



Sociedad Española  
de Reumatología

# Reumatología Clínica SUPLEMENTOS

www.reumatologiaclinica.org



## Seguridad del sarilumab en pacientes con artritis reumatoide

Javier Loricera y Ricardo Blanco\*

Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Santander, España

### RESUMEN

#### Palabras clave:

Sarilumab  
Artritis reumatoide  
Seguridad  
Interleucina 6

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria, crónica y sistémica, que afecta a las articulaciones periféricas generalmente de forma simétrica. El conocimiento cada vez mayor de las vías patogénicas ha permitido el desarrollo de nuevos fármacos y ampliar las opciones terapéuticas. La interleucina (IL) 6 parece jugar un papel fundamental en la patogenia de la artritis reumatoide. Por ello, el receptor de esta interleucina parece una diana interesante. Inicialmente, el tocilizumab demostró eficacia y seguridad en el tratamiento de la artritis reumatoide. El sarilumab es otro anticuerpo monoclonal dirigido frente al receptor de la IL-6 que, a la vista de los resultados obtenidos en los diferentes ensayos clínicos, muestra una eficacia y perfil de seguridad óptimos en el tratamiento de la artritis reumatoide, totalmente acorde con el bloqueo de la señalización de IL-6, cuya dosis recomendada es de 200 mg cada 2 semanas y, en caso de anomalías de laboratorio, estas pueden gestionarse reduciendo la dosis a 150 mg cada 2 semanas.

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

### Safety of sarilumab in patients with rheumatoid arthritis

#### ABSTRACT

#### Keywords:

Sarilumab  
Rheumatoid arthritis  
Safety  
Interleukin-6

Rheumatoid arthritis is a chronic, inflammatory and systemic disease that affects the peripheral joints, usually symmetrically. The increased knowledge of pathogenic pathways has allowed the development of new drugs, thus expanding the therapeutic options. Interleukin-6 seems to play a key role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Therefore, the interleukin-6 receptor seems to be an interesting target. Initially, tocilizumab demonstrated efficacy and safety in the treatment of rheumatoid arthritis. Sarilumab is another monoclonal antibody directed against the interleukin-6 receptor which, based on the results obtained in the various clinical trials, shows an optimal efficacy and safety profile in the treatment of rheumatoid arthritis. The safety profile of sarilumab is consistent with the known effect of IL-6 inhibition. The recommended dose is 200 mg every two weeks and, if there are laboratory abnormalities, the dose can be reduced to 150 mg every two weeks.

© 2018 Sociedad Española de Reumatología. All rights reserved.

### Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una sinovitis crónica, poliarticular, autoinmune, que afecta de forma predominante a articulaciones periféricas; presenta una distribución simétrica y provoca una destrucción del cartilago con erosiones óseas y deformidades articulares. Si no recibe un tratamiento adecuado puede abocar a una incapacidad permanente en un período de 3 años<sup>1-3</sup>.

En Europa, la incidencia estimada es de 300 casos/100.000 habitantes/año. La prevalencia oscila entre el 0,3 y el 1%. Tanto la incidencia como la prevalencia aumentan con la edad hasta alrededor de los 70 años. La enfermedad es el doble de frecuente en el sexo femenino<sup>2,3</sup>.

La etiología de la AR no se conoce bien del todo, y se postula la existencia de un agente microbiano como posible desencadenante de la enfermedad en un sujeto genéticamente predispuesto<sup>4</sup>. La predisposición genética parece clara, y se han descrito variantes genéticas en más de un centenar de genes que favorecen el desarrollo de esta enfermedad. En la AR parecen verse implicados tanto los linfocitos T como los linfocitos B<sup>5,6</sup>. Por todo ello, la patogenia de la AR es

\*Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: rblanco@humv.es

extremadamente compleja, si bien muchas de las vías implicadas concluyen en la producción de elementos efectoros comunes como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) y la interleucina (IL) 6<sup>7</sup>. Estudios realizados *in vitro* demostraron que la IL-6 desempeña un importante papel en la patogenia de la AR, al contribuir a la activación de los linfocitos T y B, a la producción de anticuerpos y a la producción de reactantes de fase aguda, así como a la estimulación de sinoviocitos y osteoclastos<sup>8-12</sup>. Se ha observado que la IL-6 está implicada tanto en las manifestaciones articulares como en las extraarticulares de la enfermedad, como son la anemia, la pérdida de masa ósea o el aumento del riesgo cardiovascular. Por todo ello, se pensó que el bloqueo del receptor de la IL-6 constituiría una diana apetecible en el tratamiento de la AR. De este modo, se desarrolló tocilizumab (TCZ), el primer anticuerpo monoclonal humanizado dirigido frente al receptor de la IL-6, que ha mostrado resultados muy satisfactorios en pacientes no respondedores a metotrexato (MTX) y a agentes anti-TNF $\alpha$ , tanto en combinación con MTX como en monoterapia<sup>13</sup>. Actualmente, y debido a los buenos resultados obtenidos, el bloqueo de la vía de la IL-6 está aprobado y recomendado como primera línea dentro del tratamiento con terapia biológica en pacientes con fallo a MTX<sup>14</sup>. Al amparo de los buenos resultados obtenidos con TCZ, se ha desarrollado otro bloqueador del receptor de la IL-6, que recibe el nombre de sarilumab. Este capítulo se ocupa del estudio de la seguridad de este fármaco en pacientes con AR.

### Rol de la IL-6 en la artritis reumatoide

La IL-6 es secretada por diferentes tipos celulares como los linfocitos T, los linfocitos B, los monocitos, los sinoviocitos y los fibroblastos<sup>8-12</sup>. Los efectos de esta IL tienen lugar una vez que se produce la unión de esta al complejo formado por su receptor (el cual puede encontrarse soluble o inserto en la membrana) y por la subunidad transductora de señal gp130<sup>15</sup>. La IL-6 tiene efectos pleiotrópicos sobre diferentes células y procesos relacionados con la inflamación sinovial y destrucción tisular. La IL-6 está fuertemente expresada en el tejido sinovial de los pacientes con AR<sup>8-12,15</sup>. Asimismo, se ha identificado una correlación entre las concentraciones de IL-6 en el suero y en el líquido sinovial y la actividad de la enfermedad<sup>16-18</sup>. Abundando en ello, los estudios llevados a cabo en ratones demostraron que la IL-6 es necesaria para la inducción de la artritis en el modelo de artritis inducida por colágeno, y que la inhibición de la señalización IL-6 con un anticuerpo dirigido frente al receptor de la IL-6 impide el proceso inflamatorio<sup>19</sup>. La IL-6 actúa sobre la inmunidad innata y adaptativa favoreciendo la supervivencia y proliferación de las células del sistema inmune. Esta IL interviene en el paso de inflamación aguda a crónica. Por otro lado, la IL-6 interviene en la producción de la PCR (proteína C reactiva) por los hepatocitos, lo que puede afectar al metabolismo de los lípidos y la glucosa<sup>20</sup>. La estimulación de las células endoteliales por la IL-6 favorece la producción de quimiocinas que, a su vez, estimulan el reclutamiento de otras células autoinmunes, que por la acción de otras citocinas proinflamatorias favorecen la diferenciación de los linfocitos T y la estimulación de las células B y la diferenciación de estos a células plasmáticas; también favorece la proliferación de fibroblastos sinoviales<sup>21</sup>. La IL-6, junto con el factor de crecimiento transformador  $\beta$ , estimula a los linfocitos T *naïve* al dirigir su diferenciación a célula T-helper 17 que incrementa la producción de IL-17. Los niveles de IL-6 en pacientes con AR se correlacionan con la gravedad de la enfermedad y con la progresión radiológica. Como se ha dicho, otra de las funciones importantes de la IL-6 consiste en favorecer el desarrollo de procesos inflamatorios sistémicos, como el aumento de la síntesis de fibrinógeno, haptoglobina y amiloide A sérico, lo que da lugar a síntomas constitucionales, fiebre y anemia<sup>22</sup>. Asimismo, la IL-6 también se relaciona con la osteoclastogénesis y la resorción ósea, lo que estimula la expresión de moléculas como el RANKL (ligando del receptor activador del factor nuclear  $\kappa$  B)<sup>23</sup>.

### Bloqueo de la vía IL-6

Teniendo en cuenta la importancia de la IL-6 en el desarrollo de la AR, se intentó bloquear el receptor de esta IL; así se obtuvo una nueva diana terapéutica sobre la que actuar en pacientes con AR. El primer fármaco dirigido frente al receptor de la IL-6 fue el TCZ, un anticuerpo monoclonal humanizado, que se utiliza tanto en pacientes con AR no respondedores a MTX como a agentes anti-TNF $\alpha$ <sup>24</sup>. Tanto los ensayos clínicos llevados a cabo como los datos procedentes de la práctica clínica muestran al TCZ como un fármaco eficaz, especialmente asociado a MTX, que mejora la respuesta clínica y la función física, y previene la progresión radiográfica. En el estudio SAMURAI<sup>25</sup>, la cohorte de pacientes en tratamiento con TCZ desarrolló un cambio radiológico significativamente menor en la puntuación Sharp/van der Heijde en la semana 52 que el del grupo con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) sintéticos. Por otro lado, en el estudio LITHE<sup>26</sup> se observó que la cohorte de pacientes que recibían TCZ más MTX tuvo una menor progresión de daño articular que los pacientes tratados solo con MTX a las 52 semanas. De igual manera, el sarilumab también ha demostrado disminución de la progresión radiológica a dosis de 150 y 200 mg a las 52 semanas en el estudio MOBILITY<sup>27</sup>. Esta disminución es considerablemente mayor con la dosis de 200 mg al utilizar la puntuación Sharp/van der Heijde. Es menester indicar que ya se observaron cambios a las 24 semanas. Asimismo, el bloqueo del receptor de la IL-6 también ejerce un importante beneficio sobre las manifestaciones sistémicas asociadas. Los exitosos resultados obtenidos con TCZ en el tratamiento de la AR han conducido al desarrollo de nuevos fármacos dirigidos tanto a la IL-6 como a su receptor. En este último grupo, que es el tema que ahora interesa, se encuentra sarilumab, un anticuerpo monoclonal IgG1 completamente humano, que se une tanto al receptor soluble de la IL-6 como al receptor de membrana con gran afinidad.

### Situación actual de los ensayos clínicos con sarilumab en pacientes con artritis reumatoide

Actualmente existe un ensayo clínico fase II y 7 ensayos clínicos fase III sobre el tratamiento de la AR con sarilumab. En el estudio SARIL-RA MOBILITY A<sup>28</sup>, sarilumab ha objetivado una mejoría de la sintomatología en pacientes con AR activa y no respondedores a MTX a las 12 semanas de tratamiento. Posteriormente, en el estudio MOBILITY B<sup>27</sup>, en el que se utilizó sarilumab junto con MTX, también se observó mejoría de la sintomatología clínica, funcional y radiológica a las 52 semanas. La respuesta ACR20 fue del 58% con la dosis de 150 mg y del 66% con la dosis de 200 mg, frente al 33% del placebo a las 24 semanas. En el estudio SARIL-RA-TARGET<sup>29</sup>, el tratamiento combinado de sarilumab con un FAME tradicional demostró similares respuestas en 546 pacientes con AR activa, y respuesta inadecuada a las 24 semanas de tratamiento en pacientes no respondedores o intolerantes a TNF.

### Seguridad de sarilumab en la artritis reumatoide

En líneas generales, el sarilumab 200 mg cada 2 semanas (c2s) muestra un perfil de seguridad similar a los resultados obtenidos con TCZ, y en caso de anomalías de laboratorio estas pueden tratarse reduciendo la dosis a 150 mg c2s<sup>30</sup>. La tabla 1 resume los principales efectos adversos que se han objetivado en los diferentes ensayos clínicos con sarilumab y la tabla 2 sintetiza por frecuencia los diferentes efectos adversos descritos.

En el estudio MOBILITY A<sup>28</sup>, las tasas de incidencia de cualquier evento adverso emergente oscilaron entre el 43 y el 72% en los grupos de sarilumab, frente al 47% observado en el grupo placebo. En este estudio, 24 pacientes discontinuaron el tratamiento por efectos adversos al recibir el fármaco. El 54% de ellos estaba en el brazo de tratamiento de 100 mg subcutáneos de sarilumab semanales. Los

**Tabla 1**  
Principales efectos adversos observados en los ensayos clínicos con sarilumab<sup>27-31</sup>

	Ensayo													
	TARGET				MOBILITY fase A				MOBILITY fase B (período doble ciego)				MONARCH	
	Placebo + FAME (n = 181)	150 mg/c2s + FAME (n = 181)	200 mg/c2s + FAME (n = 184)	Placebo (n = 51)	100 mg/c2s (n = 51)	150 mg/c2s (n = 52)	100 mg/cs (n = 50)	200 mg/c2s (n = 51)	150 mg/cs (n = 50)	Placebo + MTX (n = 427)	150 mg/c2s + MTX (n = 431)	200 mg/c2s + MTX (n = 424)	ADA 40 mg/cs (n = 184)	200 mg/c2s (n = 184)
Infeciones	48 (26,5%)	40 (22,1%)	56 (30,4%)	7 (13,7%)	6 (11,8%)	12 (23,1%)	13 (26,0%)	12 (23,5%)	10 (20%)	133 (31,1%)	173 (40,1%)	168 (39,6%)	51 (27,7%)	53 (28,8%)
Infección tracto urinario	12 (6,6%)	6 (3,3%)	13 (7,1%)	1 (2,0%)	1 (2,0%)	1 (1,9%)	3 (6,0%)	1 (2,0%)	0 (0%)	16 (3,7%)	22 (5,1%)	23 (5,4%)	-	-
Nasofaringitis	9 (5,0%)	11 (6,1%)	7 (3,8%)	3 (5,9%)	2 (3,9%)	2 (3,8%)	2 (4,0%)	2 (3,9%)	1 (2,0%)	-	-	-	14 (7,6%)	11 (6,0%)
Faringitis	3 (1,7%)	2 (1,1%)	6 (3,3%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Infección vías aéreas superiores	6 (3,3%)	4 (2,2%)	6 (3,3%)	2 (3,9%)	0 (0%)	2 (3,8%)	1 (2,0%)	3 (5,9%)	2 (4,0%)	24 (5,6%)	36 (8,4%)	37 (8,7%)	7 (3,8%)	3 (1,6%)
Alteraciones hematológicas	9 (5,0%)	25 (13,8%)	29 (15,8%)	0 (0%)	1 (2,0%)	1 (1,9%)	9 (18,0%)	11 (21,6%)	6 (12,0%)	11 (2,6%)	51 (11,8%)	80 (18,9%)	-	-
Neutropenia	2 (1,1%)	23 (12,7%)	23 (12,5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,9%)	7 (14,0%)	10 (19,6%)	5 (10,0%)	1 (0,2%)	40 (9,3%)	61 (14,4%)	1 (0,5%)	25 (13,6%)
Trombocitopenia	0 (0%)	0 (0%)	5 (2,7%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Leucopenia	0 (0%)	2 (1,1%)	3 (1,6%)	-	-	-	-	-	-	0 (0%)	9 (2,1%)	18 (4,2%)	-	-
Anemia	5 (2,8%)	0 (0%)	1 (0,5%)	-	-	-	-	-	-	7 (1,6%)	1 (0,2%)	3 (0,7%)	-	-
Elevación ALT	2 (1,1%)	5 (2,8%)	10 (5,4%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (5,8%)	2 (4,0%)	2 (3,9%)	2 (4,0%)	14 (3,3%)	37 (8,6%)	32 (7,5%)	7 (3,8%)	7 (3,8%)
Elevación AST	0 (0%)	2 (1,1%)	6 (3,3%)	-	-	-	-	-	-	3 (0,7%)	3 (0,7%)	5 (1,2%)	-	-
Elevación transaminasas	0 (0%)	2 (1,1%)	3 (1,6%)	-	-	-	-	-	-	3 (0,7%)	10 (2,3%)	15 (3,5%)	-	-
Discontinuación por efecto adverso	8 (4,4%)	14 (7,7%)	17 (9,2%)	2 (3,9%)	4 (7,8%)	2 (3,8%)	13 (26,0%)	4 (7,8%)	3 (6,0%)	20 (4,7%)	54 (12,5%)	59 (13,9%)	13 (7,1%)	11 (6,0%)
Muerte	1 (0,6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (0,5%)	2 (0,5%)	1 (0,2%)	0 (0%)	1 (0,5%)

ADA: adalimumab; ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; cs: cada semana; c2s: cada 2 semanas; FAME: fármacos antiinflamatorios modificadores de la enfermedad; MTX: metotrexato.

**Tabla 2**  
Frecuencia de los diferentes efectos adversos observados con sarilumab<sup>32</sup>

	Frecuencia (muy frecuente: $\geq 1/10$ ; frecuente: $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Efecto adverso
Alteraciones hematológicas	Muy frecuentes Frecuentes	Neutropenia Trombocitopenia
Infecciones	Frecuentes	Infección de vías aéreas superiores Infección tracto urinario Nasofaringitis Herpes oral
Alteraciones lipídicas	Frecuentes	Hipercolesterolemia Hipertransaminasemia
Alteraciones hepáticas	Frecuentes	Elevación transaminasas
Afectación local en el lugar de administración	Frecuentes Frecuentes	Eritema Prurito

motivos más importantes para la discontinuación del tratamiento fueron las infecciones y la neutropenia.

Las infecciones constituyeron los efectos adversos más frecuentes observados, cuya incidencia fue superior a la del placebo a dosis iguales o superiores a 150 mg/c2s. Así, el 21% de todos los pacientes que recibieron sarilumab desarrollaron alguna infección en comparación con el 14% del grupo placebo. La nasofaringitis y las infecciones de vías aéreas superiores fueron las infecciones más documentadas. No se observaron infecciones graves. Un paciente del grupo de 100 mg semanales de sarilumab sufrió una infección del tracto urinario por *Escherichia coli* y un paciente de la cohorte de 150 mg/c2s desarrolló un herpes zóster limitado a un dermatoma. Por otro lado, se documentó un éxito *letal* secundario a ictus y síndrome de distrés respiratorio agudo en un paciente del brazo de tratamiento de 100 mg/c2s. En este ensayo, las infecciones no parecieron asociarse a neutropenia. Las tasas de infección fueron mayores en el brazo que recibía una dosis de sarilumab de 100 mg semanales, seguido de los grupos de 200 y 150 mg/c2s (el 23,5 y el 23,1%, respectivamente), 150 mg semanales (20%), y el brazo que menos proporción de infecciones tuvo fue la cohorte de 100 mg/c2s (11,8%).

La neutropenia fue otro de los efectos secundarios destacados en los pacientes en tratamiento con sarilumab. Así, en este ensayo se observaron los siguientes grados de neutropenia: a) entre 500 y 1.000 neutrófilos: grupo de 100 mg semanales (n = 3), grupo de 200 mg/c2s (n = 6) y la cohorte de 150 mg semanales (n = 4), y b) neutropenia grave (< 500 neutrófilos): grupo de 200 mg/c2s (n = 4) y grupo de 150 mg semanales (n = 1).

En este estudio, no se observó una clara influencia de la dosis de sarilumab utilizada en el desarrollo de efectos adversos. El 5,5% de los pacientes que recibían sarilumab experimentaron alguna reacción cutánea en el lugar de la inyección, frente a un 2% de los pacientes que recibían placebo. Todas estas reacciones dermatológicas fueron de intensidad de leve a moderada, excepto un paciente que desarrolló una reacción grave, por lo que hubo que suspender la medicación. El 4,3% de los pacientes en tratamiento con sarilumab y el 9,8% de los pacientes con placebo sufrieron una sobredosis accidental sin desarrollar efectos adversos asociados. Las enfermedades autoinmunes o el síndrome *lupus-like*, las úlceras gastrointestinales, la diverticulitis, las reacciones anafilácticas, las complicaciones neurológicas y las infecciones oportunistas fueron infrecuentes en todos los brazos de tratamiento, y oscilaron entre el 2 y el 4%.

En cuanto a las pruebas de función hepática, se objetivó un aumento en los niveles de la alanina aminotransferasa (ALT) entre 3 y 5 veces el límite alto de la normalidad en 4 pacientes del grupo 150 mg/c2s y en 2 pacientes del grupo 100 mg semanales, así como

en un paciente del brazo 150 mg semanales. Una elevación mayor de la ALT (entre 5 y 10 veces el nivel alto de la normalidad de ALT) se objetivó en 2 pacientes del grupo 150 mg semanales, en un paciente del brazo 100 mg semanales y en un paciente del grupo 200 mg/c2s. Sin embargo, estas alteraciones se resolvieron sin causar ninguna lesión hepática. Los niveles de aspartato aminotransferasa (AST) aumentaron paralelamente a los de ALT. No se objetivó ningún empeoramiento significativo de otros parámetros de la función hepática como la glucosa, la hemoglobina glucosilada, los triglicéridos o la creatinofosfocinasa.

Las variaciones en los parámetros hematológicos a la semana 12 tampoco fueron significativas y no requirieron tratamiento. Las alteraciones lipídicas se observaron en fases tempranas y fueron similares en todos los grupos tratados con sarilumab. No se observaron anomalías en los exámenes de orina ni en la función renal. La proporción de pacientes que experimentaron alteraciones electrocardiográficas fue baja y similar en todos los grupos.

En la fase B del estudio MOBILITY<sup>27</sup>, los efectos adversos más frecuentes fueron las infecciones, la neutropenia y las transaminasas elevadas, aunque estas no se asociaron a toxicidad hepática, todas ellas en grado leve-moderado y dependientes de las dosis. La incidencia de infecciones graves fue muy similar a la observada con TCZ. Las infecciones más frecuentes ocurrieron en las vías aéreas superiores. No se registraron casos de tuberculosis, linfomas ni perforaciones gastrointestinales. Se documentaron 3 casos de herpes zóster en el grupo en el que se administraba el sarilumab a 150 mg/c2s y otros 3 en el grupo de 200 mg/c2s. Se desarrollaron anticuerpos antifármacos en el 16,7% de los pacientes con sarilumab a dosis de 150 mg/c2s, en el 13% de los pacientes que recibían sarilumab a 200 mg/c2s y en el 2,8% de los pacientes del grupo placebo. En ninguno de los casos se asoció a reacciones de hipersensibilidad ni a ineficacia del fármaco. El incremento en las cifras de colesterol fue mayor en los grupos que recibían sarilumab.

Cuatro pacientes que recibían sarilumab a 150 mg/c2s desarrollaron una neoplasia: mama (n = 2), melanoma (n = 1) y apendicular (n = 1). En el grupo de sarilumab a 200 mg/c2s, 3 pacientes fueron diagnosticados de alguna neoplasia: carcinoma de células basales (n = 1), melanoma (n = 1) y mama (n = 1).

En el grupo de sarilumab 150 mg/c2s fallecieron 2 pacientes (uno por edema pulmonar y otro por complicaciones respiratorias en el contexto de un úlcus duodenal perforado). Otros 2 pacientes fallecieron en el grupo sarilumab 200 mg/c2s (uno debido a un accidente cerebrovascular y otro por carcinoma bronquial metastásico). En el grupo placebo fallecieron 3 pacientes (uno por suicidio, otro por edema cerebral complicado con fallo cardíaco y respiratorio, y el tercero por carcinoma pancreático).

En el ensayo fase III TARGET<sup>29</sup>, el sarilumab, generalmente, también se toleró bien. Las infecciones fueron los efectos adversos más frecuentes, sin documentarse casos de tuberculosis ni de infecciones oportunistas. Los efectos adversos graves se reportaron en el 5,4% de los pacientes del grupo sarilumab 200 mg/c2s, y en el 3,3% de los pacientes de los grupos sarilumab 150 mg/c2s y placebo. Las infecciones graves ocurrieron en el 1,1%, tanto en el grupo que recibió sarilumab a dosis de 200 mg/c2s como en el grupo placebo, y en el 0,6% de la cohorte que recibió sarilumab a dosis de 150 mg/c2s. Tanto la neutropenia como el aumento del valor de las transaminasas fueron más frecuentes en los pacientes que recibieron sarilumab. En este ensayo, tampoco se observó relación entre el aumento de la incidencia de infecciones y la neutropenia.

La tabla 3 recoge los acontecimientos adversos observados en al menos el 1% de los pacientes de los ensayos controlados con placebo MOBILITY y TARGET<sup>33</sup>. La tabla 4 refleja la incidencia de anomalías en las enzimas hepáticas en estos estudios clínicos controlados<sup>32</sup>.

En el estudio OLE EXTEND, el perfil de seguridad de sarilumab 200 mg a largo plazo fue acorde al observado en la fase doble ciego, con una incidencia estable de efectos adversos asociados tanto leves como graves. Por otro lado, las alteraciones experimentadas en el re-

**Tabla 3**  
Acontecimientos adversos observados en el 1% o más de los pacientes de los estudios controlados con placebo MOBILITY y TARGET<sup>32</sup>

	Placebo + FAME (n = 579)	Sarilumab 150 mg + FAME (n = 579)	Sarilumab 200 mg + FAME (n = 582)
	n (%)	n (%)	n (%)
Cualquier tipo	242 (41,8)	287 (49,6)	206 (52,3)
Infecciones e infestaciones	92 (15,9)	106 (18,3)	120 (20,6)
Infección VAS	13 (2,2)	17 (2,9)	18 (3,1)
Infección tracto urinario	11 (1,9)	15 (2,6)	15 (2,6)
Nasofaringitis	12 (2,1)	16 (2,8)	14 (2,4)
Sinusitis	5 (0,9)	6 (1,0)	11 (1,9)
Bronquitis	7 (1,2)	4 (0,7)	10 (1,7)
Herpes oral	0	4 (0,7)	10 (1,7)
Faringitis	9 (1,6)	6 (1,0)	9 (1,5)
Influenza	9 (1,6)	5 (0,9)	8 (1,4)
Gastroenteritis	6 (1,0)	5 (0,9)	6 (1,0)
Trastornos de la sangre y sistema linfático	12 (2,1)	38 (6,6)	67 (11,5)
Neutropenia	1 (0,2)	36 (6,2)	55 (9,5)
Leucopenia	0	4 (0,7)	11 (1,9)
Trombocitopenia	0	3 (0,5)	6 (1,0)
Anemia	7 (1,2)	0	1 (0,2)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	8 (1,4)	26 (4,5)	20 (3,4)
Hipercolesterolemia	0	6 (1,0)	5 (0,9)
Hipertrigliceridemia	3 (0,5)	15 (2,6)	5 (0,9)
Trastornos psiquiátricos	6 (1,0)	9 (1,6)	11 (1,9)
Insomnio	6 (1,0)	4 (0,7)	3 (0,5)
Trastornos del sistema nervioso	27 (4,7)	24 (4,1)	23 (4,0)
Cefalea	13 (2,2)	13 (2,2)	10 (1,7)
Mareo	6 (1,0)	2 (0,3)	6 (1,0)
Trastornos vasculares	15 (2,6)	8 (1,4)	13 (2,2)
Hipertensión arterial	7 (1,2)	4 (0,7)	11 (1,9)
Trastornos digestivos	39 (6,7)	31 (5,4)	49 (8,4)
Diarrea	13 (2,2)	7 (1,2)	13 (2,2)
Náuseas	10 (1,7)	7 (1,2)	5 (0,9)
Afectación osteomuscular	44 (7,6)	22 (3,8)	30 (5,2)
Artritis reumatoide	14 (2,4)	2 (0,3)	9 (1,5)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	16 (2,8)	43 (7,4)	50 (8,6)
Eritema	4 (0,7)	20 (3,5)	19 (3,3)
Prurito	1 (0,2)	11 (1,9)	9 (1,5)
ALT elevada	9 (1,6)	22 (3,8)	26 (4,5)
AST elevada	2 (0,3)	2 (0,3)	7 (1,2)
Transaminasas elevadas	2 (0,3)	8 (1,4)	5 (0,9)
Heridas, sobredosis y complicaciones en procedimiento	37 (6,4)	24 (4,1)	32 (5,5)
Sobredosis accidental	14 (2,4)	13 (2,2)	17 (2,9)
Caída	7 (1,2)	3 (0,5)	3 (0,5)

ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; FAME: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad; VAS: vías aéreas superiores.

**Tabla 4**  
Incidencia de anomalías en el valor de las enzimas hepáticas observadas en los estudios clínicos controlados con placebo MOBILITY y TARGET<sup>32</sup>

	Placebo/c2s + FAME (n = 661), %	Sarilumab 150 mg/c2s + FAME (n = 660), %	Sarilumab 200 mg/c2s + FAME (n = 661), %	Sarilumab monoterapia—cualquier dosis— (n = 467), %
<b>AST</b>				
Entre 3 y 5 veces el límite superior de la normalidad	0	1,2	1,1	1,1
Más de 5 veces el límite superior de la normalidad	0	0,6	0,2	0
<b>ALT</b>				
Entre 3 y 5 veces el límite superior de la normalidad	0,6	3,2	2,4	1,9
Más de 5 veces el límite superior de la normalidad	0	1,1	0,8	0,2

ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; c2s: cada 2 semanas; FAME: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.

cuento de neutrófilos, el recuento plaquetario y los valores de ALT mejoraron al reducir la dosis de sarilumab de 200 a 150 mg/c2s, reducción de dosis que solo fue necesaria en el 17% de los pacientes<sup>30</sup> (tabla 5).

El estudio fase III SARIL-RA-MONARCH<sup>31</sup> incluyó a 369 pacientes con AR activa que presentaban una respuesta insuficiente al tratamiento con MTX, que eran intolerantes a dicho tratamiento o bien que no eran candidatos adecuados para recibirlo. En este estudio se aleatorizó a los pacientes para tratamiento con adalimumab en mo-

**Tabla 5**  
Causas de la reducción de la dosis de sarilumab de 200 a 150 mg en el ensayo EXTEND<sup>30</sup>

	Pacientes con 200 mg/c2s (n = 1.864), n (%)
Pacientes cuya dosis se redujo de 200 a 150 mg/c2s	321 (17,2)
Disminución del recuento absoluto de neutrófilos	199 (10,7)
Recuento absoluto de neutrófilos $\geq 0,5$ a $< 1,0$ Giga/l	98 (5,3)
Medidas preventivas para evitar un recuento absoluto de neutrófilos $< 1,0$ Giga/l	101 (5,4)
Elevación ALT	76 (4,1)
ALT $> 3$ a $\leq 5$ veces el límite superior de la normalidad	63 (3,4)
Medidas preventivas para evitar ALT $> 3$ veces el límite superior de la normalidad	13 (0,7)
Descenso en el recuento de plaquetas	24 (1,3)
Recuento plaquetas $\geq 50$ a $< 100$ Giga/l	10 (0,5)
Medidas preventivas para evitar una reducción del número de plaquetas $< 100$ Giga/l	14 (0,8)
Otras reacciones adversas*	19 (0,1)
Otras razones*	3 (0,2)

ALT: alanina aminotransferasa; c2s: cada 2 semanas.

\*No especificadas en el protocolo.

noterapia a dosis de 40 mg/c2s o sarilumab en monoterapia a dosis de 200 mg/c2s. En el caso de los pacientes que no obtuvieron una respuesta adecuada a adalimumab, se les cambió la pauta y se les administró 1 vez a la semana.

En este estudio, la incidencia de efectos adversos fue de aproximadamente el 64%, tanto en el grupo que recibió adalimumab como en el brazo de sarilumab. Los efectos adversos graves se observaron en el 6,5% de los pacientes con adalimumab y en el 4,9% de los pacientes que recibieron sarilumab. Un paciente del grupo de sarilumab falleció a consecuencia de una insuficiencia cardíaca aguda secundaria a una disección aórtica y rotura del músculo papilar. La incidencia de infecciones también fue similar en ambos grupos (el 27,7% en el brazo de adalimumab frente al 28,8% en el grupo de sarilumab). Uno de los pacientes de la cohorte de sarilumab experimentó una mastitis y otro, una bursitis infecciosa. En la cohorte de adalimumab, un paciente desarrolló una artritis infecciosa y otro, una infección del tracto respiratorio superior. Dentro de las manifestaciones neurológicas, un paciente del grupo de adalimumab desarrolló una esclerosis múltiple, mientras que en el grupo de sarilumab un paciente tuvo una polineuropatía desmielinizante, si bien, en este caso, los síntomas comenzaron antes de la aleatorización. No hubo casos de perforación intestinal en ninguno de los grupos. Tampoco se documentaron casos de anafilaxia ni síndrome *lupus-like* en ninguno de los brazos. El 4,3% de los pacientes de la cohorte de adalimumab y el 9,2% de los del grupo de sarilumab desarrollaron reacciones cutáneas leves-moderadas en el lugar de la inyección.

La neutropenia fue más frecuente en los pacientes del grupo de sarilumab. Tres pacientes en tratamiento con sarilumab tuvieron una neutropenia inferior a 500 neutrófilos. En este ensayo, tampoco se observó relación de la neutropenia con el desarrollo de infecciones graves. Las tasas de infección fueron muy parecidas en ambos grupos; se observaron en el 27,7% del grupo de adalimumab y en el 28,8% del grupo de sarilumab. La elevación de los valores de ALT entre 1 y 3 veces el límite alto de la normalidad fue mayor en la cohorte de sarilumab (el 33,7 frente al 21,2%); sin embargo, la elevación superior a 5 veces el valor más alto de la normalidad fue similar en los 2 grupos, y se documentó en un 0,5% del grupo de sarilumab y en un 1,1% de los pacientes con adalimumab. El aumento medio de las cifras de ALT en la semana 24 fue mayor en el grupo de sarilumab (6,1 frente a 2,1 UI/l).

Las cifras elevadas de lípidos se observaron con mayor frecuencia en la cohorte de pacientes que recibió adalimumab (el 4,3 frente al 1,6%). El 7% de los pacientes en tratamiento con sarilumab desarrolló anticuerpos frente al fármaco, pero esto no se acompañó de reacciones de hipersensibilidad ni de discontinuación por pérdida de eficacia en ningún caso.

Asimismo, el sarilumab se ha comparado con el TCZ en términos de seguridad y tolerabilidad en 2 estudios llevados a cabo en pacientes con AR no respondedores a MTX en monoterapia o a inhibidores del TNF $\alpha$  (estudio 1309 [NCT02097524] y estudio ASCERTAIN [NCT01768572], respectivamente). En ambos estudios, tanto los efectos adversos como las alteraciones de laboratorio fueron muy similares, lo que sugiere que el sarilumab tiene un perfil de seguridad muy similar al del TCZ.

## Discusión

A la vista de los resultados obtenidos en los diferentes ensayos clínicos, el sarilumab subcutáneo parece ser un fármaco eficaz y relativamente seguro en pacientes con AR<sup>27-31</sup>. En los ensayos clínicos llevados a cabo, la mayoría de los efectos adversos fueron leves o moderados y pocos pacientes tuvieron que abandonar el fármaco. La reducción de dosis a 150 mg suele ser suficiente para mejorar las alteraciones analíticas.

Las alteraciones analíticas más frecuentes son la neutropenia y la elevación de las pruebas de función hepática, así como la elevación de los valores lipídicos. En cuanto a las infecciones desarrolladas en

el transcurso del uso de sarilumab, las infecciones leves-moderadas constituyen los efectos adversos más documentados, y son más frecuentes en personas mayores de 65 años, por lo que es conveniente prestar especial cuidado en este grupo etario. Las infecciones documentadas con más frecuencia fueron las infecciones de vías aéreas superiores, las infecciones del tracto urinario y la nasofaringitis. La neumonía y la celulitis adquieren protagonismo en el apartado de infecciones graves. Las infecciones oportunistas como tuberculosis, candidiasis e infección por *Pneumocystis* también se han documentado en pacientes en tratamiento con sarilumab. Por otro lado, no parece existir una clara correlación entre las tasas de infección y la neutropenia. Sería conveniente el desarrollo de estudios que determinaran el mecanismo concreto que hace que el bloqueo del receptor de la IL-6 favorezca una reducción en el cómputo de los neutrófilos. Asimismo, el uso de sarilumab parece predisponer a la elevación de las transaminasas, en especial ALT, algo que también se ha documentado con el uso de TCZ. Dosis superiores a 100 mg de sarilumab parecen elevar los valores del cLDL (colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad) y del cHDL (colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad). Esto probablemente tenga su explicación en que, como ya se ha documentado, la inflamación en la AR parece ir asociada a la disminución de los niveles de colesterol; luego, si se parte de este axioma, no parece descabellado suponer que el control de la inflamación producirá un aumento en los niveles lipídicos, lo que, por otra parte, podría contribuir a aumentar el riesgo cardiovascular<sup>27-31</sup>.

Tanto en la población de seguridad a largo plazo con sarilumab + FAME como en la población que estaba recibiendo sarilumab en monoterapia, las tasas de desarrollo de neoplasias malignas fueron consistentes con las tasas observadas en la población controlada con placebo.

Como ocurre con otras proteínas terapéuticas, el sarilumab no escapa a desarrollar un riesgo de inmunogenicidad, y se ha descrito el desarrollo de anticuerpos dirigidos frente al fármaco, si bien no se ha podido observar una clara correlación entre el desarrollo de anticuerpos y la pérdida de eficacia o la aparición de efectos adversos.

En pacientes que desarrollan efectos adversos con la dosis de 200 mg, la reducción de la dosificación a 150 mg/c2s puede conseguir la desaparición de anomalías de laboratorio hepáticas y/o hematológicas, y mantener la eficacia<sup>27-31</sup>.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Chaput de Saintonge DM, Corbett M, Silman AL. Definition and characterization of rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1983;22 (3 Suppl):67-9.
2. Carmona L, Villaverde V, Hernández-García C, Ballina J, Gabriel R, Laffon A; EPISER Study Group. The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. *Rheumatology*. 2002;41:88-95.
3. Carbonell J, Cobo T, Balsa A, Descalzo MA, Carmona L; SERAP Study Group. The incidence of rheumatoid arthritis in Spain: results from a nationwide primary care registry. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47:1088-92.
4. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TWJ. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2010;376:1094-108.
5. Walsh NC, Gravalles EM. Bone remodeling in rheumatic disease: a question of balance. *Immunol Rev*. 2010;233:301-12.
6. Feldmann M, Maini SR. Role of cytokines in rheumatoid arthritis: an education in pathophysiology and therapeutics. *Immunol Rev*. 2008;223:7-19.
7. McInnes IB, Buckley CD, Isaacs JD. Cytokines in rheumatoid arthritis-shaping the immunological landscape. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12:63-8.
8. Fonseca JE, Santos MJ, Canhao H, Choy E. Interleukin-6 as a key player in systemic inflammation and joint destruction. *Autoimmun Rev*. 2009;8:538-42.
9. Dayer JM, Choy E. Therapeutic targets in rheumatoid arthritis: the interleukin-6 receptor. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:15-24.
10. Muraguchi A, Hirano T, Tang B, Matsuda T, Horii Y, Nakajima K, et al. The essential role of B cell stimulatory factor 2 (BSF-2/IL-6) for the terminal differentiation of B cells. *J Exp Med*. 1988;167:332-44.
11. Kimura A, Kishimoto T. IL-6: regulator of Treg/Th17 balance. *Eur J Immunol*. 2010;40:1830-5.
12. Navarro-Millán I, Singh JA, Curtis JR. Systematic review of tocilizumab for rheumatoid arthritis: a new biologic agent targeting the interleukin-6 receptor. *Clin Ther*. 2012;34:788-802.e3.

13. 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.
14. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma, 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.
15. Kishimoto T. Interleukin-6: discovery of a pleiotropic cytokine. *Arthritis Res Ther.* 2006;8 Suppl 2:S2.
16. Abe H, Sakai T, Ando W, Takao M, Nishii T, Nakamura N, et al. Synovial joint fluid cytokine levels in hip disease. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53:165-72.
17. Desgeorges A, Gabay C, Silacci P, Novick D, Roux-Lombard P, Grau G, et al. Concentrations and origins of soluble interleukin 6 receptor-alpha in serum and synovial fluid. *J Rheumatol.* 1997;24:1510-6.
18. Hein GE, Köhler M, Oelzner P, Stein G, Franke S. The advanced glycation end product pentosidine correlates to IL-6 and other relevant inflammatory markers in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2005;26:137-41.
19. Boe A, Baiocchi M, Carbonatto M, Papoian R, Serlupi-Crescenzi O. Interleukin 6 Knock-out mice are resistant to antigen-induced experimental arthritis. *Cytokine.* 1999;11:1057-64.
20. Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J.* 1990;265:621-36.
21. Adachi Y, Yoshio-Hoshino N, Nishimoto N. The blockade of IL-6 signaling in rational drug design. *Curr Pharm Des.* 2008;14:1217-24.
22. Castell JV, Gómez-Lechón MJ, David M, Andus T, Geiger T, Trullenque R, et al. Interleukin-6 is the major regulator of acute phase protein synthesis in adult human hepatocytes. *FEBS Lett.* 1989;24:237-9.
23. Palmqvist P, Persson E, Conaway HH, Lerner UH. IL-6, leukemia inhibitory factor, and oncostain M stimulate bone resorption and regulate the expression of receptor activator of NF-kappa B ligand, osteoprotegerin, and receptor activator of NF-kappa B in mouse calvariae. *J Immunol.* 2002;169:3353-62.
24. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:492-509.
25. Smolen J, Schoels M, Nishimoto N, Breedveld F, Burmester G, Dougados M, et al. Consensus statement on blocking the effects of interleukin-6 and in particular by interleukin-6 receptor inhibition in rheumatoid arthritis and other inflammatory conditions. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:482-92.
26. Kremer J, Blanco R, Brzosko M, Burgos-Vargas R, Halland A, Vernon E, et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to methotrexate: results from the double-blind treatment phase of a randomized placebo-controlled trial of tocilizumab safety and prevention of structural joint damage at one year. *Arthritis Rheum.* 2011;63:609-21.
27. 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.
28. Huizinga TW, Fleischmann RM, Jasson M, Radin AR, Van Adelsberg J, Fiore S, et al. Sarilumab, a fully human monoclonal antibody against IL-6Ra in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: efficacy and safety results from the randomized SARIL-RA-MOBILITY Part A trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1626-34.
29. Fleischmann RM, Van Adelsberg J, Lin Y, Castelar-Pinheiro GD, Brzezicki J, Hrycaj P, et al. Sarilumab and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response or intolerance to tumor necrosis factor inhibitors. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69:277-90.
30. Genovese MC, Fay J, Parrino J, Beyer D, Iglesias-Rodríguez M, Graham N, et al. Sarilumab dose reduction in an open-label extension study in RA patients. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68 Suppl 10 [abstract].
31. 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 randomized, double-blind, parallel-group phase III trial. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:840-7.
32. Kevzara. Ficha técnica del producto. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/004254/WC500230071.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/004254/WC500230071.pdf)
33. Sanofi-aventis Canada Inc. Product monograph Kevzara (sarilumab). 2018. Versión 2.1.