

TyenneTM
(tocilizumabe)

Fresenius Kabi Brasil Ltda.

**SOLUÇÃO INJETÁVEL PARA ADMINISTRAÇÃO
SUBCUTÂNEA
162 mg/0,9 mL**

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Tyenne™ tocilizumabe

Medicamento Biológico Antirreumático Modificador da Doença

TYENNE é um medicamento biossimilar desenvolvido para ser altamente semelhante ao ACTEMRA®. O desenvolvimento do TYENNE demonstrou que ele é comparável ao ACTEMRA® em termos de qualidade, segurança e eficácia.

APRESENTAÇÕES:

Solução injetável

Tyenne (tocilizumabe) 162 mg/0,9 mL:

Seringa:

Caixa com 4 seringas de dose única pronta para uso. Cada seringa de 0,9 mL contém 162 mg de tocilizumabe.

Caneta:

Caixa com 4 canetas de dose única pronta para uso. Cada caneta de 0,9mL contém 162 mg de tocilizumabe.

**VIA SUBCUTÂNEA (SC) SERINGA - USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 2 ANOS
VIA SUBCUTÂNEA (SC) CANETA - USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 12 ANOS**

COMPOSIÇÃO:

Cada 0,9 mL de Tyenne (tocilizumabe) contém 162 mg de tocilizumabe.

Princípio ativo: tocilizumabe.

Excipientes: arginina, histidina, ácido láctico, cloreto de sódio, polissorbato 80 e água para injetáveis.

Obs.: pode ser utilizado hidróxido de sódio e/ou ácido clorídrico durante a fabricação para ajustar o pH.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Artrite reumatoide (AR): apresentação SC (Caneta e Seringa)

Tocilizumabe em associação com metotrexato (MTX) é indicado no tratamento da artrite reumatoide grave, ativa e progressiva em pacientes adultos não tratados previamente com MTX. Neste grupo de pacientes, Tocilizumabe pode ser usado em monoterapia em caso de intolerância a MTX ou quando o uso continuado de MTX é inapropriado.

Tocilizumabe é indicado para o tratamento de artrite reumatoide ativa, moderada a grave em pacientes adultos, quando tratamento anterior adequado com, pelo menos, um medicamento antirreumático modificador da doença (DMARD) não tenha trazido os benefícios esperados:

- Após falha de esquema combinado com DMARDs convencionais, incluindo, necessariamente, o metotrexato, utilizados nas doses e pelo tempo indicados na bula de cada agente específico; ou
- Após falha do agente anti-TNF, utilizado na dose e pelo tempo indicados na bula de cada agente específico.

Neste grupo de pacientes, tocilizumabe pode ser usado isoladamente ou em combinação com metotrexato (MTX) e/ou outros DMARDs.

Arterite de células gigantes (ACG): apresentação SC (Caneta e Seringa)

Tocilizumabe está indicado para o tratamento de arterite de células gigantes em pacientes adultos.

Artrite idiopática juvenil poliarticular (AIJP): apresentação SC Caneta

Tocilizumabe em combinação com metotrexato (MTX) está indicado para o tratamento da artrite idiopática juvenil poliarticular ativa (fator reumatoide positivo ou negativo e oligoartrite estendida) em pacientes com

12 anos de idade ou mais que tiveram uma resposta inadequada ao tratamento prévio com MTX. Tocilizumabe pode ser usado isoladamente em casos de intolerância ao MTX ou quando a continuidade do tratamento com MTX for inapropriada.

Artrite idiopática juvenil poliarticular (AIJP): apresentação SC Seringa

Tocilizumabe em combinação com metotrexato (MTX) está indicado para o tratamento da artrite idiopática juvenil poliarticular ativa (fator reumatoide positivo ou negativo e oligoartrite estendida) em pacientes com 2 anos de idade ou mais que tiveram uma resposta inadequada ao tratamento prévio com MTX. Tocilizumabe pode ser usado isoladamente em casos de intolerância ao MTX ou quando a continuidade do tratamento com MTX for inapropriada.

Artrite idiopática juvenil sistêmica (AIJS): apresentação SC Caneta

Tocilizumabe está indicado para o tratamento da artrite idiopática juvenil sistêmica em pacientes com 12 anos de idade ou mais que responderam inadequadamente à terapia prévia com anti-inflamatórios não esteroides e corticosteroides sistêmicos, podendo ser utilizado isoladamente ou em combinação com MTX.

Artrite idiopática juvenil sistêmica (AIJS): apresentação SC Seringa

Tocilizumabe está indicado para o tratamento da artrite idiopática juvenil sistêmica em pacientes com 2 anos de idade ou mais que responderam inadequadamente à terapia prévia com anti-inflamatórios não esteroides e corticosteroides sistêmicos, podendo ser utilizado isoladamente ou em combinação com MTX.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Resultados de Eficácia do Comparador - Actemra® (tocilizumabe)

Artrite reumatoide

A eficácia de tocilizumabe, administrado por via intravenosa, no alívio dos sinais e sintomas de artrite reumatoide foi avaliada em cinco estudos randomizados, duplos-cegos e multicêntricos. Os estudos I – V incluíram pacientes com idade > 18 anos com artrite reumatoide ativa diagnosticada de acordo com os critérios do *American College of Rheumatology* (ACR) e com, pelo menos, oito articulações dolorosas e seis edemaciadas no período basal.

Tocilizumabe foi administrado por via intravenosa a cada quatro semanas em monoterapia (Estudo I), em combinação com MTX (Estudos II, III, V) ou em combinação com outros medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (Estudo IV).

O Estudo I avaliou 673 pacientes que não haviam recebido MTX nos seis meses anteriores à randomização e cujo tratamento prévio com MTX não havia sido interrompido em decorrência de efeitos tóxicos importantes ou ausência de resposta.¹ A maioria (67%) dos pacientes nunca havia recebido MTX. Tocilizumabe foi administrado, em monoterapia, na dose de 8 mg/kg a cada quatro semanas. O grupo comparativo recebeu MTX semanal (dose titulada de 7,5 mg até um máximo de 20 mg por semana, ao longo de oito semanas). O desfecho primário foi a proporção de pacientes com resposta ACR 20 na semana 24.

O Estudo II, com duração de dois anos, avaliou 1.196 pacientes com resposta clínica inadequada ao MTX. Doses de 4 ou 8 mg/kg de tocilizumabe ou placebo foram administradas de forma duplo-cega a cada quatro semanas, durante 52 semanas, em combinação com dose estável de MTX (10 – 25 mg/semana).² O desfecho primário foi a proporção de pacientes com resposta ACR 20 na semana 24. Na semana 52, os desfechos coprimários foram a prevenção de danos nas articulações e a melhora da função física.¹⁰

O Estudo III avaliou 623 pacientes com resposta clínica inadequada ao MTX. Doses de 4 ou 8 mg/kg de tocilizumabe ou placebo foram administradas a cada quatro semanas, em combinação com dose estável de MTX (10 – 25 mg por semana).³

O Estudo IV avaliou 1.220 pacientes com resposta inadequada à terapia prévia para AR, incluindo um ou mais DMARDs.⁴

Doses de 8 mg/kg de tocilizumabe ou placebo foram administradas a cada quatro semanas, em combinação com dose estável de DMARD.⁴

O Estudo V avaliou 499 pacientes com resposta clínica inadequada ou intolerante a um ou mais medicamentos anti-TNF.⁵

O agente anti-TNF foi interrompido antes da randomização. Doses de 4 ou 8 mg/kg de tocilizumabe ou placebo foram administradas a cada quatro semanas, em combinação com MTX estável (10 – 25 mg/semana). O desfecho primário dos estudos III a V foi a proporção de pacientes com resposta ACR 20 na semana 24.¹⁰

A porcentagem de pacientes com respostas ACR 20, 50 e 70, nos Estudos I a V, é mostrada na Tabela 1. A eficácia de tocilizumabe administrado por via subcutânea foi avaliada em um estudo duplo-cego, controlado, multicêntrico, em pacientes com AR ativa. O estudo SC-I exigiu que os pacientes tivessem mais de 18 anos de idade, artrite reumatoide ativa diagnosticada de acordo com os critérios ACR e, pelo menos, 4 articulações dolorosas e 4 edemaciadas no período basal. Todos os pacientes receberam DMARD(s) não biológicos como terapia de base.

O estudo SC-I avaliou pacientes com artrite reumatoide ativa moderada a grave que tinham apresentado resposta clínica inadequada à terapia em vigor, incluindo uma ou mais DMARD(s). Aproximadamente 20% apresentavam história de resposta inadequada a pelo menos um inibidor de TNF. No SC-I, 1262 pacientes foram randomizados 1:1 para receber tocilizumabe SC 162 mg por semana ou tocilizumabe IV 8 mg/kg a cada quatro semanas em combinação com DMARD(s) não biológicos. O desfecho primário foi a diferença na proporção de pacientes que atingiram uma resposta ACR20 na semana 24. Os resultados do estudo SC-I são mostrados na Tabela 3.¹⁶

Tabela 1 - Respostas ACR nos estudos controlados com MTX / placebo (porcentagem de pacientes)^{1, 2, 3, 4, 5, 10}

	Estudo I Sem MTX prévio		Estudo II Resposta inadequada ao MTX		Estudo III Resposta inadequada ao MTX		Estudo IV Resposta inadequada a DMARDs		Estudo V Resposta inadequada a anti-TNF	
Porcentagem de resposta	TCZ 8 mg/kg N = 286	MTX N = 284	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 398	Placebo + MTX N = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 205	Placebo + MTX N = 204	TCZ 8 mg/kg + DMARD N = 803	Placebo + DMARD N = 413	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 170	Placebo + MTX N = 158
ACR 20										
Semana 24	70%***	52%	56%***	27%	59%***	26%	61%***	24%	50%***	10%
Semana 52			56%***	25%						
ACR 50										
Semana 24	44%**	33%	32%***	10%	44%***	11%	38%***	9%	29%***	4%
Semana 52			36%***	10%						
ACR 70										
Semana 24	28%**	15%	13%***	2%	22%***	2%	21%***	3%	12%**	1%
Semana 52			20%***	4%						
MCR [†] na semana 52			7%	1%						

TCZ = tocilizumabe.

* p < 0,05, tocilizumabe *versus* placebo + MTX / DMARD.

** p < 0,01, tocilizumabe *versus* placebo + MTX / DMARD.

*** p < 0,0001, tocilizumabe *versus* placebo + MTX / DMARD.

MCR[†] = maior resposta clínica, definida como manutenção de resposta ACR 70, para 24 semanas consecutivas ou mais.

Em todos os estudos, os pacientes tratados com 8 mg/kg de tocilizumabe apresentaram porcentagens estatisticamente superiores nas respostas ACR 20, 50 e 70 aos 6 meses, em comparação ao grupo de controle.^{1, 2, 3, 4, 5} O efeito do tratamento foi semelhante nos pacientes, independentemente do *status* do fator reumatoide, da idade, do sexo, da raça, do número de tratamentos prévios ou do *status* da doença dos pacientes.⁶ O início de ação, evidenciado pela resposta ACR, foi rápido (já na semana 2), e a magnitude de resposta continuou a melhorar com a continuidade do tratamento.⁷ Respostas duradouras contínuas foram observadas por mais de três anos nos estudos abertos de extensão em andamento dos Estudos I–V.^{8, 11}

Em pacientes tratados com 8 mg/kg de tocilizumabe, foram observadas melhoras significativas em todos os componentes individuais da resposta ACR (número de articulações dolorosas e edemaciadas, avaliação global pelo paciente e pelo médico, escores do índice de incapacitação física (HAQ), avaliação de dor e PCR, em comparação com pacientes do grupo placebo + MTX / DMARDs em todos os estudos.⁷

Pacientes tratados com 8 mg/kg de tocilizumabe apresentaram maior redução, estatisticamente significativa, no escore de atividade de doença (DAS 28) que pacientes tratados com placebo + DMARD.

Resposta EULAR moderada a boa foi atingida por um número significativamente maior de pacientes tratados com tocilizumabe, em comparação com pacientes tratados com placebo + DMARD (Tabela 2),^{1,2,3,4,5}, e o tempo mediano para atingir resposta EULAR moderada / boa foi de 15 dias.

Tabela 2 - Comparação das respostas DAS e EULAR na semana 24 entre os estudos 1, 2, 3, 4, 5

	Estudo I Sem MTX prévio		Estudo II Resposta inadequada ao MTX		Estudo III Resposta inadequada ao MTX		Estudo IV Resposta inadequada a DMARD		Estudo V Resposta inadequada a anti-TNF	
	TCZ 8 mg/kg N = 286	MTX N = 284	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 398	Placebo + MTX N = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 205	Placebo + MTX N = 204	TCZ 8 mg/kg + DMARD N = 803	Placebo + DMARD N = 413	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 170	Placebo + MTX N = 158
Mudança no DAS 28 [média (média ajustada (EP))]										
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)
Resposta 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%
Resposta EULAR (%)										
Nenhuma	18%	35%	26%	65%	20%	65%	20%	62%	32%	84%
Moderada	42%	48%	34%	29%	41%	32%	40%	33%	31%	15%
Boa [†]	40%	17%	41%** *	6%	38%***	3%	40%***	4%	37%***	2%

TCZ = tocilizumabe.

[†] Valor de p comparado entre todas as categorias EULAR.

* p < 0,05, tocilizumabe *versus* placebo + MTX / DMARD.

** p < 0,01, tocilizumabe *versus* placebo + MTX / DMARD.

*** p < 0,0001, tocilizumabe *versus* placebo + MTX / DMARD.

≠ No estudo II, 47% dos pacientes obtiveram DAS 28 < 2,6 na semana 52, em comparação com 33% dos pacientes na semana 24.¹⁰

Tabela 3 - Resposta clínica na semana 24 no estudo subcutâneo (percentual de pacientes)^{14,16}

	SC-Ia	
	TCZ SC 162 mg por semana + DMARD(s) N = 558	TCZ IV 8 mg/kg + DMARD(s) N = 537
ACR20		
Semana 24	69,4%	73,4%
Diferença ponderada (IC 95%)	-4,0 (-9,2, 1,2)	
ACR50		
Semana 24	47,0%	48,6%
Diferença ponderada (IC 95%)	-1,8 (-7,5, 4,0)	
ACR70		
Semana 24	24,0%	27,9%
Diferença ponderada (IC 95%)	-3,8 (-9,0, 1,3)	
Alteração em DAS28 [média ajustada]		
Semana 24	3,5	3,5
Diferença média ajustada (IC 95%)	0 (-0,2, 0,1)	
DAS28 < 2,6		
Semana 24	38,4%	36,9%

Diferença ponderada (IC 95%)	0,9 (-5,0, 6,8)	
Resposta EULAR (%)		
Nenhuma	3,3%	4,8%
Moderada	41,7%	42,7%
Boa	55,0%	52,4%

TCZ = tocilizumabe.

a = população de acordo com o protocolo.

Resposta clínica maior

Após dois anos de tratamento com tocilizumabe/MTX, 14% dos pacientes alcançaram uma resposta clínica maior (manutenção do ACR 70 por 24 semanas ou mais).¹¹

Resposta radiográfica - Actemra® (tocilimumabe) IV

No estudo II¹⁰, em pacientes com resposta inadequada ao MTX, a inibição do dano estrutural articular foi avaliada radiologicamente e expressa como mudanças no escore de Sharp modificado e seus componentes e nos escores de erosão e de estreitamento do espaço articular. Foi demonstrada inibição do dano articular, com progressão radiográfica significativamente menor nos pacientes tratados com tocilizumabe, em comparação com os controles (Tabela 4).

Na fase aberta do Estudo II¹¹ (LITHE), a inibição da progressão do dano estrutural em pacientes tratados com tocilizumabe/MTX foi mantida no segundo ano de tratamento.

Tabela 4 - Alterações radiográficas médias nas semanas 52 e 104 do estudo II^{10, 11}

	PBO + MTX (+ opção de TCZ a partir da semana 16)	TCZ 8 mg/kg + MTX
Mudanças na semana 52 <i>versus</i> o basal		
N	294	353
Escore total de Sharp-Genant	1,17	0,25
Escore de erosão	0,76	0,15
Escore JSN	0,41	0,10
Mudança na semana 104 <i>versus</i> semana 52		
n	294	353
Escore total de Sharp-Genant	0,79	0,12
Escore de erosão	0,48	0,07
Escore JSN	0,31	0,05

PBO - Placebo

MTX - metotrexato

TCZ - tocilizumabe

JSN - estreitamento do espaço articular (*Joint space narrowing*)

Todos os dados apresentados foram agrupados para leitura e consistem na avaliação das leituras no período basal, semana 24, semana 52, semana 80, semana 104 e na retirada prematura ou quando do recebimento de terapia de resgate até a visita da semana 104.

Após um ano de tratamento com tocilizumabe / MTX, 83% dos pacientes não tiveram progressão dos danos estruturais, definido por uma mudança no escore de TSS de zero ou menos, em comparação com 67% dos pacientes tratados com placebo / MTX. Esse resultado permaneceu consistente após dois anos de tratamento (83%). Noventa e três por cento (93%) dos pacientes não tiveram nenhuma progressão entre as semanas 52 e 104.¹¹

Resposta radiográfica - Actemra® (tocilizumabe) SC

A resposta radiográfica ao tocilizumabe administrado por via subcutânea foi avaliada em um estudo duplo-cego, controlado, multicêntrico em pacientes com AR ativa. Esse estudo (SC-II) avaliou pacientes com artrite reumatoide ativa moderada a grave que tinham apresentado resposta clínica inadequada à sua terapia atual, incluindo uma ou mais DMARD(s), e, aproximadamente, 20% tiveram história de resposta

inadequada a pelo menos um inibidor de TNF. Os pacientes precisavam ter mais de 18 anos de idade, artrite reumatoide ativa diagnosticada de acordo com critérios ACR e apresentar, pelo menos, 8 articulações dolorosas e 6 edemaciadas no período basal. No SC-II, 656 pacientes foram randomizados 2:1 para tocilizumabe SC 162 mg em semanas alternadas ou placebo em combinação com DMARD(s) não biológicos.

No estudo SC-II, a inibição do dano estrutural articular foi avaliada radiograficamente e expressa como uma alteração relativa ao valor basal no escore *Sharp* total médio modificado por *van der Heijde* (mTSS). Na semana 24, foi demonstrada inibição do dano estrutural com progressão radiográfica significativamente menor em pacientes recebendo tocilizumabe SC do que nos que receberam placebo (mTSS de 0,62 *versus* 1,23, $p = 0,0149$ (van Elteren).^{16,17} Esses resultados são compatíveis com os observados em pacientes tratados com tocilizumabe intravenoso.

Qualidade de vida – Actemra® IV

Melhoras clinicamente significativas nos índices de incapacitação física (HAQ-DI, *Health Assessment Questionnaire Disability Index*), fadiga (FACIT-Fadiga, *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue*) e nos domínios de saúde física (PCS, *Physical Component Summary*) e mental (MCS, *Mental Component Summary*) do SF-36 (Formulário Breve 36) foram observadas em pacientes tratados com 8 mg/kg de tocilizumabe (monoterapia ou combinação com DMARDs), em comparação com pacientes tratados com MTX / DMARDs (Tabela 5).

Na semana 24, a proporção de pacientes tratados com 8 mg/kg de tocilizumabe com melhora clinicamente relevante no HAQ-DI (definida como redução no escore total individual maior de 0,25) foi significativamente maior que nos pacientes tratados com placebo + MTX / DMARDs em todos os estudos.⁷ Durante o período aberto do Estudo II, a melhora da função física manteve-se por até dois anos.¹¹

Tabela 5 – Comparação das respostas SF-36, HAQ e FACIT-Fadiga na semana 24^{1, 2, 3, 4, 5}

Estudo I Sem MTX prévio		Estudo II Resposta inadequada ao MTX		Estudo III Resposta inadequada ao MTX		Estudo IV Resposta inadequada a DMARD		Estudo V Resposta inadequada a anti- TNF	
TCZ 8 mg/kg N = 286	MTX N = 284	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 398	Placebo + MTX N = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 205	Placebo + MTX N = 204	TCZ 8 mg/kg + DMARD N = 803	Placebo + DMARD N = 413	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 170	Placebo + MTX N = 158
Alteração no PCS [média (média ajustada (EP))]									
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)
Alteração no MCS [média (média ajustada (EP))]									
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)
Alteração no HAQ-DI [média (média ajustada (EP))]									
-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)
Alteração no FACIT-Fadiga [média (média ajustada (EP))]									
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 = tocilizumabe

* $p < 0,05$, tocilizumabe *versus* placebo + MTX / DMARD.

** $p < 0,01$, tocilizumabe *versus* placebo + MTX / DMARD.

*** $p < 0,0001$, tocilizumabe *versus* placebo + MTX / DMARD.

No estudo II¹⁰, as alterações no PCS, MCS e FACIT-Fadiga na semana 52 foram 10,1***, 5,4 e 8,4**, respectivamente, no grupo TCZ 8 mg/kg + MTX, em comparação com 5,6; 3,8 e 5,5, respectivamente, no grupo de placebo + MTX.

Na semana 52, a alteração média no HAQ-DI foi de -0,58 no grupo TCZ 8 mg/kg + MTX comparado com -0,39 no grupo placebo + MTX. A alteração média do HAQ-DI manteve-se na semana 104 no grupo TCZ 8 mg/kg + MTX (-0,61).¹¹

Qualidade de vida - Actemra® SC

No estudo SC-I, a redução média no HAQ-DI em relação ao valor basal até a semana 24 foi de 0,6 para tocilizumabe SC 162 mg por semana e tocilizumabe IV 8 mg/kg a cada 4 semanas. A proporção de pacientes que atingiram uma melhora clinicamente relevante no HAQ-DI na semana 24 (alteração relativa ao valor basal > 0,3 unidades) foi comparável no grupo tocilizumabe SC semanalmente (65,2%) em relação ao grupo tocilizumabe IV 8 mg/kg (67,4%), com diferença ponderada nas proporções de -2,3% (IC 95% -8,1, 3,4). O SF-36 foi dividido em componentes mentais e físicos. Os escores do componente mental foram semelhantes entre os grupos, com uma alteração média em relação ao valor basal na semana 24 de 6,22 para o grupo SC e 6,54 para o grupo IV. Os escores do componente físico foram também semelhantes entre os grupos, com alteração média relativa ao valor basal na semana 24 de 9,49 para o grupo SC e 9,65 para o grupo IV.^{14,16}

Avaliações laboratoriais

O tratamento com 8 mg/kg de tocilizumabe associado a DMARD / MTX ou em monoterapia resultou em melhora estatisticamente significativa nos níveis de hemoglobina, em comparação com placebo + MTX / DMARD ($p < 0,0001$) na semana 24. A melhora máxima foi observada em pacientes com anemia crônica associada à AR; os níveis médios de hemoglobina aumentaram na semana 2 e permaneceram dentro do intervalo de normalidade até a semana 24.

Observou-se redução acentuada e rápida nos níveis médios dos reagentes de fase aguda PCR, VHS e amiloide A sérico após administração de tocilizumabe.⁷ O tratamento com tocilizumabe associou-se à redução do número de plaquetas, que permaneceu dentro do intervalo de normalidade, coerente com o efeito nos reagentes de fase aguda.⁹

O tratamento continuado resulta no mínimo em eficácia sustentada e, em alguns pacientes, pode promover benefícios adicionais.

Artrite reumatoide inicial, não tratada inicialmente com MTX

O estudo VI, um estudo de 2 anos com análise primária planejada na semana 52, avaliou 1.162 pacientes adultos com artrite reumatoide inicial ativa (duração média da doença ≤ 6 meses), moderada a grave, virgens de tratamento com MTX.

Esse estudo avaliou a eficácia de 4 ou 8 mg/kg de tocilizumabe IV administrado a cada 4 semanas em combinação com terapia de MTX, a eficácia da monoterapia com 8 mg/kg de tocilizumabe IV e a eficácia da monoterapia com MTX em reduzir os sinais, sintomas e a taxa de progressão do dano articular por 104 semanas. O desfecho primário foi a proporção de pacientes que atingiu a remissão DAS28 (DAS28 < 2,6) na semana 24. Uma proporção significativamente maior de pacientes nos grupos de tocilizumabe 8 mg/kg + MTX e de monoterapia com tocilizumabe atingiu o desfecho primário, em comparação com o MTX isolado. O grupo de tocilizumabe 8 mg/kg + MTX também apresentou resultados estatisticamente significantes em relação aos desfechos secundários. Respostas numericamente maiores, comparadas com MTX isolado, foram observadas no grupo em monoterapia de tocilizumabe 8 mg/kg em todos os desfechos secundários, incluindo os desfechos radiográficos. Neste estudo, as remissões ACR/EULAR (*Boolean and Index*) também foram analisadas como desfechos exploratórios pré-especificados, com respostas maiores observadas nos grupos de tocilizumabe. Os resultados do estudo VI são apresentados na Tabela 6.¹⁹

Tabela 6 – Resultados de eficácia do estudo VI (WA19926) em pacientes com artrite reumatoide inicial, não tratada inicialmente com MTX

			TCZ 8 mg/kg + MTX N=290	TCZ 8 mg/kg + placebo N=292	Placebo + MTX N=287
Desfecho primário					
Remissão DAS28					
	Semana 24	n (%)	130 (44,8)***	113 (38,7)***	43 (15,0)
Desfechos-chave secundários					

Remissão DAS28				
Semana 52	n (%)	142 (49,0)***	115 (39,4)	56 (19,5)
ACR				
Semana 24	ACR20, n (%)	216 (74,5)*	205 (70,2)	187 (65,2)
ACR50, n (%)		165 (56,9)**	139 (47,6)	124 (43,2)
ACR70, n (%)		112 (38,6)**	88 (30,1)	73 (25,4)
Semana 52	ACR20, n (%)	195 (67,2)*	184 (63,0)	164 (57,1)
ACR50, n (%)		162 (55,9)**	144 (49,3)	117 (40,8)
ACR70, n (%)		125 (43,1)**	105 (36,0)	83 (28,9)
HAQ-DI (alteração média ajustada a partir da linha de base)				
Semana 52		-0,81*	-0,67	-0,64
Desfecho radiográfico (alteração média a partir da linha de base)				
Semana 52	mTSS	0,08***	0,26	1,14
Escore de erosão		0,05**	0,15	0,63
	Escore JSN	0,03	0,11	0,51
	Não-progressão radiográfica n (%)	226 (83)‡	226 (82)‡	194 (73)
(alteração a partir da linha de base em mTSS de ≤0)				
Desfechos exploratórios				
Semana 24: ACR/EULAR Remissão Boolean, n (%)		47 (18,4)‡	38 (14,2)	25 (10,0)
ACR/EULAR Remissão Index, n (%)		73 (28,5)‡	60 (22,6)	41 (16,4)
Semana 52: ACR/EULAR Remissão Boolean, n (%)		59 (25,7)‡	43 (18,7)	34 (15,5)
ACR/EULAR Remissão Index, n (%)		83 (36,1)‡	69 (30,0)	49 (22,4)

Todas as comparações de eficácia *versus* Placebo + MTX. ***p ≤ 0,0001; **p < 0,001; *p < 0,05

‡valor-p < 0,05 *versus* Placebo + MTX, mas o desfecho foi exploratório (não incluído na hierarquia de teste estatístico e, portanto, não foi controlado para multiplicidade).

Monoterapia: tocilizumabe versus adalimumabe

O estudo WA19924 avaliou 326 pacientes com AR, intolerantes ao MTX ou para os quais a continuação do tratamento com MTX foi considerada inadequada. Os pacientes no braço tocilizumabe receberam uma infusão intravenosa (IV) de tocilizumabe (8 mg / kg) a cada quatro semanas e uma injeção subcutânea de placebo (SC) a cada duas semanas. Os pacientes no braço adalimumabe receberam uma injeção de adalimumabe SC (40 mg) a cada duas semanas, além de uma infusão de placebo IV a cada quatro semanas.¹⁸ Um efeito estatisticamente superior no tratamento foi observado a favor de tocilizumabe em relação à adalimumabe no controle da atividade da doença do basal até a semana 24 para o desfecho primário de alteração do DAS 28 e para todos os desfechos secundários (Tabela 7).¹⁸

Tabela 7 – Resultados de eficácia para o Estudo WA 19924

	ADA + placebo (IV) N = 162	TCZ + placebo (SC) N = 163	Valor-p ^(a)
Desfecho primário - Variação média do basal na semana 24			
DAS 28 (média ajustada)	-1,8	-3,3	
Diferença na média ajustada (95% CI)		-1,5 (-1,8, -1,1)	< 0,0001
Desfechos secundários - Porcentagem de respondedores na semana 24^(b)			
DAS 28 < 2,6, n (%)	18 (10,5)	65 (39,9)	< 0,0001
DAS 28 ≤ 3,2, n (%)	32 (19,8)	84 (51,5)	< 0,0001
ACR 20 resposta, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
ACR 50 resposta, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
ACR 70 resposta, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

^a Valor de p é ajustado para duração e região da AR para todos os desfechos e adicionalmente para o valor basal de todos os desfechos contínuos.

^b Imputação de não respondedores utilizada para dados faltantes. Multiplicidade controlada que utiliza Procedimento *Bonferroni-Holm*.

Artrite idiopática juvenil poliarticular

A eficácia de tocilizumabe foi avaliada em um estudo de três partes, que incluiu um estudo de extensão

aberto, em crianças de 2 a 17 anos de idade com artrite idiopática juvenil poliarticular (AIJP) ativa que tinham uma resposta inadequada ou eram intolerantes ao metotrexato. A Parte I consistiu de um período de 16 semanas de tratamento com tocilizumabe (n = 188) seguido pela Parte II do estudo, um intervalo de segurança de 24 semanas, randomizado, duplo-cego, placebo controlado (ITT, n = 163), que foi seguida pela Parte III, de 64 semanas, correspondente ao período aberto de estudo. Os pacientes elegíveis com ≥ 30 kg (n = 119) receberam tocilizumabe 8 mg / kg a cada 4 semanas, totalizando 4 doses. Os pacientes abaixo de 30 kg foram randomizados 1:1 para receberem tocilizumabe 8 mg / kg (n = 34) ou 10 mg / kg (n = 35) IV a cada 4 semanas, totalizando 4 doses. Os pacientes que completaram a Parte I do estudo e alcançaram, pelo menos, uma resposta ACR-Pedi 30 na semana 16, em comparação com o valor basal, entraram no intervalo de segurança duplo- cego do estudo (Parte II). Nessa parte do estudo, os pacientes foram randomizados para tocilizumabe (mesma dose recebida na Parte I) ou placebo em uma proporção de 1:1, estratificados por utilização concorrente de metotrexato e utilização de corticosteroides simultâneos. Cada paciente continuou na Parte II do estudo até a semana 40 ou até que o paciente preenchesse um critério de agudização pelo ACR-Pedi 30 (em relação à semana 16) e qualificado para saída.

O desfecho primário foi a proporção de pacientes com resposta ACR-Pedi 30 na semana 40 relativo à semana 16. Quarenta e oito por cento (48,1%, 39/81) dos pacientes tratados com placebo, em comparação à 25,6% (21/82) dos pacientes tratados com TCZ, apresentaram um flare. Essas proporções foram estatística e significativamente diferentes (p = 0,0024).

Na conclusão da Parte I, as respostas ACR-Pedi 30/50/70/90 foram de 89,4%, 83,0%, 62,2% e 26,1%, respectivamente. Durante a fase de retirada (Parte II), a porcentagem de pacientes que alcançaram respostas ACR-Pedi 30, 50 e 70 na semana 40, em relação ao basal, é mostrada na tabela abaixo.¹⁵

Tabela 8 – Taxas de resposta de ACR-Pedi na semana 40 relativo ao período basal (percentual de pacientes)

Taxa de resposta	TCZ N = 82	Placebo N = 81
ACR-Pedi 30	74,4%†	54,3%†
ACR-Pedi 50	73,2%†	51,9%†
ACR-Pedi 70	64,6%†	42,0%†

†p < 0,01, tocilizumabe *versus* placebo

Um estudo (WA28117) de segurança de 52 semanas, aberto, multicêntrico, PK-PD (farmacocinética-farmacodinâmica), foi realizado em pacientes pediátricos com AIJP, com idades entre 1 e 17 anos, para determinar a dose subcutânea apropriada de tocilizumabe (TCZ) que alcançou perfis de segurança e PK/PD comparáveis ao regime IV.

Os pacientes elegíveis receberam tocilizumabe administrado de acordo com o peso corporal (BW), em pacientes com peso ≥ 30 kg (n = 25) administrados com 162 mg de tocilizumabe a cada 2 semanas (Q2W) e pacientes com peso inferior a 30 kg (n = 27) com 162 mg de TCZ a cada 3 semanas (Q3W) durante 52 semanas. Destes 52 pacientes, 37 (71%) eram virgens de tratamento com tocilizumabe e 15 (29%) receberam TCZ IV e mudaram para TCZ SC no período basal.

Os regimes tocilizumabe SC de 162 mg Q3W para pacientes com peso inferior a 30 kg e de 162 mg Q2W para pacientes pesando ≥ 30 kg, respectivamente, forneceram exposição de PK e respostas de PD para suportar a eficácia e os resultados de segurança, semelhantes aos obtidos com os regimes TCZ IV aprovados para AIJP.

Os resultados de eficácia exploratória mostraram que tocilizumabe SC melhorou a mediana da avaliação da atividade de doença da artrite juvenil (JADAS)-71 para pacientes virgens de tratamento com TCZ e manteve a mediana de JADAS- 71 para pacientes que passaram do tratamento IV para TCZ SC durante todo o curso do estudo para pacientes em ambos os grupos de peso corporal (abaixo de 30 kg e ≥ 30 kg).²¹

A exposição de tocilizumabe foi comparável entre a dose de 10 mg/kg (em pacientes pesando < 30 kg) e a dose de 8 mg/kg (em pacientes pesando ≥ 30 kg). A exposição de tocilizumabe para a dose de 8 mg/kg (em pacientes pesando < 30 kg) foi geralmente menor. Entre os pacientes que pesavam < 30 kg no basal, os que receberam a dose de 10 mg/kg tiveram tendência de respostas de eficácia melhor que aqueles que receberam a dose de 8 mg/kg. Em pacientes pesando < 30 kg no basal, os que receberam a dose de 10 mg/kg não tiveram taxa maior de reações adversas, quando comparados aos pacientes que receberam a dose de 8 mg/kg. As taxas gerais de reações adversas foram comparáveis entre a dose de 10 mg/kg (em pacientes pesando < 30 kg) e a dose de 8 mg/kg (em pacientes pesando ≥ 30 kg).

Arterite de Células Gigantes (ACG) - Actemra® (tocilizumabe) SC

O WA28119 foi um estudo de superioridade Fase III, randomizado, multicêntrico, duplo-cego, controlado com placebo, conduzido para avaliar a eficácia e a segurança de tocilizumabe em pacientes portadores de ACG.

Duzentos e cinquenta e um (251) pacientes com ACG de aparecimento recente ou recidiva foram incluídos e designados para um de quatro braços de tratamento. O estudo foi constituído de um período cego de 52 semanas (Parte 1), seguido por uma extensão aberta de 104 semanas (Parte 2). O objetivo da Parte 2 é descrever a segurança em longo prazo e a manutenção da eficácia depois de 52 semanas de terapia com tocilizumabe, explorar a taxa de recidivas e a necessidade de terapia com tocilizumabe depois de 52 semanas, além de se buscar informações do potencial efeito de tocilizumabe sobre a redução de esteroides em longo prazo.

Dois doses subcutâneas (SC) de tocilizumabe (162 mg semanalmente e 162 mg em semanas alternadas) foram comparadas a dois grupos controle diferentes com placebo em randomização 2:1:1:1.

Todos os pacientes receberam terapia de base com glicocorticoides (prednisona). Cada um dos grupos tratados com tocilizumabe e um dos grupos tratados com placebo seguiram um esquema de redução gradual predeterminado de prednisona durante 26 semanas, enquanto que um segundo grupo tratado com placebo seguiu um esquema de redução gradual predeterminado de prednisona em 52 semanas, desenhado para estar mais de acordo com a prática clínica.

O desfecho primário de eficácia, avaliado pela proporção de pacientes que atingiram uma remissão sustentada sem esteroides na semana 52 com tocilizumabe mais 26 semanas de redução gradual de dose de prednisona em comparação com placebo mais 26 semanas de redução gradual de prednisona, foi atingido (Tabela 9).

O desfecho secundário de eficácia mais importante, também baseado na proporção de pacientes que atingiram uma remissão sustentada na semana 52, comparando tocilizumabe mais 26 semanas de redução gradual de prednisona com o placebo mais prolongado mais 52 semanas de redução gradual de prednisona, também foi atingido (Tabela 9).

Foi observado um efeito significativo superior estatisticamente a favor de tocilizumabe em relação ao placebo para atingir remissão sustentada sem esteroides na semana 52 com tocilizumabe mais 26 semanas de redução gradual de prednisona em comparação com placebo mais 26 semanas de redução gradual de prednisona e com placebo mais 52 semanas de redução gradual de prednisona.

A porcentagem de pacientes que atingiram remissão sustentada na semana 52 é mostrada na Tabela 9.

Desfechos Secundários

A avaliação do tempo até a primeira crise de ACG mostrou um risco significativamente menor de crise para o grupo com tocilizumabe SC semanal em comparação com o grupo placebo mais 26 semanas de prednisona e placebo mais 52 semanas de redução gradual de prednisona e para o grupo com tocilizumabe SC em semanas alternadas em comparação com o grupo de placebo mais 26 semanas de redução gradual de prednisona (comparados em um nível significativo de 0,01). A dose de tocilizumabe SC semanal também apresentou uma redução clinicamente significativa do risco para crise em comparação com placebo mais 26 semanas de prednisona e em pacientes que foram incluídos no estudo com ACG recidivante bem como naqueles com doença de início recente (vide Tabela 9).

Dose cumulativa de glicocorticoide

A dose cumulativa de prednisona na semana 52 foi significativamente menor nos dois grupos de tocilizumabe em comparação com os dois grupos placebo (Tabela 9). Em uma análise separada dos pacientes que receberam prednisona de resgate para tratar uma crise de ACG durante as primeiras 52 semanas, a dose cumulativa de prednisona variou muito. As doses medianas para pacientes de resgate nos grupos com tocilizumabe semanal e em semanas alternadas foram de 3129,75 mg e 3847 mg, respectivamente – ambas consideravelmente menores do que nos grupos placebo mais 26 semanas e placebo mais 52 semanas de prednisona em dose decrescente, que foram de 4023,5 mg e 5389,5 mg, respectivamente.²⁰

Tabela 9 - Resultados de eficácia do estudo WA28119²⁰

	PBO + 26 semanas de prednisona em dose decrecente N=50	PBO + 52 semanas de prednisona em dose decrecente N=51	TCZ 162mg SC QW + 26 semanas de prednisona em dose decrecente N=100	TCZ 162 mg SC Q2W + 26 semanas de prednisona em dose decrecente N=49
Desfecho primário				
Remissão Sustentada (grupos TCZ <i>versus</i> PBO + 26)				
Respondedores na semana 52, n (%)	7 (14,0%)	9 (17,6%)	56 (56,0%)	26 (53,1%)
Diferença não ajustada em proporções (IC 99,5%)	N/A	N/A	42,0%* (18,00, 66,00)	39,06%* (12,46, 65,66)
Análise de sensibilidade: excluindo o requisito de PCR normalizado (<1 mg / dL) da definição de remissão sustentada				
Respondedores	10 (20,0%)	-	59 (59,0%)	27 (55,1%)
Diferença nas taxas de resposta (IC 99,5%)	-	-	39,00 (14,77; 63,23)	35,10 (7,80; 62,40)
Valor de p ^a	-	-	< 0,0001	0,0004
Análise de sensibilidade: independentemente da adesão ao regime de redução gradual prednisona				
Respondedores	7 (14,0%)	-	59 (59,0%)	26 (53,1%)
Diferença nas taxas de resposta (IC 99,5%)	-	-	45,00 (20,87; 69,13)	39,06 (12,46; 65,66)
Valor de p ^a	-	-	< 0,0001	< 0,0001
Análise de sensibilidade: Pacientes que completaram o estudo				
Respondedores	4 (14,8%)	-	29 (64,4%)	15 (62,5%)
Diferença nas taxas de resposta (IC 99,5%)	-	-	49,63 (15,58; 83,68)	47,69 (9,61; 85,76)
Valor de p ^a	-	-	< 0,0001	0,0005
Desfecho secundário importante				
Remissão sustentada (Grupos TCZ <i>versus</i> PBO+52)				
Respondedores na semana 52, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56,0%)	26 (53,1%)
Diferença não ajustada em proporções (IC 99,5%)	N/A	N/A	38,35%* (17,89 ; 58,81)	35,41%** (10,41 ; 60,41)
Análise de sensibilidade: excluindo o requisito de PCR normalizado (<1 mg / dL) da definição de remissão sustentada				

Respondedores	-	17 (33,3%)	59 (59,0%)	27 (55,1%)
Diferença nas taxas de resposta (IC 99,5%)	-		25,67 (2,56; 48,77)	21,77 (-5,46; 48,99)
Valor de p ^a	-		0,0030	0,0292
Análise de sensibilidade: independentemente da adesão ao regime de redução gradual prednisona				
Respondedores	-	9 (17,6%)	59 (59,0%)	26 (53,1%)
Diferença nas taxas de resposta (IC 99,5%)	-	-	41,35 (20,98; 61,73)	35,41 (10,41; 60,41)
Valor de p ^a	-	-	< 0,0001	0,0002
Análise de sensibilidade: Pacientes que completaram o estudo				
Respondedores	-	6 (26,1%)	29 (64,4%)	15 (62,5%)
Diferença nas taxas de resposta (IC 99,5%)	-	-	38,36 (5,77; 70,94)	36,41 (-1,40; 74,23)
Valor de p ^a	-	-	0,0035	0,0127
Outros desfechos secundários				
Tempo até a primeira crise de ACG ¹ (Grupos TCZ <i>versus</i> PBO+26) HR (IC 99%)	N/A	N/A	0,23* (0,11; 0,46)	0,28** (0,12; 0,66)
Tempo até a primeira crise de ACG ¹ (Grupos TCZ <i>versus</i> PBO+52) HR (IC 99%)	N/A	N/A	0,39** (0,18; 0,82)	0,48 (0,20; 1,16)
Tempo até a primeira Crise de ACG ¹ (Pacientes recidivantes; Grupos TCZ <i>versus</i> PBO +26) HR (IC 99%)	N/A	N/A	0,23*** (0,09; 0,61)	0,42 (0,14; 1,28)
Tempo até a primeira Crise de ACG ¹ (Pacientes recidivantes; Grupos TCZ <i>versus</i> PBO + 52) HR (IC 99%)	N/A	N/A	0,36 (0,13; 1,00)	0,67 (0,21; 2,10)
Tempo até a primeira Crise de ACG ¹ (Pacientes de início recente; Grupos TCZ <i>versus</i> PBO +26) HR (IC 99%)	N/A	N/A	0,25*** (0,09; 0,70)	0,20*** (0,05; 0,76)
Tempo até a primeira Crise de ACG ¹ (Pacientes de início recente; Grupos TCZ <i>versus</i> PBO + 52) HR (IC 99%)	N/A	N/A	0,44 (0,14; 1,32)	0,35 (0,09; 1,42)
Dose cumulativa de glicocorticoide (mg)				
Mediana na Semana (Grupos TCZ <i>versus</i> PBO+26 ²)	3296,00	N/A	1862,00*	1862,00**
Mediana na Semana 52 (Grupos TCZ <i>versus</i> PBO +52 ²)	N/A	3817,50	1862,00*	1862,00*
Endpoints Exploratórios				
Taxa anualizada de recaída. Semana 52 [§] Média (DP)	1,74 (2,18)	1,30 (1,84)	0,41 (0,78)	0,67 (1,10)

* p<0,0001

** p<0,005 (limiar significativo para testes primário e secundário importante de superioridade)

***Valor de p descritivo <0,005

¹ análise do tempo (em dias) entre remissão clínica e a primeira crise da doença

² valores de p determinados usando análise de *Van Eteren* para dados não paramétricos

^a Valor de p calculado usando método *Cochran-Mantel-Haenszel*

§ análises estatísticas

não foram realizadas

N/A= não se aplica

HR = razão de risco; IC =

intervalo de confiança TCZ:

tocilizumabe

PBO: placebo

QW: administração semanal

Q2W: administração em semanas alternadas

Resultados de Qualidade de Vida²⁰

No estudo WA28119, os resultados de SF-36 foram separados em escores físico e mental resumidos (PCS e MCS, respectivamente). A alteração média de PCS entre o valor basal e a semana 52 foi maior (demonstrando mais melhora) nos grupos com administração de tocilizumabe semanal e em semanas alternadas [4,10 e 2,76, respectivamente] do que nos dois grupos placebo (PBO) [PBO mais 26 semanas: -0,28, PBO mais 52 semanas: -1,49], embora apenas a comparação entre tocilizumabe semanal mais 26 semanas de redução gradual de prednisona e grupo placebo mais 52 semanas de redução gradual de prednisona (5,59, IC 99%: 0,86, 10,32) tenham apresentado uma diferença estatisticamente significativa ($p = 0,0024$). Para MCS, a alteração média entre o valor basal e o da semana 52 para os grupos com tocilizumabe semanal e em semanas alternadas [7,28 e 6,12, respectivamente] foi maior do que no grupo placebo mais 52 semanas de redução gradual de prednisona [2,84] (embora as diferenças não tenham sido estatisticamente significantes [$p = 0,0252$ para semanal, $p = 0,1468$ para semanas alternadas]) e semelhante à do grupo com placebo mais 26 semanas de redução gradual de prednisona [6,67].

A avaliação geral do paciente sobre atividade da doença foi analisada em um escala analógica visual (VAS) de 0 a 100mm. A alteração média na VAS geral do paciente entre o valor basal e a semana 52 foi menor (apresentando maior melhora) nos grupos com administração de tocilizumabe semanal e em semanas alternadas [-19,0 e -25,3, respectivamente] do que nos dois grupos com placebo [PBO mais 26 semanas: -3,4; PBO mais 52 semanas, -7,2], embora apenas o grupo com tocilizumabe em semanas alternadas mais 26 semanas de redução gradual de prednisona apresentasse uma diferença estatisticamente significativa em comparação com placebo [PBO mais 26 semanas de redução gradual de prednisona, $p = 0,0059$ e PBO mais 52 semanas de redução gradual de prednisona $p = 0,0081$].

As alterações dos escores FACIT – Fadiga entre o valor basal e a semana 52 foram calculadas para todos os grupos. As alterações médias [DP] dos escores foram as seguintes: tocilizumabe semanal mais 26 semanas 5,61 [10,115], tocilizumabe em semanas alternadas mais 26 semanas 1,81 [8,836], PBO mais 26 semanas 0,26 [10,702] e PBO mais 52 semanas -1,63 [6,753].

As alterações dos escores EQ5D entre o valor basal e a semana 52 foram tocilizumabe semanal mais 26 semanas 0,10 [0,198], tocilizumabe em semanas alternadas mais 26 semanas 0,05 [0,215], PBO mais 26 semanas 0,07 [0,293] e PBO mais 52 semanas -0,02 [0,159].

Escores mais elevados sinalizam melhora em FACIT-Fadiga e EQ5D.

Artrite idiopática juvenil sistêmica – Actemra® IV

A eficácia de tocilizumabe intravenoso no tratamento de AIJS ativa foi avaliada em um estudo de 12 semanas, randomizado, duplo-cego, placebo controlado, de grupo paralelo e dois braços.¹² Pacientes (tratados com ou sem MTX) foram randomizados (TCZ: placebo = 2:1) para um de dois grupos de tratamento: 75 pacientes receberam infusões de tocilizumabe a cada duas semanas, tanto de 8 mg/kg para pacientes ≥ 30 kg ou 12 mg/kg para pacientes abaixo de 30 kg, e 37 pacientes receberam infusões de placebo a cada duas semanas. Redução de corticosteroides pode ocorrer a partir de seis semanas para pacientes que atingiram uma resposta ACR-AIJ 70. Após 12 semanas ou no momento do resgate, por causa do agravamento da doença, os pacientes foram tratados, na fase de extensão aberta, na dosagem adequada ao peso. O desfecho primário foi a proporção de pacientes com, pelo menos, 30% de melhora nos critérios da medida ACR para AIJ (ACR-AIJ 30) na semana 12 e ausência de febre (sem registro de temperatura $\geq 37,5$ °C nos sete dias precedentes). Oitenta e cinco por cento (64/75) dos pacientes tratados com TCZ e 24,3% (9/37) dos pacientes tratados com placebo alcançaram esse desfecho. Essas proporções são altas e

significativamente diferentes ($p < 0,0001$).

A porcentagem de pacientes que alcançaram respostas ACR-AIJ 30, 50, 70 e 90 é mostrada na tabela a seguir. Respostas são mantidas na extensão aberta.¹³

Tabela 10 – Taxas de resposta de ACR-AIJ na semana 12 (porcentagem de pacientes)

Taxa de resposta	TCZ N = 75	Placebo N = 37
ACR – AIJ 30	90,7%*	24,3%
ACR – AIJ 50	85,3%*	10,8%
ACR – AIJ 70	70,7%*	8,1%
ACR – AIJ 90	37,3%*	5,4%

$p < 0,0001$, tocilizumabe *versus* placebo

Características sistêmicas

Naqueles pacientes tratados com tocilizumabe, 85% que tinham febre devida à AIJS na linha de base não apresentaram febre (sem registro de temperatura $\geq 37,5$ °C nos 14 dias precedentes) na semana 12 versus somente 21% dos pacientes placebo ($p < 0,0001$) e 64% de pacientes tratados com tocilizumabe com rash característico da AIJS na linha de base não apresentaram rash na semana 12 versus 11% dos pacientes placebo ($p = 0,0008$).

Houve redução estatisticamente significativa da dor em pacientes tratados com tocilizumabe na semana 12, em comparação com pacientes do grupo que utilizava placebo. A mudança média ajustada na escala visual analógica (EVA) de dor após a semana 12 do tratamento com tocilizumabe foi uma redução de 41 pontos em uma escala de 0 – 100, comparada à redução de 1 para pacientes do grupo que utilizava placebo ($p < 0,0001$). As respostas para características sistêmicas estão mantidas na extensão aberta.

Redução de corticosteroide

Dos 31 pacientes do grupo placebo e 70 do grupo tocilizumabe que receberam corticosteroides orais na linha de base, oito pacientes do grupo placebo e 48 do grupo tocilizumabe atingiram resposta ACR – AIJ 70 na semana 6 ou 8, permitindo redução da dose de corticosteroide. Dezesete (24%) dos pacientes que receberam tocilizumabe versus 1 (3%) dos pacientes do grupo placebo foram capazes de reduzir a dose de corticosteroide em, pelo menos, 20%, sem apresentar agudização da doença ou ocorrência de sintomas sistêmicos na semana 12 ($p = 0,028$). Reduções nos corticosteroides continuaram, com 44 dos pacientes livres de corticosteroides orais, na semana 44, mantendo as respostas ACR.¹³

Qualidade de vida

Na semana 12, a proporção de pacientes tratados com tocilizumabe que mostraram melhora clínica minimamente significativa no CHAQ-DI (definido como diminuição da pontuação total $\geq 0,13$) foi significativamente maior que em pacientes que receberam placebo, 77% versus 19% ($p < 0,0001$). As respostas foram mantidas na extensão aberta.¹³

Parâmetros laboratoriais

Cinquenta dos 75 (67%) dos pacientes tratados com tocilizumabe apresentaram hemoglobina abaixo do LLN na linha de base. Quarenta (80%) desses pacientes com hemoglobina reduzida tiveram aumento em suas hemoglobinas para intervalos normais na semana 12, em comparação com somente 2 de 29 (7%) dos pacientes placebo com hemoglobina abaixo do LLN na linha de base ($p < 0,0001$). Quarenta e quatro (88%) dos pacientes tratados com tocilizumabe que tinham níveis reduzidos de hemoglobina na linha de base apresentaram aumento nos níveis de hemoglobina ≥ 10 g/L na semana 6 versus 1 (3%) paciente do grupo que utilizava placebo ($p < 0,0001$).

A proporção de pacientes tratados com tocilizumabe que apresentavam trombocitose na linha de base e que tiveram uma contagem de plaquetas normal na semana 12 foi significativamente maior em relação aos pacientes do grupo que utilizava placebo, 90% versus 4%, ($p < 0,0001$).

Observou-se redução acentuada e rápida nos níveis médios dos reagentes de fase aguda PCR, VHS e amiloide A sérico após administração de tocilizumabe.¹²

Artrite idiopática juvenil sistêmica –Actemra® SC²²

Um estudo de 52 semanas, aberto e multicêntrico para avaliar a farmacocinética / farmacodinâmica e a segurança, (WA28118), foi conduzido em pacientes pediátricos com AIJS, com idade dentre 1 e 17 anos,

para determinar a dose subcutânea apropriada de tocilizumabe. O estudo alcançou perfis de farmacocinética/ farmacodinâmica e de segurança comparáveis ao regime de tocilizumabe IV.

Os pacientes elegíveis receberam doses de tocilizumabe de acordo com o peso corporal, sendo que pacientes com peso corporal ≥ 30 kg (n = 26) receberam dose de 162mg de tocilizumabe a cada semana (QW) e pacientes com peso corporal abaixo de 30 kg (n = 25) receberam dose de 162 mg de tocilizumabe a cada 10 dias (n= 8) ou a cada duas semanas (Q2W) (n = 17) por 52 semanas. Dos 51 pacientes, 26 (51%) eram virgens de tratamento com MTX e 25 (49%) já haviam recebido tocilizumabe IV e trocaram pelo tocilizumabe SC no período basal.

Resultados exploratórios de eficácia mostraram que o tocilizumabe SC melhorou todos os parâmetros exploratórios de eficácia, incluindo o Índice de Atividade da Doença – Artrite Juvenil (JADAS) – 71, para pacientes virgens de tratamento com tocilizumabe; e houve a manutenção de todos os parâmetros exploratórios de eficácia para os pacientes que trocaram o tratamento com tocilizumabe IV para o SC, durante todo curso do estudo para pacientes de ambos os grupos de peso corporal (abaixo de 30 kg e ≥ 30 kg).

COVID-19 – Actemra® IV^{23, 24, 25, 26, 27, 28}

RECOVERY (Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy - Avaliação randomizada da terapia para COVID- 19) Estudo de grupo colaborativo em adultos hospitalizados diagnosticados com COVID-19

RECOVERY foi um grande estudo randomizado, controlado, aberto e de plataforma multicêntrica conduzido no Reino Unido para avaliar a eficácia e segurança de potenciais tratamentos em pacientes adultos hospitalizados com COVID-19 grave. Todos os pacientes elegíveis receberam tratamentos usuais e foram submetidos a uma randomização inicial (principal). Os pacientes elegíveis para o estudo tinham suspeita clínica ou confirmação laboratorial de infecção por SARS-CoV-2 e nenhuma contraindicação médica para qualquer um dos tratamentos. Pacientes com evidência clínica de COVID-19 progressiva (definida pela saturação de oxigênio $<92\%$ em ar ambiente ou recebendo terapia de oxigênio e PCR [proteína C reativa] ≥ 75 mg/L) foram qualificados para uma segunda randomização para receber tocilizumabe intravenoso ou tratamento usual isolado.

As análises de eficácia foram realizadas na população com intenção de tratar (ITT) compreendendo 4.116 pacientes que foram randomizados com 2.022 pacientes no braço tocilizumabe + tratamento usual e 2.094 pacientes no braço somente com tratamento usual. As características demográficas basais e de doença da população ITT foram bem equilibradas entre os braços de tratamento. A idade média dos participantes foi de 63,6 anos (desvio padrão [DP] 13,6 anos). A maioria dos pacientes era do sexo masculino (67%) e braços (76%). A mediana do nível de PCR foi de 143 mg/L (intervalo: 75-982). Na linha de base, 0,2% (N=9) dos pacientes não estavam recebendo suplementação de oxigênio, 45% dos pacientes necessitaram de oxigênio de baixo fluxo, 41% dos pacientes necessitaram de ventilação não invasiva ou oxigênio de alto fluxo e 14% dos pacientes necessitaram de ventilação mecânica invasiva; 82% dos pacientes estavam recebendo corticosteroides sistêmicos. As comorbidades mais comuns foram diabetes (28,4%), doença cardíaca (22,6%) e doença pulmonar crônica (23,3%).

O desfecho primário foi o tempo até a morte até o Dia 28. A razão de risco (HR) comparando o braço de tocilizumabe + tratamento usual ao braço de tratamento usual isolado foi de 0,85 (IC 95%: 0,76 a 0,94), um resultado estatisticamente significativo ($p=0,0028$). As probabilidades de morte no dia 28 foram estimadas em 30,7% e 34,9% nos braços de tocilizumabe e de tratamento usual, respectivamente. A diferença de risco foi estimada em -4,1% (IC 95%: -7,0% a - 1,3%), consistente com a análise primária. A razão de risco (HR) entre o subgrupo pré-especificado de pacientes recebendo corticosteroides sistêmicos na linha de base foi de 0,79 (IC 95%: 0,70 a 0,89), e para o subgrupo pré- especificado que não recebeu corticosteroides sistêmicos na linha de base foi de 1,16 (IC 95%: 0,91 a 1,48). O tempo mediano para a alta hospitalar foi de 19 dias no braço de tocilizumabe + tratamento usual e > 28 dias no braço de tratamento usual (HR [IC de 95%] = 1,22 [1,12 a 1,33]).

Entre os pacientes que não requereram ventilação mecânica invasiva no início do estudo, a proporção de pacientes que necessitaram de ventilação mecânica ou morreram no dia 28 foi de 35% (619/1754) no braço tocilizumabe + tratamento usual e 42% (754/1800) no braço tratamento usual isolado (proporção de risco [RR] [IC 95%] = 0,84, [0,77 a 0,92] $p < 0,0001$).

Estudo ML42528 (EMPACTA)

O estudo ML42528 foi um estudo Fase III global, randomizado, duplo-cego, placebo controlado, multicêntrico para avaliar a eficácia e segurança de tocilizumabe intravenoso em combinação com o padrão

de tratamento (SoC), em pacientes adultos hospitalizados e não ventilados com pneumonia por COVID-19. Os pacientes elegíveis tinham pelo menos 18 anos de idade, infecção por SARS-CoV-2 confirmada por resultado positivo de reação em cadeia da polimerase da transcriptase reversa (RT-PCR), pneumonia confirmada por radiografia e saturação periférica de oxigênio (SpO₂)

<94% no ar ambiente. O SoC poderia englobar tratamento antiviral, corticosteroides sistêmicos de baixa dosagem e cuidados de suporte. Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 2:1 para receber uma infusão de tocilizumabe 8 mg/kg com uma dose máxima de 800 mg ou placebo. Se os sinais ou sintomas clínicos piorassem ou não melhorassem, poderia ser administrada uma infusão adicional de tratamento cego de tocilizumabe ou placebo, 8–24 horas após a infusão inicial.

Dos 389 pacientes que foram randomizados, as análises de eficácia foram realizadas na população com intenção de tratar modificada (mITT) composta por pacientes que receberam qualquer quantidade da medicação do estudo (249 no braço do tocilizumabe; 128 no braço do placebo). As características demográficas basais e da doença foram globalmente equilibradas entre os braços de tratamento. Na população mITT (n = 377) na randomização, a mediana de idade foi de 57 anos (intervalo de 20-95); 59,2% dos pacientes eram do sexo masculino, 56% eram de etnia hispânica ou latina, 52,8% eram brancos, 20,4% eram indo-americanos/nativos do Alasca, 15,1% eram negros afro-americanos e 1,6% eram asiáticos. Na linha de base, 35 (9,3%) pacientes não estavam recebendo suplementação de oxigênio, 242 (64,2%) pacientes necessitavam de oxigênio de baixo fluxo e 100 (26,5%) pacientes necessitavam de oxigênio de alto fluxo. O tempo mediano desde o início dos sintomas foi de 8,0 dias. Na linha de base, entre os braços de tratamento, 72,7% dos pacientes receberam corticosteroides sistêmicos e 47,7% receberam rendesivir. A mediana dos níveis de PCR e ferritina foram, respectivamente, 136,10 mg/L (intervalo: 2,5-3776,0) e 1,4 pmol/mL (intervalo: 0,03-122,3). As comorbidades mais comuns foram hipertensão (48,3%), diabetes (40,6%), hiperlipidemia (27,6%) e obesidade (24,4%).

O objetivo primário de eficácia foi a proporção cumulativa de pacientes que necessitaram de ventilação mecânica ou morreram no dia 28. Para pacientes que receberam tocilizumabe, houve uma melhora estatisticamente significativa no tempo de progressão para ventilação mecânica ou morte em comparação com os pacientes que receberam placebo (log-rank valor de $p=0,0360$; HR (razão de risco) [IC 95%] = 0,56 [0,33 a 0,97]). A proporção cumulativa de pacientes que necessitaram de ventilação mecânica ou que morreram no dia 28 estimada pelo método de Kaplan-Meier foi de 12,0% (IC de 95%, 8,52% a 16,86%) no braço de tocilizumabe e 19,3% (IC de 95%, 13,34% a 27,36 %) no braço do placebo.

O tempo mediano para a alta hospitalar ou “pronto para alta” para o Dia 28 foi de 6,0 dias no braço com tocilizumabe e 7,5 dias no braço com placebo (HR = 1,16 [IC 95%, 0,91-1,48]).

A mortalidade no dia 28 foi de 10,4% no braço do tocilizumabe versus 8,6% no braço do placebo (diferença ponderada [braço do tocilizumabe - braço do placebo]: 2,0% [IC de 95%, -5,2% a 7,8%]). A mortalidade no Dia 60 (análise post-hoc) foi de 11,2% no braço do tocilizumabe versus 10,9% no braço do placebo (diferença ponderada [braço do tocilizumabe - braço do placebo]: 0,5% [IC 95%, -6,9% a 6,8%]).

Estudo WA42380 (COVACTA)

O estudo WA42380 foi um estudo multicêntrico global de Fase III, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a eficácia e segurança do tocilizumabe intravenoso, em combinação com o padrão de tratamento (SoC), em pacientes adultos hospitalizados com pneumonia grave por COVID-19. Os pacientes elegíveis tinham pelo menos 18 anos de idade, infecção por SARS-CoV-2 confirmada por um resultado positivo de RT-PCR, pneumonia confirmada por radiografia e saturação de oxigênio de 93% ou menor em ar ambiente ou uma razão entre pressão parcial de oxigênio arterial por fração inspirada de oxigênio de 300 mm Hg ou menor. O SoC poderia englobar tratamento antiviral, corticosteroides em baixa dosagem, plasma convalescente e outras terapias de suporte. Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 2:1 para receber uma infusão de tocilizumabe 8 mg/kg, com uma dose máxima de 800 mg, ou placebo. Se os sinais ou sintomas clínicos piorassem ou não melhorassem, uma infusão adicional de tratamento cego de tocilizumabe ou placebo poderia ser administrada 8–24 horas após a infusão inicial.

Dos 452 pacientes que foram randomizados, as análises de eficácia foram realizadas na população com intenção de tratar modificada (mITT) composta por pacientes que receberam qualquer quantidade da medicação do estudo (294 no braço do tocilizumabe; 144 no braço do placebo). As características demográficas basais e da doença foram globalmente equilibradas entre os braços de tratamento. Para a população mITT geral (n = 438) na randomização, a mediana de idade foi de 62 anos (intervalo de 22-96 com 44,3% dos pacientes com 65 anos ou mais); 69,9% dos pacientes eram do sexo masculino, 32,2% eram

de etnia hispânica ou latina, 57,5% eram brancos, 15,1% eram negros/afro-americanos e 8,7% eram asiáticos. Na linha de base, 3,4% dos pacientes não receberam suplementação de oxigênio, 27,9% estavam em baixo fluxo de oxigênio, 30,4% em ventilação não invasiva ou alto fluxo de oxigênio e 38,4% em ventilação mecânica invasiva. O tempo mediano desde o início dos sintomas foi de 11,0 dias. Na linha de base, entre os braços de tratamento, 22,4% dos pacientes receberam corticosteroides sistêmicos e 5,7% receberam rendesivir. Os níveis medianos de IL-6, PCR e ferritina foram, respectivamente, 85,8 ng/L (intervalo: 3,1-4020), 155,15 mg/L (intervalo: 1,1-499,6) e 2,20 pmol/mL (intervalo: 0,0-75,3). As comorbidades mais comuns foram hipertensão (62,1%), diabetes (38,1%), comprometimento cardiovascular (28,1%) e obesidade (20,5%).

O objetivo primário de eficácia foi o estado clínico no Dia 28 avaliado em uma escala ordinal de 7 categorias, consistindo nas seguintes categorias:

1. Alta (ou “pronto para alta” conforme evidenciado pela temperatura corporal normal e frequência respiratória e saturação de oxigênio estável em ar ambiente ou ≤ 2 L de suplementação de oxigênio);
2. Enfermaria hospitalar fora da UTI (ou “pronto para enfermaria”), sem necessidade de suplementação de oxigênio;
3. Enfermaria hospitalar fora da UTI (ou “pronto para enfermaria”), necessitando de suplementação de oxigênio;
4. UTI ou enfermaria de hospital fora da UTI, necessitando de ventilação não invasiva ou oxigênio de alto fluxo;
5. UTI, necessitando de intubação e ventilação mecânica;
6. UTI, requerendo oxigenação por membrana extracorpórea ou ventilação mecânica e suporte de órgão adicional (por exemplo, vasopressores, terapia de substituição renal);
7. Morte

Não houve diferença estatisticamente significativa observada na distribuição do estado clínico na escala ordinal das 7 categorias no Dia 28 ao comparar o braço do tocilizumabe com o braço do placebo. A mediana da categoria de estado clínico no dia 28 foi de 1,0 no braço do tocilizumabe e 2,0 no braço do placebo (razão de probabilidade (OR) 1,19 [IC 95%: 0,81, 1,76]).

O tempo mediano para a alta hospitalar ou “pronto para alta” para o Dia 28 foi de 20 dias no braço do tocilizumabe e 28 dias no braço do placebo (HR = 1,35 [IC 95%, 1,02-1,79]).

A mortalidade no dia 28 foi de 19,7% no braço do tocilizumabe versus 19,4% no braço do placebo (diferença ponderada [braço do tocilizumabe - braço do placebo] Dia 28: 0,3% [IC de 95%, -7,6 a 8,2]). A mortalidade no dia 60 foi 24,5 % no braço do tocilizumabe versus 25,0% no braço do placebo [diferença ponderada (braço do tocilizumabe - braço do placebo): -0,5% [IC de 95%, -9,1 a 8,0]).

Estudo WA42511 (REMDACTA)

O estudo WA42511 foi um estudo global, de Fase III, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico, conduzido para avaliar a eficácia e segurança de tocilizumabe intravenoso em combinação com rendesivir (RDV) em comparação com placebo em combinação com RDV em pacientes adultos hospitalizados com pneumonia grave por COVID-19. Os pacientes elegíveis tinham pelo menos 12 anos de idade com infecção por SARS-CoV-2 confirmada, incluindo reação em cadeia da polimerase (PCR) positiva e pneumonia confirmada por radiografia, e suplementação de oxigênio necessária > 6 L/min para manter $SpO_2 > 93\%$. Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 2:1 para receber tratamento cego de tocilizumabe + RDV ou um placebo + RDV correspondente. O tratamento do estudo foi administrado em combinação com o tratamento padrão por orientação local (por exemplo, corticosteroides, cuidados de suporte). Os pacientes atribuídos ao braço tocilizumabe + RDV receberam uma infusão de tocilizumabe 8 mg/kg, com uma dose máxima de 800 mg, e os pacientes atribuídos ao braço placebo + RDV receberam uma infusão de placebo. Para ambos os braços, se os sinais ou sintomas clínicos piorassem ou não melhorassem, uma infusão adicional de tratamento cego de tocilizumabe ou placebo pode ser administrada 8–24 horas após a infusão inicial.

Dos 649 pacientes que foram randomizados, as análises de eficácia foram realizadas na população de intenção de tratar modificada (mITT) composta por todos os pacientes que receberam qualquer quantidade de tocilizumabe / placebo (430 no braço tocilizumabe + RDV; 210 no braço de placebo + braço RDV). As características demográficas basais e da doença foram globalmente equilibradas entre os braços de tratamento. Para a população mITT geral (n = 640) na randomização, a mediana de idade foi de 60 anos (intervalo: 20-93 anos com 38,3% dos pacientes com 65 anos ou mais); 63,3% dos pacientes eram do sexo masculino, 51,6% eram hispânicos ou latinos, 67% eram brancos, 10,9% eram negros/afro- americanos e

3,4% eram asiáticos. Na linha de base, 6,6% estavam em baixo fluxo de oxigênio, 79,8% em ventilação não invasiva ou alto fluxo de oxigênio e 13,6% em ventilação mecânica invasiva. O tempo mediano desde o início dos sintomas foi de 8 dias. Na linha de base, a maioria dos pacientes recebeu corticosteroides (84,2% em todos os braços de tratamento). Os níveis medianos de PCR e ferritina foram 98,20 mg/L (intervalo: 1,3 - 418,3) e 2,13 pmol/mL (intervalo: 0,1-30,8), respectivamente. As comorbidades mais comuns foram hipertensão (61,7%), diabetes (39,5%) e obesidade (27%).

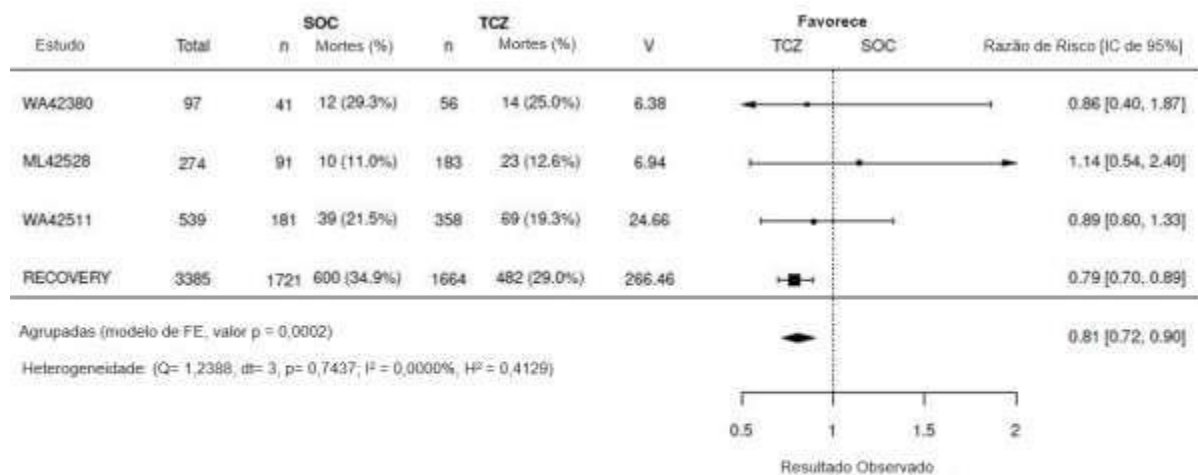
O objetivo primário de eficácia foi o tempo desde a randomização até a alta hospitalar ou "pronto para alta" até o Dia 28. Não houve diferença estatisticamente significativa observada entre os braços de tratamento em relação ao tempo até a alta hospitalar ou "pronto para alta" até o Dia 28 (HR 0,965 [IC 95%: 0,78-1,19]) ou tempo para ventilação mecânica ou morte até o dia 28 (HR 0,980 [IC 95%: 0,72-1,34]).

A mortalidade no dia 28 foi de 18,1% no braço do tocilizumabe versus 19,5% no braço do placebo (diferença ponderada [braço do tocilizumabe - braço do placebo]: -1,3% [IC de 95%, -7,8% a 5,2%]). A mortalidade no Dia 60 foi de 22,6% no braço do tocilizumabe versus 25,7% no braço do placebo [diferença ponderada (braço do tocilizumabe - braço do placebo): -3,0% [IC de 95%, -10,1% a 4%]).

Meta-análise dos estudos RECOVERY, EMPACTA (estudo ML42528), COVACTA (estudo WA42380) e REMDACTA (estudo WA42511) por tratamento basal com corticosteroides sistêmicos

Uma meta-análise foi realizada contemplando os três estudos da Roche e o estudo RECOVERY. Para cada estudo, a razão de risco (HR) para o tempo até a morte até o dia 28 foi estimada no subgrupo de pacientes recebendo tratamento basal com corticosteroides sistêmicos (tocilizumabe: 597 e placebo: 313 dos estudos Roche, tocilizumabe: 1664 e padrão de tratamento 1721 do RECOVERY). O HR combinado mostrou que o tratamento com tocilizumabe (n = 2.261) resultou em uma redução relativa de 19% no risco de morte até o dia 28 (HR = 0,81; IC de 95%: 0,72, 0,90; p = 0,0002) em comparação com SoC (n = 2034).

Figura 1 - Meta-análise de tempo até morte até o Dia 28 para subpopulação com tratamento basal com corticosteroides



Razão de risco de Cox (HR) para estudos da Roche: O-E de classificação logarítmica para o estudo RECOVERY onde HR é calculada pela obtenção de $\ln(HR)$ como $(O-E)/V$ com variância normal 1/V.
Um modelo de efeitos fixos, com $\ln(HR)$ como a resposta e V como os pesos para obtenção do efeito agrupado.
Fonte dos Dados da Roche:
root/clinical_studies/R04877533/share/pool_COVID19/prod/outdata_vad

SoC: Padrão de tratamento (standard of care)

TCZ: tocilizumabe

Síndrome de liberação de citocinas (SLC) - Actemra® IV

A eficácia do Actemra® para o tratamento de SLC foi avaliada em uma análise retrospectiva dos dados de estudos clínicos de terapias de células T do CAR (tisagenlecleucel e axicabtagene ciloleucel) para

malignidades hematológicas. Os pacientes avaliáveis foram tratados com 8 mg/kg de tocilizumabe (12 mg/kg para pacientes pesando menos de 30 kg), com ou sem corticosteroides em alta dose adicionais, para SLC grave ou de risco à vida; apenas o primeiro episódio de SLC foi incluído na análise. A população de eficácia para a coorte de tisagenlecleucel incluía 28 homens e 23 mulheres (51 pacientes no total) com idade mediana de 17 anos (faixa: 3 a 68 anos). O tempo mediano do início da SLC até a primeira dose de tocilizumabe foi de 3 dias (faixa: 0 a 18 dias). A resolução da SLC foi definida como ausência de febre e da necessidade de vasopressores por pelo menos 24 horas. Os pacientes foram considerados respondedores se a SLC fosse resolvida dentro de 14 dias após a primeira dose de tocilizumabe, se não mais de 2 doses de Actemra® fossem necessárias e se nenhum outro medicamento além de Actemra® e corticosteroides fosse usado para o tratamento. Trinta e nove pacientes (76,5%; IC de 95%: 62,5% a 87,2%) alcançaram resposta. Em uma coorte independente de 15 pacientes (faixa: 9 a 75 anos de idade) com SLC induzida por axicabtagene ciloleucel, 53% dos pacientes apresentaram resposta.

Referências bibliográficas

1. Clinical Study Report – WA17824. A randomized, double-blind, double-dummy, parallel group study of the safety and efficacy of tocilizumab monotherapy, versus methotrexate (MTX) monotherapy, in patients with active rheumatoid arthritis. Research Report No. 1027142 / October 2007.
2. Clinical Study Report – WA17823. A randomized, double-blind, parallel group study of the safety and prevention of structural joint damage during treatment with tocilizumab versus placebo, in combination with methotrexate (MTX), in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis (RA). Research Report No. 1026620 / October 2007.
3. Clinical Study Report – WA17822. A randomized, double-blind, parallel group study of the safety and reduction of signs and symptoms during treatment with tocilizumab versus placebo, in combination with methotrexate, in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis. Research Report No. 1025102 / May 2007.
4. Clinical Study Report – WA18063. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study of the safety and reduction of signs and symptoms during treatment with tocilizumab versus placebo, in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) therapy in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis (RA) and an inadequate response to current DMARD therapy. Research Report No. 1025373 / October 2007.
5. Clinical Study Report – WA18062. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study of the safety and reduction of signs and symptoms during treatment with MRA versus placebo, in combination with methotrexate (MTX) in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis (RA) and an inadequate response to previous anti-tumor necrosis factor (TNF) therapy. Research Report No. 1025583 / October 2007.
6. Actemra® RA MAA (EMA). 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy: Section 3.3, Effect of Extrinsic Factors on the Pharmacokinetics of Tocilizumab.
7. Actemra® RA MAA (EMA). 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy: Section 3.2, Comparison of Efficacy Results of all Studies.
8. Clinical Study Report – 1025589. Protocols WA18695 and WA18696: Long-Term Extension Study of Safety During Treatment with Tocilizumab (MRA) in Patients Completing Treatment in MRA Core Studies (Interim analysis, data cut April 20, 2007). Research Report No. 1025589 / November 2007.
9. Actemra® RA MAA (EMA). 2.7.4 Summary of Clinical Safety: Section 3.0, Clinical Laboratory Evaluations.
10. Clinical study report – WA17823: A randomized, double-blind, parallel group study of the safety and prevention of structural joint damage during treatment with tocilizumab versus placebo in combination with methotrexate in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis. Clinical Study Report for data up to 52 weeks. Roche Report 1029115.
11. Clinical Study Report – WA17823 2-year data: A randomized, double-blind, parallel group study of the safety and prevention of structural joint damage during treatment with MRA versus placebo, in combination with methotrexate, in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis. Report Number 1032160.
12. Clinical Study Report – WA18221: A 12-week randomized, double blind, placebo-controlled, parallel group, 2-arm study to evaluate the efficacy and safety of tocilizumab in patients with active systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA); with a 92-week single arm open-label extension to examine the long term use of tocilizumab, followed by a 3 year open label continuation of the study to examine the long term use of tocilizumab. Report No 1035146. June 2010. (CDS Vs 5.0).
13. Actemra sJIA Submission. 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy. September 2010. (CDS Vs 5.0).
14. Clinical Study Report – Protocol WA22762. A randomized, double-blind, parallel group study of the safety and effect on clinical outcome of tocilizumabe SC versus tocilizumab IV in combination with

traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs), in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis. Report No. 1048410 – September 2012 (SC-I)

15. Clinical Study Report – WA19977 - A 24-Week Randomized Double-Blind, Placebo Controlled Withdrawal Trial With a 16-Week Open-Label Lead-In Phase, and 64-Week Open-Label Follow-Up, to Evaluate the Efficacy and Safety of Tocilizumab in Patients with Active Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis – Report No 1045083 – May 2012. (CDS Vs 7.0).

16. Actemra Subcutaneous Submission. 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy. December 2012. (CDS Vs 9.0)

17. Clinical Study Report – Protocol NA25220. A randomized, double-blind, parallel group study of the safety and effect on clinical outcome of tocilizumabe SC versus placebo SC in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs), in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis. Report No. 1050274 – December 2012 (SC-II)

18. Clinical Study Report - WA19924 - A multi-center, randomized, blinded, parallel-group study of the reduction of signs and symptoms during monotherapy treatment with tocilizumab (TCZ) 8 mg/kg intravenously (IV) versus adalimumab (ADA) 40 mg subcutaneously (SC) in patients with rheumatoid arthritis - Report No 1048572 - July 2012. (CDS Vs 8.0).

19. Clinical Study Report – WA19926 – A multi-center, randomized, double blind, parallel group study of the safety, disease remission and prevention of structural joint damage during treatment with tocilizumab (TCZ), as a monotherapy and in combination with methotrexate (MTX), versus methotrexate in patients with early, moderate to severe rheumatoid arthritis. Roche Report No. 1050322 (April 2013) (CDS Vs 10.0)

20. Clinical Study Report - Study WA28119. A randomized, multi-center, double-blind placebo controlled Phase III superiority study conducted to assess the efficacy and safety of tocilizumab in patients with Giant Cell Arteritis. Roche Report No 1068326 – October 2016 (CDS Vs 12.0).

21. Clinical Study Report - Study WA28117. Phase Ib, Open-Label, Multicenter Study to Investigate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Tocilizumab following Subcutaneous Administration to Patients with Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis. Roche Report No 1060252 – November 2016.

22. Clinical Study Report - Study WA28118. A Phase Ib, Open-Label, Multicenter Study to Investigate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Tocilizumab Following Subcutaneous Administration to Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. Report No 1079841 - Dec 2017

23. Actemra COVID-19 IV Submission. Clinical Overview – July 2021

24. Actemra COVID-19 IV Submission. 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy – July 2021

25. (2021) Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open- label, platform trial– Lancet May 2021; 397: 1637–45

26. Clinical Study Report– Study ML42528. A Clinical Outcomes Study to Evaluate the Efficacy of Tocilizumab Compared with Placebo in Combination with SoC for the Treatment of COVID-19 Pneumonia on the Basis of Cumulative Proportion of Patients with Death or Requiring Mechanical Ventilation by Day 28. Report No. 1104869 - March 2021.

27. Clinical Study Report– Study WA42380. A Clinical Outcomes Study to Evaluate the Efficacy of Tocilizumab Compared with Placebo in Combination with SoC for the Treatment of Severe COVID-19 Pneumonia on the Basis of Clinical Status Assessed on a 7-Category Ordinal Scale at Day 28. Report No. 1101969 - March 2021.

28. Clinical Study Report– Study WA42511. A Clinical Outcomes Study to Evaluate the Efficacy of Tocilizumab plus remdesivir Compared with Placebo plus remdesivir for the Treatment of Severe COVID-19 Pneumonia on the Basis of Time to Discharge/Ready for Discharge up to Day 28. Report No. 1106498 – July 2021.

29. Schwabe C, Illes A, Ullmann M, Ghori V, Vincent E, Petit-Frere C, Monnet J, Racault AS, Wynne C. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a proposed tocilizumab biosimilar MSB11456 versus both the US-licensed and EU-approved products: a randomized, double-blind trial. Expert Rev Clin Immunol. 2022 May;18(5):533-543.

30. Tomaszewska-Kiecana M, Ullmann M, Petit-Frere C, Monnet J, Dagres C, Illes A. Pharmacokinetics of a proposed tocilizumab biosimilar (MSB11456) versus US-licensed tocilizumab: results of a randomized, double-blind, single-intravenous dose study in healthy adults. Expert Rev Clin Immunol. 2023 Apr;19(4):439-446.

31. Tomaszewska-Kiecana M, Dryja A, Ullmann M, Petit-Frere C, Illes A, Dagres C, Monnet J. Pharmacokinetics and tolerability of prefilled syringe and auto-injector presentations of MSB11456: results of a randomized, single-dose study in healthy adults. Expert Rev Clin Immunol. 2023 Apr;19(4):447-455.

32. Zubrzycka-Sienkiewicz A, Klama K, Ullmann M, Petit-Frere C, Baker P, Monnet J, Illes A. Comparison of the efficacy and safety of a proposed biosimilar MSB11456 with tocilizumab reference product in subjects with moderate-to-severe rheumatoid arthritis: results of a randomised double-blind

study. RMD Open. 2024 Feb 5;10(1):e003596.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Visão geral da farmacocinética de Tyenne (tocilizumabe)

Três estudos de farmacocinética (PK) foram realizados em indivíduos saudáveis para avaliar:

- Bioequivalência de Tyenne (tocilizumabe) e Actemra-EUA/Actemra-UE quando administrados como injeção subcutânea com uma seringa preenchida. (Estudo MS200740-0001: equivalência de PK de 3 vias entre Tyenne (tocilizumabe) e os produtos comparadores Actemra-EUA e Actemra-UE a em uma dose única de 162 mg administrada como injeção SC).
- Bioequivalência de Tyenne (tocilizumabe) e do Actemra-EUA quando administrados por via intravenosa (Estudo FKS456-002: equivalência de PK de 2 braços, segurança, tolerabilidade e imunogenicidade de Tyenne (tocilizumabe) vs. Actemra-EUA administrado como infusão intravenosa IV de 8 mg/kg).
- Bioequivalência de Tyenne (tocilizumabe) quando administrado por via subcutânea com uma seringa ou caneta (Estudo FKS456-003: estudo cruzado para avaliar a equivalência de PK, segurança e tolerabilidade do Tyenne (tocilizumabe) seringa e caneta em uma dose única de 162 mg administrada como injeção subcutânea SC).

No Estudo MS200740-0001 (injeção SC de dose única), foi demonstrado que, após uma única administração, as concentrações séricas médias de tocilizumabe aumentaram rapidamente e atingiram concentrações máximas no Dia 4 (96 horas) após a dose em todos os 3 tratamentos. As concentrações séricas médias de tocilizumabe diminuíram de forma multiexponencial, com a última concentração média acima do LLOQ observada no Dia 22 (504 horas) em todos os 3 tratamentos. Em geral, os perfis médios de farmacocinética (PK) foram muito semelhantes e, em sua maioria, sobrepostos entre os três tratamentos. Para todos os parâmetros primários de farmacocinética ($AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-t} e C_{max}) e todas as comparações de tratamento par a par (Tyenne versus Actemra-EUA; Tyenne versus Actemra-UE; e Actemra-EUA versus Actemra-UE), os ICs de 90% para a razão média geométrica LS estavam contidos dentro da margem de similaridade predefinida de 80,00% a 125,00%, demonstrando que a farmacocinética de Tyenne era equivalente à de Actemra-EUA e Actemra-UE.

No Estudo FKS456-002 (infusão IV de dose única), a forma geral dos perfis de concentração sérica média aritmética de tempo do tocilizumabe foi semelhante entre Tyenne (tocilizumabe) e o produto comparador Actemra® (tocilizumabe). As concentrações de tocilizumabe diminuíram gradualmente por uma eliminação não linear e bifásica (ou seja, uma combinação de depuração linear e eliminação saturável). Para a $AUC_{0-\infty}$, o intervalo de confiança de 90% para a razão entre os produtos de teste e de referência ficou dentro do intervalo convencional de aceitação de bioequivalência de 80,00-125,00% ao comparar Tyenne (tocilizumabe) com o Actemra-EUA. A similaridade de farmacocinética (PK) foi demonstrada adicionalmente para os parâmetros secundários de PK AUC_{0-inf} e C_{max} .

Além dos estudos de farmacocinética (PK) essenciais, foi realizado um estudo comparativo de PK bidirecional de apoio FKS456-003 para demonstrar a equivalência do perfil de PK de Tyenne (tocilizumabe) administrado por seringa ou caneta preenchidas após uma única injeção subcutânea (SC) de 162 mg em indivíduos saudáveis, respectivamente. Para C_{max} , AUC_{0-last} e AUC_{0-inf} , o intervalo de confiança de 90% para a proporção dos produtos de teste e de referência ficou dentro da faixa de aceitação de bioequivalência convencional de 80,00-125,00%, indicando farmacocinética (PK) equivalente de caneta e seringa preenchidas.

Os dados de farmacocinética (PK) (concentrações séricas mínimas de tocilizumabe) foram obtidos do Estudo FKS456-001 como um ponto final exploratório. Foram observadas concentrações mínimas semelhantes para Tyenne (tocilizumabe) e Actemra-UE durante todo o Período Principal do estudo (até a Semana 24) após injeção semanal de 162 mg subcutânea (SC). Após a troca de tratamento de Actemra-UE para Tyenne (tocilizumabe) na Semana 24, as concentrações médias mínimas de tocilizumabe foram mantidas até a Semana 52 e foram semelhantes no grupo Actemra-UE para Tyenne (tocilizumabe) e nos grupos que continuaram com Tyenne (tocilizumabe) ou Actemra-UE.

Visão geral da farmacodinâmica de Tyenne (tocilizumabe)

No Estudo MS200740-0001 (injeção SC de dose única), um dos objetivos secundários foi comparar os perfis de farmacodinâmica (PD) de Tyenne (tocilizumabe) versus Actemra-EUA e o Actemra-UE.

O receptor solúvel total de interleucina-6 (sIL-6R) e PCR foram selecionados como biomarcadores de farmacodinâmica (PD). Em geral, O receptor solúvel total de interleucina (sIL-6R) média e a proteína C reativa (PCR) média observadas e os perfis de PD ajustados à linha de base ao longo do tempo foram semelhantes e, em sua maioria, sobrepostos entre os três tratamentos.

Para ambos os parâmetros de PD do sIL-6R ($E_{\max}$ e AUE) e todas as comparações de tratamento par a par, os ICs de 90% para as proporções geométricas de LSM estavam contidos inteiramente dentro da margem de equivalência de 80,00% a 125,00%. Para a PCR $E_{\min}$, os ICs de 90% da razão do método dos mínimos quadrados (LSM geométrica) estavam contidos inteiramente dentro da margem de equivalência predefinida de 80,00% a 125,00% em todas as comparações de tratamento em pares.

Os resultados da farmacodinâmica (PD) corroboraram a conclusão sobre a similaridade do Tyenne (tocilizumabe) em relação ao Actemra-EUA, bem como ao Actemra-UE.

Características Farmacológicas do Comparador- Actemra® (tocilizumabe)

Mecanismo de ação

Tocilizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado antirreceptor de IL-6 humana da subclasse das imunoglobulinas (Ig) IgG₁. Tocilizumabe liga-se aos receptores de IL-6 solúveis e de membrana (sIL-6R e mIL-6R) e inibe a sinalização intracelular mediada pelos complexos sIL-6R e mIL-6R. A IL-6 é uma citocina pró-inflamatória pleiotrópica, multifuncional, produzida por diversos tipos celulares envolvidos na função parácrina local, bem como na regulação de processos fisiológicos e patológicos sistêmicos, tais como a indução de secreção de imunoglobulinas, a ativação de células T, a indução de proteínas hepáticas de fase aguda e a estimulação da hematopoiese. A IL-6 está relacionada à patogênese de várias doenças, incluindo doenças inflamatórias, osteoporose e neoplasias.

Existe a possibilidade de tocilizumabe afetar as defesas do hospedeiro contra infecções e malignidade. O papel da inibição do receptor de IL-6 no desenvolvimento de malignidade é desconhecido.

Propriedades farmacodinâmicas

Em estudos clínicos com tocilizumabe em AR, foram observadas reduções rápidas na concentração sérica de proteína C reativa (PCR), fibrinogênio e amiloide A sérico e na velocidade de hemossedimentação (VHS). Foram observadas elevações nos níveis de hemoglobina, por meio dos efeitos de tocilizumabe na produção de hepcidina estimulada pela IL-6, aumentando, assim, a disponibilidade de ferro.

No estudo WA28119, foram observadas reduções rápidas semelhantes em PCR e VHS juntamente com aumentos discretos na concentração de hemoglobina corpuscular média.

Em indivíduos saudáveis que receberam tocilizumabe em doses de 2 a 28 mg/kg, a contagem absoluta de neutrófilos atingiu seu nível mais baixo de três a cinco dias após a administração. Posteriormente, a contagem de neutrófilos retornou para o seu nível basal de forma dose dependente. Pacientes com artrite reumatoide e arterite de células gigantes mostraram um padrão semelhante na contagem absoluta de neutrófilos após a administração de tocilizumabe. Em pacientes com COVID-19, com uma dose de tocilizumabe 8 mg/kg administrada por via intravenosa, foram observadas diminuições dos níveis de PCR para valores normais já no Dia 7.

Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética (PK) de tocilizumabe caracteriza-se por eliminação não linear, que é uma combinação de eliminação linear e eliminação de *Michaelis-Menten*. A parte não linear da eliminação de tocilizumabe leva a um aumento na exposição que é mais do que proporcional à dose. Os parâmetros farmacocinéticos de tocilizumabe não se alteram com o tempo. Por causa da dependência da depuração total em relação às concentrações séricas de tocilizumabe, a meia-vida de tocilizumabe também depende da concentração e varia com o nível de concentração sérica. Análises de farmacocinética populacional em qualquer população de pacientes testados até agora indicam que não há relação entre a depuração aparente e a presença de anticorpos antidroga.

Artrite Reumatoide

A farmacocinética em indivíduos saudáveis e pacientes com AR sugere que a farmacocinética (PK) é semelhante entre as duas populações.

A tabela a seguir mostra parâmetros de PK secundários previstos por modelo de cada um dos quatro esquemas de administração aprovados. O modelo de PK populacional (popPK) foi desenvolvido a partir da análise de um conjunto de dados composto de um banco de dados IV de 1793 pacientes dos estudos WA17822, WA17824, WA18062 e WA18063 e do conjunto de dados IV e SC de 1759 pacientes dos estudos WA22762 e NA25220. A $C_{média}$ está incluída na tabela porque para os esquemas de administração com diferentes intervalos entre as doses a concentração média no período de administração caracteriza melhor a exposição comparativa do que ASC_{τ} .

Tabela 11 – Média $\pm$ DP dos parâmetros PK em estado de equilíbrio após doses IV e SC em AR

Parâmetro PK TCZ	IV		SC	
	4 mg/kg Q4W	8 mg/kg Q4W	162 mg Q2W	162 mg QW
$C_{máx}$ (mcg/mL)	83,8 $\pm$ 23,1	182 $\pm$ 50,4	13,2 $\pm$ 8,8	49,8 $\pm$ 21,0
C_{vale} (mcg/mL)	0,5 $\pm$ 1,5	15,9 $\pm$ 13,1	5,7 $\pm$ 6,8	43,0 $\pm$ 19,8
$C_{média}$ (mcg/mL)	17,8 $\pm$ 6,1	56,6 $\pm$ 19,3	10,2 $\pm$ 8,0	47,4 $\pm$ 20,5
Acúmulo $C_{máx}$	1,01	1,09	2,12	5,27
Acúmulo C_{vale}	2,62	2,47	6,02	6,30
Acúmulo $C_{média}$ ou ASC_{τ} *	1,09	1,32	2,67	6,32

* τ = 4 semanas para esquemas IV, 2 semanas ou 1 semana para os dois esquemas SC, respectivamente

Em concentrações séricas elevadas, quando a depuração total de tocilizumabe é dominada pela depuração linear, foi derivada uma meia-vida terminal de aproximadamente 21,5 dias a partir das estimativas de parâmetro populacional.

Embora depois da administração IV a concentração máxima ($C_{máx}$) aumente proporcionalmente à dose entre doses de 4 e 8 mg/kg IV a cada 4 semanas, um aumento maior do que o proporcional à dose foi observado na concentração média ($C_{média}$) e na concentração de vale (C_{vale}). Em estado de equilíbrio dinâmico, $C_{média}$ e C_{vale} foram 3,2 e 32 vezes maiores com 8 mg/kg, em comparação com 4 mg/kg, respectivamente. Exposições depois do esquema com 162 mg SC 1x/sem foram maiores em 4,6 ($C_{média}$) a 7,5 vezes (C_{vale}), em comparação com o esquema de 162 SC 2/2 sem.

As taxas de acúmulo para ASC e $C_{máx}$ depois de múltiplas doses de 4 e 8 mg/kg 4/4 sem são baixas, enquanto que as taxas de acúmulo são maiores para C_{vale} (2,62 e 2,47). As taxas de acúmulo depois de múltiplas doses do esquema SC foram mais elevadas do que depois do esquema IV com as maiores taxas para C_{vale} (6,02 e 6,30). O maior acúmulo para C_{vale} era esperado com base na contribuição da depuração não linear em concentrações mais baixas.

Para $C_{máx}$, mais de 90% do estado de equilíbrio foi atingido depois da 1ª infusão IV e depois da 12ª injeção SC e a 5ª injeção SC nos esquemas 1x/sem e 2/2 sem, respectivamente. Para ASC_{τ} e $C_{média}$, 90% do estado de equilíbrio foi atingido depois da 1ª e 3ª infusões para os esquemas de 4 mg/kg e 8 mg/kg IV, respectivamente, e depois 6ª e 12ª injeções para os esquemas de 162 mg 2/2 sem e 1x/sem, respectivamente. Para C_{vale} , aproximadamente 90% do estado de equilíbrio foi atingido depois da 4ª infusão IV, a 6ª e 12ª injeções para os respectivos esquemas SC.

A análise de PK populacional identificou o peso corporal como uma covariável significativa com impacto sobre a farmacocinética de tocilizumabe. Quando recebem a medicação IV em dose calculada em mg/kg, está previsto que os indivíduos com peso corpóreo acima de 100 kg apresentam exposições médias em estado de equilíbrio mais elevadas do que os valores médios para a população de pacientes. Portanto, doses de tocilizumabe acima de 800 mg por infusão não são recomendadas para pacientes com 100 kg ou mais (vide item “Posologia e Modo de Usar”). Por causa da dose constante empregada para administração SC de tocilizumabe, não são necessárias modificações por essa via de administração.

Arterite de Células Gigantes (ACG)

A farmacocinética de tocilizumabe em pacientes com ACG foi determinada usando um modelo PK populacional a partir da análise de um conjunto de dados composto de 149 pacientes com ACG tratados com 162 mg SC por semana ou com 162 mg SC em semanas alternadas. O modelo desenvolvido tinha a

mesma estrutura que o modelo PK populacional desenvolvido antes, com base nos dados de pacientes com AR.

Tabela 12 - Média $\pm$ DP prevista para parâmetros PK em estado de equilíbrio depois da administração SC em ACG

	SC	
Parâmetro PK de tocilizumabe	162 mg Q2W	162 mg QW
$C_{\text{máx}}$ (mcg/mL)	19,3 $\pm$ 12,8	73 $\pm$ 30,4
C_{vale} (mcg/mL)	11,1 $\pm$ 10,3	68,1 $\pm$ 29,5
$C_{\text{média}}$ (mcg/mL)	16,2 $\pm$ 11,8	71,3 $\pm$ 30,1
Acúmulo $C_{\text{máx}}$	2,26	8,88
Acúmulo C_{vale}	5,61	9,59
Acúmulo $C_{\text{média}}$ ou $ASC\tau^*$	2,81	10,91

* τ = 2 semanas ou 1 semana para os dois regimes SC, respectivamente

O perfil em estado de equilíbrio depois de administração semanal de tocilizumabe foi quase constante, com muito pouca flutuação entre valores de vale e pico, enquanto que houve flutuações substanciais para a dose de tocilizumabe em semanas alternadas. Aproximadamente 90% do estado de equilíbrio ($ASC\tau$) foi atingido na semana 14 nos grupos com administração em semanas alternadas e na semana 17, nos grupos com administração semanal.

Artrite idiopática juvenil poliarticular

A farmacocinética de tocilizumabe em pacientes com AIJP foi caracterizada por intermédio de análise farmacocinética populacional que incluiu 237 pacientes que foram tratados com 8 mg/kg IV a cada 4 semanas (pacientes pesando $\geq$ 30 kg), 10 mg/kg IV a cada 4 semanas (pacientes pesando abaixo de 30 kg), 162 mg SC a cada 2 semanas (pacientes pesando $\geq$ 30 kg), ou 162 mg SC a cada 3 semanas (pacientes pesando abaixo de 30 kg).

Tabela 13 – Média prevista $\pm$ DP de parâmetros PK em estado de equilíbrio após administração IV ou SC em pacientes AIJP

	IV		SC	
Parâmetro PK TCZ	8 mg/kg Q4W $\geq$ 30 kg	10 mg/kg Q4W inferior a 30 kg	162 mg/kg Q2W $\geq$ 30 kg	162 mg/kg Q3W inferior a 30 kg
$C_{\text{máx}}$ (μ g/mL)	183 $\pm$ 42,3	168 $\pm$ 24,8	19,3 $\pm$ 12,8	73 $\pm$ 30,4
C_{vale} (μ g/mL)	6,55 $\pm$ 7,93	1,47 $\pm$ 2,44	11,1 $\pm$ 10,3	68,1 $\pm$ 29,5
$C_{\text{média}}$ (μ g/mL)	42,2 $\pm$ 13,4	31,6 $\pm$ 7,84	16,2 $\pm$ 11,8	71,3 $\pm$ 30,1
$C_{\text{máx}}$ de acumulação	1,04	1,01	1,72	1,32
C_{vale} de acumulação	2,22	1,43	3,58	2,08
$C_{\text{média}}$ de acumulação ou $ASC\tau^*$	1,16	1,05	2,04	1,46

* τ = 4 semanas em regime IV, 2 semanas ou 3 semanas para os dois regimes SC, respectivamente.

Após a administração IV, aproximadamente 90% do estado de equilíbrio foi atingido na semana 12 para a dose de 10 mg/kg (BW < 30 kg) e na semana 16 para a dose de 8 mg/kg (BW $\geq$ 30 kg). Após a administração SC, aproximadamente 90% do estado de equilíbrio foi atingido na semana 12 para ambos os regimes de 162 mg SC Q2W e Q3W.

Artrite idiopática juvenil sistêmica

A farmacocinética de tocilizumabe em pacientes com AIJS foi caracterizada pela análise de farmacocinética populacional, que incluiu 140 pacientes que foram tratados com 8mg/kg intravenoso a cada 2 semanas (Q2W) (pacientes com peso corporal $\geq$ 30kg), 12 mg/kg IV a cada 2 semanas (Q2W) (pacientes com peso corporal abaixo de 30 kg), 162 mg SC a cada semana (QW) (pacientes com peso corporal $\geq$ 30kg) e 162 mg subcutâneo a cada 10 dias ou a cada 2 semanas (Q2W) (pacientes com peso corporal abaixo 30 kg).

Tabela 14 – Média ± DP prevista para parâmetros PK em estado de equilíbrio após administração IV ou SC em AIJS

Parâmetro PK de tocilizumabe	IV		SC	
	8 mg/kg Q2W ≥ 30 kg	12 mg/kg Q2W abaixo de 30kg	162 mg QW ≥ 30 kg	162mg Q2W abaixo de 30kg
$C_{m\acute{a}x}$ (µg/mL)	256 ± 60,8	274 ± 63,8	99,8 ± 46,2	134 ± 58,6
$C_{v\grave{a}l e}$ (µg/mL)	69,7 ± 29,1	68,4 ± 30,0	79,2 ± 35,6	65,9 ± 31,3
$C_{m\acute{e}d\grave{a}i a}$ (µg/mL)	119 ± 36,0	123 ± 36,0	91,3 ± 40,4	101 ± 43,2
Acúmulo $C_{m\acute{a}x}$	1,42	1,37	3,66	1,88
Acúmulo $C_{v\grave{a}l e}$	3,20	3,41	4,39	3,21
Acúmulo $C_{m\acute{e}d\grave{a}i a}$ ou $ASC\tau$ *	2,01	1,95	4,28	2,27

* τ = 2 semanas para regimes IV, 1 ou 2 semanas para os dois regimes SC, respectivamente.

Após a dose IV, aproximadamente 90% do estado de equilíbrio foi atingido na semana 8 em ambos os regimes de dose, 12 mg/kg e 8 mg/kg, a cada duas semanas. Após a dose SC, aproximadamente 90% do estado de equilíbrio foi atingido na semana 12 para ambos os regimes de dose de 162 mg, uma vez por semana e duas vezes por semana. *COVID-19*

A farmacocinética de tocilizumabe em pacientes adultos com COVID-19 foi caracterizada no estudo WA42380 (COVACTA) e no estudo CA42481 (MARIPOSA) por uma análise farmacocinética populacional que incluiu 380 pacientes adultos tratados com uma ou duas infusões IV de 8 mg/kg administradas pelo com menos 8 horas de intervalo.

Tabela 15 – Média ± DP prevista para parâmetros PK após dose de 8mg/kg em COVID-19

Parâmetro PK de tocilizumabe	8 mg/kg	
	Uma dose	Duas doses
$C_{m\acute{a}x}$ (mcg/mL)	154 (34,9)	296 (64,7)
$C_{d\grave{i}a\ 28}$ (mcg/mL)	0,934 (1,93)	8,94 (8,5)

A análise farmacocinética da população identificou o peso corporal e a gravidade da doença como covariáveis significativas que afetam a farmacocinética do tocilizumabe intravenoso. Com um regime posológico de 8 mg/kg de tocilizumabe com uma dose máxima de 800 mg de tocilizumabe, dentro de uma categoria especificada da Escala Ordinal (*Ordinal Scale* - OS), em comparação com pacientes com peso corporal médio de 80 kg, a exposição foi 20% menor em pacientes com peso inferior de 60 kg. A exposição em pacientes com peso superior a 100 kg estava na mesma faixa que a exposição em pacientes com peso corporal médio de 80 kg. Para um paciente de 80 kg, a exposição diminuiu com o aumento da gravidade da doença; para cada aumento de categoria no sistema operacional, a exposição diminuiu consistentemente em 13%.

Absorção

Depois da administração SC em pacientes com AR e ACG, a meia-vida de absorção foi em torno de 4 dias. A biodisponibilidade para a formulação SC foi 80%.

Em pacientes com ACG, os valores medianos de $T_{m\acute{a}x}$ foram 3 dias depois da administração semanal de tocilizumabe e de 4,5 dias depois da administração de tocilizumabe em semanas alternadas.

Após a administração SC em pacientes com AIJP, a meia-vida de absorção foi de cerca de 2 dias e a biodisponibilidade para a formulação SC em pacientes com AIJP foi de 96%.

Após administração SC em pacientes com AIJS, a meia-vida de absorção foi em torno de 2 dias e a biodisponibilidade para a formulação SC foi de 95%.

Distribuição

Após administração IV, tocilizumabe é eliminado da circulação em duas fases (eliminação bifásica). Em pacientes com AR, o volume de distribuição central foi de 3,5 litros, e o volume de distribuição periférico foi de 2,9 litros, o que resultou em volume de distribuição de 6,4 litros no estado de equilíbrio.

Em pacientes com ACG, o volume central de distribuição foi de 4,09 litros, o volume periférico de distribuição foi 3,37 litros, resultando em um volume de distribuição no estado de equilíbrio de 7,46 litros. Em pacientes pediátricos com AIJP, o volume de distribuição central foi de 1,98 L, o volume de distribuição periférico foi de 2,1 L, o que originou um volume de distribuição de 4,08 L no estado de equilíbrio. Em pacientes pediátricos com AIJS, o volume de distribuição central foi de 1,87 L, o volume de distribuição periférico foi de 2,14 L, resultando em um volume de distribuição de 4,01 L no estado de equilíbrio. Em pacientes adultos com COVID-19, o volume central de distribuição foi de 4,52 L, o volume de distribuição periférica foi de 4,23 L, resultando em um volume de distribuição de 8,75 L.

Eliminação

A depuração total de tocilizumabe depende de sua concentração no sangue e resulta da soma das depurações lineares e não lineares. A depuração linear estimada pela análise farmacocinética populacional foi de 12,5 mL/h em pacientes com AR, 6,7 mL/h em pacientes com ACG, 5,8 mL/h em pacientes pediátricos com AIJP e 5,7 mL/h em pacientes pediátricos com AIJS. A depuração não linear, dependente da concentração, desempenha um papel importante quando as concentrações de tocilizumabe são baixas. Quando a via de depuração não linear está saturada, isto é, com concentrações mais altas de tocilizumabe, a depuração é determinada principalmente pela depuração linear. Devido à dependência da depuração total em relação às concentrações séricas de tocilizumabe, $t_{1/2}$ de tocilizumabe também é dependente de concentração e pode ser calculada apenas em determinado nível de concentração sérica.

Em pacientes com AR, no estado de equilíbrio, a meia-vida é de até 11 dias para dose de 4 mg/kg e de 13 dias para 8 mg/kg a cada quatro semanas, na administração intravenosa em pacientes com artrite reumatoide. Para administração subcutânea, a meia-vida aparente dependente de concentração é de até 13 dias para 162 mg por semana e 5 dias para 162 mg em semanas alternadas em pacientes com artrite reumatoide em estado de equilíbrio dinâmico. Em concentrações séricas elevadas, quando a depuração total de tocilizumabe é dominada pela depuração linear, uma $t_{1/2}$ terminal de aproximadamente 21,5 dias foi derivada a partir de estimativas de parâmetro populacional.

Em pacientes com ACG, em estado de equilíbrio, $t_{1/2}$ efetiva de tocilizumabe variou entre 18,3 e 18,9 dias para o esquema de 162 mg por semana e entre 4,2 e 7,9 dias para 162 mg em semanas alternadas. Em concentrações séricas elevadas, quando a depuração total de tocilizumabe é dominada pela depuração linear, uma $t_{1/2}$ efetiva de aproximadamente 32 dias foi derivada a partir de estimativas de parâmetro populacional.

Em crianças com AIJP, a meia-vida efetiva de Actemra® IV (tocilizumabe) é de até 17 dias para as duas categorias de peso corporal (dose de 8 mg/kg para peso corporal ≥ 30 kg ou dose de 10 mg/kg para peso corporal abaixo de 30 kg) durante um intervalo de dosagem no estado de equilíbrio. Após a administração subcutânea, a meia-vida efetiva de tocilizumabe em pacientes com AIJP é de até 10 dias para as duas categorias de peso corporal (regime Q2W para peso corporal ≥ 30 kg ou regime Q3W para peso corporal inferior a < 30 kg) durante um intervalo de dosagem no estado de equilíbrio.

Em crianças com AIJS, a meia-vida efetiva de tocilizumabe IV é de até 16 dias para ambos regimes de dose, 12 mg/kg e 8 mg/kg, a cada duas semanas, durante o intervalo de dose no estado de equilíbrio. Após a administração subcutânea, a meia-vida efetiva de tocilizumabe em pacientes com AIJS é de até 14 dias para ambos os regimes, de 162 mg, a cada semana ou cada duas semanas, durante o intervalo de doses no estado de equilíbrio.

Em pacientes adultos com COVID-19, as concentrações séricas estavam abaixo do limite de quantificação após 35 dias, em média, após uma infusão de tocilizumabe IV 8 mg/kg. A depuração linear média na análise farmacocinética populacional foi estimada em 17,6 mL/h em pacientes com escala ordinal de categoria 3 (OS 3, pacientes que requerem suplementação de oxigênio), 22,5 mL/h em pacientes com OS 4 basal (pacientes que requerem alta fluxo de oxigênio ou ventilação não invasiva), 29 mL/h em pacientes com OS 5 basal (pacientes que requerem ventilação mecânica) e 35,4 mL/h em pacientes com OS 6 basal (pacientes que requerem oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) ou ventilação mecânica e suporte de órgão adicional).

Farmacocinética em populações especiais

Insuficiência hepática

Não foram conduzidos estudos formais sobre o efeito da insuficiência hepática na farmacocinética de tocilizumabe.

Insuficiência renal

Não foram conduzidos estudos formais sobre o efeito da insuficiência renal na farmacocinética de tocilizumabe. Na análise de farmacocinética populacional, a maioria dos pacientes com AR e ACG apresentava função renal normal ou insuficiência renal leve. Insuficiência renal leve (depuração de creatinina estimada pela fórmula de Cockcroft-Gault) não teve impacto na farmacocinética de tocilizumabe.

Aproximadamente um terço dos pacientes no estudo WA28119 tiveram insuficiência renal moderada na linha de base (depuração de creatinina estimada de 30 – 59 mL/min). Nestes pacientes, nenhum impacto na exposição ao tocilizumabe foi notado.

O ajuste da dose não é necessário para pacientes com insuficiência renal leve ou moderada.

Outras populações especiais

A análise da farmacocinética populacional de pacientes adultos com AR e ACG demonstrou que sexo e raça não afetam a farmacocinética de tocilizumabe. Não é necessário ajuste de dose nesses fatores demográficos.

Segurança não-clínica**Carcinogenicidade**

Não foram conduzidos estudos de carcinogenicidade com tocilizumabe. Dados pré-clínicos disponíveis mostraram a contribuição da citocina pleiotrópica IL-6 para a progressão maligna e resistência à apoptose de diversos tipos de câncer.

Os dados não sugerem risco significativo para início e progressão de câncer durante terapia com tocilizumabe. Além disso, em um estudo de toxicidade crônica conduzido durante seis meses em macacos *Cynomolgus*, não foram observadas lesões proliferativas nem tampouco em camundongos deficientes em IL-6 que apresentam depleção crônica de IL-6.

Genotoxicidade

Estudos padrão de genotoxicidade em células procarióticas e eucarióticas foram todos negativos.

Comprometimento da fertilidade

Dados pré-clínicos não sugerem efeitos de um análogo de tocilizumabe na fertilidade. Não foram observados efeitos em órgãos endócrinos ou do sistema reprodutor em um estudo de toxicidade crônica em macacos *Cynomolgus* nem alteração do desempenho reprodutivo em camundongos machos e fêmeas deficientes em IL-6.

Toxicidade reprodutiva

Quando tocilizumabe foi administrado a macacos *Cynomolgus* no início da gestação, não foram observados efeitos deletérios diretos ou indiretos na gestação ou no desenvolvimento embrionário.

Outros

Em um estudo de toxicidade embrionária conduzido em macacos *Cynomolgus*, observou-se discreto aumento no risco de abortamento / óbito embrionário após exposição sistêmica elevada (acima de 100 vezes a exposição em humanos) no grupo que recebeu dose alta de 50 mg/kg/dia, em comparação com os grupos que receberam placebo ou dose baixa. A incidência de aborto ocorreu dentro do histórico previsto para macacos *Cynomolgus* em cativeiro, e casos isolados de aborto / óbito embrionário não demonstraram relação com a dose e duração do tratamento com tocilizumabe. Embora a IL-6 não pareça ser uma citocina fundamental para o crescimento fetal ou para o controle imunológico da interface materno-fetal, a relação entre esse achado e tocilizumabe não pode ser excluída.

Observou-se a transferência de um análogo murino (componente genético) de tocilizumabe no leite de camundongos lactantes.

O tratamento com um análogo murino não resultou em toxicidade em ratos jovens. Em particular, não houve comprometimento do crescimento esquelético, função imunológica e maturação sexual.

O perfil de segurança não clínico de tocilizumabe no macaco *Cynomolgus* não sugere diferença entre as vias de administração IV e SC.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Tocilizumabe é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao tocilizumabe ou aos excipientes da fórmula.

O tratamento com tocilizumabe não deve ser iniciado em pacientes com infecções graves ativas.

Tocilizumabe é contraindicado a pacientes com COVID-19 que simultaneamente também tenham outras infecções graves ativas.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Geral

Este medicamento deverá ser prescrito por médicos com experiência no tratamento da AR, ACG, AIJP, AIJS ou SLC e que tenham conhecimento suficiente sobre o produto.

Para aumentar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome comercial e o número de lote do produto administrado devem ser claramente registrados (ou declarados) no prontuário médico do paciente.

- Todas as indicações

Infecções

Foram relatadas infecções sérias e, em alguns casos, fatais em pacientes em tratamento com agentes imunossuppressores, incluindo tocilizumabe. Tocilizumabe é um medicamento imunobiológico que atua na modulação do sistema imune por intermédio da inibição da IL-6 (vide item “Características Farmacológicas - Mecanismo de ação”).

O tratamento com tocilizumabe não deve ser iniciado em pacientes com infecções ativas. A administração de tocilizumabe deve ser interrompida, se o paciente desenvolver infecção grave, até que seja resolvida. Deve-se ter cautela ao considerar o uso de tocilizumabe em pacientes com história de infecções recorrentes ou condições subjacentes (por exemplo, diverticulite e diabetes) que possam predispor os a infecções.

Em pacientes com COVID-19, tocilizumabe não deve ser administrado se paciente também estiver com qualquer outra infecção grave ativa concomitante.

Recomenda-se vigilância para detecção, em tempo hábil, de infecções graves em pacientes sob tratamento com agentes imunossuppressores, como o tocilizumabe, pois os sinais e sintomas de inflamação aguda podem estar reduzidos em consequência da supressão da reação de fase aguda. Os pacientes (incluindo crianças menores, que podem ser menos capazes de comunicar seus sintomas) e os responsáveis por crianças devem ser orientados a entrar imediatamente em contato com o médico assistente se apresentarem qualquer sintoma sugestivo de infecção, a fim de garantir avaliação rápida e instituição de tratamento apropriado.

Complicações da diverticulite

Foram relatados eventos de perfuração diverticular, como complicação de diverticulite em pacientes tratados com tocilizumabe. Tocilizumabe deve ser utilizado com cautela em pacientes com histórico de úlceras intestinais ou diverticulite.

Pacientes que apresentam sintomas potencialmente indicativo de complicações de diverticulite, tais como dor abdominal, devem ser avaliados prontamente para identificação precoce de perfuração gastrointestinal.

Tuberculose

Embora os estudos clínicos não tenham demonstrado risco aumentado de tuberculose, não se pode descartar a possibilidade de ativação da tuberculose. Portanto, médicos, bem como pacientes com histórico de infecção tuberculosa (história pregressa de tuberculose ou cicatriz radiológica sugestiva de tuberculose curada) devem estar atentos quanto à manifestação de sintomas de tuberculose e solicitar periodicamente que o paciente realize radiografia de tórax.

Conforme recomendado para outras terapias biológicas, todos os pacientes devem ser avaliados para infecção latente por tuberculose antes do início da terapia com tocilizumabe. Pacientes com tuberculose latente devem ser tratados com terapia antimicobacteriana padrão antes do início do tratamento com tocilizumabe.

Vacinas

Vacinas vivas e vivas atenuadas não devem ser administradas concomitantemente com tocilizumabe, porque a segurança clínica não foi estabelecida.

Não existem dados sobre a transmissão secundária de infecção de pessoas que receberam vacinas vivas para pacientes em uso de tocilizumabe.

Em um estudo aberto randomizado, pacientes adultos com AR tratados com tocilizumabe e MTX foram capazes de apresentar uma resposta efetiva a ambas as vacinas antipneumocócica 23-valente (polissacarídea) e antitetânica (toxóide tetânico), que foi comparável à resposta observada em pacientes tratados apenas com MTX.

Recomenda-se que todos os pacientes, particularmente pacientes pediátricos ou idosos, sejam imunizados de acordo com as recomendações atuais antes do início da terapia com tocilizumabe. O intervalo de administração entre vacinas vivas e a terapia com tocilizumabe deve estar de acordo com as recomendações de vacinação relativas a agentes imunossupressores.

Reações de hipersensibilidade

Reações graves de hipersensibilidade, inclusive anafilaxias, foram relatadas em associação à tocilizumabe (vide item “Reações Adversas”). Tratamento apropriado deve estar disponível para uso imediato em caso de reação anafilática durante a infusão de tocilizumabe. Caso ocorra reação anafilática ou outra reação de hipersensibilidade séria, a administração de tocilizumabe deverá ser interrompida imediatamente e permanentemente descontinuada. Na fase de pós-comercialização do Actemra® (tocilizumabe) intravenoso, eventos de hipersensibilidade grave e anafilaxia ocorreram em pacientes tratados com uma variedade de doses de tocilizumabe, com ou sem terapias concomitantes, pré-medicações e / ou reação de hipersensibilidade prévia. Na fase de pós-comercialização, casos com desfecho fatal foram relatados durante o uso de Actemra® (tocilizumabe) intravenoso. Esses eventos ocorreram já na primeira infusão de tocilizumabe.

Doença hepática ativa e insuficiência hepática

O tratamento com tocilizumabe, particularmente quando administrado concomitantemente com metotrexato, pode se associar a elevações de transaminases hepáticas. Portanto, deve-se ter cautela ao considerar o tratamento de pacientes com doença hepática ativa ou insuficiência hepática, uma vez que a segurança de tocilizumabe não foi adequadamente estudada nesses pacientes.

Hepatotoxicidade

Observou-se elevação leve e moderada das transaminases hepáticas associada ao tratamento de tocilizumabe (vide item “Reações Adversas”). Os aumentos nas transaminases hepáticas foram mais frequentemente observados quando medicamentos, que são conhecidos por causar hepatotoxicidade (metotrexato, por exemplo), foram administrados em combinação com tocilizumabe.

Lesões hepáticas graves induzidas por medicamento, incluindo insuficiência hepática aguda, hepatite e icterícia, foram observadas com tocilizumabe (vide item “Reações Adversas – Experiência pós-comercialização”). A lesão hepática grave ocorreu entre 2 semanas e mais de 5 anos após o início do tratamento com tocilizumabe. Foram relatados casos de insuficiência hepática que resultaram em transplante de fígado.

Deve-se ter cuidado ao considerar a introdução de tratamento com tocilizumabe em pacientes com elevação das transaminases ALT ou AST acima de 1,5 x o limite superior da normalidade (LSN) (TGP ou TGO > 1,5 x LSN). O tratamento não é recomendado a pacientes com ALT ou AST acima de 5 x LSN, em pacientes com AR, ACG, AIJP e AIJS.

Em pacientes com AR, ACG, AIJP e AIJS, as transaminases ALT / AST devem ser monitoradas a cada quatro a oito semanas durante os primeiros seis meses de tratamento seguidos pelo monitoramento a cada 12 semanas posteriormente.

Para modificações recomendadas de dose, incluindo a descontinuação do tratamento com tocilizumabe, com base nos níveis das transaminases hepáticas, vide item “Posologia e Modo de usar”.

Pacientes hospitalizados com COVID-19 podem ter níveis elevados de ALT ou AST. A falência múltipla de órgãos com comprometimento hepático é reconhecida como uma complicação da COVID-19 grave. A decisão de administrar tocilizumabe deve equilibrar o benefício potencial contra os riscos do tratamento com tocilizumabe. Em pacientes com COVID-19 com ALT ou AST elevados acima de 10 x LSN, a administração de tratamento com tocilizumabe não é recomendada.

Em pacientes com COVID-19, ALT / AST devem ser monitorados de acordo com práticas clínicas padrão vigentes.

Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática a cada quatro a oito semanas durante os primeiros seis meses de tratamento seguidos pelo monitoramento a cada 12 semanas posteriormente.

Reativação viral

Reativação viral (por exemplo, vírus da hepatite B) tem sido relatada com terapias biológicas para artrite reumatoide. Em estudos clínicos com tocilizumabe, os pacientes recrutados com resultados positivos para o vírus da hepatite foram excluídos.

Distúrbios desmielinizantes

Os médicos devem estar vigilantes quanto a sintomas potencialmente indicativos de início de distúrbios de desmielinização central. O potencial para a desmielinização central com tocilizumabe é desconhecido até o momento, mas esclerose múltipla e polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica foram relatadas raramente em estudos clínicos para artrite reumatoide.

Neutropenia

O tratamento com tocilizumabe associa-se à maior incidência de neutropenia. No entanto, não se observou associação entre neutropenia relacionada ao tratamento e infecções sérias nos estudos clínicos (vide item “Reações Adversas”).

Deve-se ter cautela ao considerar a introdução de tratamento com tocilizumabe em pacientes com contagem baixa de neutrófilos, isto é, contagem absoluta de neutrófilos (ANC) inferior a $2.000/\text{mm}^3$ ($2 \times 10^9/\text{L}$). O tratamento não é recomendado a pacientes com AR, ACG, AIJP e AIJS com número absoluto de neutrófilos inferior a $500/\text{mm}^3$ ($0,5 \times 10^9/\text{L}$). Recomenda-se cautela em pacientes com baixo número de glóbulos brancos (neutrófilos). Em pacientes com COVID-19 com ANC inferior a $1.000/\text{mm}^3$ ($1 \times 10^9/\text{L}$), o tratamento não é recomendado.

Em pacientes com AR e ACG, a contagem de neutrófilos deve ser monitorada de quatro a oito semanas após o início do tratamento e, posteriormente, de acordo com as boas práticas clínicas. Para modificações recomendadas de dose com base nos resultados de ANC, vide item “Posologia e Modo de usar”.

Na AIJP e AIJS, a contagem de neutrófilos deve ser monitorada no momento da segunda administração e, posteriormente, de acordo com as boas práticas clínicas (vide item “Posologia e Modo de usar”).

Em pacientes com COVID-19, a contagem de neutrófilos deve ser monitorada de acordo com as práticas clínicas padrão vigentes.

Trombocitopenia

O tratamento com tocilizumabe foi associado à redução do número de plaquetas. No entanto, não se observou associação entre redução do número de plaquetas relacionada ao tratamento e casos graves de sangramento nos estudos clínicos (vide item “Reações Adversas”).

Deve-se ter cautela ao considerar a introdução de tratamento com tocilizumabe em pacientes com número de plaquetas inferior a $100.000/\text{mm}^3$ ($100 \times 10^3/\mu\text{L}$). O tratamento não é recomendado a todos os pacientes, incluindo aqueles com COVID-19, com número de plaquetas inferior a $50.000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^3/\mu\text{L}$).

Em pacientes com AR e ACG, a contagem de plaquetas deve ser monitorada de quatro a oito semanas após o início do tratamento e, posteriormente, de acordo com as boas práticas clínicas. Para modificações recomendadas de dose com base na contagem de plaquetas, vide item “Posologia e Modo de usar”.

Em pacientes com AIJP e AIJS, as plaquetas devem ser monitoradas no momento da segunda administração e, posteriormente, de acordo com as boas práticas clínicas (vide item “Posologia e Modo de usar”).

Em pacientes com COVID-19, as plaquetas devem ser monitoradas de acordo com as práticas clínicas padrão vigentes.

Parâmetros lipídicos

Elevações nos níveis de lipídios, tais como colesterol total, triglicérides e/ou lipoproteína de baixa densidade (LDL) foram observadas (vide item “Reações Adversas”).

Em pacientes tratados com tocilizumabe, os níveis de lipídios devem ser monitorados de quatro a oito semanas após o início do tratamento com tocilizumabe. Os pacientes devem ser tratados de acordo com os protocolos clínicos locais para o tratamento de hiperlipidemia.

- Artrite reumatoide

Risco cardiovascular

Pacientes com artrite reumatoide tem um risco elevado de doenças cardiovasculares e devem ter os fatores de risco (como hipertensão e hiperlipidemia) acompanhados e controlados como parte do seguimento de rotina.

- Artrite idiopática juvenil sistêmica

Síndrome de ativação macrofágica (SAM)

A SAM é uma doença grave, com risco de morte, que pode se desenvolver em pacientes com AIDS. Em ensaios clínicos, tocilizumabe não foi estudado em pacientes durante um episódio da SAM ativo.

- Neoplasia maligna

O risco de neoplasia maligna está aumentado em doentes com AR. Os medicamentos imunomoduladores podem aumentar o risco de neoplasia maligna.

Gestação e lactação

Categoria de risco na gravidez: C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Não existem dados adequados sobre o uso de tocilizumabe em gestantes. Um estudo em macacos não demonstrou risco potencial de dismorfogênese, mas demonstrou número maior de abortamentos espontâneos / óbitos embriofetais com doses elevadas (vide item “Características farmacológicas”). A relevância desses dados para humanos é desconhecida.

O tocilizumabe não deve ser usado na gravidez, a menos que clinicamente indicado e apenas se os potenciais benefícios clínicos advindos de seu uso para a mãe excederem os potenciais riscos à saúde do feto.

Não se sabe se tocilizumabe é excretado no leite materno. Embora imunoglobulinas endógenas do isotipo IgG sejam secretadas no leite humano, é improvável que ocorra absorção sistêmica de tocilizumabe pelo lactente, por causa da rápida degradação proteolítica de tais proteínas no sistema digestivo. A decisão em se manter / interromper o aleitamento materno ou em se manter / interromper a terapia com tocilizumabe deve levar em consideração os benefícios do aleitamento materno para a criança e os benefícios da terapia com tocilizumabe para a paciente.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Advertências para populações especiais

Pacientes com insuficiência renal, insuficiência hepática, crianças e idosos: vide itens “Posologia e Modo de usar – Instruções especiais de administração” e “Características farmacológicas – Farmacocinética em populações especiais”.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Não foram realizados estudos específicos sobre os efeitos de tocilizumabe na capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas. No entanto, não existem evidências, a partir dos dados disponíveis, de que tocilizumabe afete a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

Abuso e dependência

Não foram realizados estudos sobre os efeitos potenciais de tocilizumabe em provocar dependência. No entanto, não existem evidências, a partir dos dados disponíveis, de que o tratamento com tocilizumabe resulte em dependência.

Até o momento, não há informações de que tocilizumabe possa causar *doping*.

Para obter informações sobre os materiais educativos de Tyenne como: guia de dosagem, cartão de lembrete do paciente e folheto informativo do profissional de saúde e do paciente acesse: www.kabicarebrasil.com.br

O cartão de lembrete do paciente também acompanha o cartucho deste medicamento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Análises farmacocinéticas populacionais não detectaram efeito do metotrexato, de anti-inflamatórios não esteroidais ou corticosteroides na depuração de tocilizumabe em pacientes com AR. Em pacientes com ACG, não foi observado nenhum efeito acumulativo da dose de corticosteroides sobre a exposição a tocilizumabe.

Administração concomitante de dose única de 10 mg/kg de tocilizumabe com 10 – 25 mg de metotrexato, uma vez por semana, não apresentou efeito significativo na exposição ao metotrexato.

Não há experiência do uso de tocilizumabe em combinação com outros antagonistas de TNF ou outros tratamentos biológicos em pacientes com artrite reumatoide. O uso de tocilizumabe com outros agentes biológicos não é recomendado.

A expressão das enzimas CYP450 é suprimida por citocinas, tais como IL-6, que estimulam a inflamação crônica. Portanto, a expressão de enzimas CYP450 pode ser revertida ao se iniciar terapia com inibidores potentes de citocinas, como tocilizumabe.

Estudos *in vitro* com cultura de hepatócitos humanos demonstraram que IL-6 causou redução na expressão enzimática dos CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4. Tocilizumabe normaliza a expressão dessas enzimas.

O efeito de tocilizumabe nas enzimas CYP (exceto CYP2C19 e CYP2D6) é clinicamente relevante para substratos do CYP450, com janela terapêutica estreita e / ou para os quais a dose deve ser ajustada individualmente.

Em um estudo com pacientes com artrite reumatoide, os níveis de sinvastatina (CYP3A4) diminuíram em 57% uma semana após a administração de dose única de tocilizumabe, níveis semelhantes ou discretamente maiores que os observados em indivíduos saudáveis.

Ao introduzir ou interromper o tratamento com tocilizumabe, em pacientes tratados com medicamentos cujas doses devam ser individualmente ajustadas ou que sejam metabolizados via CYP450 3A4, 1A2 ou 2C9 (por exemplo: atorvastatina, bloqueadores dos canais de cálcio, teofilina, varfarina, fenitoína, ciclosporina ou benzodiazepínicos), deve-se monitorar as doses desses medicamentos, que podem requerer ajuste, a fim de manter seu efeito terapêutico. O efeito de tocilizumabe na atividade enzimática do CYP450 pode persistir por várias semanas após a interrupção da terapia, por causa de sua longa meia-vida de eliminação ($t_{1/2}$).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Tyenne (tocilizumabe) seringa/caneta preenchidas devem ser armazenados no refrigerador, em temperatura entre 2 e 8 °C. O produto não deve ser congelado. Mantenha o produto no cartucho para proteger da luz.

Tyenne (tocilizumabe) não deve ser usado depois do prazo de validade mostrado na seringa/caneta preenchida e na embalagem.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Tyenne (tocilizumabe) é uma solução límpida e incolor a amarelo pálido, e não contém conservantes.

Não use se o medicamento estiver turvo ou contiver partículas ou se apresentar qualquer cor exceto incolor a amarelada ou se alguma parte da seringa/caneta preenchida parecer danificada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Descarte de seringas/canetas/perfurocortantes

Descarte a seringa/caneta em um recipiente específico para objetos perfurocortantes após o uso.

- Seringas/canetas nunca podem ser reutilizadas;
- Mantenha o recipiente fora do alcance das crianças.
- Não descarte o sistema de aplicação contendo a agulha no lixo doméstico.
- Caso seja necessário, descarte o sistema de aplicação contendo a agulha em Postos de Coleta localizados em Farmácias, Drogarias, Postos de Saúde ou Hospitais, que possuem coletores apropriados.
- O descarte deve ser realizado de acordo com as exigências locais.
- O cartucho e a bula, que não possuem contato direto com o medicamento, podem ser descartados no lixo reciclável.

Descarte de medicamento não utilizado / com prazo de validade vencido

A liberação de produtos farmacêuticos no meio ambiente deve ser reduzida ao máximo. Os medicamentos não podem ser desprezados no esgoto doméstico e deve-se evitar desprezá-los no lixo doméstico. Use os “sistemas de coleta”, se disponíveis na sua região.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Geral

Para pacientes adultos com AR, tocilizumabe pode ser administrado sob forma de infusão IV ou injeção SC. Para pacientes adultos com ACG, tocilizumabe é administrado em injeção SC.

Para pacientes com AIJP e AIJS, tocilizumabe é administrado sob forma de infusão IV ou injeção SC. Para pacientes com COVID-19, tocilizumabe é administrado sob forma de infusão IV.

As informações disponíveis sobre a substituição de Tyenne (tocilizumabe) intravenoso por Tyenne (tocilizumabe) SC em dose fixa são limitadas. A formulação IV de Tyenne (tocilizumabe) não se destina à administração SC.

A formulação SC de Tyenne (tocilizumabe) não se destina à administração IV.

Avalie se o paciente é adequado para uso SC e oriente os pacientes a informarem um profissional de saúde se apresentarem quaisquer sintomas de reação alérgica antes de aplicarem a dose seguinte. Os pacientes devem buscar atenção médica imediata se desenvolverem sintomas de reações alérgicas sérias (vide item “Advertências e Precauções”).

Dose recomendada

Artrite reumatoide (AR) - Tyenne (tocilizumabe) IV e SC

Regime de dose intravenoso (IV).

A dose recomendada de Tyenne (tocilizumabe) a pacientes adultos é de 8 mg/kg, administrada uma vez a cada quatro semanas por infusão intravenosa. Tyenne (tocilizumabe) pode ser usado isoladamente ou em combinação com MTX e / ou outros DMARDs. A dose calculada do medicamento deve ser diluída em 100 mL de solução de cloreto de sódio 0,9% (soro fisiológico) com técnica asséptica por um profissional da saúde.

A duração recomendada de infusão de tocilizumabe é uma hora.

A pacientes com peso corporal acima de 100 kg, doses superiores a 800 mg por infusão não são recomendadas (vide item “Propriedades Farmacocinéticas”).

Regime de dose subcutâneo (SC)

A dose recomendada de Tyenne (tocilizumabe) SC é de 162 mg, uma vez por semana, em injeção subcutânea. Tyenne (tocilizumabe) SC pode ser usado em monoterapia ou em combinação com MTX e/ou outras DMARDs sintéticos.

Esquecimento de dose

Se um paciente que administra Tyenne (tocilizumabe) SC semanalmente perder uma injeção subcutânea no prazo de sete dias, ele deve ser instruído a aguardar até a próxima a injeção programada.

Se um paciente que administra Tyenne (tocilizumabe) SC em semanas alternadas, perder uma injeção subcutânea no prazo de sete dias, ele deve ser instruído a administrar a injeção perdida imediatamente e, a próxima injeção no dia programado.

Arterite de Células Gigantes (ACG) [exclusivamente formulação SC]

A dose recomendada de tocilizumabe para pacientes adultos com ACG é de 162 mg, administrada uma vez por semana em injeção subcutânea, em combinação com um tratamento com redução gradual de dose de glicocorticoides. Tocilizumabe pode ser usado isoladamente depois da descontinuação dos glicocorticoides. No caso de pacientes que apresentam recidiva de ACG durante o tratamento com tocilizumabe, o médico deve considerar a reintrodução e / ou aumento gradual da dose dos glicocorticoides concomitantes (ou reinicie a terapia se já tiver sido descontinuada) de acordo com o melhor critério clínico / orientações de tratamento.

Recomendações para Modificação de Dose para AR e ACG:

Anormalidades nas enzimas hepáticas

Valor laboratorial	Conduta
--------------------	---------

> 1 a 3 x LSN	Modificar a dose de DMARDs (AR) ou outros agentes imunomoduladores (ACG) concomitantes, se apropriado. Para pacientes com Tyenne subcutâneo e aumentos persistentes nestes níveis, reduza a frequência de injeção de tocilizumabe para semanas alternadas ou interrompa tocilizumabe até que ALT/AST estejam normalizadas. Reinicie com injeção semanal ou injeção em semanas alternadas, se clinicamente apropriado. Para pacientes em tratamento com Tyenne intravenoso (AR somente) que apresentam aumentos persistentes das enzimas hepáticas dentro dessa faixa, reduzir a dose de tocilizumabe para 4 mg/kg ou interromper a administração de tocilizumabe até normalização da ALT/AST (TGP/TGO). Reiniciar o tratamento com 4 mg/kg ou 8 mg/kg, conforme apropriado
> 3 a 5 x LSN	Interromper a dose de tocilizumabe até redução para < 3x LSN e seguir as recomendações acima para aumentos entre 1 e 3 x LSN Para aumentos persistentes > 3 x LSN (confirmado por repetição do exame, vide itens “Reações Adversas” e “Alterações laboratoriais”), descontinuar a administração de tocilizumabe
> 5x LSN	Descontinuar a administração de tocilizumabe

LSN: Limite Superior da Normalidade

Diminuição na contagem absoluta de neutrófilos

Valor laboratorial	Conduta
Neutrófilos > 1.000/mm ³ (1x10 ⁹ /L)	Manter a dose
Neutrófilos entre 500 – 1.000/mm ³ (0,5 – 1 x 10 ⁹ /L)	Interromper a administração de tocilizumabe Para pacientes com tocilizumabe subcutâneo, quando número absoluto de neutrófilos aumentar para > 1 x 10⁹/L, reinicie a injeção de tocilizumabe em semanas alternadas e aumente a frequência para toda semana, se clinicamente adequado Para pacientes em tratamento com Tyenne intravenoso (AR somente), quando o número de neutrófilos aumentar para > 1.000/mm³ (1 x 10⁹/L), reintroduzir tocilizumabe na dose de 4 mg/kg e aumentar para 8 mg/kg, quando clinicamente apropriado
Neutrófilos < 500/mm ³ (0,5 x 10 ⁹ /L)	Descontinuar a administração de tocilizumabe

Diminuição da contagem de plaquetas

Valor laboratorial	Conduta
50.000 a 100.000/mm ³ (50 – 100 x 10 ³ /μL)	Interromper a administração de tocilizumabe Para pacientes com tocilizumabe subcutâneo, quando o número de plaquetas for > 100 x 10³/μL, reinicie a injeção de tocilizumabe em semanas alternadas e aumente a frequência para uma vez por semana quando clinicamente apropriado Para pacientes em tratamento com Tyenne intravenoso (AR somente), quando a contagem de plaquetas aumentar para > 100.000/mm³ (100 x 10³/μL), reintroduzir tocilizumabe na dose de 4 mg/kg e aumentar para 8 mg/kg, quando clinicamente apropriado

< 50.000/mm ³ (50 x 10 ³ /μL)	Descontinuar a administração de tocilizumabe
---	--

Artrite idiopática juvenil poliarticular (AIJP) - Tyenne (tocilizumabe) IV e SC

Uma mudança na dosagem somente deve ser baseada em uma mudança consistente no peso do paciente ao longo do tempo. Tocilizumabe pode ser usado isoladamente ou em combinação com MTX.

Regime de dose intravenoso (IV)

A dose recomendada de tocilizumabe IV para pacientes com AIJP é:

- 10 mg/kg para pacientes com menos de 30 kg,
- 8 mg/kg para pacientes ≥ 30 kg, a ser administrada uma vez a cada quatro semanas por infusão intravenosa.

Regime de dose subcutâneo (SC)

A dose recomendada de tocilizumabe SC para pacientes com AIJP é:

- 162 mg uma vez a cada três semanas para pacientes com menos de 30 kg,
- 162 mg uma vez a cada duas semanas para pacientes ≥ 30 kg.

Artrite idiopática juvenil sistêmica (AIJS) - Tyenne (tocilizumabe) IV e SC

Uma mudança na dosagem somente deve ser baseada em uma mudança consistente no peso do paciente ao longo do tempo. Tocilizumabe pode ser usado isoladamente ou em combinação com MTX.

Regime de dose intravenoso (IV).

A dose recomendada de tocilizumabe IV para pacientes com AIJS é:

- 12 mg/kg para pacientes com menos de 30 kg;
- 8 mg/kg para pacientes ≥ 30 kg, a ser administrada uma vez a cada duas semanas, por infusão intravenosa.

Tocilizumabe deve ser diluído pelo profissional da saúde, com solução estéril de cloreto de sódio 0,9% p/v e por meio de técnica asséptica.

Tocilizumabe é recomendado para infusão intravenosa durante uma hora.

Regime de dose subcutâneo (SC)

A dose recomendada de tocilizumabe SC para pacientes com AIJS é:

- 162 mg uma vez a cada duas semanas para pacientes com peso corporal menor que 30 kg.
- 162 mg uma vez a cada semana em pacientes com peso corporal ≥ 30 kg.

Recomendações para modificação de dose para AIJP e AIJS

Redução da dose de tocilizumabe não foi estudada na população AIJP ou AIJS. Interrupções da dose de tocilizumabe por alterações laboratoriais são recomendadas a pacientes com AIJP ou AIJS e são similares ao que foi descrito anteriormente para AR e ACG. Caso apropriado, metotrexato ou outros medicamentos concomitantes devem ter a dosagem modificada ou interrompida e a dosagem de tocilizumabe interrompida até avaliação da situação clínica. A decisão de interrupção do tratamento da AIJP ou AIJS, por causa de alterações laboratoriais, deve ser baseada na avaliação médica individual do paciente.

Anormalidades nas enzimas hepáticas

Valor laboratorial	Conduta
> 1 a 3 x LSN	Modificar a dose de MTX se apropriado Para aumentos persistentes dentro dessa faixa, interromper a administração de tocilizumabe até normalização da ALT/AST (TGP/TGO)
> 3 a 5 x LSN	Modificar a dose de MTX, se apropriado Interromper a dose de tocilizumabe até redução para < 3x LSN e seguir as recomendações acima para aumentos entre 1 e 3 x LSN
> 5x LSN	Descontinuar a administração de tocilizumabe A decisão de descontinuar o uso de tocilizumabe em AIJP ou AIJS, em decorrência de anormalidades laboratoriais, deve basear-se na avaliação médica individual de cada paciente

Diminuição na contagem absoluta de neutrófilos

Valor laboratorial	Conduta
--------------------	---------

Neutrófilos > 1.000/mm ³ (1x10 ⁹ /L)	Manter a dose
Neutrófilos entre 500 – 1.000/mm ³ (0,5 – 1 x 10 ⁹ /L)	Interromper a administração de tocilizumabe Quando o número de neutrófilos aumentar para > 1.000/mm ³ (1 x 10 ⁹ / L), reintroduzir tocilizumabe
Neutrófilos < 500/mm ³ (0,5 x 10 ⁹ /L)	Descontinuar a administração de tocilizumabe A decisão de descontinuar o uso de tocilizumabe em AIJP ou AIJS, em decorrência de anormalidades laboratoriais, deve basear-se na avaliação médica individual de cada paciente

Diminuição da contagem de plaquetas

Valor laboratorial	Conduta
50.000 a 100.000/mm ³ (50 – 100 x 10 ³ /μL)	Modificar a dose de MTX, se apropriado Interromper a administração de tocilizumabe Quando a contagem de plaquetas aumentar para > 100.000/ mm ³ , reintroduzir o tocilizumabe
< 50.000/mm ³ (50 x 10 ³ /μL)	Descontinuar a administração de tocilizumabe A decisão de descontinuar o uso de tocilizumabe em AIJP ou AIJS, em decorrência de anormalidades laboratoriais, deve basear-se na avaliação médica individual de cada paciente

COVID-19 [exclusivamente formulação IV]

A dose recomendada de tocilizumabe para o tratamento de pacientes adultos com COVID-19 é uma infusão única de 60 minutos de 8 mg/kg.

Se os sinais ou sintomas clínicos piorarem ou não melhorarem após a primeira dose, uma infusão adicional de tocilizumabe 8 mg/kg pode ser administrada pelo menos 8 horas após a infusão inicial.

Doses superiores a 800 mg por infusão não são recomendadas em pacientes com COVID-19.

Não se recomenda a administração de Tyenne (tocilizumabe) em doentes com COVID-19 que tenham qualquer uma das seguintes alterações laboratoriais:

- Enzimas hepáticas ALT/AST > 10x LSN;
- Contagem absoluta de neutrófilos < 1 x 10⁹ / L;
- Contagem de plaquetas < 50 x 10³ / μL.

Síndrome de Liberação de Citocinas (SLC) (adultos e crianças) - Tyenne (tocilizumabe) IV

A dose recomendada para o tratamento de SLC administrada na forma de infusão intravenosa durante 60 minutos é de 8 mg/kg em pacientes que pesam 30 kg ou mais ou de 12 mg/kg em pacientes que pesam menos de 30 kg. Tyenne (tocilizumabe) pode ser administrado isolado ou em combinação com corticosteroides.

Se não ocorrer melhora clínica nos sinais e sintomas de SLC após a primeira dose, até 3 doses adicionais de Tyenne (tocilizumabe) podem ser administradas. O intervalo entre doses consecutivas deve ser de no mínimo 8 horas. Doses acima de 800 mg por infusão não são recomendadas em pacientes com SLC.

Pacientes com SLC grave ou de risco à vida frequentemente apresentam citopenias ou nível elevado de ALT ou AST devido à malignidade subjacente, antes da quimioterapia de linfodepleção ou da SLC.

Modo de uso

Artrite Reumatoide e Doença causada pelo coronavírus 2019 (COVID-19) - Tyenne (tocilizumabe) IV

A formulação de tocilizumabe IV não se destina à administração subcutânea.

Iniciar a infusão endovenosa de forma lenta, observando com atenção as condições clínicas do paciente; constatada a ausência de anormalidades, aumentar a velocidade de infusão, a fim de completar a administração em, aproximadamente, uma hora.

Medicamentos parenterais devem ser inspecionados visualmente antes da administração para verificação

quanto à presença de material particulado ou descoloração.

Apenas soluções translúcidas a opalescentes, incolores a amarelo pálido e isentas de partículas visíveis devem ser infundidas. Utilize seringa e agulha estéreis para o preparo de Tyenne (tocilizumabe) IV. Dispositivos de transferência de sistema fechado (closed system transfer devices - CSTD) não são recomendados para a preparação de Tyenne (tocilizumabe) IV, uma vez que existem evidências insuficientes sobre a compatibilidade desses dispositivos com o produto.

Retirar do frasco de 100 mL de solução de cloreto de sódio a 0,9% isenta de pirogênios, em condições assépticas, o volume de solução equivalente à quantidade da solução de tocilizumabe necessária para a dose do paciente. Descartar o volume retirado.

Retirar a quantidade necessária de tocilizumabe (0,4 mL/kg), sob condições assépticas e injetar no frasco que contém a solução não pirogênica remanescente de cloreto de sódio a 0,9%. O volume final deverá ser de 100 mL. Para misturar a solução, inverter suavemente o frasco, sem agitar, para evitar formação de espuma.

Artrite Idiopática Juvenil Poliarticular e Artrite Idiopática Juvenil Sistêmica - Tyenne (tocilizumabe) IV

Iniciar a infusão endovenosa de forma lenta, observando com atenção as condições clínicas do paciente; constatada a ausência de anormalidades, aumentar a velocidade de infusão, a fim de completar a administração em, aproximadamente, uma hora.

Medicamentos parenterais devem ser inspecionados visualmente antes da administração para verificação quanto à presença de material particulado ou descoloração.

Apenas soluções translúcidas a opalescentes, incolores a amarelo pálido e isentas de partículas visíveis devem ser infundidas. Utilize seringa e agulha estéreis para o preparo de Tyenne (tocilizumabe) IV. Dispositivos de transferência de sistema fechado (closed system transfer devices - CSTD) não são recomendados para a preparação de Tyenne (tocilizumabe) IV, uma vez que existem evidências insuficientes sobre a compatibilidade desses dispositivos com o produto.

- Pacientes com ≥ 30 kg:

Retirar do frasco de 100 mL de solução de cloreto de sódio a 0,9%, isenta de pirogênios, em condições assépticas, o volume de solução equivalente à quantidade da solução de tocilizumabe necessária para a dose do paciente. Descartar o volume retirado.

Retirar a quantidade necessária de tocilizumabe (0,4 mL/kg), sob condições assépticas e injetar no frasco que contém a solução não pirogênica remanescente de cloreto de sódio a 0,9%. O volume final deverá ser de 100 mL. Para misturar a solução, inverter suavemente o frasco, sem agitar, para evitar formação de espuma.

- Pacientes com AIJP com menos de 30 kg:

Retirar do frasco de 50 mL de solução de cloreto de sódio a 0,9% isenta de pirogênios, em condições assépticas, o volume de solução equivalente à quantidade da solução de tocilizumabe necessária para a dose do paciente (0,5 mL/kg do peso do paciente). Descartar o volume retirado. Esse volume deverá ser repostado no frasco de solução salina com o volume equivalente de tocilizumabe. Para misturar a solução, inverter suavemente o frasco, sem agitar, para evitar formação de espuma.

- Pacientes com AIJS com menos de 30 kg:

Retirar do frasco de 50 mL de solução de cloreto de sódio a 0,9%, isenta de pirogênios, em condições assépticas, o volume de solução equivalente à quantidade da solução de tocilizumabe necessária para a dose do paciente (0,6 mL/kg do peso do paciente). Descartar o volume retirado. Esse volume deverá ser repostado no frasco de solução salina com o volume equivalente de tocilizumabe. Para misturar a solução, inverter suavemente o frasco, sem agitar, para evitar formação de espuma.

Síndrome de Liberação de Citocinas (SLC) (pacientes ≥ 30 kg) - Tyenne (tocilizumabe) IV

Retirar do frasco de 100 mL de solução de cloreto de sódio a 0,9% isenta de pirogênios, em condições assépticas, o volume de solução equivalente à quantidade da solução de tocilizumabe necessária para a dose do paciente. Descartar o volume retirado.

Retirar a quantidade necessária de tocilizumabe (0,4 mL/kg), sob condições assépticas e injetar no frasco que contém a solução não pirogênica remanescente de cloreto de sódio a 0,9%. O volume final deverá ser de 100 mL. Para misturar a solução, inverter suavemente o frasco, sem agitar, para evitar formação de espuma.

Síndrome de Liberação de Citocinas (SLC) (pacientes < 30kg) - Tyenne (tocilizumabe) IV

Retirar do frasco de 50 mL de solução de cloreto de sódio a 0,9%, isenta de pirogênicos, em condições assépticas, o volume de solução equivalente à quantidade da solução de tocilizumabe necessária para a dose do paciente. Descartar o volume retirado.

Retirar a quantidade necessária de tocilizumabe (0,6 mL/kg), sob condições assépticas e injetar no frasco que contém a solução não pirogênica remanescente de cloreto de sódio a 0,9%. O volume final deverá ser de 50 mL. Para misturar a solução, inverter suavemente o frasco, sem agitar, para evitar formação de espuma.

Artrite Reumatoide, Arterite de Células Gigantes, Artrite Idiopática Juvenil Poliarticular e Artrite Idiopática Juvenil Sistêmica - Tyenne (tocilizumabe) SC

A formulação de tocilizumabe SC não se destina à administração intravenosa.

A formulação SC é administrada com seringa preenchida de uso único. A primeira injeção deve ser realizada sob a supervisão de profissional de saúde qualificado. Um paciente pode se autoinjetar Tyenne (tocilizumabe) SC somente se o médico determinar que é apropriado e o paciente concordar com o acompanhamento médico conforme necessário e que tenha sido treinado na técnica de injeção de forma adequada. Os locais de injeção recomendados (abdômen, coxa, parte superior do braço) devem ser rodiziados e as injeções nunca devem ser administradas em pintas, cicatrizes ou áreas em que a pele esteja dolorosa, com equimoses, hiperemiada, endurecida ou com solução de continuidade.

Pacientes que estejam em transição da terapia com tocilizumabe IV para a administração SC devem substituir a próxima dose IV programada pela primeira injeção SC, sob a supervisão de um profissional de saúde qualificado.

Avalie a adequação do paciente ou dos pais/responsáveis para administração domiciliar SC e instrua o paciente ou os pais/responsáveis a informar ao profissional de saúde antes de administrar a próxima dose, se qualquer sintoma de reação alérgica ocorrer. Os pacientes devem procurar atendimento médico imediato se desenvolverem sintomas de reações alérgicas graves (vide itens “Advertências e Precauções” e “Reações Adversas”).

Instruções especiais de administração

Uso pediátrico: a segurança e a eficácia de tocilizumabe IV em pacientes com AIJP e AIJS menores de 2 anos de idade não foram estabelecidas.

Uso pediátrico: a segurança e eficácia em pacientes com AIJS menores de 1 ano de idade e AIJP menores de 2 anos de idade com tocilizumabe SC não foram estabelecidas.

Uso geriátrico: não é necessário ajuste de dose em pacientes com idade superior a 65 anos.

Insuficiência renal: não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal leve ou moderada. Actemra® (tocilizumabe) não foi estudado em pacientes com insuficiência renal grave.

Insuficiência hepática: a segurança e eficácia de tocilizumabe não foram estudadas em pacientes com insuficiência hepática.

Instruções para preparo e administração de Tyenne (tocilizumabe) em SERINGA PRONTA PARA USO E CANETA devem ser verificados no final dessa bula.

9. REAÇÕES ADVERSAS

O perfil de segurança foi baseado em 5484 pacientes expostos a tocilizumabe em estudos clínicos; a maior parte desses pacientes estava participando de estudos sobre AR (n = 4009), enquanto que o restante da experiência vem de estudos sobre COVID-19 (n = 974), AIJP (n = 188), AIJS (n = 112) e ACG (n = 149). O perfil de segurança de tocilizumabe nessas indicações continua semelhante e não diferenciado.

Com relação à contagem de neutrófilos, não houve relação clara entre redução no número de neutrófilos para menos de $1 \times 10^9/L$ e ocorrência de infecções graves em nenhuma das indicações.

As reações adversas ao medicamento (RAMs) são listadas pela classe de sistemas de órgãos do MedDRA de acordo com a importância clínica para o paciente. A categoria de frequência correspondente para cada RAM é baseada na seguinte convenção: muito comum $\geq 1/10$, comum $\geq 1/100$ a $< 1/10$ ou incomum $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$.

Tabela 16 – Resumo das RAMs em pacientes tratados para AR, ACG, AIJP e AIJS com tocilizumabe

Classe de sistema MedDRA	Muito comum	Comum	Incomum
Infecções e infestações	Infecções de vias aéreas superiores	Celulite, pneumonia, herpes simples oral, herpes-zóster	Diverticulite
Distúrbios gastrintestinais		Dor abdominal, úlcera oral, gastrite	Estomatite e úlcera gástrica
Distúrbios de pele e tecido subcutâneo		Erupção, prurido, urticária	
Distúrbios do sistema nervoso		Cefaleia, tontura, Aumento de transaminases hepáticas	Aumento de bilirrubina total
Laboratoriais			
Distúrbios vasculares		Hipertensão	
Distúrbios do sangue e sistema linfático		Leucopenia, neutropenia	
Distúrbios do metabolismo e nutrição		Hipercolesterolemia, aumento de peso	Hipertrigliceridemia
Distúrbios gerais e no local de aplicação	Reação no local de aplicação	Edema periférico, reações de hipersensibilidade	
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino		Tosse, dispneia	
Distúrbios oftalmológicos		Conjuntivite	
Distúrbios renais			Nefrolitíase
Distúrbios endócrinos			Hipotireoidismo

Descrição de reações adversas selecionadas de estudos clínicos

- Artrite reumatoide

Pacientes tratados com Actemra® (tocilizumabe) IV:

A segurança de tocilizumabe tem sido avaliada em cinco estudos fase III duplos-cegos controlados e seus respectivos períodos de extensão.

A população global de controle inclui todos os pacientes das fases duplo-cegas de cada estudo core, desde a randomização até a primeira mudança no regime de tratamento, ou até completar dois anos. O período de controle em quatro dos estudos foi de seis meses, e, em um estudo, foi de até dois anos. Nesses estudos duplos-cegos controlados, 774 pacientes receberam 4 mg/kg de tocilizumabe em combinação com MTX, 1.870 pacientes receberam 8 mg/kg de tocilizumabe em combinação com MTX/outra DMARD, e 288 pacientes receberam 8 mg/kg de tocilizumabe em monoterapia.

A população total exposta inclui todos os pacientes que receberam, pelo menos, uma dose de tocilizumabe ou no período de controle duplo-cego ou na fase de extensão aberta. Dos 4.009 pacientes dessa população, 3.577 receberam tratamento por, pelo menos, seis meses; 3.296 receberam por, pelo menos, um ano; 2.806 receberam tratamento por, pelo menos, dois anos; e 1.222, por três anos.

Infecções

Nos estudos clínicos controlados de seis meses, a taxa de todas as infecções relatadas com 8 mg/kg de tocilizumabe + DMARD foi de 127 eventos por 100 pacientes/ano, em comparação com 112 por 100 pacientes/ano no grupo que utilizava placebo + DMARD. Na população total exposta, a taxa global de infecções com tocilizumabe foi de 108 eventos por 100 pacientes/ano de exposição.

Nos estudos clínicos controlados de seis meses, a incidência de infecções (bacteriana, viral e fúngica)

graves com 8 mg/kg de tocilizumabe + DMARD foi de 5,3 eventos por 100 pacientes/ano de exposição, em comparação com 3,9 eventos por 100 pacientes/ano de exposição no grupo que utilizava placebo + DMARD. No estudo de monoterapia, a proporção de infecções graves foi de 3,6 eventos por 100 pacientes/ano de exposição no grupo de tocilizumabe e 1,5 evento por 100 pacientes/ano de exposição no grupo que utilizava MTX.

Na população total exposta, a taxa global de infecções graves foi de 4,7 eventos por 100 pacientes/ano. Infecções graves relatadas, algumas com desfecho fatal, incluíram pneumonia, celulite, herpes-zóster, gastroenterite, diverticulite, sepse, artrite bacteriana. Também foram relatados casos de infecções oportunistas.

Perfuração gastrointestinal

Durante os estudos clínicos controlados de seis meses de duração, a taxa total de perfuração gastrointestinal foi de 0,26 evento por 100 pacientes/ano em tratamento com tocilizumabe. Na população total exposta, a taxa de perfuração gastrointestinal foi de 0,28 evento por 100 pacientes/ano. Casos de perfuração gastrointestinal com tocilizumabe foram inicialmente relatados como complicação de diverticulite, que incluía peritonite purulenta generalizada, perfuração do trato gastrointestinal baixo, fistula e abscesso.

Reações à infusão

Nos estudos clínicos controlados de seis meses, eventos adversos associados à infusão (eventos selecionados que ocorreram durante ou até 24 horas após a infusão) foram relatados por 6,9% dos pacientes no grupo 8 mg/kg de tocilizumabe + DMARD e 5,1% dos pacientes no grupo que utilizava placebo + DMARD. Os eventos relatados durante a infusão foram, principalmente, episódios de hipertensão; os eventos relatados no prazo de 24 horas após o término da infusão foram cefaleia e reações cutâneas (erupção, urticária). Esses eventos não limitaram o tratamento.

A taxa de anafilaxia (total de 6/3.778 pacientes) foi várias vezes superior com a dose de 4 mg/kg, em comparação com a dose de 8 mg/kg. Reações de hipersensibilidade clinicamente significativas associadas a tocilizumabe e que levaram à interrupção do tratamento foram relatadas em um total de 13 entre 3.778 pacientes (0,3%) tratados com tocilizumabe, durante os estudos clínicos controlados e abertos. Essas reações foram observadas, geralmente, durante a segunda à quinta infusão de tocilizumabe (vide item “Advertências e Precauções – Reações de hipersensibilidade”).

As reações infusionais foram tratadas com sucesso com anti-histamínicos ou corticosteroides IV.

Imunogenicidade

Foram testados 2.876 pacientes quanto à presença de anticorpos antitocilizumabe (HAHA) nos estudos clínicos controlados de seis meses. Quarenta e seis (1,6%) pacientes desenvolveram anticorpos antitocilizumabe positivos, dos quais cinco tiveram reação de hipersensibilidade significativa que levou à interrupção do tratamento. Trinta pacientes (1,1%) desenvolveram anticorpos neutralizantes.

Artrite reumatoide inicial

O estudo VI (WA19926) avaliou 1.162 pacientes com artrite reumatoide inicial, moderada a grave, que eram virgens de tratamento com MTX e agentes biológicos. O perfil de segurança global observado nos pacientes com artrite reumatoide inicial, moderada a grave, que não haviam recebido tratamento prévio com MTX e agentes biológicos e que foram tratados com Actemra® (tocilizumabe), foi consistente com o perfil de segurança conhecido para tocilizumabe (Tabela 5) (vide item “Resultados de Eficácia”).

Monoterapia: tocilizumabe versus adalimumabe

Na semana 24 do estudo duplo-cego, paralelo (monoterapia com tocilizumabe 8 mg / kg IV, a cada quatro semanas (N = 162), em comparação com adalimumabe 40 mg SC, a cada duas semanas (N = 162)), o perfil global clínico de reações adversas foi similar entre tocilizumabe e adalimumabe. A proporção de pacientes com eventos adversos sérios foi equilibrada entre os grupos de tratamento (11,7% tocilizumabe versus 9,9% adalimumabe) com infecções como o evento mais comum (3,1% em cada braço). Em ambos estudos, os tratamentos induziram ao mesmo padrão de alterações nos parâmetros laboratoriais de segurança (diminuição da contagem de neutrófilos e plaquetas, aumento de ALT, AST e lipídios); no entanto, a magnitude das mudanças e frequências das alterações marcantes foi maior com tocilizumabe comparado com adalimumabe. Quatro pacientes (2,5%) no braço tocilizumabe e dois pacientes (1,2%) no braço adalimumabe experimentaram Critérios Comuns de Toxicidade (CTC) graus 3 ou 4 na diminuição da contagem de neutrófilos. Onze pacientes (6,8%) no braço tocilizumabe e cinco pacientes (3,1%) no braço adalimumabe experimentaram aumentos de ALT de CTC grau 2 ou superior. O aumento médio de LDL a partir do basal foi de 0,64 mmol / L (25 mg / dL) para os pacientes no braço tocilizumabe e 0,19 mmol / L

(7 mg / dL) para os pacientes no braço adalimumabe. A segurança observada no braço tocilizumabe foi consistente com o perfil de segurança conhecido de tocilizumabe e não foram observadas reações adversas novas ou inesperadas (Tabela 16) (vide item “Resultados de Eficácia”).

Estudos clínicos - pacientes tratados com Actemra® (tocilizumabe) SC:

A segurança de tocilizumabe subcutâneo na AR foi avaliada no estudo (SC-I). O estudo comparou a eficácia e segurança de tocilizumabe 162 mg administrado por via subcutânea, semanalmente, versus 8 mg/kg de tocilizumabe administrado por via intravenosa, em 1262 indivíduos adultos com AR. Todos os pacientes do estudo receberam DMARD(s) não- biológicos. A segurança e a imunogenicidade observada para tocilizumabe administrado por via SC foi consistente com o perfil de segurança conhecido de tocilizumabe administrado por via IV e nenhuma reação adversa nova ou inesperada foi observada (Tabela 16). A maior frequência de reação no local da aplicação foi observada no braço subcutâneo, comparado com o placebo de SC no braço IV.

Reações no local de aplicação

Durante o período de 6 meses, o estudo controlado em SC-I, a frequência de reações no local da injeção foi 10,1% (64/631) e 2,4% (15/631) para o tocilizumabe SC e o placebo SC (grupo IV) em injeções semanais, respectivamente. Estas reações no local de aplicação (incluindo eritema, prurido, dor e hematoma) foram leves a moderadas em gravidade. A maioria foi resolvida, sem qualquer tratamento, e nenhuma necessitou suspensão da medicação.

Imunogenicidade

No estudo SC-I, um total de 625 pacientes tratados com 162 mg de tocilizumabe semanalmente foram testados quanto à presença de anticorpos antitocilizumabe nos estudos controlados de 6 meses. Cinco pacientes (0,8%) desenvolveram anticorpos antitocilizumabe positivos; destes, todos desenvolveram anticorpos neutralizantes.

Um total de 1.454 pacientes expostos ao tocilizumabe SC foram testados para anticorpos antitocilizumabe, 13 pacientes (0,9%) desenvolveram anticorpos antitocilizumabe positivos, e destes 12 pacientes (0,8%) desenvolveram anticorpos neutralizantes antitocilizumabe.

Nenhuma correlação entre o desenvolvimento de anticorpos e resposta clínica ou eventos adversos foi observada.

Alterações laboratoriais Alterações hematológicas

- Neutrófilos

Formulação intravenosa:

Nos estudos clínicos controlados de seis meses, reduções no número de neutrófilos para $< 1.000/\text{mm}^3$ ($1 \times 10^9/\text{L}$) ocorreram em 3,4% dos pacientes tratados com 8 mg/kg de tocilizumabe + DMARD, em comparação com $< 0,1\%$ dos pacientes tratados com placebo + DMARD. Aproximadamente metade dos casos com contagem absoluta de neutrófilos inferior a $1.000/\text{mm}^3$ ($1 \times 10^9/\text{L}$) ocorreu nas oito primeiras semanas de terapia. Reduções $< 500/\text{mm}^3$ ($0,5 \times 10^9/\text{L}$) foram relatadas em 0,3% dos pacientes em uso de 8 mg/kg de tocilizumabe + DMARD.

Na população total de controle e na população total exposta, o padrão e a incidência de redução de contagem de neutrófilos permanecem consistentes ao que foi observado nos estudos clínicos controlados de seis meses de duração.

Formulação subcutânea:

Durante o monitoramento laboratorial de rotina no período de 6 meses do estudo controlado SC-I de tocilizumabe, uma redução na contagem de neutrófilos abaixo de $1 \times 10^9/\text{L}$ ocorreu em 2,9% dos pacientes que utilizaram tocilizumabe SC 162 mg semanalmente.

- Plaquetas

Formulação intravenosa:

Nos estudos clínicos controlados de seis meses, redução no número de plaquetas para menos de $100.000/\text{mm}^3$ ($100 \times 10^3/\mu\text{L}$) ocorreu em 1,7% dos pacientes tratados com 8 mg/kg de tocilizumabe + DMARDs sintéticos tradicionais, em comparação com menos de 1% dos pacientes tratados com placebo + DMARDs sintéticos tradicionais, sem associação a eventos de sangramento.

Na população total de controle e na população total exposta, o padrão e a incidência de redução de contagem de plaquetas permanecem consistentes ao que foi observado nos estudos clínicos controlados de seis meses de duração.

Formulação subcutânea:

Durante o monitoramento laboratorial de rotina no período de 6 meses do estudo controlado SC-I de tocilizumabe, nenhum paciente apresentou redução na contagem de plaquetas $\leq 50 \times 10^3/\mu\text{L}$.

Elevações de enzimas hepáticas

Formulação intravenosa

Durante os estudos controlados de seis meses de duração, elevações transitórias na ALT/AST acima de 3 x LSN foram observadas em 2,1% dos pacientes tratados com 8 mg/kg de tocilizumabe, em comparação com 4,9% dos pacientes tratados com MTX, e em 6,5% dos pacientes tratados com 8 mg/kg de tocilizumabe + DMARD sintético, em comparação com 1,5% dos pacientes tratados com placebo + DMARD sintético. A adição de drogas potencialmente hepatotóxicas (por exemplo, MTX) à monoterapia com tocilizumabe resultou em maior frequência dessas elevações. Elevações de ALT/AST acima de 5 x LSN foram observadas em 0,7% dos pacientes tratados com tocilizumabe em monoterapia e em 1,4% dos pacientes tratados com tocilizumabe + DMARD sintético, a maioria dos quais interrompeu o tratamento com tocilizumabe.

Durante o monitoramento laboratorial de rotina, a incidência de aumento de bilirrubina indireta acima do limite superior de normalidade é de 6,2% em pacientes tratados com 8 mg/kg de tocilizumabe + DMARD sintético em toda população de controle.

Nas populações totais de controle e exposta, o padrão e a incidência de elevação de ALT/AST permaneceram consistentes aos observados nos estudos clínicos controlados de seis meses de duração.

No estudo VI, pacientes adultos com artrite reumatoide inicial ativa (duração média da doença ≤ 6 meses), moderada a grave, virgens de tratamento com MTX, apresentaram mais elevações transitórias em ALT > 3 x LSN, em comparação com a população controle total. Isso foi observado em ambos os grupos de pacientes tratados com tocilizumabe e nos pacientes tratados com MTX em monoterapia.

No Estudo WA25204, dos 1538 pacientes com AR moderada a grave (vide item “Resultados de Eficácia”) tratados com tocilizumabe, ocorreram elevações em ALT ou AST maiores que 3 x LSN em 5,3% e 2,2% pacientes, respectivamente. Um evento grave de hepatite induzida por medicamento com hiperbilirrubinemia foi relatado em associação ao tratamento com tocilizumabe (vide item “Advertências e Precauções”).

Formulação subcutânea:

Durante o monitoramento laboratorial de rotina no período de 6 meses do estudo controlado SC-I de tocilizumabe, ocorreu elevação de ALT ou AST ≥ 3 x LSN em 6,5% e 1,4% dos pacientes, respectivamente, em uso semanal.

Elevações de parâmetros lipídicos

Formulação intravenosa:

Durante o monitoramento laboratorial de rotina nos estudos clínicos de seis meses, elevações de parâmetros lipídicos (colesterol total, LDL, HDL, triglicérides) foram observadas em pacientes tratados com tocilizumabe. Aproximadamente 24% dos pacientes receberam tocilizumabe em estudos clínicos e tiveram elevação sustentada do colesterol total acima de 6,2 mmol/L (240 mg/dL), e 15% tiveram aumento sustentado no LDL $\geq 4,1$ mmol/L (160 mg/dL).

Na maioria dos pacientes, não se observou aumento nos índices aterogênicos, e as elevações de colesterol total responderam ao tratamento com agentes hipolipemiantes.

Nas populações totais de controle e expostas, o padrão e a incidência de aumento dos parâmetros lipídicos permaneceram consistentes aos observados nos estudos clínicos controlados de seis meses de duração.

Formulação subcutânea:

Durante o monitoramento laboratorial de rotina no período de 6 meses do estudo controlado SC-I de tocilizumabe, 19% dos pacientes com administração SC semanal apresentaram elevações sustentadas no colesterol total acima de 6,2 mmol/L (240 mg/dL), com 9% apresentando aumento sustentado de LDL para $\geq 4,1$ mmol/L (160 mg/dL) em uso semanal.

Arterite de Células Gigantes

A segurança de tocilizumabe subcutâneo foi estuada em um estudo Fase III (WA28119) incluindo 251 pacientes com ACG. A duração total em pacientes-anos na população total exposta foi de 138,5 pacientes-anos durante a fase de 12 meses duplo-cega controlada com placebo do estudo. O perfil de segurança total

observado nos grupos de tratamento com tocilizumabe foi compatível com o perfil de segurança conhecido de tocilizumabe (vide Tabela 16) (vide item “Resultados de Eficácia”).

Infecções

A taxa de eventos de infecção/infecção grave foi equilibrada entre os grupos de tocilizumabe semanal (200,2/9,7 eventos por 100 pacientes-anos) versus placebo mais 26 semanas de redução gradual de prednisona (156,0/4,2 eventos por 100 pacientes-anos) e placebo mais 52 semanas de redução gradual (210,2/12,5 eventos por 100 pacientes-anos).

Imunogenicidade

A maioria de um total de 250 pacientes na população de segurança foi triada quanto à presença de anticorpos anti-TCZ e 92,2% a 98,0% dos pacientes dos 4 grupos de tratamentos foram qualificados como pacientes avaliáveis. Um paciente no grupo de TCZ semanal e 3 pacientes no grupo de TCZ em semanas alternadas desenvolveram anticorpos antimedicação (ADA) induzidos pelo tratamento com TCZ. Nenhum desses 4 pacientes apresentou anafilaxia, hipersensibilidade séria / clinicamente significativa ou reação no local da aplicação (RLA). O teste do efeito de anticorpos anti-TCZ no modelo de PK populacional confirmou a falta do efeito de ADAs sobre os parâmetros PK de tocilizumabe. Nenhum paciente que apresentou RLA após o tratamento com TCZ e nenhum paciente que descontinuou o tratamento devido à falta de resposta terapêutica desenvolveu ADA induzido pelo tratamento ou ADA com potencial neutralizante. De modo geral, a proporção de pacientes que desenvolveu ADA induzido pelo tratamento foi baixa entre os grupos de tratamento. Não foi observado nenhum efeito de ADA sobre a segurança, a eficácia ou a farmacocinética.

Alterações laboratoriais

Alterações hematológicas

- Neutrófilos

Durante o monitoramento laboratorial de rotina na fase de 12 meses duplo-cega controlada com placebo de tocilizumabe do estudo WA28119, ocorreu uma redução do número de neutrófilos abaixo de $1 \times 10^9/L$ em 4% dos pacientes no grupo de tocilizumabe SC semanal. Isto não foi observado nos grupos com placebo mais redução gradual de prednisona.

- Plaquetas

Durante o monitoramento laboratorial de rotina na fase de 12 meses duplo-cega controlada com placebo de tocilizumabe do estudo WA28119, um paciente (1%, 1/100) no grupo com tocilizumabe SC semanal apresentou uma única ocorrência transitória de número de plaquetas diminuído abaixo de $100 \times 10^3 / \mu L$ sem eventos hemorrágicos associados. Uma redução do número de plaquetas abaixo de $100 \times 10^3 / \mu L$ não foi observada nos grupos placebo mais redução gradual de prednisona.

Elevações de enzimas hepáticas

Durante o monitoramento laboratorial de rotina na fase de 12 meses duplo-cega controlada com placebo de tocilizumabe do estudo WA28119, ocorreu elevação de ALT $\geq 3 \times LSN$ em 3% dos pacientes no grupo com tocilizumabe SC semanal em comparação com 2% no grupo placebo mais 52 semanas de redução gradual de prednisona e nenhum no grupo placebo mais 26 semanas de redução gradual de prednisona. Uma elevação de AST $> 3 \times LSN$ ocorreu em 1% dos pacientes no grupo de tocilizumabe SC semanal em comparação com nenhum paciente em qualquer dos grupos placebo mais redução gradual de prednisona.

Elevações de parâmetros lipídicos

Durante o monitoramento laboratorial de rotina na fase de 12 meses duplo-cega controlada com placebo de tocilizumabe do estudo WA28119, 29% dos pacientes apresentaram elevações em colesterol total acima de 6,2 mmol/L (240 mg/dL), sendo que 12% apresentaram uma elevação de LDL até $\geq 4,1$ mmol/L (160 mg/dL) no grupo com tocilizumabe SC semanal.

Artrite idiopática juvenil poliarticular (AIJP) e Artrite idiopática juvenil sistêmica (AIJS)

Em geral, os tipos de reações adversas a medicamentos em pacientes com AIJP e AIJS foram semelhantes às observadas em pacientes com AR.

As RAMs em pacientes com AIJP e AIJS tratados com tocilizumabe estão descritos na tabela a seguir pela classe de sistema de órgãos e frequências usando a seguinte convenção: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) ou incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Tabela 17 – Resumo das RAMs em pacientes com AIJP e AIJS recebendo tocilizumabe IV em monoterapia ou em combinação com metotrexato

Classe de sistema de órgãos	Termo preferencial	Frequência		
		Muito comum	Comum	Incomum
Infecções e infestações				
	Infecções do trato respiratório superior	AIJP, AIJS		
	Nasofaringite	AIJP, AIJS		
Distúrbios gastrintestinais				
	Náusea		AIJP	
	Diarreia		AIJP, AIJS	
Distúrbios gerais e condições no local da administração				
	Reações relacionadas a infusão		AIJP ¹ , AIJS ²	
Distúrbios do sistema nervoso				
	Cefaleia	AIJP	AIJS	
Laboratoriais				
	Aumento das transaminases hepáticas		AIJP	
	Diminuição na contagem de neutrófilos	AIJS	AIJP	
	Diminuição da contagem de plaquetas		AIJS	AIJP
	Aumento do colesterol		AIJS	AIJP

¹ Os eventos de reações relacionadas a infusão em pacientes com AIJP incluíram, mas não é limitado a cefaleia, náusea e hipotensão.

² Os eventos de reações relacionadas a infusão em pacientes com AIJS incluíram, mas não é limitado a *rash*, urticária, diarreia, desconforto epigástrico, artralgia e cefaleia.

Artrite idiopática juvenil poliarticular

O perfil de segurança de tocilizumabe foi estudado em 240 pacientes pediátricos com AIJP. No estudo WA19977, 188 pacientes (2 a 17 anos de idade) foram tratados com tocilizumabe IV e no estudo WA28117, 52 pacientes (1 a 17 anos de idade) foram tratados com tocilizumabe SC. O total de pacientes com AIJP expostos a tocilizumabe com relação ao total da população exposta foi de 184,4 pacientes / ano para tocilizumabe IV e 50,4 pacientes / ano para tocilizumabe SC. Em geral, o perfil de segurança observado em pacientes com AIJP foi consistente com o perfil de segurança conhecido de tocilizumabe com exceção das reações no local de aplicação (Tabela 16). Uma maior frequência de coesões no local de aplicação foi experimentada por pacientes com AIJP após injeções de tocilizumabe SC em comparação com pacientes adultos com AR.

Infecções

Infecções são os eventos mais comumente observadas em AIJP. A taxa de infecções em AIJP IV em toda a população exposta ao tocilizumabe foi de 163,7 por 100 pacientes/ano. Os eventos mais comuns observados foram nasofaringite e infecções do trato respiratório. A taxa de infecções graves foi numericamente mais elevada em pacientes com peso inferior a 30 kg tratados com 10 mg / kg de tocilizumabe (12,2 por 100 pacientes/ano), em comparação com pacientes com peso ≥ 30 kg, tratados com 8 mg / kg de tocilizumabe (4,0 por 100 pacientes/ano). A incidência de infecções que conduzem à interrupção de dose também foi numericamente maior em pacientes com peso menor do que 30 kg tratados com 10 mg / kg tocilizumabe (21,4%), em comparação com pacientes com um peso igual ou superior a 30 kg, tratados

com 8 mg / kg tocilizumabe (7,6%). A taxa de infecção em pacientes com AIJP tratados com tocilizumabe SC foi comparável aos pacientes com AIJP tratados com tocilizumabe IV.

Reações de infusão

Em pacientes com AIJP, as reações relacionadas à infusão são definidas como todos os eventos durante ou dentro de 24 horas da infusão com tocilizumabe IV. Em toda a população exposta ao tocilizumabe, 11 pacientes (5,9%) apresentaram reações de infusão durante a infusão e 38 pacientes (20,2%) apresentaram um evento no prazo de 24 horas da infusão. Os eventos mais comuns que ocorreram durante a infusão foram cefaleia, náuseas e hipotensão e dentro de 24 horas da infusão foram tontura e hipotensão. Em geral, as reações adversas observadas durante ou dentro de 24 horas de infusão foram de natureza semelhante às observadas em pacientes com AR e AIJS.

Nenhuma reação de hipersensibilidade clinicamente significativa associada com tocilizumabe e nenhuma descontinuação do tratamento foram relatadas.

Reações no local de aplicação

Um total de 28,8% (15/52) dos pacientes com AIJP apresentaram reações no local de aplicação com tocilizumabe SC. Estas reações no local de aplicação ocorreram em 44% dos pacientes com ≥ 30 kg em comparação com 14,8% dos pacientes abaixo de 30 kg. As reações no local de aplicação mais comuns foram eritema, inchaço, hematoma, dor e prurido. Todas as reações no local de aplicação relatadas foram eventos não graves de grau 1 e nenhuma das reações no local de aplicação exigiu a retirada do paciente do tratamento ou a interrupção da dose.

Imunogenicidade

Nos dois estudos em pacientes com AIJP, um total de quatro pacientes (0,5% [1/188] no estudo IV WA19977 e 5,8% [3/52] no estudo SC WA28117 desenvolveu anticorpos neutralizantes anti-tocilizumabe positivos sem desenvolver uma reação de hipersensibilidade grave ou clinicamente significativa. Destes 4 pacientes, 2 posteriormente foram excluídos do estudo. Não foi observada correlação entre o desenvolvimento do anticorpo e a resposta clínica ou eventos adversos.

Alterações laboratoriais

Alterações hematológicas

- Neutrófilos

Durante o monitoramento laboratorial de rotina na população total exposta ao tocilizumabe, ocorreu diminuição do número de neutrófilos abaixo de $1 \times 10^9 / L$ em 3,7% dos pacientes tratados com tocilizumabe IV e 15,4% dos pacientes tratados com tocilizumabe SC.

- Plaquetas

Durante o monitoramento laboratorial de rotina em toda a população exposta ao tocilizumabe a diminuição na contagem de plaquetas para $\leq 50 \times 10^3 / \mu L$ ocorreu em 1% dos pacientes tratados com tocilizumabe IV sem eventos de sangramento associados e em nenhum paciente tratado com tocilizumabe SC.

Elevações de enzimas hepáticas

Durante o monitoramento laboratorial de rotina em toda a população exposta ao tocilizumabe, ocorreu elevação de ALT ou AST de $\geq 3 \times LSN$ em 3,7% e menos de 1% dos pacientes tratados com tocilizumabe IV, em 9,6% e 3,8% dos pacientes tratados com tocilizumabe SC, respectivamente.

Elevações de parâmetros lipídicos

Durante o monitoramento laboratorial de rotina em toda a população exposta a tocilizumabe IV no estudo WA19977, 3,4% e 10,4% dos pacientes apresentaram elevação pós-basal do seu valor de LDL-colesterol para ≥ 130 mg/dL e valor de colesterol total para ≥ 200 mg/dL em qualquer momento durante o tratamento do estudo, respectivamente. No estudo WA28117 com tocilizumabe SC, 14,3% e 12,8% dos pacientes apresentaram elevação pós-basal do valor de LDL- colesterol para ≥ 130 mg/dL e valor de colesterol total para ≥ 200 mg/dL em qualquer momento durante o tratamento do estudo, respectivamente.

Artrite idiopática juvenil sistêmica

O perfil de segurança de tocilizumabe em AIJS foi estudado em 163 pacientes pediátricos. No estudo WA18221 (estudo de 12 semanas, de extensão e longa duração), 112 pacientes (2 a 17 anos de idade) foram tratados com tocilizumabe IV e, no estudo WA28118 (estudo de 52 semanas), 51 pacientes (1 a 17 anos de

idade) foram tratados com tocilizumabe SC. Em geral, as reações adversas apresentadas nos pacientes com AIJS foram semelhantes às apresentadas nos pacientes com AR.

Infecções

Na 12ª semana do estudo controlado (WA18221), a taxa de todas as infecções no grupo tocilizumabe IV foi de 344,7 por 100 pacientes/ano e 287,0 por 100 pacientes/ano no grupo que utilizava placebo. No estudo de extensão aberto (parte II), a taxa global de infecções manteve-se semelhante a 306,6 por 100 pacientes/ano.

No mesmo período, a taxa de infecções graves no grupo que utilizava tocilizumabe IV foi de 11,5 por 100 pacientes/ano. No estudo de extensão aberto, a taxa global de infecções sérias permaneceu estável em 11,3 por 100 pacientes/ano. Infecções graves reportadas foram semelhantes àquelas observadas em pacientes com AR com adição de varicela e otite média.

A taxa de infecção em pacientes com AIJS tratados com tocilizumabe SC foi comparável aos pacientes com AIJS tratados com tocilizumabe IV.

Reações de infusão

Reações relacionadas à infusão são definidas como todos os eventos durante ou dentro de 24 horas da infusão com tocilizumabe IV. Para pacientes com AIJS, no estudo clínico controlado (estudo WA18221) de 12 semanas, 4,0% dos pacientes do grupo que utilizava tocilizumabe apresentaram eventos no momento da infusão. Um evento (angioedema) foi considerado sério e com risco de morte, e o paciente teve o tratamento do estudo interrompido.

Na semana 12 do estudo controlado, 16% dos pacientes no grupo que utilizava tocilizumabe IV e 5,4% dos pacientes no grupo que utilizava placebo apresentaram um evento dentro de 24 horas da infusão. No grupo que utilizava tocilizumabe, os eventos incluíram, mas não limitados, rash, urticária, diarreia, desconforto epigástrico, artralgia e cefaleia. Um desses eventos (urticária) foi considerado sério.

Reações de hipersensibilidade clinicamente significativas associadas com tocilizumabe IV que requereram a descontinuação do tratamento foram relatadas em 1 dos 112 pacientes (< 1%) tratados com tocilizumabe IV durante as partes controladas e abertas do estudo clínico.

Reação no local da injeção

No estudo WA28118, o total de 41,2% (21/51) dos pacientes com AIJS apresentaram reações no local de injeção com tocilizumabe SC. As reações no local de injeção mais comuns foram eritema, prurido, dor e inchaço no local de injeção. A maioria das reações no local de injeção reportadas foram eventos de grau 1 e todas as reações no local de injeção reportadas foram não-sérias e nenhuma das reações no local de injeção requereram a retirada do paciente do tratamento ou interrupção da dose.

Imunogenicidade

No estudo WA18221, todos os 112 pacientes foram testados para anticorpos antitocilizumabe na linha de base e na semana

12. Dois pacientes desenvolveram anticorpos antitocilizumabe positivos e foram descontinuados por causa de eventos adversos.

No estudo WA28118, 46 dos 51 pacientes (90,2%), testados para anticorpos anti-tocilizumabe na linha de base tiveram pelo menos o resultado de um teste pós-linha basal. Nenhum paciente desenvolveu resultados positivos a anticorpos antitocilizumabe após o período basal.

Alterações laboratoriais

Alterações hematológicas

- Neutrófilos

Durante o monitoramento laboratorial de rotina na semana 12 do estudo controlado (estudo WA18221), ocorreu diminuição do número de neutrófilos abaixo de $1 \times 10^9/L$ em 7% dos pacientes no grupo que utilizava tocilizumabe IV e em nenhum no grupo que utilizava placebo.

No estudo de extensão aberto (estudo WA18221), ocorreu diminuição do número de neutrófilos abaixo de $1 \times 10^9 / L$ em 15% do grupo que utilizava tocilizumabe IV.

No estudo aberto de 52 semanas (estudo WA28118), a contagem de neutrófilos diminuiu para menos de $1 \times 10^9/L$ em 23,5% dos pacientes tratados com tocilizumabe SC.

- Plaquetas

Durante o monitoramento laboratorial de rotina no estudo controlado de 12 semanas (estudo WA18221),

3% dos pacientes no grupo que utilizava placebo e 1% no grupo que utilizava tocilizumabe IV tiveram diminuição na contagem de plaquetas para $\leq 100 \times 10^3 / \mu\text{L}$.

No estudo de extensão aberto (estudo WA18221), ocorreu diminuição do número de plaquetas para $\leq 100 \times 10^3 / \mu\text{L}$ em 3% dos pacientes no grupo que utilizava tocilizumabe IV, sem eventos de sangramento associados.

No estudo aberto de 52 semanas (estudo WA28118), diminuições na contagem de plaquetas abaixo de $100 \times 10^3 / \mu\text{L}$ ocorreram em 2% dos pacientes tratados com tocilizumabe SC.

Elevações de enzimas hepáticas

Durante o monitoramento laboratorial de rotina na semana 12 do estudo controlado (estudo WA18221), ocorreu elevação de ALT ou AST de $\geq 3 \times \text{LSN}$ em 5% e 3% dos pacientes, respectivamente, no grupo que utilizava tocilizumabe IV e 0% no grupo que utilizava placebo.

No estudo de extensão aberto (estudo WA18221), ocorreu elevação de ALT ou AST de $\geq 3 \times \text{LSN}$ em 12% e 4% dos pacientes, respectivamente, no grupo que utilizava tocilizumabe IV.

No estudo aberto de 52 semanas (estudo WA28118), ocorreu elevação de ALT ou AST de $\geq 3 \times \text{LSN}$ em 9,8% e 4,0% dos pacientes tratados com tocilizumabe SC, respectivamente.

Elevações de parâmetros lipídicos

Durante o monitoramento laboratorial de rotina no estudo controlado de 12 semanas (WA18221), 13,4% e 33,3% dos pacientes apresentaram elevação nos valores de LDL $\geq 130\text{mg/dL}$ e nos valores do colesterol total $\geq 200 \text{ mg/dL}$ pós-linha basal, respectivamente.

No estudo de extensão aberto (WA18221), 13,2% e 27,7% dos pacientes apresentaram elevação nos valores de LDL $\geq 130\text{mg/dL}$ e nos valores do colesterol total $\geq 200 \text{ mg/dL}$ pós-linha basal, respectivamente.

No estudo aberto de 52 semanas (WA28118), 23,4% e 35,4% dos pacientes apresentaram elevação nos valores de LDL $\geq 130\text{mg/dL}$ e nos valores do colesterol total $\geq 200 \text{ mg/dL}$ pós-linha basal, respectivamente.

COVID-19

A avaliação da segurança de tocilizumabe em COVID-19 foi baseada em 3 ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos, controlados com placebo (estudos ML42528, WA42380 e WA42511). Um total de 974 pacientes foram expostos ao tocilizumabe nestes estudos. Os dados de segurança do estudo RECOVERY (Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy - avaliação randomizada da terapia para COVID-19) não são fornecidos abaixo, pois a coleta de dados de eventos adversos foi limitada.

As seguintes reações adversas, listadas por classe de sistema de órgãos do MedDRA na Tabela 18, foram avaliadas a partir de eventos que ocorreram em pelo menos 3% dos pacientes tratados com tocilizumabe e mais comumente do que em pacientes com placebo na população agrupada de estudos clínicos com avaliação de segurança ML42528, WA42380 e WA42511.

A categoria de frequência correspondente para cada reação adversa é baseada na seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1 / 10$); comum ($\geq 1 / 100$ a $< 1 / 10$); incomum ($\geq 1 / 1.000$ a $< 1 / 100$); raro ($\geq 1 / 10.000$ a $< 1 / 1.000$); muito raro ($< 1 / 10.000$).

Tabela 18 – Resumo das RAMs¹ em pacientes com COVID-19 tratados com tocilizumabe²

Classe de sistema MedDRA	Termo das RAs	Incidência de TCZ N=974 n (%)	Frequência
Distúrbios hepatobiliares	Aumento das transaminases hepáticas	96 (9,9)	Comum
Distúrbios gastrointestinais	Constipação	88 (9,0)	Comum
	Diarreia	37 (3,8)	Comum
	Náusea	33 (3,4)	Comum
Infecções e infestações	Infecção no trato urinário	49 (5,0)	Comum
Distúrbios vasculares	Hipertensão	42 (4,3)	Comum

Distúrbios do metabolismo e nutrição	Hipocalcemia	39 (4,0)	Comum
Distúrbios psiquiátricos	Ansiedade	38 (3,9)	Comum
	Insônia	36 (3,7)	Comum

¹Pacientes contabilizados uma vez para cada categoria, independentemente do número de reações. ²Inclui reações adjudicadas reportadas nos estudos ML42528, WA42380 e WA42511.

RAs: Reações adversas TCZ: tocilizumabe

Descrição de RAMs selecionadas a partir de ensaios clínicos

Infecções

Na população agrupada para avaliação de segurança dos estudos ML42528, WA42380 e WA42511, as taxas de eventos de infecção/infecção grave foram equilibradas entre os pacientes COVID-19 recebendo tocilizumabe (30,3% / 18,6%, n= 974) versus placebo (32,1% / 22,8%, n = 483).

O perfil de segurança observado no subgrupo de pacientes recebendo corticosteroides sistêmicos basais (597 e 315 pacientes nos braços de tocilizumabe e placebo, respectivamente) foi consistente com o perfil de segurança na população geral para avaliação de segurança apresentada na Tabela 18. Neste subgrupo, infecções e infecções graves ocorreram em 27,8% e 18,1% dos pacientes tratados com tocilizumabe e em 30,5% e 22,9% dos pacientes tratados com placebo, respectivamente.

Alterações laboratoriais

Administração intravenosa:

A incidência de alterações laboratoriais foi geralmente semelhante entre pacientes com COVID-19 que receberam uma ou duas doses de tocilizumabe em comparação com aqueles que receberam placebo nos estudos ML42528, WA42380 e WA42511, com poucas exceções. Diminuições nas plaquetas e neutrófilos e elevações de ALT e AST foram mais frequentes entre os pacientes que receberam tocilizumabe versus placebo.

Pacientes com SLC

A segurança do tocilizumabe na SLC foi estudada em uma análise retrospectiva dos dados de estudos clínicos em que 51 pacientes foram tratados com 8 mg/kg de tocilizumabe (12 mg/kg para pacientes pesando menos de 30 kg), com ou sem corticosteroides em alta dose adicionais, para SLC grave ou de risco à vida induzida por células T do CAR. A mediana de 1 dose de tocilizumabe (faixa: 1 a 4 doses) foi administrada.

Experiência pós-comercialização

As seguintes reações adversas medicamentosas foram identificadas na experiência pós-comercialização com tocilizumabe (Tabela 17) com base em relatos de casos espontâneos, casos de literatura e casos de programas de estudo não intervencionais. As reações adversas medicamentosas estão listadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos do MedDRA e a estimativa da categoria de frequência correspondente para cada reação adversa ao medicamento baseia-se na seguinte convenção: muito frequente ($\geq 1 / 10$); comum ($\geq 1 / 100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1 / 1.000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1 / 10.000$ a $< 1 / 1.000$); muito raro ($< 1 / 10.000$).

Tabela 19 – Reações adversas da experiência pós-comercialização

Reação Adversa (MedDRA)	Incidência ⁴	Categoria de frequência
Distúrbios do sistema imune		
Anafilaxia (fatal) ^{1, 2}	Não observada em estudos clínicos	<u>Rara</u>
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo		
Síndrome de Stevens-Johnson ³	Não observada em estudos clínicos	<u>Rara</u>
Distúrbios do sangue e do sistema linfático		
Hipofibrinogenemia	1,3 por 100 pacientes-anos	<u>Comum</u>
Distúrbios hepatobiliares		
Lesão hepática induzida por medicamento	0,027 por 100 pacientes-anos	<u>Rara</u>

Hepatite	0,035 por 100 pacientes-anos	<u>Rara</u>
Insuficiência hepática	0,004 por 100 pacientes-anos	<u>Muito rara</u>
Icterícia ³	Não observada em estudos clínicos	<u>Rara</u>

¹ Vide item “Contraindicações”

² Vide item “Advertências e Precauções”

³ Essa reação adversa foi identificada por meio de vigilância pós-comercialização, mas não foi observada em estudos clínicos. A categoria de frequência foi estimada como o limite superior do intervalo de confiança de 95%, calculado com base no número total de pacientes expostos à TCZ em ensaios clínicos.

⁴ Taxa de incidência calculada com base em todos os dados de exposição obtidos a partir de estudos clínicos concluídos relevantes para todas as indicações.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Os dados disponíveis sobre superdose de tocilizumabe são limitados. Um caso de superdose acidental foi relatado com tocilizumabe em um paciente com mieloma múltiplo que recebeu uma dose única de 40 mg/kg IV. Não foram observadas reações adversas ao medicamento. Não foram observadas reações adversas graves ao medicamento em voluntários saudáveis que receberam dose única de até 28 mg/kg IV, embora tenha sido observado neutropenia, sendo essa limitante da dose.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III. DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0041.0236

Produzido por:

Merck Serono S.p.A.
Bari – Itália

Importado e Registrado por:

Fresenius Kabi Brasil Ltda.
Av. Marginal Projetada, 1652
Barueri - SP
CNPJ: 49.324.221/0001-04

SAC: 0800 707 3855

VENDA SOB PRESCRIÇÃO



Instruções para preparo e administração de Tyenne (tocilizumabe) em SERINGA PRONTA PARA USO:

- Apenas utilize seringa pronta para uso de Tyenne (tocilizumabe) se o seu profissional de saúde o tiver treinado sobre como utilizá-la corretamente.
- Tyenne (tocilizumabe) é uma seringa de uso único.
- A seringa pronta para uso de Tyenne (tocilizumabe) tem um protetor de agulha transparente que cobre a agulha após o fim da injeção.

- Mantenha a seringa de Tyenne (tocilizumabe) e o recipiente de descarte de objetos cortantes fora do alcance e da vista das crianças.
- Não agite. Agitar pode danificar a seringa e o medicamento.
- Não use Tyenne (tocilizumabe) se o líquido estiver turvo ou colorido, ou se tiver partículas ou lascas. O líquido deve estar claro e incolor.
- Não tente ativar o compartimento de proteção agulha antes de injetar.
- Não insira seus dedos na abertura do compartimento de proteção da agulha.
- Não use uma seringa pronta para uso de Tyenne (tocilizumabe) que tenha sido congelada ou deixada sob luz solar direta.
- Não utilize a seringa pronta para uso de Tyenne (tocilizumabe) se esta tiver caído ou estiver esmagada, uma vez que a seringa pode estar quebrada mesmo que não consiga ver a ruptura. Use uma nova seringa.

Sobre a seringa:

Antes da Utilização

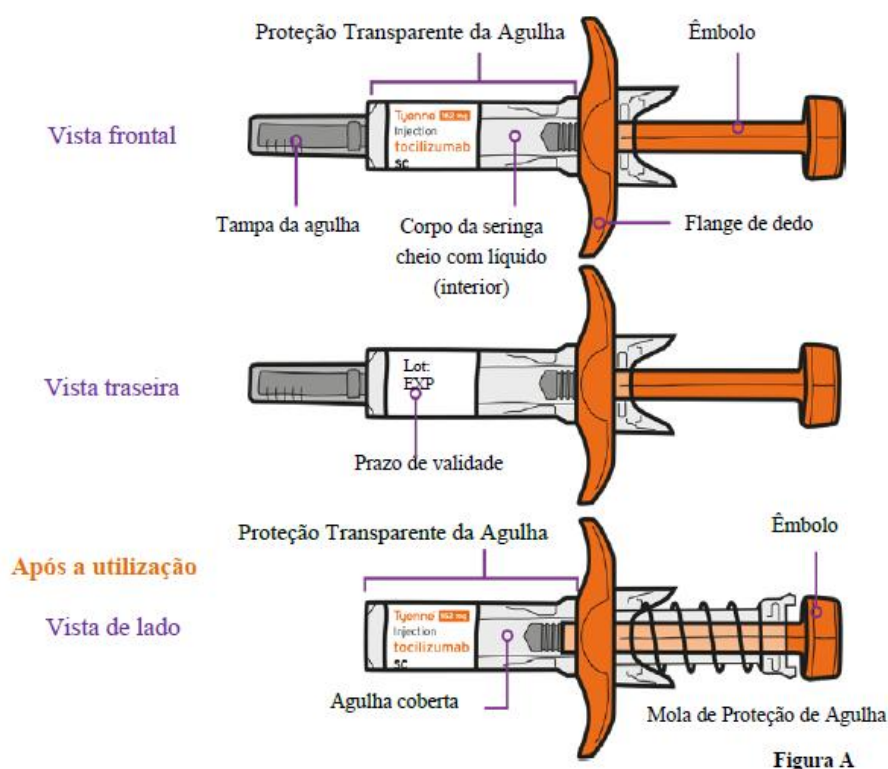


Figura A

PASSO 1: Preparação da sua injeção

Cada caixa de seringa pronta para uso de TYENNE (tocilizumabe) contém uma seringa.

- 1.1 Prepare uma superfície limpa e plana, como uma mesa ou uma bancada, numa área bem iluminada.
- 1.2 Material necessário (Figura B):

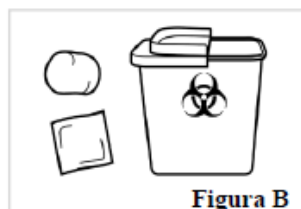
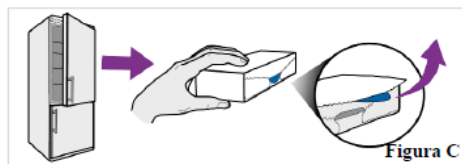


Figura B

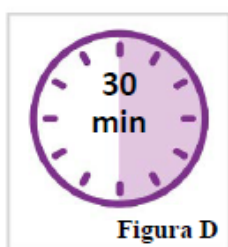
1.2 Você também precisará de: um lenço umedecido em álcool, algodão ou gaze e um recipiente para descartar objetos cortantes. Deixe-o aberto para que fique pronto para o uso. (ver **Passo 7: “Descarte a sua seringa”**).

1.3 Retire a caixa do refrigerador. (Figura C).



1.4 Remova a embalagem de plástico de Tyenne (tocilizumabe) da caixa: Coloque a embalagem de plástico com a seringa sobre uma superfície limpa e plana.

1.5 Deixe a seringa na embalagem de plástico à temperatura ambiente durante pelo menos 30 minutos antes da sua utilização para permitir que o medicamento atinja a temperatura ambiente (**Figura D**). Injetar o medicamento frio pode fazer com que a sua injeção seja desconfortável e dificultar a introdução do êmbolo.



Atenção: não aqueça a seringa de outra maneira como no micro-ondas, com água quente ou sob a luz do sol direta. Não remova a tampa da agulha enquanto deixa a seringa atingir a temperatura ambiente.

1.6 Prepare e verifique os seus registos de locais de injeção anteriores. Isto irá ajudá-lo a escolher o local de injeção adequado para esta injeção (ver **Passo 8 "Registrar a sua injeção"**).

PASSO 2: Lavar as suas mãos

2.1 Lave bem suas mãos com sabonete e água e seque-as.

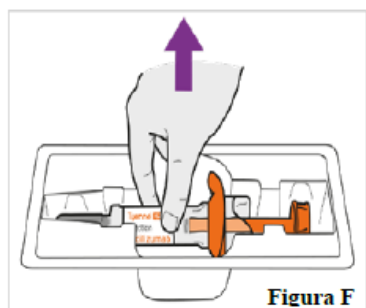
Atenção: luvas não substituirão a lavagem das mãos. (**Figura E**).



PASSO 3: Verificar a seringa

Retire Tyenne (tocilizumabe) seringa da embalagem de plástico.

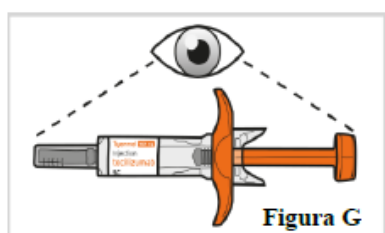
- Coloque dois dedos de cada lado, no meio na proteção transparente da agulha.
- Puxe a seringa para cima e para fora da embalagem (**Figura F**).



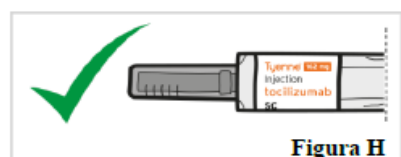
Não segure na seringa pelo êmbolo ou pela tampa da agulha. Se o fizer, pode danificar a seringa ou ativar a proteção transparente da agulha.

3.1 Verifique a seringa para ter certeza que:

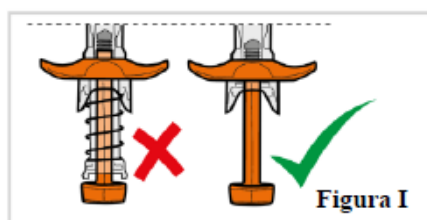
- a seringa, o compartimento de proteção da agulha e a tampa da agulha não estão quebrados ou danificados (**Figura G**).



• A tampa da agulha está seguramente presa. (**Figura H**).



• A mola de proteção da agulha não está estendida. (**Figura I**)



Atenção: não use a seringa se houver qualquer sinal de dano. Caso haja, descarte a seringa em um lixo específico para objetos cortantes e contate seu profissional de saúde. (ver **Passo 7: “Descarte a sua seringa”**).

3.2 Verifique o líquido através da janela transparente da seringa para garantir que:

• O líquido é límpido e incolor a amarelo-pálido, e isento de partículas e lascas (**Figura J**).

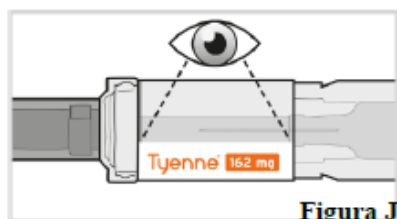


Figura J

Aviso: Não use a seringa se o líquido contiver partículas, estiver turvo ou colorido, apresentar flocos ou apresentar qualquer sinal de dano. Nesse caso, jogue-o fora em um recipiente para descarte de objetos cortantes e entre em contato com seu profissional de saúde ou farmacêutico. (ver "**Passo 7: “Descarte a sua seringa”**").

3.3 Verifique o rótulo na seringa para ter certeza que:

- o nome na seringa é do produto Tyenne (tocilizumabe). (**Figura K**).
- a data de validade da seringa não foi ultrapassada. (**Figura K**).

Atenção: não use a seringa se: o nome não é do produto Tyenne (tocilizumabe), ou se a data de validade expirou. Caso isso aconteça, descarte a seringa em um lixo específico para objetos cortantes e contate seu profissional de saúde.

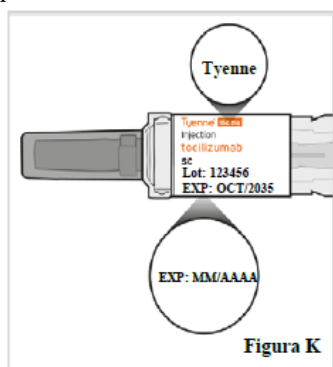
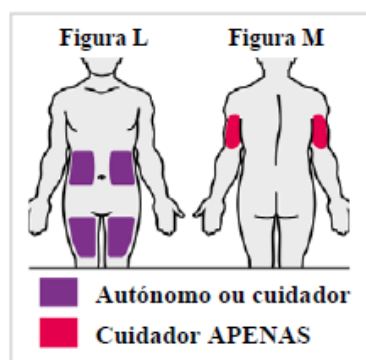


Figura K

PASSO 4: Escolher o local de injeção

4.1 Escolha um local para injeção (**Figura L**): topo das coxas ou abdômen (a injeção deve ser em ao menos 5 cm de distância do umbigo).

- Se estiver a injetar em outra pessoa, pode escolher a parte de trás do braço (**Figura M**).



4.2 Escolha um local diferente (ao menos 3 cm de distância da última injeção) a cada injeção para reduzir vermelhidão, irritação ou outros problemas de pele.

Atenção: não injete em uma área que esteja dolorida, machucada, vermelha, dura, com cicatrizes ou onde há estrias. Se o paciente tiver psoríase, não injete em nenhuma lesão ou em manchas vermelhas, grossas, elevadas ou escamosas.

PASSO 5: Limpar o local de injeção

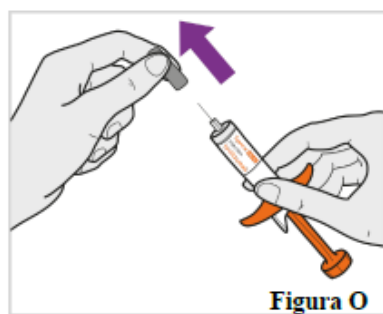
5.1 Limpe a pele do local da injeção com o lenço umedecido em álcool. (**Figura N**).

Atenção: não assopre ou toque no local da injeção após limpar.



PASSO 6. Administrar a sua injeção

6.1 Remova a tampa da agulha. Sempre segure a seringa pelo compartimento de proteção da agulha. Segure a seringa para cima e remova a tampa da agulha na mesma direção (**Figura O**).



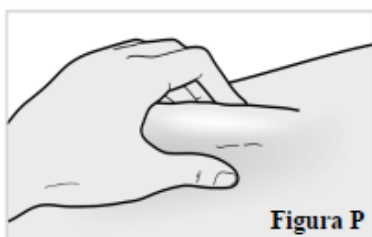
Você poderá ver gotas de líquido na ponta da agulha.

Descarte a tampa da agulha.

Atenção: não toque na agulha.

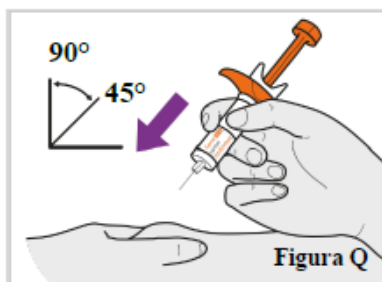
6.2 Pince a pele.

Segure a seringa como um lápis. Com a outra mão, gentilmente pince a pele (sem apertar) para evitar injetar o medicamento em um músculo. (**Figura P**).



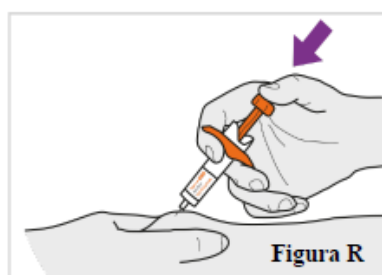
6.3 Insira a agulha.

Com um movimento curto e rápido, empurre a agulha dentro da pele em um ângulo entre 45° e 90°. (**Figura Q**). Dê a injeção no ângulo que o seu médico lhe indicou a utilizar.

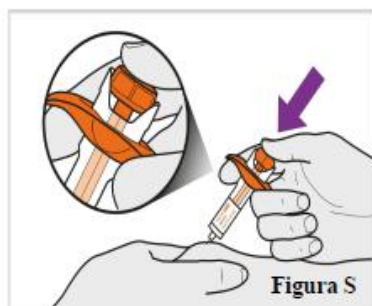


6.4 Injete o medicamento.

Use seu polegar para gentilmente empurrar o êmbolo. (**Figura R**).

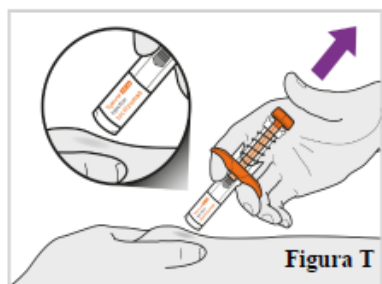


- Dê um empurrão final no êmbolo para garantir que toda a dose tenha sido injetada. Segure firme a seringa sem movê-la, no mesmo ângulo. (**Figura S**).



Não remova a agulha da pele quando o êmbolo chegar ao final.

Devagar, solte o polegar. Isso vai permitir que a agulha se mova para cima, para dentro do compartimento de proteção da agulha, que a cobrirá totalmente. (**Figura T**). Solte a pele pinçada.



Atenção: contate o profissional de saúde se: não foi injetada a dose inteira ou se o compartimento de proteção da agulha não foi ativado após a injeção. A injeção de uma quantidade incorreta de medicamento pode afetar o seu tratamento.

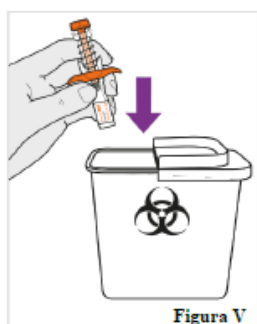
Não reutilize a seringa no caso de injeção parcial. Não tente colocar a agulha no compartimento de proteção, pois isso pode levar a lesão por picada de agulha.

6.5 Se houver sangue ou líquido no local da injeção, gentilmente pressione algodão ou gaze na pele (**Figura U**).



PASSO 7: Descarte a sua seringa

7.1 Descarte a seringa em um recipiente específico para objetos perfurocortantes após o uso. (**Figura V**).

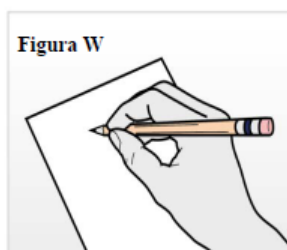


Atenção:

- Mantenha o recipiente fora do alcance das crianças.
- Não descarte o sistema de aplicação contendo a agulha no lixo doméstico.
- Caso seja necessário, descarte o sistema de aplicação contendo a agulha em Postos de Coleta localizados em Farmácias, Drogarias, Postos de Saúde ou Hospitais, que possuem coletores apropriados.
- O descarte deve ser realizado de acordo com as exigências locais.
- O cartucho e a bula, que não possuem contato direto com o medicamento, podem ser descartados no lixo reciclável.

PASSO 8: Registrar a sua injeção

8.1 Para ajudar a lembrar quando e onde aplicar a próxima dose do medicamento, você pode manter um registro das datas e locais de injeção usados, além do número do lote e se houve algum problema na injeção. (**Figura W**).



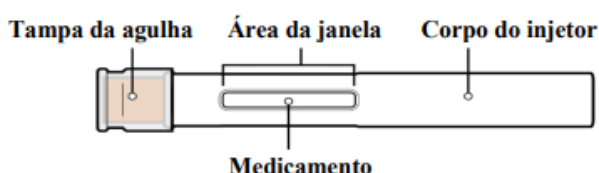
Instruções para preparo e administração de TYENNE (tocilizumabe) em CANETA:

- Utilize Tyenne (tocilizumabe) em canetas apenas se o seu profissional de saúde o tiver treinado para a utilizar corretamente.

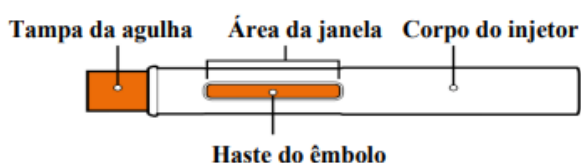
- Tyenne (tocilizumabe) em caneta é apresentado como uma caneta pré preenchida de utilização única pronta a utilizar para administrar uma dose completa de tocilizumabe.
- Sempre injete usando a técnica que seu profissional de saúde lhe ensinou.
- Crianças com menos de 12 anos de idade não podem se injetar e a injeção deve ser feita por um adulto treinado.
- Mantenha a caneta de Tyenne (tocilizumabe) fora do alcance das crianças.
- Não insira os dedos na abertura da proteção de segurança.
- Não utilize uma caneta de Tyenne (tocilizumabe) que tenha sido congelada ou exposta à luz solar direta.
- Fale com o seu profissional de saúde em caso de dúvidas.
- Não agite. Agitar pode danificar a caneta e o medicamento

Sobre a caneta:

Antes da Utilização



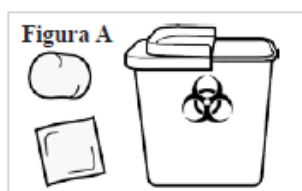
Após a utilização



PASSO 1: Preparação da sua injeção

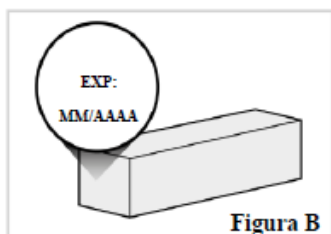
- 1.1 Prepare uma superfície plana e limpa, como uma mesa ou bancada, em uma área bem iluminada.
- 1.2 Você também precisará (**Figura A**):

- lenço umedecido em álcool;
- algodão ou gaze, e
- recipiente para descarte de objetos cortantes.



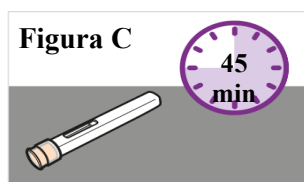
- 1.3 Retire a caixa do refrigerador
- 1.4 Verifique a data de validade na lateral da caixa (**Figura B**).

Aviso: Não use se a data de validade tiver expirado.



1.5 Deixe a caneta em temperatura ambiente durante pelo menos 45 minutos para permitir que o medicamento aqueça (**Figura C**).

Injetar o medicamento frio pode fazer com que a sua injeção seja desconfortável e dificultar a introdução do êmbolo.

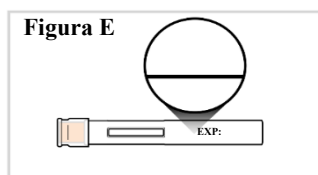
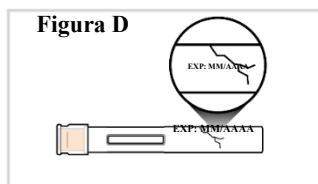


Atenção: não aqueça a seringa de outra maneira como no micro-ondas, com água quente ou sob a luz do sol direta. Não remova a tampa da agulha enquanto deixa a seringa atingir a temperatura ambiente.

PASSO 2: Verificar a caneta

2.1 Verifique o compartimento transparente da seringa para certificar-se de que:

- O líquido é límpido e incolor a amarelo pálido e livre de partículas (**Figura D**).
- A seringa de vidro não está rachada ou quebrada (**Figura E**).



2.2 Verifique a etiqueta para certificar-se de que:

- O nome na caneta diz TYENNE.
- A data de validade da caneta não expirou (**Figura E**).

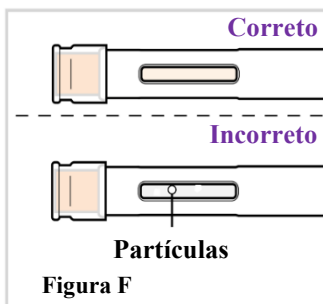
Aviso: Não use a caneta se o nome no rótulo não for TYENNE e/ou a data de validade no rótulo já tiver passado. Em caso afirmativo, jogue fora a caneta num recipiente para objetos cortantes e contate o seu profissional de saúde ou farmacêutico.

Aviso: Não use a caneta se o líquido contiver partículas, estiver turvo ou colorido, apresentar flocos ou apresentar qualquer sinal de dano. (**Figura F**).

Nesse caso, jogue-o fora em um recipiente para descarte de objetos cortantes e entre em contato com seu

profissional de saúde ou farmacêutico.

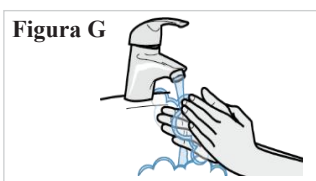
Aviso: bolhas de ar no medicamento são normais.



PASSO 3: Lavar as suas mãos

3.1 Lave bem suas mãos com sabonete e água e seque-as.

Atenção: luvas não substituirão a lavagem das mãos. (**Figura G**)



PASSO 4. Escolher o local de Injeção

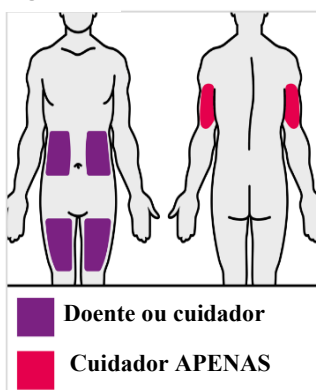
4.1 Escolha um local para injeção (**Figura H**): topo das coxas ou abdômen (a injeção deve ser em ao menos 5 cm de distância do umbigo).

- Se estiver a injetar em outra pessoa, pode escolher a parte de trás do braço (**Figura H**).

4.2 Escolha um local diferente (ao menos 2,5 cm de distância da última injeção) a cada injeção para reduzir vermelhidão, irritação ou outros problemas de pele.

Atenção: não injete em uma área que esteja dolorida, machucada, vermelha, dura, com cicatrizes ou onde há estrias. Se o paciente tiver psoríase, não injete em nenhuma lesão ou em manchas vermelhas, grossas, elevadas ou escamosas.

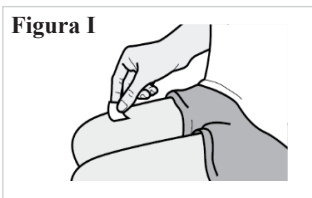
Figura H



PASSO 5: Limpar o local de Injeção

5.1 Limpe a pele do local da injeção com o lenço umedecido em álcool. (**Figura I**).

Atenção: não assopre ou toque no local da injeção após limpar.



PASSO 6: Administrar a sua injeção

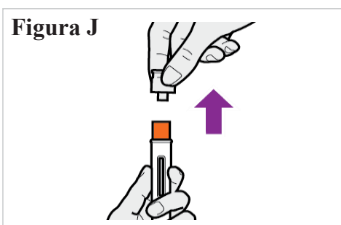
6.1 Quando estiver pronto para injetar, segure a caneta numa das mãos com a tampa transparente no topo, apontando diretamente para cima. Usando a outra mão, puxe firmemente a tampa transparente sem torcer (**Figura J**).

Você pode ver gotas de líquido na ponta da agulha.

- Jogue fora a tampa da agulha.

Aviso: Não volte a tapar a caneta.

Aviso: Não toque no botão de injeção laranja.



6.2 Remova a tampa transparente da agulha.

6.3 Segure a caneta de modo que a tampa laranja da agulha aponte para baixo.

6.4 Segure a caneta de forma a poder ver o compartimento transparente da seringa.

6.5 Coloque a caneta contra a pele num ângulo de 90° (**Figura K**).

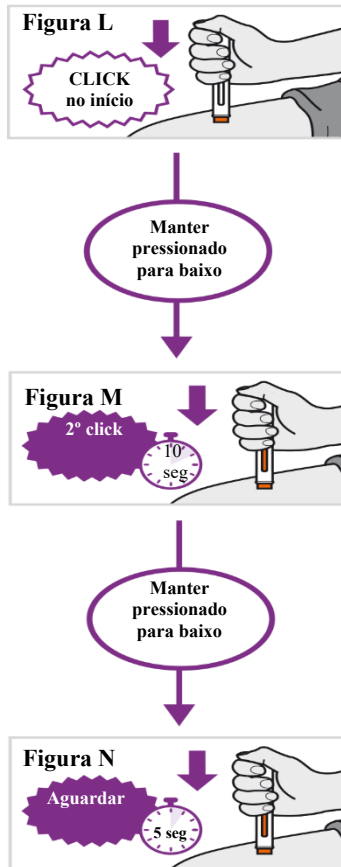


6.6 Empurre e segure a caneta firmemente contra a pele até que a trava de segurança esteja totalmente pressionada, até ouvir um primeiro “clique”. A haste de êmbolo laranja irá se mover através do compartimento transparente durante a injeção (isto significa que a injeção começou) (**Figura L**).

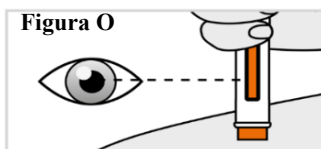
6.7 AGUARDE e mantenha a caneta no local até ouvir **um segundo “clique”**. Isso pode demorar até 10 segundos. Continue PRESSIONANDO (**Figura M**).

6.8 Aguarde e conte lentamente até 5 depois de ouvir o segundo “clique”. Continue pressionando a caneta para se certificar de que a injeção foi completa (**Figura N**).

Aviso: Não levante a caneta da pele até que o êmbolo tenha se movido totalmente para baixo e todo o líquido tenha sido injetado.

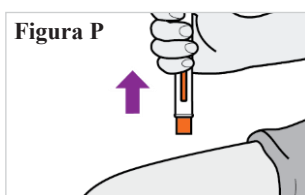


6.9 OBSERVE o êmbolo da seringa para certificar-se de que ele se move totalmente para baixo. (**Figura O**).

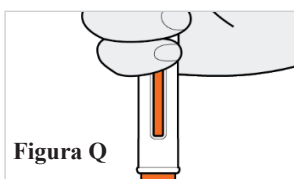


PASSO 7: Remover e verificar a caneta

7.1 Quando a injeção estiver completa, levante a caneta da pele. (**Figura P**)



7.2 A proteção de segurança deslizará para baixo e travará no lugar para protegê-lo da agulha (**Figura Q**).



Aviso: Ligue para o seu profissional de saúde ou farmacêutico se tiver algum problema.

7.3 Se houver sangue ou líquido na pele, trate o local da injeção pressionando suavemente algodão ou gaze no local (**Figura R**).



Não esfregue o local de injeção.

PASSO 8: Descarte a sua caneta

8.1 Descarte a caneta em um recipiente específico para objetos perfurocortantes após o uso (**Figura S**).



Atenção:

- Mantenha o recipiente fora do alcance das crianças.
- Não descarte o sistema de aplicação contendo a agulha no lixo doméstico.
- Caso seja necessário, descarte o sistema de aplicação contendo a agulha em Postos de Coleta localizados em Farmácias, Drogarias, Postos de Saúde ou Hospitais, que possuem coletores apropriados.
- O descarte deve ser realizado de acordo com as exigências locais.
- O cartucho e a bula, que não possuem contato direto com o medicamento, podem ser descartados no lixo reciclável.

PASSO 9: Registrar a sua injeção

9.1 Para ajudar a lembrar quando e onde aplicar a próxima dose do medicamento, você pode manter um registro das datas e locais de injeção usados, além do número do lote e se houve algum problema na injeção. (**Figura T**).



TyenneTM
(tocilizumabe)

Fresenius Kabi Brasil Ltda.

SOLUÇÃO PARA DILUIÇÃO PARA INFUSÃO
20 mg/mL

I. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Tyenne™ **tocilizumabe**

Medicamento Biológico Antirreumático Modificador da Doença

TYENNE é um medicamento biossimilar desenvolvido para ser altamente semelhante ao ACTEMRA®. O desenvolvimento do TYENNE demonstrou que ele é comparável ao ACTEMRA® em termos de qualidade, segurança e eficácia.

APRESENTAÇÕES:

Solução injetável concentrada para diluição para infusão. Caixa com 1 frasco-ampola com 80 mg/4 mL, 200 mg/10 mL ou 400 mg/20 mL de tocilizumabe.

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 2 ANOS

COMPOSIÇÃO:

Cada 1 mL de Tyenne (tocilizumabe) contém 20 mg de tocilizumabe.

Princípio ativo: tocilizumabe

Excipientes: arginina, histidina, ácido láctico, cloreto de sódio, polissorbato 80 e água para injetáveis.

Obs.: pode ser utilizado hidróxido de sódio e/ou ácido clorídrico durante a fabricação para ajustar o pH

II. INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Artrite reumatoide (AR):

Tocilizumabe em associação com metotrexato (MTX) é indicado no tratamento da artrite reumatoide grave, ativa e progressiva em pacientes adultos não tratados previamente com MTX. Neste grupo de pacientes, Tyenne (tocilizumabe) pode ser usado em monoterapia em caso de intolerância a MTX ou quando o uso continuado de MTX é inadequado.

Tocilizumabe é indicado para o tratamento de artrite reumatoide ativa, moderada a grave em pacientes adultos, quando tratamento anterior adequado com, pelo menos, um medicamento antirreumático modificador da doença (DMARD) não tenha trazido os benefícios esperados:

- Após falha de esquema combinado com DMARDs convencionais, incluindo, necessariamente, o metotrexato, utilizados nas doses e pelo tempo indicados na bula de cada agente específico; ou
- Após falha do agente anti-TNF, utilizado na dose e pelo tempo indicados na bula de cada agente específico.

Neste grupo de pacientes, Tocilizumabe pode ser usado isoladamente ou em combinação com metotrexato (MTX) e/ou outros DMARDs.

Artrite idiopática juvenil poliarticular (AIJP):

Tocilizumabe em combinação com metotrexato (MTX) está indicado para o tratamento da artrite idiopática juvenil poliarticular ativa (fator reumatoide positivo ou negativo e oligoartrite estendida) em pacientes com 2 anos de idade ou mais que tiveram uma resposta inadequada ao tratamento prévio com MTX. Tocilizumabe pode ser usado isoladamente em casos de intolerância ao MTX ou quando a continuidade do tratamento com MTX for inadequada.

Artrite idiopática juvenil sistêmica (AIJS):

Tocilizumabe está indicado para o tratamento da artrite idiopática juvenil sistêmica em pacientes com 2 anos de idade ou mais que responderam inadequadamente à terapia prévia com anti-inflamatórios não esteroides e corticosteroides sistêmicos, podendo ser utilizado isoladamente ou em combinação com MTX.

Doença causada pelo coronavírus 2019 (COVID-19):

Tocilizumabe é indicado para o tratamento da doença causada pelo coronavírus 2019 (COVID-19) em adultos hospitalizados que estão recebendo corticosteroides sistêmicos e que precisam de oxigênio extra para ajudá-los a respirar ou ventilação mecânica (quando são usados meios mecânicos para auxiliar ou substituir a respiração natural).

Síndrome de liberação de citocinas (SLC):

Tocilizumabe é indicado para tratar adultos e crianças com síndrome de liberação de citocinas (SLC) grave ou de risco à vida, um efeito colateral em pacientes tratados com terapias com células T com receptor de antígeno quimérico (CAR) usadas para tratar determinados tipos de câncer.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Resultados de Eficácia do Comparador - Actemra® (tocilizumabe)

Artrite reumatoide

A eficácia de tocilizumabe, administrado por via intravenosa, no alívio dos sinais e sintomas de artrite reumatoide foi avaliada em cinco estudos randomizados, duplos-cegos e multicêntricos. Os estudos I – V incluíram pacientes com idade > 18 anos com artrite reumatoide ativa diagnosticada de acordo com os critérios do *American College of Rheumatology* (ACR) e com, pelo menos, oito articulações dolorosas e seis edemaciadas no período basal.

Tocilizumabe foi administrado por via intravenosa a cada quatro semanas em monoterapia (Estudo I), em combinação com MTX (Estudos II, III, V) ou em combinação com outros medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (Estudo IV).

O Estudo I avaliou 673 pacientes que não haviam recebido MTX nos seis meses anteriores à randomização e cujo tratamento prévio com MTX não havia sido interrompido em decorrência de efeitos tóxicos importantes ou ausência de resposta.¹ A maioria (67%) dos pacientes nunca havia recebido MTX. Tocilizumabe foi administrado, em monoterapia, na dose de 8 mg/kg a cada quatro semanas. O grupo comparativo recebeu MTX semanal (dose titulada de 7,5 mg até um máximo de 20 mg por semana, ao longo de oito semanas). O desfecho primário foi a proporção de pacientes com resposta ACR 20 na semana 24.

O Estudo II, com duração de dois anos, avaliou 1.196 pacientes com resposta clínica inadequada ao MTX. Doses de 4 ou 8 mg/kg de tocilizumabe ou placebo foram administradas de forma duplo-cega a cada quatro semanas, durante 52 semanas, em combinação com dose estável de MTX (10 – 25 mg/semana).² O desfecho primário foi a proporção de pacientes com resposta ACR 20 na semana 24. Na semana 52, os desfechos coprimários foram a prevenção de danos nas articulações e a melhora da função física.¹⁰

O Estudo III avaliou 623 pacientes com resposta clínica inadequada ao MTX. Doses de 4 ou 8 mg/kg de tocilizumabe ou placebo foram administradas a cada quatro semanas, em combinação com dose estável de MTX (10 – 25 mg por semana).³

O Estudo IV avaliou 1.220 pacientes com resposta inadequada à terapia prévia para AR, incluindo um ou mais DMARDs.⁴

Doses de 8 mg/kg de tocilizumabe ou placebo foram administradas a cada quatro semanas, em combinação com dose estável de DMARD.⁴

O Estudo V avaliou 499 pacientes com resposta clínica inadequada ou intolerante a um ou mais medicamentos anti-TNF.⁵

O agente anti-TNF foi interrompido antes da randomização. Doses de 4 ou 8 mg/kg de tocilizumabe ou placebo foram administradas a cada quatro semanas, em combinação com MTX estável (10 – 25 mg/semana). O desfecho primário dos estudos III a V foi a proporção de pacientes com resposta ACR 20 na semana 24.¹⁰

A porcentagem de pacientes com respostas ACR 20, 50 e 70, nos Estudos I a V, é mostrada na Tabela 1.

A eficácia de tocilizumabe administrado por via subcutânea foi avaliada em um estudo duplo-cego, controlado, multicêntrico, em pacientes com AR ativa. O estudo SC-I exigiu que os pacientes tivessem mais de 18 anos de idade, artrite reumatoide ativa diagnosticada de acordo com os critérios ACR e, pelo menos, 4 articulações dolorosas e 4 edemaciadas no período basal. Todos os pacientes receberam DMARD(s) não biológicos como terapia de base.

O estudo SC-I avaliou pacientes com artrite reumatoide ativa moderada a grave que tinham apresentado resposta clínica inadequada à terapia em vigor, incluindo uma ou mais DMARD(s). Aproximadamente 20% apresentavam história de resposta inadequada a pelo menos um inibidor de TNF. No SC-I, 1262 pacientes foram randomizados 1:1 para receber tocilizumabe SC 162 mg por semana ou tocilizumabe IV 8 mg/kg a cada quatro semanas em combinação com DMARD(s) não biológicos. O desfecho primário foi a diferença na proporção de pacientes que atingiram uma resposta ACR20 na semana 24. Os resultados do estudo SC-I são mostrados na Tabela 3.¹⁶

Tabela 1 - Respostas ACR nos estudos controlados com MTX / placebo (porcentagem de pacientes)^{1, 2, 3, 4, 5, 10}

	Estudo I Sem MTX prévio		Estudo II Resposta inadequada ao MTX		Estudo III Resposta inadequada ao MTX		Estudo IV Resposta inadequada a DMARDs		Estudo V Resposta inadequada a anti-TNF	
Porcentagem de resposta	TCZ 8 mg/kg N = 286	MTX N = 284	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 398	Placebo + MTX N = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 205	Placebo + MTX N = 204	TCZ 8 mg/kg + DMARD N = 803	Placebo + DMARD N = 413	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 170	Placebo + MTX N = 158
ACR 20										
Semana 24	70%***	52%	56%***	27%	59%***	26%	61%***	24%	50%***	10%
Semana 52			56%***	25%						
ACR 50										
Semana 24	44%**	33%	32%***	10%	44%***	11%	38%***	9%	29%***	4%
Semana 52			36%***	10%						
ACR 70										
Semana 24	28%**	15%	13%***	2%	22%***	2%	21%***	3%	12%**	1%
Semana 52			20%***	4%						
MCR ⁺ na semana 52			7%	1%						

TCZ = tocilizumabe.

* p < 0,05, tocilizumabe *versus* placebo + MTX / DMARD.

** p < 0,01, tocilizumabe *versus* placebo + MTX / DMARD.

*** p < 0,0001, tocilizumabe *versus* placebo + MTX / DMARD.

MCR⁺ = maior resposta clínica, definida como manutenção de resposta ACR 70, para 24 semanas consecutivas ou mais.

Em todos os estudos, os pacientes tratados com 8 mg/kg de tocilizumabe apresentaram porcentagens estatisticamente superiores nas respostas ACR 20, 50 e 70 aos 6 meses, em comparação ao grupo de controle.^{1, 2, 3, 4, 5} O efeito do tratamento foi semelhante nos pacientes, independentemente do *status* do fator reumatoide, da idade, do sexo, da raça, do número de tratamentos prévios ou do *status* da doença dos pacientes.⁶ O início de ação, evidenciado pela resposta ACR, foi rápido (já na semana 2), e a magnitude de resposta continuou a melhorar com a continuidade do tratamento.⁷ Respostas duradouras contínuas foram observadas por mais de três anos nos estudos abertos de extensão em andamento dos Estudos I–V.^{8, 11}

Em pacientes tratados com 8 mg/kg de tocilizumabe, foram observadas melhoras significativas em todos os componentes individuais da resposta ACR (número de articulações dolorosas e edemaciadas, avaliação

global pelo paciente e pelo médico, escores do índice de incapacitação física (HAQ), avaliação de dor e PCR, em comparação com pacientes do grupo placebo + MTX / DMARDs em todos os estudos.⁷ Pacientes tratados com 8 mg/kg de tocilizumabe apresentaram maior redução, estatisticamente significativa, no escore de atividade de doença (DAS 28) que pacientes tratados com placebo + DMARD. Resposta EULAR moderada a boa foi atingida por um número significativamente maior de pacientes tratados com tocilizumabe, em comparação com pacientes tratados com placebo + DMARD (Tabela 2),^{1,2,3,4,5}, e o tempo mediano para atingir resposta EULAR moderada / boa foi de 15 dias.

Tabela 2 - Comparação das respostas DAS e EULAR na semana 24 entre os estudos 1, 2, 3, 4, 5

	Estudo I Sem MTX prévio		Estudo II Resposta inadequada ao MTX		Estudo III Resposta inadequada ao MTX		Estudo IV Resposta inadequada a DMARD		Estudo V Resposta inadequada a anti-TNF	
	TCZ 8 mg/kg N = 286	MTX N = 284	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 398	Placebo + MTX N = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 205	Placebo + MTX N = 204	TCZ 8 mg/kg + DMARD N = 803	Placebo + DMARD N = 413	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 170	Placebo + MTX N = 158
Mudança no DAS 28 [média (média ajustada (EP))]										
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)
Resposta 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%
Resposta EULAR (%)										
Nenhuma	18%	35%	26%	65%	20%	65%	20%	62%	32%	84%
Moderada	42%	48%	34%	29%	41%	32%	40%	33%	31%	15%
Boa [†]	40%	17%	41%** *	6%	38%***	3%	40%***	4%	37%***	2%

TCZ = tocilizumabe.

[†] Valor de p comparado entre todas as categorias EULAR.

* p < 0,05, tocilizumabe *versus* placebo + MTX / DMARD.

** p < 0,01, tocilizumabe *versus* placebo + MTX / DMARD.

*** p < 0,0001, tocilizumabe *versus* placebo + MTX / DMARD.

≠ No estudo II, 47% dos pacientes obtiveram DAS 28 < 2,6 na semana 52, em comparação com 33% dos pacientes na semana 24.¹⁰

Tabela 3 - Resposta clínica na semana 24 no estudo subcutâneo (percentual de pacientes)^{14,16}

	SC-Ia	
	TCZ SC 162 mg por semana + DMARD(s) N = 558	TCZ IV 8 mg/kg + DMARD(s) N = 537
ACR20		
Semana 24	69,4%	73,4%
Diferença ponderada (IC 95%)	-4,0 (-9,2, 1,2)	
ACR50		
Semana 24	47,0%	48,6%
Diferença ponderada (IC 95%)	-1,8 (-7,5, 4,0)	

ACR70		
Semana 24	24,0%	27,9%
Diferença ponderada (IC 95%)	-3,8 (-9,0, 1,3)	
Alteração em DAS28 [média ajustada]		
Semana 24	3,5	3,5
Diferença média ajustada (IC 95%)	0 (-0,2, 0,1)	
DAS28 < 2,6		
Semana 24	38,4%	36,9%
Diferença ponderada (IC 95%)	0,9 (-5,0, 6,8)	
Resposta EULAR (%)		
Nenhuma	3,3%	4,8%
Moderada	41,7%	42,7%
Boa	55,0%	52,4%

TCZ = tocilizumabe.

a = população de acordo com o protocolo.

Resposta clínica maior

Após dois anos de tratamento com tocilizumabe/MTX, 14% dos pacientes alcançaram uma resposta clínica maior (manutenção do ACR 70 por 24 semanas ou mais).¹¹

Resposta radiográfica - Actemra® (tocilimumabe) IV

No estudo II¹⁰, em pacientes com resposta inadequada ao MTX, a inibição do dano estrutural articular foi avaliada radiologicamente e expressa como mudanças no escore de Sharp modificado e seus componentes e nos escores de erosão e de estreitamento do espaço articular. Foi demonstrada inibição do dano articular, com progressão radiográfica significativamente menor nos pacientes tratados com tocilizumabe, em comparação com os controles (Tabela 4).

Na fase aberta do Estudo II¹¹ (LITHE), a inibição da progressão do dano estrutural em pacientes tratados com tocilizumabe/MTX foi mantida no segundo ano de tratamento.

Tabela 4 - Alterações radiográficas médias nas semanas 52 e 104 do estudo II^{10, 11}

	PBO + MTX (+ opção de TCZ a partir da semana 16)	TCZ 8 mg/kg + MTX
Mudanças na semana 52 <i>versus</i> o basal		
N	294	353
Escore total de Sharp-Genant	1,17	0,25
Escore de erosão	0,76	0,15
Escore JSN	0,41	0,10
Mudança na semana 104 <i>versus</i> semana 52		
n	294	353
Escore total de Sharp-Genant	0,79	0,12
Escore de erosão	0,48	0,07
Escore JSN	0,31	0,05

PBO - Placebo

MTX - metotrexato

TCZ - tocilizumabe

JSN - estreitamento do espaço articular (*Joint space narrowing*)

Todos os dados apresentados foram agrupados para leitura e consistem na avaliação das leituras no período basal, semana 24, semana 52, semana 80, semana 104 e na retirada prematura ou quando do recebimento de terapia de resgate até a visita da semana 104.

Após um ano de tratamento com tocilizumabe / MTX, 83% dos pacientes não tiveram progressão dos danos estruturais, definido por uma mudança no escore de TSS de zero ou menos, em comparação com 67% dos pacientes tratados com placebo / MTX. Esse resultado permaneceu consistente após dois anos de tratamento (83%). Noventa e três por cento (93%) dos pacientes não tiveram nenhuma progressão entre as semanas 52 e 104.¹¹

Resposta radiográfica - Actemra® (tocilizumabe) SC

A resposta radiográfica ao tocilizumabe administrado por via subcutânea foi avaliada em um estudo duplo-cego, controlado, multicêntrico em pacientes com AR ativa. Esse estudo (SC-II) avaliou pacientes com artrite reumatoide ativa moderada a grave que tinham apresentado resposta clínica inadequada à sua terapia atual, incluindo uma ou mais DMARD(s), e, aproximadamente, 20% tiveram história de resposta inadequada a pelo menos um inibidor de TNF. Os pacientes precisavam ter mais de 18 anos de idade, artrite reumatoide ativa diagnosticada de acordo com critérios ACR e apresentar, pelo menos, 8 articulações dolorosas e 6 edemaciadas no período basal. No SC-II, 656 pacientes foram randomizados 2:1 para tocilizumabe SC 162 mg em semanas alternadas ou placebo em combinação com DMARD(s) não biológicos.

No estudo SC-II, a inibição do dano estrutural articular foi avaliada radiograficamente e expressa como uma alteração relativa ao valor basal no escore *Sharp* total médio modificado por *van der Heijde* (mTSS). Na semana 24, foi demonstrada inibição do dano estrutural com progressão radiográfica significativamente menor em pacientes recebendo tocilizumabe SC do que nos que receberam placebo (mTSS de 0,62 *versus* 1,23, $p = 0,0149$ (van Elteren)).^{16,17} Esses resultados são compatíveis com os observados em pacientes tratados com tocilizumabe intravenoso.

Qualidade de vida – Actemra® IV

Melhoras clinicamente significativas nos índices de incapacitação física (HAQ-DI, *Health Assessment Questionnaire Disability Index*), fadiga (FACIT-Fadiga, *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue*) e nos domínios de saúde física (PCS, *Physical Component Summary*) e mental (MCS, *Mental Component Summary*) do SF-36 (Formulário Breve 36) foram observadas em pacientes tratados com 8 mg/kg de tocilizumabe (monoterapia ou combinação com DMARDs), em comparação com pacientes tratados com MTX / DMARDs (Tabela 5).

Na semana 24, a proporção de pacientes tratados com 8 mg/kg de tocilizumabe com melhora clinicamente relevante no HAQ-DI (definida como redução no escore total individual maior de 0,25) foi significativamente maior que nos pacientes tratados com placebo + MTX / DMARDs em todos os estudos.⁷ Durante o período aberto do Estudo II, a melhora da função física manteve-se por até dois anos.¹¹

Tabela 5 – Comparação das respostas SF-36, HAQ e FACIT-Fadiga na semana 24^{1, 2, 3, 4, 5}

Estudo I Sem MTX prévio		Estudo II Resposta inadequada ao MTX		Estudo III Resposta inadequada ao MTX		Estudo IV Resposta inadequada a DMARD		Estudo V Resposta inadequada a anti- TNF	
TCZ 8 mg/kg N = 286	MTX N = 284	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 398	Placebo + MTX N = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 205	Placebo + MTX N = 204	TCZ 8 mg/kg + DMARD N = 803	Placebo + DMARD N = 413	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 170	Placebo + MTX N = 158
Alteração no PCS [média (média ajustada (EP))]									
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)

Alteração no MCS [média (média ajustada (EP))]									
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)
Alteração no HAQ-DI [média (média ajustada (EP))]									
-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)
Alteração no FACIT-Fadiga [média (média ajustada (EP))]									
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 = tocilizumabe

* $p < 0,05$, tocilizumabe *versus* placebo + MTX / DMARD.

** $p < 0,01$, tocilizumabe *versus* placebo + MTX / DMARD.

*** $p < 0,0001$, tocilizumabe *versus* placebo + MTX / DMARD.

No estudo II¹⁰, as alterações no PCS, MCS e FACIT-Fadiga na semana 52 foram 10,1***, 5,4 e 8,4**, respectivamente, no grupo TCZ 8 mg/kg + MTX, em comparação com 5,6; 3,8 e 5,5, respectivamente, no grupo de placebo + MTX.

Na semana 52, a alteração média no HAQ-DI foi de -0,58 no grupo TCZ 8 mg/kg + MTX comparado com -0,39 no grupo placebo + MTX. A alteração média do HAQ-DI manteve-se na semana 104 no grupo TCZ 8 mg/kg + MTX (-0,61).¹¹

Qualidade de vida - Actemra® SC

No estudo SC-I, a redução média no HAQ-DI em relação ao valor basal até a semana 24 foi de 0,6 para tocilizumabe SC 162 mg por semana e tocilizumabe IV 8 mg/kg a cada 4 semanas. A proporção de pacientes que atingiram uma melhora clinicamente relevante no HAQ-DI na semana 24 (alteração relativa ao valor basal $> 0,3$ unidades) foi comparável no grupo tocilizumabe SC semanalmente (65,2%) em relação ao grupo tocilizumabe IV 8 mg/kg (67,4%), com diferença ponderada nas proporções de -2,3% (IC 95% -8,1, 3,4). O SF-36 foi dividido em componentes mentais e físicos. Os escores do componente mental foram semelhantes entre os grupos, com uma alteração média em relação ao valor basal na semana 24 de 6,22 para o grupo SC e 6,54 para o grupo IV. Os escores do componente físico foram também semelhantes entre os grupos, com alteração média relativa ao valor basal na semana 24 de 9,49 para o grupo SC e 9,65 para o grupo IV.^{14,16}

Avaliações laboratoriais

O tratamento com 8 mg/kg de tocilizumabe associado a DMARD / MTX ou em monoterapia resultou em melhora estatisticamente significativa nos níveis de hemoglobina, em comparação com placebo + MTX / DMARD ($p < 0,0001$) na semana 24. A melhora máxima foi observada em pacientes com anemia crônica associada à AR; os níveis médios de hemoglobina aumentaram na semana 2 e permaneceram dentro do intervalo de normalidade até a semana 24.

Observou-se redução acentuada e rápida nos níveis médios dos reagentes de fase aguda PCR, VHS e amiloide A sérico após administração de tocilizumabe.⁷ O tratamento com tocilizumabe associou-se à redução do número de plaquetas, que permaneceu dentro do intervalo de normalidade, coerente com o efeito nos reagentes de fase aguda.⁹

O tratamento continuado resulta no mínimo em eficácia sustentada e, em alguns pacientes, pode promover benefícios adicionais.

Artrite reumatoide inicial, não tratada inicialmente com MTX

O estudo VI, um estudo de 2 anos com análise primária planejada na semana 52, avaliou 1.162 pacientes adultos com artrite reumatoide inicial ativa (duração média da doença ≤ 6 meses), moderada a grave, virgens de tratamento com MTX.

Esse estudo avaliou a eficácia de 4 ou 8 mg/kg de tocilizumabe IV administrado a cada 4 semanas em combinação com terapia de MTX, a eficácia da monoterapia com 8 mg/kg de tocilizumabe IV e a eficácia da monoterapia com MTX em reduzir os sinais, sintomas e a taxa de progressão do dano articular por 104

semanas. O desfecho primário foi a proporção de pacientes que atingiu a remissão DAS28 (DAS28 < 2,6) na semana 24. Uma proporção significativamente maior de pacientes nos grupos de tocilizumabe 8 mg/kg + MTX e de monoterapia com tocilizumabe atingiu o desfecho primário, em comparação com o MTX isolado. O grupo de tocilizumabe 8 mg/kg + MTX também apresentou resultados estatisticamente significantes em relação aos desfechos secundários. Respostas numericamente maiores, comparadas com MTX isolado, foram observadas no grupo em monoterapia de tocilizumabe 8 mg/kg em todos os desfechos secundários, incluindo os desfechos radiográficos. Neste estudo, as remissões ACR/EULAR (*Boolean and Index*) também foram analisadas como desfechos exploratórios pré-especificados, com respostas maiores observadas nos grupos de tocilizumabe. Os resultados do estudo VI são apresentados na Tabela 6.¹⁹

Tabela 6 – Resultados de eficácia do estudo VI (WA19926) em pacientes com artrite reumatoide inicial, não tratada inicialmente com MTX

		TCZ 8 mg/kg + MTX N=290	TCZ 8 mg/kg + placebo N=292	Placebo + MTX N=287
Desfecho primário				
Remissão DAS28				
Semana 24	n (%)	130 (44,8)***	113 (38,7)***	43 (15,0)
Desfechos-chave secundários				
Remissão DAS28				
Semana 52	n (%)	142 (49,0)***	115 (39,4)	56 (19,5)
ACR				
Semana 24	ACR20, n (%)	216 (74,5)*	205 (70,2)	187 (65,2)
ACR50, n (%)		165 (56,9)**	139 (47,6)	124 (43,2)
ACR70, n (%)		112 (38,6)**	88 (30,1)	73 (25,4)
Semana 52	ACR20, n (%)	195 (67,2)*	184 (63,0)	164 (57,1)
ACR50, n (%)		162 (55,9)**	144 (49,3)	117 (40,8)
ACR70, n (%)		125 (43,1)**	105 (36,0)	83 (28,9)
HAQ-DI (alteração média ajustada a partir da linha de base)				
Semana 52		-0,81*	-0,67	-0,64
Desfecho radiográfico (alteração média a partir da linha de base)				
Semana 52	mTSS	0,08***	0,26	1,14
Escore de erosão		0,05**	0,15	0,63
	Escore JSN	0,03	0,11	0,51
Não-progressão radiográfica n (%)		226 (83) [‡]	226 (82) [‡]	194 (73)
(alteração a partir da linha de base em mTSS de ≤0)				
Desfechos exploratórios				
Semana 24: ACR/EULAR Remissão Boolean, n (%)		47 (18,4) [‡]	38 (14,2)	25 (10,0)
ACR/EULAR Remissão Index, n (%)		73 (28,5) [‡]	60 (22,6)	41 (16,4)
Semana 52: ACR/EULAR Remissão Boolean, n (%)		59 (25,7) [‡]	43 (18,7)	34 (15,5)
ACR/EULAR Remissão Index, n (%)		83 (36,1) [‡]	69 (30,0)	49 (22,4)

Todas as comparações de eficácia *versus* Placebo + MTX. ***p ≤ 0,0001; **p < 0,001; *p < 0,05

[‡]valor-p < 0,05 *versus* Placebo + MTX, mas o desfecho foi exploratório (não incluído na hierarquia de teste estatístico e, portanto, não foi controlado para multiplicidade).

Monoterapia: tocilizumabe versus adalimumabe

O estudo WA19924 avaliou 326 pacientes com AR, intolerantes ao MTX ou para os quais a continuação do tratamento com MTX foi considerada inadequada. Os pacientes no braço tocilizumabe receberam uma infusão intravenosa (IV) de tocilizumabe (8 mg / kg) a cada quatro semanas e uma injeção subcutânea de placebo (SC) a cada duas semanas. Os pacientes no braço adalimumabe receberam uma injeção de adalimumabe SC (40 mg) a cada duas semanas, além de uma infusão de placebo IV a cada quatro semanas.¹⁸ Um efeito estatisticamente superior no tratamento foi observado a favor de tocilizumabe em relação à

adalimumabe no controle da atividade da doença do basal até a semana 24 para o desfecho primário de alteração do DAS 28 e para todos os desfechos secundários (Tabela 7).¹⁸

Tabela 7 – Resultados de eficácia para o Estudo WA 19924

	ADA + placebo (IV) N = 162	TCZ + placebo (SC) N = 163	Valor-p ^(a)
Desfecho primário - Variação média do basal na semana 24			
DAS 28 (média ajustada)	-1,8	-3,3	
Diferença na média ajustada (95% CI)		-1,5 (-1,8, -1,1)	< 0,0001
Desfechos secundários - Porcentagem de respondedores na semana 24^(b)			
DAS 28 < 2,6, n (%)	18 (10,5)	65 (39,9)	< 0,0001
DAS 28 ≤ 3,2, n (%)	32 (19,8)	84 (51,5)	< 0,0001
ACR 20 resposta, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
ACR 50 resposta, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
ACR 70 resposta, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

^a Valor de p é ajustado para duração e região da AR para todos os desfechos e adicionalmente para o valor basal de todos os desfechos contínuos.

^b Imputação de não respondedores utilizada para dados faltantes. Multiplicidade controlada que utiliza Procedimento *Bonferroni-Holm*.

Artrite idiopática juvenil poliarticular

A eficácia de tocilizumabe foi avaliada em um estudo de três partes, que incluiu um estudo de extensão aberto, em crianças de 2 a 17 anos de idade com artrite idiopática juvenil poliarticular (AIJP) ativa que tinham uma resposta inadequada ou eram intolerantes ao metotrexato. A Parte I consistiu de um período de 16 semanas de tratamento com tocilizumabe (n = 188) seguido pela Parte II do estudo, um intervalo de segurança de 24 semanas, randomizado, duplo-cego, placebo controlado (ITT, n = 163), que foi seguida pela Parte III, de 64 semanas, correspondente ao período aberto de estudo. Os pacientes elegíveis com ≥ 30 kg (n = 119) receberam tocilizumabe 8 mg / kg a cada 4 semanas, totalizando 4 doses. Os pacientes abaixo de 30 kg foram randomizados 1:1 para receberem tocilizumabe 8 mg / kg (n = 34) ou 10 mg / kg (n = 35) IV a cada 4 semanas, totalizando 4 doses. Os pacientes que completaram a Parte I do estudo e alcançaram, pelo menos, uma resposta ACR-Pedi 30 na semana 16, em comparação com o valor basal, entraram no intervalo de segurança duplo- cego do estudo (Parte II). Nessa parte do estudo, os pacientes foram randomizados para tocilizumabe (mesma dose recebida na Parte I) ou placebo em uma proporção de 1:1, estratificados por utilização concorrente de metotrexato e utilização de corticosteroides simultâneos. Cada paciente continuou na Parte II do estudo até a semana 40 ou até que o paciente preenchesse um critério de agudização pelo ACR-Pedi 30 (em relação à semana 16) e qualificado para saída.

O desfecho primário foi a proporção de pacientes com resposta ACR-Pedi 30 na semana 40 relativo à semana 16. Quarenta e oito por cento (48,1%, 39/81) dos pacientes tratados com placebo, em comparação à 25,6% (21/82) dos pacientes tratados com TCZ, apresentaram um flare. Essas proporções foram estatística e significativamente diferentes (p = 0,0024).

Na conclusão da Parte I, as respostas ACR-Pedi 30/50/70/90 foram de 89,4%, 83,0%, 62,2% e 26,1%, respectivamente. Durante a fase de retirada (Parte II), a porcentagem de pacientes que alcançaram respostas ACR-Pedi 30, 50 e 70 na semana 40, em relação ao basal, é mostrada na tabela abaixo.¹⁵

Tabela 8 – Taxas de resposta de ACR-Pedi na semana 40 relativo ao período basal (percentual de pacientes)

Taxa de resposta	TCZ N = 82	Placebo N = 81
ACR-Pedi 30	74,4%†	54,3%†
ACR-Pedi 50	73,2%†	51,9%†
ACR-Pedi 70	64,6%†	42,0%†

†p < 0,01, tocilizumabe *versus* placebo

Um estudo (WA28117) de segurança de 52 semanas, aberto, multicêntrico, PK-PD (farmacocinética-farmacodinâmica), foi realizado em pacientes pediátricos com AIJP, com idades entre 1 e 17 anos, para determinar a dose subcutânea apropriada de tocilizumabe (TCZ) que alcançou perfis de segurança e PK/PD comparáveis ao regime IV.

Os pacientes elegíveis receberam tocilizumabe administrado de acordo com o peso corporal (BW), em pacientes com peso ≥ 30 kg (n = 25) administrados com 162 mg de tocilizumabe a cada 2 semanas (Q2W) e pacientes com peso inferior a 30 kg (n = 27) com 162 mg de TCZ a cada 3 semanas (Q3W) durante 52 semanas. Destes 52 pacientes, 37 (71%) eram virgens de tratamento com tocilizumabe e 15 (29%) receberam TCZ IV e mudaram para TCZ SC no período basal.

Os regimes tocilizumabe SC de 162 mg Q3W para pacientes com peso inferior a 30 kg e de 162 mg Q2W para pacientes pesando ≥ 30 kg, respectivamente, forneceram exposição de PK e respostas de PD para suportar a eficácia e os resultados de segurança, semelhantes aos obtidos com os regimes TCZ IV aprovados para AIJP.

Os resultados de eficácia exploratória mostraram que tocilizumabe SC melhorou a mediana da avaliação da atividade de doença da artrite juvenil (JADAS)-71 para pacientes virgens de tratamento com TCZ e manteve a mediana de JADAS- 71 para pacientes que passaram do tratamento IV para TCZ SC durante todo o curso do estudo para pacientes em ambos os grupos de peso corporal (abaixo de 30 kg e ≥ 30 kg).²¹

A exposição de tocilizumabe foi comparável entre a dose de 10 mg/kg (em pacientes pesando < 30 kg) e a dose de 8 mg/kg (em pacientes pesando ≥ 30 kg). A exposição de tocilizumabe para a dose de 8 mg/kg (em pacientes pesando < 30 kg) foi geralmente menor. Entre os pacientes que pesavam < 30 kg no basal, os que receberam a dose de 10 mg/kg tiveram tendência de respostas de eficácia melhor que aqueles que receberam a dose de 8 mg/kg. Em pacientes pesando < 30 kg no basal, os que receberam a dose de 10 mg/kg não tiveram taxa maior de reações adversas, quando comparados aos pacientes que receberam a dose de 8 mg/kg. As taxas gerais de reações adversas foram comparáveis entre a dose de 10 mg/kg (em pacientes pesando < 30 kg) e a dose de 8 mg/kg (em pacientes pesando ≥ 30 kg).

Arterite de Células Gigantes (ACG) - Actemra® (tocilizumabe) SC

O WA28119 foi um estudo de superioridade Fase III, randomizado, multicêntrico, duplo-cego, controlado com placebo, conduzido para avaliar a eficácia e a segurança de tocilizumabe em pacientes portadores de ACG.

Duzentos e cinquenta e um (251) pacientes com ACG de aparecimento recente ou recidiva foram incluídos e designados para um de quatro braços de tratamento. O estudo foi constituído de um período cego de 52 semanas (Parte 1), seguido por uma extensão aberta de 104 semanas (Parte 2). O objetivo da Parte 2 é descrever a segurança em longo prazo e a manutenção da eficácia depois de 52 semanas de terapia com tocilizumabe, explorar a taxa de recidivas e a necessidade de terapia com tocilizumabe depois de 52 semanas, além de se buscar informações do potencial efeito de tocilizumabe sobre a redução de esteroides em longo prazo.

Duas doses subcutâneas (SC) de tocilizumabe (162 mg semanalmente e 162 mg em semanas alternadas) foram comparadas a dois grupos controle diferentes com placebo em randomização 2:1:1:1.

Todos os pacientes receberam terapia de base com glicocorticoides (prednisona). Cada um dos grupos tratados com tocilizumabe e um dos grupos tratados com placebo seguiram um esquema de redução gradual predeterminado de prednisona durante 26 semanas, enquanto que um segundo grupo tratado com placebo seguiu um esquema de redução gradual predeterminado de prednisona em 52 semanas, desenhado para estar mais de acordo com a prática clínica.

O desfecho primário de eficácia, avaliado pela proporção de pacientes que atingiram uma remissão sustentada sem esteroides na semana 52 com tocilizumabe mais 26 semanas de redução gradual de dose de prednisona em comparação com placebo mais 26 semanas de redução gradual de prednisona, foi atingido (Tabela 9).

O desfecho secundário de eficácia mais importante, também baseado na proporção de pacientes que atingiram uma remissão sustentada na semana 52, comparando tocilizumabe mais 26 semanas de redução gradual de prednisona com o placebo mais prolongado mais 52 semanas de redução gradual de prednisona, também foi atingido (Tabela 9).

Foi observado um efeito significativo superior estatisticamente a favor de tocilizumabe em relação ao placebo para atingir remissão sustentada sem esteroides na semana 52 com tocilizumabe mais 26 semanas de redução gradual de prednisona em comparação com placebo mais 26 semanas de redução gradual de prednisona e com placebo mais 52 semanas de redução gradual de prednisona.

A porcentagem de pacientes que atingiram remissão sustentada na semana 52 é mostrada na Tabela 9.

Desfechos Secundários

A avaliação do tempo até a primeira crise de ACG mostrou um risco significativamente menor de crise para o grupo com tocilizumabe SC semanal em comparação com o grupo placebo mais 26 semanas de prednisona e placebo mais 52 semanas de redução gradual de prednisona e para o grupo com tocilizumabe SC em semanas alternadas em comparação com o grupo de placebo mais 26 semanas de redução gradual de prednisona (comparados em um nível significativo de 0,01). A dose de tocilizumabe SC semanal também apresentou uma redução clinicamente significativa do risco para crise em comparação com placebo mais 26 semanas de prednisona e em pacientes que foram incluídos no estudo com ACG recidivante bem como naqueles com doença de início recente (vide Tabela 9).

Dose cumulativa de glicocorticoide

A dose cumulativa de prednisona na semana 52 foi significativamente menor nos dois grupos de tocilizumabe em comparação com os dois grupos placebo (Tabela 9). Em uma análise separada dos pacientes que receberam prednisona de resgate para tratar uma crise de ACG durante as primeiras 52 semanas, a dose cumulativa de prednisona variou muito. As doses medianas para pacientes de resgate nos grupos com tocilizumabe semanal e em semanas alternadas foram de 3129,75 mg e 3847 mg, respectivamente – ambas consideravelmente menores do que nos grupos placebo mais 26 semanas e placebo mais 52 semanas de prednisona em dose decrescente, que foram de 4023,5 mg e 5389,5 mg, respectivamente.²⁰

Tabela 9 - Resultados de eficácia do estudo WA28119²⁰

	PBO + 26 semanas de prednisona em dose decrecente N=50	PBO + 52 semanas de prednisona em dose decrecente N=51	TCZ 162mg SC QW + 26 semanas de prednisona em dose decrescente N=100	TCZ 162 mg SC Q2W + 26 semanas de prednisona em dose decrecente N=49
Desfecho primário				

Remissão Sustentada (grupos TCZ <i>versus</i> PBO + 26)				
Respondedores na semana 52, n (%)	7 (14,0%)	9 (17,6%)	56 (56,0%)	26 (53,1%)
Diferença não ajustada em proporções (IC 99,5%)	N/A	N/A	42,0%* (18,00, 66,00)	39,06%* (12,46, 65,66)
Análise de sensibilidade: excluindo o requisito de PCR normalizado (<1 mg / dL) da definição de remissão sustentada				
Respondedores	10 (20,0%)	-	59 (59,0%)	27 (55,1%)
Diferença nas taxas de resposta (IC 99,5%)	-	-	39,00 (14,77; 63,23)	35,10 (7,80; 62,40)
Valor de p ^a	-	-	< 0,0001	0,0004
Análise de sensibilidade: independentemente da adesão ao regime de redução gradual prednisona				
Respondedores	7 (14,0%)	-	59 (59,0%)	26 (53,1%)
Diferença nas taxas de resposta (IC 99,5%)	-	-	45,00 (20,87; 69,13)	39,06 (12,46; 65,66)
Valor de p ^a	-	-	< 0,0001	< 0,0001
Análise de sensibilidade: Pacientes que completaram o estudo				
Respondedores	4 (14,8%)	-	29 (64,4%)	15 (62,5%)
Diferença nas taxas de resposta (IC 99,5%)	-	-	49,63 (15,58; 83,68)	47,69 (9,61; 85,76)
Valor de p ^a	-	-	< 0,0001	0,0005
Desfecho secundário importante				
Remissão sustentada (Grupos TCZ <i>versus</i> PBO+52)				
Respondedores na semana 52, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56,0%)	26 (53,1%)
Diferença não ajustada em proporções (IC 99,5%)	N/A	N/A	38,35%* (17,89 ; 58,81)	35,41%** (10,41 ; 60,41)
Análise de sensibilidade: excluindo o requisito de PCR normalizado (<1 mg / dL) da definição de remissão sustentada				

Respondedores	-	17 (33,3%)	59 (59,0%)	27 (55,1%)
Diferença nas taxas de resposta (IC 99,5%)	-		25,67 (2,56; 48,77)	21,77 (-5,46; 48,99)
Valor de p ^a	-		0,0030	0,0292
Análise de sensibilidade: independentemente da adesão ao regime de redução gradual prednisona				
Respondedores	-	9 (17,6%)	59 (59,0%)	26 (53,1%)
Diferença nas taxas de resposta (IC 99,5%)	-	-	41,35 (20,98; 61,73)	35,41 (10,41; 60,41)
Valor de p ^a	-	-	< 0,0001	0,0002
Análise de sensibilidade: Pacientes que completaram o estudo				
Respondedores	-	6 (26,1%)	29 (64,4%)	15 (62,5%)
Diferença nas taxas de resposta (IC 99,5%)	-	-	38,36 (5,77; 70,94)	36,41 (-1,40; 74,23)
Valor de p ^a	-	-	0,0035	0,0127
Outros desfechos secundários				
Tempo até a primeira crise de ACG ¹ (Grupos TCZ <i>versus</i> PBO+26)	N/A	N/A	0,23*	0,28**
HR (IC 99%)			(0,11; 0,46)	(0,12; 0,66)
Tempo até a primeira crise de ACG ¹ (Grupos TCZ <i>versus</i> PBO+52)	N/A	N/A	0,39**	0,48
HR (IC 99%)			(0,18; 0,82)	(0,20; 1,16)
Tempo até a primeira Crise de ACG ¹ (Pacientes recidivantes; Grupos TCZ <i>versus</i> PBO +26) HR (IC 99%)	N/A	N/A	0,23*** (0,09; 0,61)	0,42 (0,14; 1,28)
Tempo até a primeira Crise de ACG ¹ (Pacientes recidivantes; Grupos TCZ <i>versus</i> PBO + 52) HR (IC 99%)	N/A	N/A	0,36 (0,13; 1,00)	0,67 (0,21; 2,10)
Tempo até a primeira Crise de ACG ¹ (Pacientes de início recente; Grupos TCZ <i>versus</i> PBO +26) HR (IC 99%)	N/A	N/A	0,25*** (0,09; 0,70)	0,20*** (0,05; 0,76)
Tempo até a primeira Crise de ACG ¹ (Pacientes de início recente; Grupos TCZ <i>versus</i> PBO + 52) HR (IC 99%)	N/A	N/A	0,44 (0,14; 1,32)	0,35 (0,09; 1,42)
Dose cumulativa de glicocorticoide (mg)				
Mediana na Semana (Grupos TCZ <i>versus</i> PBO+26 ²)	3296,00	N/A	1862,00*	1862,00**
Mediana na Semana 52 (Grupos TCZ <i>versus</i> PBO +52 ²)	N/A	3817,50	1862,00*	1862,00*
Endpoints Exploratórios				
Taxa anualizada de recaída. Semana 52 [§] Média (DP)	1,74 (2,18)	1,30 (1,84)	0,41 (0,78)	0,67 (1,10)

* $p < 0,0001$

** $p < 0,005$ (limiar significativo para testes primário e secundário importante de superioridade)

***Valor de p descritivo $< 0,005$

¹ análise do tempo (em dias) entre remissão clínica e a primeira crise da doença

² valores de p determinados usando análise de *Van Eteren* para dados não paramétricos

^a Valor de p calculado usando método *Cochran-Mantel-Haenszel*

§ análises estatísticas

não foram realizadas

N/A= não se aplica

HR = razão de risco; IC =

intervalo de confiança TCZ:

tocilizumabe

PBO: placebo

QW: administração semanal

Q2W: administração em semanas alternadas

*Resultados de Qualidade de Vida*²⁰

No estudo WA28119, os resultados de SF-36 foram separados em escores físico e mental resumidos (PCS e MCS, respectivamente). A alteração média de PCS entre o valor basal e a semana 52 foi maior (demonstrando mais melhora) nos grupos com administração de tocilizumabe semanal e em semanas alternadas [4,10 e 2,76, respectivamente] do que nos dois grupos placebo (PBO) [PBO mais 26 semanas: -0,28, PBO mais 52 semanas: -1,49], embora apenas a comparação entre tocilizumabe semanal mais 26 semanas de redução gradual de prednisona e grupo placebo mais 52 semanas de redução gradual de prednisona (5,59, IC 99%: 0,86, 10,32) tenham apresentado uma diferença estatisticamente significativa ($p = 0,0024$). Para MCS, a alteração média entre o valor basal e o da semana 52 para os grupos com tocilizumabe semanal e em semanas alternadas [7,28 e 6,12, respectivamente] foi maior do que no grupo placebo mais 52 semanas de redução gradual de prednisona [2,84] (embora as diferenças não tenham sido estatisticamente significantes [$p = 0,0252$ para semanal, $p = 0,1468$ para semanas alternadas]) e semelhante à do grupo com placebo mais 26 semanas de redução gradual de prednisona [6,67].

A avaliação geral do paciente sobre atividade da doença foi analisada em uma escala analógica visual (VAS) de 0 a 100mm. A alteração média na VAS geral do paciente entre o valor basal e a semana 52 foi menor (apresentando maior melhora) nos grupos com administração de tocilizumabe semanal e em semanas alternadas [-19,0 e -25,3, respectivamente] do que nos dois grupos com placebo [PBO mais 26 semanas: -3,4; PBO mais 52 semanas, -7,2], embora apenas o grupo com tocilizumabe em semanas alternadas mais 26 semanas de redução gradual de prednisona apresentasse uma diferença estatisticamente significativa em comparação com placebo [PBO mais 26 semanas de redução gradual de prednisona, $p = 0,0059$ e PBO mais 52 semanas de redução gradual de prednisona $p = 0,0081$].

As alterações dos escores FACIT – Fadiga entre o valor basal e a semana 52 foram calculadas para todos os grupos. As alterações médias [DP] dos escores foram as seguintes: tocilizumabe semanal mais 26 semanas 5,61 [10,115], tocilizumabe em semanas alternadas mais 26 semanas 1,81 [8,836], PBO mais 26 semanas 0,26 [10,702] e PBO mais 52 semanas -1,63 [6,753].

As alterações dos escores EQ5D entre o valor basal e a semana 52 foram tocilizumabe semanal mais 26 semanas 0,10 [0,198], tocilizumabe em semanas alternadas mais 26 semanas 0,05 [0,215], PBO mais 26 semanas 0,07 [0,293] e PBO mais 52 semanas -0,02 [0,159].

Escore mais elevado sinaliza melhora em FACIT-Fadiga e EQ5D.

Artrite idiopática juvenil sistêmica – Actemra® IV

A eficácia de tocilizumabe intravenoso no tratamento de AIJS ativa foi avaliada em um estudo de 12 semanas, randomizado, duplo-cego, placebo controlado, de grupo paralelo e dois braços.¹² Pacientes (tratados com ou sem MTX) foram randomizados (TCZ: placebo = 2:1) para um de dois grupos de

tratamento: 75 pacientes receberam infusões de tocilizumabe a cada duas semanas, tanto de 8 mg/kg para pacientes ≥ 30 kg ou 12 mg/kg para pacientes abaixo de 30 kg, e 37 pacientes receberam infusões de placebo a cada duas semanas. Redução de corticosteroides pode ocorrer a partir de seis semanas para pacientes que atingiram uma resposta ACR-AIJ 70. Após 12 semanas ou no momento do resgate, por causa do agravamento da doença, os pacientes foram tratados, na fase de extensão aberta, na dosagem adequada ao peso. O desfecho primário foi a proporção de pacientes com, pelo menos, 30% de melhora nos critérios da medida ACR para AIJ (ACR-AIJ 30) na semana 12 e ausência de febre (sem registro de temperatura $\geq 37,5$ °C nos sete dias precedentes). Oitenta e cinco por cento (64/75) dos pacientes tratados com TCZ e 24,3% (9/37) dos pacientes tratados com placebo alcançaram esse desfecho. Essas proporções são altas e significativamente diferentes ($p < 0,0001$).

A porcentagem de pacientes que alcançaram respostas ACR-AIJ 30, 50, 70 e 90 é mostrada na tabela a seguir. Respostas são mantidas na extensão aberta.¹³

Tabela 10 – Taxas de resposta de ACR-AIJ na semana 12 (porcentagem de pacientes)

Taxa de resposta	TCZ N = 75	Placebo N = 37
ACR – AIJ 30	90,7%*	24,3%
ACR – AIJ 50	85,3%*	10,8%
ACR – AIJ 70	70,7%*	8,1%
ACR – AIJ 90	37,3%*	5,4%

$p < 0,0001$, tocilizumabe *versus* placebo

Características sistêmicas

Naqueles pacientes tratados com tocilizumabe, 85% que tinham febre devida à AIJS na linha de base não apresentaram febre (sem registro de temperatura $\geq 37,5$ °C nos 14 dias precedentes) na semana 12 *versus* somente 21% dos pacientes placebo ($p < 0,0001$) e 64% de pacientes tratados com tocilizumabe com rash característico da AIJS na linha de base não apresentaram rash na semana 12 *versus* 11% dos pacientes placebo ($p = 0,0008$).

Houve redução estatisticamente significativa da dor em pacientes tratados com tocilizumabe na semana 12, em comparação com pacientes do grupo que utilizava placebo. A mudança média ajustada na escala visual analógica (EVA) de dor após a semana 12 do tratamento com tocilizumabe foi uma redução de 41 pontos em uma escala de 0 – 100, comparada à redução de 1 para pacientes do grupo que utilizava placebo ($p < 0,0001$). As respostas para características sistêmicas estão mantidas na extensão aberta.

Redução de corticosteroide

Dos 31 pacientes do grupo placebo e 70 do grupo tocilizumabe que receberam corticosteroides orais na linha de base, oito pacientes do grupo placebo e 48 do grupo tocilizumabe atingiram resposta ACR – AIJ 70 na semana 6 ou 8, permitindo redução da dose de corticosteroide. Dezesete (24%) dos pacientes que receberam tocilizumabe *versus* 1 (3%) dos pacientes do grupo placebo foram capazes de reduzir a dose de corticosteroide em, pelo menos, 20%, sem apresentar agudização da doença ou ocorrência de sintomas sistêmicos na semana 12 ($p = 0,028$). Reduções nos corticosteroides continuaram, com 44 dos pacientes livres de corticosteroides orais, na semana 44, mantendo as respostas ACR.¹³

Qualidade de vida

Na semana 12, a proporção de pacientes tratados com tocilizumabe que mostraram melhora clínica minimamente significativa no CHAQ-DI (definido como diminuição da pontuação total $\geq 0,13$) foi significativamente maior que em pacientes que receberam placebo, 77% *versus* 19% ($p < 0,0001$). As respostas foram mantidas na extensão aberta.¹³

Parâmetros laboratoriais

Cinquenta dos 75 (67%) dos pacientes tratados com tocilizumabe apresentaram hemoglobina abaixo do LLN na linha de base. Quarenta (80%) desses pacientes com hemoglobina reduzida tiveram aumento em suas hemoglobinas para intervalos normais na semana 12, em comparação com somente 2 de 29 (7%) dos

pacientes placebo com hemoglobina abaixo do LLN na linha de base ($p < 0,0001$). Quarenta e quatro (88%) dos pacientes tratados com tocilizumabe que tinham níveis reduzidos de hemoglobina na linha de base apresentaram aumento nos níveis de hemoglobina ≥ 10 g/L na semana 6 versus 1 (3%) paciente do grupo que utilizava placebo ($p < 0,0001$).

A proporção de pacientes tratados com tocilizumabe que apresentavam trombocitose na linha de base e que tiveram uma contagem de plaquetas normal na semana 12 foi significativamente maior em relação aos pacientes do grupo que utilizava placebo, 90% versus 4%, ($p < 0,0001$).

Observou-se redução acentuada e rápida nos níveis médios dos reagentes de fase aguda PCR, VHS e amiloide A sérico após administração de tocilizumabe.¹²

Artrite idiopática juvenil sistêmica –Actemra® SC²²

Um estudo de 52 semanas, aberto e multicêntrico para avaliar a farmacocinética / farmacodinâmica e a segurança, (WA28118), foi conduzido em pacientes pediátricos com AIJS, com idade dentre 1 e 17 anos, para determinar a dose subcutânea apropriada de tocilizumabe. O estudo alcançou perfis de farmacocinética/ farmacodinâmica e de segurança comparáveis ao regime de tocilizumabe IV.

Os pacientes elegíveis receberam doses de tocilizumabe de acordo com o peso corporal, sendo que pacientes com peso corporal ≥ 30 kg ($n = 26$) receberam dose de 162mg de tocilizumabe a cada semana (QW) e pacientes com peso corporal abaixo de 30 kg ($n = 25$) receberam dose de 162 mg de tocilizumabe a cada 10 dias ($n = 8$) ou a cada duas semanas (Q2W) ($n = 17$) por 52 semanas. Dos 51 pacientes, 26 (51%) eram virgens de tratamento com MTX e 25 (49%) já haviam recebido tocilizumabe IV e trocaram pelo tocilizumabe SC no período basal.

Resultados exploratórios de eficácia mostraram que o tocilizumabe SC melhorou todos os parâmetros exploratórios de eficácia, incluindo o Índice de Atividade da Doença – Artrite Juvenil (JADAS) – 71, para pacientes virgens de tratamento com tocilizumabe; e houve a manutenção de todos os parâmetros exploratórios de eficácia para os pacientes que trocaram o tratamento com tocilizumabe IV para o SC, durante todo curso do estudo para pacientes de ambos os grupos de peso corporal (abaixo de 30 kg e ≥ 30 kg).

COVID-19 – Actemra® IV^{23, 24, 25, 26, 27, 28}

RECOVERY (Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy - Avaliação randomizada da terapia para COVID- 19) Estudo de grupo colaborativo em adultos hospitalizados diagnosticados com COVID-19

RECOVERY foi um grande estudo randomizado, controlado, aberto e de plataforma multicêntrica conduzido no Reino Unido para avaliar a eficácia e segurança de potenciais tratamentos em pacientes adultos hospitalizados com COVID-19 grave. Todos os pacientes elegíveis receberam tratamentos usuais e foram submetidos a uma randomização inicial (principal). Os pacientes elegíveis para o estudo tinham suspeita clínica ou confirmação laboratorial de infecção por SARS-CoV-2 e nenhuma contraindicação médica para qualquer um dos tratamentos. Pacientes com evidência clínica de COVID-19 progressiva (definida pela saturação de oxigênio $< 92\%$ em ar ambiente ou recebendo terapia de oxigênio e PCR [proteína C reativa] ≥ 75 mg/L) foram qualificados para uma segunda randomização para receber tocilizumabe intravenoso ou tratamento usual isolado.

As análises de eficácia foram realizadas na população com intenção de tratar (ITT) compreendendo 4.116 pacientes que foram randomizados com 2.022 pacientes no braço tocilizumabe + tratamento usual e 2.094 pacientes no braço somente com tratamento usual. As características demográficas basais e de doença da população ITT foram bem equilibradas entre os braços de tratamento. A idade média dos participantes foi de 63,6 anos (desvio padrão [DP] 13,6 anos). A maioria dos pacientes era do sexo masculino (67%) e braços (76%). A mediana do nível de PCR foi de 143 mg/L (intervalo: 75-982). Na linha de base, 0,2% ($N=9$) dos pacientes não estavam recebendo suplementação de oxigênio, 45% dos pacientes necessitaram de oxigênio de baixo fluxo, 41% dos pacientes necessitaram de ventilação não invasiva ou oxigênio de alto fluxo e 14% dos pacientes necessitaram de ventilação mecânica invasiva; 82% dos pacientes estavam recebendo corticosteroides sistêmicos. As comorbidades mais comuns foram diabetes (28,4%), doença cardíaca (22,6%) e doença pulmonar crônica (23,3%).

O desfecho primário foi o tempo até a morte até o Dia 28. A razão de risco (HR) comparando o braço de

tocilizumabe + tratamento usual ao braço de tratamento usual isolado foi de 0,85 (IC 95%: 0,76 a 0,94), um resultado estatisticamente significativo ($p=0,0028$). As probabilidades de morte no dia 28 foram estimadas em 30,7% e 34,9% nos braços de tocilizumabe e de tratamento usual, respectivamente. A diferença de risco foi estimada em -4,1% (IC 95%: -7,0% a -1,3%), consistente com a análise primária. A razão de risco (HR) entre o subgrupo pré-especificado de pacientes recebendo corticosteroides sistêmicos na linha de base foi de 0,79 (IC 95%: 0,70 a 0,89), e para o subgrupo pré-especificado que não recebeu corticosteroides sistêmicos na linha de base foi de 1,16 (IC 95%: 0,91 a 1,48). O tempo mediano para a alta hospitalar foi de 19 dias no braço de tocilizumabe + tratamento usual e > 28 dias no braço de tratamento usual (HR [IC de 95%] = 1,22 [1,12 a 1,33]).

Entre os pacientes que não requereram ventilação mecânica invasiva no início do estudo, a proporção de pacientes que necessitaram de ventilação mecânica ou morreram no dia 28 foi de 35% (619/1754) no braço tocilizumabe + tratamento usual e 42% (754/1800) no braço tratamento usual isolado (proporção de risco [RR] [IC 95%] = 0,84, [0,77 a 0,92] $p < 0,0001$).

Estudo ML42528 (EMPACTA)

O estudo ML42528 foi um estudo Fase III global, randomizado, duplo-cego, placebo controlado, multicêntrico para avaliar a eficácia e segurança de tocilizumabe intravenoso em combinação com o padrão de tratamento (SoC), em pacientes adultos hospitalizados e não ventilados com pneumonia por COVID-19. Os pacientes elegíveis tinham pelo menos 18 anos de idade, infecção por SARS-CoV-2 confirmada por resultado positivo de reação em cadeia da polimerase da transcriptase reversa (RT-PCR), pneumonia confirmada por radiografia e saturação periférica de oxigênio (SpO_2)

$< 94\%$ no ar ambiente. O SoC poderia englobar tratamento antiviral, corticosteroides sistêmicos de baixa dosagem e cuidados de suporte. Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 2:1 para receber uma infusão de tocilizumabe 8 mg/kg com uma dose máxima de 800 mg ou placebo. Se os sinais ou sintomas clínicos piorassem ou não melhorassem, poderia ser administrada uma infusão adicional de tratamento cego de tocilizumabe ou placebo, 8–24 horas após a infusão inicial.

Dos 389 pacientes que foram randomizados, as análises de eficácia foram realizadas na população com intenção de tratar modificada (mITT) composta por pacientes que receberam qualquer quantidade da medicação do estudo (249 no braço do tocilizumabe; 128 no braço do placebo). As características demográficas basais e da doença foram globalmente equilibradas entre os braços de tratamento. Na população mITT ($n = 377$) na randomização, a mediana de idade foi de 57 anos (intervalo de 20-95); 59,2% dos pacientes eram do sexo masculino, 56% eram de etnia hispânica ou latina, 52,8% eram brancos, 20,4% eram indo-americanos/nativos do Alasca, 15,1% eram negros afro-americanos e 1,6% eram asiáticos. Na linha de base, 35 (9,3%) pacientes não estavam recebendo suplementação de oxigênio, 242 (64,2%) pacientes necessitavam de oxigênio de baixo fluxo e 100 (26,5%) pacientes necessitavam de oxigênio de alto fluxo. O tempo mediano desde o início dos sintomas foi de 8,0 dias. Na linha de base, entre os braços de tratamento, 72,7% dos pacientes receberam corticosteroides sistêmicos e 47,7% receberam remdesivir. A mediana dos níveis de PCR e ferritina foram, respectivamente, 136,10 mg/L (intervalo: 2,5-3776,0) e 1,4 pmol/mL (intervalo: 0,03-122,3). As comorbidades mais comuns foram hipertensão (48,3%), diabetes (40,6%), hiperlipidemia (27,6%) e obesidade (24,4%).

O objetivo primário de eficácia foi a proporção cumulativa de pacientes que necessitaram de ventilação mecânica ou morreram no dia 28. Para pacientes que receberam tocilizumabe, houve uma melhora estatisticamente significativa no tempo de progressão para ventilação mecânica ou morte em comparação com os pacientes que receberam placebo (log-rank valor de $p=0,0360$; HR (razão de risco) [IC 95%] = 0,56 [0,33 a 0,97]). A proporção cumulativa de pacientes que necessitaram de ventilação mecânica ou que morreram no dia 28 estimada pelo método de Kaplan-Meier foi de 12,0% (IC de 95%, 8,52% a 16,86%) no braço de tocilizumabe e 19,3% (IC de 95%, 13,34% a 27,36 %) no braço do placebo.

O tempo mediano para a alta hospitalar ou “pronto para alta” para o Dia 28 foi de 6,0 dias no braço com tocilizumabe e 7,5 dias no braço com placebo (HR = 1,16 [IC 95%, 0,91-1,48]).

A mortalidade no dia 28 foi de 10,4% no braço do tocilizumabe versus 8,6% no braço do placebo (diferença ponderada [braço do tocilizumabe - braço do placebo]: 2,0% [IC de 95%, -5,2% a 7,8%]). A mortalidade

no Dia 60 (análise post- hoc) foi de 11,2% no braço do tocilizumabe versus 10,9% no braço do placebo (diferença ponderada [braço do tocilizumabe - braço do placebo]: 0,5% [IC 95%, -6,9% a 6,8%]).

Estudo WA42380 (COVACTA)

O estudo WA42380 foi um estudo multicêntrico global de Fase III, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a eficácia e segurança do tocilizumabe intravenoso, em combinação com o padrão de tratamento (SoC), em pacientes adultos hospitalizados com pneumonia grave por COVID-19. Os pacientes elegíveis tinham pelo menos 18 anos de idade, infecção por SARS-CoV-2 confirmada por um resultado positivo de RT-PCR, pneumonia confirmada por radiografia e saturação de oxigênio de 93% ou menor em ar ambiente ou uma razão entre pressão parcial de oxigênio arterial por fração inspirada de oxigênio de 300 mm Hg ou menor. O SoC poderia englobar tratamento antiviral, corticosteroides em baixa dosagem, plasma convalescente e outras terapias de suporte. Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 2:1 para receber uma infusão de tocilizumabe 8 mg/kg, com uma dose máxima de 800 mg, ou placebo. Se os sinais ou sintomas clínicos piorassem ou não melhorassem, uma infusão adicional de tratamento cego de tocilizumabe ou placebo poderia ser administrada 8–24 horas após a infusão inicial.

Dos 452 pacientes que foram randomizados, as análises de eficácia foram realizadas na população com intenção de tratar modificada (mITT) composta por pacientes que receberam qualquer quantidade da medicação do estudo (294 no braço do tocilizumabe; 144 no braço do placebo). As características demográficas basais e da doença foram globalmente equilibradas entre os braços de tratamento. Para a população mITT geral (n = 438) na randomização, a mediana de idade foi de 62 anos (intervalo de 22-96 com 44,3% dos pacientes com 65 anos ou mais); 69,9% dos pacientes eram do sexo masculino, 32,2% eram de etnia hispânica ou latina, 57,5% eram brancos, 15,1% eram negros/afro-americanos e 8,7% eram asiáticos. Na linha de base, 3,4% dos pacientes não receberam suplementação de oxigênio, 27,9% estavam em baixo fluxo de oxigênio, 30,4% em ventilação não invasiva ou alto fluxo de oxigênio e 38,4% em ventilação mecânica invasiva. O tempo mediano desde o início dos sintomas foi de 11,0 dias. Na linha de base, entre os braços de tratamento, 22,4% dos pacientes receberam corticosteroides sistêmicos e 5,7% receberam remdesivir. Os níveis medianos de IL-6, PCR e ferritina foram, respectivamente, 85,8 ng/L (intervalo: 3,1-4020), 155,15 mg/L (intervalo: 1,1-499,6) e 2,20 pmol/mL (intervalo: 0,0-75,3). As comorbidades mais comuns foram hipertensão (62,1%), diabetes (38,1%), comprometimento cardiovascular (28,1%) e obesidade (20,5%).

O objetivo primário de eficácia foi o estado clínico no Dia 28 avaliado em uma escala ordinal de 7 categorias, consistindo nas seguintes categorias:

1. Alta (ou “pronto para alta” conforme evidenciado pela temperatura corporal normal e frequência respiratória e saturação de oxigênio estável em ar ambiente ou ≤ 2 L de suplementação de oxigênio);
2. Enfermaria hospitalar fora da UTI (ou “pronto para enfermaria”), sem necessidade de suplementação de oxigênio;
3. Enfermaria hospitalar fora da UTI (ou “pronto para enfermaria”), necessitando de suplementação de oxigênio;
4. UTI ou enfermaria de hospital fora da UTI, necessitando de ventilação não invasiva ou oxigênio de alto fluxo;
5. UTI, necessitando de intubação e ventilação mecânica;
6. UTI, requerendo oxigenação por membrana extracorpórea ou ventilação mecânica e suporte de órgão adicional (por exemplo, vasopressores, terapia de substituição renal);
7. Morte

Não houve diferença estatisticamente significativa observada na distribuição do estado clínico na escala ordinal das 7 categorias no Dia 28 ao comparar o braço do tocilizumabe com o braço do placebo. A mediana da categoria de estado clínico no dia 28 foi de 1,0 no braço do tocilizumabe e 2,0 no braço do placebo (razão de probabilidade (OR) 1,19 [IC 95%: 0,81, 1,76]).

O tempo mediano para a alta hospitalar ou “pronto para alta” para o Dia 28 foi de 20 dias no braço do tocilizumabe e 28 dias no braço do placebo (HR = 1,35 [IC 95%, 1,02-1,79]).

A mortalidade no dia 28 foi de 19,7% no braço do tocilizumabe versus 19,4% no braço do placebo (diferença ponderada [braço do tocilizumabe - braço do placebo] Dia 28: 0,3% [IC de 95%, -7,6 a 8,2]). A mortalidade no dia 60 foi 24,5 % no braço do tocilizumabe versus 25,0% no braço do placebo [diferença

ponderada (braço do tocilizumabe - braço do placebo]: -0,5% [IC de 95%, -9,1 a 8,0]).

Estudo WA42511 (REMDACTA)

O estudo WA42511 foi um estudo global, de Fase III, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico, conduzido para avaliar a eficácia e segurança de tocilizumabe intravenoso em combinação com rendesivir (RDV) em comparação com placebo em combinação com RDV em pacientes adultos hospitalizados com pneumonia grave por COVID-19. Os pacientes elegíveis tinham pelo menos 12 anos de idade com infecção por SARS-CoV-2 confirmada, incluindo reação em cadeia da polimerase (PCR) positiva e pneumonia confirmada por radiografia, e suplementação de oxigênio necessária > 6 L/min para manter SpO₂ > 93%. Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 2:1 para receber tratamento cego de tocilizumabe + RDV ou um placebo + RDV correspondente. O tratamento do estudo foi administrado em combinação com o tratamento padrão por orientação local (por exemplo, corticosteroides, cuidados de suporte). Os pacientes atribuídos ao braço tocilizumabe + RDV receberam uma infusão de tocilizumabe 8 mg/kg, com uma dose máxima de 800 mg, e os pacientes atribuídos ao braço placebo + RDV receberam uma infusão de placebo. Para ambos os braços, se os sinais ou sintomas clínicos piorassem ou não melhorassem, uma infusão adicional de tratamento cego de tocilizumabe ou placebo pode ser administrada 8–24 horas após a infusão inicial.

Dos 649 pacientes que foram randomizados, as análises de eficácia foram realizadas na população de intenção de tratar modificada (mITT) composta por todos os pacientes que receberam qualquer quantidade de tocilizumabe / placebo (430 no braço tocilizumabe + RDV; 210 no braço de placebo + braço RDV). As características demográficas basais e da doença foram globalmente equilibradas entre os braços de tratamento. Para a população mITT geral (n = 640) na randomização, a mediana de idade foi de 60 anos (intervalo: 20-93 anos com 38,3% dos pacientes com 65 anos ou mais); 63,3% dos pacientes eram do sexo masculino, 51,6% eram hispânicos ou latinos, 67% eram brancos, 10,9% eram negros/afro-americanos e 3,4% eram asiáticos. Na linha de base, 6,6% estavam em baixo fluxo de oxigênio, 79,8% em ventilação não invasiva ou alto fluxo de oxigênio e 13,6% em ventilação mecânica invasiva. O tempo mediano desde o início dos sintomas foi de 8 dias. Na linha de base, a maioria dos pacientes recebeu corticosteroides (84,2% em todos os braços de tratamento). Os níveis medianos de PCR e ferritina foram 98,20 mg/L (intervalo: 1,3 - 418,3) e 2,13 pmol/mL (intervalo: 0,1-30,8), respectivamente. As comorbidades mais comuns foram hipertensão (61,7%), diabetes (39,5%) e obesidade (27%).

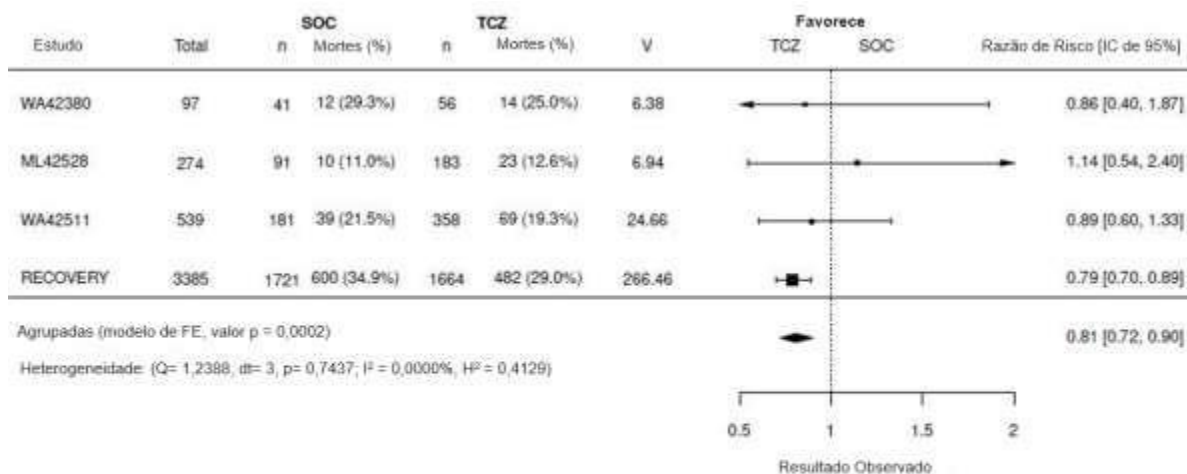
O objetivo primário de eficácia foi o tempo desde a randomização até a alta hospitalar ou "pronto para alta" até o Dia 28. Não houve diferença estatisticamente significativa observada entre os braços de tratamento em relação ao tempo até a alta hospitalar ou "pronto para alta" até o Dia 28 (HR 0,965 [IC 95%: 0,78-1,19]) ou tempo para ventilação mecânica ou morte até o dia 28 (HR 0,980 [IC 95%: 0,72-1,34]).

A mortalidade no dia 28 foi de 18,1% no braço do tocilizumabe versus 19,5% no braço do placebo (diferença ponderada [braço do tocilizumabe - braço do placebo]: -1,3% [IC de 95%, -7,8% a 5,2%]). A mortalidade no Dia 60 foi de 22,6% no braço do tocilizumabe versus 25,7% no braço do placebo [diferença ponderada (braço do tocilizumabe - braço do placebo): -3,0% [IC de 95%, -10,1% a 4%]).

Meta-análise dos estudos RECOVERY, EMPACTA (estudo ML42528), COVACTA (estudo WA42380) e REMDACTA (estudo WA42511) por tratamento basal com corticosteroides sistêmicos

Uma meta-análise foi realizada contemplando os três estudos da Roche e o estudo RECOVERY. Para cada estudo, a razão de risco (HR) para o tempo até a morte até o dia 28 foi estimada no subgrupo de pacientes recebendo tratamento basal com corticosteroides sistêmicos (tocilizumabe: 597 e placebo: 313 dos estudos Roche, tocilizumabe: 1664 e padrão de tratamento 1721 do RECOVERY). O HR combinado mostrou que o tratamento com tocilizumabe (n = 2.261) resultou em uma redução relativa de 19% no risco de morte até o dia 28 (HR = 0,81; IC de 95%: 0,72, 0,90; p = 0,0002) em comparação com SoC (n = 2034).

Figura 1 - Meta-análise de tempo até morte até o Dia 28 para subpopulação com tratamento basal com corticosteroides



Razão de risco de Cox (HR) para estudos da Roche: O-E de classificação logarítmica para o estudo RECOVERY onde HR é calculada pela obtenção de $\ln(HR)$ como (O-E)/V com variância normal 1/V.
Um modelo de efeitos fixos, com $\ln(HR)$ como a resposta e V como os pesos para obtenção do efeito agrupado.
Fonte dos Dados da Roche:
root/clinical_studies/R04877533/share/pool_COVID19/prod/outdata_vad

SoC: Padrão de tratamento (standard of care)
TCZ: tocilizumabe

Síndrome de liberação de citocinas (SLC) - Actemra® IV

A eficácia do Actemra® para o tratamento de SLC foi avaliada em uma análise retrospectiva dos dados de estudos clínicos de terapias de células T do CAR (tisagenlecleucel e axicabtagene ciloleucel) para malignidades hematológicas. Os pacientes avaliáveis foram tratados com 8 mg/kg de tocilizumabe (12 mg/kg para pacientes pesando menos de 30 kg), com ou sem corticosteroides em alta dose adicionais, para SLC grave ou de risco à vida; apenas o primeiro episódio de SLC foi incluído na análise. A população de eficácia para a coorte de tisagenlecleucel incluía 28 homens e 23 mulheres (51 pacientes no total) com idade mediana de 17 anos (faixa: 3 a 68 anos). O tempo mediano do início da SLC até a primeira dose de tocilizumabe foi de 3 dias (faixa: 0 a 18 dias). A resolução da SLC foi definida como ausência de febre e da necessidade de vasopressores por pelo menos 24 horas. Os pacientes foram considerados respondedores se a SLC fosse resolvida dentro de 14 dias após a primeira dose de tocilizumabe, se não mais de 2 doses de Actemra® fossem necessárias e se nenhum outro medicamento além de Actemra® e corticosteroides fosse usado para o tratamento. Trinta e nove pacientes (76,5%; IC de 95%: 62,5% a 87,2%) alcançaram resposta. Em uma coorte independente de 15 pacientes (faixa: 9 a 75 anos de idade) com SLC induzida por axicabtagene ciloleucel, 53% dos pacientes apresentaram resposta.

Referências bibliográficas

1. Clinical Study Report – WA17824. A randomized, double-blind, double-dummy, parallel group study of the safety and efficacy of tocilizumab monotherapy, versus methotrexate (MTX) monotherapy, in patients with active rheumatoid arthritis. Research Report No. 1027142 / October 2007.
2. Clinical Study Report – WA17823. A randomized, double-blind, parallel group study of the safety and prevention of structural joint damage during treatment with tocilizumab versus placebo, in combination with methotrexate (MTX), in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis (RA). Research Report No. 1026620 / October 2007.
3. Clinical Study Report – WA17822. A randomized, double-blind, parallel group study of the safety and reduction of signs and symptoms during treatment with tocilizumab versus placebo, in combination with methotrexate, in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis. Research Report No. 1025102

Tyenne (tocilizumabe)_BU02

/ May 2007.

4. Clinical Study Report – WA18063. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study of the safety and reduction of signs and symptoms during treatment with tocilizumab versus placebo, in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) therapy in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis (RA) and an inadequate response to current DMARD therapy. Research Report No. 1025373 / October 2007.
5. Clinical Study Report – WA18062. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study of the safety and reduction of signs and symptoms during treatment with MRA versus placebo, in combination with methotrexate (MTX) in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis (RA) and an inadequate response to previous anti-tumor necrosis factor (TNF) therapy. Research Report No. 1025583 / October 2007.
6. Actemra® RA MAA (EMA). 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy: Section 3.3, Effect of Extrinsic Factors on the Pharmacokinetics of Tocilizumab.
7. Actemra® RA MAA (EMA). 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy: Section 3.2, Comparison of Efficacy Results of all Studies.
8. Clinical Study Report – 1025589. Protocols WA18695 and WA18696: Long-Term Extension Study of Safety During Treatment with Tocilizumab (MRA) in Patients Completing Treatment in MRA Core Studies (Interim analysis, data cut April 20, 2007). Research Report No. 1025589 / November 2007.
9. Actemra® RA MAA (EMA). 2.7.4 Summary of Clinical Safety: Section 3.0, Clinical Laboratory Evaluations.
10. Clinical study report – WA17823: A randomized, double-blind, parallel group study of the safety and prevention of structural joint damage during treatment with tocilizumab versus placebo in combination with methotrexate in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis. Clinical Study Report for data up to 52 weeks. Roche Report 1029115.
11. Clinical Study Report – WA17823 2-year data: A randomized, double-blind, parallel group study of the safety and prevention of structural joint damage during treatment with MRA versus placebo, in combination with methotrexate, in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis. Report Number 1032160.
12. Clinical Study Report – WA18221: A 12-week randomized, double blind, placebo-controlled, parallel group, 2-arm study to evaluate the efficacy and safety of tocilizumab in patients with active systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA); with a 92-week single arm open-label extension to examine the long term use of tocilizumab, followed by a 3 year open label continuation of the study to examine the long term use of tocilizumab. Report No 1035146. June 2010. (CDS Vs 5.0).
13. Actemra sJIA Submission. 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy. September 2010. (CDS Vs 5.0).
14. Clinical Study Report – Protocol WA22762. A randomized, double-blind, parallel group study of the safety and effect on clinical outcome of tocilizumab SC versus tocilizumab IV in combination with traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs), in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis. Report No. 1048410 – September 2012 (SC-I)
15. Clinical Study Report – WA19977 - A 24-Week Randomized Double-Blind, Placebo Controlled Withdrawal Trial With a 16-Week Open-Label Lead-In Phase, and 64-Week Open-Label Follow-Up, to Evaluate the Efficacy and Safety of Tocilizumab in Patients with Active Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis – Report No 1045083 – May 2012. (CDS Vs 7.0).
16. Actemra Subcutaneous Submission. 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy. December 2012. (CDS Vs 9.0)
17. Clinical Study Report – Protocol NA25220. A randomized, double-blind, parallel group study of the safety and effect on clinical outcome of tocilizumab SC versus placebo SC in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs), in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis. Report No. 1050274 – December 2012 (SC-II)
18. Clinical Study Report - WA19924 - A multi-center, randomized, blinded, parallel-group study of the reduction of signs and symptoms during monotherapy treatment with tocilizumab (TCZ) 8 mg/kg intravenously (IV) versus adalimumab (ADA) 40 mg subcutaneously (SC) in patients with rheumatoid arthritis - Report No 1048572 - July 2012. (CDS Vs 8.0).
19. Clinical Study Report – WA19926 – A multi-center, randomized, double blind, parallel group study of the safety, disease remission and prevention of structural joint damage during treatment with tocilizumab (TCZ), as a monotherapy and in combination with methotrexate (MTX), versus methotrexate in patients with early, moderate to severe rheumatoid arthritis. Roche Report No. 1050322 (April 2013) (CDS Vs 10.0)

20. Clinical Study Report - Study WA28119. A randomized, multi-center, double-blind placebo controlled Phase III superiority study conducted to assess the efficacy and safety of tocilizumab in patients with Giant Cell Arteritis. Roche Report No 1068326 – October 2016 (CDS Vs 12.0).
21. Clinical Study Report - Study WA28117. Phase Ib, Open-Label, Multicenter Study to Investigate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Tocilizumab following Subcutaneous Administration to Patients with Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis. Roche Report No 1060252 – November 2016.
22. Clinical Study Report - Study WA28118. A Phase Ib, Open-Label, Multicenter Study to Investigate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Tocilizumab Following Subcutaneous Administration to Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. Report No 1079841 - Dec 2017
23. Actemra COVID-19 IV Submission. Clinical Overview – July 2021
24. Actemra COVID-19 IV Submission. 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy – July 2021
25. (2021) Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open- label, platform trial– Lancet May 2021; 397: 1637–45
26. Clinical Study Report– Study ML42528. A Clinical Outcomes Study to Evaluate the Efficacy of Tocilizumab Compared with Placebo in Combination with SoC for the Treatment of COVID-19 Pneumonia on the Basis of Cumulative Proportion of Patients with Death or Requiring Mechanical Ventilation by Day 28. Report No. 1104869 - March 2021.
27. Clinical Study Report– Study WA42380. A Clinical Outcomes Study to Evaluate the Efficacy of Tocilizumab Compared with Placebo in Combination with SoC for the Treatment of Severe COVID-19 Pneumonia on the Basis of Clinical Status Assessed on a 7-Category Ordinal Scale at Day 28. Report No. 1101969 - March 2021.
28. Clinical Study Report– Study WA42511. A Clinical Outcomes Study to Evaluate the Efficacy of Tocilizumab plus remdesivir Compared with Placebo plus remdesivir for the Treatment of Severe COVID-19 Pneumonia on the Basis of Time to Discharge/Ready for Discharge up to Day 28. Report No. 1106498 – July 2021.
29. Schwabe C, Illes A, Ullmann M, Ghori V, Vincent E, Petit-Frere C, Monnet J, Racault AS, Wynne C. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a proposed tocilizumab biosimilar MSB11456 versus both the US-licensed and EU-approved products: a randomized, double-blind trial. Expert Rev Clin Immunol. 2022 May;18(5):533-543.
30. Tomaszewska-Kiecana M, Ullmann M, Petit-Frere C, Monnet J, Dagres C, Illes A. Pharmacokinetics of a proposed tocilizumab biosimilar (MSB11456) versus US-licensed tocilizumab: results of a randomized, double-blind, single-intravenous dose study in healthy adults. Expert Rev Clin Immunol. 2023 Apr;19(4):439-446.
31. Tomaszewska-Kiecana M, Dryja A, Ullmann M, Petit-Frere C, Illes A, Dagres C, Monnet J. Pharmacokinetics and tolerability of prefilled syringe and auto-injector presentations of MSB11456: results of a randomized, single-dose study in healthy adults. Expert Rev Clin Immunol. 2023 Apr;19(4):447-455.
32. Zubrzycka-Sienkiewicz A, Klama K, Ullmann M, Petit-Frere C, Baker P, Monnet J, Illes A. Comparison of the efficacy and safety of a proposed biosimilar MSB11456 with tocilizumab reference product in subjects with moderate-to-severe rheumatoid arthritis: results of a randomised double-blind study. RMD Open. 2024 Feb 5;10(1):e003596.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Visão geral da farmacocinética de Tyenne (tocilizumabe)

Três estudos de farmacocinética (PK) foram realizados em indivíduos saudáveis para avaliar:

- Bioequivalência de Tyenne (tocilizumabe) e Actemra-EUA/Actemra-UE quando administrados como injeção subcutânea com uma seringa preenchida. (Estudo MS200740-0001: equivalência de PK de 3 vias entre Tyenne (tocilizumabe) e os produtos comparadores Actemra-EUA e Actemra-UE a em uma dose única de 162 mg administrada como injeção SC).
- Bioequivalência de Tyenne (tocilizumabe) e do Actemra-EUA quando administrados por via intravenosa (Estudo FKS456-002: equivalência de PK de 2 braços, segurança, tolerabilidade e imunogenicidade de Tyenne (tocilizumabe) vs. Actemra-EUA administrado como infusão intravenosa IV de 8 mg/kg).

Tyenne (tocilizumabe)_BU02

- Bioequivalência de Tyenne (tocilizumabe) quando administrado por via subcutânea com uma seringa ou caneta (Estudo FKS456-003: estudo cruzado para avaliar a equivalência de PK, segurança e tolerabilidade do Tyenne (tocilizumabe) seringa e caneta em uma dose única de 162 mg administrada como injeção subcutânea SC).

No Estudo MS200740-0001 (injeção SC de dose única), foi demonstrado que, após uma única administração, as concentrações séricas médias de tocilizumabe aumentaram rapidamente e atingiram concentrações máximas no Dia 4 (96 horas) após a dose em todos os 3 tratamentos. As concentrações séricas médias de tocilizumabe diminuíram de forma multiexponencial, com a última concentração média acima do LLOQ observada no Dia 22 (504 horas) em todos os 3 tratamentos. Em geral, os perfis médios de farmacocinética (PK) foram muito semelhantes e, em sua maioria, sobrepostos entre os três tratamentos. Para todos os parâmetros primários de farmacocinética ($AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-t} e C_{max}) e todas as comparações de tratamento par a par (Tyenne versus Actemra-EUA; Tyenne versus Actemra-UE; e Actemra-EUA versus Actemra-UE), os ICs de 90% para a razão média geométrica LS estavam contidos dentro da margem de similaridade predefinida de 80,00% a 125,00%, demonstrando que a farmacocinética de Tyenne era equivalente à de Actemra-EUA e Actemra-UE.

No Estudo FKS456-002 (infusão IV de dose única), a forma geral dos perfis de concentração sérica média aritmética de tempo do tocilizumabe foi semelhante entre Tyenne (tocilizumabe) e o produto comparador. As concentrações de tocilizumabe diminuíram gradualmente por uma eliminação não linear e bifásica (ou seja, uma combinação de depuração linear e eliminação saturável). Para a $AUC_{0-ultima}$, o intervalo de confiança de 90% para a razão entre os produtos de teste e de referência ficou dentro do intervalo convencional de aceitação de biossimilaridade de 80,00-125,00% ao comparar Tyenne (tocilizumabe) com o Actemra-EUA. A similaridade de farmacocinética (PK) foi demonstrada adicionalmente para os parâmetros secundários de PK AUC_{0-inf} e C_{max} .

Além dos estudos de farmacocinética (PK) essenciais, foi realizado um estudo comparativo de PK bidirecional de apoio FKS456-003 para demonstrar a equivalência do perfil de PK de Tyenne (tocilizumabe) administrado por seringa ou caneta preenchidas após uma única injeção subcutânea (SC) de 162 mg em indivíduos saudáveis, respectivamente. Para C_{max} , AUC_{0-last} e AUC_{0-inf} , o intervalo de confiança de 90% para a proporção dos produtos de teste e de referência ficou dentro da faixa de aceitação de bioequivalência convencional de 80,00-125,00%, indicando farmacocinética (PK) equivalente de caneta e seringa preenchidas.

Os dados de farmacocinética (PK) (concentrações séricas mínimas de tocilizumabe) foram obtidos do Estudo FKS456-001 como um ponto final exploratório. Foram observadas concentrações mínimas semelhantes para Tyenne (tocilizumabe) e Actemra-UE durante todo o Período Principal do estudo (até a Semana 24) após injeção semanal de 162 mg subcutânea (SC). Após a troca de tratamento de Actemra-UE para Tyenne (tocilizumabe) na Semana 24, as concentrações médias mínimas de tocilizumabe foram mantidas até a Semana 52 e foram semelhantes no grupo Actemra-UE para Tyenne (tocilizumabe) e nos grupos que continuaram com Tyenne (tocilizumabe) ou Actemra-UE.

Visão geral da farmacodinâmica de Tyenne (tocilizumabe)

No Estudo MS200740-0001 (injeção SC de dose única), um dos objetivos secundários foi comparar os perfis de farmacodinâmica (PD) de Tyenne (tocilizumabe) versus Actemra-EUA e o Actemra-UE.

O receptor solúvel total de interleucina-6 (sIL-6R) e PCR foram selecionados como biomarcadores de farmacodinâmica (PD). Em geral, O receptor solúvel total de interleucina (sIL-6R) média e a proteína C reativa (PCR) média observadas e os perfis de PD ajustados à linha de base ao longo do tempo foram semelhantes e, em sua maioria, sobrepostos entre os três tratamentos.

Para ambos os parâmetros de PD do sIL-6R (E_{max} e AUE) e todas as comparações de tratamento par a par, os ICs de 90% para as proporções geométricas de LSM estavam contidos inteiramente dentro da margem

de equivalência de 80,00% a 125,00%. Para a PCR E_{min} , os ICs de 90% da razão do método dos mínimos quadrados (LSM geométrica) estavam contidos inteiramente dentro da margem de equivalência predefinida de 80,00% a 125,00% em todas as comparações de tratamento em pares.

Os resultados da farmacodinâmica (PD) corroboraram a conclusão sobre a similaridade do Tyenne (tocilizumabe) em relação ao Actemra-EUA, bem como ao Actemra-UE.

Características Farmacológicas do Comparador- Actemra® (tocilizumabe)

Mecanismo de ação

Tocilizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado antirreceptor de IL-6 humana da subclasse das imunoglobulinas (Ig) IgG₁. Tocilizumabe liga-se aos receptores de IL-6 solúveis e de membrana (sIL-6R e mIL-6R) e inibe a sinalização intracelular mediada pelos complexos sIL-6R e mIL-6R. A IL-6 é uma citocina pró-inflamatória pleiotrópica, multifuncional, produzida por diversos tipos celulares envolvidos na função parácrina local, bem como na regulação de processos fisiológicos e patológicos sistêmicos, tais como a indução de secreção de imunoglobulinas, a ativação de células T, a indução de proteínas hepáticas de fase aguda e a estimulação da hematopoiese. A IL-6 está relacionada à patogênese de várias doenças, incluindo doenças inflamatórias, osteoporose e neoplasias.

Existe a possibilidade de tocilizumabe afetar as defesas do hospedeiro contra infecções e malignidade. O papel da inibição do receptor de IL-6 no desenvolvimento de malignidade é desconhecido.

Propriedades farmacodinâmicas

Em estudos clínicos com tocilizumabe em AR, foram observadas reduções rápidas na concentração sérica de proteína C reativa (PCR), fibrinogênio e amiloide A sérico e na velocidade de hemossedimentação (VHS). Foram observadas elevações nos níveis de hemoglobina, por meio dos efeitos de tocilizumabe na produção de hepcidina estimulada pela IL-6, aumentando, assim, a disponibilidade de ferro.

No estudo WA28119, foram observadas reduções rápidas semelhantes em PCR e VHS juntamente com aumentos discretos na concentração de hemoglobina corpuscular média.

Em indivíduos saudáveis que receberam tocilizumabe em doses de 2 a 28 mg/kg, a contagem absoluta de neutrófilos atingiu seu nível mais baixo de três a cinco dias após a administração. Posteriormente, a contagem de neutrófilos retornou para o seu nível basal de forma dose dependente. Pacientes com artrite reumatoide e arterite de células gigantes mostraram um padrão semelhante na contagem absoluta de neutrófilos após a administração de tocilizumabe. Em pacientes com COVID-19, com uma dose de tocilizumabe 8 mg/kg administrada por via intravenosa, foram observadas diminuições dos níveis de PCR para valores normais já no Dia 7.

Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética (PK) de tocilizumabe caracteriza-se por eliminação não linear, que é uma combinação de eliminação linear e eliminação de *Michaelis-Menten*. A parte não linear da eliminação de tocilizumabe leva a um aumento na exposição que é mais do que proporcional à dose. Os parâmetros farmacocinéticos de tocilizumabe não se alteram com o tempo. Por causa da dependência da depuração total em relação às concentrações séricas de tocilizumabe, a meia-vida de tocilizumabe também depende da concentração e varia com o nível de concentração sérica. Análises de farmacocinética populacional em qualquer população de pacientes testados até agora indicam que não há relação entre a depuração aparente e a presença de anticorpos antidroga.

Artrite Reumatoide

A farmacocinética em indivíduos saudáveis e pacientes com AR sugere que a farmacocinética (PK) é semelhante entre as duas populações.

A tabela a seguir mostra parâmetros de PK secundários previstos por modelo de cada um dos quatro esquemas de administração aprovados. O modelo de PK populacional (popPK) foi desenvolvido a partir da análise de um conjunto de dados composto de um banco de dados IV de 1793 pacientes dos estudos WA17822, WA17824, WA18062 e WA18063 e do conjunto de dados IV e SC de 1759 pacientes dos estudos WA22762 e NA25220. A $C_{média}$ está incluída na tabela porque para os esquemas de administração

com diferentes intervalos entre as doses a concentração média no período de administração caracteriza melhor a exposição comparativa do que ASC_{τ} .

Tabela 11 – Média $\pm$ DP dos parâmetros PK em estado de equilíbrio após doses IV e SC em AR

Parâmetro PK TCZ	IV		SC	
	4 mg/kg Q4W	8 mg/kg Q4W	162 mg Q2W	162 mg QW
$C_{\text{máx}}$ (mcg/mL)	$83,8 \pm 23,1$	$182 \pm 50,4$	$13,2 \pm 8,8$	$49,8 \pm 21,0$
C_{vale} (mcg/mL)	$0,5 \pm 1,5$	$15,9 \pm 13,1$	$5,7 \pm 6,8$	$43,0 \pm 19,8$
$C_{\text{média}}$ (mcg/mL)	$17,8 \pm 6,1$	$56,6 \pm 19,3$	$10,2 \pm 8,0$	$47,4 \pm 20,5$
Acúmulo $C_{\text{máx}}$	1,01	1,09	2,12	5,27
Acúmulo C_{vale}	2,62	2,47	6,02	6,30
Acúmulo $C_{\text{média}}$ ou ASC_{τ} *	1,09	1,32	2,67	6,32

* τ = 4 semanas para esquemas IV, 2 semanas ou 1 semana para os dois esquemas SC, respectivamente

Em concentrações séricas elevadas, quando a depuração total de tocilizumabe é dominada pela depuração linear, foi derivada uma meia-vida terminal de aproximadamente 21,5 dias a partir das estimativas de parâmetro populacional.

Embora depois da administração IV a concentração máxima ($C_{\text{máx}}$) aumente proporcionalmente à dose entre doses de 4 e 8 mg/kg IV a cada 4 semanas, um aumento maior do que o proporcional à dose foi observado na concentração média ($C_{\text{média}}$) e na concentração de vale (C_{vale}). Em estado de equilíbrio dinâmico, $C_{\text{média}}$ e C_{vale} foram 3,2 e 32 vezes maiores com 8 mg/kg, em comparação com 4 mg/kg, respectivamente. Exposições depois do esquema com 162 mg SC 1x/sem foram maiores em 4,6 ($C_{\text{média}}$) a 7,5 vezes (C_{vale}), em comparação com o esquema de 162 SC 2/2 sem.

As taxas de acúmulo para ASC e $C_{\text{máx}}$ depois de múltiplas doses de 4 e 8 mg/kg 4/4 sem são baixas, enquanto que as taxas de acúmulo são maiores para C_{vale} (2,62 e 2,47). As taxas de acúmulo depois de múltiplas doses do esquema SC foram mais elevadas do que depois do esquema IV com as maiores taxas para C_{vale} (6,02 e 6,30). O maior acúmulo para C_{vale} era esperado com base na contribuição da depuração não linear em concentrações mais baixas.

Para $C_{\text{máx}}$, mais de 90% do estado de equilíbrio foi atingido depois da 1ª infusão IV e depois da 12ª injeção SC e a 5ª injeção SC nos esquemas 1x/sem e 2/2 sem, respectivamente. Para ASC_{τ} e $C_{\text{média}}$, 90% do estado de equilíbrio foi atingido depois da 1ª e 3ª infusões para os esquemas de 4 mg/kg e 8 mg/kg IV, respectivamente, e depois 6ª e 12ª injeções para os esquemas de 162 mg 2/2 sem e 1x/sem, respectivamente. Para C_{vale} , aproximadamente 90% do estado de equilíbrio foi atingido depois da 4ª infusão IV, a 6ª e 12ª injeções para os respectivos esquemas SC.

A análise de PK populacional identificou o peso corporal como uma covariável significativa com impacto sobre a farmacocinética de tocilizumabe. Quando recebem a medicação IV em dose calculada em mg/kg, está previsto que os indivíduos com peso corpóreo acima de 100 kg apresentam exposições médias em estado de equilíbrio mais elevadas do que os valores médios para a população de pacientes. Portanto, doses de tocilizumabe acima de 800 mg por infusão não são recomendadas para pacientes com 100 kg ou mais (vide item “Posologia e Modo de Usar”). Por causa da dose constante empregada para administração SC de tocilizumabe, não são necessárias modificações por essa via de administração.

Arterite de Células Gigantes (ACG)

A farmacocinética de tocilizumabe em pacientes com ACG foi determinada usando um modelo PK populacional a partir da análise de um conjunto de dados composto de 149 pacientes com ACG tratados com 162 mg SC por semana ou com 162 mg SC em semanas alternadas. O modelo desenvolvido tinha a mesma estrutura que o modelo PK populacional desenvolvido antes, com base nos dados de pacientes com AR.

Tabela 12 - Média $\pm$ DP prevista para parâmetros PK em estado de equilíbrio depois da administração SC em ACG

	SC	
Parâmetro PK de tocilizumabe	162 mg Q2W	162 mg QW
$C_{\text{máx}}$ (mcg/mL)	19,3 $\pm$ 12,8	73 $\pm$ 30,4
C_{vale} (mcg/mL)	11,1 $\pm$ 10,3	68,1 $\pm$ 29,5
$C_{\text{média}}$ (mcg/mL)	16,2 $\pm$ 11,8	71,3 $\pm$ 30,1
Acúmulo $C_{\text{máx}}$	2,26	8,88
Acúmulo C_{vale}	5,61	9,59
Acúmulo $C_{\text{média}}$ ou $ASC\tau^*$	2,81	10,91

* τ = 2 semanas ou 1 semana para os dois regimes SC, respectivamente

O perfil em estado de equilíbrio depois de administração semanal de tocilizumabe foi quase constante, com muito pouca flutuação entre valores de vale e pico, enquanto que houve flutuações substanciais para a dose de tocilizumabe em semanas alternadas. Aproximadamente 90% do estado de equilíbrio ($ASC\tau$) foi atingido na semana 14 nos grupos com administração em semanas alternadas e na semana 17, nos grupos com administração semanal.

Artrite idiopática juvenil poliarticular

A farmacocinética de tocilizumabe em pacientes com AIJP foi caracterizada por intermédio de análise farmacocinética populacional que incluiu 237 pacientes que foram tratados com 8 mg/kg IV a cada 4 semanas (pacientes pesando ≥ 30 kg), 10 mg/kg IV a cada 4 semanas (pacientes pesando abaixo de 30 kg), 162 mg SC a cada 2 semanas (pacientes pesando ≥ 30 kg), ou 162 mg SC a cada 3 semanas (pacientes pesando abaixo de 30 kg).

Tabela 13 – Média prevista $\pm$ DP de parâmetros PK em estado de equilíbrio após administração IV ou SC em pacientes AIJP

	IV		SC	
Parâmetro PK TCZ	8 mg/kg Q4W ≥ 30 kg	10 mg/kg Q4W inferior a 30 kg	162 mg/kg Q2W ≥ 30 kg	162 mg/kg Q3W inferior a 30 kg
$C_{\text{máx}}$ ($\mu\text{g/mL}$)	183 $\pm$ 42,3	168 $\pm$ 24,8	19,3 $\pm$ 12,8	73 $\pm$ 30,4
C_{vale} ($\mu\text{g/mL}$)	6,55 $\pm$ 7,93	1,47 $\pm$ 2,44	11,1 $\pm$ 10,3	68,1 $\pm$ 29,5
$C_{\text{média}}$ ($\mu\text{g/mL}$)	42,2 $\pm$ 13,4	31,6 $\pm$ 7,84	16,2 $\pm$ 11,8	71,3 $\pm$ 30,1
$C_{\text{máx}}$ de acumulação	1,04	1,01	1,72	1,32
C_{vale} de acumulação	2,22	1,43	3,58	2,08
$C_{\text{média}}$ de acumulação ou $ASC\tau^*$	1,16	1,05	2,04	1,46

* τ = 4 semanas em regime IV, 2 semanas ou 3 semanas para os dois regimes SC, respectivamente.

Após a administração IV, aproximadamente 90% do estado de equilíbrio foi atingido na semana 12 para a dose de 10 mg/kg (BW < 30 kg) e na semana 16 para a dose de 8 mg/kg (BW ≥ 30 kg). Após a administração SC, aproximadamente 90% do estado de equilíbrio foi atingido na semana 12 para ambos os regimes de 162 mg SC Q2W e Q3W.

Artrite idiopática juvenil sistêmica

A farmacocinética de tocilizumabe em pacientes com AIJS foi caracterizada pela análise de farmacocinética populacional, que incluiu 140 pacientes que foram tratados com 8mg/kg intravenoso a cada 2 semanas (Q2W) (pacientes com peso corporal ≥ 30 kg), 12 mg/kg IV a cada 2 semanas (Q2W) (pacientes com peso

corporal abaixo de 30 kg), 162 mg SC a cada semana (QW) (pacientes com peso corporal ≥ 30 kg) e 162 mg subcutâneo a cada 10 dias ou a cada 2 semanas (Q2W) (pacientes com peso corporal abaixo 30 kg).

Tabela 14 – Média $\pm$ DP prevista para parâmetros PK em estado de equilíbrio após administração IV ou SC em AIJS

Parâmetro PK de tocilizumabe	IV		SC	
	8 mg/kg Q2W ≥ 30 kg	12 mg/kg Q2W abaixo de 30kg	162 mg QW ≥ 30 kg	162mg Q2W abaixo de 30kg
$C_{m\acute{a}x}$ (μ g/mL)	256 $\pm$ 60,8	274 $\pm$ 63,8	99,8 $\pm$ 46,2	134 $\pm$ 58,6
$C_{v\grave{a}l}$ (μ g/mL)	69,7 $\pm$ 29,1	68,4 $\pm$ 30,0	79,2 $\pm$ 35,6	65,9 $\pm$ 31,3
$C_{m\acute{e}d\grave{ia}}$ (μ g/mL)	119 $\pm$ 36,0	123 $\pm$ 36,0	91,3 $\pm$ 40,4	101 $\pm$ 43,2
Acúmulo $C_{m\acute{a}x}$	1,42	1,37	3,66	1,88
Acúmulo $C_{v\grave{a}l}$	3,20	3,41	4,39	3,21
Acúmulo $C_{m\acute{e}d\grave{ia}}$ ou $ASC\tau$ *	2,01	1,95	4,28	2,27

* τ = 2 semanas para regimes IV, 1 ou 2 semanas para os dois regimes SC, respectivamente.

Após a dose IV, aproximadamente 90% do estado de equilíbrio foi atingido na semana 8 em ambos os regimes de dose, 12 mg/kg e 8 mg/kg, a cada duas semanas. Após a dose SC, aproximadamente 90% do estado de equilíbrio foi atingido na semana 12 para ambos os regimes de dose de 162 mg, uma vez por semana e duas vezes por semana. *COVID-19*

A farmacocinética de tocilizumabe em pacientes adultos com COVID-19 foi caracterizada no estudo WA42380 (COVACTA) e no estudo CA42481 (MARIPOSA) por uma análise farmacocinética populacional que incluiu 380 pacientes adultos tratados com uma ou duas infusões IV de 8 mg/kg administradas pelo com menos 8 horas de intervalo.

Tabela 15 – Média $\pm$ DP prevista para parâmetros PK após dose de 8mg/kg em COVID-19

Parâmetro PK de tocilizumabe	8 mg/kg	
	Uma dose	Duas doses
$C_{m\acute{a}x}$ (mcg/mL)	154 (34,9)	296 (64,7)
$C_{d\grave{i}a\ 28}$ (mcg/mL)	0,934 (1,93)	8,94 (8,5)

A análise farmacocinética da população identificou o peso corporal e a gravidade da doença como covariáveis significativas que afetam a farmacocinética do tocilizumabe intravenoso. Com um regime posológico de 8 mg/kg de tocilizumabe com uma dose máxima de 800 mg de tocilizumabe, dentro de uma categoria especificada da Escala Ordinal (*Ordinal Scale* - OS), em comparação com pacientes com peso corporal médio de 80 kg, a exposição foi 20% menor em pacientes com peso inferior de 60 kg. A exposição em pacientes com peso superior a 100 kg estava na mesma faixa que a exposição em pacientes com peso corporal médio de 80 kg. Para um paciente de 80 kg, a exposição diminuiu com o aumento da gravidade da doença; para cada aumento de categoria no sistema operacional, a exposição diminuiu consistentemente em 13%.

Absorção

Depois da administração SC em pacientes com AR e ACG, a meia-vida de absorção foi em torno de 4 dias. A biodisponibilidade para a formulação SC foi 80%.

Em pacientes com ACG, os valores medianos de $T_{m\acute{a}x}$ foram 3 dias depois da administração semanal de tocilizumabe e de 4,5 dias depois da administração de tocilizumabe em semanas alternadas.

Após a administração SC em pacientes com AIJP, a meia-vida de absorção foi de cerca de 2 dias e a biodisponibilidade para a formulação SC em pacientes com AIJP foi de 96%.

Após administração SC em pacientes com AIJS, a meia-vida de absorção foi em torno de 2 dias e a biodisponibilidade para a formulação SC foi de 95%.

Distribuição

Após administração IV, tocilizumabe é eliminado da circulação em duas fases (eliminação bifásica). Em pacientes com AR, o volume de distribuição central foi de 3,5 litros, e o volume de distribuição periférico foi de 2,9 litros, o que resultou em volume de distribuição de 6,4 litros no estado de equilíbrio.

Em pacientes com ACG, o volume central de distribuição foi de 4,09 litros, o volume periférico de distribuição foi 3,37 litros, resultando em um volume de distribuição no estado de equilíbrio de 7,46 litros. Em pacientes pediátricos com AIJP, o volume de distribuição central foi de 1,98 L, o volume de distribuição periférico foi de 2,1 L, o que originou um volume de distribuição de 4,08 L no estado de equilíbrio.

Em pacientes pediátricos com AIJS, o volume de distribuição central foi de 1,87 L, o volume de distribuição periférico foi de 2,14 L, resultando em um volume de distribuição de 4,01 L no estado de equilíbrio.

Em pacientes adultos com COVID-19, o volume central de distribuição foi de 4,52 L, o volume de distribuição periférica foi de 4,23 L, resultando em um volume de distribuição de 8,75 L.

Eliminação

A depuração total de tocilizumabe depende de sua concentração no sangue e resulta da soma das depurações lineares e não lineares. A depuração linear estimada pela análise farmacocinética populacional foi de 12,5 mL/h em pacientes com AR, 6,7 mL/h em pacientes com ACG, 5,8 mL/h em pacientes pediátricos com AIJP e 5,7 mL/h em pacientes pediátricos com AIJS. A depuração não linear, dependente da concentração, desempenha um papel importante quando as concentrações de tocilizumabe são baixas. Quando a via de depuração não linear está saturada, isto é, com concentrações mais altas de tocilizumabe, a depuração é determinada principalmente pela depuração linear. Devido à dependência da depuração total em relação às concentrações séricas de tocilizumabe, $t_{1/2}$ de tocilizumabe também é dependente de concentração e pode ser calculada apenas em determinado nível de concentração sérica.

Em pacientes com AR, no estado de equilíbrio, a meia-vida é de até 11 dias para dose de 4 mg/kg e de 13 dias para 8 mg/kg a cada quatro semanas, na administração intravenosa em pacientes com artrite reumatoide. Para administração subcutânea, a meia-vida aparente dependente de concentração é de até 13 dias para 162 mg por semana e 5 dias para 162 mg em semanas alternadas em pacientes com artrite reumatoide em estado de equilíbrio dinâmico. Em concentrações séricas elevadas, quando a depuração total de tocilizumabe é dominada pela depuração linear, uma $t_{1/2}$ terminal de aproximadamente 21,5 dias foi derivada a partir de estimativas de parâmetro populacional.

Em pacientes com ACG, em estado de equilíbrio, $t_{1/2}$ efetiva de tocilizumabe variou entre 18,3 e 18,9 dias para o esquema de 162 mg por semana e entre 4,2 e 7,9 dias para 162 mg em semanas alternadas. Em concentrações séricas elevadas, quando a depuração total de tocilizumabe é dominada pela depuração linear, uma $t_{1/2}$ efetiva de aproximadamente 32 dias foi derivada a partir de estimativas de parâmetro populacional.

Em crianças com AIJP, a meia-vida efetiva de Actemra® IV (tocilizumabe) é de até 17 dias para as duas categorias de peso corporal (dose de 8 mg/kg para peso corporal ≥ 30 kg ou dose de 10 mg/kg para peso corporal abaixo de 30 kg) durante um intervalo de dosagem no estado de equilíbrio. Após a administração subcutânea, a meia-vida efetiva de tocilizumabe em pacientes com AIJP é de até 10 dias para as duas categorias de peso corporal (regime Q2W para peso corporal ≥ 30 kg ou regime Q3W para peso corporal inferior a < 30 kg) durante um intervalo de dosagem no estado de equilíbrio.

Em crianças com AIJS, a meia-vida efetiva de tocilizumabe IV é de até 16 dias para ambos regimes de dose, 12 mg/kg e 8 mg/kg, a cada duas semanas, durante o intervalo de dose no estado de equilíbrio. Após a administração subcutânea, a meia-vida efetiva de tocilizumabe em pacientes com AIJS é de até 14 dias para ambos os regimes, de 162 mg, a cada semana ou cada duas semanas, durante o intervalo de doses no estado de equilíbrio.

Em pacientes adultos com COVID-19, as concentrações séricas estavam abaixo do limite de quantificação após 35 dias, em média, após uma infusão de tocilizumabe IV 8 mg/kg. A depuração linear média na análise farmacocinética populacional foi estimada em 17,6 mL/h em pacientes com escala ordinal de categoria 3

(OS 3, pacientes que requerem suplementação de oxigênio), 22,5 mL/h em pacientes com OS 4 basal (pacientes que requerem alta fluxo de oxigênio ou ventilação não invasiva), 29 mL/h em pacientes com OS 5 basal (pacientes que requerem ventilação mecânica) e 35,4 mL/h em pacientes com OS 6 basal (pacientes que requerem oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) ou ventilação mecânica e suporte de órgão adicional).

Farmacocinética em populações especiais

Insuficiência hepática

Não foram conduzidos estudos formais sobre o efeito da insuficiência hepática na farmacocinética de tocilizumabe.

Insuficiência renal

Não foram conduzidos estudos formais sobre o efeito da insuficiência renal na farmacocinética de tocilizumabe. Na análise de farmacocinética populacional, a maioria dos pacientes com AR e ACG apresentava função renal normal ou insuficiência renal leve. Insuficiência renal leve (depuração de creatinina estimada pela fórmula de Cockcroft-Gault) não teve impacto na farmacocinética de tocilizumabe.

Aproximadamente um terço dos pacientes no estudo WA28119 tiveram insuficiência renal moderada na linha de base (depuração de creatinina estimada de 30 – 59 mL/min). Nestes pacientes, nenhum impacto na exposição ao tocilizumabe foi notado.

O ajuste da dose não é necessário para pacientes com insuficiência renal leve ou moderada.

Outras populações especiais

A análise da farmacocinética populacional de pacientes adultos com AR e ACG demonstrou que sexo e raça não afetam a farmacocinética de tocilizumabe. Não é necessário ajuste de dose nesses fatores demográficos.

Segurança não-clínica

Carcinogenicidade

Não foram conduzidos estudos de carcinogenicidade com tocilizumabe. Dados pré-clínicos disponíveis mostraram a contribuição da citocina pleiotrópica IL-6 para a progressão maligna e resistência à apoptose de diversos tipos de câncer.

Os dados não sugerem risco significativo para início e progressão de câncer durante terapia com tocilizumabe. Além disso, em um estudo de toxicidade crônica conduzido durante seis meses em macacos *Cynomolgus*, não foram observadas lesões proliferativas nem tampouco em camundongos deficientes em IL-6 que apresentam depleção crônica de IL-6.

Genotoxicidade

Estudos padrão de genotoxicidade em células procarióticas e eucarióticas foram todos negativos.

Comprometimento da fertilidade

Dados pré-clínicos não sugerem efeitos de um análogo de tocilizumabe na fertilidade. Não foram observados efeitos em órgãos endócrinos ou do sistema reprodutor em um estudo de toxicidade crônica em macacos *Cynomolgus* nem alteração do desempenho reprodutivo em camundongos machos e fêmeas deficientes em IL-6.

Toxicidade reprodutiva

Quando tocilizumabe foi administrado a macacos *Cynomolgus* no início da gestação, não foram observados efeitos deletérios diretos ou indiretos na gestação ou no desenvolvimento embrionário.

Outros

Em um estudo de toxicidade embrionário conduzido em macacos *Cynomolgus*, observou-se discreto aumento no risco de abortamento / óbito embrionário após exposição sistêmica elevada (acima de 100 vezes a exposição em humanos) no grupo que recebeu dose alta de 50 mg/kg/dia, em comparação com os grupos

que receberam placebo ou dose baixa. A incidência de aborto ocorreu dentro do histórico previsto para macacos *Cynomolgus* em cativeiro, e casos isolados de aborto / óbito embrionário não demonstraram relação com a dose e duração do tratamento com tocilizumabe. Embora a IL-6 não pareça ser uma citocina fundamental para o crescimento fetal ou para o controle imunológico da interface materno-fetal, a relação entre esse achado e tocilizumabe não pode ser excluída.

Observou-se a transferência de um análogo murino (componente genético) de tocilizumabe no leite de camundongos lactantes.

O tratamento com um análogo murino não resultou em toxicidade em ratos jovens. Em particular, não houve comprometimento do crescimento esquelético, função imunológica e maturação sexual.

O perfil de segurança não clínico de tocilizumabe no macaco *Cynomolgus* não sugere diferença entre as vias de administração IV e SC.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O tocilizumabe é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao tocilizumabe ou aos excipientes da fórmula.

O tratamento com tocilizumabe não deve ser iniciado em pacientes com infecções graves ativas.

O tocilizumabe é contraindicado a pacientes com COVID-19 que simultaneamente também tenham outras infecções graves ativas.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Geral

Este medicamento deverá ser prescrito por médicos com experiência no tratamento da AR, ACG, AIJP, AIJS ou SLC e que tenham conhecimento suficiente sobre o produto.

Para aumentar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome comercial e o número de lote do produto administrado devem ser claramente registrados (ou declarados) no prontuário médico do paciente.

- Todas as indicações

Infecções

Foram relatadas infecções sérias e, em alguns casos, fatais em pacientes em tratamento com agentes imunossuppressores, incluindo tocilizumabe. Tocilizumabe é um medicamento imunobiológico que atua na modulação do sistema imune por intermédio da inibição da IL-6 (vide item “Características Farmacológicas - Mecanismo de ação”).

O tratamento com tocilizumabe não deve ser iniciado em pacientes com infecções ativas. A administração de tocilizumabe deve ser interrompida, se o paciente desenvolver infecção grave, até que seja resolvida. Deve-se ter cautela ao considerar o uso de tocilizumabe em pacientes com história de infecções recorrentes ou condições subjacentes (por exemplo, diverticulite e diabetes) que possam predispor-los a infecções.

Em pacientes com COVID-19, tocilizumabe não deve ser administrado se paciente também estiver com qualquer outra infecção grave ativa concomitante.

Recomenda-se vigilância para detecção, em tempo hábil, de infecções graves em pacientes sob tratamento com agentes imunossuppressores, como o tocilizumabe, pois os sinais e sintomas de inflamação aguda podem estar reduzidos em consequência da supressão da reação de fase aguda. Os pacientes (incluindo crianças menores, que podem ser menos capazes de comunicar seus sintomas) e os responsáveis por crianças devem ser orientados a entrar imediatamente em contato com o médico assistente se apresentarem qualquer sintoma sugestivo de infecção, a fim de garantir avaliação rápida e instituição de tratamento apropriado.

Complicações da diverticulite

Foram relatados eventos de perfuração diverticular, como complicação de diverticulite em pacientes tratados com tocilizumabe. O tocilizumabe deve ser utilizado com cautela em pacientes com histórico de úlceras intestinais ou diverticulite.

Pacientes que apresentam sintomas potencialmente indicativo de complicações de diverticulite, tais como dor abdominal, devem ser avaliados prontamente para identificação precoce de perfuração gastrointestinal.

Tuberculose

Embora os estudos clínicos não tenham demonstrado risco aumentado de tuberculose, não se pode descartar a possibilidade de ativação da tuberculose. Portanto, médicos, bem como pacientes com histórico de infecção tuberculosa (história pregressa de tuberculose ou cicatriz radiológica sugestiva de tuberculose curada) devem estar atentos quanto à manifestação de sintomas de tuberculose e solicitar periodicamente que o paciente realize radiografia de tórax.

Conforme recomendado para outras terapias biológicas, todos os pacientes devem ser avaliados para infecção latente por tuberculose antes do início da terapia com tocilizumabe. Pacientes com tuberculose latente devem ser tratados com terapia antimicobacteriana padrão antes do início do tratamento com tocilizumabe.

Vacinas

Vacinas vivas e vivas atenuadas não devem ser administradas concomitantemente com tocilizumabe, porque a segurança clínica não foi estabelecida.

Não existem dados sobre a transmissão secundária de infecção de pessoas que receberam vacinas vivas para pacientes em uso de tocilizumabe.

Em um estudo aberto randomizado, pacientes adultos com AR tratados com tocilizumabe e MTX foram capazes de apresentar uma resposta efetiva a ambas as vacinas antipneumocócica 23-valente (polissacarídea) e antitetânica (toxóide tetânico), que foi comparável à resposta observada em pacientes tratados apenas com MTX.

Recomenda-se que todos os pacientes, particularmente pacientes pediátricos ou idosos, sejam imunizados de acordo com as recomendações atuais antes do início da terapia com tocilizumabe. O intervalo de administração entre vacinas vivas e a terapia com tocilizumabe deve estar de acordo com as recomendações de vacinação relativas a agentes imunossupressores.

Reações de hipersensibilidade

Reações graves de hipersensibilidade, inclusive anafilaxias, foram relatadas em associação à tocilizumabe (vide item “Reações Adversas”). Tratamento apropriado deve estar disponível para uso imediato em caso de reação anafilática durante a infusão de tocilizumabe. Caso ocorra reação anafilática ou outra reação de hipersensibilidade séria, a administração de tocilizumabe deverá ser interrompida imediatamente e permanentemente descontinuada. Na fase de pós-comercialização do Actemra® (tocilizumabe) intravenoso, eventos de hipersensibilidade grave e anafilaxia ocorreram em pacientes tratados com uma variedade de doses de tocilizumabe, com ou sem terapias concomitantes, pré-medicações e / ou reação de hipersensibilidade prévia. Na fase de pós-comercialização, casos com desfecho fatal foram relatados durante o uso de Actemra® (tocilizumabe) intravenoso. Esses eventos ocorreram já na primeira infusão de tocilizumabe.

Doença hepática ativa e insuficiência hepática

O tratamento com tocilizumabe, particularmente quando administrado concomitantemente com metotrexato, pode se associar a elevações de transaminases hepáticas. Portanto, deve-se ter cautela ao considerar o tratamento de pacientes com doença hepática ativa ou insuficiência hepática, uma vez que a segurança de tocilizumabe não foi adequadamente estudada nesses pacientes.

Hepatotoxicidade

Observou-se elevação leve e moderada das transaminases hepáticas associada ao tratamento de tocilizumabe (vide item “Reações Adversas”). Os aumentos nas transaminases hepáticas foram mais frequentemente observados quando medicamentos, que são conhecidos por causar hepatotoxicidade (metotrexato, por exemplo), foram administrados em combinação com tocilizumabe.

Lesões hepáticas graves induzidas por medicamento, incluindo insuficiência hepática aguda, hepatite e icterícia, foram observadas com tocilizumabe (vide item “Reações Adversas – Experiência pós-comercialização”). A lesão hepática grave ocorreu entre 2 semanas e mais de 5 anos após o início do tratamento com tocilizumabe. Foram relatados casos de insuficiência hepática que resultaram em transplante de fígado.

Deve-se ter cuidado ao considerar a introdução de tratamento com tocilizumabe em pacientes com elevação das transaminases ALT ou AST acima de 1,5 x o limite superior da normalidade (LSN) (TGP ou TGO >

1,5 x LSN). O tratamento não é recomendado a pacientes com ALT ou AST acima de 5 x LSN, em pacientes com AR, ACG, AIJP e AIJS.

Em pacientes com AR, ACG, AIJP e AIJS, as transaminases ALT / AST devem ser monitoradas a cada quatro a oito semanas durante os primeiros seis meses de tratamento seguidos pelo monitoramento a cada 12 semanas posteriormente.

Para modificações recomendadas de dose, incluindo a descontinuação do tratamento com tocilizumabe, com base nos níveis das transaminases hepáticas, vide item “Posologia e Modo de usar”.

Pacientes hospitalizados com COVID-19 podem ter níveis elevados de ALT ou AST. A falência múltipla de órgãos com comprometimento hepático é reconhecida como uma complicação da COVID-19 grave. A decisão de administrar tocilizumabe deve equilibrar o benefício potencial contra os riscos do tratamento com tocilizumabe. Em pacientes com COVID-19 com ALT ou AST elevados acima de 10 x LSN, a administração de tratamento com tocilizumabe não é recomendada.

Em pacientes com COVID-19, ALT / AST devem ser monitorados de acordo com práticas clínicas padrão vigentes.

Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática a cada quatro a oito semanas durante os primeiros seis meses de tratamento seguidos pelo monitoramento a cada 12 semanas posteriormente.

Reativação viral

Reativação viral (por exemplo, vírus da hepatite B) tem sido relatada com terapias biológicas para artrite reumatoide. Em estudos clínicos com tocilizumabe, os pacientes recrutados com resultados positivos para o vírus da hepatite foram excluídos.

Distúrbios desmielinizantes

Os médicos devem estar vigilantes quanto a sintomas potencialmente indicativos de início de distúrbios de desmielinização central. O potencial para a desmielinização central com Tynne (tocilizumabe) é desconhecido até o momento, mas esclerose múltipla e polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica foram relatadas raramente em estudos clínicos para artrite reumatoide.

Neutropenia

O tratamento com tocilizumabe associa-se à maior incidência de neutropenia. No entanto, não se observou associação entre neutropenia relacionada ao tratamento e infecções sérias nos estudos clínicos (vide item “Reações Adversas”).

Deve-se ter cautela ao considerar a introdução de tratamento com tocilizumabe em pacientes com contagem baixa de neutrófilos, isto é, contagem absoluta de neutrófilos (ANC) inferior a $2.000/\text{mm}^3$ ($2 \times 10^9/\text{L}$). O tratamento não é recomendado a pacientes com AR, ACG, AIJP e AIJS com número absoluto de neutrófilos inferior a $500/\text{mm}^3$ ($0,5 \times 10^9/\text{L}$). Recomenda-se cautela em pacientes com baixo número de glóbulos brancos (neutrófilos). Em pacientes com COVID-19 com ANC inferior a $1.000/\text{mm}^3$ ($1 \times 10^9/\text{L}$), o tratamento não é recomendado.

Em pacientes com AR e ACG, a contagem de neutrófilos deve ser monitorada de quatro a oito semanas após o início do tratamento e, posteriormente, de acordo com as boas práticas clínicas. Para modificações recomendadas de dose com base nos resultados de ANC, vide item “Posologia e Modo de usar”.

Na AIJP e AIJS, a contagem de neutrófilos deve ser monitorada no momento da segunda administração e, posteriormente, de acordo com as boas práticas clínicas (vide item “Posologia e Modo de usar”).

Em pacientes com COVID-19, a contagem de neutrófilos deve ser monitorada de acordo com as práticas clínicas padrão vigentes.

Trombocitopenia

O tratamento com tocilizumabe foi associado à redução do número de plaquetas. No entanto, não se observou associação entre redução do número de plaquetas relacionada ao tratamento e casos graves de sangramento nos estudos clínicos (vide item “Reações Adversas”).

Deve-se ter cautela ao considerar a introdução de tratamento com tocilizumabe em pacientes com número de plaquetas inferior a $100.000/\text{mm}^3$ ($100 \times 10^3/\mu\text{L}$). O tratamento não é recomendado a todos os pacientes, incluindo aqueles com COVID-19, com número de plaquetas inferior a $50.000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^3/\mu\text{L}$).

Em pacientes com AR e ACG, a contagem de plaquetas deve ser monitorada de quatro a oito semanas após o início do tratamento e, posteriormente, de acordo com as boas práticas clínicas. Para modificações recomendadas de dose com base na contagem de plaquetas, vide item “Posologia e Modo de usar”.

Em pacientes com AIJP e AIJS, as plaquetas devem ser monitoradas no momento da segunda administração e, posteriormente, de acordo com as boas práticas clínicas (vide item “Posologia e Modo de usar”).

Em pacientes com COVID-19, as plaquetas devem ser monitoradas de acordo com as práticas clínicas padrão vigentes.

Parâmetros lipídicos

Elevações nos níveis de lipídios, tais como colesterol total, triglicérides e/ou lipoproteína de baixa densidade (LDL) foram observadas (vide item “Reações Adversas”).

Em pacientes tratados com tocilizumabe, os níveis de lipídios devem ser monitorados de quatro a oito semanas após o início do tratamento com tocilizumabe. Os pacientes devem ser tratados de acordo com os protocolos clínicos locais para o tratamento de hiperlipidemia.

- Artrite reumatoide

Risco cardiovascular

Pacientes com artrite reumatoide tem um risco elevado de doenças cardiovasculares e devem ter os fatores de risco (como hipertensão e hiperlipidemia) acompanhados e controlados como parte do seguimento de rotina.

- Artrite idiopática juvenil sistêmica

Síndrome de ativação macrofágica (SAM)

A SAM é uma doença grave, com risco de morte, que pode se desenvolver em pacientes com AIJS. Em ensaios clínicos, tocilizumabe não foi estudado em pacientes durante um episódio da SAM ativo.

- Neoplasia maligna

O risco de neoplasia maligna está aumentado em doentes com AR. Os medicamentos imunomoduladores podem aumentar o risco de neoplasia maligna.

Gestação e lactação

Categoria de risco na gravidez: C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Não existem dados adequados sobre o uso de tocilizumabe em gestantes. Um estudo em macacos não demonstrou risco potencial de dismorfogênese, mas demonstrou número maior de abortamentos espontâneos / óbitos embriofetais com doses elevadas (vide item “Características farmacológicas”). A relevância desses dados para humanos é desconhecida.

Tyenne (tocilizumabe) não deve ser usado na gravidez, a menos que clinicamente indicado e apenas se os potenciais benefícios clínicos advindos de seu uso para a mãe excederem os potenciais riscos à saúde do feto.

Não se sabe se tocilizumabe é excretado no leite materno. Embora imunoglobulinas endógenas do isotipo IgG sejam secretadas no leite humano, é improvável que ocorra absorção sistêmica de tocilizumabe pelo lactente, por causa da rápida degradação proteolítica de tais proteínas no sistema digestivo. A decisão em se manter / interromper o aleitamento materno ou em se manter / interromper a terapia com tocilizumabe deve levar em consideração os benefícios do aleitamento materno para a criança e os benefícios da terapia com tocilizumabe para a paciente.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Advertências para populações especiais

Pacientes com insuficiência renal, insuficiência hepática, crianças e idosos: vide itens “Posologia e Modo de usar – Instruções especiais de administração” e “Características farmacológicas – Farmacocinética em populações especiais”.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Não foram realizados estudos específicos sobre os efeitos de tocilizumabe na capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas. No entanto, não existem evidências, a partir dos dados disponíveis, de que tocilizumabe afete a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

Abuso e dependência

Não foram realizados estudos sobre os efeitos potenciais de tocilizumabe em provocar dependência. No entanto, não existem evidências, a partir dos dados disponíveis, de que o tratamento com tocilizumabe resulte em dependência.

Até o momento, não há informações de que tocilizumabe possa causar *doping*.

Para obter informações sobre os materiais educativos de Tyenne como: guia de dosagem, cartão de lembrete do paciente e folheto informativo do profissional de saúde e do paciente acesse: www.kabicarebrasil.com.br

O cartão de lembrete do paciente também acompanha o cartucho deste medicamento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Análises farmacocinéticas populacionais não detectaram efeito do metotrexato, de anti-inflamatórios não esteroidais ou corticosteroides na depuração de tocilizumabe em pacientes com AR. Em pacientes com ACG, não foi observado nenhum efeito acumulativo da dose de corticosteroides sobre a exposição a tocilizumabe.

Administração concomitante de dose única de 10 mg/kg de tocilizumabe com 10 – 25 mg de metotrexato, uma vez por semana, não apresentou efeito significativo na exposição ao metotrexato.

Não há experiência do uso de tocilizumabe em combinação com outros antagonistas de TNF ou outros tratamentos biológicos em pacientes com artrite reumatoide. O uso de Tyenne (tocilizumabe) com outros agentes biológicos não é recomendado.

A expressão das enzimas CYP450 é suprimida por citocinas, tais como IL-6, que estimulam a inflamação crônica. Portanto, a expressão de enzimas CYP450 pode ser revertida ao se iniciar terapia com inibidores potentes de citocinas, como tocilizumabe.

Estudos *in vitro* com cultura de hepatócitos humanos demonstraram que IL-6 causou redução na expressão enzimática dos CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4. Tocilizumabe normaliza a expressão dessas enzimas.

O efeito de tocilizumabe nas enzimas CYP (exceto CYP2C19 e CYP2D6) é clinicamente relevante para substratos do CYP450, com janela terapêutica estreita e / ou para os quais a dose deve ser ajustada individualmente.

Em um estudo com pacientes com artrite reumatoide, os níveis de sinvastatina (CYP3A4) diminuíram em 57% uma semana após a administração de dose única de tocilizumabe, níveis semelhantes ou discretamente maiores que os observados em indivíduos saudáveis.

Ao introduzir ou interromper o tratamento com tocilizumabe, em pacientes tratados com medicamentos cujas doses devam ser individualmente ajustadas ou que sejam metabolizados via CYP450 3A4, 1A2 ou 2C9 (por exemplo: atorvastatina, bloqueadores dos canais de cálcio, teofilina, varfarina, fenitoína, ciclosporina ou benzodiazepínicos), deve-se monitorar as doses desses medicamentos, que podem requerer ajuste, a fim de manter seu efeito terapêutico. O efeito de tocilizumabe na atividade enzimática do CYP450 pode persistir por várias semanas após a interrupção da terapia, por causa de sua longa meia-vida de eliminação ($t_{1/2}$).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Tyenne (tocilizumabe) deve ser armazenado entre 2 e 8 °C e protegido da luz. Não congelar. Manter o frasco-ampola dentro do cartucho para proteger da luz.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Tyenne (tocilizumabe) é um concentrado para solução para infusão. O concentrado é um líquido límpido e incolor a amarelo pálido, e não contém conservantes.

Medicamento diluído: A estabilidade química e física em uso foi demonstrada durante 24 horas até 30°C em solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou 4,5 mg/ml (0,45%).

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Geral

Para pacientes adultos com AR, tocilizumabe pode ser administrado sob forma de infusão IV ou injeção SC. Para pacientes adultos com ACG, tocilizumabe é administrado em injeção SC.

Para pacientes com AIJP e AIJS, tocilizumabe é administrado sob forma de infusão IV ou injeção SC. Para pacientes com COVID-19, tocilizumabe é administrado sob forma de infusão IV.

As informações disponíveis sobre a substituição de Tyenne (tocilizumabe) intravenoso por Tyenne (tocilizumabe) SC em dose fixa são limitadas. A formulação IV de Tyenne (tocilizumabe) não se destina à administração SC.

A formulação SC de Tyenne (tocilizumabe) não se destina à administração IV.

Avalie se o paciente é adequado para uso SC e oriente os pacientes a informarem um profissional de saúde se apresentarem quaisquer sintomas de reação alérgica antes de aplicarem a dose seguinte. Os pacientes devem buscar atenção médica imediata se desenvolverem sintomas de reações alérgicas sérias (vide item “Advertências e Precauções”).

Dose recomendada

Artrite reumatoide (AR) - Tyenne (tocilizumabe) IV e SC

Regime de dose intravenoso (IV).

A dose recomendada de Tyenne (tocilizumabe) a pacientes adultos é de 8 mg/kg, administrada uma vez a cada quatro semanas por infusão intravenosa. Tyenne (tocilizumabe) pode ser usado isoladamente ou em combinação com MTX e / ou outros DMARDs. A dose calculada do medicamento deve ser diluída em 100 mL de solução de cloreto de sódio 0,9% (soro fisiológico) com técnica asséptica por um profissional da saúde.

A duração recomendada de infusão de tocilizumabe é uma hora.

A pacientes com peso corporal acima de 100 kg, doses superiores a 800 mg por infusão não são recomendadas (vide item “Propriedades Farmacocinéticas”).

Regime de dose subcutâneo (SC)

A dose recomendada de Tyenne (tocilizumabe) SC é de 162 mg, uma vez por semana, em injeção subcutânea. Tyenne (tocilizumabe) SC pode ser usado em monoterapia ou em combinação com MTX e/ou outras DMARDs sintéticos.

Esquecimento de dose

Se um paciente que administra Tyenne (tocilizumabe) SC semanalmente perder uma injeção subcutânea no

prazo de sete dias, ele deve ser instruído a aguardar até a próxima a injeção programada.

Se um paciente que administra Tyenne (tocilizumabe) SC em semanas alternadas, perder uma injeção subcutânea no prazo de sete dias, ele deve ser instruído a administrar a injeção perdida imediatamente e, a próxima injeção no dia programado.

Arterite de Células Gigantes (ACG) [exclusivamente formulação SC]

A dose recomendada de tocilizumabe para pacientes adultos com ACG é de 162 mg, administrada uma vez por semana em injeção subcutânea, em combinação com um tratamento com redução gradual de dose de glicocorticoides. Tocilizumabe pode ser usado isoladamente depois da descontinuação dos glicocorticoides. No caso de pacientes que apresentam recidiva de ACG durante o tratamento com tocilizumabe, o médico deve considerar a reintrodução e / ou aumento gradual da dose dos glicocorticoides concomitantes (ou reinicie a terapia se já tiver sido descontinuada) de acordo com o melhor critério clínico / orientações de tratamento.

Recomendações para Modificação de Dose para AR e ACG:

Anormalidades nas enzimas hepáticas

Valor laboratorial	Conduta
> 1 a 3 x LSN	Modificar a dose de DMARDs (AR) ou outros agentes imunomoduladores (ACG) concomitantes, se apropriado. Para pacientes com Tyenne subcutâneo e aumentos persistentes nestes níveis, reduza a frequência de injeção de tocilizumabe para semanas alternadas ou interrompa tocilizumabe até que ALT/AST estejam normalizadas. Reinicie com injeção semanal ou injeção em semanas alternadas, se clinicamente apropriado. Para pacientes em tratamento com Tyenne intravenoso (AR somente) que apresentam aumentos persistentes das enzimas hepáticas dentro dessa faixa, reduzir a dose de tocilizumabe para 4 mg/kg ou interromper a administração de tocilizumabe até normalização da ALT/AST (TGP/TGO). Reiniciar o tratamento com 4 mg/kg ou 8 mg/kg, conforme apropriado
> 3 a 5 x LSN	Interromper a dose de tocilizumabe até redução para < 3x LSN e seguir as recomendações acima para aumentos entre 1 e 3 x LSN Para aumentos persistentes > 3 x LSN (confirmado por repetição do exame, vide itens “Reações Adversas” e “Alterações laboratoriais”), descontinuar a administração de tocilizumabe
> 5x LSN	Descontinuar a administração de tocilizumabe

LSN: Limite Superior da Normalidade

Diminuição na contagem absoluta de neutrófilos

Valor laboratorial	Conduta
Neutrófilos > 1.000/mm ³ (1x10 ⁹ /L)	Manter a dose

Neutrófilos entre 500 – 1.000/mm ³ (0,5 – 1 x 10 ⁹ /L)	Interromper a administração de tocilizumabe Para pacientes com tocilizumabe subcutâneo, quando número absoluto de neutrófilos aumentar para > 1 x 10 ⁹ /L, reinicie a injeção de tocilizumabe em semanas alternadas e aumente a frequência para toda semana, se clinicamente adequado Para pacientes em tratamento com Tyenne intravenoso (AR somente), quando o número de neutrófilos aumentar para > 1.000/mm ³ (1 x 10 ⁹ /L), reintroduzir tocilizumabe na dose de 4 mg/kg e aumentar para 8 mg/kg, quando clinicamente apropriado
Neutrófilos < 500/mm ³ (0,5 x 10 ⁹ /L)	Descontinuar a administração de tocilizumabe

Diminuição da contagem de plaquetas

Valor laboratorial	Conduta
50.000 a 100.000/mm ³ (50 – 100 x 10 ³ /μL)	Interromper a administração de tocilizumabe Para pacientes com tocilizumabe subcutâneo, quando o número de plaquetas for > 100 x 10 ³ /μL, reinicie a injeção de tocilizumabe em semanas alternadas e aumente a frequência para uma vez por semana quando clinicamente apropriado Para pacientes em tratamento com Tyenne intravenoso (AR somente), quando a contagem de plaquetas aumentar para > 100.000/mm ³ (100 x 10 ³ /μL), reintroduzir tocilizumabe na dose de 4 mg/kg e aumentar para 8 mg/kg, quando clinicamente apropriado
< 50.000/mm ³ (50 x 10 ³ /μL)	Descontinuar a administração de tocilizumabe

Artrite idiopática juvenil poliarticular (AIJP) - Tyenne (tocilizumabe) IV e SC

Uma mudança na dosagem somente deve ser baseada em uma mudança consistente no peso do paciente ao longo do tempo. Tocilizumabe pode ser usado isoladamente ou em combinação com MTX.

Regime de dose intravenoso (IV)

A dose recomendada de tocilizumabe IV para pacientes com AIJP é:

- 10 mg/kg para pacientes com menos de 30 kg,
- 8 mg/kg para pacientes ≥ 30 kg, a ser administrada uma vez a cada quatro semanas por infusão intravenosa.

Regime de dose subcutâneo (SC)

A dose recomendada de tocilizumabe SC para pacientes com AIJP é:

- 162 mg uma vez a cada três semanas para pacientes com menos de 30 kg,
- 162 mg uma vez a cada duas semanas para pacientes ≥ 30 kg.

Artrite idiopática juvenil sistêmica (AIJS) - Tyenne (tocilizumabe) IV e SC

Uma mudança na dosagem somente deve ser baseada em uma mudança consistente no peso do paciente ao longo do tempo. Tocilizumabe pode ser usado isoladamente ou em combinação com MTX.

Regime de dose intravenoso (IV).

A dose recomendada de tocilizumabe IV para pacientes com AIJS é:

- 12 mg/kg para pacientes com menos de 30 kg;
 - 8 mg/kg para pacientes ≥ 30 kg, a ser administrada uma vez a cada duas semanas, por infusão intravenosa.
- Tocilizumabe deve ser diluído pelo profissional da saúde, com solução estéril de cloreto de sódio 0,9% p/v

e por meio de técnica asséptica.

Tocilizumabe é recomendado para infusão intravenosa durante uma hora.

Regime de dose subcutâneo (SC)

A dose recomendada de tocilizumabe SC para pacientes com AIJS é:

– 162 mg uma vez a cada duas semanas para pacientes com peso corporal menor que 30 kg.

– 162 mg uma vez a cada semana em pacientes com peso corporal ≥ 30 kg.

Recomendações para modificação de dose para AIJP e AIJS

Redução da dose de tocilizumabe não foi estudada na população AIJP ou AIJS. Interrupções da dose de tocilizumabe por alterações laboratoriais são recomendadas a pacientes com AIJP ou AIJS e são similares ao que foi descrito anteriormente para AR e ACG. Caso apropriado, metotrexato ou outros medicamentos concomitantes devem ter a dosagem modificada ou interrompida e a dosagem de tocilizumabe interrompida até avaliação da situação clínica. A decisão de interrupção do tratamento da AIJP ou AIJS, por causa de alterações laboratoriais, deve ser baseada na avaliação médica individual do paciente.

Anormalidades nas enzimas hepáticas

Valor laboratorial	Conduta
> 1 a 3 x LSN	Modificar a dose de MTX se apropriado Para aumentos persistentes dentro dessa faixa, interromper a administração de tocilizumabe até normalização da ALT/AST (TGP/TGO)
> 3 a 5 x LSN	Modificar a dose de MTX, se apropriado Interromper a dose de tocilizumabe até redução para < 3x LSN e seguir as recomendações acima para aumentos entre 1 e 3 x LSN
> 5x LSN	Descontinuar a administração de tocilizumabe A decisão de descontinuar o uso de tocilizumabe em AIJP ou AIJS, em decorrência de anormalidades laboratoriais, deve basear-se na avaliação médica individual de cada paciente

Diminuição na contagem absoluta de neutrófilos

Valor laboratorial	Conduta
Neutrófilos > 1.000/mm ³ (1x10 ⁹ /L)	Manter a dose
Neutrófilos entre 500 – 1.000/mm ³ (0,5 – 1 x 10 ⁹ /L)	Interromper a administração de tocilizumabe Quando o número de neutrófilos aumentar para > 1.000/mm ³ (1 x 10 ⁹ /L), reintroduzir tocilizumabe
Neutrófilos < 500/mm ³ (0,5 x 10 ⁹ /L)	Descontinuar a administração de tocilizumabe A decisão de descontinuar o uso de tocilizumabe em AIJP ou AIJS, em decorrência de anormalidades laboratoriais, deve basear-se na avaliação médica individual de cada paciente

Diminuição da contagem de plaquetas

Valor laboratorial	Conduta
50.000 a 100.000/mm ³ (50 – 100 x 10 ³ /μL)	Modificar a dose de MTX, se apropriado Interromper a administração de tocilizumabe Quando a contagem de plaquetas aumentar para > 100.000/ mm ³ , reintroduzir o tocilizumabe

< 50.000/mm ³ (50 x 10 ³ /μL)	Descontinuar a administração de tocilizumabe A decisão de descontinuar o uso de tocilizumabe em AIJP ou AIJS, em decorrência de anormalidades laboratoriais, deve basear-se na avaliação médica individual de cada paciente
---	--

COVID-19 [exclusivamente formulação IV]

A dose recomendada de tocilizumabe para o tratamento de pacientes adultos com COVID-19 é uma infusão única de 60 minutos de 8 mg/kg.

Se os sinais ou sintomas clínicos piorarem ou não melhorarem após a primeira dose, uma infusão adicional de tocilizumabe 8 mg/kg pode ser administrada pelo menos 8 horas após a infusão inicial.

Doses superiores a 800 mg por infusão não são recomendadas em pacientes com COVID-19.

Não se recomenda a administração de Tyenne (tocilizumabe) em doentes com COVID-19 que tenham qualquer uma das seguintes alterações laboratoriais:

- Enzimas hepáticas ALT/AST > 10x LSN;
- Contagem absoluta de neutrófilos < 1 x 10⁹ / L;
- Contagem de plaquetas < 50 x 10³ / μL.

Síndrome de Liberação de Citocinas (SLC) (adultos e crianças) - Tyenne (tocilizumabe) IV

A dose recomendada para o tratamento de SLC administrada na forma de infusão intravenosa durante 60 minutos é de 8 mg/kg em pacientes que pesam 30 kg ou mais ou de 12 mg/kg em pacientes que pesam menos de 30 kg. Tyenne (tocilizumabe) pode ser administrado isolado ou em combinação com corticosteroides.

Se não ocorrer melhora clínica nos sinais e sintomas de SLC após a primeira dose, até 3 doses adicionais de Tyenne (tocilizumabe) podem ser administradas. O intervalo entre doses consecutivas deve ser de no mínimo 8 horas. Doses acima de 800 mg por infusão não são recomendadas em pacientes com SLC.

Pacientes com SLC grave ou de risco à vida frequentemente apresentam citopenias ou nível elevado de ALT ou AST devido à malignidade subjacente, antes da quimioterapia de linfodepleção ou da SLC.

Modo de uso

Artrite Reumatoide e Doença causada pelo coronavírus 2019 (COVID-19) - Tyenne (tocilizumabe) IV

A formulação de tocilizumabe IV não se destina à administração subcutânea.

Iniciar a infusão endovenosa de forma lenta, observando com atenção as condições clínicas do paciente; constatada a ausência de anormalidades, aumentar a velocidade de infusão, a fim de completar a administração em, aproximadamente, uma hora.

Medicamentos parenterais devem ser inspecionados visualmente antes da administração para verificação quanto à presença de material particulado ou descoloração.

Apenas soluções translúcidas a opalescentes, incolores a amarelo pálido e isentas de partículas visíveis devem ser infundidas. Utilize seringa e agulha estéreis para o preparo de Tyenne (tocilizumabe) IV. Dispositivos de transferência de sistema fechado (closed system transfer devices - CSTD) não são recomendados para a preparação de Tyenne (tocilizumabe) IV, uma vez que existem evidências insuficientes sobre a compatibilidade desses dispositivos com o produto.

Retirar do frasco de 100 mL de solução de cloreto de sódio a 0,9% isenta de pirogênicos, em condições assépticas, o volume de solução equivalente à quantidade da solução de tocilizumabe necessária para a dose do paciente. Descartar o volume retirado.

Retirar a quantidade necessária de tocilizumabe (0,4 mL/kg), sob condições assépticas e injetar no frasco que contém a solução não pirogênica remanescente de cloreto de sódio a 0,9%. O volume final deverá ser de 100 mL. Para misturar a solução, inverter suavemente o frasco, sem agitar, para evitar formação de espuma.

Artrite Idiopática Juvenil Poliarticular e Artrite Idiopática Juvenil Sistêmica - Tyenne (tocilizumabe) IV

Iniciar a infusão endovenosa de forma lenta, observando com atenção as condições clínicas do paciente; constatada a ausência de anormalidades, aumentar a velocidade de infusão, a fim de completar a administração em, aproximadamente, uma hora.

Medicamentos parenterais devem ser inspecionados visualmente antes da administração para verificação quanto à presença de material particulado ou descoloração.

Apenas soluções translúcidas a opalescentes, incolores a amarelo pálido e isentas de partículas visíveis devem ser infundidas. Utilize seringa e agulha estéreis para o preparo de Tyenne (tocilizumabe) IV. Dispositivos de transferência de sistema fechado (closed system transfer devices - CSTD) não são recomendados para a preparação de Tyenne (tocilizumabe) IV, uma vez que existem evidências insuficientes sobre a compatibilidade desses dispositivos com o produto.

- Pacientes com ≥ 30 kg:

Retirar do frasco de 100 mL de solução de cloreto de sódio a 0,9%, isenta de pirogênios, em condições assépticas, o volume de solução equivalente à quantidade da solução de tocilizumabe necessária para a dose do paciente. Descartar o volume retirado.

Retirar a quantidade necessária de tocilizumabe (0,4 mL/kg), sob condições assépticas e injetar no frasco que contém a solução não pirogênica remanescente de cloreto de sódio a 0,9%. O volume final deverá ser de 100 mL. Para misturar a solução, inverter suavemente o frasco, sem agitar, para evitar formação de espuma.

- Pacientes com AIJP com menos de 30 kg:

Retirar do frasco de 50 mL de solução de cloreto de sódio a 0,9% isenta de pirogênios, em condições assépticas, o volume de solução equivalente à quantidade da solução de tocilizumabe necessária para a dose do paciente (0,5 mL/kg do peso do paciente). Descartar o volume retirado. Esse volume deverá ser repostado no frasco de solução salina com o volume equivalente de tocilizumabe. Para misturar a solução, inverter suavemente o frasco, sem agitar, para evitar formação de espuma.

- Pacientes com AIJS com menos de 30 kg:

Retirar do frasco de 50 mL de solução de cloreto de sódio a 0,9%, isenta de pirogênios, em condições assépticas, o volume de solução equivalente à quantidade da solução de tocilizumabe necessária para a dose do paciente (0,6 mL/kg do peso do paciente). Descartar o volume retirado. Esse volume deverá ser repostado no frasco de solução salina com o volume equivalente de tocilizumabe. Para misturar a solução, inverter suavemente o frasco, sem agitar, para evitar formação de espuma.

Síndrome de Liberação de Citocinas (SLC) (pacientes ≥ 30 kg) - Tyenne (tocilizumabe) IV

Retirar do frasco de 100 mL de solução de cloreto de sódio a 0,9% isenta de pirogênios, em condições assépticas, o volume de solução equivalente à quantidade da solução de tocilizumabe necessária para a dose do paciente. Descartar o volume retirado.

Retirar a quantidade necessária de tocilizumabe (0,4 mL/kg), sob condições assépticas e injetar no frasco que contém a solução não pirogênica remanescente de cloreto de sódio a 0,9%. O volume final deverá ser de 100 mL. Para misturar a solução, inverter suavemente o frasco, sem agitar, para evitar formação de espuma.

Síndrome de Liberação de Citocinas (SLC) (pacientes < 30 kg) - Tyenne (tocilizumabe) IV

Retirar do frasco de 50 mL de solução de cloreto de sódio a 0,9%, isenta de pirogênios, em condições assépticas, o volume de solução equivalente à quantidade da solução de tocilizumabe necessária para a dose do paciente. Descartar o volume retirado.

Retirar a quantidade necessária de tocilizumabe (0,6 mL/kg), sob condições assépticas e injetar no frasco que contém a solução não pirogênica remanescente de cloreto de sódio a 0,9%. O volume final deverá ser de 50 mL. Para misturar a solução, inverter suavemente o frasco, sem agitar, para evitar formação de espuma.

Artrite Reumatoide, Arterite de Células Gigantes, Artrite Idiopática Juvenil Poliarticular e Artrite

Idiopática Juvenil Sistêmica - Tynne (tocilizumabe) SC

A formulação de tocilizumabe SC não se destina à administração intravenosa.

A formulação SC é administrada com seringa preenchida de uso único. A primeira injeção deve ser realizada sob a supervisão de profissional de saúde qualificado. Um paciente pode se autoinjetar Tynne (tocilizumabe) SC somente se o médico determinar que é apropriado e o paciente concordar com o acompanhamento médico conforme necessário e que tenha sido treinado na técnica de injeção de forma adequada. Os locais de injeção recomendados (abdômen, coxa, parte superior do braço) devem ser rodiziados e as injeções nunca devem ser administradas em pintas, cicatrizes ou áreas em que a pele esteja dolorosa, com equimoses, hiperemiada, endurecida ou com solução de continuidade.

Pacientes que estejam em transição da terapia com tocilizumabe IV para a administração SC devem substituir a próxima dose IV programada pela primeira injeção SC, sob a supervisão de um profissional de saúde qualificado.

Avalie a adequação do paciente ou dos pais/responsáveis para administração domiciliar SC e instrua o paciente ou os pais/responsáveis a informar ao profissional de saúde antes de administrar a próxima dose, se qualquer sintoma de reação alérgica ocorrer. Os pacientes devem procurar atendimento médico imediato se desenvolverem sintomas de reações alérgicas graves (vide itens “Advertências e Precauções” e “Reações Adversas”).

Instruções especiais de administração

Uso pediátrico: a segurança e a eficácia de tocilizumabe IV em pacientes com AIJP e AIJS menores de 2 anos de idade não foram estabelecidas.

Uso pediátrico: a segurança e eficácia em pacientes com AIJS menores de 1 ano de idade e AIJP menores de 2 anos de idade com tocilizumabe SC não foram estabelecidas.

Uso geriátrico: não é necessário ajuste de dose em pacientes com idade superior a 65 anos.

Insuficiência renal: não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal leve ou moderada. Actemra® (tocilizumabe) não foi estudado em pacientes com insuficiência renal grave.

Insuficiência hepática: a segurança e eficácia de tocilizumabe não foram estudadas em pacientes com insuficiência hepática.

Adquirir agulha em tamanho definido pela equipe multidisciplinar.

9. REAÇÕES ADVERSAS

O perfil de segurança foi baseado em 5484 pacientes expostos a tocilizumabe em estudos clínicos; a maior parte desses pacientes estava participando de estudos sobre AR (n = 4009), enquanto que o restante da experiência vem de estudos sobre COVID-19 (n = 974), AIJP (n = 188), AIJS (n = 112) e ACG (n = 149). O perfil de segurança de tocilizumabe nessas indicações continua semelhante e não diferenciado.

Com relação à contagem de neutrófilos, não houve relação clara entre redução no número de neutrófilos para menos de $1 \times 10^9/L$ e ocorrência de infecções graves em nenhuma das indicações.

As reações adversas ao medicamento (RAMs) são listadas pela classe de sistemas de órgãos do MedDRA de acordo com a importância clínica para o paciente. A categoria de frequência correspondente para cada RAM é baseada na seguinte convenção: muito comum $\geq 1/10$, comum $\geq 1/100$ a $< 1/10$ ou incomum $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$.

Tabela 16 – Resumo das RAMs em pacientes tratados para AR, ACG, AIJP e AIJS com tocilizumabe

Classe de sistema MedDRA	Muito comum	Comum	Incomum
Infecções e infestações	Infecções de vias aéreas superiores	Celulite, pneumonia, herpes simples oral, herpes-zóster	Diverticulite
Distúrbios gastrintestinais		Dor abdominal, úlcera oral, gastrite	Estomatite e úlcera gástrica

Distúrbios de pele e tecido subcutâneo		Erupção, prurido, urticária	
Distúrbios do sistema nervoso		Cefaleia, tontura, Aumento de transaminases hepáticas	Aumento de bilirrubina total
Distúrbios vasculares		Hipertensão	
Distúrbios do sangue e sistema linfático		Leucopenia, neutropenia	
Distúrbios do metabolismo e nutrição		Hipercolesterolemia, aumento de peso	Hipertrigliceridemia
Distúrbios gerais e no local de aplicação	Reação no local de aplicação	Edema periférico, reações de hipersensibilidade	
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino		Tosse, dispneia	
Distúrbios oftalmológicos		Conjuntivite	
Distúrbios renais			Nefrolitíase
Distúrbios endócrinos			Hipotireoidismo

Descrição de reações adversas selecionadas de estudos clínicos

- Artrite reumatoide

Pacientes tratados com Actemra® (tocilizumabe) IV:

A segurança de tocilizumabe tem sido avaliada em cinco estudos fase III duplos-cegos controlados e seus respectivos períodos de extensão.

A população global de controle inclui todos os pacientes das fases duplo-cegas de cada estudo core, desde a randomização até a primeira mudança no regime de tratamento, ou até completar dois anos. O período de controle em quatro dos estudos foi de seis meses, e, em um estudo, foi de até dois anos. Nesses estudos duplos-cegos controlados, 774 pacientes receberam 4 mg/kg de tocilizumabe em combinação com MTX, 1.870 pacientes receberam 8 mg/kg de tocilizumabe em combinação com MTX/outra DMARD, e 288 pacientes receberam 8 mg/kg de tocilizumabe em monoterapia.

A população total exposta inclui todos os pacientes que receberam, pelo menos, uma dose de tocilizumabe ou no período de controle duplo-cego ou na fase de extensão aberta. Dos 4.009 pacientes dessa população, 3.577 receberam tratamento por, pelo menos, seis meses; 3.296 receberam por, pelo menos, um ano; 2.806 receberam tratamento por, pelo menos, dois anos; e 1.222, por três anos.

Infecções

Nos estudos clínicos controlados de seis meses, a taxa de todas as infecções relatadas com 8 mg/kg de tocilizumabe + DMARD foi de 127 eventos por 100 pacientes/ano, em comparação com 112 por 100 pacientes/ano no grupo que utilizava placebo + DMARD. Na população total exposta, a taxa global de infecções com tocilizumabe foi de 108 eventos por 100 pacientes/ano de exposição.

Nos estudos clínicos controlados de seis meses, a incidência de infecções (bacteriana, viral e fúngica) graves com 8 mg/kg de tocilizumabe + DMARD foi de 5,3 eventos por 100 pacientes/ano de exposição, em comparação com 3,9 eventos por 100 pacientes/ano de exposição no grupo que utilizava placebo + DMARD. No estudo de monoterapia, a proporção de infecções graves foi de 3,6 eventos por 100 pacientes/ano de exposição no grupo de tocilizumabe e 1,5 evento por 100 pacientes/ano de exposição no grupo que utilizava MTX.

Na população total exposta, a taxa global de infecções graves foi de 4,7 eventos por 100 pacientes/ano. Infecções graves relatadas, algumas com desfecho fatal, incluíram pneumonia, celulite, herpes-zóster, gastroenterite, diverticulite, sepse, artrite bacteriana. Também foram relatados casos de infecções oportunistas.

Perfuração gastrointestinal

Durante os estudos clínicos controlados de seis meses de duração, a taxa total de perfuração gastrointestinal foi de 0,26 evento por 100 pacientes/ano em tratamento com tocilizumabe. Na população total exposta, a taxa de perfuração gastrointestinal foi de 0,28 evento por 100 pacientes/ano. Casos de perfuração gastrointestinal com tocilizumabe foram inicialmente relatados como complicação de diverticulite, que incluía peritonite purulenta generalizada, perfuração do trato gastrointestinal baixo, fistula e abscesso.

Reações à infusão

Nos estudos clínicos controlados de seis meses, eventos adversos associados à infusão (eventos selecionados que ocorreram durante ou até 24 horas após a infusão) foram relatados por 6,9% dos pacientes no grupo 8 mg/kg de tocilizumabe + DMARD e 5,1% dos pacientes no grupo que utilizava placebo + DMARD. Os eventos relatados durante a infusão foram, principalmente, episódios de hipertensão; os eventos relatados no prazo de 24 horas após o término da infusão foram cefaleia e reações cutâneas (erupção, urticária). Esses eventos não limitaram o tratamento.

A taxa de anafilaxia (total de 6/3.778 pacientes) foi várias vezes superior com a dose de 4 mg/kg, em comparação com a dose de 8 mg/kg. Reações de hipersensibilidade clinicamente significativas associadas a tocilizumabe e que levaram à interrupção do tratamento foram relatadas em um total de 13 entre 3.778 pacientes (0,3%) tratados com tocilizumabe, durante os estudos clínicos controlados e abertos. Essas reações foram observadas, geralmente, durante a segunda à quinta infusão de tocilizumabe (vide item “Advertências e Precauções – Reações de hipersensibilidade”).

As reações infusionais foram tratadas com sucesso com anti-histamínicos ou corticosteroides IV.

Imunogenicidade

Foram testados 2.876 pacientes quanto à presença de anticorpos antitocilizumabe (HAHA) nos estudos clínicos controlados de seis meses. Quarenta e seis (1,6%) pacientes desenvolveram anticorpos antitocilizumabe positivos, dos quais cinco tiveram reação de hipersensibilidade significativa que levou à interrupção do tratamento. Trinta pacientes (1,1%) desenvolveram anticorpos neutralizantes.

Artrite reumatoide inicial

O estudo VI (WA19926) avaliou 1.162 pacientes com artrite reumatoide inicial, moderada a grave, que eram virgens de tratamento com MTX e agentes biológicos. O perfil de segurança global observado nos pacientes com artrite reumatoide inicial, moderada a grave, que não haviam recebido tratamento prévio com MTX e agentes biológicos e que foram tratados com Actemra® (tocilizumabe), foi consistente com o perfil de segurança conhecido para tocilizumabe (Tabela 5) (vide item “Resultados de Eficácia”).

Monoterapia: tocilizumabe versus adalimumabe

Na semana 24 do estudo duplo-cego, paralelo (monoterapia com tocilizumabe 8 mg / kg IV, a cada quatro semanas (N = 162), em comparação com adalimumabe 40 mg SC, a cada duas semanas (N = 162)), o perfil global clínico de reações adversas foi similar entre tocilizumabe e adalimumabe. A proporção de pacientes com eventos adversos sérios foi equilibrada entre os grupos de tratamento (11,7% tocilizumabe versus 9,9% adalimumabe) com infecções como o evento mais comum (3,1% em cada braço). Em ambos estudos, os tratamentos induziram ao mesmo padrão de alterações nos parâmetros laboratoriais de segurança (diminuição da contagem de neutrófilos e plaquetas, aumento de ALT, AST e lipídios); no entanto, a magnitude das mudanças e frequências das alterações marcantes foi maior com tocilizumabe comparado com adalimumabe. Quatro pacientes (2,5%) no braço tocilizumabe e dois pacientes (1,2%) no braço adalimumabe experimentaram Critérios Comuns de Toxicidade (CTC) graus 3 ou 4 na diminuição da contagem de neutrófilos. Onze pacientes (6,8%) no braço tocilizumabe e cinco pacientes (3,1%) no braço adalimumabe experimentaram aumentos de ALT de CTC grau 2 ou superior. O aumento médio de LDL a partir do basal foi de 0,64 mmol / L (25 mg / dL) para os pacientes no braço tocilizumabe e 0,19 mmol / L (7 mg / dL) para os pacientes no braço adalimumabe. A segurança observada no braço tocilizumabe foi

consistente com o perfil de segurança conhecido de tocilizumabe e não foram observadas reações adversas novas ou inesperadas (Tabela 16) (vide item “Resultados de Eficácia”).

Estudos clínicos - pacientes tratados com Actemra® (tocilizumabe) SC:

A segurança de tocilizumabe subcutâneo na AR foi avaliada no estudo (SC-I). O estudo comparou a eficácia e segurança de tocilizumabe 162 mg administrado por via subcutânea, semanalmente, versus 8 mg/kg de tocilizumabe administrado por via intravenosa, em 1262 indivíduos adultos com AR. Todos os pacientes do estudo receberam DMARD(s) não- biológicos. A segurança e a imunogenicidade observada para tocilizumabe administrado por via SC foi consistente com o perfil de segurança conhecido de tocilizumabe administrado por via IV e nenhuma reação adversa nova ou inesperada foi observada (Tabela 16). A maior frequência de reação no local da aplicação foi observada no braço subcutâneo, comparado com o placebo de SC no braço IV.

Reações no local de aplicação

Durante o período de 6 meses, o estudo controlado em SC-I, a frequência de reações no local da injeção foi 10,1% (64/631) e 2,4% (15/631) para o tocilizumabe SC e o placebo SC (grupo IV) em injeções semanais, respectivamente. Estas reações no local de aplicação (incluindo eritema, prurido, dor e hematoma) foram leves a moderadas em gravidade. A maioria foi resolvida, sem qualquer tratamento, e nenhuma necessitou suspensão da medicação.

Imunogenicidade

No estudo SC-I, um total de 625 pacientes tratados com 162 mg de tocilizumabe semanalmente foram testados quanto à presença de anticorpos antitocilizumabe nos estudos controlados de 6 meses. Cinco pacientes (0,8%) desenvolveram anticorpos antitocilizumabe positivos; destes, todos desenvolveram anticorpos neutralizantes.

Um total de 1.454 pacientes expostos ao tocilizumabe SC foram testados para anticorpos antitocilizumabe, 13 pacientes (0,9%) desenvolveram anticorpos antitocilizumabe positivos, e destes 12 pacientes (0,8%) desenvolveram anticorpos neutralizantes antitocilizumabe.

Nenhuma correlação entre o desenvolvimento de anticorpos e resposta clínica ou eventos adversos foi observada.

Alterações laboratoriais Alterações hematológicas

- Neutrófilos

Formulação intravenosa:

Nos estudos clínicos controlados de seis meses, reduções no número de neutrófilos para $< 1.000/\text{mm}^3$ ($1 \times 10^9/\text{L}$) ocorreram em 3,4% dos pacientes tratados com 8 mg/kg de tocilizumabe + DMARD, em comparação com $< 0,1\%$ dos pacientes tratados com placebo + DMARD. Aproximadamente metade dos casos com contagem absoluta de neutrófilos inferior a $1.000/\text{mm}^3$ ($1 \times 10^9/\text{L}$) ocorreu nas oito primeiras semanas de terapia. Reduções $< 500/\text{mm}^3$ ($0,5 \times 10^9/\text{L}$) foram relatadas em 0,3% dos pacientes em uso de 8 mg/kg de tocilizumabe + DMARD.

Na população total de controle e na população total exposta, o padrão e a incidência de redução de contagem de neutrófilos permanecem consistentes ao que foi observado nos estudos clínicos controlados de seis meses de duração.

Formulação subcutânea:

Durante o monitoramento laboratorial de rotina no período de 6 meses do estudo controlado SC-I de tocilizumabe, uma redução na contagem de neutrófilos abaixo de $1 \times 10^9/\text{L}$ ocorreu em 2,9% dos pacientes que utilizaram tocilizumabe SC 162 mg semanalmente.

- Plaquetas

Formulação intravenosa:

Nos estudos clínicos controlados de seis meses, redução no número de plaquetas para menos de $100.000/\text{mm}^3$ ($100 \times 10^3/\mu\text{L}$) ocorreu em 1,7% dos pacientes tratados com 8 mg/kg de tocilizumabe + DMARDs sintéticos tradicionais, em comparação com menos de 1% dos pacientes tratados com placebo + DMARDs sintéticos tradicionais, sem associação a eventos de sangramento.

Na população total de controle e na população total exposta, o padrão e a incidência de redução de contagem de plaquetas permanecem consistentes ao que foi observado nos estudos clínicos controlados de seis meses de duração.

Formulação subcutânea:

Durante o monitoramento laboratorial de rotina no período de 6 meses do estudo controlado SC-I de tocilizumabe, nenhum paciente apresentou redução na contagem de plaquetas $\leq 50 \times 10^3/\mu\text{L}$.

Elevações de enzimas hepáticas

Formulação intravenosa

Durante os estudos controlados de seis meses de duração, elevações transitórias na ALT/AST acima de 3 x LSN foram observadas em 2,1% dos pacientes tratados com 8 mg/kg de tocilizumabe, em comparação com 4,9% dos pacientes tratados com MTX, e em 6,5% dos pacientes tratados com 8 mg/kg de tocilizumabe + DMARD sintético, em comparação com 1,5% dos pacientes tratados com placebo + DMARD sintético. A adição de drogas potencialmente hepatotóxicas (por exemplo, MTX) à monoterapia com tocilizumabe resultou em maior frequência dessas elevações. Elevações de ALT/AST acima de 5 x LSN foram observadas em 0,7% dos pacientes tratados com tocilizumabe em monoterapia e em 1,4% dos pacientes tratados com tocilizumabe + DMARD sintético, a maioria dos quais interrompeu o tratamento com tocilizumabe.

Durante o monitoramento laboratorial de rotina, a incidência de aumento de bilirrubina indireta acima do limite superior de normalidade é de 6,2% em pacientes tratados com 8 mg/kg de tocilizumabe + DMARD sintético em toda população de controle.

Nas populações totais de controle e exposta, o padrão e a incidência de elevação de ALT/AST permaneceram consistentes aos observados nos estudos clínicos controlados de seis meses de duração.

No estudo VI, pacientes adultos com artrite reumatoide inicial ativa (duração média da doença ≤ 6 meses), moderada a grave, virgens de tratamento com MTX, apresentaram mais elevações transitórias em ALT > 3 x LSN, em comparação com a população controle total. Isso foi observado em ambos os grupos de pacientes tratados com tocilizumabe e nos pacientes tratados com MTX em monoterapia.

No Estudo WA25204, dos 1538 pacientes com AR moderada a grave (vide item “Resultados de Eficácia”) tratados com tocilizumabe, ocorreram elevações em ALT ou AST maiores que 3 x LSN em 5,3% e 2,2% pacientes, respectivamente. Um evento grave de hepatite induzida por medicamento com hiperbilirrubinemia foi relatado em associação ao tratamento com tocilizumabe (vide item “Advertências e Precauções”).

Formulação subcutânea:

Durante o monitoramento laboratorial de rotina no período de 6 meses do estudo controlado SC-I de tocilizumabe, ocorreu elevação de ALT ou AST ≥ 3 x LSN em 6,5% e 1,4% dos pacientes, respectivamente, em uso semanal.

Elevações de parâmetros lipídicos

Formulação intravenosa:

Durante o monitoramento laboratorial de rotina nos estudos clínicos de seis meses, elevações de parâmetros lipídicos (colesterol total, LDL, HDL, triglicérides) foram observadas em pacientes tratados com tocilizumabe. Aproximadamente 24% dos pacientes receberam tocilizumabe em estudos clínicos e tiveram elevação sustentada do colesterol total acima de 6,2 mmol/L (240 mg/dL), e 15% tiveram aumento sustentado no LDL $\geq 4,1$ mmol/L (160 mg/dL).

Na maioria dos pacientes, não se observou aumento nos índices aterogênicos, e as elevações de colesterol total responderam ao tratamento com agentes hipolipemiantes.

Nas populações totais de controle e expostas, o padrão e a incidência de aumento dos parâmetros lipídicos permaneceram consistentes aos observados nos estudos clínicos controlados de seis meses de duração.

Formulação subcutânea:

Durante o monitoramento laboratorial de rotina no período de 6 meses do estudo controlado SC-I de tocilizumabe, 19% dos pacientes com administração SC semanal apresentaram elevações sustentadas no

colesterol total acima de 6,2 mmol/L (240 mg/dL), com 9% apresentando aumento sustentado de LDL para $\geq 4,1$ mmol/L (160 mg/dL) em uso semanal.

Arterite de Células Gigantes

A segurança de tocilizumabe subcutâneo foi estudada em um estudo Fase III (WA28119) incluindo 251 pacientes com ACG. A duração total em pacientes-anos na população total exposta foi de 138,5 pacientes-anos durante a fase de 12 meses duplo-cega controlada com placebo do estudo. O perfil de segurança total observado nos grupos de tratamento com tocilizumabe foi compatível com o perfil de segurança conhecido de tocilizumabe (vide Tabela 16) (vide item “Resultados de Eficácia”).

Infecções

A taxa de eventos de infecção/infecção grave foi equilibrada entre os grupos de tocilizumabe semanal (200,2/9,7 eventos por 100 pacientes-anos) versus placebo mais 26 semanas de redução gradual de prednisona (156,0/4,2 eventos por 100 pacientes-anos) e placebo mais 52 semanas de redução gradual (210,2/12,5 eventos por 100 pacientes-anos).

Imunogenicidade

A maioria de um total de 250 pacientes na população de segurança foi triada quanto à presença de anticorpos anti-TCZ e 92,2% a 98,0% dos pacientes dos 4 grupos de tratamentos foram qualificados como pacientes avaliáveis. Um paciente no grupo de TCZ semanal e 3 pacientes no grupo de TCZ em semanas alternadas desenvolveram anticorpos antimedicação (ADA) induzidos pelo tratamento com TCZ. Nenhum desses 4 pacientes apresentou anafilaxia, hipersensibilidade séria / clinicamente significativa ou reação no local da aplicação (RLA). O teste do efeito de anticorpos anti-TCZ no modelo de PK populacional confirmou a falta do efeito de ADAs sobre os parâmetros PK de tocilizumabe. Nenhum paciente que apresentou RLA após o tratamento com TCZ e nenhum paciente que descontinuou o tratamento devido à falta de resposta terapêutica desenvolveu ADA induzido pelo tratamento ou ADA com potencial neutralizante. De modo geral, a proporção de pacientes que desenvolveu ADA induzido pelo tratamento foi baixa entre os grupos de tratamento. Não foi observado nenhum efeito de ADA sobre a segurança, a eficácia ou a farmacocinética.

Alterações laboratoriais

Alterações hematológicas

- Neutrófilos

Durante o monitoramento laboratorial de rotina na fase de 12 meses duplo-cega controlada com placebo de tocilizumabe do estudo WA28119, ocorreu uma redução do número de neutrófilos abaixo de $1 \times 10^9/L$ em 4% dos pacientes no grupo de tocilizumabe SC semanal. Isto não foi observado nos grupos com placebo mais redução gradual de prednisona.

- Plaquetas

Durante o monitoramento laboratorial de rotina na fase de 12 meses duplo-cega controlada com placebo de tocilizumabe do estudo WA28119, um paciente (1%, 1/100) no grupo com tocilizumabe SC semanal apresentou uma única ocorrência transitória de número de plaquetas diminuído abaixo de $100 \times 10^3 / \mu L$ sem eventos hemorrágicos associados. Uma redução do número de plaquetas abaixo de $100 \times 10^3 / \mu L$ não foi observada nos grupos placebo mais redução gradual de prednisona.

Elevações de enzimas hepáticas

Durante o monitoramento laboratorial de rotina na fase de 12 meses duplo-cega controlada com placebo de tocilizumabe do estudo WA28119, ocorreu elevação de ALT $\geq 3 \times$ LSN em 3% dos pacientes no grupo com tocilizumabe SC semanal em comparação com 2% no grupo placebo mais 52 semanas de redução gradual de prednisona e nenhum no grupo placebo mais 26 semanas de redução gradual de prednisona. Uma elevação de AST > 3 LSN ocorreu em 1% dos pacientes no grupo de tocilizumabe SC semanal em comparação com nenhum paciente em qualquer dos grupos placebo mais redução gradual de prednisona.

Elevações de parâmetros lipídicos

Durante o monitoramento laboratorial de rotina na fase de 12 meses duplo-cega controlada com placebo de

tocilizumabe do estudo WA28119, 29% dos pacientes apresentaram elevações em colesterol total acima de 6,2 mmol/l (240 mg/dL), sendo que 12% apresentaram uma elevação de LDL até $\geq 4,1$ mmol/L (160 mg/dL) no grupo com tocilizumabe SC semanal.

Artrite idiopática juvenil poliarticular (AIJP) e Artrite idiopática juvenil sistêmica (AIJS)

Em geral, os tipos de reações adversas a medicamentos em pacientes com AIJP e AIJS foram semelhantes às observadas em pacientes com AR.

As RAMs em pacientes com AIJP e AIJS tratados com tocilizumabe estão descritos na tabela a seguir pela classe de sistema de órgãos e frequências usando a seguinte convenção: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) ou incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Tabela 17 – Resumo das RAMs em pacientes com AIJP e AIJS recebendo tocilizumabe IV em monoterapia ou em combinação com metotrexato

Classe de sistema de órgãos	Termo preferencial	Frequência		
		Muito comum	Comum	Incomum
Infecções e infestações				
	Infecções do trato respiratório superior	AIJP, AIJS		
	Nasofaringite	AIJP, AIJS		
Distúrbios gastrintestinais				
	Náusea		AIJP	
	Diarreia		AIJP, AIJS	
Distúrbios gerais e condições no local da administração				
	Reações relacionadas a infusão		AIJP ¹ , AIJS ²	
Distúrbios do sistema nervoso				
	Cefaleia	AIJP	AIJS	
Laboratoriais				
	Aumento das transaminases hepáticas		AIJP	
	Diminuição na contagem de neutrófilos	AIJS	AIJP	
	Diminuição da contagem de plaquetas		AIJS	AIJP
	Aumento do colesterol		AIJS	AIJP

¹ Os eventos de reações relacionadas a infusão em pacientes com AIJP incluíram, mas não é limitado a cefaleia, náusea e hipotensão.

² Os eventos de reações relacionadas a infusão em pacientes com AIJS incluíram, mas não é limitado a *rash*, urticária, diarreia, desconforto epigástrico, artralgia e cefaleia.

Artrite idiopática juvenil poliarticular

O perfil de segurança de tocilizumabe foi estudado em 240 pacientes pediátricos com AIJP. No estudo WA19977, 188 pacientes (2 a 17 anos de idade) foram tratados com tocilizumabe IV e no estudo WA28117, 52 pacientes (1 a 17 anos de idade) foram tratados com tocilizumabe SC. O total de pacientes com AIJP expostos a tocilizumabe com relação ao total da população exposta foi de 184,4 pacientes / ano para tocilizumabe IV e 50,4 pacientes / ano para tocilizumabe SC. Em geral, o perfil de segurança observado

em pacientes com AIJP foi consistente com o perfil de segurança conhecido de tocilizumabe com exceção das reações no local de aplicação (Tabela 16). Uma maior frequência de coesões no local de aplicação foi experimentada por pacientes com AIJP após injeções de tocilizumabe SC em comparação com pacientes adultos com AR.

Infecções

Infecções são os eventos mais comumente observadas em AIJP. A taxa de infecções em AIJP IV em toda a população exposta ao tocilizumabe foi de 163,7 por 100 pacientes/ano. Os eventos mais comuns observados foram nasofaringite e infecções do trato respiratório. A taxa de infecções graves foi numericamente mais elevada em pacientes com peso inferior a 30 kg tratados com 10 mg / kg de tocilizumabe (12,2 por 100 pacientes/ano), em comparação com pacientes com peso ≥ 30 kg, tratados com 8 mg / kg de tocilizumabe (4,0 por 100 pacientes/ano). A incidência de infecções que conduzem à interrupção de dose também foi numericamente maior em pacientes com peso menor do que 30 kg tratados com 10 mg / kg tocilizumabe (21,4%), em comparação com pacientes com um peso igual ou superior a 30 kg, tratados com 8 mg / kg tocilizumabe (7,6%). A taxa de infecção em pacientes com AIJP tratados com tocilizumabe SC foi comparável aos pacientes com AIJP tratados com tocilizumabe IV.

Reações de infusão

Em pacientes com AIJP, as reações relacionadas à infusão são definidas como todos os eventos durante ou dentro de 24 horas da infusão com tocilizumabe IV. Em toda a população exposta ao tocilizumabe, 11 pacientes (5,9%) apresentaram reações de infusão durante a infusão e 38 pacientes (20,2%) apresentaram um evento no prazo de 24 horas da infusão. Os eventos mais comuns que ocorreram durante a infusão foram cefaleia, náuseas e hipotensão e dentro de 24 horas da infusão foram tontura e hipotensão. Em geral, as reações adversas observadas durante ou dentro de 24 horas de infusão foram de natureza semelhante às observadas em pacientes com AR e AIJS.

Nenhuma reação de hipersensibilidade clinicamente significativa associada com tocilizumabe e nenhuma descontinuação do tratamento foram relatadas.

Reações no local de aplicação

Um total de 28,8% (15/52) dos pacientes com AIJP apresentaram reações no local de aplicação com tocilizumabe SC. Estas reações no local de aplicação ocorreram em 44% dos pacientes com ≥ 30 kg em comparação com 14,8% dos pacientes abaixo de 30 kg. As reações no local de aplicação mais comuns foram eritema, inchaço, hematoma, dor e prurido. Todas as reações no local de aplicação relatadas foram eventos não graves de grau 1 e nenhuma das reações no local de aplicação exigiu a retirada do paciente do tratamento ou a interrupção da dose.

Imunogenicidade

Nos dois estudos em pacientes com AIJP, um total de quatro pacientes (0,5% [1/188] no estudo IV WA19977 e 5,8% [3/52] no estudo SC WA28117 desenvolveu anticorpos neutralizantes anti-tocilizumabe positivos sem desenvolver uma reação de hipersensibilidade grave ou clinicamente significativa. Destes 4 pacientes, 2 posteriormente foram excluídos do estudo. Não foi observada correlação entre o desenvolvimento do anticorpo e a resposta clínica ou eventos adversos.

Alterações laboratoriais

Alterações hematológicas

- Neutrófilos

Durante o monitoramento laboratorial de rotina na população total exposta ao tocilizumabe, ocorreu diminuição do número de neutrófilos abaixo de $1 \times 10^9 / L$ em 3,7% dos pacientes tratados com tocilizumabe IV e 15,4% dos pacientes tratados com tocilizumabe SC.

- Plaquetas

Durante o monitoramento laboratorial de rotina em toda a população exposta ao tocilizumabe a diminuição na contagem de plaquetas para $\leq 50 \times 10^3 / \mu L$ ocorreu em 1% dos pacientes tratados com tocilizumabe IV

sem eventos de sangramento associados e em nenhum paciente tratado com tocilizumabe SC.

Elevações de enzimas hepáticas

Durante o monitoramento laboratorial de rotina em toda a população exposta ao tocilizumabe, ocorreu elevação de ALT ou AST de $\geq 3 \times$ LSN em 3,7% e menos de 1% dos pacientes tratados com tocilizumabe IV, em 9,6% e 3,8% dos pacientes tratados com tocilizumabe SC, respectivamente.

Elevações de parâmetros lipídicos

Durante o monitoramento laboratorial de rotina em toda a população exposta a tocilizumabe IV no estudo WA19977, 3,4% e 10,4% dos pacientes apresentaram elevação pós-basal do seu valor de LDL-colesterol para ≥ 130 mg/dL e valor de colesterol total para ≥ 200 mg/dL em qualquer momento durante o tratamento do estudo, respectivamente. No estudo WA28117 com tocilizumabe SC, 14,3% e 12,8% dos pacientes apresentaram elevação pós-basal do valor de LDL-colesterol para ≥ 130 mg/dL e valor de colesterol total para ≥ 200 mg/dL em qualquer momento durante o tratamento do estudo, respectivamente.

Artrite idiopática juvenil sistêmica

O perfil de segurança de tocilizumabe em AIJS foi estudado em 163 pacientes pediátricos. No estudo WA18221 (estudo de 12 semanas, de extensão e longa duração), 112 pacientes (2 a 17 anos de idade) foram tratados com tocilizumabe IV e, no estudo WA28118 (estudo de 52 semanas), 51 pacientes (1 a 17 anos de idade) foram tratados com tocilizumabe SC. Em geral, as reações adversas apresentadas nos pacientes com AIJS foram semelhantes às apresentadas nos pacientes com AR.

Infecções

Na 12ª semana do estudo controlado (WA18221), a taxa de todas as infecções no grupo tocilizumabe IV foi de 344,7 por 100 pacientes/ano e 287,0 por 100 pacientes/ano no grupo que utilizava placebo. No estudo de extensão aberto (parte II), a taxa global de infecções manteve-se semelhante a 306,6 por 100 pacientes/ano.

No mesmo período, a taxa de infecções graves no grupo que utilizava tocilizumabe IV foi de 11,5 por 100 pacientes/ano. No estudo de extensão aberto, a taxa global de infecções sérias permaneceu estável em 11,3 por 100 pacientes/ano. Infecções graves reportadas foram semelhantes às aquelas observadas em pacientes com AR com adição de varicela e otite média.

A taxa de infecção em pacientes com AIJS tratados com tocilizumabe SC foi comparável aos pacientes com AIJS tratados com tocilizumabe IV.

Reações de infusão

Reações relacionadas à infusão são definidas como todos os eventos durante ou dentro de 24 horas da infusão com tocilizumabe IV. Para pacientes com AIJS, no estudo clínico controlado (estudo WA18221) de 12 semanas, 4,0% dos pacientes do grupo que utilizava tocilizumabe apresentaram eventos no momento da infusão. Um evento (angioedema) foi considerado sério e com risco de morte, e o paciente teve o tratamento do estudo interrompido.

Na semana 12 do estudo controlado, 16% dos pacientes no grupo que utilizava tocilizumabe IV e 5,4% dos pacientes no grupo que utilizava placebo apresentaram um evento dentro de 24 horas da infusão. No grupo que utilizava tocilizumabe, os eventos incluíram, mas não limitados, rash, urticária, diarreia, desconforto epigástrico, artralgia e cefaleia. Um desses eventos (urticária) foi considerado sério.

Reações de hipersensibilidade clinicamente significativas associadas com tocilizumabe IV que requereram a descontinuação do tratamento foram relatadas em 1 dos 112 pacientes ($< 1\%$) tratados com tocilizumabe IV durante as partes controladas e abertas do estudo clínico.

Reação no local da injeção

No estudo WA28118, o total de 41,2% (21/51) dos pacientes com AIJS apresentaram reações no local de injeção com tocilizumabe SC. As reações no local de injeção mais comuns foram eritema, prurido, dor e inchaço no local de injeção. A maioria das reações no local de injeção reportadas foram eventos de grau 1 e todas as reações no local de injeção reportadas foram não-sérias e nenhuma das reações no local de injeção requereram a retirada do paciente do tratamento ou interrupção da dose.

Imunogenicidade

No estudo WA18221, todos os 112 pacientes foram testados para anticorpos antitocilizumabe na linha de base e na semana

12. Dois pacientes desenvolveram anticorpos antitocilizumabe positivos e foram descontinuados por causa de eventos adversos.

No estudo WA28118, 46 dos 51 pacientes (90,2%), testados para anticorpos anti-tocilizumabe na linha de base tiveram pelo menos o resultado de um teste pós-linha basal. Nenhum paciente desenvolveu resultados positivos a anticorpos anti- tocilizumabe após o período basal.

Alterações laboratoriais**Alterações hematológicas****- Neutrófilos**

Durante o monitoramento laboratorial de rotina na semana 12 do estudo controlado (estudo WA18221), ocorreu diminuição do número de neutrófilos abaixo de $1 \times 10^9/L$ em 7% dos pacientes no grupo que utilizava tocilizumabe IV e em nenhum no grupo que utilizava placebo.

No estudo de extensão aberto (estudo WA18221), ocorreu diminuição do número de neutrófilos abaixo de $1 \times 10^9 / L$ em 15% do grupo que utilizava tocilizumabe IV.

No estudo aberto de 52 semanas (estudo WA28118), a contagem de neutrófilos diminuiu para menos de $1 \times 10^9/L$ em 23,5% dos pacientes tratados com tocilizumabe SC.

- Plaquetas

Durante o monitoramento laboratorial de rotina no estudo controlado de 12 semanas (estudo WA18221), 3% dos pacientes no grupo que utilizava placebo e 1% no grupo que utilizava tocilizumabe IV tiveram diminuição na contagem de plaquetas para $\leq 100 \times 10^3 / \mu L$.

No estudo de extensão aberto (estudo WA18221), ocorreu diminuição do número de plaquetas para $\leq 100 \times 10^3 / \mu L$ em 3% dos pacientes no grupo que utilizava tocilizumabe IV, sem eventos de sangramento associados.

No estudo aberto de 52 semanas (estudo WA28118), diminuições na contagem de plaquetas abaixo de $100 \times 10^3/\mu L$ ocorreram em 2% dos pacientes tratados com tocilizumabe SC.

Elevações de enzimas hepáticas

Durante o monitoramento laboratorial de rotina na semana 12 do estudo controlado (estudo WA18221), ocorreu elevação de ALT ou AST de $\geq 3 \times LSN$ em 5% e 3% dos pacientes, respectivamente, no grupo que utilizava tocilizumabe IV e 0% no grupo que utilizava placebo.

No estudo de extensão aberto (estudo WA18221), ocorreu elevação de ALT ou AST de $\geq 3 \times LSN$ em 12% e 4% dos pacientes, respectivamente, no grupo que utilizava tocilizumabe IV.

No estudo aberto de 52 semanas (estudo WA28118), ocorreu elevação de ALT ou AST de $\geq 3 \times LSN$ em 9,8% e 4,0% dos pacientes tratados com tocilizumabe SC, respectivamente.

Elevações de parâmetros lipídicos

Durante o monitoramento laboratorial de rotina no estudo controlado de 12 semanas (WA18221), 13,4% e 33,3% dos pacientes apresentaram elevação nos valores de LDL $\geq 130mg/dL$ e nos valores do colesterol total $\geq 200 mg/dL$ pós-linha basal, respectivamente.

No estudo de extensão aberto (WA18221), 13,2% e 27,7% dos pacientes apresentaram elevação nos valores de LDL $\geq 130mg/dL$ e nos valores do colesterol total $\geq 200 mg/dL$ pós-linha basal, respectivamente.

No estudo aberto de 52 semanas (WA28118), 23,4% e 35,4% dos pacientes apresentaram elevação nos valores de LDL $\geq 130mg/dL$ e nos valores do colesterol total $\geq 200 mg/dL$ pós-linha basal, respectivamente.

COVID-19

A avaliação da segurança de tocilizumabe em COVID-19 foi baseada em 3 ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos, controlados com placebo (estudos ML42528, WA42380 e WA42511). Um total de 974 pacientes foram expostos ao tocilizumabe nestes estudos. Os dados de segurança do estudo RECOVERY (Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy - avaliação randomizada da terapia para COVID-19) não são fornecidos abaixo, pois a coleta de dados de eventos adversos foi limitada.

As seguintes reações adversas, listadas por classe de sistema de órgãos do MedDRA na Tabela 18, foram avaliadas a partir de eventos que ocorreram em pelo menos 3% dos pacientes tratados com tocilizumabe e mais comumente do que em pacientes com placebo na população agrupada de estudos clínicos com avaliação de segurança ML42528, WA42380 e WA42511.

A categoria de frequência correspondente para cada reação adversa é baseada na seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1 / 10$); comum ($\geq 1 / 100$ a $< 1 / 10$); incomum ($\geq 1 / 1.000$ a $< 1 / 100$); raro ($\geq 1 / 10.000$ a $< 1 / 1.000$); muito raro ($< 1 / 10.000$).

Tabela 18 – Resumo das RAMs¹ em pacientes com COVID-19 tratados com tocilizumabe²

Classe de sistema MedDRA	Termo das RAs	Incidência de TCZ N=974 n (%)	Frequência
Distúrbios hepatobiliares	Aumento das transaminases hepáticas	96 (9,9)	Comum
Distúrbios gastrintestinais	Constipação	88 (9,0)	Comum
	Diarreia	37 (3,8)	Comum
	Náusea	33 (3,4)	Comum
Infecções e infestações	Infecção no trato urinário	49 (5,0)	Comum
Distúrbios vasculares	Hipertensão	42 (4,3)	Comum
Distúrbios do metabolismo e nutrição	Hipocalemia	39 (4,0)	Comum
Distúrbios psiquiátricos	Ansiedade	38 (3,9)	Comum
	Insônia	36 (3,7)	Comum

¹Pacientes contabilizados uma vez para cada categoria, independentemente do número de reações. ²Inclui reações adjudicadas reportadas nos estudos ML42528, WA42380 e WA42511.

RAs: Reações adversas TCZ: tocilizumabe

Descrição de RAMs selecionadas a partir de ensaios clínicos

Infecções

Na população agrupada para avaliação de segurança dos estudos ML42528, WA42380 e WA42511, as taxas de eventos de infecção/infecção grave foram equilibradas entre os pacientes COVID-19 recebendo tocilizumabe (30,3% / 18,6%, n= 974) versus placebo (32,1% / 22,8%, n = 483).

O perfil de segurança observado no subgrupo de pacientes recebendo corticosteroides sistêmicos basais (597 e 315 pacientes nos braços de tocilizumabe e placebo, respectivamente) foi consistente com o perfil de segurança na população geral para avaliação de segurança apresentada na Tabela 18. Neste subgrupo, infecções e infecções graves ocorreram em 27,8% e 18,1% dos pacientes tratados com tocilizumabe e em 30,5% e 22,9% dos pacientes tratados com placebo, respectivamente.

Alterações laboratoriais

Administração intravenosa:

A incidência de alterações laboratoriais foi geralmente semelhante entre pacientes com COVID-19 que receberam uma ou duas doses de tocilizumabe em comparação com aqueles que receberam placebo nos

estudos ML42528, WA42380 e WA42511, com poucas exceções. Diminuições nas plaquetas e neutrófilos e elevações de ALT e AST foram mais frequentes entre os pacientes que receberam tocilizumabe versus placebo.

Pacientes com SLC

A segurança do tocilizumabe na SLC foi estudada em uma análise retrospectiva dos dados de estudos clínicos em que 51 pacientes foram tratados com 8 mg/kg de tocilizumabe (12 mg/kg para pacientes pesando menos de 30 kg), com ou sem corticosteroides em alta dose adicionais, para SLC grave ou de risco à vida induzida por células T do CAR. A mediana de 1 dose de tocilizumabe (faixa: 1 a 4 doses) foi administrada.

Experiência pós-comercialização

As seguintes reações adversas medicamentosas foram identificadas na experiência pós-comercialização com tocilizumabe (Tabela 17) com base em relatos de casos espontâneos, casos de literatura e casos de programas de estudo não intervencionais. As reações adversas medicamentosas estão listadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos do MedDRA e a estimativa da categoria de frequência correspondente para cada reação adversa ao medicamento baseia-se na seguinte convenção: muito frequente ($\geq 1 / 10$); comum ($\geq 1 / 100$ a $< 1 / 10$); incomum ($\geq 1 / 1.000$ a $< 1 / 100$); raro ($\geq 1 / 10.000$ a $< 1 / 1.000$); muito raro ($< 1 / 10.000$).

Tabela 19 – Reações adversas da experiência pós-comercialização

Reação Adversa (MedDRA)	Incidência ⁴	Categoria de frequência
Distúrbios do sistema imune		
Anafilaxia (fatal) ^{1, 2}	Não observada em estudos clínicos	<u>Rara</u>
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo		
Síndrome de Stevens-Johnson ³	Não observada em estudos clínicos	<u>Rara</u>
Distúrbios do sangue e do sistema linfático		
Hipofibrinogenemia	1,3 por 100 pacientes-anos	<u>Comum</u>
Distúrbios hepatobiliares		
Lesão hepática induzida por medicamento	0,027 por 100 pacientes-anos	<u>Rara</u>
Hepatite	0,035 por 100 pacientes-anos	<u>Rara</u>
Insuficiência hepática	0,004 por 100 pacientes-anos	<u>Muito rara</u>
Icterícia ³	Não observada em estudos clínicos	<u>Rara</u>

¹ Vide item “Contraindicações”

² Vide item “Advertências e Precauções”

³ Essa reação adversa foi identificada por meio de vigilância pós-comercialização, mas não foi observada em estudos clínicos. A categoria de frequência foi estimada como o limite superior do intervalo de confiança de 95%, calculado com base no número total de pacientes expostos à TCZ em ensaios clínicos.

⁴ Taxa de incidência calculada com base em todos os dados de exposição obtidos a partir de estudos clínicos concluídos relevantes para todas as indicações.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Os dados disponíveis sobre superdose de tocilizumabe são limitados. Um caso de superdose acidental foi relatado com tocilizumabe em um paciente com mieloma múltiplo que recebeu uma dose única de 40 mg/kg IV. Não foram observadas reações adversas ao medicamento. Não foram observadas reações adversas graves ao medicamento em voluntários saudáveis que receberam dose única de até 28 mg/kg IV, embora

tenha sido observado neutropenia, sendo essa limitante da dose.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0041.0236

Produzido por:

Fresenius Kabi Áustria GmbH
Graz – Áustria

Importado e Registrado por:

Fresenius Kabi Brasil Ltda.
Av. Marginal Projetada, 1652
Barueri - SP
CNPJ: 49.324.221/0001-04

SAC: 0800 707 3855

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

VENDA SOB PRESCRIÇÃO



Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
---	---	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	---	---	---	---	Todos	VP/VPS	20 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 4 ML 20 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 10 ML 20 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 20 ML 162 MG SOL INJ SC CT 4 SER PREENC VD TRANS X 0,9 ML 162 MG SOL INJ SC CT 4 CAN APLIC X 0,9 ML
21/11/2025	1519865/25-2	PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	03/09/2024	1210736/24-1	12342 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro - Via de Desenvolvimento por Comparabilidade - ANTICORPOS MONOCLONAIIS	16/06/2025	Todos	VP/VPS	20 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 4 ML 20 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 10 ML 20 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 20 ML 162 MG SOL INJ SC CT 4 SER PREENC VD TRANS X 0,9 ML 162 MG SOL INJ SC CT 4 CAN APLIC X 0,9 ML