



Sociedad Española  
de Reumatología -  
Colegio Mexicano  
de Reumatología

# Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Original

## Análisis de la efectividad, seguridad y optimización de tocilizumab en una cohorte de pacientes con artritis reumatoide en práctica clínica

Natalia Mena-Vázquez, Sara Manrique-Arija, Marta Rojas-Giménez, Inmaculada Ureña-Garnica, Francisco G. Jiménez-Núñez y Antonio Fernández-Nebro\*

Unidad de Gestión Clínica de Reumatología, Instituto de investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Hospital Regional Universitario de Málaga, Universidad de Málaga, Málaga, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 6 de marzo de 2017  
Aceptado el 22 de mayo de 2017  
On-line el 1 de julio de 2017

#### Palabras clave:

Artritis reumatoide  
Fármacos modificadores de la enfermedad biológicos  
Anticuerpo monoclonal humanizado  
Anticuerpo anti-IL-6  
Tocilizumab  
Efectividad  
Seguridad  
Optimización  
Cambio de formulación

### R E S U M E N

**Objetivo:** Evaluar la efectividad y la seguridad de tocilizumab (TCZ) en pacientes con artritis reumatoide (AR) en práctica clínica; la optimización de dosis y el cambio de formulación intravenosa (iv) a subcutánea (sc).

**Material y métodos:** Estudio observacional retrospectivo. Se incluyó a 53 pacientes con AR tratados con TCZ. El desenlace principal fue efectividad de TCZ en la semana 24. Variables de desenlace secundarias incluyeron: efectividad en la semana 52, tiempo de retención del tratamiento, función física y seguridad. También se midió efectividad de la optimización de dosis y del cambio de formulación iv a sc a los 3 y 6 meses. La efectividad se midió con el índice de actividad según el Disease activity score-28. Se usó la prueba T pareada o prueba de rangos con signos de Wilcoxon para evaluar efectividad y el tiempo de supervivencia mediante curvas de Kaplan-Meier.

**Resultados:** La proporción de pacientes que alcanzaron la remisión o baja actividad de la enfermedad en las semanas 24 y 52 fue del 75,5 y el 87,3%, respectivamente. La media de tiempo de retención (intervalo de confianza del 95% [IC del 95%]) fue de 81,7 meses (76,6–86,7). Veintiuno de 53 pacientes (39,6%) optimizaron la dosis de TCZ y 35 pacientes cambiaron a TCZ sc desde iv, sin cambios en resultados de efectividad. La tasa de efectos adversos fue 13,6 eventos/100 pacientes-año.

**Conclusiones:** Tocilizumab parece efectivo y seguro en AR en práctica clínica. La reducción de dosis parece efectiva en la mayoría de los pacientes en remisión, incluso cuando cambian de iv a sc.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. y

Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

## Analysis of effectiveness, safety and optimization of tocilizumab in a cohort of patients with rheumatoid arthritis in clinical practice

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Rheumatoid arthritis  
Disease-modifying antirheumatic drugs  
Humanized monoclonal antibody  
Anti-IL-6 antibody  
Tocilizumab  
Effectiveness  
Safety  
Optimization  
Switching formulation

**Objective:** To evaluate the effectiveness and safety of tocilizumab (TCZ) in patients with rheumatoid arthritis (RA) in clinical practice, establishing the optimized regimen and switching from intravenous (IV) to subcutaneous (SC) therapy.

**Material and methods:** Retrospective observational study. We included 53 RA patients treated with TCZ. The main outcome was TCZ effectiveness at week 24. Secondary outcome variables included effectiveness at week 52, therapeutic maintenance, physical function and safety. The effectiveness of optimization and the switch from IV to SC was evaluated at 3 and 6 months. The efficacy was measured with the Disease Activity Score. Paired t-tests or Wilcoxon were used to evaluate effectiveness and survival time using Kaplan-Meier.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: afnebro@gmail.com (A. Fernández-Nebro).

**Results:** The proportion of patients who achieved remission or low disease activity at weeks 24 and 52 was 75.5% and 87.3%, respectively. The mean retention time (95% confidence interval [95% CI] was 81.7 months [76.6–86.7]). Twenty-one of 53 patients (39.6%) optimized the TCZ dose and 35 patients switched from IV TCZ to SC, with no changes in effectiveness. The adverse event rate was 13.6 events/100 patient-years.

**Conclusions:** Tocilizumab appears to be effective and safe in RA in clinical practice. The optimized regimen appears to be effective in most patients in remission, even when they change from IV to SC.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

## Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica que sin tratamiento puede causar destrucción articular y daño funcional<sup>1</sup>. Aunque los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos (FAMEs) han sido el pilar de la terapia durante muchos años, el uso de los tratamientos biológicos se ha asociado con mayores tasas de remisión en la AR<sup>2</sup>.

A pesar de que las terapias biológicas representan un importante avance en el control de la AR, hay que tener en cuenta su potencial toxicidad y su elevado coste<sup>3,4</sup>. Esto ha planteado la cuestión de qué hacer con los pacientes en un estado de remisión sostenida. Una estrategia bastante usada ha sido la reducción de dosis e incluso la interrupción. Sin embargo, en varios estudios, el 40–75% de los pacientes con remisión sostenida recaen tras la interrupción del tratamiento con antagonistas del TNF<sup>5,6</sup>. Es por esto que actualmente no se recomienda la interrupción del tratamiento biológico. Por otro lado, existen varios estudios que indican que un buen porcentaje de pacientes pueden mantener la remisión con dosis menores de biológicos que los aprobados en ficha técnica<sup>4,7</sup>.

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el receptor soluble y de membrana de la interleucina-6<sup>8</sup>. Los ensayos clínicos de fase III de tocilizumab han demostrado eficacia y seguridad en pacientes con AR que han presentado una respuesta inadecuada a metotrexato u otros FAMEs o inhibidores del TNF-alfa<sup>9–11</sup>. Aunque tocilizumab fue inicialmente aprobado para un uso intravenoso (iv)<sup>12</sup>, la aprobación posterior de una formulación subcutánea (sc) ha supuesto una mejora económica y de calidad de vida para el paciente<sup>13</sup>. En un ensayo clínico multicéntrico doble ciego en fase III (MUSASHI) verificó la no inferioridad de tocilizumab sc a dosis de 162 mg cada 2 semanas frente a 8 mg/kg iv cada 4 semanas<sup>13</sup>. Además, otros 2 estudios internacionales en fase III, SUMMACTA y BREVACTA<sup>14,15</sup>, verificaron no solo la no inferioridad de tocilizumab subcutáneo frente a iv, sino también la superioridad de tocilizumab sc frente a placebo.

En este estudio se pretende evaluar la efectividad y la seguridad de tocilizumab en pacientes con AR durante un período de hasta 52 semanas en condiciones de práctica clínica, así como la optimización de dosis y el cambio de la formulación iv a sc.

## Pacientes y métodos

### Diseño y ámbito del estudio

Estudio observacional retrospectivo basado en la revisión de las historias clínicas de pacientes con AR tratados con tocilizumab en el Hospital Regional Universitario de Málaga, España. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del hospital (CEIC).

### Pacientes

Todos los pacientes tratados con tocilizumab entre enero del 2009 y diciembre del 2015 fueron reclutados en el estudio. Los

pacientes fueron evaluados al iniciar el tratamiento con tocilizumab y después de 24 y 52 semanas de seguimiento. Los criterios de elegibilidad fueron: edad  $\geq 18$  años, AR según los criterios de American College of Rheumatology/Liga Europea Contra el Reumatismo 2010<sup>16</sup> y haber recibido alguna infusión con tocilizumab. Se excluyó a los pacientes con cualquier enfermedad inflamatoria o reumática distinta de la AR (excepto el síndrome de Sjögren secundario).

### Protocolo de estudio

Todos los pacientes son normalmente seguidos prospectivamente en una unidad de terapia biológica específica (UTB) según un protocolo preestablecido de recogida sistemática de datos. Este protocolo incluye, entre otras variables, datos sobre la actividad de la enfermedad, la función física y los efectos adversos. La UTB revisa a los pacientes tratados con FAMEb sc cada 3 meses en consulta general y específica (de biológicos sc) de forma alterna. Los pacientes con FAMEb iv son revisados cada vez que se administra el fármaco. A los 5 días de la 1.<sup>a</sup> infusión o en la 2.<sup>a</sup> dosis del FAMEb sc los pacientes reciben una llamada de la enfermera para confirmar que todo ha ido bien. Los pacientes recibieron inicialmente tocilizumab 8 mg/kg cada 4 semanas. Durante el período de tratamiento con tocilizumab, no hubo restricciones en el uso concomitante de FAMEs (i.e., metotrexato o leflunomida). La dosis de tocilizumab se optimizó en algunos pacientes de 8 a 4 mg/kg por infusión. La decisión sobre las dosis o intervalos se basó inicialmente en la ficha técnica, pero se modificaron de acuerdo con los criterios de sus médicos. Estas modificaciones incluyeron también el cambio de la vía de administración de iv a sc, cuando esta último estaba disponible.

### Mediciones y variables

El desenlace principal fue la efectividad de tocilizumab a la semana 24. Las variables de desenlace secundarias incluyeron: la efectividad a la semana 52, el tiempo de retención del tratamiento, la función física y la seguridad. También se midió efectividad de la optimización de dosis, así como del cambio de formulación desde iv a sc a los 3 y 6 meses.

La efectividad de tocilizumab se midió utilizando la proporción de los pacientes con una baja actividad de la enfermedad, medida por la puntuación de actividad de la enfermedad en 28 articulaciones con velocidad de sedimentación globular (DAS28-VSG  $< 3,2$ ) y remisión (DAS28-VSG  $< 2,6$ )<sup>17</sup> en las semanas 24 y 52. También se utilizaron como medidas de efectividad: la tasa de retención de tocilizumab (i.e., la proporción de pacientes que no interrumpieron el tratamiento biológico) a la semana 52, y la función física, medida con el cuestionario de evaluación de la salud (HAQ) (rango 0–3)<sup>18</sup> a la semana 24 y 52. La seguridad fue evaluada por la tasa de incidencia de efectos adversos totales y graves entre 2009 y 2015. Esto se hizo dividiendo el número total de efectos adversos entre el sumatorio de tiempo de seguimiento de todos los pacientes en años (número de eventos/pacientes-año). Los efectos adversos graves se definieron como amenazantes para la vida o como resultado

de muerte, hospitalización o discapacidad persistente. Las infecciones graves se definieron como requerir antibióticos iv, o resultar en hospitalización, o prolongación de la estancia hospitalaria, o en la muerte. La efectividad de la optimización y el cambio de ruta iv a sc de tratamiento con tocilizumab se evaluaron utilizando las diferencias en DAS28-VSG, HAQ, proteína C reactiva (PCR) y VSG a los 3 y 6 meses en comparación con el valor basal.

Otras variables registradas incluyeron edad (años), sexo, peso (kg), estatura (cm), índice de masa corporal (IMC = peso/talla<sup>2</sup>) y tabaquismo (fumador, no fumador). Las variables de AR incluyeron la duración de los síntomas, el número de articulaciones tumefactas (28 articulaciones), el número de articulaciones dolorosas (28 articulaciones) y la evaluación general por el paciente de la actividad de la enfermedad (medida en una escala visual analógica de 0–100 mm). La actividad alta, moderada y baja, así como la remisión, se identificaron como puntuaciones DAS28-VSG<sup>15</sup> de > 5,1, 3,2–5,1, 2,6–3,2 y < 2,6, respectivamente. Se recogió el uso concomitante de FAMES.

#### Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo expresando las variables cuantitativas como medidas de tendencia central y dispersión, y las variables cualitativas como frecuencias absolutas y relativas. El ajuste de la normalidad de las variables continuas se confirmó con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se usó el test t de Student para muestras independientes o Mann-Whitney en los casos de no normalidad entre la media DAS28-VSG, HAQ, PCR, VSG a las 24 y 52 semanas, así como para el estudio de la optimización de dosis y el cambio de formulación a las 12 y 24 semanas con respecto al basal. El tiempo de supervivencia de tocilizumab se analizó mediante curvas de Kaplan Meier. Se calcularon probabilidades de supervivencia y su intervalo de confianza del 95% (IC del 95%). Para todos los análisis se considera significativo un valor  $p < 0,05$ . Los datos se han analizado con el software IBM SPSS Statistics 19.

#### Resultados

Entre enero del 2009 y diciembre del 2015 (ambos inclusive), en nuestro servicio se ha tratado a 55 pacientes con AR. Dos pacientes fueron excluidos por tener datos faltantes en las variables principales. Finalmente, un total de 53 pacientes fueron reclutados, 51 de inicio con tocilizumab iv y 2 de inicio con tocilizumab sc. De ellos, a 21 (39,6%) se les redujo la dosis inicial de tocilizumab y otros 35 (66%) cambiaron desde la formulación iv a la sc. Dieciocho pacientes (34%) iniciaron tratamiento con tocilizumab en ensayo clínico y posteriormente pasaron al fármaco comercial.

#### Características de los pacientes

Las principales características de los pacientes se describen en la [tabla 1](#). La mayoría eran mujeres alrededor de los 53 años de edad y con una enfermedad seropositiva, erosiva y de larga duración. La gran mayoría tenía una alta actividad inflamatoria de la enfermedad al inicio del tratamiento. La exposición media (DE) a tocilizumab fue de 44,8 (19,4) meses. La mayoría recibieron tocilizumab en combinación con un FAMES.

#### Efectividad de tocilizumab

De los 53 pacientes tratados con tocilizumab, 51 (96,2%) seguían recibiendo tocilizumab en la semana 24 y 52. Ningún paciente suspendió tocilizumab debido a una respuesta insuficiente durante el período de observación de 52 semanas. Como se muestra en la [tabla 2](#), los pacientes tratados con tocilizumab habían mejorado sustancialmente en la semana 24. La proporción de pacientes que

**Tabla 1**

Características basales de 53 pacientes con AR tratados con tocilizumab

Variabes	Pacientes
<i>Características demográficas</i>	
Sexo: mujer, n (%)	46 (86,8)
Edad (años), media (DE)	53,3 (15,6)
<i>Características clínicas</i>	
Índice de masa corporal, media (DE)	26,9 (5,4)
Duración de la enfermedad (meses), media (DE)	177,3 (96,7)
Factor reumatoide positivo (UI), n (%)	42 (79,2)
ACPA positivo (UI), n (%)	41 (77,4)
Erosiones, n (%)	41 (77,4)
DAS28-VSG, media (DE)	5,38 (1,4)
HAQ, media (DE)	1,88 (0,7)
PCR, mediana (p25–p75)	12,0 (4,7–20,0)
PCR elevada (> 2,9), n (%)	45 (84,9)
VSG, mm, media (DE)	39,7 (20,4)
VSG elevada (> 30), n (%)	46 (86,8)
Número de articulaciones dolorosas, media (DE)	9,7 (7,7)
Número de articulaciones inflamadas, media (DE)	5,1 (4,7)
EVA global del paciente (0–100 mm), media (DE)	69,8 (19,3)
EVA del médico (0–100 mm), media (DE)	61,7 (15,3)
<i>Tratamientos</i>	
Dosis de TCZ iv (mg/infusión), media (DE)	569,8 (96,9)
TCZ iv (8 mg/kg/4 semanas), n (%)	53 (100)
FAMES en terapia combinada n (%)	44 (83)
MTX, n (%)	37 (69,8)
LFN, n (%)	7 (13,2)

ACPA: anticuerpos antipéptidos citrulinados; DAS28: Score actividad de la enfermedad sobre 28 articulaciones; EVA: escala visual analógica; FAMES: fármaco modificador de la enfermedad sintético; HAQ: Health Assessment Questionnaire; LFN: leflunomida; MTX: metotrexato; PCR: proteína C reactiva; TCZ: tocilizumab; VSG: velocidad de sedimentación globular.

alcanzaron la remisión o la baja actividad de la enfermedad en las semanas 24 y 52 fue del 75,5 y el 87,3%, respectivamente. Así mismo, los pacientes mostraron también un mejor control de la enfermedad en la semana 52, medida por DAS28-VSG, VSG, PCR y HAQ. La media de tiempo de retención (IC del 95%) fue de 81,7 meses (76,6–86,7). Los pacientes con moderada-alta actividad de la enfermedad en la semana 52 se asociaron con un mayor IMC en comparación con los pacientes con baja actividad/remisión (25,6 vs. 28,9;  $p = 0,02$ ).

#### Optimización del tratamiento con tocilizumab

Veintiuno de 53 pacientes (39,6%) optimizaron la dosis de tocilizumab, 19 con iv y 2 sc. Todos los pacientes en tratamiento iv redujeron la dosis de cada infusión y mantuvieron el intervalo entre dosis, mientras que todos los pacientes con tocilizumab sc ampliaron el intervalo entre dosis y mantuvieron la dosis. Dos pacientes que tenían dosis reducidas con tocilizumab iv cambiaron directamente a sc con dosis reducida. Las principales características basales de los pacientes que redujeron las dosis se muestran en la [tabla 3](#). Después de 6 meses, no se observaron diferencias en los resultados de la eficacia ([tabla 3](#)), el porcentaje de pacientes en remisión y baja actividad de la enfermedad basal y a los 6 meses fue del 94,7 y el 89,4% respectivamente. Solo un paciente regresó a la dosis completa de tocilizumab después de 37 meses de dosis reducidas debido a empeoramiento clínico. No se observaron efectos adversos durante el seguimiento.

#### Cambio de la ruta de administración de tocilizumab

Treinta y cinco pacientes cambiaron a la formulación sc desde la iv y en función de la dosis previa de tocilizumab iv (i.e. 8 mg/kg, 6 mg/kg o 4 mg/kg) que estaban recibiendo les fueron prescritas las siguientes dosis de tocilizumab sc: 162 mg/semana (n=30), 162 mg/10 días (n=4) o 162 mg/15 días (n=1), respectivamente. A los 6 meses, no se observaron diferencias en los resultados de

**Tabla 2**  
Diferencias en las características clínicas entre basal y semana 24

Variables	Basal (n = 53)	Semana 24 (n = 53)	p-valor
Número de articulaciones dolorosas, mediana (p25-p75)	8,0 (3,0-16,0)	1,0 (0,0-3,0)	< 0,001
Número de articulaciones inflamadas, mediana (p25-p75)	4,0 (2,0-7,0)	0,0 (0,0-1,0)	< 0,001
VSG, mm, media (DE)	39,7 (20,4)	5,88 (5,0)	< 0,001
PCR, mediana (p25-p75)	12,0 (4,7-20,0)	2,9 (2,9-2,9)	< 0,001
EVA global del paciente (0-100 mm), media (DE)	69,8 (19,3)	39,2 (26,0)	< 0,001
EVA médico (0-100 mm), mediana (p25-p75)	61,7 (15,3)	27,3 (19,4)	< 0,001
DAS28-VSG, media (DE)	5,48 (4,3-6,4)	2,58 (1,6-3,7)	< 0,001
Remisión, n (%)	2 (3,8)	26 (49,1)	
Baja actividad de la enfermedad, n (%)	0 (0,0)	14 (26,4)	< 0,001
Moderada actividad de la enfermedad, n (%)	21 (39,6)	11 (20,8)	
Alta actividad de la enfermedad, n (%)	30 (56,6)	2 (3,8)	
HAQ, mean (SD)	1,85 (0,6)	1,28 (0,8)	< 0,001
FAMEs combinado, mediana (p75-p25)	1,0 (1,0-1,0)	0,0 (0,0-1,0)	< 0,001
FAMEs combinado, n (%)	44 (83)	26 (49,1)	< 0,001

DAS28: Score actividad de la enfermedad sobre 28 articulaciones; EVA: escala visual analógica; FAMEs: fármaco modificador de la enfermedad sintético; HAQ: Health Assessment Questionnaire; LFN: leflunomida; MTX: metotrexato; PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular.

**Tabla 3**  
Características epidemiológicas y clínicas de 21 pacientes con AR que optimizan el tratamiento con tocilizumab

Variables	Basal (n = 21)	6 meses (n = 21)	p-valor
Sexo: mujer, n (%)	20 (95,2)		
Edad (años), media (DE)	54,4 (24,8)		
Índice de masa corporal, media (DE)	25,8 (4,7)		
Duración de la enfermedad (meses), media (DE)	171,7 (61,8)		
Factor reumatoide positivo (UI), n (%)	14 (66,7)		
ACPA positivo (UI), n (%)	14 (66,7)		
Erosiones, n (%)	13 (61,9)		
Número de articulaciones dolorosas, mediana (p25-p75)	1,0 (0,0-2,0)	0,0 (0,0-2,0)	0,661
Número de articulaciones inflamadas, mediana (p25-p75)	0,0 (0,0-1,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,602
VSG, mm, media (DE)	4,7 (4,0)	5,3 (4,0)	0,584
PCR, mediana (p25-p75)	2,8 (1,0-2,8)	2,8 (1,8-2,8)	0,677
EVA global del paciente (0-100 mm), media (DE)	40,0 (24,8)	33,1 (25,8)	0,113
EVA médico (0-100 mm), media (DE)	26,3 (20,6)	21,5 (21,9)	0,268
DAS28-VSG, media (DE)	2,11 (1,0)	2,26 (1,4)	0,557
Remisión, n (%)	15 (78,9)	15 (78,9)	
Baja actividad, n (%)	3 (15,8)	2 (10,5)	0,550
Moderada actividad, n (%)	1 (5,3)	1 (5,3)	
Alta actividad, n (%)	0 (0)	1 (5,3)	
HAQ, media (DE)	0,95 (0,9)	1,00 (0,8)	0,641

ACPA: anticuerpos antipéptidos citrulinados; DAS28: Score actividad de la enfermedad sobre 28 articulaciones; EVA: escala visual analógica; HAQ: Health Assessment Questionnaire; PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular.

eficacia cuando se comparó la efectividad de la formulación sc con la iv; el porcentaje de pacientes en remisión y baja actividad de la enfermedad basal y a los 6 meses fue del 88,6 y el 77,3%, respectivamente. Cuatro (11,4%) pacientes regresaron a tocilizumab iv de nuevo por empeoramiento subjetivo (aumento del número de articulaciones dolorosas y evaluación por el paciente, sin aumento de reactantes de fase aguda, n = 2) o por efectos secundarios no graves (n = 2).

#### Seguridad de tocilizumab

Como se muestra en la tabla 4, la mitad de los pacientes presentaron algún efecto adverso (13,6 eventos/100 pacientes-año), aunque solo 2 de ellos fueron graves (1,0 caso/100 pacientes-año), lo que llevó a retirar el tratamiento. La mayoría de los efectos adversos fueron infecciones. Durante el tratamiento con tocilizumab sc, 12 (34,3%, 0,55 eventos/100 pacientes-año) pacientes tuvieron efectos adversos no graves: 8 reacciones en el sitio de inyección (22,8), 2 infecciones respiratorias (5,71), un paciente con hipertransaminasemia (2,85) y un paciente presentó una reacción vasovagal (2,85). Ninguno tuvo efectos adversos graves. No hubo diferencias en cuanto al número de efectos adversos entre tocilizumab iv y sc (15 vs. 12 p = 0,158).

**Tabla 4**  
Causas de suspensión y efectos adversos de tocilizumab

Variables	Pacientes
<b>Exposición acumulada a TCZ (meses), media (DE)</b>	44,8 (19,4)
<b>Suspensiones de TCZ, n (%)</b>	2 (3,7)
Falta de eficacia, n (%)	0 (0,0)
Efectos adversos, n (%)	27 (50,9)
Efectos adversos no graves, n (%)	25 (47,1)
Infecciones, n (%)	19 (35,8)
Leucopenia, n (%)	5 (9,4)
Hipercolesterolemia, n (%)	1 (1,9)
Efectos adversos graves, n (%)	2 (3,7)
Diverticulitis, n (%)	1 (1,9)
Tumor renal, n (%)	1 (1,9)
<b>TI de efectos adversos/100 pacientes-año</b>	13,6
<b>TI de efectos adversos no graves/100 pacientes-año</b>	12,6
<b>TI de efectos adversos graves/100 pacientes-año</b>	1,0

TI: tasa de incidencia; TCZ: tocilizumab; 100PY: 100 pacientes-año.

#### Discusión

El presente estudio es un descriptivo de nuestra práctica clínica con tocilizumab en el tratamiento de la AR. Según nuestros resultados, tocilizumab consiguió un buen control de la actividad clínica en la práctica totalidad de los pacientes a las 24 semanas y

se mantuvo estable hasta la semana 52. Así mismo, encontramos una asociación entre actividad inflamatoria medida por DAS28-VSG e IMC en la semana 52 de tratamiento. Esto ya se reportó en el estudio MUSASHI<sup>20</sup> e indica que la efectividad de un régimen de dosis fija de tocilizumab puede ser menor en pacientes con pesos corporales altos. Estos resultados, por tanto, son similares a los observados en otros estudios, tanto observacionales<sup>12,21</sup> como experimentales<sup>10,14,15,19,22,23</sup>, pero el nuestro aporta varias novedades que no han sido analizadas antes en la práctica clínica, como son la medida de la remisión de DAS28-VSG no solo a las 24 semanas, como se ha descrito antes<sup>21</sup>, sino también a las 52 semanas, además de la transición entre las 2 formulaciones (i.e. de iv a sc) y la desintensificación durante esa transición.

Los resultados indican que la dosis de tocilizumab puede reducirse en pacientes en remisión clínica después de al menos 6 meses sin pérdida de efectividad. Solo un paciente regresó a la dosis completa después de 37 meses debido a empeoramiento clínico. En otros estudios también se han reportado casos con aumento de la actividad tras la reducción del tratamiento con tocilizumab iv<sup>4,15</sup>, algo que ha sido justificado por la especial influencia que ejerce este fármaco sobre los reactantes de fase aguda y, por tanto, sobre el índice de actividad DAS28-VSG. En relación con esto, hay que decir que se ha comunicado la reducción sostenida de marcadores de inflamación con dosis de 8 mg/kg de tocilizumab, pero no con dosis de 4 mg/kg de tocilizumab<sup>4,24</sup>.

Por otro lado, observamos que la eficacia se mantuvo adecuadamente en la mayoría de los pacientes que cambiaron de formulación. Además, la dosis reducida iv pudo mantenerse reducida en administración sc sin necesidad de volver a una dosis sc estándar superior. Los resultados del estudio MUSASHI indican que la mayoría de los pacientes pueden ser cambiados de tocilizumab iv a sc sin reducción de la eficacia ni preocupaciones de seguridad<sup>25</sup>. Sin embargo, 2 de nuestros pacientes regresaron a tocilizumab iv por empeoramiento subjetivo y probablemente debido a un efecto nocebo.

En nuestro estudio tampoco observamos problemas de seguridad especiales con tocilizumab. Durante las 52 semanas se observaron 12,6 eventos adversos no graves/100 pacientes-año. Como era de esperar, la frecuencia de reacciones en el sitio de inyección con la formulación sc fue ligeramente superior 0,36 reacciones locales/100 pacientes-año<sup>26</sup>. Todas las reacciones en el lugar de la inyección fueron leves y en ningún caso provocaron la interrupción del tratamiento. Las infecciones respiratorias fueron las infecciones más frecuentes (5,7 episodios/100 pacientes-año), lo cual también replica los resultados de otros estudios observacionales<sup>12</sup>. Dos efectos adversos graves obligaron a interrumpir el tratamiento: una diverticulitis y un tumor renal. Una revisión sistemática y un metaanálisis de ensayos clínicos encontraron que los efectos adversos aumentaron en pacientes que recibieron tocilizumab combinados con metotrexato en comparación con la monoterapia (odds ratio [OR] 1,5, IC del 95%, 1,3 a 1,9), como fue la tasa de infección (OR 1,3, IC del 95%, 1,1 a 1,6)<sup>19</sup>. Sin embargo, no hubo un aumento significativo en las tasas de malignidad, la reactivación de la tuberculosis o hepatitis<sup>27,28</sup>.

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones, como son el diseño retrospectivo y el relativamente pequeño tamaño muestral. Aunque el diseño es técnicamente retrospectivo, en realidad, en su mayor parte es prospectivo, ya que todas las variables analizadas han sido recogidas de forma prospectiva y sistemática, basado en un protocolo previamente diseñado. Esto explica la ausencia de pérdida de datos, que solo se excluyera a 2 pacientes y los resultados tan consistentes. En cuanto al escaso número de pacientes tratados con tocilizumab, se debe a que representan los datos de un solo centro y ha tenido un impacto especialmente negativo para el subanálisis de reducción de dosis en el cambio de formulación de iv a sc. En nuestro estudio, los pacientes que realizaron reducción

de dosis se encontraban en remisión o baja actividad de la enfermedad previa a la reducción, siendo menos probable que los pacientes empeoraran después de estar estables durante un período. Como se ha descrito en otros estudios, esta persistencia de la efectividad podría deberse al control previo de la enfermedad<sup>29</sup>. Por tanto, en estos pacientes persiste la preocupación de que pueda haber brotes de la enfermedad a largo plazo que puedan causar daño radiológico y que tampoco ha sido analizado en nuestro estudio<sup>4,30</sup>; esta limitación podemos solventarla en estudios posteriores haciendo un seguimiento prospectivo de estos pacientes no solo con marcadores de actividad inflamatoria, sino también evaluando daño radiológico y determinaciones de laboratorio como factor reumatoide y péptido cíclico citrulinado. En este sentido tenemos, que decir que quizás 6 meses es un tiempo insuficiente para valorar eficacia de optimización de dosis y del cambio de formulación de tocilizumab iv a sc en condiciones de práctica clínica, lo que podría mejorar siguiendo a nuestra cohorte por más tiempo<sup>13</sup>.

En conclusión, estos resultados ponen de manifiesto la efectividad de tocilizumab en el control de los signos y síntomas de los pacientes con AR de forma segura en práctica clínica. Además, este control se mantiene en la mayoría de los pacientes en remisión con dosis inferiores a la de ficha técnica incluso cuando se cambia de formulación iv a sc. Aunque confirmar estos resultados requiere de estudios específicos durante más tiempo, los posibles beneficios de esta estrategia incluyen la reducción de los costes y una posible disminución de efectos adversos dependientes de la dosis.

### Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

- García de Vicuña R, Badía B, Garrido E, Prior M. Artritis reumatoide: impacto de la enfermedad, análisis de los costes asociados y estudio del acceso a fármacos biológicos en las comunidades autónomas. *Rev Esp Econ Salud*. 2010.
- Pasma A, van't Spijker A, Hazes JM, Busschbach JJ, Luime JJ. Factors associated with adherence to pharmaceutical treatment for rheumatoid arthritis patients: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43:18–28.
- Nam JL, Winthrop KL, van Vollenhoven RF, Pavelka K, Valesini G, Hensor EM, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: A systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:976–86.
- Maneiro JR, Perez-Pampin E, Salgado E, Carmona L, Gomez-Reino JJ. Observational study of optimization of biologic therapies in rheumatoid arthritis: A single-centre experience. *Rheumatol Int*. 2014;34:1059–63.
- Brocq O, Millasseau E, Albert C, Grisot C, Flory P, Roux CH, et al. Effect of discontinuing TNFalpha antagonist therapy in patients with remission of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2009;76:350–5.
- Tanaka Y, Takeuchi T, Mimori T, Saito K, Nawata M, Kameda H, et al. Discontinuation of infliximab after attaining low disease activity in patients with rheumatoid arthritis: RRR (remission induction by Remicade in RA) study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1286–91.
- Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2000;343:1586–93.
- Yamamoto K, Goto H, Hirao K, Nakajima A, Origasa H, Tanaka K, et al. Long-term safety of tocilizumab: Results from 3 years of followup postmarketing

- surveillance of 5573 patients with rheumatoid arthritis in Japan. *J Rheumatol.* 2015;42:1368–75.
9. Emery P, Breedveld FC, Hall S, Durez P, Chang DJ, Robertson D, et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): A randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet.* 2008;372:375–82.
  10. Jones G, Sebba A, Gu J, Lowenstein MB, Calvo A, Gomez-Reino JJ, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: The AMBITION study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:88–96.
  11. Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): Evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1162–7.
  12. Ishiguro N, Atsumi T, Harigai M, Mimori T, Nishimoto N, Sumida T, et al. Effectiveness and safety of tocilizumab in achieving clinical and functional remission, and sustaining efficacy in biologics-naïve patients with rheumatoid arthritis: The FIRST Bio study. *Mod Rheumatol.* 2017;27:217–26.
  13. Ogata A, Atsumi T, Fukuda T, Hirabayashi Y, Inaba M, Ishiguro N, et al. Sustainable efficacy of switching from intravenous to subcutaneous tocilizumab monotherapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015;67:1354–62.
  14. Kivitz A, Olech E, Borofsky M, Zazueta BM, Navarro-Sarabia F, Radominski SC, et al. Subcutaneous tocilizumab versus placebo in combination with disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66:1653–61.
  15. Burmester GR, Rubbert-Roth A, Cantagrel A, Hall S, Leszczynski P, Feldman D, et al. Efficacy and safety of subcutaneous tocilizumab versus intravenous tocilizumab in combination with traditional DMARDs in patients with RA at week 97 (SUMMACTA). *Ann Rheum Dis.* 2016;75:68–74.
  16. Kaarela K, Kauppi JE, Kauppi MJ. The 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis in the Heinola inception cohort –diagnoses confirmed by long-term follow-up. *Clin Rheumatol.* 2012;31:547–51.
  17. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995;38:44–8.
  18. Esteve-Vives J, Batlle-Gualda E, Reig A. Spanish version of the Health Assessment Questionnaire: Reliability, validity and transcultural equivalency Grupo para la Adaptación del HAQ a la Población Española. *J Rheumatol.* 1993;20:2116–22.
  19. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2000;343:1594–602.
  20. Ogata A, Tanimura K, Sugimoto T, Inoue H, Urata Y, Matsubara T, et al. Phase III study of the efficacy and safety of subcutaneous versus intravenous tocilizumab monotherapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66:344–54.
  21. Kume K, Amano K, Yamada S, Kanazawa T, Ohta H, Hatta K, et al. The effect of tocilizumab on bone mineral density in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53:900–3.
  22. Strand V, Burmester GR, Ogale S, Devenport J, John A, Emery P. Improvements in health-related quality of life after treatment with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis refractory to tumour necrosis factor inhibitors: Results from the 24-week randomized controlled RADIATE study. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51:1860–9.
  23. Fleischmann RM, Halland AM, Brzosko M, Burgos-Vargas R, Mela C, Vernon E, et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage and improves physical function in patients with rheumatoid arthritis and inadequate responses to methotrexate: LITHE study 2-year results. *J Rheumatol.* 2013;40:113–26.
  24. Carmona L, Descalzo MA, Perez-Pampin E, Ruiz-Montesinos D, Erra A, Cobo T, et al. All-cause and cause-specific mortality in rheumatoid arthritis are not greater than expected when treated with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:880–5.
  25. Ogata A, Amano K, Dobashi H, Inoo M, Ishii T, Kasama T, et al. Longterm safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab monotherapy: Results from the 2-year open-label extension of the MUSASHI Study. *J Rheumatol.* 2015;42:799–809.
  26. Burmester GR, Rubbert-Roth A, Cantagrel A, Hall S, Leszczynski P, Feldman D, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study of the safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab versus intravenous tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drugs in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (SUMMACTA study). *Ann Rheum Dis.* 2014;73:69–74.
  27. Singh JA, Beg S, Lopez-Olivo MA. Tocilizumab for rheumatoid arthritis: A Cochrane systematic review. *J Rheumatol.* 2011;38:10–20.
  28. Campbell L, Chen C, Bhagat SS, Parker RA, Ostor AJ. Risk of adverse events including serious infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab: A systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50:552–62.
  29. Van Vollenhoven RF, Brannemark S, Klareskog L. Dose escalation of infliximab in clinical practice: improvements seen may be explained by a regression-like effect. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:426–30.
  30. Welsing PM, Landewe RB, van Riel PL, Boers M, van Gestel AM, van der Linden S, et al. The relationship between disease activity and radiologic progression in patients with rheumatoid arthritis: A longitudinal analysis. *Arthritis Rheum.* 2004;50:2082–93.