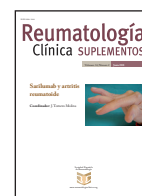




Sociedad Española  
de Reumatología

# Reumatología Clínica SUPLEMENTOS

www.reumatologiaclinica.org



## Eficacia de sarilumab en la artritis reumatoide

Blanca Hernández Cruz

Área de Reumatología, Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

### RESUMEN

#### Palabras clave:

Sarilumab  
Artritis reumatoide  
Eficacia  
PRO

En los últimos años ha ocurrido una revolución en el abordaje de la artritis reumatoide, cuya consecuencia es la remisión. La inhibición de la interleucina (IL) 6 forma parte de estos cambios. La IL-6 es una citocina clave en la patogenia de la artritis reumatoide. Se puede bloquear mediante anticuerpos monoclonales frente al receptor o a la citocina. Los fármacos que bloquean el receptor son el tocilizumab, con amplia experiencia en práctica clínica, y el sarilumab. El sarilumab se distingue del tocilizumab, entre otros aspectos, porque se emplea únicamente de modo subcutáneo y cada 2 semanas, pues tiene una vida media y una afinidad por su receptor mayores. Sarilumab ha demostrado tasas de eficacia elevadas en pacientes con artritis reumatoide y fallo a metotrexato y a otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad convencionales, fallo a antifactor de necrosis tumoral y en intolerantes a metotrexato. En pacientes con fallo a metotrexato, la remisión (CDAI  $\leq$  2,8) en la semana 52 fue del 14% en el grupo de sarilumab, frente al 5% en el de placebo. Además, mejora la mayoría de los desenlaces relevantes para el paciente: la función física, la calidad de vida y la productividad laboral. La seguridad del fármaco es similar a la del otro inhibidor de la IL-6, el tocilizumab. La dosis eficaz es de 200 mg subcutáneos cada 2 semanas, y puede reducirse a 150 mg/cada 2 semanas por seguridad. Puede emplearse en monoterapia o combinado con fármacos anti-reumáticos modificadores de la enfermedad convencionales sin diferencias en eficacia, y su administración es fácil gracias a un dispositivo autoinyector, así como también dispone de jeringa precargada y es estable fuera de la nevera hasta 14 días a un máximo de 25 °C. La inhibición de la IL-6 como diana terapéutica en el tratamiento de la artritis reumatoide es ya una realidad.

© 2018 Sociedad Española de Reumatología. Todos los derechos reservados.

#### Keywords:

Sarilumab  
Rheumatoid Arthritis  
Efficacy  
PROs

### Efficacy of sarilumab in rheumatoid arthritis

#### ABSTRACT

In the last few years there has been a revolution in the treatment of rheumatoid arthritis, leading to sustained remission. One of these advances is IL-6 blockade. IL-6 is key cytokine in the pathogenic process of rheumatoid arthritis. This cytokine can be blocked with monoclonal antibodies targeting its receptor or against IL-6 itself. The antibodies blocking the IL-6 receptor are tocilizumab, a drug with more than seven years of clinical experience in Spain, and sarilumab, which has recently been approved by the EMA. Sarilumab is distinguished from tocilizumab, among other factors, because it is only used subcutaneously, every 14 days, given that it has a longer half-life and greater receptor affinity. Sarilumab showed greater efficacy in the subgroups of patients with rheumatoid arthritis and failure to methotrexate, other synthetic DMARDs and anti-TNF agents, as well in patients intolerant to MTX. In patients with inadequate response to MTX, the rate of CDAI  $\leq$  2.8 (remission) at 52 weeks was 14% for sarilumab and 5% for placebo. Sarilumab also improved most of the patient-reported outcomes, physical function, health-related quality of life, and work disability. Its safety is similar that of the other IL-6 inhibitor, tocilizumab. The effective dose is 200 mg every two weeks subcutaneously, and it can be reduced to 150 mg every two weeks if there are laboratory abnormalities. It can be used with or without methotrexate or other conventional DMARDs with similar efficacy and its administration is easy due to the autoinjector device; furthermore, a prefilled syringe is also available. The drug is stable for 14 days out of the fridge (25°C max.). IL-6 inhibition as a therapeutic target in the treatment of rheumatoid arthritis is already a reality.

© 2018 Sociedad Española de Reumatología. All rights reserved.

Correo electrónico: blancahcruz@gmail.com

## Introducción

En los últimos años hemos asistido a una verdadera revolución en el tratamiento de la artritis reumatoide (AR)<sup>1</sup>. Esta revolución se inició en 1998, con la introducción de más y mejores fármacos, y continuó a partir de 2010 con la implementación de la estrategia *treat to target* (T2T), que mostró la manera de emplearlos mejor<sup>2-4</sup>. La comercialización de los biológicos trajo de la mano la introducción de la “escalada rápida” de metotrexato (MTX) y el empleo racional de los corticoides, y coincidió con la comercialización de la leflunomida (LFN). Se dispone de 9 biológicos: los anti-TNF (factor de necrosis tumoral), con 4 anticuerpos monoclonales (adalimumab [ADA], certolizumab [CTZ], infliximab [INF], golimumab [GOL]) y una proteína de fusión que bloquea el receptor de TNF (etanercept [ETN]). Otras dianas son una molécula que inhibe la coestimulación del linfocito T (abatacept [ABT]), un fármaco que bloquea al linfocito B (rituximab [RTX]), uno que bloquea la interleucina (IL) 1 (anakinra [ANA]) y fármacos que actúan mediante el bloqueo de IL-6. Recientemente, se han incorporado los fármacos sintéticos noveles dirigidos a inhibir la señalización de la vía JAK (baricitinib [BAR] y tofacitinib [TOF]) y, por si esto no fuera bastante, ya se dispone de biosimilares de los biológicos<sup>1-4</sup>.

La estrategia T2T se basa en 10 recomendaciones dirigidas a la implementación de principios de tratamiento. Consiste en el diagnóstico precoz, inicio de tratamiento rápido y eficaz, medición de desenlaces con variables objetivas y reproducibles y, en el corto plazo, teniendo la remisión como meta principal del tratamiento, así como el seguimiento de protocolos de tratamiento específicos con base en la obtención de objetivos terapéuticos en el corto plazo, la incorporación del paciente en la toma de decisiones<sup>1-5</sup>. Con estos avances se ha modificado el curso clínico de la enfermedad: se han reducido la mortalidad y la actividad<sup>2,5,6</sup>. Se alcanzan tasas de remisión puntual del 20-30% en cohortes de inicio<sup>2,5-8</sup>. Las medidas de desenlace importantes para el paciente, sobre todo el cansancio y calidad de vida<sup>9</sup> y la incapacidad laboral, empiezan a mejorar<sup>10</sup> y se reconoce que la estrategia T2T es coste-efectiva<sup>11</sup>. No obstante, el tratamiento continúa siendo complejo y hay necesidades no cubiertas, como una frecuencia baja (5-10%) de remisión puntual en pacientes con enfermedad establecida, los frecuentes fallos por ineficacia y toxicidad que obligan a cambiar el tratamiento en la mitad de los enfermos en el primer año<sup>2,5,7-13</sup>, una gran heterogeneidad en las manifestaciones clínicas con diferentes subpoblaciones de pacientes de distintos pronósticos: AR precoz (menos de 1 año a partir del inicio de los síntomas) frente a AR establecida; enfermos sin exposición previa a MTX, con fallo a MTX y a otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) convencionales (FAMEc), con fallo a anti-TNF y con fallo a otros biológicos (FAMEb) (y cada uno de estos grupos de peor pronóstico)<sup>1-13</sup>, y la dificultad para incorporar la perspectiva del paciente en la toma de decisiones<sup>14</sup>. Todo ello hace que el tratamiento de la enfermedad tenga que ser individualizado, ya que se carece de variables clínicas o biomarcadores de respuesta que aseguren, a priori, el éxito terapéutico<sup>1,2,5,13</sup>.

En la década de los noventa aparecen los primeros informes sobre la implicación de la IL-6 y su posible inhibición como estrategia terapéutica en enfermedades oncológicas, hematológicas y reumáticas<sup>15,16</sup>. Actualmente, la inhibición de la IL-6 es una estrategia terapéutica eficaz en reumatología para el tratamiento de enfermos con AR del adulto, artritis idiopática juvenil (AIJ) en sus formas sistémica y poliarticular, y en la enfermedad de Castelman<sup>17,18</sup>. Desde 2013 existe un documento de consenso para adecuar el bloqueo de la IL-6 avalado por la European League Against Rheumatism (EULAR)<sup>19</sup>. Además, se ha reconocido la eficacia del bloqueo de la IL-6 en la arteritis de células gigantes y otras vasculitis<sup>20</sup>, en formas de uveítis no infecciosas graves y refractarias<sup>21</sup>, se emplea de modo compasivo en otras enfermedades como el lupus eritematoso sistémico o la amiloidosis AA<sup>22</sup> y se investiga en esclerodermia<sup>23</sup>. Por tanto, hablar de eficacia del bloqueo de IL-6 implica hacer referencia a una nueva estrategia

terapéutica de gran desarrollo y en la que se reconocen efectos de clase específicos, en analogía con lo que sucede al inhibir al TNF<sup>15-23</sup>.

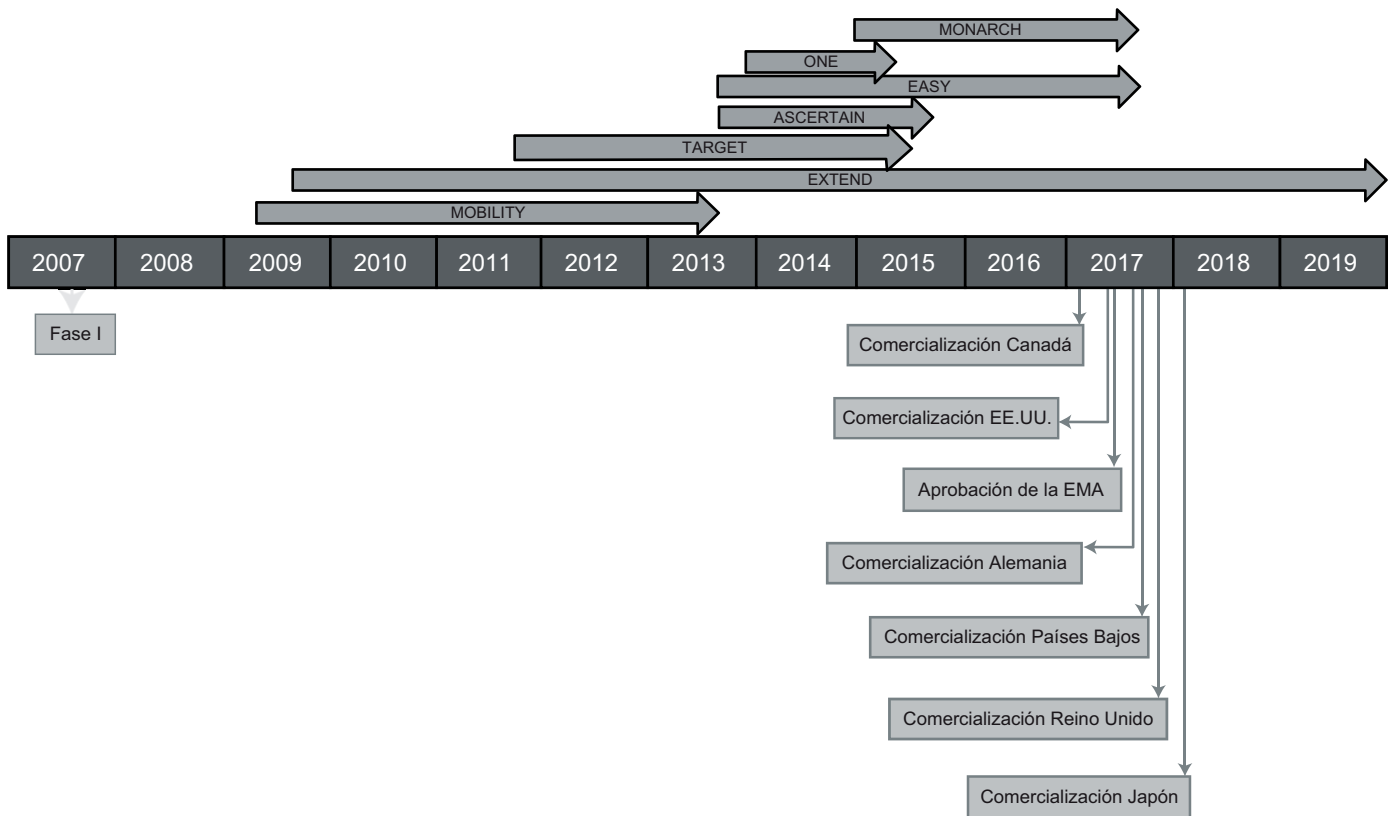
Existen 2 mecanismos de inhibición de la IL-6: mediante el bloqueo de su receptor (IL-6R), ya sea el receptor soluble (IL-6Rs) o el unido a membrana (IL-6Rm) (y es necesario el bloqueo de ambos para conseguir eficacia) y mediante el bloqueo a la molécula de IL-6 por se<sup>15-19,24,25</sup>. Los fármacos que bloquean el IL-6R son 2 anticuerpos monoclonales: el tocilizumab (TCZ), con gran recorrido clínico y fármaco de referencia para el desarrollo del bloqueo de IL-6<sup>26</sup>, y el sarilumab –SAR–, recientemente comercializado en Canadá y ya aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) y la European Medicines Agency (EMA)<sup>27</sup>. El tercer fármaco que bloquea al IL-6R es el vobarilizumab, actualmente en desarrollo. Es un *nanobody* biespecífico formado por 2 cadenas pesadas de inmunoglobulinas unidas por un puente disulfuro que reconoce al IL-6R y a la albúmina humana, en fase II de desarrollo<sup>20,25</sup>. Por otro lado, y también en desarrollo clínico, existen 4 anticuerpos monoclonales diseñados para bloquear a la IL-6 por se: el sirukumab (SIR), del que recientemente se suspendió el desarrollo clínico en AR, el clazakizumab (CLA), el olokizumab (OLK) y la molécula MED15117<sup>15-19,24,25</sup>.

El TCZ es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado, que se desarrolló en la década de los noventa. En España se comercializó en 2010 y tras 8 años de experiencia clínica es uno de los FAMEb más usados. Puede emplearse por vía intravenosa a dosis de 4-8 mg/kg cada 4 semanas y subcutánea (s.c.) 162 mg/semana. Se considera el comparador de referencia en el desarrollo de todos los fármacos que inhiben IL-6, y hay una excelente revisión sistemática del fármaco, en la que se muestra su eficacia y su conocido perfil de seguridad<sup>18</sup>.

El SAR es, al igual que el TCZ, un anticuerpo monoclonal frente al receptor alfa de IL-6. A diferencia de TCZ es totalmente humano, tiene 20 veces mayor afinidad por su diana y su vida media es mayor (semivida efectiva en estado estacionario de 21 días), lo que permite una administración cada 2 semanas (c2s) y es estable fuera de la nevera hasta 14 días (máx, 25 °C). Se inició su desarrollo clínico en 2007, y es de uso s.c., en 2 dosificaciones que se presentan en formato de jeringa precargada y autoinyector, que contienen 200 y 150 mg/dosis c2s, y la dosis recomendada por la ficha técnica es la de 200 mg c2s, y para el tratamiento de anomalías de laboratorio, de 150 mg c2s<sup>25</sup>. Los aspectos distintivos de farmacocinética y el desarrollo en fases I y II se comentan en otros capítulos de la monografía. A continuación se describe la eficacia del SAR en AR en los estudios fase III: 4 estudios principales publicados en extenso, 2 en fase de publicación y uno en desarrollo (fig. 1). Además, actualmente se encuentra en fase de desarrollo en otras indicaciones, como AIJ, y se está explorando para nuevas indicaciones. Su desarrollo en la espondilitis anquilosante se interrumpió debido a falta de eficacia<sup>28</sup>.

## Ensayos clínicos fase III de sarilumab

Las fechas clave y los estudios principales del desarrollo clínico del SAR en AR se resumen en la figura 1. Como se aprecia, han pasado 7 años desde el inicio de los estudios fase I hasta su aprobación en Canadá, en febrero de 2017. Tras el dictamen favorable de la FDA, la EMA y la agencia regulatoria japonesa, ya está disponible en Estados Unidos (mayo 2017), Alemania (agosto 2017), Países Bajos (septiembre 2017), Japón (febrero 2018), y El National Institute for Health and Care Excellence lo ha aprobado en Reino Unido (septiembre 2017); en España, se espera su comercialización en 2018<sup>29</sup>. La indicación clínica es en pacientes con AR con actividad de moderada a grave y fallo a uno o más FAME, ya sea FAMEb o FAMEc. Como efecto de clase de la inhibición de IL-6, y a diferencia de otros biológicos, se puede emplear como monoterapia o en combinación con MTX y otros FAMEc, sin que su eficacia decrezca. Por lo cual, es un medicamento útil en ≈30% de enfermos intolerantes a FAMEc. Las recomendaciones de tratamiento de la EULAR y del American College of Rheumatology (ACR) de 2017 posicionan al SAR como segunda línea de tratamiento en AR tras fallo a FAME<sup>30,31</sup>.



**Figura 1.** Estudios principales de sarilumab y fechas relevantes en el desarrollo clínico y comercialización. EMA: European Medicines Agency; FAMEc: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad convencionales; FDA: Food and Drug Administration; MTX: metotrexato; SAR: sarilumab.

Su empleo en combinación con otros FAMEc no se ha estudiado y se desaconseja, debido a un posible incremento en su toxicidad, particularmente infecciones. Tampoco se ha investigado su combinación con los nuevos FAME sintéticos dirigidos (tofacitinib y baricitinib).

En la tabla 1 se resumen los datos de los 7 estudios fase III de registro en Europa para la valoración de la eficacia y la seguridad. Incluyen enfermos con AR con actividad moderada o grave más diversos escenarios de mal pronóstico: fallo a MTX y otros FAMEc, fallo por ineficacia o intolerancia a anti-TNF e intolerancia a MTX, y la extensión de los estudios de fases II y III (EXTEND), a fin de valorar la eficacia y la seguridad en el largo plazo en situaciones muy parecidas a las de la práctica clínica habitual. En ellos, el SAR se empleó en monoterapia o combinado con otros FAMEc o MTX; las dosis para valorar la eficacia fueron de 200 y 150 mg s.c. c2s, a excepción del estudio MONARCH, en el que la dosis que se estudió fue solo la de 200 mg, ya que fue la más eficaz en los estudios principales MOBILITY y TARGET. En el estudio de extensión, el EXTEND, los pacientes se trataron con la dosis de 200 mg, y la dosis de 150 mg se empleó cuando aparecieron acontecimientos adversos de clase relacionados con el bloqueo de IL-6, sobre todo anomalías de laboratorio (elevación de enzimas hepáticas y citopenias)<sup>16-17,24,25,29</sup>. Los estudios fueron aleatorizados frente a placebo de SAR, ADA o TCZ y con seguimiento de 28 a 62 semanas (tabla 1). Los objetivos principales incluyeron variables de eficacia clínica: dominios de actividad, función física, progresión radiográfica, medidas de desenlace reportadas por el paciente (PRO, del inglés *patient outcomes report*), calidad de vida y desempeño laboral, inmunogenicidad y seguridad. Además, el estudio EASY se diseñó para valorar la satisfacción del paciente con el autoinyector, que también se comparó con la jeringa precargada. Todo este desarrollo clínico se realiza de acuerdo con las exigentes necesidades de las agencias regulatorias (FDA, EMA, NICE) y de acuerdo a normas éticas vigentes, con el fin de aprobar el noveno biológico, segundo que tiene como diana terapéutica el bloqueo de la IL-6. En la fecha presente, en el desarrollo clínico hay más

3.000 pacientes tratados con SAR<sup>24,25,29</sup>. A continuación se describen en detalle los resultados más relevantes de los estudios.

#### Estudio MOBILITY (figs. 2 a 5)

El estudio MOBILITY fase III o MOBILITY B<sup>32</sup> se publicó en extenso en marzo de 2015. Es un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo y de 62 semanas de duración, 54 de ellas con tratamiento. Incluyó a pacientes con diagnóstico de AR del adulto según criterios del ACR de 1987 de  $\geq 3$  meses de evolución, de 18 a 75 años, con actividad de moderada a grave pese a tratamiento con dosis estables de MTX (10-25 mg) semanales. Se definió actividad si tenían  $\geq 6$  de 66 articulaciones tumefactas,  $\geq 8$  de 68 articulaciones dolorosas, proteína C reactiva (PCR)  $\geq 0,6$  mg/dl. Dado que el ensayo incluyó progresión radiográfica, los pacientes debían tener al menos una erosión en la radiografía basal o anticuerpos frente a péptidos/proteínas citrulinadas (ACPA)+ o factor reumatoide (FR)+. Se excluyeron pacientes con comorbilidades concomitantes clínicamente relevantes, manifestaciones extraarticulares de relevancia, clase funcional IV, presencia de otras enfermedades reumáticas inflamatorias, infecciones o historia previa de fallo por ineficacia a FAMEc. Se seleccionaron 172 enfermos provenientes del estudio MOBILITY fase II, quienes formaron la cohorte 1, que en el estudio de búsqueda de dosis se aleatorizaron a recibir placebo, SAR 200 mg o SAR 150 mg. La cohorte 2 fue formada por 1.197 enfermos de novo. En total se aleatorizaron 1.369 pacientes de 199 centros en 36 países en 3 brazos de tratamiento: 150 o 200 mg de SAR c2s o placebo. El diseño y análisis estadístico tuvieron como objetivo principal evaluar la tasa de respuesta ACR20 y los cambios en la función física medida por el Health Assessment Questionnaire (HAQ) a las semanas 24 y 16, respectivamente, y conocer cambios en el índice de Sharp modificado por Desire van der Heijde (SVDH) de progresión radiográfica a la semana 52. Los objetivos secundarios fueron la tasa de respuesta clínica mayor (porcentaje de

**Tabla 1**  
Características del diseño de los estudios fase III con sarilumab (SAR)

Estudio	MOBILITY <sup>22</sup>	TARGET <sup>35</sup>	MONARCH <sup>37</sup>	ASCERTAIN <sup>43</sup>	ONE <sup>27</sup>	EXTEND <sup>40/41</sup>	EASY <sup>27,48</sup>
Fase	II/III	III	III	III	III	III	III
Diseño	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego	Multicéntrico, aleatorizado, doble paralelo	Multicéntrico, aleatorizado, doble simulación, paralelo	Multicéntrico, aleatorizado, doble simulación, paralelo	Multicéntrico, aleatorizado, abierto, paralelo	Multicéntrico, abierto, extensión	Abierto
Población	AR activa moderada-grave	Respuesta inadecuada o intolerantes anti-TNF	Intolerantes o respuesta inadecuada a MTX	Respuesta inadecuada o intolerantes a anti-TNF	Respuesta inadecuada o intolerantes a FAMEc	Pacientes incluidos en ACT11575, MOBILITY, TARGET, ASCERTAIN y ONE	Respuesta inadecuada a FAMEc
Terapia concomitante	En combinación con MTX	En combinación con FAMEc	Monoterapia	En combinación con FAMEc	Monoterapia	En combinación y monoterapia	En combinación con FAMEc
Número de pacientes	1197	546	369	202	132	1.998	217
Dosificación	SAR: 150 mg/c2s + MTX (n = 400) SAR: 200 mg/c2s + MTX (n = 399) Placebo c2s + MTX (n = 398)	SAR: 150 mg/c2s + FAMEc (n = 181) SAR: 200 mg/c2s + FAMEc (n = 184) Placebo c2s + FAMEc (n = 181)	SAR: 200 mg/c2s (n = 184) ADA: 40 mg/c2s (n = 185) TCZ i.v./4 sem + FAMEc (n = 102)	SAR: 150 mg/c2s + FAMEc (n = 65) SAR: 200 mg/c2s + FAMEc (n = 67)	SAR: 150 mg/c2s (n = 65) SAR: 200 mg/c2s (n = 67)	Previo a selección de dosis para estudios fase II, SAR: 150 mg/sem Tras selección dosis, SAR: 200 mg/c2s	SAR: Autoinyector 150 mg/c2s (n = 56) Jeringa precargada 150 mg/c2s (n = 53) Autoinyector 200 mg/c2s (n = 52) Jeringa precargada 200 mg/c2s (n = 56) 1:1:1:1 Estudio abierto: 12 semanas Extensión: 12 meses
Aleatorización	1:1:1	1:1:1	1:1	1:1:1	1:1	N/A	1:1:1:1
Duración del estudio	62 semanas Tamizaje: 4 Tratamiento: 52 Seguimiento: 6 2011 a 2013	34 semanas Tamizaje: 4 Tratamiento: 24 Seguimiento: 6 2012 a 2015	48 semanas Tratamiento: 24 Ensayo abierto: 24 2015 a 2016	34 semanas Tamizaje: 4 Tratamiento: 24 Seguimiento: 6 2013 a 2014	34 semanas Tamizaje: 4 Tratamiento: 24 Seguimiento: 6 2014 a 2015	En curso 260 semanas (-5 años) desde inclusión de cada paciente 2012 a la fecha	2014 a 2106
Período inclusión pacientes	2015	2016	2016	Presentado en congreso 2015 y publicación en curso	Publicación en curso	Resultados intermedios en diversos congresos, publicación en curso. Sigue en desarrollo	2017
Publicación	Placebo	Placebo	ADA	TCZ	-	-	Autoinyector frente a jeringa precargada
Objetivos principales	Eficacia y seguridad, perfil farmacocinético	Eficacia y seguridad	Eficacia y seguridad	Seguridad y tolerancia	Inmunogenicidad y seguridad	Seguridad a largo plazo	Evaluación del dispositivo autoinyector
Variable principal	Tasa de respuesta ACR20 (semana 24) HAQ-DI (semana 16)	Tasa de respuesta ACR20 (semana 24) HAQ-DI (semana 12)	Variación DAS28-VSG desde medición basal a la semana 24	Perfil de seguridad	Incidencia de los anticuerpos anti-SAR desde la línea basal hasta la semana 24 Puntuación SHS (semana 52)	Incidencia de acontecimientos adversos	Autoinyector frente a jeringa precargada 12 semanas

ACR: respuesta del American College of Rheumatology; ADA: adalimumab; c2s: cada 2 semanas; DAS: Disease Activity Score; FAMEc: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales; HAQ: Health Assessment Questionnaire; MTX: metotrexato; NA: no aplica; SAR: sarilumab; SHS: puntaje de Sharp modificado por van der Heijde; TCZ: tocilizumab; TNF: factor de necrosis tumoral; VSG: velocidad de sedimentación globular.

pacientes con respuesta ACR70 mantenida durante  $\geq 6$  meses), el DAS28-PCR y el CDAI (Clinical Disease Activity Index). Las evaluaciones de seguridad se contemplaron como objetivos secundarios. El análisis estadístico consideró la inclusión de 372 pacientes por grupo, para alcanzar un poder estadístico del 90% en las medidas de progresión radiográfica y del 99% para ACR20. El análisis empleó un abordaje de intención de tratamiento (ITT). Durante el estudio, no se permitían modificaciones en las dosis de MTX ni de corticoides, salvo por razones de seguridad. Se permitió emplear tratamiento de rescate, en caso de ineficacia y de modo protocolizado a partir de la semana 16. Los datos de diseño del MOBILITY fase III se resumen en la tabla 1. Los resultados fueron: la edad media de los pacientes de  $50,7 \pm 11,5$  años; el 83%, mujeres; el 86%, caucásicas, el 42%, de Europa del este y países asiáticos y orientales y el 38%, latinoamericanas; el 85% FR+, y el 86% ACPA+. Recibían una dosis media de  $15,2 \pm 4,3$  mg/semana de MTX y el 20% había recibido un biológico previamente, que se suspendió por motivos diferentes a ineficacia; el 64% recibía tratamiento con dosis bajas de corticoides. La media del DAS28-PCR era de 5,9 y la del HAQ, de 1,6, y la duración de la enfermedad, de 9,0 años. Se trataba de enfermos con AR establecida, FR+ y ACPA+, y actividad elevada de la enfermedad. Trescientos noventa y ocho pacientes recibieron placebo; 400 recibieron SAR 150 mg/c2s y 399, SAR 200 mg/c2s; el 97% completó las 52 semanas de tratamiento. En 18 de ellos se administró tratamiento de rescate. No hubo diferencias clínicas ni estadísticas en las características basales entre los 3 grupos de tratamiento. Los 2 brazos de SAR mostraron tasas de eficacia mayores que placebo, con diferencias significativas en todas las medidas de desenlace a las semanas 24 y 52 (tabla 2, fig. 2). Si se emplean los datos de la semana

52, se puede calcular el número de pacientes que es necesario tratar (NNT) con SAR 200 mg/c2s frente a placebo, con el fin de obtener respuesta. Así, el NNT para respuesta ACR20 fue de 4 pacientes; para ACR50, 4 pacientes; ACR70, 6 pacientes; respuesta clínica mayor, 8 pacientes; remisión según DAS28-PCR, 4 pacientes; diferencia mínima clínicamente relevante en el HAQ, 5 pacientes; ausencia de progresión radiográfica (SVDH  $\leq 0$ ), 6 pacientes. Dado que al bloquear IL-6 se actúa disminuyendo la PCR, la mejor medida de evaluación de actividad en este contexto es el CDAI, pues excluye PCR y es la que se recomienda para los fármacos que bloquean IL-6. El porcentaje de enfermos que alcanzaron un CDAI  $\leq 2,8$  a la semana 52 fue del 18% para el grupo de SAR 200 mg/c2s, del 15% para el de 150 mg/c2s y del 5% para el placebo (fig. 3). De este modo se necesita tratar a 8 pacientes con SAR 200 mg/c2s frente a placebo para obtener una remisión según CDAI, que es la medida más estricta de remisión. El porcentaje de pacientes con un cambio clínico relevante en el HAQ ( $\geq 0,03$ ) a la semana 52 fue del 48, 47 y 26%, respectivamente. El cambio medio en el SVDH a la semana 52 fue de  $0,9 \pm 4,66$ ,  $0,25 \pm 4,6$  y  $2,78 \pm 7,73$ , respectivamente (fig. 4). El porcentaje de pacientes sin progresión radiográfica (cambio medio del puntaje SVDH  $\leq 0$ ) fue del 56, 48 y 39%, respectivamente. Los autores concluyen que el SAR mostró una clara superioridad frente al placebo en todas las variables de eficacia analizadas, en favor de la dosis de 200 mg/c2s.

*Desenlaces relevantes para el paciente, subanálisis del estudio MOBILITY.* El estudio de Strand et al<sup>33</sup>, subanálisis del estudio MOBILITY III, conforma un análisis cuidadoso y detallado sobre los PRO. Estas variables se recabaron mediante una tableta personalizada con clave de

**Tabla 2**  
Resultados de las medidas principales de desenlace de los estudios fase III de sarilumab (SAR)

	MOBILITY AR del adulto, activa. Respuesta inadecuada a MTX		TARGET Respuesta inadecuada o intolerancia a anti-TNF		MONARCH Intolerancia a MTX FAMEB en monoterapia	
	Placebo + MTX (n = 398)	SAR 200 mg/c2s + MTX (n = 399)	Placebo + FAMEc (n = 181)	SAR 200 mg/c2s + FAMEc (n = 184)	ADA 40 mg/c2s (n = 185)	SAR 200 mg/c2s (n = 184)
Semana 24	%	%	%	%	%	%
ACR20 <sup>a</sup>	33,4	66,4 <sup>b</sup>	33,7	60,9 <sup>b</sup>	58,4	71,7 <sup>c</sup>
ACR50	16,6	45,6 <sup>b</sup>	18,2	40,8 <sup>b</sup>	29,7	45,7 <sup>c</sup>
ACR70	7,3	24,8 <sup>b</sup>	7,2	16,3 <sup>d</sup>	11,9	23,4 <sup>e</sup>
DAS28-PCR remisión (< 2,6)	10,1	34,1 <sup>b</sup>	7,2	28,2 <sup>†</sup>	13,5	34,2 <sup>f</sup>
HAQ <sup>g</sup> (cambio medio respecto a la basal $\pm$ DE)	$-0,29 \pm 0,03$	$-0,55 \pm 0,03^b$	$-0,3 \pm 0,05$	$-0,6 \pm 0,05^c$	$-0,43 \pm 0,05^c$	$-0,61 \pm 0,05^c$
Semana 52	%	%	%	%	%	%
ACR20	31,7	58,6 <sup>b</sup>	NA	NA	NA	NA
ACR50	18,1	42,9 <sup>b</sup>	NA	NA	NA	NA
ACR70	9,0	26,8 <sup>b</sup>	NA	NA	NA	NA
DAS28-PCR remisión (< 2,6)	8,5	34,1	NA	NA	NA	NA
Respuesta mayor <sup>h</sup>	3,0	14,8 <sup>b</sup>	NA	NA	NA	NA

c2s: cada 2 semanas; DE: desviación estándar; FAMEc: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales; MTX: metotrexato; NA: no aplica (dado que TARGET y MONARCH fueron estudios de 24 semanas); PCR: proteína C reactiva.

FAMEc en TARGET incluido MTX, sulfasalazina, leflunomida e hidroxiquina.

<sup>a</sup>Variable principal junto con el cambio en el HAQ-DI a las 16 semanas y en el índice SVDH a las 52 semanas en el estudio MOBILITY, y junto con el cambio en el HAQ-DI a las 12 semanas en el estudio TARGET.

<sup>b</sup>Valor de  $p < 0,0001$  frente a placebo.

<sup>c</sup>Valor de  $p < 0,01$  frente a adalimumab.

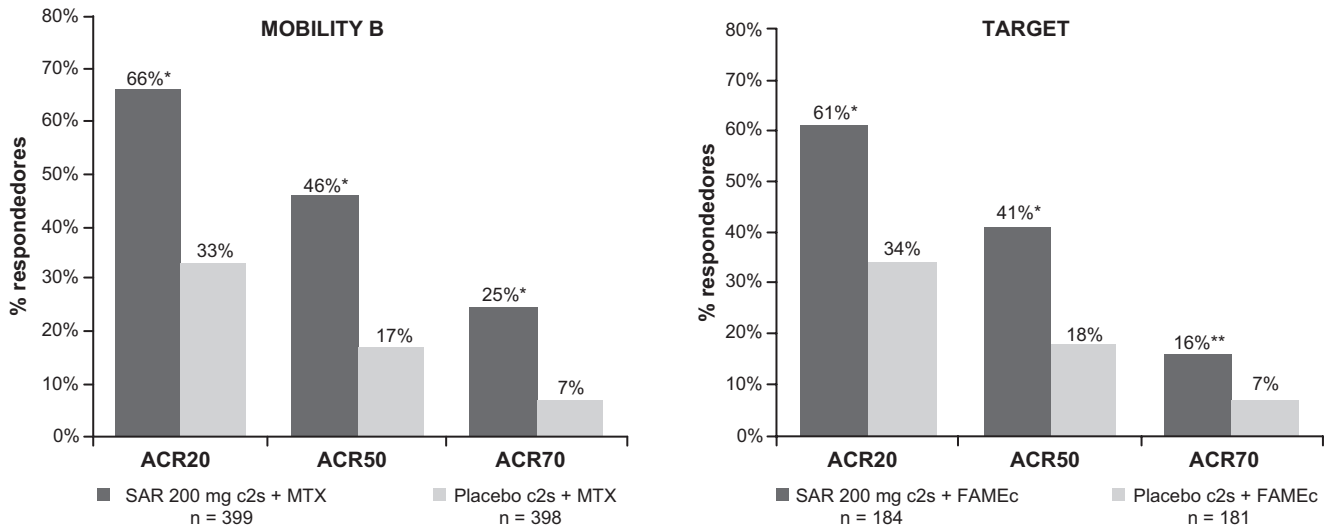
<sup>d</sup>Valor de  $p < 0,01$  frente a placebo.

<sup>e</sup>Valor de  $p < 0,001$  frente a placebo.

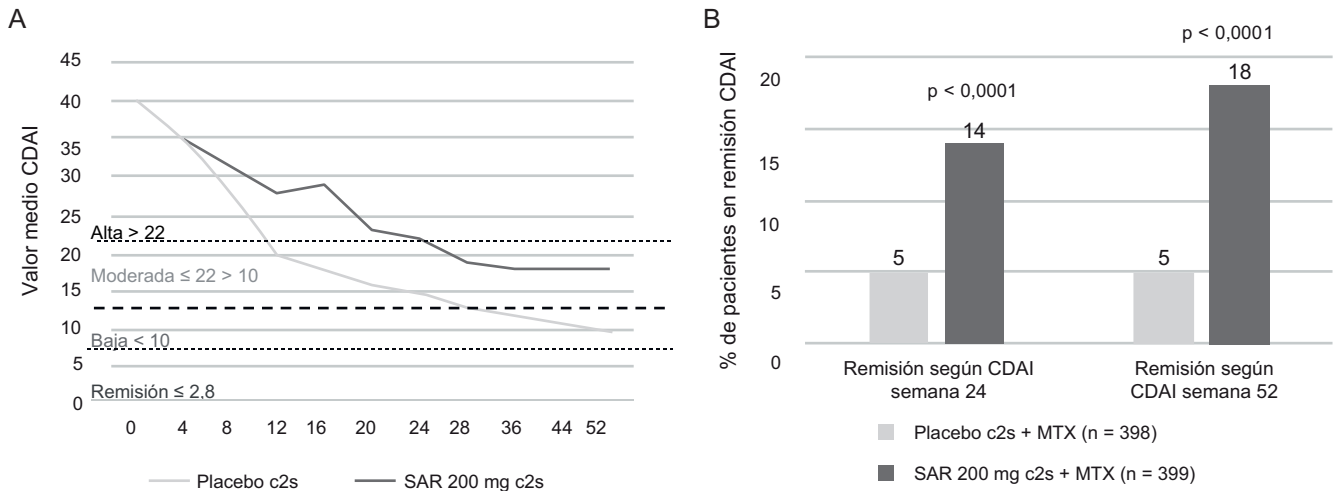
<sup>f</sup>Valor de  $p < 0,0001$  frente a adalimumab.

<sup>g</sup>Mantenimiento de la respuesta ACR70 al menos 24 semanas consecutivas durante un período de 52 semanas.

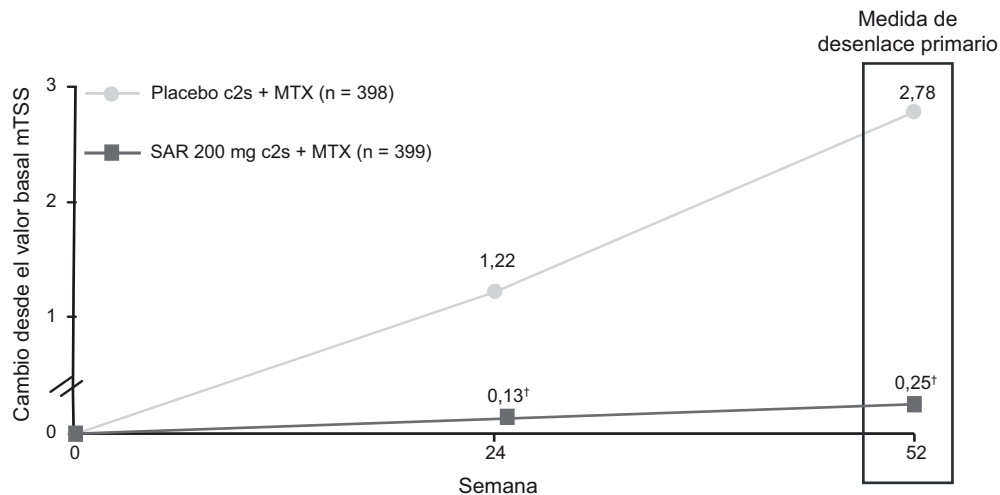




**Figura 2.** Tasa de respuesta ACR20, 50 y 70, estudios MOBILITY B y TARGET, semana 24. MOBILITY B: sarilumab 150 mg c2s + MTX (n = 400): ACR20: 58%\*; ACR50: 37%\*; ACR70: 20%\*. \*p < 0,0001 frente a placebo. ACR20 a la semana 24: criterio de valoración primario. TARGET: sarilumab 150 mg c2s + FAMEc (n = 181): ACR20: 56%\*; ACR50: 37%\*; ACR70: 20%\*. \*p < 0,0001 frente a placebo; \*\*p = 0,0056 frente a placebo. ACR20 a la semana 24: criterio de valoración primario. c2s: cada 2 semanas; FAMEc: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales.



**Figura 3.** Tasa de respuesta CDAI (Clinical Disease Activity Index), semanas 24 y 52, estudio MOBILITY B<sup>31</sup>. El CDAI es la medida de desenlace más eficaz en la valoración de pacientes en tratamiento con fármacos que bloquean la IL-6. Puntos de corte remisión ≤ 2,8; actividad baja > 2,8 a 10; actividad moderada > 10 a 22. A) Valor medio CDAI con SAR 150 mg c2s + MTX (n = 400) a las 24 semanas: 24 y a las 52 semanas: 27. B) SAR 150 mg c2s + MTX (n = 400) CDAI a las 24 semanas: 10% y a las 52 semanas: 15%. c2s: cada 2 semanas; MTX: metotrexato; SAR: sarilumab.



**Figura 4.** Cambios medios en la puntuación total del índice de Sharp modificado por van der Heijde, resultados a las 24 y 52 semanas, MOBILITY B<sup>31</sup>. SAR 150 mg c2s + MTX (n = 400) mTSS a la semana 24: 0,54\*, y a las semanas 52: 0,90†. †p < 0,0001 frente a placebo; \*p < 0,01 frente a placebo. c2s: cada 2 semanas; mTSS: score de Sharp modificado por Van der Heijde; MTX: metotrexato; SAR: sarilumab.

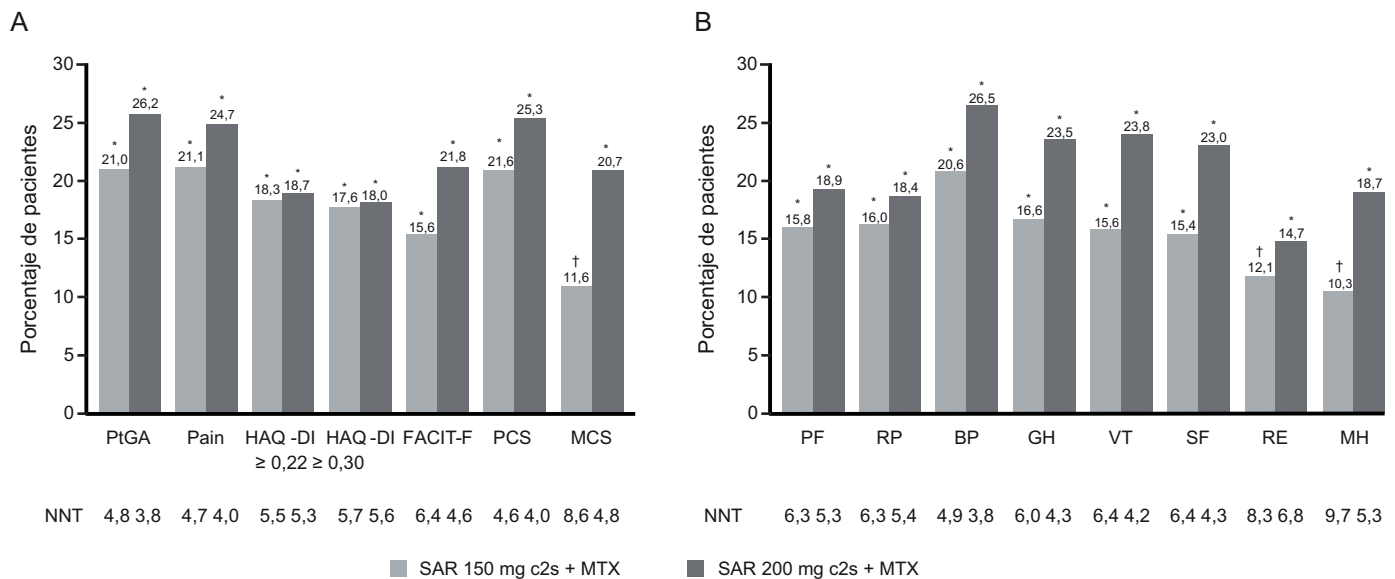
acceso individual para cada paciente; los resultados se transmitían al cuaderno de recogida de datos de manera electrónica e inmediata. Además del HAQ, se analizaron: una escala visual análoga (EVA) de actividad, una EVA de dolor, el índice de fatiga medido con el instrumento FACIT (13 preguntas que se puntúan de 0 a 4, la puntuación total va de 0, que indica el peor nivel de fatiga, a 52, que indica la ausencia de fatiga) y el cuestionario genérico SF-36 de calidad de vida con sus 8 dominios (función física, rol físico, dolor, salud global, vitalidad, función social, rol emocional y salud mental) más las medidas resumidas de función física y salud mental; las puntuaciones de cada uno de los dominios se transforman a una escala de 0, que indica la peor calidad de vida, a 10, la mejor calidad de vida. Para el análisis de los resultados de PRO se empleó el abordaje de ITT y se realizaron modelos de efecto mixto para medidas repetidas, se compararon los valores basales frente a los de las semanas 24 y 52, y se analizaron además la diferencia clínica mínima significativa y los valores normalizados para población de edad y sexo similares. Los resultados mostraron que, además de la mejoría en variables asociadas con el dominio de actividad, la administración de SAR produjo al menos una diferencia mínima clínicamente relevante en todos los PRO frente a placebo. Estos cambios son rápidos, ya que ocurrieron a las 2 semanas de tratamiento y persistieron hasta la semana 52 (fig. 5). Hay que destacar mejorías del orden de 30 mm en las EVA de dolor y salud global, de 9 puntos en la escala de fatiga FACIT y mejoría en las 8 subescalas del SF-36, así como en las medidas resumen de los componentes mental y físico. Los porcentajes de pacientes que alcanzaron diferencias mínimas clínicamente relevantes (fig. 6) y estados de salud aceptables por el paciente en los PRO analizados fueron mayores en los grupos tratados con SAR 200 mg. Los cambios se correlacionaron de modo adecuado con la mejoría en los índices clínicos de actividad. Los autores concluyen que la mejora en la actividad de la enfermedad que produce el tratamiento con SAR se asocia con beneficios en los PRO en actividad de la AR, dolor, función física, fatiga, y salud global. Los cambios aparecen a las 2 semanas de iniciar el tratamiento y persisten durante las 52 semanas del estudio.

**Marcadores de resorción ósea.** Un segundo subanálisis es el que analizó los resultados de los marcadores de resorción ósea y daño sinovial<sup>34</sup>. En este análisis se encontró que a las semanas 2, 12 y 24 tras el tratamiento con SAR + MTX, los marcadores de destrucción de cartilago, como fragmentos de colágeno tipos I, II y III y la mielometaloproteína tipo III (MMP3), disminuyeron de modo significativo frente a placebo; también se observaron cambios en marcadores de remodelado óseo a la semana 24, con reducción del receptor activador del factor nuclear  $\kappa$ B (RANKL) y del cociente RANKL/osteoprotegerina. Estas reducciones tendieron a ser mayores en pacientes que alcanzaron remisión y en quienes recibieron las dosis de SAR de 200 mg/c2s.

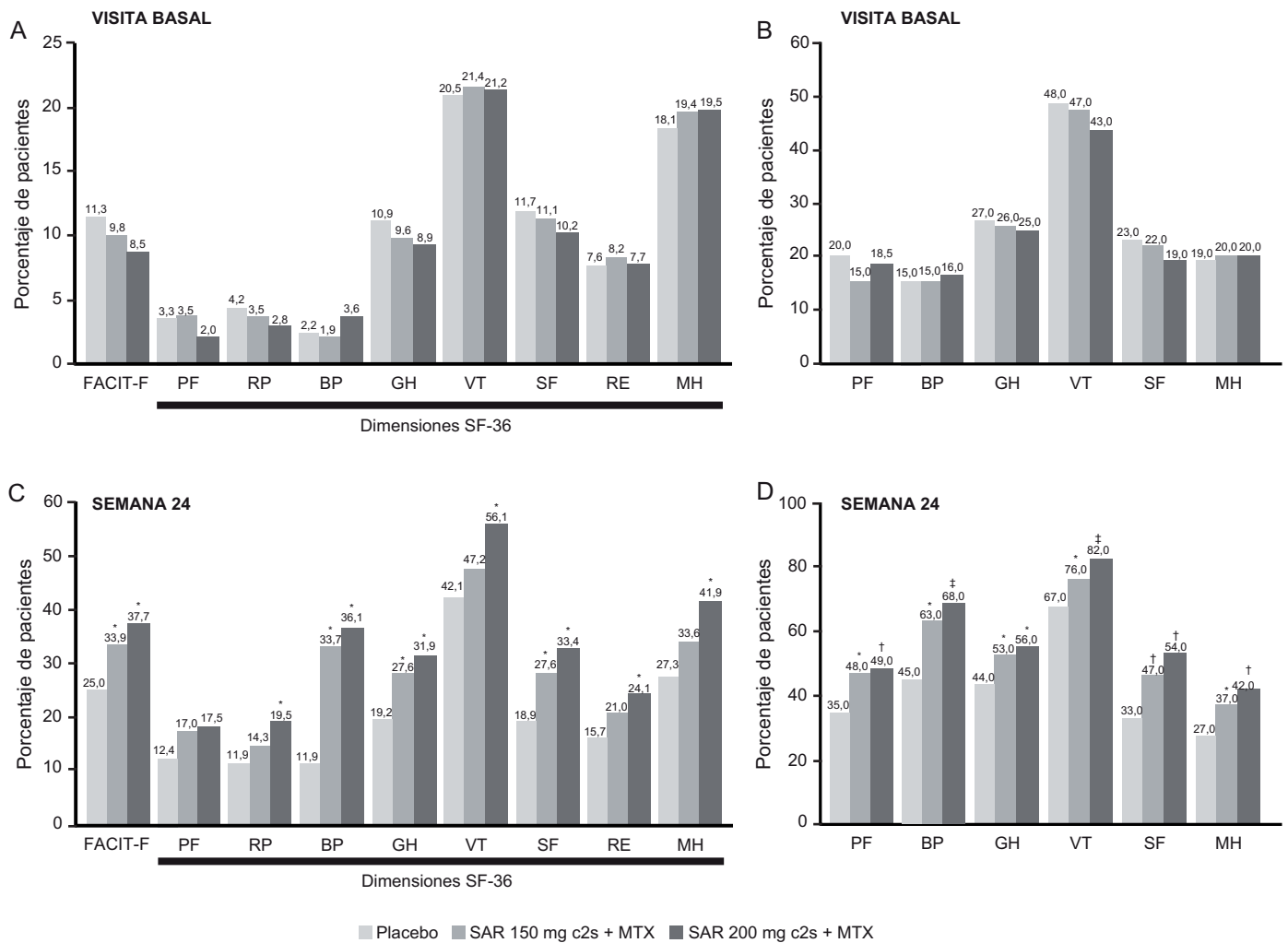
#### Estudio TARGET (figs. 2 y 7)

El estudio TARGET<sup>35</sup> se publicó en extenso en noviembre de 2016. Es un estudio multicéntrico, aleatorizado y doble ciego, de 34 semanas de duración con exposición a tratamiento de 24 semanas.

Diseño: se incluyeron pacientes con AR de  $\geq 3$  meses de duración de acuerdo con los criterios de clasificación del ACR/EULAR 2010, de más de 18 años, con actividad de moderada a elevada ( $\geq 6/66$  articulaciones inflamadas,  $\geq 8/68$  dolorosas y PCR ultrasensible  $\geq 8$  mg/l). A diferencia del estudio MOBILITY III, estos pacientes deberían cumplir el criterio de fallo por ineficacia a  $\geq 1$  anti-TNF previo. También se permitió la inclusión de pacientes con fallo por toxicidad a  $\geq 1$  anti-TNF. En resumen, una población de pacientes con AR de peor pronóstico. Los pacientes se aleatorizaron a recibir SAR 200 mg/c2s, SAR 150 mg/c2s o placebo y continuar con el o los FAMEc y las dosis bajas de corticoides que recibían antes de la aleatorización, y sin cambios a lo largo del estudio (excepto la combinación de MTX + LFN, que no se permitió, en cuyo caso los pacientes se excluyeron). Las medidas de desenlace principales fueron respuesta ACR20, y cambio en el HAQ a las 24 y 12 semanas, respectivamente. A los pacientes que no alcanzaban una respuesta ACR20 a la semana 12, se les administró tratamiento de rescate. El análisis estadístico fue por ITT y el tamaño de muestra estimado para un poder estadístico de 90% fue de 174 pacientes por grupo. Los



**Figura 5.** Análisis de las respuestas de los pacientes con mejoría igual o mayor que la diferencia clínica mínima significativa de los PRO. Subanálisis del estudio MOBILITY B<sup>31</sup>. A) Diferencias frente a placebo en el porcentaje de pacientes que informaron mejoría igual o mayor que la diferencia clínica mínima significativa tras 24 semanas de tratamiento en EVA de salud del paciente (PtGA [patient global assessment –evaluación global del paciente–]), EVA de dolor (pain [dolor]), HAQ (Health Assessment Questionnaire-Disability Index [cuestionario de evaluación de la salud - índice de discapacidad]), escala de fatiga FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue [Evaluación Funcional para el Tratamiento de Enfermedades Crónicas-Fatiga]), y los componentes resumen de los dominios físico (PCS –physical component summary [resumen de componentes físicos]–) y mental (MCS –mental component summary [resumen de componentes mentales]–) del SF-36. B) Diferencias frente a placebo en el porcentaje de pacientes que reportaron mejorías iguales o mayores que la diferencia clínica mínima significativa tras 24 semanas de tratamiento en los dominios del SF-36: función física (PF), rol físico (RP), dolor (BP), salud global (GH), vitalidad (VT), función social (SF), rol emocional (RE) y salud mental (MH). NNT: número de pacientes que es necesario tratar con SAR + MTX frente a placebo + MTX; MTX: metotrexato; SAR: sarilumab. \*p < 0,0001 para SAR y †p < 0,05 para la tasa de respuesta de placebo.



**Figura 6.** Análisis de la respuesta de las puntuaciones normalizadas para el nivel de síntomas aceptables por el paciente (PASS). Subanálisis del estudio MOBILITY B<sup>32</sup>. A) Porcentaje de pacientes que informan puntuaciones iguales o mayores que los valores normalizados de la valoración funcional de la escala FACIT, y del SF-36 (36-item Short Form Health Survey [cuestionario de salud resumido de 36 elementos]) en la visita basal. B) Porcentaje de pacientes que informan puntuaciones iguales o mayores que el umbral del nivel de síntomas aceptables para el paciente en los dominios del SF-36 en la visita basal. C) Porcentaje de pacientes que reportan puntuaciones iguales o mayores que los valores normalizados del SF-36 y FACIT en la semana 24. D) Porcentaje de pacientes que informan puntuaciones iguales o mayores que el nivel de síntomas aceptables por el paciente a la semana 24 en los dominios del SF-36: función física (PF), rol físico (RP), dolor (BP), salud global (GH), vitalidad (VT), función social (SF), rol emocional (RE) y salud mental (MH). MTX: metotrexato; SAR: sarilumab. \*p < 0,05; †p < 0,001; ‡p < 0,0001 frente a placebo.

resultados fueron: se aleatorizaron 546 pacientes, con edad media de 52,3 ± 12,3 años, el 82% mujeres, el 71% caucásicas, el 42% de países europeos y el 40% de Latinoamérica, el 75% FR+ y el 78% ACPA+, con exposición previa a MTX (86%), LFN (9%), SSZ (6%) y HCLQ (5%). Todas habían tenido exposición previa a ≥ 1 anti-TNF (el 76% a uno y el resto a ≥ 2); el ETN y el ADA fueron los más empleados. En el 92% de los casos, el motivo de suspensión del anti-TNF previo fue la ineficacia y el 62% recibía tratamiento concomitante con dosis bajas de corticoides. La media del DAS28-PCR fue de 6,1 y la del HAQ, de 1,7, con una duración de la enfermedad de 11,7 años. La muestra, de acuerdo con los criterios de inclusión, consiguió enfermos con AR establecida, FR/ACPA+, actividad elevada de la enfermedad y exposición previa a uno o más anti-TNF, es decir, de mayor gravedad. Ciento ochenta y un pacientes recibieron placebo, 184 recibieron SAR 200 mg/c2s y 181, SAR 150 mg/c2s. Hubo diferencias mínimas entre los grupos en sexo y tipo de FAMEc previo, pero no en características de la AR. Se encontró una mayor respuesta en los grupos tratados con SAR frente a placebo en todas las variables de desenlace analizadas, con diferencias estadísticamente significativas (tabla 2). Los autores concluyen que el SAR mostró una clara superioridad frente al placebo en todas las variables de eficacia analizadas, en favor de la dosis de 200 mg/c2s (fig. 2).

Además, hubo diferencias en la respuesta al placebo según la región geográfica, con una respuesta al placebo mayor en pacientes latinoamericanas, por ello se realizaron análisis de sensibilidad, de los que se informa en el material suplementario del artículo<sup>35</sup>. En el análisis de sensibilidad, no hubo diferencias en los resultados atribuidos al área geográfica. También se realizó un subanálisis para explorar la influencia del tratamiento concomitante con corticosteroides, sin encontrar interacción. A la semana 24 se encontró que el NNT con SAR 200 mg/c2s frente a placebo para obtener una respuesta ACR20 fue de 4 pacientes; ACR50, 4 pacientes; ACR70, 11 pacientes, y remisión según DAS28, 5 pacientes. Los autores concluyen que el SAR fue más eficaz que el placebo en todas las medidas de desenlace empleadas sin datos relevantes respecto a la seguridad. Los acontecimientos adversos fueron los efectos de clase observados al inhibir IL-6. Hay que señalar que se realizaron análisis de sensibilidad diversos, con el fin de balancear las mínimas diferencias entre los grupos, sobre todo por región geográfica y empleo de corticoides, y los resultados fueron consistentes.

*Desenlaces relevantes para el paciente, subanálisis del estudio TARGET.* Los datos de PRO del estudio TARGET se publican por separado<sup>36</sup>. Las variables se recabaron del mismo modo y fueron las mismas que en el



estudio MOBILITY. Como novedad, incluyó una valoración de la rigidez matutina con una EVA (0-100 mm) y un instrumento específico para medir la calidad de vida en AR (Rheumatoid Arthritis Impact of Disease [RAID]). EL RAID consta de 7 dominios (dolor, incapacidad física, cansancio, bienestar físico, bienestar emocional, calidad del sueño y capacidad de autocuidado) y se puntúa con una escala visual numérica tipo Likert de 0 a 10, en la que los valores más altos corresponden al mayor impacto de la AR sobre el dominio valorado. También incluyó el cuestionario de incapacidad laboral para AR (WPS-RA), que consta de 9 preguntas y evalúa la situación laboral, presentismo (días en que se acude a trabajar, pero se trabaja a  $\leq 50\%$  de la capacidad) y ausentismo (días de trabajo perdidos), y una EVA de la interferencia de la AR en la capacidad laboral. Los resultados se analizaron como cambios respecto al valor basal en las semanas 12 y 24. Se empleó el abordaje de modelos de efectos mixtos para mediciones repetidas; también se hicieron análisis que consideraron la diferencia mínima clínicamente significativa y se compararon con datos normalizados para población similar de edad y sexo. Los resultados fueron: de modo basal se encontró una afectación significativa de la AR en los diferentes PRO; las puntuaciones en las medidas resumidas de función física fueron de  $30,3 \pm 6,7$  y de salud mental, de  $38,6 \pm 11,4$  (0, peor calidad de vida); la EVA de rigidez matutina fue de  $68,6 \pm 21,6$  (0 sin rigidez y 100 rigidez máxima), y la puntuación total del RAID, de  $6,5 \pm 2,0$  (10, peor calidad de vida como consecuencia de la AR). Las diferencias entre los PRO y las medi-

das de calidad de vida entre la visita basal y la semana 24 se muestran en la tabla 3. La productividad laboral se mostró muy reducida en la valoración basal, con mejorías clínicamente relevantes tras 24 semanas de tratamiento activo y sin cambios para el grupo placebo (fig. 7). Los autores concluyen que el tratamiento con SAR más FAMEc mostró mejorías clínicas y estadísticamente significativas en los PRO de los pacientes con AR con actividad de moderada a grave más respuesta inadecuada a  $\geq 1$  anti-TNF. Los PRO de dolor, cansancio, rigidez matutina, función física, salud global, calidad de vida, participación social e impacto de la enfermedad en la salud y la productividad laboral mostraron mejorías por encima de la diferencia mínima clínicamente significativa en los grupos tratados con fármaco activo frente a placebo.

#### Estudio MONARCH

El estudio MONARCH<sup>37</sup> se publicó en extenso en noviembre de 2016. Es un estudio de superioridad, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, de doble simulación y de 48 semanas de duración, 24 de ellas con tratamiento activo (tabla 1). En el diseño se incluyeron pacientes con AR de acuerdo con los criterios de clasificación del ACR/EULAR 2010 de  $> 3$  meses de duración, de más de 18 años, con clase funcional I-III y con actividad de moderada a elevada ( $\geq 6/66$  articulaciones inflamadas,  $\geq 8/68$  dolorosas y PCR ultrasensible  $\geq 8$  mg/l o velocidad de sedimentación globular [VSG]  $\pm 28$  mm/h), y un índice

**Tabla 3**  
Resultados de medidas de desenlace reportadas por el paciente (PRO) y medidas de calidad de vida

	TARGET			
	Respuesta inadecuada o intolerancia a anti-TNF			
	Cambios respecto al basal, semana 12		Cambios respecto al basal, semana 24	
	Placebo + FAMEc (n = 181)	SAR 200 mg/c2s + FAMEc (n = 184)	Placebo + FAMEc (n = 181)	SAR 200 mg/c2s + FAMEc (n = 184)
EVA salud global	-13,8 $\pm$ 1,8	-27,4 $\pm$ 1,8 <sup>a</sup>	-19,8 $\pm$ 2,2	-31,3 $\pm$ 2,0 <sup>a</sup>
EVA dolor	-15,1 $\pm$ 1,9	-30,6 $\pm$ 1,9 <sup>a</sup>	-21,3 $\pm$ 2,3	-33,7 $\pm$ 2,0 <sup>a</sup>
HAQ	-0,26 $\pm$ 0,04	-0,47 $\pm$ 0,04 <sup>b,d</sup>	-0,3 $\pm$ 0,05	-0,58 $\pm$ 0,05 <sup>c,d</sup>
FACIT-F	5,6 $\pm$ 0,7	9,5 $\pm$ 0,7 <sup>a</sup>	6,8 $\pm$ 0,9	10,1 $\pm$ 0,8 <sup>c</sup>
EVA rigidez matutina	-13,4 $\pm$ 2,1	-29,4 $\pm$ 2,1 <sup>a</sup>	-21,7 $\pm$ 2,4	-33,8 $\pm$ 2,1 <sup>a</sup>
RAID	-1,3 $\pm$ 0,2	-2,5 $\pm$ 0,2 <sup>a</sup>	-1,8 $\pm$ 0,2	-2,8 $\pm$ 0,2 <sup>b</sup>
SF-36 resumen				
Componente físico	3,7 $\pm$ 0,6	6,8 $\pm$ 0,6 <sup>a</sup>	4,4 $\pm$ 0,7	8,5 $\pm$ 0,6 <sup>a,d</sup>
Componente mental	3,5 $\pm$ 0,7	6,5 $\pm$ 0,7 <sup>c</sup>	4,7 $\pm$ 0,9	6,8 $\pm$ 0,8
Subdominios SF-36				
Función física	6,7 $\pm$ 1,7	14,7 $\pm$ 1,7 <sup>b</sup>	8,5 $\pm$ 2,0	16,8 $\pm$ 1,8 <sup>c,d</sup>
Rol físico	10,3 $\pm$ 1,7	16,3 $\pm$ 1,7 <sup>c</sup>	10,8 $\pm$ 2,0	19,9 $\pm$ 1,8 <sup>b,d</sup>
Dolor	11,6 $\pm$ 1,5	24,3 $\pm$ 1,5 <sup>a</sup>	16,8 $\pm$ 1,9	27,7 $\pm$ 1,7 <sup>a,d</sup>
Salud global	6,4 $\pm$ 1,3	10,9 $\pm$ 1,3 <sup>c</sup>	8,3 $\pm$ 1,5	14,8 $\pm$ 1,4 <sup>c,d</sup>
Vitalidad	8,5 $\pm$ 1,4	15,1 $\pm$ 1,4 <sup>b</sup>	9,2 $\pm$ 1,7	16,6 $\pm$ 1,5 <sup>b,d</sup>
Rol social	9,1 $\pm$ 1,7	16,2 $\pm$ 1,7 <sup>c</sup>	12,9 $\pm$ 2,1	19,6 $\pm$ 1,9 <sup>c,d</sup>
Rol emocional	8,2 $\pm$ 1,9	13,6 $\pm$ 1,9 <sup>c</sup>	10,5 $\pm$ 2,2	15,0 $\pm$ 2,0
Salud mental	5,3 $\pm$ 1,3	12,1 $\pm$ 1,3 <sup>a</sup>	8,0 $\pm$ 1,6	12,7 $\pm$ 1,4 <sup>c,d</sup>

ACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (evaluación funcional para el tratamiento de enfermedades crónicas); EVA: escala visual analógica; FAMEc: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales; HAQ: Health Assessment Questionnaire (cuestionario de evaluación de la salud); RAID: Rheumatoid Arthritis Impact of Disease (impacto de la enfermedad artritis reumatoide); SAR: sarilumab; SF: función social; TNF: factor de necrosis tumoral.

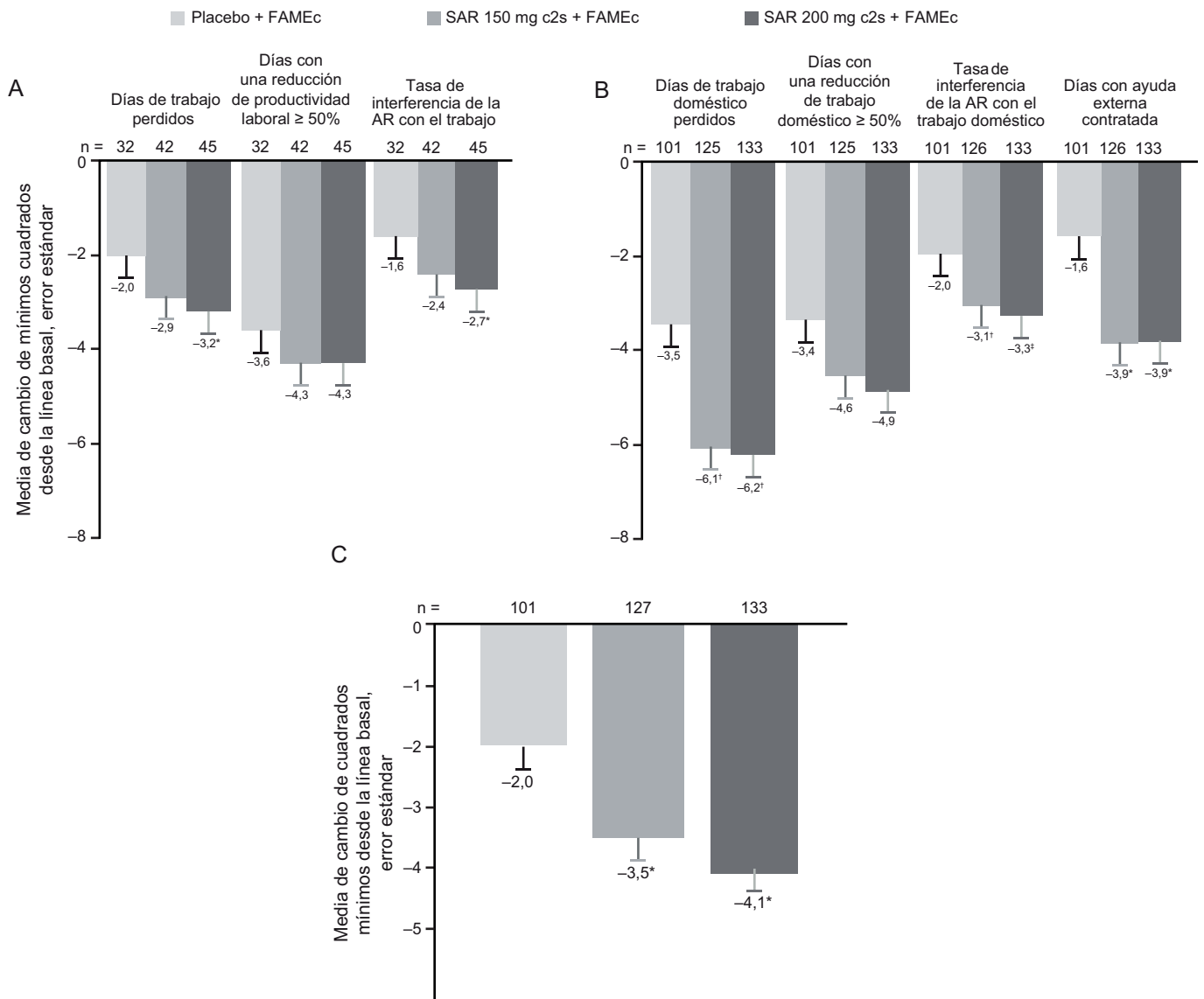
Cambios respecto al basal; cambios en mínimos cuadrados  $\pm$  error estándar.

<sup>a</sup>Valor de  $p \leq 0,0001$  frente a placebo.

<sup>b</sup>Valor de  $p < 0,001$  frente a placebo.

<sup>c</sup>Valor de  $p < 0,05$  frente a placebo.

<sup>d</sup>Estadísticamente significativo; los demás valores de  $p$  son nominales.



**Figura 7.** Cambios en el basal a la semana 24 en la encuesta de productividad laboral de artritis reumatoide. Subanálisis de PRO, calidad de vida e incapacidad laboral del estudio TARGET<sup>36</sup>. El período de referencia es el mes previo a la valoración. A) Se refiere al empleo fuera de casa. B) Se refiere a las tareas domésticas. C) Días de actividades con la familia, sociales o de ocio perdidos. La escala va de 0 (= no interferencia) a 10 (= interferencia total); todas las otras escalas representan días de trabajo. AR: artritis reumatoide; c2s: cada 2 semanas; FAMEc: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad convencionales; SAR: sarilumab. \*p < 0,05 frente a placebo; †p < 0,0001 frente a placebo; ‡p < 0,01 frente a placebo.

de actividad DAS28-VSG > 5,1. Los pacientes debían tener dicha actividad pese al tratamiento con dosis estables de MTX (10-25 mg) semanales durante al menos 12 semanas o ser intolerantes a MTX, según criterio del reumatólogo tratante. Se excluyeron pacientes con tratamiento previo con FAMEb o con clase funcional IV y aquellos con comorbilidades significativas. El estudio tuvo como objetivo principal evaluar el cambio en el DAS28-VSG a las 24 semanas. Como objetivos secundarios se exploraron el porcentaje de pacientes con DAS28-VSG en remisión (< 2,6), el cambio en el HAQ, la tasa de respuesta ACR20, 50 y 70%, cambios en el CDAL, los PRO y las mediciones de calidad de vida con el SF-36 y de cansancio con el instrumento FACIT. Las evaluaciones de seguridad se contemplaron como objetivos secundarios. El análisis estadístico consideró la inclusión de 170 pacientes en cada grupo, para alcanzar un poder estadístico del 90% para identificar una diferencia de, al menos, 0,6 en el DAS28-VSG; dicha diferencia se consideró como una diferencia mínima clínicamente relevante. Lo racional del diseño fue considerar que hasta el 30% de los pacientes que reciben un biológico lo tienen que hacer sin FAMEc, habitualmente por intolerancia. Los pacientes se aleatorizaron a 2 brazos de trata-

miento: 185 pacientes recibieron ADA 40 mg/c2s s.c. y 184 recibieron SAR 200 mg/c2s s.c. Los resultados fueron: se incluyeron 369 pacientes, con edad media de 52,3 ± 12,2 años, el 83% mujeres, el 91% caucásicas, el 47% de Corea y Europa del este y el 33% de Europa occidental y Estados Unidos, el 65% FR+, el 75% ACPA+ y el 52% había recibido ≥ 2 FAMEc, el 20% en tratamiento combinado, y el 53% lo había suspendido por ineficacia, mientras que el 42% lo había hecho por toxicidad. La media del DAS28-VSG fue de 6,8 y la del HAQ de 1,6, con una duración de la enfermedad de 7,3 años. La muestra, de acuerdo con los criterios de inclusión, consiguió pacientes con AR establecida, FR+, ACPA+ y actividad elevada de la enfermedad con fallo a 2 o más FAMEc. Ciento ochenta y cinco pacientes recibieron ADA 40 mg/c2s s.c. y 184 recibieron SAR 200 mg/c2s s.c.

El cambio medio del DAS28-VSG con respecto al basal en el grupo que recibió ADA fue de -2,20 y en el grupo de SAR, de -3,38, para una diferencia de -1,08, p < 0,0001. Estas diferencias fueron evidentes desde la semana 12. El riesgo relativo para alcanzar un DAS28-VSG de remisión a la semana 24 fue de 4,88 (intervalo de confianza del 95%, 2,54-9,39). Los cambios en el DAS28-PCR fueron similares y consis-

tentes. Al valorar la remisión según CDAI ( $\text{CDAI} \leq 2,8$ ), se encontró en el 7,1 y el 2,7% de los casos, respectivamente. También se encontraron diferencias a favor de SAR en las medidas finales del componente físico del SF-36 a partir de la semana 12, y una tendencia a mostrar valores menores en las escalas del FACIT. El NNT para SAR 200 mg/c2s frente a ADA 40 mg/c2s para respuesta ACR20 fue de 8 pacientes, para ACR50, de 6 pacientes, para ACR70, de 9 pacientes, remisión según DAS28-PCR, de 5 pacientes y remisión según CDAI, de 22 pacientes (tabla 2). Es interesante la comparación frente a frente de eficacia y seguridad entre 2 biológicos de distinta diana y solo hay 2 estudios previos de este tipo: el estudio AMPLE<sup>38</sup>, que compara ABT frente a ADA, y el estudio ADACTA<sup>39</sup>, que compara TCZ frente a ADA; en ambos estudios, los resultados de eficacia son mejores para los fármacos que inhiben otras dianas distintas al TNF. Los autores concluyen que, en pacientes con AR y fallo por ineficacia o toxicidad a MTX, el SAR en monoterapia fue más eficaz que el ADA en monoterapia en el control de síntomas y signos de la enfermedad, disminución de la actividad, mejoría de la calidad de vida y función física.

### Otros estudios

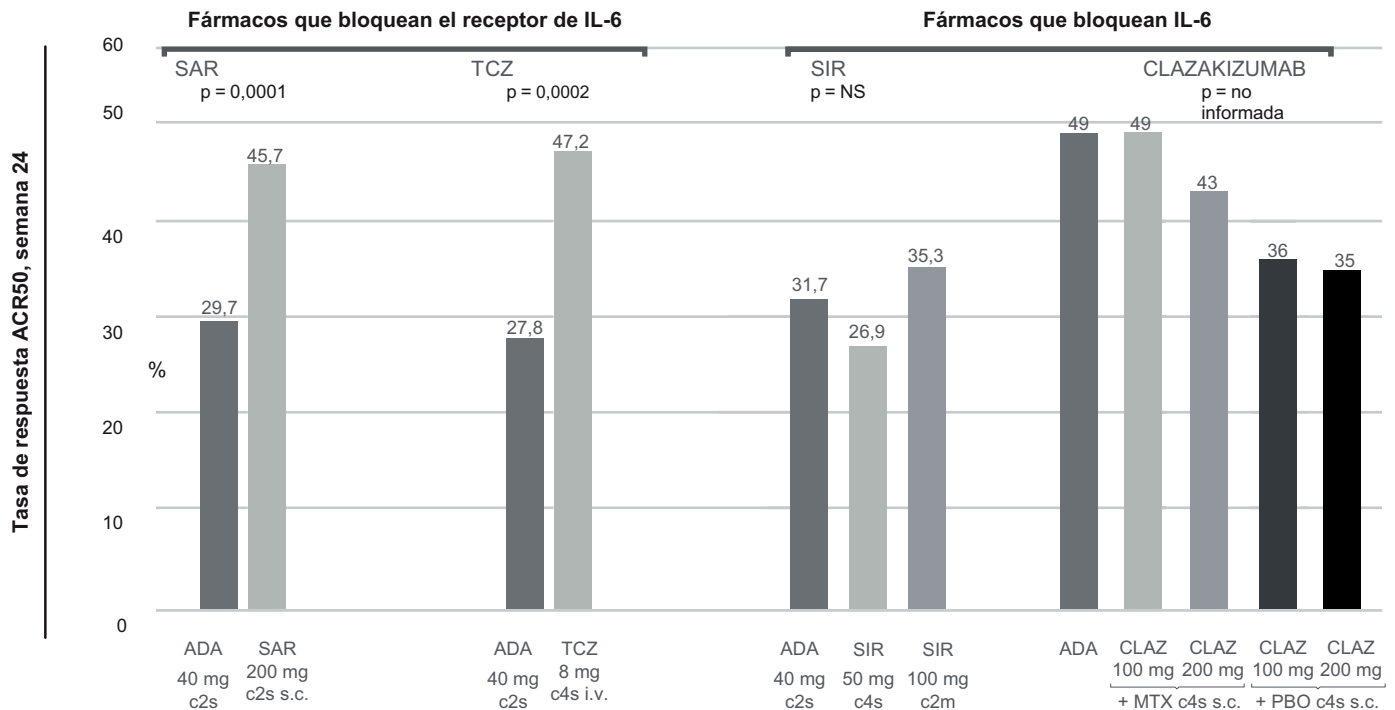
Todos los pacientes tratados con SAR, tras completar el ensayo clínico, han podido continuar de modo voluntario en las fases de extensión abierta, que continúan hasta la fecha. De este modo hay casi 3.000 pacientes en seguimiento. Uno de los estudios de seguimiento es el estudio EXTEND, que evalúa la seguridad y eficacia a largo plazo con SAR 200 mg, y que permite la reducción de dosis a 150 mg cuando aparecen anomalías de laboratorio de clase relacionadas, sobre todo, con el bloqueo de IL-6 (elevación de enzimas hepáticas y citopenias)<sup>40</sup>. Por protocolo, estos pacientes reducían la dosis si tenían neutropenia ( $\geq 0,5$  a  $1,0$  neutrófilos totales  $\times \mu\text{l}$ ), trombocitopenia (recuento de plaquetas  $\geq 50$  a  $100$  Giga/l) o elevación de ALT —alanina aminotransferasa— ( $\geq 3$  a  $5$  veces el límite normal superior), o cualquier otro motivo de seguridad según el médico tratante (in-

fecciones moderadas recurrentes, etc.). Los resultados mostraron que los motivos para la reducción fueron neutropenia y elevación de AST —aspartato trasaminasa— e infecciones. Los pacientes con reducción de dosis no mostraron agravamiento de los acontecimientos adversos y mantuvieron eficacia medida en respuesta ACR20 y mejoría en el DAS, sin necesidad de suspender el tratamiento. También, en formato de comunicación en el congreso del ACR 2016, se publicaron los datos agrupados de eficacia a 3 años con 901 enfermos del estudio EXTEND<sup>41</sup>. Los datos mostraron mantenimiento de las tasas de respuesta iniciales y ausencia de progresión radiográfica. Finalmente empieza a haber publicaciones sobre interacciones medicamentosas entre biológicos y fármacos sintéticos empleados frecuentemente en enfermos con AR<sup>42</sup>. En circunstancias patológicas, como ocurre en enfermos con AR, la elevación de la IL-6 induce una disminución de la actividad enzimática del citocromo P-450, conjunto de enzimas hepáticas que metabolizan diversos fármacos. Se ha demostrado que la inhibición de IL-6 causa una elevación de la citocina diana, y los niveles elevados de IL-6 reducen la actividad enzimática del citocromo P-450. Así, la administración de SAR y simvastatina de modo concomitante se asocia con una reducción en la exposición plasmática a la simvastatina, sin cambios en la vida media ni en la concentración máxima. Estos datos eran conocidos para la combinación de TCZ y simvastatina, y datos similares aparecen con la administración concomitante de SIR y midazolam. No se ha demostrado interacción entre la administración de fármacos que bloquean IL-6 y MTX.

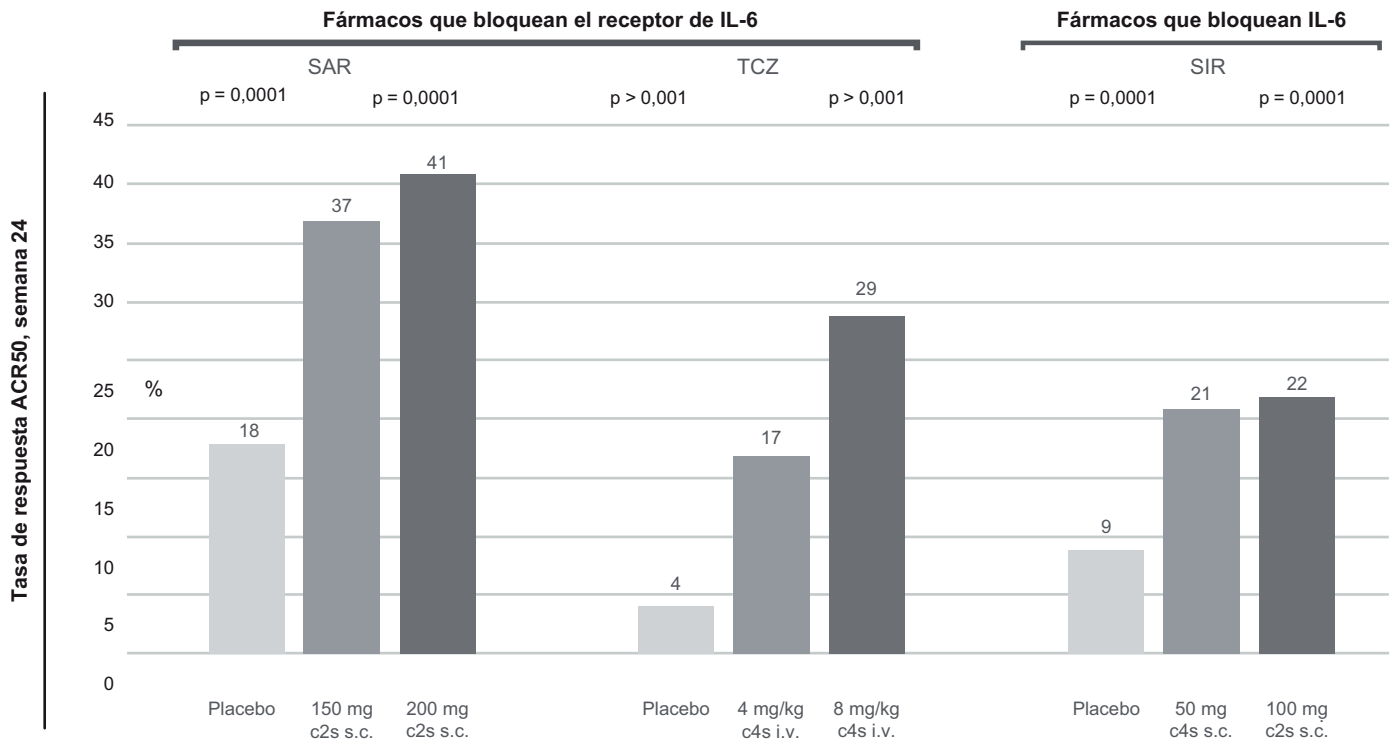
### Comparativa frente a otros fármacos que bloquean IL-6 (figs. 8 y 9)

No existen estudios frente a frente que comparen la eficacia de SAR frente a TCZ. El estudio ASCERTAIN<sup>43</sup> es un estudio de seguridad y farmacocinética y no muestra diferencias de este tipo entre los 2 fármacos.

Se han estudiado otros fármacos que bloquean la IL-6 en diferentes grupos de pacientes con AR. Estos resultados no son comparacio-



**Figura 8.** Comparativa de diferentes ensayos de fármacos que bloquean IL-6 frente a ADA (adalimumab) en pacientes con artritis reumatoide con actividad de moderada a grave de la enfermedad e intolerancia y/o fallo a metotrexato (MTX). Tasas de respuesta ACR50, semana 24. Sarilumab (SAR) frente a ADA, estudio MONARCH<sup>37</sup>; tocilizumab (TCZ) frente a ADA, estudio ADACTA<sup>39</sup>; sirukumab (SIR) frente a ADA, estudio SIRROUND<sup>45</sup>; y clazakizumab frente a ADA<sup>46</sup>. c2s: cada 2 semanas; c4s: cada 4 semanas; i.v.: intravenoso; s.c.: subcutáneo.



**Figura 9.** Comparativa de diferentes ensayos de fármacos que bloquean IL-6 frente a placebo en pacientes con artritis reumatoide, con actividad de moderada a grave de la enfermedad y fallo a FAMEb (fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos). Tasas de respuesta ACR50, semana 24. Sarilumab (SAR) frente a placebo, estudio TARGET<sup>34</sup>; tocilizumab (TCZ) frente a placebo, estudio RADIATE<sup>46</sup>; sirukumab (SIR) frente a placebo, estudio SURROUND-T<sup>47</sup>. c2s: cada 2 semanas; c4s: cada 4 semanas; i.v.: intravenoso; s.c.: subcutáneo.

nes cara a cara y, por tanto, los datos no se pueden emplear como si se tratase de comparaciones directas. En el grupo de pacientes con AR activa tras fallo a FAMEc/intolerancia a MTX, el estudio MONARCH, descrito en esta monografía, muestra resultados de SAR frente a ADA<sup>37</sup>. Un segundo estudio es el ADACTA, en el que se comparó el TCZ, anticuerpo monoclonal frente al IL-6 soluble y de membrana, frente a ADA<sup>39</sup>. De los fármacos que inhiben a la IL-6, y que han sido probados en esta población de pacientes frente a ADA, están el SIR<sup>44</sup> y el CLA<sup>45</sup>. Los datos de estos estudios se muestran en la figura 8. Las tasas de respuesta ACR50 a la semana 24 de los fármacos que bloquean el receptor fueron mejores que las que mostraron los anticuerpos monoclonales que bloquean a la IL-6; nuevamente, debido a que no son comparaciones frente a frente, estos hallazgos deben tomarse con reserva.

En el grupo de pacientes con fallo a FAMEb, que se caracteriza por un peor pronóstico, hay datos publicados para SAR frente a placebo en el estudio TARGET<sup>35</sup>, de TCZ frente a placebo en el estudio RADIATE<sup>46</sup> y, recientemente, de SIR frente a placebo en el estudio SIRROUND<sup>47</sup>. Los resultados de la respuesta ACR50 a la semana 24 se muestran en la figura 9. Es importante notar que las tasas de respuesta fueron similares para SAR y TCZ, y discretamente menores para SIR. Lo interesante de estas comparaciones es el hecho de que ya se cuenta con una nueva diana terapéutica muy eficaz. El bloqueo de la IL-6, especialmente de los receptores, con diferentes fármacos es ya una realidad y los efectos de clase en términos de eficacia, como eficacia en actividad, función física, PRO, calidad de vida, desempeño laboral y progresión radiográfica, se confirman. También se comparten efectos de clase de seguridad.

## Conclusiones

SAR a dosis de 200 mg/c2s s.c. es un fármaco eficaz en el tratamiento de pacientes con AR tras fallo a MTX u otros FAMEc; tras fallo

a anti-TNF por ineficacia o intolerancia y en intolerantes a MTX, es superior a ADA, y produce una reducción significativa no solo en las medidas de desenlace de actividad, sino que mejora la función física, la calidad de vida y otros PRO, entre los que destacan los dominios de fatiga y rigidez matutina, así como el impacto de la AR sobre la vida diaria y sobre la productividad laboral. Además, produce un retardo significativo de la progresión radiográfica. Tiene un inicio de acción rápido, y los NNT para obtener una respuesta clínica relevante frente a placebo fueron de 4 a 14 y frente a ADA, de 5 a 22. Estas ventajas se observaron con la dosis de 150 mg/c2s s.c., pero fueron de menor magnitud, por lo que la reducción de dosis se recomienda para el tratamiento de anomalías de laboratorio. El bloqueo de la IL-6 como diana terapéutica en el tratamiento de enfermos con AR es una realidad eficaz.

## Conflicto de intereses

La autora declara que durante el último año ha realizado actividades como investigadora, consultora y ponente de la Sociedad Española de Reumatología. Durante el último año ha realizado actividades como investigador, consultor y ponente de la Sociedad Andaluza de Reumatología. Participa como ponente habitual de asociaciones de pacientes. Ha intervenido como ponente de Lilly, Amgen, Bristol, Gebro Pharma, Roche, Novartis, Sanofi. Ha recibido financiación para participar en proyectos de investigación de organismos privados, como la Sociedad Andaluza de Reumatología. Es miembro del *advisory board* de Lilly y Sanofi.

## Bibliografía

- Jones G, Nash P, Hall S. Advances in rheumatoid arthritis. *Med J Aust.* 2017;20:206-221-4.
- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2016;388:2023-38.

3. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:631-7.
4. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:3-15.
5. Smolen JS. Treat-to-target as an approach in inflammatory arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2016;28:297-302.
6. Gwinnutt JM, Symmons DPM, MacGregor AJ, Chipping JR, Marshall T, Lunt M, et al. Twenty-Year Outcome and Association Between Early Treatment and Mortality and Disability in an Inception Cohort of Patients with Rheumatoid Arthritis: Results from the Norfolk Arthritis Register. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69:1566-75.
7. Vermeer M, Kuper HH, Moens HJ, Drossaers-Bakker KW, Van der Bijl AE, Van Riel PL, et al. Sustained beneficial effects of a protocolized treat-to-target strategy in very early rheumatoid arthritis: three-year results of the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring remission induction cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65:1219-26.
8. Andersson ML, Forslind K, Hafström I. Comparing Five Year Out-Come in Two Cohorts of Patients with Early Rheumatoid Arthritis - A BARFOT Study. *Open Rheumatol J.* 2015;9:8-15.
9. Curtis JR, Shan Y, Harrold L, Zhang J, Greenberg JD, Reed GW. Patient perspectives on achieving treat-to-target goals: a critical examination of patient-reported outcomes. *Arthritis Care Res.* 2013;65:1707-12.
10. Wechalekar MD, Quinn S, Lester S, Metcalf RG, Shanahan E, Walter JG, et al. Treat-to-Target Strategy Preserves Work Capacity in a Rheumatoid Arthritis Inception Cohort Treated with Combination Conventional DMARD Therapy. *J Clin Rheumatol.* 2017;23:131-7.
11. Radner H, Smolen JS, Aletaha D. Remission in rheumatoid arthritis: benefit over low disease activity in patient-reported outcomes and costs. *Arthritis Res Ther.* 2014;16:R56.
12. Prince FH, Bykerk VP, Shadick NA, Lu B, Cui J, Frits M, et al. Sustained rheumatoid arthritis remission is uncommon in clinical practice. *Arthritis Res Ther.* 2012;14:R68.
13. Westhovens R, Verschueren P. Rheumatoid arthritis: defining remission in patients with RA in clinical practice. *Nat Rev Rheumatol.* 2012;8:445-7.
14. Van Tuyl LHD, Boers M. Rheumatoid arthritis: Remission - keeping the patient experience front and centre-. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13:573-4.
15. Rossi J-F, Lu Z-Y, Jourdan M, Klein B. Interleukin-6 as a therapeutic target. *Clin Cancer Res.* 2015;21:1248-57.
16. Calabrese LH, Rose-John S. IL-6 biology: implications for clinical targeting in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10:720-7.
17. Liu X, Jones GW, Choy EH, Jones SA. The biology behind interleukin-6 targeted interventions. *Curr Opin Rheumatol.* 2016;28:152-60.
18. Schoels MM, Van der Heijde D, Breedveld FC, Burmester GR, Dougados M, Emery P, et al. Blocking the effects of interleukin-6 in rheumatoid arthritis and other inflammatory rheumatic diseases: systematic literature review and meta-analysis informing a consensus statement. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:583-9.
19. Smolen JS, Schoels MM, Nishimoto N, Breedveld FC, Burmester GR, Dougados M, et al. Consensus statement on blocking the effects of interleukin-6 and in particular by interleukin-6 receptor inhibition in rheumatoid arthritis and other inflammatory conditions. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:482-92.
20. Villiger PM, Adler S, Kuchen S, Wermelinger F, Dan D, Fiege V, et al. Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2016;387:1921-7.
21. Lin P. Targeting interleukin-6 for noninfectious uveitis. *Clin Ophthalmol.* 2015;9:1697-702.
22. Lane T, Gillmore JD, Wechalekar AD, Hawkins PN, Lachmann HJ. Therapeutic blockade of interleukin-6 by tocilizumab in the management of AA amyloidosis and chronic inflammatory disorders: a case series and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(6 Suppl 94):S46-53.
23. Frech TM, Hudson M. Protective role of interleukin-6 in systemic sclerosis gastrointestinal tract involvement: case report and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(4 Suppl 91):S179-81.
24. Raimondo MG, Biggioggero M, Crotti C, Becciolini A, Favalli EG. Profile of sarilumab and its potential in the treatment of rheumatoid arthritis. *Drug Des Devel Ther.* 2017;11:1593-603.
25. June RR, Olsen NJ. Room for more IL-6 blockade? Sarilumab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther.* 2016;16:1303-9.
26. RoActerna. Ficha técnica o resumen de las características del producto. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000955/WC500054890.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000955/WC500054890.pdf)
27. Kevzara. Ficha técnica del producto. Disponible en: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170623138002/anx\\_138002\\_es.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170623138002/anx_138002_es.pdf)
28. Sieper J, Braun J, Kay J, Badalamenti S, Radin AR, Jiao L, et al. Sarilumab for the treatment of ankylosing spondylitis: results of a Phase II, randomised, double-blind, placebo-controlled study (ALIGN). *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1051-7.
29. Scott LJ. Sarilumab: First Global Approval. *Drugs.* 2017;77:705-12.
30. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:960-77.
31. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016;68:1-25.
32. Genovese MC, Fleischmann R, Kivitz AJ, Reil-Bakalarska M, Martinova R, Fiore S, et al. Sarilumab Plus Methotrexate in Patients with Active Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III Study. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67:1424-37.
33. Strand V, Kosinski M, Chen CI, Joseph G, Rendas-Baum R, Neil M, et al. Sarilumab plus methotrexate improves patient-reported outcomes in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate responses to methotrexate: results of a phase III trial. *Arthritis Res Ther.* 2016;18:198.
34. Boyapati A, Msihid J, Fiore S, Van Adelsberg J, Graham NM, Hamilton JD. Sarilumab plus methotrexate suppresses circulating biomarkers of bone resorption and synovial damage in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: a biomarker study of MOBILITY. *Arthritis Res Ther.* 2016;18:225.
35. Fleischmann R, Van Adelsberg J, Lin Y, Da Rocha Castelar-Pinheiro G, Brzezicki J, Hrycaj P, et al. Sarilumab and Non-Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Active RA and Inadequate Response or Intolerance to TNF Inhibitors. *Arthritis Rheumatol.* 2017;68:277-90.
36. Strand V, Reaney M, Chen CI, Proudfoot CW, Guillonnet S, Bauer D, et al. Sarilumab improves patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis patients with inadequate response/intolerance to tumour necrosis factor inhibitors. *RMD Open.* 2017;3:e000416.
37. Burmester GR, Lin Y, Patel R, Van Adelsberg J, Mangan EK, Graham NM, et al. Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomised, double-blind, parallel-group phase III trial. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:840-7.
38. Weinblatt ME, Schiff M, Valente R, Van der Heijde D, Citera G, Zhao C, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: findings of a phase IIIb, multinational, prospective, randomized study. *Arthritis Rheum.* 2013;65:28-38.
39. Gabay C, Emery P, Van Vollenhoven R, Dikranian A, Alten R, Pavelka K, et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *ADACTA Study Investigators. Lancet.* 2013;381:1541-50.
40. Genovese MC, Fay J, Parrino J, Beyer D, Iglesias-Rodríguez M, Graham MN, et al. Sarilumab dose reduction in an open label extension study in RA patients. *Arthritis Rheumatol* 2016;68 Suppl 10 [abstract]. Disponible en: <http://acrabstracts.org/abstract/sarilumab-dose-reduction-in-an-open-label-extension-study-in-ra-patients/>
41. Van der Heijde D, Van Adelsberg J, Van Hoogstraten H, Iglesias Rodríguez M, Mangan E, Graham N, et al. Clinical and Radiographic outcomes after 3 years of sarilumab in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68 Suppl 10 [abstract]. Disponible en: <http://acrabstracts.org/abstract/clinical-and-radiographic-outcomes-after-3-years-of-sarilumab-in-patients-with-rheumatoid-arthritis/>
42. Lee EB, Daskalakis N, Xu C, Paccaly A, Miller B, Fleischmann R, et al. Disease-Drug Interaction of Sarilumab and Simvastatin in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Clin Pharmacokinet.* 2017;56:607-15.
43. Emery P, Rondon J, Garg A, Van Hoogstraten H, Graham N, Liu M, et al. Safety and Tolerability of Subcutaneous Sarilumab Compared to Intravenous Tocilizumab in Patients with RA. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67 Suppl 10 [abstract]. Disponible en: <http://acrabstracts.org/abstract/safety-and-tolerability-of-subcutaneous-sarilumab-compared-to-intravenous-tocilizumab-in-patients-with-ra/>
44. Taylor PC, Schiff M, Wang Q, Jiang Y, Kurrasch R, Daga S, et al. Efficacy and Safety of Monotherapy with Sirukumab, an Anti-IL-6 Cytokine Monoclonal Antibody, Compared with Adalimumab Monotherapy in Biologic-Naive Patients with Active Rheumatoid Arthritis: Results of a Global, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Phase 3 Study. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68 Suppl 10 [abstract]. Disponible en: <http://acrabstracts.org/abstract/efficacy-and-safety-of-monotherapy-with-sirukumab-an-anti-il-6-cytokine-mono-clonal-antibody-compared-with-adalimumab-monotherapy-in-biologic-naive-patients-with-active-rheumatoid-arthritis/>
45. Weinblatt ME, Mease P, Mysler E, Takeuchi T, Drescher E, Berman A, et al. The efficacy and safety of subcutaneous clazakizumab in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: results from a multinational, phase IIb, randomized, double-blind, placebo/active-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67:2591-600.
46. Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, Van Vollenhoven R, Sánchez A, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologics: results from a 24-week multicenter randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1516-23. Erratum in: *Ann Rheum Dis.* 2009;68:296.
47. Aletaha D, Bingham CO 3rd, Tanaka Y, Agarwal P, Kurrasch R, Tak PP, et al. Efficacy and safety of sirukumab in patients with active rheumatoid arthritis refractory to anti-TNF therapy (SIRROUND-T): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multinational, phase 3 study. *Lancet.* 2017;389:1206-17.
48. Kivitz A, Baret-Cormel L, van Hoogstraten H, Wang S, Parrino J, Xu C, et al. Usability and Patient Preference Phase 3 Study of the Sarilumab Pen in Patients with Active Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Ther.* 2017. doi:10.1007/s40744-017-0090-2.