

Sociedad Española  
de Reumatología

# Reumatología Clínica SUPLEMENTOS

www.reumatologiaclinica.org



## Utilidad de sarilumab en la terapia de la artritis reumatoide

Hèctor Corominas\* y César Díaz Torné

Unitat Territorial de Reumatologia i Malalties Autoimmunitàries Sistèmiques, Hospital Universitari Sant Pau-Hospital Dos de Maig, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona, España

### RESUMEN

#### Palabras clave:

Artritis reumatoide  
Sarilumab  
MOBILITY  
TARGET  
MONARCH

En junio de 2017, la European Medicines Agency aprobó sarilumab para el tratamiento de la artritis reumatoide, un nuevo anticuerpo monoclonal (subtipo IgG1) totalmente humano, que impide la unión de la interleucina (IL) 6 a las formas soluble y unida a la membrana del receptor de la IL-6, e inhibe la señal a través de IL-6. Administrado cada 2 semanas en dosis de 200 mg (con una dosis de 150 mg cada 2 semanas para el tratamiento de anomalías de laboratorio), tiene una afinidad por el receptor muy elevada y ha demostrado ser un fármaco eficaz y seguro en el tratamiento de la artritis reumatoide. Esta eficacia se ha demostrado en diferentes ensayos clínicos evaluados en distintos escenarios: falta de respuesta a metotrexato, intolerancia y/o fallo a antifactor de necrosis tumoral alfa y en pacientes con intolerancia a metotrexato. Su doble dosis, su doble dispositivo de administración, su mecanismo dual y su beneficio reconocido lo sitúan como una nueva alternativa potencial en el tratamiento de la artritis reumatoide.

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

### Usefulness of sarilumab in the treatment of rheumatoid arthritis

#### ABSTRACT

#### Keywords:

RA  
Sarilumab  
Studies  
MOBILITY  
TARGET  
MONARCH

In June 2017, the EMA approved sarilumab for the treatment of rheumatoid arthritis, a new monoclonal (subtype IgG1) fully human antibody directed against the alpha subunit of the interleukin-6 receptor complex that inhibits the signal through IL-6. The drug is administered every other week at a dose of 200 mg (or a dose of 150 mg every two weeks if there are laboratory abnormalities), shows very high affinity for the receptor and has proven to be an effective and safe drug in the treatment of rheumatoid arthritis (RA). Its efficacy has been demonstrated in several clinical trials in a variety of scenarios (lack of response to MTX, intolerance and / or failure to anti-TNF). Due to its double dose, the availability of two different devices for its administration, and its dual signaling mode of action and recognised benefit, sarilumab is a new potential alternative in the treatment of RA.

© 2018 Sociedad Española de Reumatología. All rights reserved.

### Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune, que afecta sobre todo a las articulaciones y que se asocia a discapacidad progresiva, complicaciones sistémicas, morbimortalidad elevada y altos costes socioeconómicos<sup>1</sup>. La AR es, junto con la artropatía por depósito de cristales de urato monosódico, la artropatía inflamatoria

más frecuente, y su prevalencia en España y Europa, en general, se estima cercana al 0,5%<sup>2</sup>.

Distintos estudios han demostrado que la patogénesis de la enfermedad se basa en la presencia de un amplio abanico de células inflamatorias activadas y la consecuente cascada generalizada de citocinas que, como el factor de necrosis tumoral (TNF) o la interleucina (IL) 6, entre muchas otras, juegan un papel clave para inclinar la balanza del lado de las citocinas proinflamatorias y rompen el equilibrio y la homeostasis.

El mejor conocimiento de la patogenia de la enfermedad y las distintas vías y mecanismos patogénicos de la AR ha permitido el desarrollo de nuevas dianas terapéuticas más específicas para la enfer-

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Hcorominas@santpau.cat (H. Corominas).

medad. El advenimiento y los ensayos clínicos de las primeras terapias biológicas (especialmente las terapias anti-TNF), además de demostrar la efectividad de estos fármacos, nos enseñaron a utilizar mejor la piedra angular del tratamiento de la AR, el metotrexato (MTX). Posteriormente aumentó el arsenal terapéutico, con la aparición, por un lado, de más terapias anti-TNF; por otro, de tratamientos biológicos que bloqueaban vías distintas al TNF y, finalmente, de pequeñas moléculas que bloquean específicamente vías intracelulares. A pesar de la mejoría del pronóstico de estos pacientes, sigue existiendo un porcentaje importante de enfermos que no consiguen una buena respuesta inicial<sup>3</sup> o que inicialmente la consiguen pero que posteriormente presentan un fallo secundario al tratamiento<sup>4</sup>.

En la actualidad, en España hay 5 terapias biológicas aprobadas que bloquean al TNF o su receptor. Diversos estudios indican que en distintas situaciones clínicas, ante el fallo a una terapia anti-TNF $\alpha$ , es más adecuado el cambio de diana terapéutica<sup>5</sup>, pero también hay evidencia contrastada que apoya que el fracaso de un fármaco que bloquea una citocina no implica el fracaso global de su clase<sup>6</sup>.

Escaros ensayos clínicos comparan diferentes terapias biológicas directamente entre ellas: el estudio AMPLE, que comparó la eficacia de abatacept y adalimumab (ADA) en enfermos tratados con MTX<sup>7</sup>; el estudio ORBIT, que comparó rituximab con la inhibición del TNF<sup>8</sup>, y el estudio ADACTA, que comparó tocilizumab (TCZ) con ADA en monoterapia<sup>9</sup>. En este último, la terapia frente a IL-6 mostró una mayor eficacia utilizando el DAS28 que el bloqueo del TNF.

Recientemente, se han desarrollado nuevas moléculas para el tratamiento de la AR. En junio de 2017, la European Medicines Agency aprobó la comercialización de sarilumab –SAR–, un nuevo anticuerpo monoclonal (subtipo IgG1) totalmente humano que impide la unión de la IL-6 a las formas soluble y unida a la membrana del receptor de la IL-6 (IL-6R); así, por un mecanismo doble, bloquea específicamente el receptor- $\alpha$  de la IL-6 (IL-6R $\alpha$ ) e inhibe la señal a través de esta IL-6. Administrado en jeringas o autoinyector precargados cada dos semanas (c2s) en dosis de 200 mg, con una dosis de 150 mg c2s para el tratamiento de anormalidades de laboratorio, tiene una afinidad por este receptor unas 20 veces superior que TCZ, y en los ensayos clínicos en distintos escenarios evaluados (falta de respuesta a MTX, intolerancia y/o fallo a anti-TNF $\alpha$ , y en intolerantes a MTX), que se detallan a continuación, ha demostrado una eficacia similar.

### Eficacia de sarilumab en la artritis reumatoide. Estudios MOBILITY A y B

Si se evalúa la eficacia en AR, se observa que el lanzamiento de SAR se realizó en 3 fases. En la fase inicial, se realizaron 3 ensayos de fase I, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo de SAR en 83 pacientes con tratamiento activo y 24 pacientes tratados con placebo, con dosis crecientes de 50, 100, 150 y 200 mg. Se observó una reducción dependiente de la dosis de los niveles de reactantes de fase aguda, con una disminución de la proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCRas) superior al 90% y del amiloide A en suero después de una dosis única de 200 mg de SAR<sup>10</sup>.

En una segunda fase, se planteó el MOBILITY (A), estudio dosis-respuesta para la selección de las dosis de los estudios de fase III. La parte A fue un estudio de fase II, multicéntrico, aleatorizado (a placebo o a una de entre 5 pautas de administración de SAR subcutáneo [s.c.]: 100, 150, 200 mg/c2s y 150 mg/semana), doble ciego, en 306 pacientes con AR que tenían una enfermedad activa, a pesar del empleo de una dosis estable de MTX (dosis media de 16,6 mg/semana). Se observaron respuestas ACR20 significativas después de 12 semanas de tratamiento con todas las dosis de 150 mg/c2s o superiores. Las respuestas de DAS28-PCR mostraron una relación dosis-respuesta con remisión máxima, definida como DAS28-PCR < 2,6, que se observó con la pauta de administración de SAR 150 mg/semana. Más del 60% de los pacientes tratados con dosis de SAR de 200 mg una vez

a la semana alcanzó un ACR20, y el 17% de los pacientes tratados con SAR 200 mg/c2s alcanzó un ACR70; un 20-30% de los pacientes alcanzó una DAS28-PCR < 2,6 al llegar a la semana 12<sup>11</sup>.

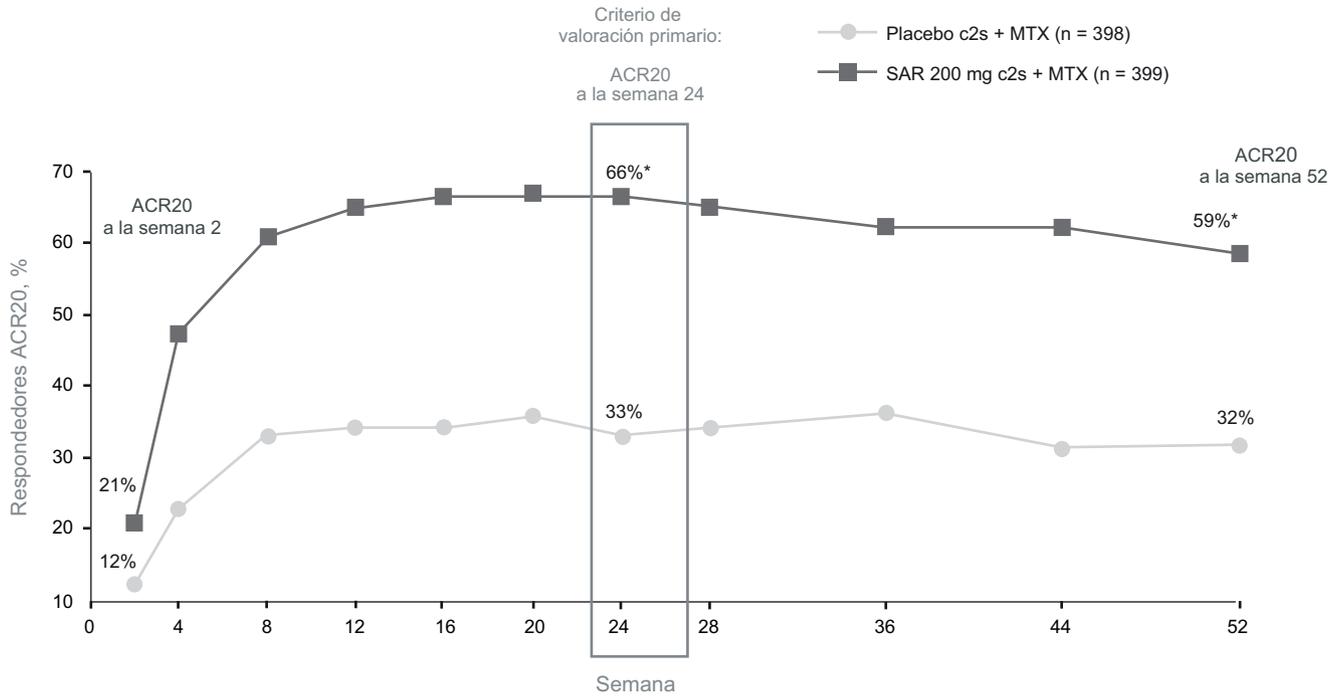
Posteriormente, en las diferentes fases de desarrollo, se han incluido más de 3.000 pacientes con AR englobados en 7 estudios fase III que se han presentado en la solicitud a las diferentes agencias evaluadoras. Es de interés resaltar que de los datos del estudio MOBILITY, un estudio en fase III que pone de manifiesto la eficacia de un tratamiento combinado con MTX en pacientes que presentaban erosiones o positividad de anticuerpos antipéptido citrulinado cíclico (CCP), se han podido analizar en una fase de extensión a 52 semanas los datos radiográficos (MOBILITY B). Los pacientes fueron asignados (1:1:1) a los 3 grupos de tratamiento siguientes: placebo (n = 398), SAR 150 mg/c2s (n = 400) y SAR 200 mg/c2s (n = 399). Se observó una respuesta elevada con el placebo, con una respuesta ACR20 de más del 33%, pero se dieron respuestas ACR20 superiores, del 58 y el 66%, en los grupos de 150 y 200 mg (fig. 1). Los 3 objetivos principales del ensayo se alcanzaron a las 24 semanas y se mantuvieron a las 52 semanas (fig. 1). Se observaron una respuesta clínica de ACR70 y un mantenimiento durante 24 semanas en el 3% de los pacientes tratados con placebo, frente al 12,8 y al 14,8% de los pacientes de los grupos de 150 y 200 mg (fig. 2), respectivamente, y un 34,1% de los pacientes del grupo de 200 mg alcanzó una remisión DAS28-PCR en la semana 24. La evaluación funcional medida con el Health Assessment Questionnaire (HAQ) mostró una mejoría estadísticamente significativa a lo largo de las 52 semanas del período de estudio (fig. 3). Los cambios estructurales evaluados con la puntuación de Sharp/van der Heijde (SvH) mostraron una mejoría en comparación con placebo, con un cambio de 2,78 con el placebo frente a 0,9 con la dosis de 150 mg, y de 0,25 con la dosis de 200 mg en la semana 52. Así pues, teniendo en cuenta los resultados obtenidos en todos los dominios, respuesta de la enfermedad, función y puntuaciones radiográficas, estos fueron favorables a SAR, y fueron superiores con la dosis de 200 mg, especialmente en la reducción de la progresión radiológica<sup>12</sup>.

### Seguridad y tolerabilidad de sarilumab en la artritis reumatoide

Por lo que respecta a su seguridad y tolerabilidad, de los estudios fase I, de los 83 pacientes que se evaluaron respecto a la seguridad y tolerabilidad de SAR, 4 abandonaron los estudios a causa de acontecimientos adversos (3 SAR frente a 1 placebo) por exacerbación de la AR, infección de vías respiratorias altas y elevación de la alanina aminotransferasa (ALT). En el período de seguimiento de 16 semanas, un paciente del grupo placebo y otro del grupo de SAR presentaron una elevación de la ALT de 3-5  $\times$  límite superior de la normalidad (LSN) y un paciente del grupo de SAR presentó un aumento > 5  $\times$  LSN. Cinco pacientes del grupo de SAR presentaron una neutropenia transitoria (0,5-1,0  $\times$  10<sup>3</sup>/ $\mu$ l). No se observaron toxicidades limitantes de la dosis<sup>10</sup>.

Hallazgos similares en el perfil de seguridad del fármaco se observaron en la fase III MOBILITY (A). Se observó una neutropenia relacionada con la dosis. Hubo un aumento de ALT hasta 3  $\times$  LSN en el 4% de los casos y la media de colesterol aumentó en un 10-20% de los casos a las 12 semanas. No se observaron efectos adversos (EA) graves, incluidas infecciones graves. En su fase de extensión como estudio fase III a 52 semanas, el MOBILITY B presentó un análisis de la seguridad en 1.282 pacientes. El porcentaje de EA leves/graves fue del 11,3% en el grupo de 200 mg frente al 5,4% en el de placebo; los más frecuentes fueron las infecciones. Un solo paciente (grupo SAR 150 mg), que recibía tratamiento simultáneo con ácido acetilsalicílico y tenía antecedentes de enfermedad de reflujo gastroesofágico, sufrió una perforación duodenal.

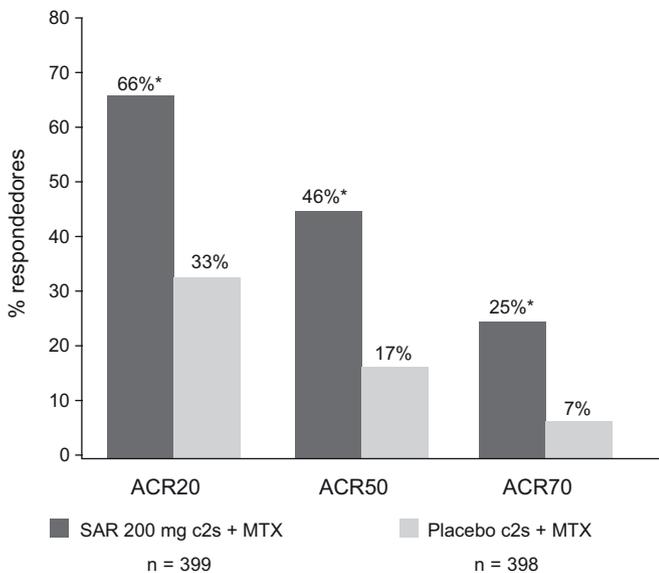
Otros datos de seguridad de interés incluyen reacciones en el lugar de inyección en aproximadamente un 10%, 8 neoplasias (ningún linfoma), neutropenia del orden de 0,5-1,0  $\times$  10<sup>9</sup>/l en un 5,1% de los pacientes tratados con dosis de 150 mg y en un 7,8% de los tratados con



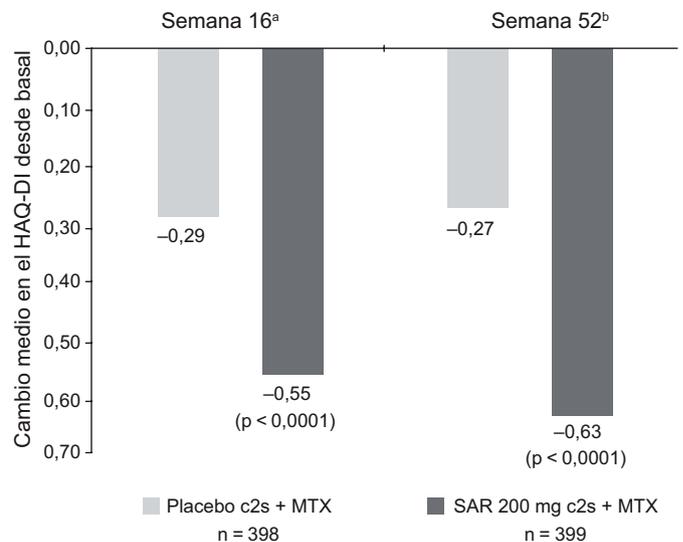
**Figura 1.** Respuesta ACR20 a lo largo del tiempo en el estudio controlado con placebo MOBILITY. SAR 150 mg c2s + MTX (n = 400): ACR20 semana 2, 21%; ACR20 semana 24, 58%; ACR20 semana 52, 54%. c2s: cada 2 semanas; MTX: metotrexato; SAR: sarilumab. \*p < 0,0001 frente a placebo.

200 mg. En general, la neutropenia de grado 3 o 4 se normalizó mientras se continuaba el tratamiento o al suspenderlo en 24/26 sujetos (92%) del grupo de dosis de 150 mg de SAR, en comparación con 29/36 sujetos (81%) del grupo de dosis de 200 mg; 9/62 (15%) sujetos presentaron una neutropenia de grado 3 o 4 que no llegó a normalizarse durante el estudio. Se interrumpió el tratamiento debido a la neutropenia en un 2,1% de los pacientes de 150 mg y en un 2,4% de los del grupo de 200 mg, y en ningún caso se asoció a infección. Se observó una ALT superior a 3 × LSN en un 9,5% de los pacientes del grupo de 150 mg de SAR, frente al 2,1% del de placebo. El incremento de los

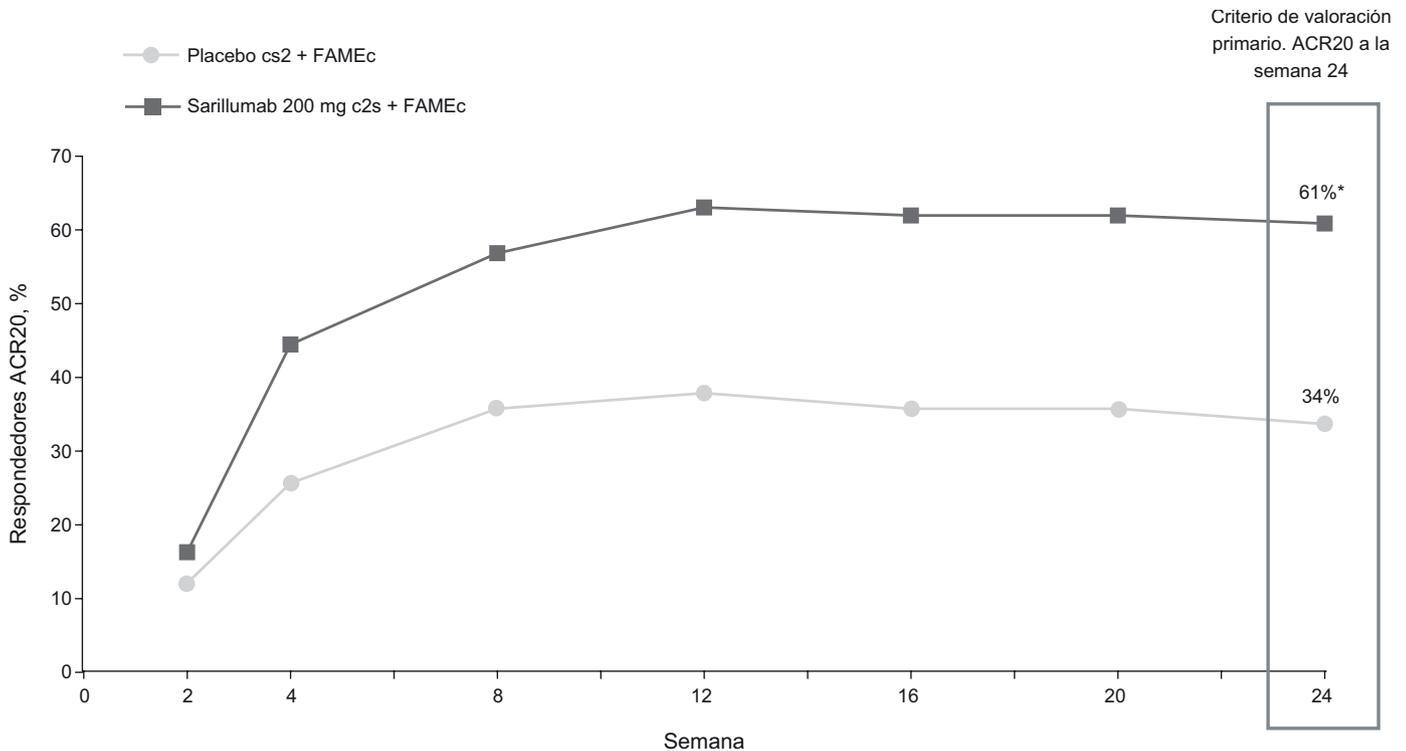
niveles de colesterol observados en los pacientes tratados con SAR fue del 43 frente al 18% del grupo placebo. Un tema importante cuando se habla de terapias biológicas y que despierta un mayor interés es la aparición de anticuerpos antifármaco. En los estudios realizados con SAR se han observado en el 16,7% de los pacientes a dosis de 200 mg, ninguno relacionado con casos de hipersensibilidad, interrupción definitiva del fármaco, ni falta de eficacia. Los EA graves observados en los diferentes estudios, tanto en fase I como en fases II/III de los MOBILITY A y B, muestran un perfil muy similar a los de su clase (TCZ), así como a otras dianas terapéuticas con diferente mecanismo de acción<sup>13</sup>.



**Figura 2.** Respuestas ACR en el estudio controlado con placebo MOBILITY (metotrexato [MTX]-IR) a las 24 semanas. Sarilumab (SAR) 150 mg c2s + MTX (n = 400): ACR 20, 58%; ACR 50, 37%; ACR 70, 20%. ACR 20 en la semana 24: criterio de valoración coprimario. c2s: cada 2 semanas. \*p < 0,0001 frente a placebo.



**Figura 3.** Cambio en la función física HAQ-DI desde basal a las semanas 16 y 52 en el estudio MOBILITY. Sarilumab (SAR) 150 mg c2s + metotrexato (MTX) (n = 400). Semana 16, -0,53 (p < 0,0001); semana 52, -0,62 (p < 0,0001). c2s: cada 2 semanas. <sup>a</sup>Criterio de valoración coprimario. <sup>b</sup>Criterio de valoración secundario. Los valores de p indican la diferencia frente a placebo c2s + MTX.

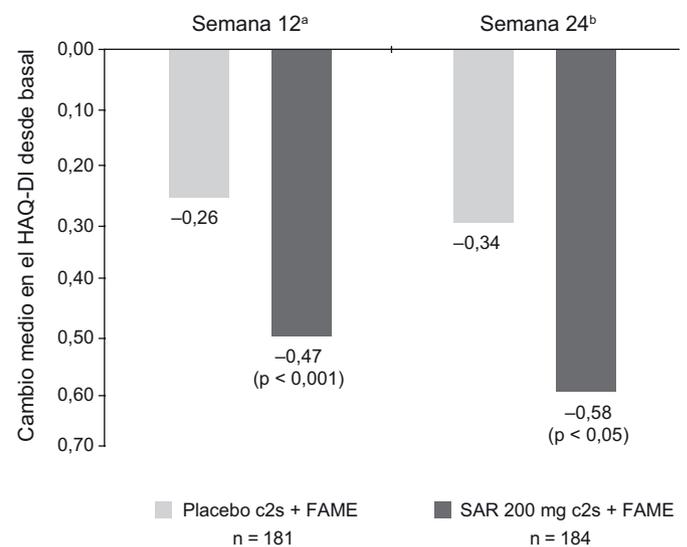


**Figura 4.** Respuesta ACR a lo largo del tiempo en el estudio controlado con placebo TARGET. Sarilumab 150 mg c2s + FAMEc (n = 181): ACR20 semana 24, 56%\*. c2s: cada 2 semanas; FAMEc: fármacos antiinflamatorios modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales. \*p < 0,0001 frente a placebo.

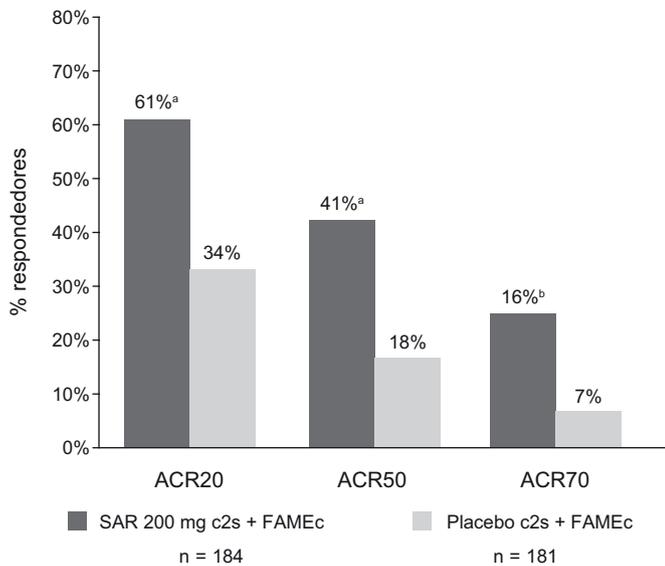
**Eficacia y seguridad en la artritis reumatoide. Estudios TARGET, TARGET-PRO y post hoc**

En el año 2017, Fleischmann et al<sup>14</sup> presentaron los datos de un nuevo estudio, el TARGET. En este caso, se trata de un ensayo de 3 ramas que comparó la eficacia y seguridad de SAR 150 y 200 mg/c2s frente a placebo en 546 enfermos con AR tratados con FAME (fármacos antiinflamatorios modificadores de la enfermedad) de fondo, y que habían fallado o no tolerado como mínimo un anti-TNF $\alpha$ . Se estudiaron enfermos con alta actividad clínica ( $\geq 6$  articulaciones dolorosas y tumefactas y PCR  $\geq 8$  mg/l) y 12 años de evolución media de la enfermedad. Aproximadamente, el 85% estaba tratado con MTX y entre un 20 y un 25% había fracasado a más de un anti-TNF $\alpha$ . Los objetivos primarios del presente ensayo fueron la consecución de una respuesta ACR20 a la semana 24 y la mejoría del HAQ-DI a la semana 12 tras el inicio del tratamiento. En este estudio aleatorizado y controlado, SAR a dosis de 150 y 200 mg presentó respuestas ACR20 en la semana 24 del 56 y el 61%, en comparación con la respuesta del 34% en el grupo placebo (fig. 4). La mejoría del HAQ-DI fue unos 0,2 puntos mayor en ambos grupos de enfermos tratados con SAR comparado con el grupo placebo (fig. 5). En la semana 24, los enfermos tratados con SAR consiguieron también una mayor respuesta que placebo al comparar ACR50 (SAR 150: 37%; SAR 200: 40,8%; placebo: 18,2; p < 0,0001) y ACR70 (SAR 150: 19,9%; SAR 200: 16,3%; placebo: 7,2%; p = 0,0056) (fig. 6). Los enfermos tratados con SAR también consiguieron una mayor disminución de DAS28-PCR y una mayor consecución de DAS28-PCR < 2,6 y < 3,2 que los enfermos en el grupo placebo a la semana 24. Además, en todos los componentes que forman los distintos índices ACR, los enfermos de los grupos SAR mejoraron más que los enfermos del grupo placebo de forma estadísticamente significativa. A pesar de que el estudio no se diseñó para encontrar diferencias entre el grupo de SAR 150 mg/c2s y el grupo de SAR 200 mg, se encontraron diferencias a favor del segundo grupo en varias de las mediciones (como el ACR20 o el ACR50, o el porcentaje de enfermos en remisión o baja actividad clínica según DAS28-PCR).

Del mismo ensayo clínico se realizó un subanálisis para estudiar diversas *patient reported outcomes* (PRO) a las 12 y 24 semanas, y que se ha publicado recientemente<sup>15</sup>. En el estudio TARGET se incluyeron, además de la escala visual analógica (EVA) de valoración global y dolor del enfermo y el HAS-DI, el Short Form-36 Health Survey (SF-36), el FACIT-Fatigue (FACIT-F), el Work Productivity Survey-Rheumatoid Arthritis (WPS-RA) y el Rheumatoid Arthritis Impact of Disease (RAID). Al evaluar las EVA global y de dolor, y el HAQ-DI, tanto en la semana



**Figura 5.** Cambio en la función física HAQ-DI desde basal a las semanas 12 y 24 en el estudio TARGET. Sarilumab (SAR) 150 mg c2s + FAME (n = 181): semana 12, -0,46 (p < 0,001); semana 24, -0,52 (p < 0,05). c2s: cada 2 semanas; FAME: fármacos antiinflamatorios modificadores de la enfermedad. <sup>a</sup>Criterio de valoración coprimario. <sup>b</sup>Criterio de valoración secundario. Los valores de p indican la diferencia frente a placebo c2s + FAME.



**Figura 6.** Respuestas ACR en el estudio controlado con placebo TARGET (TNF-IR) a las 24 semanas. Sarilumab (SAR) 150 mg c2s + FAMEc (n = 181): ACR20, 56%<sup>a</sup>; ACR50, 37%<sup>a</sup>; ACR70, 20%<sup>a</sup>. c2s: cada 2 semanas. FAMEc: fármacos antirreumáticos modificados de la enfermedad sintéticos convencionales. <sup>a</sup>p < 0,0001 frente a placebo; <sup>b</sup>p = 0,0056 frente a placebo; <sup>c</sup>p = 0,0002 frente a placebo. ACR20 a la semana 24: criterio de valoración primario.

12 como en la 24, los enfermos tratados con ambas dosis de SAR mejoraron más que los enfermos del grupo placebo de forma estadísticamente significativa. También se observó una mayor mejoría en los índices FACIT-F y rigidez matutina, y en el RAID a la semana 12, que se mantuvieron en la semana 24. Respecto al análisis del SF-36, se observa en general una mejoría más importante también en los 2 puntos de medición, que es estadísticamente significativa en prácticamente todos los dominios estudiados. En general, se observaron correlaciones entre los PRO y las mediciones clínicas (DAS28-PCR y CDAI).

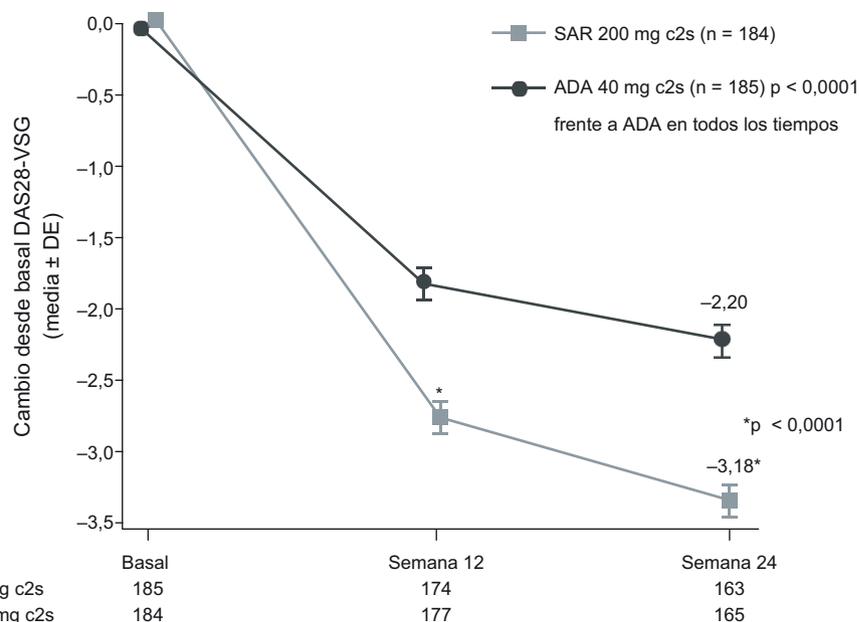
Recientemente, un estudio post hoc del TARGET demostró que los enfermos con una actividad DAS28-PCR, CDAI o PCR tanto por encima como por debajo de la mediana (6,2 en el caso del DAS28-PCR) tratados con SAR presentaron resultados significativamente mejores

que el grupo placebo. Eso sí, el grupo con una mayor actividad inflamatoria inicial respondió mejor<sup>16</sup>.

En cuanto a la seguridad, no se observaron grandes diferencias respecto a las observadas previamente con otros bloqueadores del IL-6R. En general, se observó una mayor frecuencia de EA debidos al tratamiento en el grupo SAR respecto al grupo placebo. También se observó un mayor aumento de abandonos del tratamiento por EA en el grupo de SAR, sobre todo debido a infecciones, neutropenia y aumento de las transaminasas. Los EA graves fueron del 3,3% en el grupo placebo, del 3,3% en el grupo SAR 150 mg y del 5,4% en el grupo SAR 200 mg. Las infecciones fueron el EA más frecuente en todos los grupos, con un 26,5% de enfermos del grupo placebo y un 22,1 y un 30,4% en los grupos de 150 y 200 mg de SAR, respectivamente. Hubo 2 casos de infección grave, 1 caso en el grupo de SAR 150 mg y 2 en el grupo de SAR 200 mg. Como en el caso de TCZ, se encontraron diferencias en la disminución de neutrófilos e incremento del colesterol, tanto total como unido a HDL (lipoproteínas de alta densidad) y LDL (lipoproteínas de baja densidad). En general, SAR fue bien tolerado y, a pesar de que el número de EA fue mayor en el grupo SAR que en el grupo placebo, la mayoría fueron leves o moderados. En este ensayo se encontraron resultados similares a los de los estudios previos con SAR o los ya conocidos de TCZ.

#### Head to head en monoterapia de sarilumab en la artritis reumatoide. Estudio MONARCH

Por último, como se ha comentado previamente, desde el inicio de las terapias biológicas existen solo 4 estudios *head to head* entre biológicos: AMPLE (abatacept frente a ADA), ORBIT (rituximab frente a anti-TNF), EXXELERATE (certolizumab pegol frente a ADA), el primero en comparar 2 anti-TNF $\alpha$ <sup>17</sup>, y el ADACTA (TCZ frente a ADA). Este último aportó la novedad de evaluar la superioridad de TCZ frente a ADA en monoterapia<sup>9</sup>. En la línea de demostrar la eficacia, tolerabilidad y seguridad de SAR en todos los escenarios clínicos posibles, se realizó el estudio MONARCH<sup>18</sup>. Este estudio fase III de superioridad, doble ciego, aleatorizado y control activo, que compara SAR 200 mg/c2s frente a ADA 40 mg/c2s, tenía como objetivo primario evaluar el cambio en la actividad con la valoración del recuento de 28 articulaciones y actividad articular, medido mediante DAS28-VSG a las 24 semanas. SAR demuestra ser superior a ADA en este objetivo



**Figura 7.** Cambio desde basal en el DAS28-VSG a las 24 semanas en el estudio MONARCH. ADA: adalimumab; c2s: cada 2 semanas; SAR: sarilumab.

**Tabla 1**

Fármacos biológicos/inhibidores de pequeñas moléculas sintéticos, autorizados o pendientes de autorización por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR)

Clase	Fármaco y atributos diferenciales	Año de autorización de comercialización o fase de desarrollo clínico en Estados Unidos
Inhibidores de TNF	Etanercept (receptor soluble)/s.c.	1998
	Infliximab (quimérico)/i.v.	1999
	Adalimumab (humano)/s.c.	2002
	Certolizumab (pegilado)/s.c.	2009
	Golimumab/s.c.	2009
Dirigido frente a células B	Rituximab (anti-CD20)/i.v.	2006
Inhibidor de la coestimulación de células T	Abatacept (CTLA4/CD28)/i.v., s.c.	2005
Inhibidor de IL-1	Anakinra/s.c.	2001
Inhibidores de pequeñas moléculas	Tofacitinib ((JAK1/JAK3)/oral	2012
	Baricitinib (JAK1/JAK2)/oral	Fase III
	ABT 494	Fase III
	Filgotinib (JAK1)/oral	Fase III
Dirigidos frente a la IL-6	Tocilizumab/i.v., s.c.	2010
	Sarilumab (IL-6R $\alpha$ )/señalización/s.c.	2017
	Sírukumab/s.c.	Retirado registro de autorización

IL: interleucina; i.v.: intravenoso; s.c.: subcutáneo; TNF: factor de necrosis tumoral.

Adaptada de referencia 19.

primario DAS28-ESR (-3,28 frente a -2,20;  $p < 0,0001$ ) (fig. 7), al mismo tiempo que presenta mejores respuestas ACR% 20/50/70 (SAR: 71,7/45,7/23,4, frente a ADA: 58,4/29,7/11,9), mejor HAQ, mejores porcentajes de remisión (el 7,1 frente al 2,7%) y de los índices de baja actividad (el 41,8 frente al 24,9%). Por lo que respecta a los EA, estos fueron similares, 63,6% (ADA) y 64,1% (SAR), y los más comunes fueron la neutropenia y la reacción en el sitio de inyección para SAR, y la cefalea y la reagudización de la enfermedad para ADA. La incidencia de infecciones fue también similar (SAR: 28,8% frente a ADA: 27,7%) y las infecciones graves fueron del 1,1% en los 2 grupos, independientemente de la neutropenia observada en el grupo de SAR. De este modo, se puede concluir que el estudio MONARCH pone de manifiesto que SAR 200 mg en monoterapia es superior a ADA en los pacientes con ausencia de respuesta o intolerantes a MTX, al evaluar signos y síntomas de la enfermedad y la función física, y que los datos de seguridad observados son los atribuibles y esperados a su clase. En este estudio solo se estudió la dosis de 200 mg, ya que había sido la más eficaz en los estudios MOBILITY y TARGET.

## Conclusiones

Tras evaluar los diferentes estudios existentes de SAR en todos los escenarios clínicos posibles: MOBILITY A y B, y TARGET y sus subanálisis (TARGET-PRO, TARGET post hoc), los datos avalan a SAR como un fármaco indicado para el tratamiento de la AR moderada-grave en combinación con MTX, en pacientes adultos que han respondido de manera inadecuada o que son intolerantes a uno o más FAME, clásicos o biológicos. Asimismo, SAR podría administrarse en monoterapia en caso de intolerancia al MTX o cuando el tratamiento con MTX es inapropiado, tal como se demuestra en el estudio MONARCH.

En un mercado repleto de alternativas para el tratamiento de la AR, que incluye anti-TNF $\alpha$ , fármacos dirigidos frente a célula B, un inhibidor de la coestimulación, pequeñas moléculas y fármacos dirigidos frente a la IL-6 (tabla 1), la primera impresión al analizar los datos de los estudios de desarrollo de SAR es que estamos ante otro inhibidor de la IL-6. Sin embargo, existen una serie de datos que merecen ser destacados, y que le confieren un hecho diferencial respecto a los otros de su género. A pesar de las similitudes farmacológicas,

SAR tiene una afinidad 20 veces superior por la diana que TCZ, y sus resultados de eficacia y seguridad son similares. De modo comparable a las diferencias existentes entre 2 inhibidores de TNF $\alpha$  (ADA y etanercept), ofrece a los pacientes y a los clínicos un inhibidor de IL-6 s.c., IL-6R $\alpha$ , y mediante señalización alternativo a TCZ, con una administración s.c. c2s en lugar de una vez por semana. Por todo ello, y gracias a los estudios aquí presentados que avalan su eficacia, tolerabilidad y seguridad, creemos que tiene por delante el reto importante de ser una nueva alternativa en el tratamiento de la AR. Su doble dosis, doble dispositivo de administración y su ya reconocido mecanismo de acción confirman su idoneidad para ser elegido como un excelente tratamiento. A partir de su comercialización, y gracias al uso por parte de los clínicos, progresivamente se posicionará en el lugar de excelencia que le corresponde dentro del algoritmo de tratamiento de la AR.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2011;365:2205-19.
- Carmona L, Villaverde V, Hernández-García C, Ballina J, Gabriel R, Laffon A; EPISER Study Group. The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41:88-95.
- Smolen JS, Aletaha D. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11:276-89.
- 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.
- Wilke T, Mueller S, Lee SC, Majer I, Heisen M. Drug survival of second biological DMARD therapy in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective non-interventional cohort analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017;18:332.
- Virkki LM, Valleala H, Takakubo Y, Vuotila J, Relas H, Komulainen R, et al. Outcomes of switching anti-TNF drugs in rheumatoid arthritis: a study based on observational data from the Finnish Register of Biological Treatment (ROB-FIN). *Clin Rheumatol*. 2011;30:1447-54.
- Schiff M, Weinblatt ME, Valente R, Van der Heijde D, Citera G, Elegbe A, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: two-year efficacy and safety findings from AMPLE trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:86-94.

8. Porter D, Van Melckebeke J, Dale J, Messow CM, McConnachie A, Walker A, et al. Tumour necrosis factor inhibition versus rituximab for patients with rheumatoid arthritis who require biological treatment (ORBIT): an open-label, randomised controlled, non-inferiority, trial. *Lancet*. 2016;388:239-47.
9. Gabay C, Emery P, Van Vollenhoven R, Dikranian A, Alten R, Pavelka K, et al; AD-ACTA Study Investigators. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet*. 2013;38:1541-50.
10. Radin AR, Mellis SJ, Jasson M. REGN88/SAR153191, A fully-human interleukin-6 receptor monoclonal antibody, reduces acute phase reactants in patients with rheumatoid arthritis: preliminary observations from phase 1 studies. *Arthritis Rheumatol*. 2010;62 Suppl 10:1121.
11. Huizinga TWJ, Fleischmann RM, Jasson M, Radin AR, Van Adelsberg J, Fiore S, et al. Sarilumab, a fully human monoclonal antibody against IL-6R $\alpha$  in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: efficacy and safety results from the randomised SARIL-RA-MOBILITY Part A trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1626-34.
12. Genovese MC, Fleischmann R, Kivitz AJ, Rell-Bakalarska M, Martincova 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.
13. Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald JK, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(2):CD008794.
14. Fleischmann R, Van Adelsberg J, Lin Y, Castelar-Pinheiro GD, Brzezicki J, Hrycaj P, et al. Sarilumab and Nonbiologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Active Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response or Intolerance to Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69:277-90.
15. Strand V, Reaney M, Chen CI, Proudfoot CW, Guillonneau 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.
16. Fleischmann R, Van Hoogstraten H, Jayawardena S, Mangan EK, Ching D, Burmester GR. Efficacy of Sarilumab in Combination with Csdmards in Patients with Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response to TNF Inhibitors By Baseline Levels of Disease Activity. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69 [abstract].
17. Fleischmann R, Burmester GR, Combe B, Curtis JR, Hall S, Haraoui B, et al. Comparison of certolizumab pegol versus adalimumab: 2 year efficacy and safety results from a superiority, investigator-blind, head-to-head study. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68 [abstract 2987].
18. Burmester G, Lin Y, Patel R, Van Adelsberg J, Mangan EK, Graham NMH, 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.
19. 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.