

ORIGINAL BREVE

Recibido: 26 de marzo de 2021
Aceptado: 21 de junio de 2021
Publicado: 22 de noviembre de 2021

SUMINISTRO CONTROLADO DE TOCILIZUMAB DURANTE LA PANDEMIA DE COVID-19 E INFLUENCIA SOBRE EL TRATAMIENTO DE PACIENTES REUMATOLÓGICOS

Sara Ortiz Pérez (1), José Manuel Caro Teller (1), Carmen García Muñoz (1), Paola Herraiz Robles (1), Fernando Lozano Morillo (2), José Luis Pablos Álvarez (2) y José Miguel Ferrari Piquero (1)

(1) Servicio de Farmacia. Hospital Universitario 12 de octubre. Madrid. España.

(2) Servicio de Reumatología. Hospital Universitario 12 de octubre. Madrid. España.

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

RESUMEN

Fundamentos: El tocilizumab intravenoso (IV) ha sido empleado para frenar la fase inflamatoria de la infección por SARS-CoV-2. Para reservar el mayor número de unidades IV para este uso, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) realizó una distribución controlada del mismo y recomendó el cambio a una presentación subcutánea (SC), fuera tocilizumab o sarilumab, en todos aquellos pacientes en tratamiento con tocilizumab IV para indicaciones reumatológicas. El objetivo de este trabajo fue evaluar el cambio de tocilizumab IV a una presentación SC debido a su suministro controlado durante la pandemia de COVID-19.

Métodos: Se realizó un estudio observacional retrospectivo de pacientes adultos (mayores de 18 años) en tratamiento con tocilizumab IV en seguimiento por el Servicio de Reumatología del Hospital 12 de octubre (Madrid). El periodo de seguimiento fue de tres meses (marzo 2020-junio 2020) y se incluyeron 39 pacientes en el estudio. Se recogieron variables relacionadas con el paciente y su tratamiento. Se realizó un análisis descriptivo de los datos.

Resultados: En el 69,23% (n=27) de los pacientes se cambió el tratamiento a tocilizumab SC (n=23) o sarilumab (n=4). El 44% (n=12) de los pacientes volvieron a cambiar a su tratamiento original con tocilizumab IV. Los motivos de interrupción de tratamiento con tocilizumab SC fueron: intolerancia al fármaco (n=4), empeoramiento de la enfermedad (n=4) y preferencia del paciente (n=1). Respecto al sarilumab, los motivos fueron intolerancia al fármaco (n=2) y preferencia del paciente (n=1).

Conclusiones: Casi la mitad de los pacientes volvieron que volver al tratamiento original. El principal motivo fue intolerancia al nuevo tratamiento, seguido de ineficacia y preferencias del paciente.

Palabras clave: tocilizumab, Desabastecimiento, Intravenoso, Subcutáneo, Reumatología, COVID-19.

ABSTRACT

Controlled supply of tocilizumab during the COVID-19 pandemic and its influence on the treatment of rheumatological patients

Background: Intravenous (IV) tocilizumab has been used to stop the inflammatory phase of SARS-CoV-2 infection. To preserve the largest number of IV units for this use, the Spanish Agency for Medicines and Health Products (AEMPS) carried out a controlled supply of it and recommended the change to a subcutaneous presentation (SC) of tocilizumab or sarilumab in all those patients in IV tocilizumab treatment for rheumatologic indications. The objective of this study was to evaluate the change from IV tocilizumab to SC presentation due to its controlled supply during the COVID-19 pandemic.

Methods: Retrospective observational study of adult patients (>18 years old) under treatment with IV tocilizumab follow-up by the Rheumatology Service of the Hospital 12 de Octubre. The follow-up period was 3 months (March 2020-June 2020) and 39 patients were included in the study. Variables related to the patients and their treatment were collected. A descriptive analysis of the data was carried out.

Results: In 69.23% (n=27) of the patients, treatment was changed to SC tocilizumab (n=23) or sarilumab (n=4). 44% of patients (n=12) switched back to their original IV tocilizumab treatment. The reasons for stopping treatment with SC tocilizumab were: drug intolerance (n=4), disease worsening (n=4), and patient preference (n=1). Regarding sarilumab, the reasons were drug intolerance (n=2) and patient preference (n=1).

Conclusions: Almost half of the patients had to return to the original treatment. The main reason was intolerance to the new treatment, followed by ineffectiveness and patient preferences.

Key words: tocilizumab, Shortage, Intravenous, Subcutaneous, Rheumatology, COVID-19.

Correspondencia:
Sara Ortiz Pérez
Avenida de Córdoba, s/n
28041 Madrid, España
sara.ortiz.perez@gmail.com

Cita sugerida: Ortiz Pérez S, Caro Teller JM, García Muñoz C, Herraiz Robles P, Lozano Morillo F, Pablos Álvarez JL, Ferrari Piquero JM. Suministro controlado de tocilizumab durante la pandemia de COVID-19 e influencia sobre el tratamiento de pacientes reumatológicos. Rev Esp Salud Pública. 2021; 95: 22 de noviembre e202111109.

INTRODUCCIÓN

El SARS-CoV-2 (en inglés, *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus*) es un virus perteneciente a la familia *Coronaviridae*. La patología causada por la infección de SARS-CoV-2 fue denominada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). Los síntomas de la COVID-19 son muy diversos entre los distintos individuos, resultando desde pacientes asintomáticos hasta que presentan una insuficiencia respiratoria grave⁽¹⁾. En el 80-90% de los casos el curso de la infección es asintomático o leve (fiebre, tos, fatiga...). En un 10% de los casos se agrava con disnea e hipoxemia, pudiendo llegar en el 5% de los casos a una condición crítica que cursa con neumonía, insuficiencia respiratoria, *shock*, fallo multiorgánico y, en los casos más graves, se produce la muerte^(1,2). Una de las manifestaciones observadas es la tormenta de citoquinas o síndrome de liberación de citoquinas (SLC), que algunos estudios relacionan con la gravedad de la enfermedad^(3,4). El SLC es una condición clínica caracterizada por un aumento de liberación y activación de citoquinas como la interleucina (IL)-6, IL-8, IL-10 entre otras⁽⁵⁾. Esto conduce a un cuadro clínico con inflamación sistémica, hiperferritinemia y fallo multiorgánico que puede causar la muerte^(5,6).

El tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado con efecto inmunosupresor que inhibe el receptor de IL-6 (IL-6R). Está indicado en el tratamiento de la artritis reumatoide (AR), de la artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs), de la artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp) y del síndrome de liberación de citoquinas (SLC) grave o potencialmente mortal inducido por receptor de antígeno quimérico de células T (CAR-T)⁽⁷⁾. Además, el tocilizumab es utilizado en indicaciones fuera de ficha técnica

(FFT) en una gran variedad de enfermedades reumatológicas como: enfermedad de Still⁽⁸⁾, arteritis de células gigantes⁽⁹⁾, polimialgia reumática⁽⁹⁾, uveítis⁽¹⁰⁾, etc.

El tocilizumab administrado por vía intravenosa (IV) ha sido empleado fuera de sus indicaciones autorizadas en ficha técnica para frenar la fase inflamatoria de la infección por SARS-CoV-2. Actualmente existen varios ensayos con tocilizumab en este uso.

La Sociedad Española de Reumatología (SER) recomienda que los pacientes con enfermedades reumáticas no infectados en tratamiento con medicamentos inmuno-moduladores deberían mantener el tratamiento de forma habitual y solo suspenderlo si se produce un episodio de infección⁽¹¹⁾. Además, indica que se debe de priorizar la vía subcutánea de los fármacos biológicos siempre que sea posible.

Debido a una elevada demanda de tocilizumab y al número limitado de unidades, en marzo de 2020 la AEMPS emitió una nota informativa en la que indicaba que se iniciaba el suministro controlado de la presentación IV a través del portal de *Medicamentos en Situaciones Especiales*. Además, recomendó que los pacientes con indicaciones reumatológicas en tratamiento con la presentación IV fueran cambiados a presentaciones de administración subcutánea (SC) con el fin de maximizar el stock para el tratamiento del SARS-CoV-2. De acuerdo con estas recomendaciones, se valoró la realización de un cambio a tocilizumab vía SC o bien a sarilumab (inhibidor de IL-6R) por la misma vía en los pacientes con enfermedades reumáticas en tratamiento con tocilizumab IV, con el objetivo de reducir las visitas de los pacientes al hospital y conservar un mayor número de presentaciones IV para el tratamiento de la COVID-19.

El objetivo principal de este estudio fue la evaluación de la efectividad y seguridad del cambio de tocilizumab IV a una presentación SC (tocilizumab o sarilumab) debido a su suministro controlado durante la pandemia por COVID-19.

SUJETOS Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio observacional retrospectivo. Se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años en tratamiento con tocilizumab IV en seguimiento por el Servicio de Reumatología del Hospital 12 de octubre (Madrid) a fecha de marzo de 2020. Los criterios de exclusión del estudio fueron: pacientes menores de 18 años y pacientes con indicaciones no reumatológicas en tratamiento con el fármaco a estudio. De los 40 pacientes evaluados, se excluyó un sujeto por ser menor de 18 años. A través del programa de prescripción electrónica del hospital, se detectaron los pacientes en tratamiento con tocilizumab IV. Las siguientes variables fueron recogidas a través de la historia clínica electrónica:

- Demográficas: sexo, edad.
- Indicación reumatológica tratada con tocilizumab IV: indicación incluida en ficha técnica, indicación fuera de ficha técnica (FFT).
- Intercambio terapéutico realizado: tocilizumab IV a tocilizumab SC, tocilizumab IV a sarilumab.
- Motivo de interrupción de tratamiento con tocilizumab SC o sarilumab: eficacia, seguridad o preferencia del paciente.
- Seguridad: reacciones adversas detectadas.

A través del programa de dispensación de medicación a pacientes externos se registró la adherencia de los pacientes a tocilizumab SC o

sarilumab. La adherencia se calculó a partir de las formas farmacéuticas dispensadas en el periodo de estudio. Una limitación de este cálculo es que se estima la adherencia en base a la recogida de la medicación por parte del paciente, pero no se asegura su correcta administración.

Se realizó un análisis estadístico descriptivo, incluyendo medidas de tendencia central y dispersión para variables cuantitativas, y frecuencia absoluta y relativa para las cualitativas.

El periodo de seguimiento del estudio fue de tres meses (marzo de 2020-junio de 2020).

Esta investigación contó con el visto bueno del Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital Universitario 12 de octubre de Madrid. Para el desarrollo del estudio se generó un cuaderno de recogida pseudoanonimizado con datos disociados para cumplir con *Ley Orgánica 3/2018, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales*.

RESULTADOS

En marzo de 2020, un total de 39 pacientes estaban en tratamiento con tocilizumab IV (35 mujeres; edad media $65,08 \pm 14,78$ años). De estos, 28 pacientes (71,79%) presentaban diagnóstico de artritis reumatoide. Los otros 11 pacientes (28,21%) estaban en tratamiento con tocilizumab IV para una indicación fuera de ficha técnica (FFT): arteritis de células gigantes (3), enfermedad de Still (2), uveítis (2), polimialgia reumática (1), coriorretinitis (1), enfermedad de Behçet (1) y vasculitis de grandes vasos (1). Todos los pacientes presentaban control de la enfermedad.

Se realizó un cambio de tratamiento al 69,23% de los pacientes (26 mujeres y 1 varón): 23 pacientes iniciaron tratamiento con tocilizumab SC y 4 pacientes con sarilumab SC. Los otros 12 pacientes (30,77%)

mantuvieron el tratamiento con tocilizumab IV por problemas para la autoadministración. Al final del periodo de seguimiento, 15 de los pacientes en los que se había hecho el cambio mantuvieron el nuevo tratamiento mientras que los otros 12 pacientes (44%; 11 mujeres y 1 varón) retomaron su tratamiento original con tocilizumab IV.

Los motivos de interrupción de tratamiento con tocilizumab SC fueron: intolerancia al fármaco (n=4), empeoramiento de la enfermedad (n=4) y preferencia del paciente por dificultad para la administración. Respecto al sarilumab, los motivos de interrupción fueron: intolerancia al fármaco (n=2) y preferencia del paciente por dificultad para autoadministración (n=1).

Durante el periodo de estudio se observaron los siguientes eventos adversos relacionados con la administración de tocilizumab SC: cefalea (2), dolor en el punto de inyección (2), diarrea (1), reacción alérgica (1). Respecto al sarilumab SC fueron: lesiones cutáneas pruriginosas (1), aumento de transaminasas (1), descenso de neutrófilos (1).

La adherencia tanto a tocilizumab SC como a sarilumab fue superior al 90%.

DISCUSIÓN

De acuerdo con las recomendaciones realizadas por la SER y la AEMPS, se propuso el cambio de formulación a todos los pacientes con enfermedades reumáticas en tratamiento con tocilizumab IV. El 44,4% (12/27) de los pacientes que realizaron el cambio a la presentación SC tuvo que volver a la presentación IV, de los cuales en el 14,82% (4/27) se evidenció un empeoramiento de la enfermedad. Resultados similares se observan en el trabajo de Gupta *et al*⁽¹²⁾.

La efectividad del tratamiento de la artritis reumatoide con tocilizumab mediante la presentación SC comparado con la presentación intravenosa ya fue previamente estudiada^(13,14). Tanto en el estudio *RoSwitch* de Jean Darloy *et al* como en el estudio de Lauper K *et al* no se observaron diferencias estadísticamente significativas en efectividad entre pacientes tratados con la presentación IV y pacientes tratados con la presentación SC de tocilizumab.

Respecto a la eficacia del tocilizumab IV en el tratamiento de la COVID-19, los primeros estudios observacionales mostraron resultados favorables^(15,16,17). Sin embargo, a diferencia de estos, los datos de los ensayos clínicos publicados hasta ahora, aunque sugieren un papel potencial del fármaco, no muestran una clara evidencia de su eficacia^(18,19,20). Los datos preliminares del ensayo clínico REMAP-CAP muestran resultados favorables, incluso un aumento de la supervivencia⁽²¹⁾. Por tanto, la eficacia de este tratamiento continúa siendo investigada.

Durante la situación de escasez de tocilizumab IV, Kaminski *et al* realizaron un estudio en el que se comparó la eficacia de tocilizumab intravenoso con tocilizumab SC en el tratamiento de la COVID-19⁽²²⁾. En dicho estudio, se observó una mayor mejora de los parámetros respiratorios y una menor mortalidad hospitalaria en el grupo de pacientes tratados con tocilizumab IV.

Una alternativa planteada en caso de situación de escasez es la preparación de una solución IV a partir de la presentación SC de tocilizumab. En el estudio de Navas *et al* se compararon infusiones IV de tocilizumab preparadas a partir de la presentación IV y la presentación SC. En el estudio se observaron altos niveles de similitud fisicoquímica y de estabilidad entre ambas soluciones⁽²³⁾, por lo

que se puede concluir que ante una nueva situación de escasez de tocilizumab IV, como la ocurrida durante la emergencia por la COVID-19, se podría utilizar la solución de las jeringas precargadas de tocilizumab SC para preparar infusiones IV.

En cuanto a la seguridad, las reacciones adversas observadas fueron las mismas a las previamente descritas en las fichas técnicas de los fármacos⁽⁷⁾.

En conclusión, nuestra experiencia de cambio de la vía de administración de tocilizumab en indicaciones reumatológicas como consecuencia de la pandemia de COVID-19 no ha sido completamente satisfactoria, ya que casi la mitad de los pacientes que cambiaron a la presentación SC tuvieron que volver al tratamiento original debido principalmente a la intolerancia a la vía SC y al empeoramiento de la enfermedad.

Como fortaleza del estudio se encuentra la singularidad de analizar las consecuencias derivadas de la escasez de tocilizumab IV en pacientes con enfermedades reumatológicas en tratamiento crónico tratados con este fármaco, dado su uso masivo en el contexto pandémico.

Por el contrario, la principal limitación el estudio es que la dificultad del seguimiento presencial de los pacientes por parte de reumatólogos y farmacéuticos no permite excluir el inadecuado manejo de tocilizumab y sarilumab SC como posible factor predisponente a la ineficacia y/o los problemas relacionados con su administración.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pascarella G, Strumia A, Piliego C, Bruno F, Del Buono R, Costa F *et al*. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med* [Internet] 2020 [cited 2020 ago 31]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7267177/>
2. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020;323(13):1239-42.
3. Wang J, Jiang M, Chen X, Montaner LJ. Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: Review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts. *J Leukoc Biol* [Internet] 2020 [cited 2020 ago 31]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7323250/>
4. Hu B, Huang S, Yin L. The cytokine storm and COVID-19. *J Med Virol* [Internet] 2020 [cited 2020 ago 31]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7361342/>
5. Gao Y-M, Xu G, Wang B, Liu B-C. Cytokine storm syndrome in coronavirus disease 2019: A narrative review. *J Intern Med* [Internet] 2020 [cited 2020 sep 6]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7404514/>
6. Behrens EM, Koretzky GA. Review: Cytokine Storm Syndrome: Looking Toward the Precision Medicine Era. *Arthritis Rheumatol* 2017;69(6):1135-43.
7. FICHA TECNICA ROACTEMRA 20 mg/ml, CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [citado 2020 ago 16]; Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/08492001/FT_08492001.html
8. Ma Y, Wu M, Zhang X, Xia Q, Yang J, Xu S *et al*. Efficacy and safety of tocilizumab with inhibition of interleukin-6 in adult-onset Still's disease: A meta-analysis. *Mod Rheumatol* 2018;28(5):849-57.
9. Buttgereit F, Dejaco C, Matteson EL, Dasgupta B. Polymyalgia Rheumatica and Giant Cell Arteritis: A Systematic Review. *JAMA* 2016;315(22):2442-58.
10. Karkhur S, Hasanreisoglu M, Vigil E, Halim MS, Hassan M, Plaza C *et al*. Interleukin-6 inhibition in the management

of non-infectious uveitis and beyond. *J Ophthalmic Inflamm Infect* 2019;9(1):17.

11. La COVID-19 y los pacientes con enfermedades reumáticas [Internet]. SER2020 [citado 2020 nov 23]; Disponible en: <https://www.ser.es/el-coronavirus-covid-19-y-los-pacientes-con-enfermedades-reumaticas/>

12. Gupta R, Shipa M, Yeoh S-A, Buck P, Ehrenstein MR. An unfavourable outcome following switching intravenous abatacept and tocilizumab to subcutaneous forms during the COVID-19 pandemic. *Rheumatology* [Internet] 2020 [cited 2020 dic 9];(keaa653). Available from: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa653>

13. Darloy J, Segaud N, Salmon J-H, Eschard J-P, Goëb V, Deprez X *et al.* tocilizumab Effectiveness After Switching from Intravenous to Subcutaneous Route in Patients with Rheumatoid Arthritis: The RoSwitch Study. *Rheumatol Ther* 2019;6(1):61-75.

14. Lauper K, Mongin D, Iannone F, Klami Kristianslund E, Kvien TK, Nordström D *et al.* Comparative effectiveness of subcutaneous tocilizumab versus intravenous tocilizumab in a pan-European collaboration of registries. *RMD Open* [Internet] 2018 [cited 2020 sep 14];4(2). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6241977/>

15. Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, Pérez-Jacoiste Asín MA, Maestro de la Calle G, Bueno H, Caro-Teller JM *et al.* tocilizumab for the treatment of adult patients with severe COVID-19 pneumonia: A single-center cohort study. *J Med Virol* [Internet] 2020 [citado 2020 dic 21]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7404673/>

16. Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *J Med Virol* [Internet] 2020 [cited 2020 dic 21]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7262125/>

17. Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, Milic J, Tonelli R, Menozzi M *et al.* tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol* 2020;2(8):e474-84.

18. Hermine O, Mariette X, Tharaux P-L, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P *et al.* Effect of tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* [Internet] 2020 [cited 2020 dic 21]; Available from: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6820>

19. Parr JB. Time to Reassess tocilizumab's Role in COVID-19 Pneumonia. *JAMA Intern Med* [Internet] 2020 [cited 2020 dic 21]; Available from: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6557>

20. Salvarani C, Dolci G, Massari M, Merlo DF, Cavuto S, Savoldi L *et al.* Effect of tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* [Internet] 2020 [cited 2020 dic 21]; Available from: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6615>

21. Investigators TR-C, Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, Rowan KM, Nichol AD *et al.* Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19 – Preliminary report. medRxiv 2021;2021.01.07.21249390.

22. Kaminski MA, Sunny S, Balabayova K, Kaur A, Gupta A, Abdallah M *et al.* tocilizumab therapy for COVID-19: A comparison of subcutaneous and intravenous therapies. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis* 2020;101:59-64.

23. Navas N, Hermosilla J, Torrente-López A, Hernández-Jiménez J, Cabeza J, Pérez-Robles R *et al.* Use of subcutaneous tocilizumab to prepare intravenous solutions for COVID-19 emergency shortage: Comparative analytical study of physicochemical quality attributes. *J Pharm Anal* [Internet] 2020 [cited 2020 dic 9]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7319620/>