

Sociedad Española
de Reumatología

Reumatología Clínica SUPLEMENTOS

www.reumatologiaclinica.org



Farmacología de sarilumab en la artritis reumatoide

Rafael Maldonado

Laboratorio de Neurofarmacología, Parc de Recerca Biomèdica de Barcelona/Universitat Pompeu Fabra (PRBB/UPF), Barcelona, España

RESUMEN

Palabras clave:

Sarilumab
Farmacocinética
Farmacodinamia
Interleucina 6
Anticuerpo monoclonal
Afinidad

La interleucina (IL) 6 representa una diana de gran interés para el tratamiento de la artritis reumatoide. Un nuevo anticuerpo monoclonal dirigido frente a los receptores IL-6, sarilumab, se ha aprobado recientemente con esta finalidad en combinación con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad convencionales o en monoterapia en el caso de intolerancia a metotrexato o cuando su uso no sea apropiado. Este anticuerpo presenta una alta afinidad y actividad intrínseca para bloquear la señalización mediada por IL-6. Su larga vida media (inicial de 8-10 días y efectiva en estado estacionario de 21 días) y sus características de eliminación permiten disminuir la frecuencia de administraciones a cada 2 semanas manteniendo la eficacia. Los ensayos clínicos en fases I y II han aportado datos iniciales sobre la eficacia de las dosis de 150 y 200 mg de sarilumab administradas cada 2 semanas, que resultaron similares a los regímenes de una administración semanal (100 y 150 mg). Los cambios observados en los parámetros de seguridad fueron menos relevantes cuando sarilumab se administró cada 2 semanas. Estos resultados permitieron seleccionar las dosis de 150 y 200 mg cada 2 semanas para los ensayos clínicos en fase III con sarilumab. Sobre la base de los resultados de los estudios de fase I a III, las diferentes agencias recomiendan sarilumab 200 mg cada 2 semanas como la dosis de tratamiento de la artritis reumatoide y, en caso de anomalías de laboratorio, esta puede administrarse reduciendo la dosis a 150 mg cada 2 semanas. La prolongada estabilidad de este anticuerpo monoclonal a temperatura ambiente (hasta 14 días, máximo 25 °C) también representa una importante ventaja para facilitar la administración del fármaco por parte de los pacientes.

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

Keywords:

Sarilumab
Pharmacokinetic
Pharmacodynamic
Interleukin-6
Monoclonal antibody
Affinity

Pharmacology of sarilumab in rheumatoid arthritis

ABSTRACT

Interleukin-6 (IL-6) represents a promising target for the treatment of rheumatoid arthritis. Sarilumab is a novel antibody targeting the IL-6 receptor that has been recently approved for the treatment of this disease in combination with conventional DMARDs or in monotherapy if there is intolerance to methotrexate. This antibody shows high affinity for the IL-6 receptor and intrinsic activity to block intracellular signalling mediated by IL-6. The long half-life (8 to 10 days initially and an effective half-life of 21 days at steady-state) and pharmacokinetic properties of sarilumab allow the frequency of administration to be reduced to every 2 weeks, while maintaining therapeutic efficacy. Phase I and II trials provided initial information about the efficacy of 150 and 200 mg of sarilumab administered once every two weeks, which was similar to once weekly administration regimens (100 and 150 mg). Changes in safety parameters were less significant when sarilumab was administered once every two weeks. These data allowed the choice of 150 and 200 mg of sarilumab administered every two weeks in the various phase III trials. Taking into account the results of phase I to III studies, the different regulatory agencies recommend a dose of 200 mg of sarilumab every two weeks for the treatment of rheumatoid arthritis, which can be reduced to 150 mg every two weeks if there are laboratory abnormalities. The long-term stability of this monoclonal antibody at room temperature (14 days at 25°C max) represents an additional advantage to facilitate patient management of the product.

© 2018 Sociedad Española de Reumatología. All rights reserved.

Introducción

La utilización de anticuerpos monoclonales es una estrategia empleada cada vez con más frecuencia para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) y ha representado un importante avance para el abordaje terapéutico de estos pacientes¹. El primer anticuerpo monoclonal para el tratamiento de esta enfermedad, infliximab, fue aprobado por las agencias regulatorias hace casi 2 décadas² y, a partir de entonces, se ha desarrollado una variedad de anticuerpos diseñados para neutralizar diferentes proteínas implicadas en la fisiopatología de la AR. Los primeros anticuerpos monoclonales, y la mayor parte de los disponibles en el momento actual para este tratamiento, están diseñados para antagonizar el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), que desempeña un papel crucial en estos procesos. Los diversos anticuerpos anti-TNF α disponibles no son equivalentes en términos farmacocinéticos y farmacodinámicos, lo cual permite explicar que pacientes no respondedores a un determinado anticuerpo anti-TNF α puedan responder de manera efectiva con otros anticuerpos dirigidos a la misma diana¹. Otras proteínas diferentes al TNF α también se han seleccionado para el diseño de anticuerpos monoclonales para el tratamiento de la AR. En este sentido, la proteína CD20, presente en la superficie de los linfocitos B, representa la diana del rituximab, anticuerpo monoclonal aprobado para el tratamiento de esta enfermedad en combinación con metotrexato³. La interleucina (IL) 6 representa otra diana de gran interés para el desarrollo de esta estrategia terapéutica⁴ (v. el artículo "Ventajas clínicas del bloqueo terapéutico de la IL-6") y la aprobación del primer anticuerpo monoclonal diseñado frente a los receptores IL-6, tocilizumab, tuvo lugar en el año 2009. Los buenos resultados obtenidos con este primer fármaco condujeron al desarrollo de diversos anticuerpos dirigidos frente a esta IL o sus receptores. Un segundo anticuerpo dirigido frente a los receptores IL-6, sarilumab, se ha aprobado para el tratamiento de la AR y, al igual que tocilizumab, este tratamiento se debe realizar en combinación con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad convencionales (FAMEc) o en monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato o cuando su uso sea no apropiado⁵. Recientemente, la Food and Drug Administration (FDA) no ha recomendado la aprobación de un tercer anticuerpo monoclonal, en este caso dirigido frente a la IL-6, sirukumab, debido a un requerimiento de estudios adicionales para demostrar la eficacia y seguridad⁶. Las características farmacológicas de sarilumab son diferentes a las de tocilizumab, como se recoge en esta revisión; de esta manera se suministra una nueva herramienta terapéutica de interés para el abordaje de la AR.

Mecanismo de acción

Sarilumab es un anticuerpo monoclonal humano selectivo contra el receptor de la interleucina 6 (IL-6), producido en las células de ovario de hámster chino por tecnología de ADN recombinante⁵. Este fármaco posee una alta afinidad para los receptores IL-6 solubles (sIL-6R α) y los receptores de membrana (mIL-6R α)⁶. La capacidad de sarilumab para bloquear ambos receptores resulta esencial para poder obtener una adecuada efectividad terapéutica, ya que dicho mecanismo permite inhibir la señalización IL-6, tanto a nivel intraarticular como a nivel sistémico. El bloqueo de estos receptores previene la formación de complejos de alta afinidad que permiten que IL-6 active ambos grupos de receptores IL-6R α . De esta manera, se consigue bloquear el conjunto de complejos de señalización intracelular activados por IL-6, que desempeñan un papel esencial en la fisiopatología de la AR. En efecto, la unión de IL-6 a sus receptores IL-6R α da lugar a un dímero proteico que se une a la glucoproteína 130 (gp130). El complejo formado por estas 3 proteínas se internaliza y tras un nuevo proceso de autodimerización da lugar a un complejo formado por 6 proteínas, que inicia la activación de diversos sistemas de señalización intracelular⁷. Entre las diferentes vías de señalización que se

estimulan por este complejo proteico cabe destacar la actividad tiro-sinasa dependiente de JAK/Tyk, que se encuentra asociada al factor de transcripción STAT3, el cual controla la expresión de una importante variedad de genes implicados en los procesos inflamatorios⁸. El complejo proteico resultante de la activación de los receptores IL-6R α también modifica la actividad de otras vías de señalización intracelular como las dependientes de la actividad cinasa MAP o las asociadas a una pequeña proteína G, denominada RAS⁸. La activación de cualquiera de los 2 receptores sIL-6R α y mIL-6R α da lugar a la formación de los complejos proteicos que activan estas vías de señalización intracelular; por consiguiente, es de gran importancia un bloqueo simultáneo de ambos receptores para obtener el efecto terapéutico del anticuerpo⁹.

Una de las propiedades farmacodinámicas que permite diferenciar sarilumab del primer anticuerpo anti-IL-6 aprobado es la elevada afinidad por el receptor⁶. En efecto, la afinidad de sarilumab por los receptores IL-6R α es aproximadamente 20 veces superior a la que exhibe tocilizumab^{10,11}. De acuerdo con esta mayor afinidad, la constante de disociación (Kd) de sarilumab en presencia de estos receptores resultó 55 veces inferior a la de tocilizumab⁹. Este parámetro determina el equilibrio entre la forma libre del anticuerpo y la acoplada al receptor; lo que, en este caso, demuestra que la unión de sarilumab a los receptores IL-6R α es mucho más persistente.

Múltiples ensayos *in vitro* realizados en diversos modelos celulares han permitido demostrar la capacidad de sarilumab para bloquear la señalización mediada por STAT3 tras la unión de IL-6 a los receptores IL-6R α , así como la proliferación celular resultante de dicha unión^{10,11}. En primer lugar, cabe señalar que sarilumab actúa en estos modelos celulares como un antagonista neutro de los receptores IL-6R α , al no observarse actividad farmacológica alguna en ausencia de IL-6. Sarilumab demostró en células transfectadas con STAT3 una potencia 4 veces superior a tocilizumab para bloquear la señalización asociada a este factor de transcripción activado por IL-6¹⁰. La potencia de sarilumab para bloquear la proliferación celular asociada a la activación de los receptores IL-6R α también resultó ser varias veces superior a la de tocilizumab^{10,11}. Estos estudios *in vitro* demuestran que la mayor afinidad de sarilumab se asocia a una mayor actividad intrínseca a nivel de los receptores IL-6R α en comparación con tocilizumab^{10,11}.

Diversos estudios *in vivo* que utilizan modelos desarrollados en roedores también han permitido demostrar la capacidad de sarilumab para inhibir diversas respuestas asociadas a la activación de los receptores IL-6⁶. En efecto, este anticuerpo monoclonal demostró efectos antiinflamatorios en el modelo de la turpentina en ratones. Sarilumab también previno la inflamación articular y la consecuente erosión ósea en un modelo murino de artritis inducida por colágeno e inhibió el crecimiento de tumores en ratones, una respuesta estrechamente ligada a la capacidad de sarilumab de bloquear los receptores IL-6R α ⁶.

Propiedades farmacocinéticas

Dada la naturaleza proteica de sarilumab, la vía de administración de este fármaco ha de ser parenteral. Sarilumab se ha aprobado para administrarse por vía subcutánea (s.c.) y sus propiedades farmacocinéticas se han definido utilizando esta vía. Sarilumab presenta una buena absorción tras administración única por vía s.c., con una biodisponibilidad en torno al 80% de la cantidad administrada. La concentración plasmática máxima (t_{max}) se alcanza en un período de 2 a 4 días, de manera independiente a la dosis empleada (de 50 a 200 mg). Esta lenta absorción también se ha observado con otros anticuerpos monoclonales y sugiere que se produce de manera predominante a través del sistema linfático, lo que permite un lento drenaje de los anticuerpos al torrente circulatorio¹².

Sarilumab se distribuye en el cuerpo, sobre todo en el sistema circulatorio, y da lugar a un volumen de distribución relativamente

pequeño. Así, el volumen total de distribución de sarilumab corresponde a 8,28 l, con un 75% del volumen que corresponde a una distribución periférica y un 25% a una distribución central. El elevado peso molecular y la alta polaridad de sarilumab parecen responsables de este pequeño volumen de distribución al dificultar su extravasación fuera del torrente circulatorio, la cual tiene lugar tan solo por mecanismos de filtración y pinocitosis¹².

La ruta metabólica implicada en la degradación de sarilumab aún no se ha caracterizado completamente⁵. La naturaleza proteica y el elevado peso molecular de sarilumab impiden su eliminación por excreción renal. Este fármaco tampoco se metaboliza por el sistema de citocromos hepáticos. La naturaleza proteica de sarilumab hace que su eliminación se realice de manera exclusiva a través de un catabolismo mediado por peptidasas, que se encargarán de una proteólisis que originará péptidos de menor longitud y finalmente aminoácidos. Cuando las concentraciones de sarilumab son elevadas, esta actividad proteolítica tiene lugar de manera predominante en el sistema retículo-endotelial a través de una actividad no saturable que, por consiguiente, origina una eliminación lineal de orden 0. Otros órganos, como la piel, el músculo, el hígado y el intestino, también pueden participar en esta actividad proteolítica de eliminación lineal¹³. En este caso, el número de moléculas de anticuerpo que se elimina por unidad de tiempo permanece constante y el tiempo de eliminación dependerá, en consecuencia, de las concentraciones presentes del anticuerpo (fig. 1). Sin embargo, a concentraciones más reducidas, sarilumab se elimina de manera predominante por las

mismas células diana que contienen los receptores IL-6R α . El número de estas células es limitado, con lo cual la eliminación por este mecanismo es saturable y da lugar a una cinética de eliminación no lineal de orden 1. En este caso, el tiempo de eliminación del anticuerpo no depende de su concentración y permanece relativamente constante, y el número de moléculas de anticuerpo que se elimina por unidad de tiempo es el que depende de la concentración de este. Otro de los factores que contribuyen a la larga vida media de sarilumab es su capacidad, al igual que otras IgG, para acoplarse intracelularmente al receptor Brambell (FcRn)¹⁴. Los receptores FcRn se unen con alta afinidad a las IgG tras su internalización en la célula y protegen a estos anticuerpos de su proteólisis en los lisosomas, lo que facilita su recirculación en la circulación sistémica¹². Sarilumab ha demostrado una alta afinidad por los receptores FcRn comparable a la demostrada por la IgG1 humana⁶. Como resultado de estos mecanismos y de esta actividad proteolítica mixta lineal y no lineal (fig. 1), la vida media inicial de sarilumab es de 8 a 10 días (tras dosis única)⁵.

Esta larga vida media y sus características de eliminación facilitan la disminución del número total de administraciones para conseguir el mantenimiento de la eficacia terapéutica. Así, la pauta de administración aprobada para el tratamiento con sarilumab es de una administración s.c. cada 2 semanas (c2s)⁵. Siguiendo esta pauta, se obtienen unas concentraciones estacionarias de sarilumab en un período de 12 a 16 semanas tras el comienzo del tratamiento⁵. Las concentraciones plasmáticas de sarilumab que se obtienen en este caso resultan entre 2 y 3 veces más elevadas que las obtenidas tras una administra-

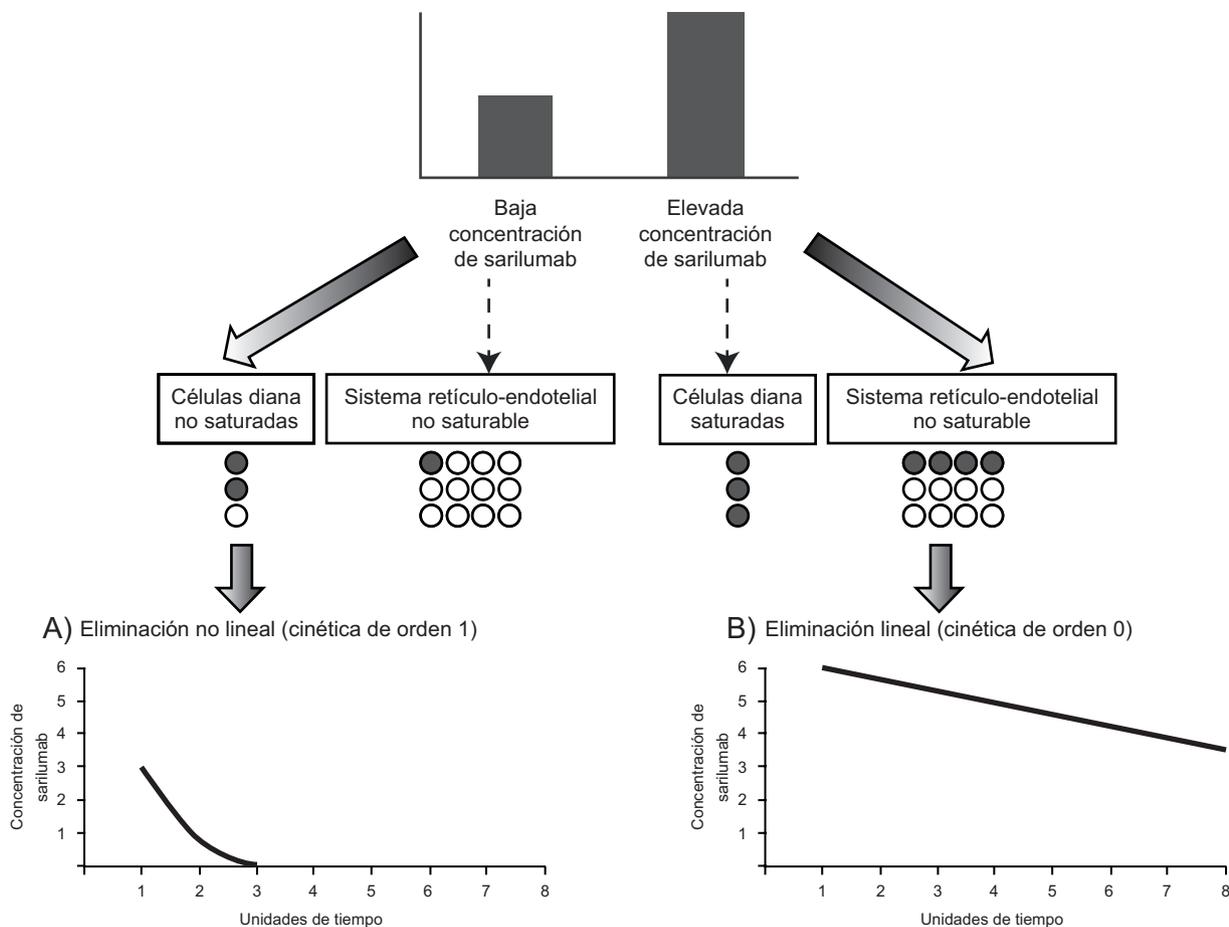


Figura 1. Esquema ilustrativo de la doble cinética de eliminación lineal y no lineal de sarilumab. A) Cuando las concentraciones de sarilumab son reducidas, la eliminación se produce de manera predominante en las células diana, que son saturables y que permiten una eliminación no lineal con una cinética de orden 1. El tiempo de eliminación en este proceso es independiente de la concentración del fármaco. B) En presencia de concentraciones elevadas de sarilumab, la eliminación se realiza de manera predominante a través del sistema retículo-endotelial, que no es saturable y que permite una eliminación lineal con una cinética de orden 0. El tiempo de eliminación en este caso es variable y depende de la concentración del fármaco.

ción única. Cuando los niveles plasmáticos de sarilumab son elevados, su eliminación depende de dicha concentración, al predominar los mecanismos de eliminación de tipo lineal. Por esta razón, la vida media efectiva de sarilumab se extiende a 21 días cuando se alcanzan los niveles plasmáticos estacionarios de este anticuerpo⁵.

El principal factor de variabilidad individual que puede modificar la farmacocinética de sarilumab es el peso corporal; los sujetos con un mayor peso corporal presentaron una menor exposición al fármaco⁵. Otros factores demográficos como la edad o el origen racial no tuvieron influencia significativa en la farmacocinética de sarilumab.

El tratamiento modificador de la evolución de la AR que se asocia con más frecuencia a sarilumab es el metotrexato. A pesar del efecto inmunomodulador de metotrexato, su administración no modifica la farmacocinética de sarilumab⁵. Este resultado contrasta con la capacidad de metotrexato de disminuir la eliminación de diversos anticuerpos monoclonales anti-TNF α , que se ha relacionado con su capacidad de modular la respuesta inmune¹⁴.

La interacción farmacológica más relevante de sarilumab se relaciona con su capacidad para normalizar la actividad de los citocromos P450 derivada de sus efectos antiinflamatorios en los pacientes con AR. En este sentido, las concentraciones elevadas de IL-6 que aparecen en diversos procesos inflamatorios crónicos, incluida la AR, producen una disminución en la expresión y actividad de los citocromos P450¹⁴. La actividad de estos citocromos puede retornar a niveles basales cuando el proceso inflamatorio remite. La administración repetida de sarilumab puede normalizar por este mecanismo la actividad de los citocromos P450 en estos pacientes, tal y como se ha demostrado para la isoforma CYP3A4 de este citocromo¹⁵. Esta isoforma es responsable de la degradación de una amplia variedad de fármacos, que incluye la simvastatina, cuya biodisponibilidad está reducida por el tratamiento con sarilumab¹⁵. Una interacción similar se ha descrito previamente con tocilizumab¹⁶.

Por último, es importante mencionar que la estabilidad de sarilumab a una temperatura ambiente máxima de 25 °C y protegido de la luz (conservado en el cartón de origen) se mantiene durante un período de al menos 14 días⁵. La prolongada estabilidad de este anticuerpo monoclonal a temperatura ambiente representa una importante ventaja para facilitar la administración del fármaco por parte de los pacientes.

Parámetros farmacodinámicos en los ensayos clínicos en fase I

Los ensayos clínicos en fase I permitieron evaluar, además de la seguridad y las características farmacocinéticas de sarilumab, sus efectos farmacológicos en una serie de marcadores séricos relacionados con la eficacia de este fármaco. Estos ensayos utilizaron dosis únicas s.c. de sarilumab comprendidas entre 50 y 200 mg¹⁷, que fueron bien toleradas por los pacientes^{17,18}.

La señalización mediada por IL-6 conduce a la síntesis de proteína C reactiva (PCR), que se encuentra incrementada de manera significativa en los pacientes que padecen AR. Otro de los marcadores de inflamación incrementado en los procesos de AR, y que guarda una estrecha relación con la gravedad de la enfermedad, es la proteína amiloide A sérica. Una dosis única de 200 mg de sarilumab produjo, en estos ensayos clínicos en fase I, una disminución en los niveles de PCR y amiloide sérico A superior al 90% transcurridos 8 días tras la administración¹⁷⁻¹⁹.

La hepcidina es un péptido que regula el metabolismo férrico y cuyos niveles se incrementan durante el desarrollo de los procesos inflamatorios, incluida la AR. La administración de una dosis única de 200 mg de sarilumab produjo una reducción de los niveles de hepcidina superior al 60% transcurridos 8 días¹¹. La determinación de la velocidad de sedimentación globular, que cuantifica el grado de sedimentación de los eritrocitos en una unidad de tiempo, es un marcador inespecífico de inflamación que también se afecta en la AR. La administración de sarilumab (200 mg dosis única) redujo, en este

ensayo clínico, la velocidad de sedimentación globular más del 30% a los 8 días de la administración¹¹.

Las reducciones en los marcadores séricos de inflamación se observaron en estos ensayos clínicos en paralelo a un aumento en los niveles séricos de IL-6 tras la administración de sarilumab¹⁸. Los niveles de IL-6 alcanzaron un pico superior al 600% transcurridos 8 días tras la administración de una dosis única de 200 mg de sarilumab, y regresaron a niveles basales transcurridos 14 días adicionales¹⁸. Este incremento parece estar relacionado con una disminución del consumo de IL-6, al quedar bloqueada su capacidad de unión al receptor sIL-6R α , que está neutralizado por el anticuerpo¹⁷⁻¹⁹. Un incremento similar en las concentraciones séricas de IL-6 también se ha observado tras la administración de tocilizumab²⁰.

Los resultados obtenidos en estos ensayos clínicos en fase I en términos de seguridad y de modificación de parámetros farmacodinámicos permitieron seleccionar las dosis de 100, 150 y 200 mg de sarilumab para el ensayo clínico en fase II, que se administraron de manera repetida y se alcanzó una dosis máxima mensual de 600 mg.

Estudios iniciales de eficacia

Los ensayos clínicos en fase II han permitido aportar datos iniciales para demostrar la eficacia de sarilumab en el tratamiento de la AR. En este sentido, el ensayo clínico en fase II MOBILITY A se diseñó para evaluar la respuesta de diferentes patrones de tratamiento y dosis de sarilumab en combinación con metotrexato en pacientes con síntomas de moderados a graves de AR no respondedores a metotrexato¹⁹. Esta eficacia clínica de sarilumab posteriormente se confirmó en los 4 ensayos clínicos en fase III que se recogen en el siguiente artículo de la presente monografía ("Eficacia de sarilumab"): MOBILITY²¹, TARGET²², MONARCH²³ y EXTEND^{21,24}.

El ensayo clínico en fase II (MOBILITY A) fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que incluyó a 306 pacientes con AR que recibían una dosis estable de metotrexato de entre 10 y 25 mg por semana (dosis media de 16,6 mg por semana). Los pacientes se aleatorizaron a placebo o a algunas de las siguientes dosis s.c. de sarilumab: 100 mg c2s (200 mg al mes), 150 mg c2s (300 mg al mes), 100 mg cada semana (400 mg al mes), 200 mg c2s (400 mg al mes) y 150 mg cada semana (600 mg al mes). Sarilumab se administró por vía s.c. en combinación con metotrexato durante un período de 12 semanas¹⁹.

Los resultados farmacocinéticos demuestran que la administración de sarilumab a la dosis de 100 mg c2s da lugar a unos niveles séricos reducidos de dicho fármaco. Los niveles séricos de sarilumab se incrementaron de manera progresiva con la utilización de la dosis de 150 mg c2s y especialmente con la dosis de 200 mg c2s (fig. 2A y B). Los niveles séricos de sarilumab guardan una buena correlación con la modificación de los diferentes parámetros farmacodinámicos evaluados que se asocian a la eficacia del fármaco. En concordancia con estos niveles séricos de sarilumab, se observó una reducción de las concentraciones séricas de PCR, que resultó ser dependiente de la dosis (fig. 2C). La administración de sarilumab produce un incremento transitorio de las concentraciones séricas de IL-6, que también se ha considerado un parámetro de eficacia del tratamiento¹⁹. Dichos niveles se incrementaron de manera considerable con la utilización de la dosis de 200 mg de sarilumab c2s, o similares dosis mensuales, mientras que el incremento resultó tan solo moderado cuando se utilizaron las dosis de 100 y 150 mg c2s (fig. 2C).

El objetivo primario de eficacia consistió en la proporción de pacientes que alcanzaron una mejora sintomática igual o superior al 20% siguiendo los objetivos del American College of Rheumatology (ACR20)²⁵. Los objetivos secundarios de eficacia fueron una mejoría sintomática igual o superior al 50% (ACR50) y al 70% (ACR70) según los mismos objetivos, los cambios en diferentes parámetros individuales de actividad de la enfermedad (recuento de articulaciones inflamadas, evaluación global de la actividad de la enfermedad por

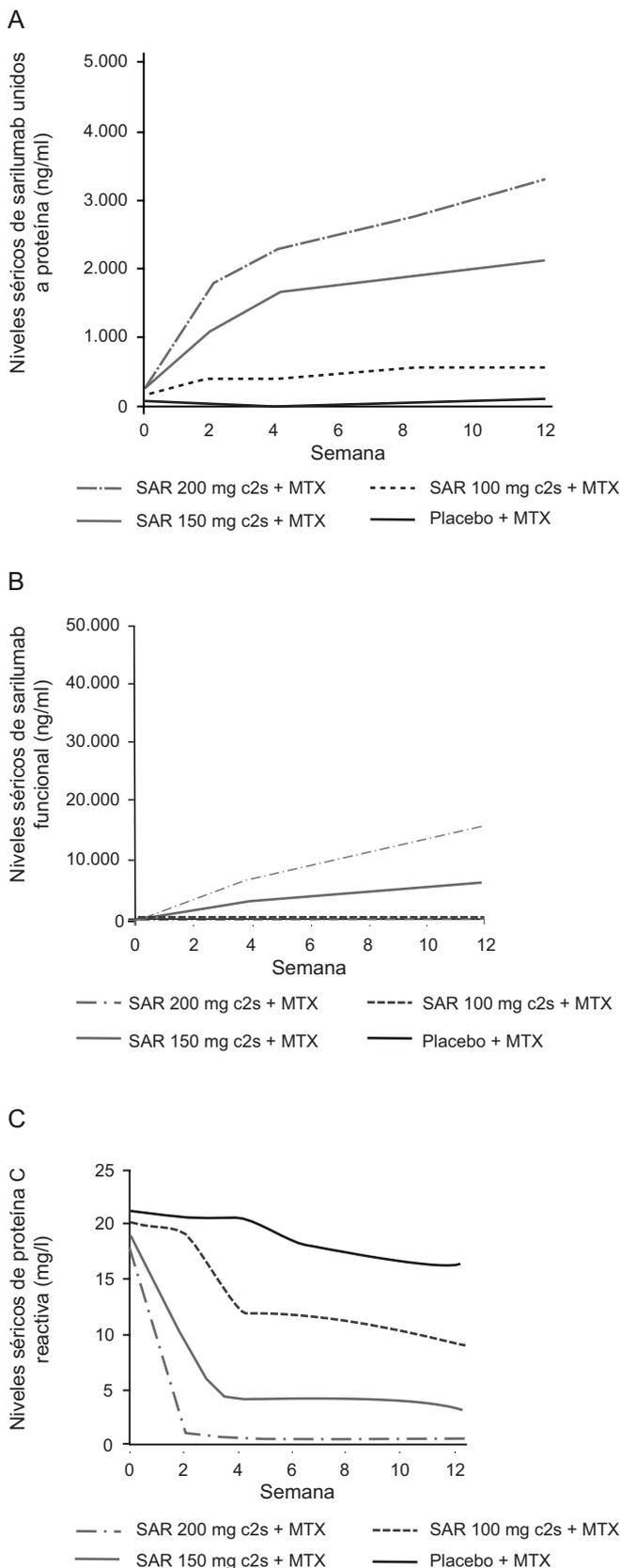


Figura 2. Principales parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos obtenidos en el ensayo clínico en fase II (MOBILITY A). A) Niveles séricos de sarilumab unidos a proteína (ng/ml), que reflejan su unión al receptor IL-6R α . Esta medición no detecta los niveles de sarilumab que se encuentran en forma libre. B) Niveles séricos de sarilumab funcional (ng/ml). C) Niveles séricos de proteína C reactiva (mg/l). MTX: metotrexato; c2s: una administración cada 2 semanas; SAR: sarilumab.

parte del médico y el paciente, escala de dolor del paciente, PCR, escala del cuestionario de evaluación de salud) y la escala de actividad de la enfermedad basada en los signos de 28 articulaciones, DAS28²⁶.

En conjunto, la eficacia de las dosis de 150 y 200 mg de sarilumab administradas c2s resultó similar a la de los regímenes de una administración semanal (100 y 150 mg). Sin embargo, los cambios observados en los diferentes parámetros de seguridad fueron menos relevantes cuando sarilumab se administró una vez c2s. La dosis de 100 mg de sarilumab administrada c2s no mejoró de manera significativa los principales objetivos de eficacia.

La mejoría del objetivo primario de eficacia (ACR20) osciló entre el 62 y el 72% en los 4 regímenes de administración de sarilumab que mostraron actividad, aunque este efecto no resultó significativo en el caso de la administración semanal de 100 mg de sarilumab. Los 4 regímenes de administración de sarilumab efectivos también mejoraron los objetivos secundarios de eficacia. La dosis de 200 mg de sarilumab c2s indujo una mejora en estos objetivos secundarios superior a la administración semanal de 150 mg. Asimismo, el índice de actividad clínica ACR70 reflejó una mejoría significativa con los 4 regímenes de administración de sarilumab efectivos, aunque el efecto cuantitativamente más importante se observó con la dosis de 200 mg c2s. La reducción en el recuento de neutrófilos y otros parámetros de seguridad resultó menos afectada con la dosis de 150 mg.

La posible interacción de diversas variables individuales (sexo, raza, edad y peso, entre otras) con la eficacia de sarilumab también se valoró en este estudio. Ninguna de las variables que se evaluaron tuvo influencia relevante en la eficacia de sarilumab¹⁹. La eficacia obtenida en el grupo placebo con respecto a la mejoría del objetivo primario de eficacia resultó bastante elevada (46%), al igual que en otros estudios con este tipo de anticuerpos monoclonales²⁷. Es preciso tener en consideración que todos los pacientes incluidos en este estudio recibían simultáneamente un tratamiento con metotrexato. Este tratamiento con metotrexato comenzó al menos 3 meses antes del comienzo del ensayo clínico, y quizás se hubiera podido reducir este elevado efecto placebo si se hubiera aumentado la duración del tratamiento previo con metotrexato²⁷.

Como resultado de este ensayo clínico en fase II, se decidió seleccionar las dosis de sarilumab de 150 mg c2s (300 mg al mes) y 200 mg c2s (400 mg al mes) para los ensayos clínicos en fase III que se han realizado con sarilumab y que quedan recogidos en el siguiente artículo de esta monografía. Estas dosis y patrones de administración de sarilumab han sido aprobados por las agencias regulatorias para el tratamiento de la AR en combinación con FAMEc o en monoterapia, en el caso de intolerancia a metotrexato o cuando su uso no sea adecuado²⁸, y la dosis de 200 mg de sarilumab c2s es la dosis de tratamiento recomendada. En caso de presencia de neutropenia, trombocitopenia o elevación de enzimas hepáticas, se recomienda reducir la dosis de sarilumab a 150 mg c2s, para tratar las anomalías de laboratorio⁵. Esta modificación de la dosis permite mantener el tratamiento con sarilumab en estos pacientes. La posibilidad de disponer de una segunda dosis para el abordaje de anomalías de laboratorio representa una ventaja con respecto a tocilizumab subcutáneo (s.c.), que tan solo se encuentra disponible en una única concentración.

Conclusiones

El desarrollo de nuevos anticuerpos monoclonales para bloquear la señalización mediada por IL-6 representa una estrategia terapéutica de gran interés para el tratamiento de la AR. El anticuerpo anti-IL-6 recientemente aprobado por las autoridades regulatorias, sarilumab, presenta importantes características diferenciales desde el punto de vista farmacológico con respecto al anticuerpo disponible en la actualidad, tocilizumab. Sarilumab exhibe una afinidad por los receptores IL-6 notablemente superior a tocilizumab, lo cual se refleja en una unión más persistente a dichos receptores y en una mayor actividad intrínseca para el bloqueo de la señalización mediada por IL-6. Al

igual que sucede con otros anticuerpos monoclonales, las características farmacocinéticas de sarilumab permiten disminuir la frecuencia de administraciones a c2s manteniendo la eficacia terapéutica. Sobre la base del estudio fase II, se seleccionaron 2 dosis para el programa de estudios clínicos fase III en el tratamiento de la AR (150 y 200 mg administradas c2s), y la eficacia cuantitativamente más importante se obtuvo con la dosis de 200 mg c2s, aunque la reducción en el recuento de neutrófilos y otros parámetros de seguridad se afectaron menos con la dosis de 150 mg. Según estos resultados y los obtenidos con posterioridad en los ensayos clínicos en fase III, las diferentes agencias han aprobado sarilumab 200 mg c2s como la dosis de tratamiento recomendada, y en caso de anormalidades de laboratorio estas pueden gestionarse reduciendo la dosis a 150 mg c2s, lo cual representa una diferencia adicional respecto a la única concentración disponible de tocilizumab s.c. La prolongada estabilidad de este anticuerpo monoclonal a temperatura ambiente (hasta 14 días, máximo 25 °C) también representa una importante ventaja para facilitar la administración del fármaco por parte de los pacientes. Debido a estas características diferenciales, sarilumab representa una novedosa herramienta terapéutica de interés para el abordaje de la AR.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Ternant D, Arnoult C, Pugnière M, Dhommée C, Drocourt D, Perouzel E, et al. IgG1 Allotypes Influence the Pharmacokinetics of Therapeutic Monoclonal Antibodies through FcRn Binding. *J Immunol*. 2016;196:607-13.
2. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet*. 1999;354:1932-9.
3. Edwards JCW, Szczepański L, Szechiński 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.
4. 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.
5. Ficha técnica sarilumab. Disponible en: www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004254/human_med_002114.jsp&mid=WC-0b01ac058001d124 (último acceso: 03/03/2018).
6. EPAR sarilumab. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004254/WC500230068.pdf (último acceso: 03/03/2018).
7. Murakami M, Hibi M, Nakagawa N, Nakagawa T, Yasukawa K, Yamanishi K, et al. IL-6-induced homodimerization of gp130 and associated activation of a tyrosine kinase. *Science*. 1993;260:1808-10.
8. Kishimoto C, Kuroki Y, Hiraoka Y, Ochiai H, Kurokawa M, Sasayama S. Cytokine and murine coxsackievirus B3 myocarditis. Interleukin-2 suppressed myocarditis in the acute stage but enhanced the condition in the subsequent stage. *Circulation*. 1994;89:2836-42.
9. Kim GW, Lee NR, Pi RH, Lim YS, Lee YM, Lee JM, et al. IL-6 inhibitors for treatment of rheumatoid arthritis: past, present, and future. *Arch Pharm Res*. 2015;38:575-84.
10. 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-6 α). *Ann Rheum Dis*. 2013;72:A797.
11. Potocky T, Rafique A, Fairgust J, Lazo M, Martin J, Huang T, et al. Evaluation of the binding kinetics and functional bioassay activity of sarilumab and tocilizumab to the human IL-6 receptor alpha. *Modern Rheumatology*. 2016;26 Suppl:S69-70 [abstract ICW-C15-3].
12. Lobo ED, Hansen RJ, Balthasar JP. Antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Pharm Sci*. 2004;93:2645-68.
13. Keizer RJ, Huitema ADR, Schellens JHM, Beijnen JH. Clinical Pharmacokinetics of Therapeutic Monoclonal Antibodies. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49:493-507.
14. Ferri N, Bellosta S, Baldessin L, Boccia D, Racagni G, Corsini A. Pharmacokinetics interactions of monoclonal antibodies. *Pharmacol Res*. 2016;111:592-9.
15. 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.
16. Schmitt C, Kuhn B, Zhang X, Kivitz AJ, Grange S. Disease-drug-drug interaction involving tocilizumab and simvastatin in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;89:735-40.
17. Belomestnov P, Hamilton J, DiCioccio A, Jasson M, Radin A. Sarilumab, a subcutaneously-administered, fully human monoclonal antibody inhibitor of the IL-6 receptor: pharmacokinetic profile and its relationship to changes in pharmacodynamic markers in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2012; Suppl:S5676 [abstract 1337].
18. Radin AR, Mellis S, Jasson M, Nadler D, Belomestnov P, Pavel W, et al. 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 Rheum*. 2010;62 Suppl 10:1121 [abstract].
19. Huizinga TWJ, Fleischmann RM, Jasson M, Radin AR, Van Adelsberg J, Fiore S, et al. Sarilumab, a fully human monoclonal antibody against IL-6 α 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.
20. Nishimoto N, Terao K, Mima T, Nakahara H, Takagi N, Kakehi T. Mechanisms and pathologic significances in increase in serum interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor after administration of an anti-IL-6 receptor antibody, tocilizumab, in patients with rheumatoid arthritis and Castleman disease. *Blood*. 2008;112:3959-64.
21. 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.
22. Fleischmann R, Van Adelsberg J, Lin Y, Castelar-Pinheiro GD, Brzezicki J, Hrycaj P. Sarilumab and non biologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response or intolerance to tumor necrosis factor inhibitors. *Arthritis Rheum*. 2017;69:277-90.
23. Burmester GR, 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.
24. 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 Rheum*. 2016;68 Suppl 10 [abstract].
25. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995;38:727-35.
26. Franssen J, Stucki G, Van Riel P. Rheumatoid arthritis measures: disease activity score (DAS), disease activity score-28 (DAS28), rapid assessment of disease activity in rheumatology (RADAR), and rheumatoid arthritis disease activity index (RADAI). *Arthritis Care Res*. 2003;49:S214-24.
27. Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, Pavelka K, Bröll 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.
28. Raimondo MG, Biggoggero 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.