

## ***Tocilizumab** como potencial terapia frente al COVID-19*

*Luis Carlos Saiz Fernández. Sección de Innovación y Organización. SNS-O*

### IDEAS CLAVE

- Actualmente no existe un tratamiento efectivo bien validado para el COVID-19.
- Tocilizumab (TCZ) está autorizado en España para pacientes con afectación grave del síndrome de liberación de citoquinas (SLC) inducido por células T-CAR.
- No existen ensayos clínicos con resultados disponibles acerca del uso de TCZ en pacientes con COVID-19.
- El estudio de **Xu et al.** presenta importantes limitaciones en su diseño no experimental y no comparativo, por lo que sus hipótesis requieren confirmación.
- Un análisis retrospectivo de 66 pacientes con tumores hematológicos y SLC grave tratados con TCZ sugiere un efecto beneficioso en un 70% de los analizados. Sin embargo sus limitaciones son de gran calado en población COVID-19 (entre otras, distinto perfil de paciente, sin grupo control, heterogeneidad de los estudios basales, confusión con efecto de corticoides y variable de eficacia post-hoc).
- El efecto inmunosupresor de TCZ conlleva un significativo riesgo de infecciones que podría resultar perjudicial en pacientes con neumonía grave por COVID-19.

Tras los dos primeros informes dedicados a resumir la evidencia científica de IECA/ARA-II (1) y cloroquina/hidroxicloroquina (2) como posibles terapias farmacológicas frente al virus SARS-CoV-2 (COVID-19), exploramos en el presente documento el bagaje del anticuerpo monoclonal **tocilizumab** (TCZ) frente a la hiperactividad patológica de la respuesta inmune observada en un subgrupo de los pacientes infectados.

Con toda lógica y muy a nuestro pesar, los tiempos necesarios para generar buena evidencia científica en una situación de premura como la actual siempre nos parecerán prolongados. Nos hallamos, pues, en esa fase ya comentada con anterioridad de máxima incertidumbre, donde cualquier fármaco invocado como potencialmente beneficioso puede asimismo acarrear daños desconocidos y, por tanto, debe ser considerado como una terapia experimental con todas sus cautelas.

## INTRODUCCIÓN

La Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (**AEMPS**) ha actualizado con fecha 28 de marzo un documento donde realiza un análisis de distintas alternativas farmacológicas frente al COVID-19, describiendo para cada fármaco varios aspectos de interés (3). La sección de TCZ ofrece información específica acerca de las vías de acceso al fármaco, su posología, efectos adversos y criterios de los pacientes candidatos a recibirlo. Por lo que respecta a su evidencia científica, el documento recuerda que a fecha de hoy TCZ no presenta evidencia clínica sólida frente al COVID-19 y que tampoco ha recibido la aprobación de la autoridad sanitaria para esta indicación en ningún país (3).

**TCZ** es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que inhibe el efecto de una citoquina, la interleucina-6 (IL-6), involucrada en procesos inflamatorios y del sistema inmune. La Agencia Europea del Medicamento (EMA) comenzó autorizándolo para el manejo de varias patologías de la esfera reumática (artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil sistémica, arteritis de células gigantes y artritis idiopática juvenil poliarticular) (4).

Posteriormente (2018) se ampliaron sus indicaciones a pacientes con afectación grave del denominado **síndrome de liberación de citoquinas (SLC)** inducido por células T-CAR (4). No obstante, esta nueva indicación no ha sido el resultado de un desarrollo clínico específico, sino que se ha derivado del uso empírico de TCZ en el contexto de determinados ensayos clínicos relacionados con fármacos T-CAR (5,6). La hipótesis de una potencial utilidad de TCZ en pacientes con COVID-19 se vincula estrechamente a esta indicación (7).

## ¿QUÉ ES EL SÍNDROME DE LIBERACIÓN DE CITOQUINAS?

El SLC es una reacción inflamatoria sistémica, a veces grave e incluso potencialmente mortal. Se trata de un evento adverso que tiende a producirse tras la primera administración por vía intravenosa de ciertos fármacos, destacando los anticuerpos monoclonales. Los síntomas son parecidos a lo que se experimenta con una reacción de hipersensibilidad, incluyendo fiebre, escalofríos, baja presión sanguínea, disnea y, en su versión más grave, puede acompañarse de coagulación intravascular diseminada o fallo multiorgánico.

Fisiopatológicamente, el SLC está relacionado con la activación de gran cantidad de células inmunes y la liberación masiva de mediadores de la inflamación, escenario característico de los pacientes que reciben terapias T-CAR frente a tumores hematológicos. Concretamente, se ha descrito en ensayos clínicos que más de un 60% de los pacientes con terapia CAR-T experimenta un SLC, calificado como grave en el 13-

64% de los pacientes. El tratamiento del SLC es fundamentalmente sintomático, incluyendo oxigenoterapia, reemplazo de fluidos, vasoconstrictores y corticoides (8).

## UNA LECTURA CRÍTICA DE LA EVIDENCIA CLÍNICA

**En la actualidad no existen estudios con resultados disponibles acerca del uso de TCZ en pacientes con COVID-19**, limitándose a información anecdótica en pacientes de China e Italia.

En este sentido contamos con el estudio de **Xu et al.** sin brazo control (9) donde 21 pacientes con neumonía grave o muy grave recibieron TCZ añadido a los cuidados habituales. Sin un planteamiento analítico claro y una pobre calidad metodológica, el estudio describe cómo la mayoría de pacientes experimentó mejora en varios parámetros (requerimiento de oxígeno, imagen radiológica pulmonar, recuento de linfocitos, proteína C-reactiva) sin evidenciarse eventos adversos de importancia. No obstante, estos potenciales hallazgos deberán ser ratificados en estudios comparativos adecuadamente diseñados.

Entre los **proyectos en marcha** destacan un ensayo fase III, aleatorizado y doble ciego que, a petición de la FDA, está investigando la eficacia y seguridad de TCZ en pacientes con neumonía grave por COVID-19 (10), así como varios estudios chinos actualmente en ejecución (3). En España se ha autorizado recientemente la realización de un ensayo clínico fase II, aleatorizado, multicéntrico y abierto para analizar el uso de hidroxicloroquina y azitromicina con o sin TCZ (11).

## ESTUDIOS EN PACIENTES CON PATOLOGÍA HEMATOLÓGICA

Ante la falta de evidencia directa, la única única fuente de información disponible hoy en día son las extrapolaciones de estudios en tumores hematológicos tratados con fármacos T-CAR, en los que unas decenas de pacientes con SLC ya han recibido TCZ (12).

El informe EPAR de la EMA recoge un análisis retrospectivo que incluye la utilización de TCZ en 66 pacientes con un primer episodio de SLC grave, 15 procedentes de estudios que evaluaban la terapia T-CAR axicabtagén ciloleucel y 51 de estudios con tisagenlecleucel (4). Entre las limitaciones que presenta este análisis (8) se encuentran las siguientes:

- Por lo general, la edad de los pacientes tratados con TCZ en los ensayos de fármacos T-CAR es muy inferior a la de los pacientes más graves con COVID-19. Este diferente escenario no solo plantea dudas importantes acerca de su eficacia y seguridad, sino también de la dosis y momento idóneo de administración.
- Todos los pacientes que recibieron TCZ habían recibido previamente una terapia T-CAR, por lo que no conocemos la respuesta a TCZ en los grupos control.

- No todos los pacientes con SLC recibieron TCZ, pudiendo existir un sesgo de selección. La definición de gravedad del SLC tampoco fue la misma con ambas terapias T-CAR.
- No es posible distinguir a los pacientes que recibieron solo TCZ de los que recibieron TCZ + corticoides.
- El criterio de eficacia [*porcentaje de pacientes que no presentan SLC tras 14 días de la 1ª dosis de TCZ, máximo 2 dosis, y solo corticoides como adyuvante*] se definió a posteriori como análisis post-hoc.
- 8/15 pacientes (53%) con axicabtagén ciloleucel y 39/51 pacientes (76%) con tisagenlecleucel cumplieron el criterio de eficacia y se consideraron respondedores. No obstante, no se conoce la proporción de pacientes en que remitió el SLC sin la utilización de TCZ.

## RIESGO DE EVENTOS ADVERSOS CON TOCILIZUMAB

El **perfil de eventos adversos** de TCZ viene condicionado por su efecto inmunodepresor, lo que conlleva un [significativo riesgo de infecciones](#) a considerar con detenimiento en pacientes con COVID-19. De hecho esta inmunosupresión puede ser mayor que la causada por los corticoides, lo que se ha asociado a un incremento del riesgo de sepsis, neumonía bacteriana, perforación gastrointestinal y hepatotoxicidad (13).

Por otro lado, algunos autores han llamado la atención acerca de la existencia de evidencia preclínica sugiriendo que la IL-6 podría tener un papel positivo en las primeras fases de la infección por virus influenza, concretamente desactivando la progresión a formas más graves de la enfermedad (14). Esta hipótesis, que aún precisa ser contrastada en humanos infectados por COVID-19, invitaría a no utilizar TCZ al menos en las fases iniciales de la infección.

En lo que respecta a posibles **interacciones con otros fármacos**, el Liverpool Drug Interactions Group está haciendo un seguimiento específico de las terapias experimentales para el COVID-19. Con relación a TCZ, se indica la necesidad de ajuste de dosis o monitorización cuando este se administra junto a linezolid, clozapina o azatioprina y su uso estaría contraindicado junto a [evolocumab](#), [adalimumab](#) o [basiliximab](#) (15). También es recomendable consultar el apartado correspondiente a interacciones de su ficha técnica (4).

## BIBLIOGRAFÍA

1. [https://www.researchgate.net/publication/340248723\\_COVID-19\\_Inhibidores\\_del\\_Sistema\\_Renina-Angiotensina\\_como\\_potencial\\_terapia\\_frente\\_al\\_COVID-19](https://www.researchgate.net/publication/340248723_COVID-19_Inhibidores_del_Sistema_Renina-Angiotensina_como_potencial_terapia_frente_al_COVID-19)
2. [https://www.researchgate.net/publication/340248560\\_COVID-19\\_Cloroquina\\_e\\_hidroxicloroquina\\_como\\_potenciales\\_terapias\\_frente\\_al\\_COVID-19](https://www.researchgate.net/publication/340248560_COVID-19_Cloroquina_e_hidroxicloroquina_como_potenciales_terapias_frente_al_COVID-19)
3. Tratamientos disponibles para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. 28/03/2020. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%e2%80%9119/tratamientos-disponibles-para-el-manejo-de-la-infeccion-respiratoria-por-sars-cov-2/>
4. EMA - CHMP “Public assessment report for RoActemra. EMEA/H/C/000955/II/0086/G” 14 noviembre 2019: 166 páginas. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_en.pdf)
5. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucl CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *The New England journal of medicine*. 2017 12 28;377(26):2531–44.
6. Borchmann P, Tam C, Jäger U, McGuirk J, Holte H, Waller E, et al. An Updated Analysis of JULIET, a Global Pivotal Phase 2 Trial of Tisagenlecleucl in Adult Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. 2018
7. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0).
8. Tocilizumab (roactemra®) et syndrome de libération de cytokines lié aux thérapies CAR-T. *La Revue Prescrire* 2019;39(428):416-7.
9. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab. *ChinaXiv:202003.00026v1*. Disponible en: <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2020/03/TCZ-and-COVID-19.pdf>
10. Mahase E. Covid-19: what treatments are being investigated? *BMJ* 2020;368:m1252 doi: 10.1136/bmj.m1252
11. <https://www.isciii.es/Noticias/Noticias/Paginas/Noticias/PrimerosEnsayosFondoCOVID19.aspx>
12. Dholaria BR, Bachmeier C, Locke F. Mechanisms and Management of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy Related Toxicities. *BioDrugs*. 2019 February; 33(1): 45–60. doi:10.1007/s40259-018-0324-z
13. Kalil AC. Treating COVID-19—Off-Label Drug Use, Compassionate Use, and Randomized Clinical Trials During Pandemics. *JAMA* 2020. doi:10.1001/jama.2020.4742
14. Bersanelli M. Controversies about COVID-19 and anticancer treatment with immune checkpoint inhibitors. *Immunotherapy* 2020; 10.2217/imt-2020-0067
15. <http://www.covid19-druginteractions.org/>