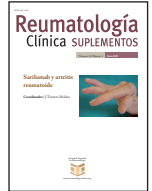




Sociedad Española
de Reumatología

Reumatología Clínica SUPLEMENTOS

www.reumatologiaclinica.org



Monoterapia con fármacos biológicos en la artritis reumatoide: efecto del bloqueo de la IL-6

Virginia Ruiz-Esquide y Raimon Sanmartí*

Unidad de Artritis, Servicio de Reumatología, Hospital Clínic, Barcelona, España

RESUMEN

Palabras clave:

Interleucina 6
Tocilizumab
Sarilumab
Monoterapia
Artritis reumatoide

Actualmente, las diferentes guías de tratamiento de la artritis reumatoide recomiendan el uso de los fármacos biológicos en combinación con metotrexato (u otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad de naturaleza sintética) siempre que sea posible. Pero la realidad de prescripción, según diferentes registros, muestra que los tratamientos biológicos se utilizan en muchas ocasiones en monoterapia. En la actualidad existen 2 fármacos biológicos inhibidores del receptor de la IL-6 aprobados por la European Medicines Agency para el tratamiento de la artritis reumatoide, uno con amplia experiencia clínica, tocilizumab, y otro a punto de su comercialización en nuestro país, sarilumab. Estos fármacos biológicos inhibidores de la IL-6 en monoterapia serían más efectivos que otros biológicos en monoterapia en el tratamiento de la artritis reumatoide, según demuestran diversos estudios. El objetivo de esta revisión es proporcionar los datos disponibles sobre el uso de los distintos fármacos biológicos inhibidores de IL-6 en monoterapia en la artritis reumatoide, y analizar de forma comparativa el papel de los otros agentes biológicos en monoterapia en esta enfermedad.

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

Keywords:

Interleukin-6
Tocilizumab
Sarilumab
Monotherapy
Rheumatoid arthritis

Monotherapy with biological agents in rheumatoid arthritis: effect of interleukin-6 blockade

ABSTRACT

The current recommendations and guidelines for the treatment of RA include the use of biological DMARDs (bDMARDs) in combination with methotrexate or other conventional synthetic DMARDs whenever possible. However, bDMARDs are frequently used in monotherapy according to data from several registries. Nowadays, two bDMARDs aimed at the IL-6 receptor have been approved by the European Medicines Agency (EMA) for treating RA: tocilizumab, with extensive clinical experience, and sarilumab, which will soon be commercialised in Spain. Several studies have confirmed that both IL-6 inhibitors are more effective than other bDMARDs when used in monotherapy. The aim of this review is to update the available information on the use of IL-6 inhibitors in monotherapy and to analyse the comparative role of the remaining bDMARDs when used in monotherapy in RA.

© 2018 Sociedad Española de Reumatología. All rights reserved.

Introducción

En la estrategia terapéutica actual de la artritis reumatoide (AR), el tratamiento inicial son los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos (FAMEs), preferiblemente el metotrexato (MTX)¹. Según el estudio FIRST, en España el 90,3% de los pacientes con

AR inician tratamiento de fondo con un FAMEs en monoterapia y el 81,3% lo hace con MTX, y les sigue en frecuencia la leflunomida². Sin embargo, un número significativo de pacientes no logra alcanzar una adecuada respuesta al tratamiento con MTX (u otros FAME), incluso a pesar de un buen cumplimiento y un seguimiento estrecho del paciente³. En esta situación, el tratamiento con fármacos biológicos (FAMEb) en combinación con MTX ha demostrado ser una alternativa eficaz y segura. Actualmente hay disponibles 9 FAMEb para el tratamiento de la AR, 5 antifactor de necrosis tumoral (anti-TNF) (adalimumab [ADA], etanercept [ETN], certolizumab pegol [CZP], golimumab [GOL] e infli-

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sanmarti@clinic.cat (R. Sanmartí).

ximab [IFX]), un antirreceptor de interleucina 6 (IL-6) (tocilizumab [TCZ]), un anti-CD20 que disminuye los linfocitos B (rituximab [RTX]), un modulador de la coestimulación del linfocito T (abatacept [ABT]) y un antagonista de la IL-1 (anakinra). Estos FAMEs han demostrado una mayor eficacia en el control de la enfermedad y en la prevención de la progresión radiológica cuando se utilizan en combinación con MTX^{4,7}. En muchas situaciones el FAMEs se debe suspender por ineficacia, intolerancia, presencia de efectos adversos o contraindicaciones por comorbilidades. En estos pacientes, el tratamiento biológico se realiza en monoterapia. Actualmente están aprobados para su uso en monoterapia en el tratamiento de la AR activa ADA, ETN, CZP y TCZ.

Estrategias de tratamiento en la artritis reumatoide

La estrategia recomendada por las guías europea EULAR¹ y del American College of Rheumatology (ACR)⁸, así como de la Sociedad Española de Reumatología (SER)⁹, es la de inicio con un FAME, habitualmente MTX, generalmente en monoterapia¹⁰⁻¹², y ante falta de respuesta a esta primera estrategia se puede plantear tratamiento con combinación de FAMEs (pudiendo realizarse también cambio a otro FAMEs en monoterapia). En caso de presencia de factores de mal pronóstico, elevada actividad de la enfermedad o fallo a segundo FAMEs o FAMEs combinados, las guías recomiendan añadir un tratamiento biológico (o alternativamente inhibidores de tirosincinasas) al tratamiento con MTX (u otro FAMEs). Todo lo anterior, siempre dentro de un marco global de tratamiento por objetivo o *treat to target* (T2T), que consiste en un seguimiento estrecho del paciente con la frecuente evaluación de la actividad de la enfermedad y la realización de ajuste del tratamiento hasta alcanzar el objetivo deseado (remisión o baja actividad).

Al iniciar tratamiento con FAMEs se recomienda, siempre que sea posible, la combinación con MTX, ya que se ha demostrado en diversos estudios una mayor eficacia de la terapia combinada en comparación con la monoterapia¹.

Anti-TNF en monoterapia en la artritis reumatoide

Los antagonistas del TNF son más efectivos y tienen un mayor efecto sobre la progresión del daño estructural en combinación con MTX que cuando se utilizan en monoterapia. Asimismo, las tasas de retención de estos fármacos suelen ser mayores en tratamiento combinado; esto se debe en parte a su menor inmunogenicidad cuando se asocian a MTX. No obstante, un alto porcentaje de pacientes (hasta un 25-30%) con AR se trata con antagonistas del TNF en monoterapia, especialmente en caso de intolerancia o contraindicación de FAMEs, sin que ello signifique que carezcan de efectividad y no se puedan utilizar¹³. Por otra parte, es importante señalar que ninguno de los antagonistas del TNF ha demostrado una eficacia superior a la de MTX en escalada rápida en AR de inicio cuando se utilizan en monoterapia¹⁴.

Adalimumab

ADA está aprobado para el tratamiento de la AR activa en combinación con MTX y, en caso de intolerancia o contraindicación para el uso de MTX, en monoterapia. Si bien en un estudio fase III se demostró su eficacia y seguridad en monoterapia¹⁵, en el estudio PRIMER, ADA en combinación con MTX fue superior a ADA en monoterapia. El 62% de los pacientes en terapia combinada alcanzaron un ACR50, frente al 41% de los que recibieron ADA en monoterapia, y además mostraron una menor progresión radiológica; por otro lado, la tasa de respuestas entre ADA en monoterapia y MTX en monoterapia fue similar⁶.

Certolizumab pegol

CZP también está aprobado para su uso en combinación con MTX y en monoterapia en caso de contraindicación de MTX. En el estudio FAST4WARD, que se realizó en pacientes con fallo a uno o más FAMEs,

CZP demostró ser eficaz en monoterapia frente a placebo, y alcanzó una respuesta ACR20 en el 46% de los pacientes tratados, frente a un 9% en la rama placebo¹⁶. En el estudio REALISTIC, un estudio fase IIIb en el que se incluyeron 1.063 pacientes con fallo a al menos un FAMEs, en el análisis post hoc por subgrupos se observó que los pacientes que recibieron CZP en monoterapia mostraron una buena respuesta (ACR20, 46%, ACR50, 21%), superior a placebo¹⁷. Si bien se trata de estudios diferentes, los datos sugieren una mayor eficacia del fármaco cuando se utiliza en combinación con MTX.

Etanercept

Múltiples ensayos y estudios clínicos han estudiado la eficacia de ETN en monoterapia y en combinación con MTX. El estudio TEMPO comparó la eficacia de ETN en combinación con MTX con cada uno de los fármacos por separado. Se incluyeron 686 pacientes con AR establecida activa, y el objetivo fue evaluar la respuesta ACR. A las 52 semanas, el 86, 69 y 43% de los pacientes que recibían tratamiento combinado habían alcanzado una respuesta ACR20, ACR50 y ACR 70, respectivamente, frente al 76, 48 y 24% de los que recibían ETN en monoterapia⁴. En el estudio de extensión a 2 años, los pacientes en tratamiento combinado mostraron una significativa mayor respuesta ACR y mayores índices de remisión, y una menor progresión radiológica que los pacientes tratados en monoterapia con ETN⁶. El estudio COMET, que incluyó 542 pacientes con AR de inicio, comparó la eficacia de ETN en combinación con MTX frente a MTX en monoterapia a 1 año. Se observó que el 50% de los pacientes que realizaron tratamiento combinado alcanzaron la remisión clínica, frente al 28% de los pacientes que realizaron tratamiento con MTX¹⁸. En el estudio de extensión los pacientes en tratamiento combinado ETN + MTX fueron aleatorizados a continuar con el mismo tratamiento o suspender el MTX y continuar con ETN en monoterapia, y se observó una mayor eficacia y menor progresión radiológica en los pacientes que mantuvieron tratamiento combinado¹⁹. Más recientemente se publicó una revisión Cochrane donde se evaluaron los beneficios de la combinación de ETN con un FAMEs, en un análisis que incluyó un total de 9 ensayos clínicos, 2.842 pacientes, con un seguimiento de entre 6 y 36 meses. Se observó una mayor eficacia clínica y una menor progresión radiológica con el tratamiento combinado de ETN + FAME frente a ETN en monoterapia²⁰. Por todo lo anterior, el ETN se debe utilizar, siempre que sea posible, en combinación con MTX, si bien, en caso de contraindicación o intolerancia, está también aprobado para su uso en monoterapia en AR. No obstante, dentro de la comunidad reumatológica se sigue considerando que ETN podría ser el FAMEs de elección en caso de tener que utilizar un antagonista del TNF en monoterapia, al obtenerse buenos índices de respuesta también en monoterapia y por los resultados de algunos estudios como el ADORE, que mostrarían una respuesta similar de la combinación frente a la monoterapia²¹.

Golimumab

En el estudio GO-BEFORE se comparó la eficacia de GOL en combinación con MTX, en comparación con GOL o MTX en monoterapia en pacientes con AR activa sin FAME previo. Se observó una mayor eficacia del tratamiento combinado frente a la monoterapia²². Seguidamente, en el estudio GO-FORWARD, que se realizó en pacientes con AR activa a pesar de tratamiento con MTX, se comparó la eficacia de GOL en combinación con MTX frente a cada uno de los fármacos por separado. La combinación de GOL y MTX mostró mayor eficacia que GOL o MTX en monoterapia. A las 52 semanas, el 73, 56 y 33% de los pacientes en terapia combinada presentaron una respuesta ACR20, ACR50 y ACR70, respectivamente, en comparación con el 69, 46 y 31% de respuesta ACR20, ACR50 y ACR70, respectivamente, de aquellos pacientes que recibieron GOL en monoterapia²³. En el análisis de los resultados reportados por el paciente (del inglés PRO: *patient*

reorted outcomes) también se observó una mayor respuesta en los pacientes que realizaron tratamiento combinado (GOL + MTX)²⁴. Así, GOL está aprobado para su uso en combinación con MTX en pacientes con AR activa.

Infliximab

En los estudios de registro, IFX en combinación con MTX demostró ser eficaz en el tratamiento de la AR activa²⁵, y pocos estudios analizan la eficacia de IFX en monoterapia. Se ha observado que la combinación de IFX con MTX reduce las reacciones infusionales y aumenta la duración de la eficacia del fármaco^{26,27}. Por tanto, se puede afirmar que de forma genérica la combinación de anti-TNF con MTX aporta una mayor eficacia que la monoterapia. Esto se justificaría por una mayor biodisponibilidad del anti-TNF cuando se usa en combinación con MTX²⁸, así como una mejor tolerancia inmunológica al fármaco (una menor inmunogenicidad)²⁹⁻³¹. Por otro lado, el MTX, de forma independiente al anti-TNF, reduciría la inflamación y la progresión radiológica, lo que aportaría una mayor eficacia global al tratamiento combinado³²⁻³⁴.

Además de ser más eficaz, el tratamiento combinado de FAMEb + MTX o FAMEs ha demostrado un buen perfil de seguridad según datos de los ensayos clínicos^{5,6,18}. Estos datos fueron confirmados por una revisión sistemática y metaanálisis de eficacia y seguridad de los anti-TNF que observó un riesgo relativo (RR) combinado (análisis de todos los anti-TNF en combinación con MTX frente a MTX) de 1,02 (intervalo de confianza [IC], 0,99-1,04) para todos los efectos secundarios y un RR combinado de 1,14 (IC, 0,89-1,47) para efectos adversos graves; tampoco se observó un riesgo aumentado en la incidencia de infecciones en general o infecciones graves³⁵.

Biológicos no anti-TNF en monoterapia en la artritis reumatoide

Abatacept

En el estudio fase II de ABT de búsqueda de dosis se reporta, a los 85 días de tratamiento, que un 53% de pacientes en ABT monoterapia alcanzó una respuesta ACR20, frente a un 31% en el grupo placebo³⁶. En el estudio fase IIIb ARRIVE, pacientes con AR y fallo a anti-TNF tratados con ABT en monoterapia presentaron una respuesta similar a los que realizaron tratamiento con ABT + FAME³⁷. El estudio ACCOMPANY comparó ABT subcutáneo en monoterapia o en combinación con MTX. Se incluyeron 100 pacientes, con un seguimiento de 4 meses y no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos³⁸. Datos más recientes y de práctica clínica del registro ORA (estudio francés de la cohorte Orenia and Rheumatoid Arthritis) analizan la eficacia, seguridad y tasa de retención de ABT en monoterapia frente a ABT en combinación con FAMEs. No hubo diferencias significativas en la proporción de pacientes respondedores a los 6 meses, pero la tasa de retención fue significativamente superior en los pacientes en tratamiento combinado frente a ABT en monoterapia (el 68 frente al 58,5%)³⁹. En el estudio AVERT, en pacientes con AR de inicio, la tasa de respuesta (remisión por DAS28-PCR) de ABT + MTX fue significativamente superior que en las ramas de ABT o MTX en monoterapia a 1 año de seguimiento (el 61 frente al 43 y al 46%, respectivamente)⁴⁰. ABT está aprobado para su uso en AR activa en combinación con MTX⁴¹⁻⁴³.

Rituximab

RTX está aprobado para su uso en AR activa en combinación con MTX y tras fallo a FAMEs y, al menos, a un anti-TNF. En un estudio fase II de RTX se observó una mayor eficacia de RTX en combinación con MTX (respuesta ACR50: 41%) en comparación con RTX en monoterapia (33%) o MTX en monoterapia (13%)⁴⁴; datos confirmados por otros estudios⁴⁵. Datos de la práctica clínica del estudio observacional

GENERIS, que incluyó 2.484 pacientes, con una media de seguimiento de 15 meses, reportan que un 23% de pacientes recibían RTX en monoterapia. El análisis por subgrupos que compara RTX en combinación con MTX o leflunomida frente a RTX en monoterapia no encuentra diferencias significativas en el cambio de DAS28 y HAQ⁴⁶.

Anti-IL-6 en monoterapia en el tratamiento de la artritis reumatoide

Actualmente, para el tratamiento de la AR activa, la European Medicines Agency (EMA) ha aprobado 2 fármacos inhibidores de la IL-6. El TCZ, que es un anticuerpo monoclonal humanizado que inhibe el receptor de la IL-6, y el sarilumab (SAR), que es un anticuerpo monoclonal humano que inhibe también el receptor de la IL-6. Este último todavía no está comercializado en nuestro país en el momento de escribir el presente artículo. En estudios preclínicos y de fase I, SAR demostró una afinidad 20 veces mayor por el receptor de la IL-6 en comparación con TCZ⁴⁷. Ambos están aprobados para el tratamiento de la AR en combinación con MTX o en monoterapia. Sirukumab (SIR), un anticuerpo monoclonal humano que inhibe la IL-6, había solicitado su aprobación a la EMA y la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de la AR, pero en octubre de 2017 la compañía farmacéutica responsable decidió retirar el fármaco para registro, al parecer de manera definitiva, al recibir una información negativa de la FDA por problemas de seguridad. Otros inhibidores de la IL-6 o de su receptor se encuentran actualmente en fase de desarrollo clínico (tabla 1).

Tocilizumab

Es extensa la evidencia del uso de TCZ en monoterapia en AR. Estudios fase II ya aportan datos de eficacia en monoterapia. En el estudio CHARISMA fase II de búsqueda de dosis, se comparan diferentes dosis de TCZ con y sin MTX y frente a placebo, y se observa una respuesta ACR20 en la dosis de 8 mg/kg del 63% con TCZ en monoterapia y del 74% con TCZ en combinación con MTX, y una respuesta ACR70 del 41 y el 53% en monoterapia y tratamiento combinado, respectivamente⁴⁸. Datos similares aporta otro estudio también fase II, en el que se observa una respuesta ACR20 del 78% y ACR50 del 40% a las 12 semanas con TCZ 8 mg/kg en monoterapia⁴⁹, significativamente superior a placebo. Múltiples estudios de fase III aportan más datos de eficacia de TCZ en monoterapia, al comparar TCZ 8 mg/kg frente a MTX en pacientes MTX-naïve tras 6 meses de tratamiento (AMBITION)^{50,51} y a largo plazo, según datos del estudio de extensión⁵², o en pacientes tras fallo a MTX (SATORI)⁵³, o TCZ frente a FAMEs en pacientes con fallo a FAMEs (SAMURAI)⁵⁴. Todos estos estudios demuestran que TCZ en monoterapia es más eficaz que MTX o FAMEs en monoterapia. Así pues, por primera vez se confirma que un FAMEb es superior al MTX en monoterapia en la AR, circunstancia que no se había podido demostrar con el resto de FAMEb. Otros estudios aportan datos sobre TCZ en monoterapia o en combinación: el estudio ACT-RAY, que compara la eficacia de añadir al tratamiento con MTX TCZ 8 mg/kg frente a realizar *switch* a TCZ 8 mg/kg en monoterapia en 556 pacientes con fallo a MTX, observa un inicio rápido de la respuesta al tratamiento, y no observa diferencias significativas a las 24 semanas de seguimiento en la proporción de pacientes que alcanzaron la remisión DAS28, que fue el objetivo primario del estudio (TCZ + MTX, el 40,4% frente a TCZ monoterapia, el 34,8%), remisión CDAI (TCZ + MTX, el 11,9% frente al TCZ monoterapia, el 7,6%), remisión SDAI o remisión boleana ACR-EULAR. Sin embargo, la proporción de pacientes que alcanzaron una baja actividad de la enfermedad o una respuesta EULAR de buena a moderada sí que fue significativamente superior en los pacientes que realizaron tratamiento combinado⁵⁵. En los datos a 1 año de seguimiento, no se observan diferencias significativas en los índices de remisión CDAI y SDAI, aunque sí se observa una mayor proporción de pacientes en remisión DAS28 en el grupo de pacientes que realizan tratamiento combinado

Tabla 1
Inhibidores de la interleucina 6 (IL-6). Características

Fármaco	Mecanismo de acción	Fase de desarrollo
Tocilizumab	Anticuerpo monoclonal humanizado Antirreceptor IL-6	Aprobado para el uso en AR activa en combinación con metotrexato o en monoterapia
Sarilumab	Anticuerpo monoclonal humano Antirreceptor IL-6	Aprobado para el uso en AR activa en combinación con metotrexato o en monoterapia
Sirukumab	Anticuerpo monoclonal humano Anti-IL-6	Estudios fase III finalizados Retirado para el registro
Clazakizumab	Anticuerpo monoclonal humanizado Anti-IL-6	Estudios fase II finalizados
Olokizumab	Anticuerpo monoclonal humanizado Anti-IL-6	Estudios fase II finalizados Estudios fase III en reclutamiento
Gerilimzumab	Anticuerpo monoclonal Anti-IL-6	Estudios fase II en reclutamiento
ALX-0061	Nanomolécula Antirreceptor IL-6	Estudios fase II reclutamiento finalizado

AR: artritis reumatoide.

(el 45,5 frente al 36,6%; $p = 0,03$), así como también una menor progresión radiológica: el 92,8% de los pacientes en tratamiento combinado no presentan progresión radiológica, frente al 86,1% de los pacientes que realizan tratamiento con TCZ en monoterapia ($p = 0,016$)⁵⁵. El estudio ACT-STAR, un estudio abierto de 886 pacientes con fallo a FAMES o FAMEb, comparó TCZ 8 mg/kg en monoterapia frente a TCZ 4 y 8 mg/kg en combinación con FAME y no observó diferencias significativas entre monoterapia o tratamiento combinado con MTX en medidas de eficacia y en seguridad a las 24 semanas de seguimiento⁵⁶. Por último, cabe mencionar el estudio ADACTA de comparación directa de TCZ en monoterapia con un anti-TNF (ADA) en monoterapia, que incluyó 326 pacientes con fallo a MTX. El objetivo principal fue evaluar el cambio en la actividad de la enfermedad medido por DAS28. La reducción del DAS28 en los pacientes tratados con TCZ fue significativamente mayor (3,3 puntos) que en los tratados con ADA (1,8 puntos), cumpliéndose el objetivo primario de superioridad de TCZ frente a ADA. Por otro lado, las respuestas ACR20, ACR50 y ACR70 fueron del 65, 47 y 32,5%, respectivamente, en los pacientes tratados con TCZ en monoterapia frente a unas respuestas ACR20, ACR50 y ACR70 del 49,4, 27,8 y 17,9%, respectivamente, en los tratados con ADA en monoterapia; la remisión DAS fue del 39,9% en los tratados con TCZ en monoterapia y del 10,5% en los tratados con ADA en monoterapia. Todas estas diferencias fueron estadísticamente significativas. Asimismo, la respuesta medida según CDAI fue significativamente superior en los pacientes tratados con TCZ frente a los tratados con ADA⁵⁷. Por tanto, TCZ ha demostrado, de forma sólida, eficacia en monoterapia y ser más eficaz que MTX y ADA en monoterapia en estudios de comparación directa. No obstante, en algunos estudios, los desenlaces son numéricamente superiores con la combinación, como en el estudio FUNCTION, con pacientes con AR de inicio⁵⁸. Por otra parte, algunos estudios de registro muestran una mayor tasa de retención con tratamiento combinado frente a monoterapia^{59,60} o mayores tasas de remisión en pacientes que inician TCZ con una alta actividad de la enfermedad⁶¹. Así, si bien es evidente la eficacia de TCZ en monoterapia, en algún grupo de población la terapia combinada podría reportar beneficios adicionales.

Sarilumab

Recientemente, SAR ha sido aprobado por la EMA para el tratamiento de la AR activa. En sus estudios de desarrollo de fases II y III, MOBILITY y TARGET, SAR mostró eficacia en combinación con MTX o

FAMES. El estudio MONARCH aporta datos del uso de SAR en monoterapia. Es un estudio *head to head*, similar al ADACTA, de SAR en monoterapia frente a ADA en monoterapia en 369 pacientes con fallo a MTX. A las 24 semanas de seguimiento SAR mostró una mayor eficacia en la medida de desenlace primaria frente a ADA, el cambio en DAS-VSG, de $-3,28$ y $-2,20$, respectivamente. SAR también mostró superioridad en otras medidas de desenlace, como las respuestas ACR20, ACR50 y ACR70, que fueron del 71,7, 45,7 y 23,4%, respectivamente, mientras que los tratados con ADA en monoterapia mostraron unas respuestas ACR20, ACR50 y ACR70 del 58,4, 29,7 y 12%, respectivamente. Asimismo, los pacientes tratados con SAR con mayor frecuencia alcanzaron la remisión medida según CDAI (el 7,1% SAR frente al 2,7% ADA) y una baja actividad de la enfermedad CDAI (el 41,8% SAR frente al 24,9% ADA). Es de señalar que las diferencias en la respuesta ACR fueron superiores ya a partir de la cuarta semana de tratamiento. Asimismo, SAR mostró una mejor respuesta en medidas de desenlace reportadas por el paciente como escalas de fatiga y SF-36. En cuanto al perfil de seguridad, no hubo diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento en cuanto a efectos adversos globales o efectos adversos graves o discontinuación del tratamiento. Los pacientes tratados con SAR mostraron una mayor frecuencia de neutropenia (el 8,7% SAR y el 1,1% ADA), sin que esto se asociara a un aumento en el riesgo de infecciones⁶².

Sirukumab

El SIR, como se ha mencionado previamente, es un inhibidor directo de la citocina IL-6, a diferencia de los otros 2 anti-IL6, que inhiben el receptor de la IL-6. En el estudio SIRROUND-D, en torno a un 8% de los pacientes incluidos realizan tratamiento con SIR en monoterapia, y en el estudio SIRROUND-T, el 20% de los pacientes realizan tratamiento con SIR en monoterapia, pero no se aportan datos de estos subgrupos de pacientes. El estudio SIRROUND-H, que incluyó 559 pacientes con fallo a MTX, compara el tratamiento de SIR en monoterapia en 2 dosis diferentes (50 mg cada 4 semanas o 100 mg cada 2 semanas [c2s]) con ADA en monoterapia. Resultados preliminares se presentaron en forma de comunicación en el congreso ACR 2016. El cambio de DAS28 (medida de desenlace principal) a las 24 semanas fue de $-2,19$ en los tratados con ADA, de $-2,58$ en los tratados con SIR 50 mg cada 4 semanas y de $-2,96$ en los tratados con SIR 100 mg c2s⁶³. La diferencia fue estadísticamente significativa a favor

de SIR, pero no lo fue, sin embargo, en la tasa de ACR50, que fue el otro desenlace primario que se evaluó (tabla 2). Como se ha comentado, no obstante, no se prevé su futura comercialización.

Monoterapia en la artritis reumatoide: bloqueo de la IL-6

Tras evaluar los datos de ADACTA y MONARCH y los datos preliminares de SIRROUND-H (todos ellos estudios *head to head* de comparación de fármaco biológico anti-IL-6 frente a ADA, ambos en monoterapia), se demuestra que la monoterapia con inhibidores de IL-6 es más efectiva que la monoterapia con anti-TNF (ADA). Sin embargo, no hay datos de comparación directa del bloqueo de la IL-6 frente a otros FAMEs anti-TNF o no-anti-TNF.

Un estudio multicéntrico observacional y retrospectivo de práctica clínica analizó la eficacia de diferentes estrategias terapéuticas con tratamientos biológicos. Se incluyeron 1.603 pacientes que habían iniciado tratamiento biológico con anti-TNF o TCZ tras fallo a FAMEs o a anti-TNF. No se observaron diferencias significativas en la proporción de pacientes que alcanzaron la remisión DAS28-VSG a los 3 meses de seguimiento entre los pacientes tratados con los diferentes anti-TNF (ADA: 26%, ETN: 27%, CZP: 26%, GOL: 27%, IFX: 23%), y la de los tratados con TCZ fue significativamente superior, del 41%. En el análisis por subgrupos la remisión DAS28-VSG en pacientes con fallo a FAME fue del 29,4% en los tratados con anti-TNF y del 44% en los tratados con TCZ ($p < 0,001$); en el análisis de los pacientes que realizaron tratamiento biológico en monoterapia, el 30,2% de los tratados con anti-TNF alcanzaron la remisión DAS28-VSG a los 3 meses, frente al 37,2% de los pacientes tratados con TCZ ($p < 0,001$). También fue mejor la respuesta en los tratados con TCZ tras fallo a anti-TNF. Se observaron resultados similares al tomar como medida de desenlace una buena respuesta EULAR o al analizar la respuesta según cambio en CDAI. La respuesta en diferentes medidas de desenlace reportadas por el paciente (rigidez matutina, dolor, valoración global del paciente) fue mejor en los pacientes tratados con TCZ⁶⁴. Se reportaron resultados similares en otro estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico, con 254 pacientes, que observó una mayor eficacia de TCZ en monoterapia frente a anti-TNF en monoterapia, en condiciones de práctica clínica habitual⁶⁵. Es interesante señalar, además, que en ambos estudios^{64,65} se observa una tendencia (en el contexto de la práctica clínica) a indicar TCZ en pacientes con enfermedad más grave.

¿Por qué el bloqueo de la IL-6 resulta más eficaz en monoterapia que el bloqueo de otras dianas terapéuticas en el tratamiento de la artritis reumatoide?

En la AR existe un importante aumento de la expresión de IL-6, tanto en plasma como en líquido y membrana sinoviales. Esta citocina es producida por numerosas estirpes celulares (linfocitos T y B, fibroblastos, células epiteliales, adipocitos) y tiene un efecto pleiotrópico. Produce un incremento en la producción hepática de proteínas de inflamación, actúa sobre el eje hipotálamo-hipofisario induciendo la producción de factor liberador de corticotrofina (CRF) en el hipotálamo que, a su vez, aumenta la síntesis de cortisol, y reduce la absorción y biodisponibilidad de hierro, lo que favorece la anemia. El bloqueo de la IL-6 produce una reducción rápida y sostenida de la proteína C reactiva (PCR), mientras que el bloqueo del anti-TNF reduce los niveles de PCR de forma indirecta (el TNF estimula la elevación de PCR y fibrinógeno a través de la IL-6); asimismo, el bloqueo de la IL-6 mejora la anemia y la astenia y otros síntomas relacionados con sus efectos sobre el SNC, como la rigidez matutina y el estado de ánimo, lo que se refleja en mejores resultados en componentes como la "valoración global del paciente"⁶⁶. Inmunológicamente, el bloqueo de la IL-6 ha demostrado tanto reducir los niveles de células dendríticas y neutrófilos circulantes, la formación de infiltrados de neutrófilos a nivel articular y la migración de macrófagos, como actuar sobre los linfocitos T produciendo un descenso de las células Th17 y un incremento de las Treg, y sobre los linfocitos B reduciendo la producción de anticuerpos antifármaco⁶⁷ e induciendo la expansión de células B reguladoras⁶⁸. El bloqueo anti-TNF, por el contrario, no tendría este efecto sobre los linfocitos T y B, y su combinación con MTX le aportaría el efecto que este fármaco tiene sobre los linfocitos T (reduce la proliferación de células T dependiente de antígenos) y linfocitos B (disminuye la producción de anticuerpos)³¹. Este efecto diferencial sobre la inmunidad adaptativa podría explicar, al menos en parte, la menor necesidad del uso de FAMEs combinado en pacientes tratados con inhibidores de la IL-6.

Realidad del uso de monoterapia

La evidencia de una mayor eficacia del tratamiento combinado con inhibidores de IL-6 es sólida; sin embargo, algunos datos sugieren que la monoterapia se usa con más frecuencia de la esperada.

Tabla 2

Antiinterleucina 6 (anti-IL-6). Evidencia de eficacia en monoterapia, estudios *head to head* (comparación con adalimumab)

Fármaco	Intervención	Población	Resultados
TCZ (ADACTA) ⁵⁷	Intolerantes a MTX	326 pax	24 semanas de tratamiento
	TCZ 8 mg/kg frente a ADA 40 c2s	6,7/7,3 años de evolución	Cambio DAS28-VSG: TCZ -3,3/ADA -1,8
		FR+ 73-76%	Respuesta ACR20: TCZ 65%/ADA 50%
		anti-CCP+ 73-75%	Respuesta ACR50: TCZ 47%/ADA 28%
		DAS28: 6,7-6,8	Buena respuesta EULAR: TCZ 51,5%/ADA 20%
SAR (MONARCH) ⁶²	MTX-IR	369 pax	24 semanas de tratamiento
	Intolerantes a MTX	6,6/8,1 años de evolución	Cambio DAS28-VSG: SAR -3,28/ADA -2,20
	SAR 200 c2s frente a ADA 40 c2s	FR+ 65/67%	Respuesta ACR20: SAR 72%/ADA 58%
		anti-CCP+ 75-76%	Respuesta ACR50: SAR 46%/ADA 30%
		DAS28: 6,8	Remisión CDAI: SAR 7,1%/ADA 2,7%
			Baja actividad enfermedad CDAI: SAR 42%/ADA 25%

ADA: adalimumab; c2s: cada 2 semanas; CCP: péptido cíclico citrulinado; FR: factor reumatoide; MTX: metotrexato; SAR: sarilumab; TCZ: tocilizumab; VSG: velocidad de sedimentación globular.

El estudio SIRROUND (sirukumab frente a ADA), mencionado en esta revisión, no se incluye en la tabla, ya que el estudio no se ha publicado en el momento de escribir la presente revisión.

Datos de registros de biológicos, que de alguna manera reflejan la práctica clínica habitual⁶⁹⁻⁷¹, indican que en torno a un 30% de los pacientes realizan tratamiento biológico en monoterapia. Datos de ensayos clínicos, en los que se realizó un seguimiento estrecho y protocolizado del paciente, reportan entre un 5 y un 15% de discontinuación de MTX por efectos secundarios^{4-6,25,33,44}. Un estudio canadiense que analizó el consumo de FAME en 6.144 pacientes que iniciaban el primer biológico observó que tras 6 meses de tratamiento el 45% de los pacientes no compraba el FAMEs y el 58% no compraba el MTX⁷².

En cuanto a los motivos del uso de la monoterapia al iniciar el primer biológico, un estudio de la cohorte CORONA observó que casi el 20% de los pacientes, al iniciar el primer tratamiento biológico, lo hace en monoterapia (750 pacientes de un total de 3.923 incluidos en el análisis). No se observaron diferencias en cuanto a edad, sexo ni duración o actividad de la enfermedad entre los pacientes tratados con biológico en monoterapia o en combinación con FAME. Los pacientes con antecedentes de enfermedad hepática, neutropenia y antecedente oncológico recibían con mayor frecuencia FAMEb en monoterapia. Recibían tratamiento combinado con mayor frecuencia los pacientes con erosiones articulares y un mayor número de articulaciones inflamadas⁷³.

Posicionamiento de las guías en relación con el uso de monoterapia con fármacos biológicos en el tratamiento de la artritis reumatoide

Las últimas recomendaciones para el abordaje y tratamiento de la AR publicadas por EULAR (2016) recomiendan el uso de tratamiento biológico cuando no se alcanza el objetivo terapéutico deseado con un primer FAME (preferiblemente MTX) y hay factores de mal pronóstico. La recomendación no establece ninguna preferencia en cuanto a qué tratamiento biológico utilizar de forma inicial. En caso de intolerancia o contraindicación de FAME, recomienda el uso de TCZ, ya que ha demostrado ser más eficaz que MTX en monoterapia, mientras que otros biológicos utilizados en monoterapia no han demostrado ser superiores a MTX¹. Las recomendaciones ACR del año 2015, al igual que las recomendaciones EULAR, no establecen ninguna preferencia en cuanto a la elección del primer tratamiento biológico, y recomiendan que se administre, siempre que sea posible, en combinación con MTX y si no, en monoterapia. En caso de monoterapia, las guías mencionan que TCZ ha demostrado mayor eficacia⁸. Por último, las guías de la SER siguen la misma línea, no marcan ninguna preferencia en cuanto al uso del primer biológico y señalan que en caso de realizar tratamiento biológico en monoterapia puede considerarse como opción preferente el TCZ⁹.

Conclusiones

Múltiples ensayos clínicos y estudios observacionales con TCZ demuestran, de forma congruente, que el bloqueo de la IL-6 es una diana terapéutica eficaz en el tratamiento de la AR, que es más eficaz que MTX, tanto en combinación como en monoterapia, y más eficaz que anti-TNF en monoterapia. Datos recientes de estudios *head to head* apuntarían a que esta circunstancia se observa también con otros inhibidores de IL-6, como SAR, y posiblemente, SIR, aunque faltan estudios observacionales de práctica clínica que avalen estos resultados. Otros inhibidores de IL-6 están en distintas fases de desarrollo clínico, en los que uno de los objetivos será también evaluar su eficacia y seguridad en monoterapia. Por otra parte, estudios a más largo plazo y con desenlaces sólidos, como la progresión del daño estructural, proporcionarán datos adicionales relevantes sobre la monoterapia con inhibidores de IL-6 en la AR. De momento, no obstante, las guías y recomendaciones de sociedades científicas abogan todavía por el uso de MTX en combinación con los inhibidores de la IL-6, aunque todas coinciden en que, en caso de la imposibilidad del uso de FAMEs, y sobre la base de la evidencia científica disponible, los inhibidores de IL-6 serían los FAMEb de preferencia si se usan en monoterapia.

Conflicto de intereses

V.R.-E. declara haber participado en cursos patrocinados por Roche y haber recibido becas patrocinadas por Roche, Sanofi, Abbie, Pfizer, Lilly, MSD, UCB y BMS, así como haber participado en proyectos de investigación financiados por BMS, Pfizer y Roche.

R.S. declara ser miembro del Consejo Asesor de Medicación Hospitalaria de Dispensación Ambulatoria del Catsalut, Generalitat de Catalunya, y haber participado en asesorías y cursos patrocinados por Abbie, BMS, Gebro, Lilly, MSD, UCB, Pfizer, Roche y Sanofi, así como en proyectos de investigación financiados por BMS, Pfizer y Roche.

Bibliografía

- Smolen JS, Landewe 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.
- Blanco FJ, Ballina J, Carbonell J, Martín-Mola E, Tornero J, Ramírez E, et al. [Descriptive study of the use of DMARD in patients with rheumatoid arthritis or persistent arthritis who start drug treatment in Spain (FIRST)]. *Reumatol Clin*. 2011;7:88-93.
- Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364:263-9.
- Klareskog L, Van der Heijde D, De Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;363:675-81.
- Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, Van Vollenhoven R, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum*. 2006;54:26-37.
- Van der Heijde D, Klareskog L, Rodríguez-Valverde V, Codreanu C, Bolosiu H, Melo-Gomes J, et al. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthritis Rheum*. 2006;54:1063-74.
- Kameda H, Kanbe K, Sato E, Ueki Y, Saito K, Nagaoka S, et al. Continuation of methotrexate resulted in better clinical and radiographic outcomes than discontinuation upon starting etanercept in patients with rheumatoid arthritis: 52-week results from the JESMR study. *J Rheumatol*. 2011;38:1585-92.
- 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 Rheumatol*. 2015;68:1-26.
- Sanmartí R, García-Rodríguez S, Álvaro-Gracia JM, Andreu JL, Balsa A, Caliz R, et al. 2014 update of the Consensus Statement of the Spanish Society of Rheumatology on the use of biological therapies in rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin*. 2015;11:279-94.
- Verschueren P, De Cock D, Corluy L, Joos R, Langenaken C, Taelman V, et al. Methotrexate in combination with other DMARDs is not superior to methotrexate alone for remission induction with moderate-to-high-dose glucocorticoid bridging in early rheumatoid arthritis after 16 weeks of treatment: the CareRA trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:27-34.
- De Jong PH, Hazes JM, Han HK, Huisman M, Van Zeben D, Van der Lubbe PA, et al. Randomised comparison of initial triple DMARD therapy with methotrexate monotherapy in combination with low-dose glucocorticoid bridging therapy: 1-year data of the tREACH trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1331-9.
- Goekoop-Ruiterman YP, De Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, Van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM, et al. Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;146:406-15.
- Choy E, Aletaha D, Behrens F, Finckh A, Gómez-Reino J, Gottenberg JE, et al. Monotherapy with biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56:689-97.
- Gómez-Reino J. Biologic monotherapy as initial treatment in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51 Suppl 5:v31-7.
- Van de Putte LB, Atkins C, Malaise M, Sany J, Russell AS, Van Riel PL, et al. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:508-16.
- Fleischmann R, Vencovsky J, Van Vollenhoven RF, Borenstein D, Box J, Coteur G, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: the FAST4WARD study. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:805-11.
- Weinblatt ME, Fleischmann R, Huizinga TW, Emery P, Pope J, Massarotti EM, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol in a broad population of patients with active rheumatoid arthritis: results from the REALISTIC phase IIIb study. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51:2204-14.
- Emery P, Breedveld FC, Hall S, Durez P, Chang DJ, Robertson D, et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet*. 2008;372:375-82.

19. Emery P, Breedveld F, Van der Heijde D, Ferraccioli G, Dougados M, Robertson D, et al. Two-year clinical and radiographic results with combination etanercept-methotrexate therapy versus monotherapy in early rheumatoid arthritis: a two-year, double-blind, randomized study. *Arthritis Rheum.* 2010;62:674-82.
20. Lethaby A, López-Olivo MA, Maxwell L, Burls A, Tugwell P, Wells GA. Etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(5): CD004525.
21. Van Riel PL, Taggart AJ, Sany J, Gaubitz M, Nab HW, Pedersen R, et al. Efficacy and safety of combination etanercept and methotrexate versus etanercept alone in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate: the ADORE study. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:1478-83.
22. Emery P, Fleischmann RM, Moreland LW, Hsia EC, Strusberg I, Durez P, et al. Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naïve patients with active rheumatoid arthritis: twenty-four-week results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of golimumab before methotrexate as first-line therapy for early-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;60:2272-83.
23. Keystone EC, Genovese MC, Hall S, Miranda PC, Bae SC, Palmer W, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: results through 2 years of the GO-FORWARD study extension. *J Rheumatol.* 2013;40:1097-103.
24. Genovese MC, Han C, Keystone EC, Hsia EC, Buchanan J, Gathany T, et al. Effect of golimumab on patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis: results from the GO-FORWARD study. *J Rheumatol.* 2012;39:1185-91.
25. Lipsky PE, Van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med.* 2000;343:1594-602.
26. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Davis D, Macfarlane JD, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1998;41:1552-63.
27. Hyrich KL, Symmons DP, Watson KD, Silman AJ. Comparison of the response to infliximab or etanercept monotherapy with the response to cotherapy with methotrexate or another disease-modifying antirheumatic drug in patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum.* 2006;54:1786-94.
28. Mori S. A relationship between pharmacokinetics (PK) and the efficacy of infliximab for patients with rheumatoid arthritis: characterization of infliximab-resistant cases and PK-based modified therapy. *Mod Rheumatol.* 2007;17:83-91.
29. Garcés S, Demengeot J, Benito-García E. The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1947-55.
30. Van Schouwenburg PA, Rispens T, Wolbink GJ. Immunogenicity of anti-TNF biological therapies for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2013;9:164-72.
31. Kriekkaert CL, Nurmohamed MT, Wolbink GJ. Methotrexate reduces immunogenicity in adalimumab treated rheumatoid arthritis patients in a dose dependent manner. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1914-5.
32. Van der Heijde D, Klareskog L, Landewe R, Bruyn GA, Cantagrel A, Durez P, et al. Disease remission and sustained halting of radiographic progression with combination etanercept and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;56:3928-39.
33. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, Tannenbaum H, Hua Y, Teoh LS, et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1400-11.
34. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Furst D, Weisman MH, et al. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1051-65.
35. Aaltonen KJ, Virkki LM, Malmivaara A, Konttinen YT, Nordstrom DC, Blom M. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of existing TNF blocking agents in treatment of rheumatoid arthritis. *PLoS One* 2012;7:e30275.
36. Moreland LW, Alten R, Van den Bosch F, Appelboom T, Leon M, Emery P, et al. Costimulatory blockade in patients with rheumatoid arthritis: a pilot, dose-finding, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating CTLA-4lg and LEA29Y eighty-five days after the first infusion. *Arthritis Rheum.* 2002;46:1470-9.
37. Schiff M, Pritchard C, Huffsstutter JE, Rodríguez-Valverde V, Durez P, Zhou X, et al. The 6-month safety and efficacy of abatacept in patients with rheumatoid arthritis who underwent a washout after anti-tumor necrosis factor therapy or were directly switched to abatacept: the ARRIVE trial. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1708-14.
38. Nash P, Nayiager S, Genovese MC, Kivitz AJ, Oelke K, Ludivico C, et al. Immunogenicity, safety, and efficacy of abatacept administered subcutaneously with or without background methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: results from a phase III, international, multicenter, parallel-arm, open-label study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65:718-28.
39. Truchetet ME, Poursac N, Barneche T, Shipley E, Gottenberg JE, Bannwarth B, et al. Abatacept monotherapy compared with abatacept plus disease-modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis patients: data from the ORA registry. *Arthritis Res Ther.* 2016;18:72.
40. Emery P, Burmester GR, Bykerk VP, Combe BG, Furst DE, Barre E, et al. Evaluating drug-free remission with abatacept in early rheumatoid arthritis: results from the phase 3b, multicentre, randomised, active-controlled AVERT study of 24 months, with a 12-month, double-blind treatment period. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:19-26.
41. Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C, et al. Results of a two-year followup study of patients with rheumatoid arthritis who received a combination of abatacept and methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2008;58:953-63.
42. Kremer JM, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C, Szechinski J, Westhovens R, et al. Long-term safety, efficacy and inhibition of radiographic progression with abatacept treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: 3-year results from the AIM trial. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1826-30.
43. Genovese MC, Becker JC, Schiff M, Luggen M, Sherrer Y, Kremer J, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med.* 2005;353:1114-23.
44. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2004;350:2572-81.
45. Owczarczyk K, Hellmann M, Fliedner G, Rohrs T, Maizus K, Passon D, et al. Clinical outcome and B cell depletion in patients with rheumatoid arthritis receiving rituximab monotherapy in comparison with patients receiving concomitant methotrexate. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1648-9.
46. Wendler J, Burmester GR, Sorensen H, Krause A, Richter C, Tony HP, et al. Rituximab in patients with rheumatoid arthritis in routine practice (GERINIS): six-year results from a prospective, multicenter, non-interventional study in 2,484 patients. *Arthritis Res Ther.* 2014;16:R80.
47. Rafique A, Martin J, Blome M, Huang T, Ouyang A, Papadopoulos N. Evaluation of the binding kinetics and functional bioassay activity of sarilumab and tocilizumab to the human IL-6 receptor (IL-6R) alpha. *Ann Rheum Dis.* 2013;72 Suppl 3:A797.
48. Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, Pavelka K, Broll J, Balint G, et al. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2817-29.
49. Nishimoto N, Yoshizaki K, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1761-9.
50. Jones G, Sebba A, Gu J, Lowenstein MB, Calvo A, Gómez-Reino JJ, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:88-96.
51. Jones G. The AMBITION trial: tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2010;6:189-95.
52. Jones G, Wallace T, McIntosh MJ, Brockwell L, Gómez-Reino JJ, Sebba A. Five-year Efficacy and Safety of Tocilizumab Monotherapy in Patients with Rheumatoid Arthritis Who Were Methotrexate- and Biologic-naïve or Free of Methotrexate for 6 Months: the AMBITION Study. *J Rheumatol.* 2017;44:142-6.
53. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J, et al. Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI): significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. *Mod Rheumatol.* 2009;19:12-9.
54. Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1162-7.
55. Dougados M, Kissel K, Conaghan PG, Mola EM, Schett G, Gerli R, et al. Clinical, radiographic and immunogenic effects after 1 year of tocilizumab-based treatment strategies in rheumatoid arthritis: the ACT-RAY study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:803-9.
56. Weinblatt ME, Kremer J, Cush J, Rigby W, Teng LL, Devenport J, et al. Tocilizumab as monotherapy or in combination with nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: twenty-four-week results of an open-label, clinical practice study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65:362-71.
57. 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. *Lancet.* 2013;381:1541-50.
58. Burmester GR, Rigby WF, Van Vollenhoven RF, Kay J, Rubbert-Roth A, Kelman A, et al. Tocilizumab in early progressive rheumatoid arthritis: FUNCTION, a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1081-91.
59. Gabay C, Riek M, Scherer A, Finckh A. Effectiveness of biologic DMARDs in monotherapy versus in combination with synthetic DMARDs in rheumatoid arthritis: data from the Swiss Clinical Quality Management Registry. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54:1664-72.
60. Gabay C, Riek M, Hetland ML, Hauge EM, Pavelka K, Tomsic M, et al. Effectiveness of tocilizumab with and without synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: results from a European collaborative study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1336-42.
61. Kojima T, Yabe Y, Kaneko A, Takahashi N, Funahashi K, Kato D, et al. Importance of methotrexate therapy concomitant with tocilizumab treatment in achieving better clinical outcomes for rheumatoid arthritis patients with high disease activity: an observational cohort study. *Rheumatology (Oxford).* 2014;54:113-20.
62. 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.* 2016;76:840-7.

63. 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 3222].
64. Backhaus M, Kaufmann J, Richter C, Wassenberg S, Roske AE, Hellmann P, et al. Comparison of tocilizumab and tumour necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a retrospective analysis of 1603 patients managed in routine clinical practice. *Clin Rheumatol.* 2015;34:673-81.
65. Kaufmann J, Feist E, Roske AE, Schmidt WA. Monotherapy with tocilizumab or TNF-alpha inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: efficacy, treatment satisfaction, and persistence in routine clinical practice. *Clin Rheumatol.* 2013;32:1347-55.
66. Kojima M, Kojima T, Suzuki S, Oguchi T, Oba M, Tsuchiya H, et al. Depression, inflammation, and pain in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;61:1018-24.
67. Stubenrauch K, Wessels U, Birnboeck H, Ramirez F, Jahreis A, Schleyden J. Subset analysis of patients experiencing clinical events of a potentially immunogenic nature in the pivotal clinical trials of tocilizumab for rheumatoid arthritis: Evaluation of an antidrug antibody ELISA using clinical adverse event-driven immunogenicity testing. *Clin Ther.* 2010;32:1597-609.
68. Snir A, Kessel A, Haj T, Rosner I, Slobodin G, Toubi E. Anti-IL-6 receptor antibody (tocilizumab): a B cell targeting therapy. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29:697-700.
69. Soliman MM, Ashcroft DM, Watson KD, Lunt M, Symmons DP, Hyrich KL. Impact of concomitant use of DMARDs on the persistence with anti-TNF therapies in patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis.* 2010;70:583-9.
70. Listing J, Strangfeld A, Rau R, Kew J, Gromnica-Ihle E, Klopsch T, et al. Clinical and functional remission: even though biologics are superior to conventional DMARDs overall success rates remain low--results from RABBIT, the German biologics register. *Arthritis Res Ther.* 2006;8:R66.
71. Lee SJ, Chang H, Yazici Y, Greenberg JD, Kremer JM, Kavanaugh A. Utilization trends of tumor necrosis factor inhibitors among patients with rheumatoid arthritis in a United States observational cohort study. *J Rheumatol.* 2009;36:1611-7.
72. Choquette D, Arundine M, Thomas O. Large Discrepancy Between Expected And Observed Ratios Of Biologic Treated Rheumatoid Arthritis Patients Also Compliant On DMARDs. *Arthritis Rheum.* 2010;62 Suppl 10: 74.
73. Pappas DA, Reed GW, Saunders K, John A, Shewade A, Greenberg JD, et al. Characteristics Associated with Biologic Monotherapy Use in Biologic-Naive Patients with Rheumatoid Arthritis in a US Registry Population. *Rheumatol Ther.* 2015;2: 85-96.