



# **Recomendaciones de la Sociedad Española de Inflammation Ocular (SEIO) sobre el uso de Tocilizumab en pacientes con Uveítis no infecciosa en el contexto actual de pandemia por SARS-CoV-2**

*Versión 6 de abril de 2020*

## **Tocilizumab y Uveítis:**

Tocilizumab (TCZ) es un fármaco biológico que bloquea la vía de la interleuquina-6 (IL-6). Puede ser administrado por vía intravenosa o subcutánea. Actualmente tiene indicación en ficha técnica para el tratamiento de la artritis reumatoide, la arteritis de células gigantes, la artritis idiopática juvenil (AIJ) y el síndrome de liberación retardada de citoquinas (SLC) grave o potencialmente mortal inducido por receptor de antígeno quimérico (CAR, por sus siglas en inglés) de células T.

En relación a su uso en uveítis, desde hace algunos años se está empleando fuera de ficha técnica en situaciones de refractariedad a fármacos anti-TNF-alpha y por vía intravenosa.<sup>1</sup> La experiencia con la vía subcutánea es muy limitada.<sup>2,3</sup> Varios estudios retrospectivos han demostrado su eficacia en pacientes con uveítis y parece que podría ser especialmente eficaz para el tratamiento del edema macular.<sup>4</sup> Un ensayo clínico fase 2 (STOP-Uveítis) publicado en 2017 demostró la eficacia y seguridad de TCZ intravenoso en pacientes con uveítis no anteriores durante 6 meses.<sup>5</sup> El ensayo clínico fase 2 APTITUDE, evaluó la eficacia y seguridad de TCZ subcutáneo en pacientes con uveítis asociada a AIJ refractaria a metotrexato y anti-TNF-alpha<sup>6</sup>. El estudio no alcanzó el objetivo primario y por lo tanto no va a realizarse un ensayo fase 3.



### **Tocilizumab y SARS-CoV-2:**

El 3 de marzo de 2020 TCZ se incluyó en el séptimo plan actualizado de diagnóstico y tratamiento para SARS-CoV-2 emitido por la Comisión Nacional de Salud de China. Alrededor de 500 pacientes con SARS-CoV-2 han sido tratados con TCZ en Wuhan. Sin embargo, TCZ no ha recibido la aprobación de la autoridad sanitaria para esta indicación en ningún país, y en la actualidad, no existe evidencia clínica sólida con respecto a la seguridad y la eficacia de TCZ en el tratamiento de SARS-CoV-2. Hay 3 estudios llevados a cabo por investigadores en China que se han iniciado para explorar la eficacia y seguridad de TCZ para el tratamiento de pacientes con neumonía por el nuevo coronavirus (SARS-CoV-2). El ensayo más grande (N = 188) se inició tras observar los resultados de 21 pacientes con neumonía grave o crítica que fueron tratados con TCZ asociado a medicación estándar.<sup>7</sup> Se espera que pronto se inicien ensayos clínicos con esta molécula en la Unión Europea y en España.

La agencia española del medicamento y productos sanitarios (AEMPS) ha establecido los siguientes criterios de indicación de tratamiento con TCZ en pacientes con SARS-CoV2:

- Neumonía intersticial con insuficiencia respiratoria grave (score = 2)
- Empeoramiento rápido respiratorio que necesita ventilación no invasiva o invasiva (score  $\geq$  3 en la escala COVID respiratory severity scale)
- Presencia de fallo orgánico extrapulmonar (principalmente Shock o score  $\geq$  3 en la escala SOFA)
- Criterios de Respuesta Inflamatoria Sistémica grave. En adultos: niveles elevados de IL-6 (>40 pg/ml) (como alternativa niveles elevados de dímero-D (> 1500 ng/ml) o



dímero-D en progresivo aumento. En el caso de los pacientes pediátricos, se requiere la presencia de niveles elevados de IL-6 ( $> 40$  pg/ml) (en alternativa elevados niveles de dímero-D ( $> 400$  ng/ml) o dímero-D en progresivo aumento)

- Paciente que, de acuerdo con su condición clínica basal, sería subsidiario de ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI)

Por otra parte la AEMPS no recomienda el uso de TCZ en las siguientes circunstancias:

- Valores de AST/ALT superiores a 5 veces el límite superior de la normalidad
- Neutrófilos  $< 500$  células/mmc
- Plaquetas  $< 50.000$  células/mmc
- Sepsis documentada por otros patógenos que no sean SARS-CoV-2
- Presencia de comorbilidad que puede llevar según juicio clínico a mal pronóstico
- Diverticulitis complicada o perforación intestinal
- Infección cutánea en curso (por ejemplo, piodermitis no controlada con tratamiento antibiótico)

**Recomendaciones de la AEMPS en relación al uso de TCZ en pacientes con enfermedades de origen inmune en el contexto actual de pandemia por SARS-CoV-2:**

La AEMPS ha hecho las siguientes recomendaciones acerca del uso de TCZ en pacientes que hasta este momento lo han estado recibiendo por padecer una enfermedad de origen inmune:

- La solución para perfusión queda reservada para los pacientes con infección por SARS-CoV-2



- Recomienda reservar la pluma y jeringa precargada para las indicaciones autorizadas en su ficha técnica, por lo que los pacientes deben ser incluidos en la solicitud identificados con una indicación diferente de SARS-CoV-2
- Recomienda que los pacientes que se encuentren actualmente en tratamiento con TCZ con la presentación de concentrado para solución para perfusión sean cambiados a presentaciones de administración subcutánea en jeringa o pluma precargada, para poder reservar esta presentación para los pacientes con infección por SARS-CoV-2 con el fin de maximizar este stock

**Posicionamiento de la SEIOC en relación al uso de TCZ en pacientes con uveítis en el contexto actual de pandemia por SARS-CoV-2:**

El TCZ es una opción terapéutica que podría ser considerada de tercera línea en pacientes con uveítis no infecciosa, después de los inmunosupresores convencionales (metotrexato, azatioprina, micofenolato, ciclosporina o tacrolimus) y los biológicos anti-TNF-alpha. Como se ha comentado, el TCZ ha demostrado efectividad en algunos pacientes refractarios a los fármacos de primera y segunda línea consiguiendo que los pacientes entren en remisión y manteniendo su agudeza visual.

La SEIOC apoya la recomendación de la AEMPS de reservar el TCZ intravenoso para los pacientes con SARS-CoV-2. En el caso concreto de los pacientes con uveítis no infecciosa que están actualmente recibiendo tratamiento con TCZ intravenoso la SEIOC considera que la alternativa más razonable es la administración de TCZ subcutáneo en jeringa o pluma precargada.



### **Bibliografía:**

1. Atienza-Mateo B, Calvo-Río V, Beltrán E, Martínez-Costa L, Valls-Pascual E, Hernández-Garfella M, Atanes A, Cordero-Coma M, Miquel Nolla J, Carrasco-Cubero C, Loricera J, González-Vela MC, Vegas-Revenga N, Fernández-Díaz C, Demetrio-Pablo R, Domínguez-Casas LC, Luis Martín-Varillas J, Palmou-Fontana N, Hernández JL, González-Gay MÁ, Blanco R. Anti-interleukin 6 receptor tocilizumab in refractory uveitis associated with Behçet's disease: multicentre retrospective study. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 May 1;57(5):856-864
2. Adán A, Moll-Udina A, Ramirez J, Llorenç V. Subcutaneous Tocilizumab for Cystoid Macular Edema Secondary to Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA)-associated Uveitis: A Case Report. *Ocul Immunol Inflamm*. 2019 Oct 7:1-3
3. Quesada-Masachs E, Caballero CM. Subcutaneous Tocilizumab May Be Less Effective than Intravenous Tocilizumab in the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis-associated Uveitis. *J Rheumatol*. 2017 Feb;44(2):260-261
4. Mesquida M, Molins B, Llorenç V, Hernández MV, Espinosa G, Sainz de la Maza M, Adán A. TWENTY-FOUR MONTH FOLLOW-UP OF TOCILIZUMAB THERAPY FOR REFRACTORY UVEITIS-RELATED MACULAR EDEMA. *Retina*. 2018 Jul;38(7):1361-1370



5. Sepah YJ, Sadiq MA, Chu DS, Dacey M, Gallemore R, Dayani P, Hanout M, Hassan M, Afridi R, Agarwal A, Halim MS, Do DV, Nguyen QD. Primary (Month-6) Outcomes of the STOP-Uveitis Study: Evaluating the Safety, Tolerability, and Efficacy of Tocilizumab in Patients With Non infectious Uveitis. *Am J Ophthalmol.* 2017 Nov;183:71-80.

6. Ramanan AV, Dick AD, Guly C, , McKay A, Jones AP, Hardwick B, RWJ Lee, Hickey H, Smyth M, Jaki T,, Beresford MW. Tocilizumab in anti-TNF refractory patients with JIA-associated uveitis (APTITUDE). A multicenter, single arm, phase 2 trial. *Lancet Rheumatol.* 2020; 2:e135-141

7. Xiaoling Xu et al. Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab. Disponible en: <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2020/03/TCZ-and-COVID-19.pdf>