 0,9 % igual a 0,5 ml/kg de peso del paciente y elimínese. Este volumen debe sustituirse en la bolsa de solución salina con el mismo volumen de tocilizumab en condiciones asépticas. Para mezclar la solución, invierta suavemente la bolsa de infusión para evitar que se forme espuma.

Pacientes con AIJs con un peso inferior a 30 kg

De una bolsa de infusión de 50 ml, extraíga-se un volumen de solución de cloruro de sodio al 0,9 % igual a 0,6 ml/kg de peso del paciente y elimínese. Este volumen debe sustituirse en la bolsa de solución salina con el mismo volumen de tocilizumab en condiciones asépticas. Para mezclar la solución, invierta suavemente la bolsa de infusión para evitar que se forme espuma.

Tocilizumab s.c.

No se debe usar este medicamento si está turbio o contiene partículas, si no es entre incoloro y amarillento, o si alguna parte de la jeringa precargada con el dispositivo protector de la aguja o de la pluma precargada parece estar dañada.

Eliminación de las jeringas y agujas

En lo que respecta al uso y la eliminación de la jeringa precargada con el dispositivo protector de la aguja y de la pluma precargada, se seguirán estrictamente las siguientes indicaciones:

- Nunca deben reutilizarse las jeringas ni las plumas precargadas.
- Coloque todas las jeringas y las plumas precargadas en un recipiente desechable para objetos punzocortantes.
- Mantenga ese recipiente fuera del alcance de los niños.
- No tire los recipientes para objetos punzocortantes con el resto de la basura doméstica.
- Elimine el recipiente completo conforme a las normas locales o según le indique el profesional sanitario que le atiende.

En lo que se refiere al uso doméstico, los pacientes deben conseguir un recipiente para objetos punzocortantes a fin de eliminar las jeringas y las plumas precargadas.

Eliminación de los medicamentos no utilizados o caducados

La emisión de productos farmacéuticos al medio ambiente debe reducirse al mínimo. Evítese tirar los medicamentos por los desagües o a la basura doméstica, y utilícense los sistemas de recogida disponibles localmente.

4.3 Información necesaria antes de tomar el producto

Usted no debe tomar Actemra

Si es alérgico al tocilizumab o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (enumerados en la Sección 2.6 Reacciones Adversas).

Si tiene una infección activa y grave.

Si los puntos anteriores se aplican a usted, debe comunicarlo al médico o enfermera que le administra la medicina.

Advertencias y precauciones

Hable con su médico o enfermera antes de que le administren Actemra.

- Si experimenta reacciones alérgicas, como opresión en el pecho, sibilancias, mareos intensos, hinchazón de los labios o erupción cutánea durante o después de la infusión, informe a su médico de inmediato.
- Si tiene algún tipo de infección, de corto o largo plazo, o si suele sufrir infecciones. Informe a su médico inmediatamente si siente malestar. Actemra puede reducir la capacidad de su cuerpo para responder a las infecciones y puede empeorar una infección existente o aumentar la posibilidad de contraer una nueva infección.
- Si ha tenido tuberculosis, informe a su médico. Su médico revisará los signos y síntomas de la tuberculosis antes del inicio de Actemra. Si aparecen síntomas de tuberculosis (tos persistente, pérdida de peso, apatía, fiebre leve) o cualquier otra infección durante o después de la terapia, informe a su médico de inmediato.
- Si ha tenido úlceras intestinales o diverticulitis, informe a su médico. Los síntomas incluirían dolor abdominal y cambios inexplicables en los hábitos intestinales, con fiebre.
- Si usted tiene una enfermedad hepática, informe a su médico. Antes de usar Actemra, su médico puede solicitar un análisis de sangre para medir su función hepática.
- Si algún paciente ha sido vacunado recientemente (ya sea adulto o niño), o tiene previsto aplicarse una vacuna, informe a su médico. Todos los pacientes,

especialmente los niños, deben estar al día con todas sus vacunas antes de comenzar el tratamiento con Actemra. Ciertos tipos de vacunas no deben usarse mientras se recibe Actemra.

- Si usted tiene cáncer, informe a su médico. Su médico tendrá que decidir si a usted se le puede administrar Actemra.
- Si presenta factores de riesgo cardiovascular, tales como presión arterial elevada y niveles de colesterol elevados, informe a su médico. Estos factores deben ser monitoreados mientras se recibe Actemra.
- Si tiene problemas de función renal de moderados a graves, su médico deberá monitorearlo.
- Si tienes dolores de cabeza persistentes.

Su médico realizará análisis de sangre antes de que le administren Actemra, y durante su tratamiento, para determinar si tiene un recuento bajo de glóbulos blancos o plaquetas, o enzimas hepáticas altas.

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de Actemra en niños menores de 2 años.

Si un niño tiene antecedentes de síndrome de activación de macrófagos (activación y proliferación descontrolada de células sanguíneas específicas), informe a su médico. Su médico tendrá que decidir si le puede administrar Actemra.

Otros medicamentos y Actemra

Informe a su médico si está tomando otros medicamentos (o su hijo, si es el paciente), o si los ha tomado recientemente. Esto incluye medicamentos obtenidos sin receta. Actemra puede afectar la forma en que funcionan algunos medicamentos, y por lo tanto la dosis de éstos podrían requerir un ajuste. Si está usando medicamentos que contienen alguno de los siguientes principios activos, informe a su médico:

- metilprednisolona, dexametasona, utilizada para reducir la inflamación
- atorvastatina, usada para reducir los niveles de colesterol
- bloqueadores de los canales de calcio (por ejemplo, amlodipina), utilizados para tratar la presión arterial elevada
- Teofilina, usada para tratar el asma.
- warfarina o fenprocumon, utilizados como agentes anticoagulantes
- fenitoína, utilizada para tratar convulsiones
- ciclosporina, utilizada para suprimir el sistema inmunológico durante los trasplantes de órganos

Tocilizumab (RO 4877533)
CDS 23.0

- benzodiacepinas (por ejemplo, temazepam), que se usan para aliviar la ansiedad.

Debido a la falta de experiencia clínica, no se recomienda el uso de Actemra con otros medicamentos biológicos para el tratamiento de AR, sJIA o pJIA.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Actemra no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario. Hable con su médico si está embarazada, podría estar embarazada o tiene la intención de quedar embarazada.

Las mujeres en edad fértil deben usar un método anticonceptivo eficaz durante y hasta 3 meses después del tratamiento.

Si se le va a administrar Actemra, suspenda la lactancia y hable con su médico. Deje un tiempo de al menos 3 meses después de su último tratamiento antes de comenzar a amamantar. No se sabe si Actemra se conduce a la leche materna.

Los datos disponibles hasta el momento no sugieren que este tratamiento tenga efecto sobre la fertilidad.

Conducción de vehículos y uso de máquinas

Este medicamento puede causar mareos. Si se siente mareado, no conduzca vehículos ni utilice máquinas.

Actemra contiene sodio

Este medicamento contiene 26,55 mg de sodio por dosis máxima de 1200 mg. Tenga esto en cuenta si está siguiendo una dieta baja en sodio. Sin embargo, las dosis inferiores a 1025 mg de este medicamento contienen menos de 23 mg de sodio, por lo que prácticamente no lo contienen

4.4 Presentaciones Comerciales

Actemra 20 mg/mL Concentrado para solución para infusión

Caja x 1 vial x 4ml (80mg) + prospecto

Caja x 1 vial x 10ml (200mg) + prospecto

Caja x 1 vial x 20ml (400mg) + prospecto

Actemra 162 mg/0.9 mL Solución inyetable

Caja x 4 Jeringas precargadas de 162 mg/0.9 mL + prospecto

Medicamento: Manténgase fuera del alcance de los niños

Tocilizumab (RO 4877533)
CDS 23.0

Información de agosto del 2022

Medicamento Biotecnológico Innovador

Actemra 20 mg/mL Concentrado para solución para infusión

Fabricado para F. Hoffmann-La Roche S.A. Basilea, Suiza por Chugai Pharma Manufacturing Co., Ltd., Utsunomiya, Japón.

Acondicionado por: F. Hoffmann-La Roche S.A. Kaiseraugst, Suiza.

Actemra 162 mg/0.9 mL Solución inyectable

Fabricado para F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basilea, Suiza por Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co KG, Ravensburg, Alemania.

Acondicionado por: F. Hoffmann-La Roche SA, Kaiseraugst, Suiza.

Importado por Roche Ecuador S.A. Teléfono: +593 2 399 7176 Correo electrónico: ecuador.informacionmedica@roche.com

Venta bajo receta médica