

Sociedad Española
de Reumatología

Reumatología Clínica SUPLEMENTOS

www.reumatologiaclinica.org



Encaje terapéutico de sarilumab en el tratamiento de la artritis reumatoide

Jesús Tornero Molina

Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara, España

Departamento de Medicina y Especialidades Médicas, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, Madrid, España

RESUMEN

Palabras clave:

Sarilumab
Artritis reumatoide
Interleucina 6

Sarilumab es un fármaco eficaz para el tratamiento de los pacientes con artritis reumatoide, con actividad clínica al menos moderada, y con respuesta inadecuada al metotrexato y a los fármacos biológicos anti-TNF α y, como monoterapia, en intolerantes al metotrexato o en los que su uso no sea adecuado. Controla los síntomas y signos de la artritis reumatoide, mejora la capacidad funcional y la calidad de vida percibida por el paciente y detiene de forma significativa la progresión del daño estructural articular. Sarilumab es un fármaco versátil y cómodo de utilizar; puede administrarse en monoterapia o combinado con metotrexato; la dosis recomendada son 200 mg administrados por vía subcutánea cada 2 semanas. Como bloqueador eficaz y seguro de la IL-6 aporta 2 ventajas sustanciales en la artritis reumatoide: posibilidad de uso en monoterapia con eficacia superior a la monoterapia de fármacos anti-TNF α y ventajas de su elección para el rescate de eficacia en pacientes con fallo terapéutico a un primer agente biológico anti-TNF α . Sarilumab 200 mg ha demostrado un perfil de seguridad totalmente acorde con el bloqueo de la señalización de IL-6, y en caso de anomalías de laboratorio, estas pueden tratarse reduciendo la dosis a 150 mg.

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

Role of sarilumab in the treatment of rheumatoid arthritis

ABSTRACT

Sarilumab (SAR) is an effective drug for the treatment of patients with rheumatoid arthritis (RA), with at least moderate clinical activity and with inappropriate response to MTX and to anti-TNF biological drugs, and as monotherapy in patients intolerant to MTX or when the use of MTX is not appropriate. It controls the signs and symptoms of RA, improves functional capacity and patient-perceived quality of life and significantly halts the progression of structural joint damage. SAR is a versatile drug and convenient to use. It can be administered in monotherapy or combined with MTX; the recommended dose is 200 mg subcutaneously every 2 weeks. As a safe and effective IL-6 blocker, it offers two substantial advantages in RA: the possibility of use in monotherapy with greater efficacy than that of monotherapy with anti- α drugs, and the advantages of its selection for the effective rescue in patients with therapeutic failure to a first anti-TNF α biological agent. The safety profile of SAR 200 mg is in line with therapeutic IL-6 blockade; analytical abnormalities can be managed by a SAR dose reduction to 150 mg.

© 2018 Sociedad Española de Reumatología. All rights reserved.

IL-6 y artritis reumatoide

Una activación permanente de la vía de señalización de la interleucina (IL) 6 altera la homeostasis fisiológica, desencadena procesos de autoinmunidad característicos de algunas enfermedades inflamatorias

crónicas, como la artritis reumatoide (AR), y juega un papel central en las manifestaciones articulares y sistémicas de esta enfermedad. La IL-6 puede transmitir señales a través de las formas unidas a la membrana (mIL-6R) y solubles de sus receptores (sIL-6R)¹, y, cuando sus niveles son permanentemente elevados, el mecanismo dual de su vía de señalización le permite contribuir en gran medida a las manifestaciones articulares y sistémicas de la AR². A través de este mecanismo, la IL-6, efectivamente, influye en numerosas manifestaciones clínicas de esta³:

Correo electrónico: jtorneromolina@ser.es

- La degradación del cartílago es un factor clave del daño estructural y, en gran parte, la causan los sinoviocitos tipo fibroblasto (STF) de la capa interna de la membrana sinovial, que responden a la IL-6 y, a su vez, la producen. Los STF son los principales responsables de la producción de IL-6 en las articulaciones sinoviales, como lo demuestran los estudios de hibridación *in situ* y de inmunohistoquímica. El daño estructural contribuye al dolor y a la alteración funcional en los pacientes con AR.
- La erosión ósea y la disminución sistémica de la densidad ósea también se ven afectadas por la vía de señalización de la IL-6. La IL-6 puede aumentar la expresión del RANKL (ligando de receptor activador para el factor nuclear κ B) en los osteoblastos y STF, lo que provoca la activación osteoclástica y la resorción ósea por estas células⁴.
- La IL-6 es también la principal inductora de la proteína C reactiva (PCR), un reactante de fase aguda cuya medición se usa para evaluar la actividad de la enfermedad⁵. La PCR se produce en el hígado por los hepatocitos, que expresan el mIL-6R y, de este modo, puede responder a la IL-6 mediante la vía de señalización en *cis* o en *trans*¹. La IL-6 también es inductora de otros reactantes de fase aguda, como la proteína amiloide sérica y la hepcidina; esta última contribuye a la hipoferrinemia y a la consecuente anemia característica de las pacientes con AR.
- La IL-6, en un principio descubierta como un factor de diferenciación de los linfocitos B, también activa estas células y facilita la producción de factor reumatoide (FR) y anticuerpos antipéptidos citrulinados (ACPA), autoanticuerpos que se encuentran en la circulación de la mayoría de pacientes con AR⁶. De hecho, algunos pacientes pueden presentar positividad para ACPA antes de la aparición de los signos y síntomas de la AR.
- La IL-6 también influye sobre el eje hipotálamo-hipofisario y condiciona la astenia y fatigabilidad que acompañan a la AR.

Bloqueo de la IL-6: su utilidad en la terapia de la artritis reumatoide

La IL-6 ejerce su acción a través de células del sistema innato y adaptativo, mientras que el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) solo actúa a nivel del sistema innato^{7,8}. Por ello, debido a su mecanismo de acción, los anticuerpos monoclonales anti-TNF α requieren combinarse con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) convencionales (como metotrexato [MTX]), para tener un efecto completo en ambas partes del sistema inmune, mientras que los anticuerpos monoclonales anti-IL-6 tienen efecto directo sobre ambos componentes de la inmunidad. Tanto los anticuerpos monoclonales anti-TNF α como los anti-IL-6 tienen efecto directo sobre la respuesta inmune innata, mientras que su efecto sobre la inmunidad adaptativa (linfocitos Th1/Th17) es diferente^{7,8}. El bloqueo del TNF α tiene un efecto directo sobre la respuesta inmune innata con disminución de la activación de neutrófilos, macrófagos y células dendríticas mieloides, pero su efecto sobre la respuesta adaptativa es indirecto, al reducirse la presentación antigénica y el reclutamiento celular. Frecuentemente, se requiere su administración junto con FAME sintéticos (FAMEs), como el MTX, lo que permite el bloqueo directo de la respuesta adaptativa disminuyendo las células T activadas y la producción de anticuerpos por células B. Por el contrario, el bloqueo de IL-6 o de su receptor abarca un rango más amplio de la respuesta inmunológica y, por tanto, autoinmune, con bloqueo de la diferenciación de linfocitos T, Th1 y Th17, a favor de Th2 y Treg (T reguladores) y de los linfocitos B⁹.

Son diversos los estudios que han demostrado la eficacia de los anticuerpos que bloquean los receptores de la IL-6 (IL-6R), solubles y de membrana, en el tratamiento de la AR^{9,10}. Los anti-IL-6R combinados con MTX han demostrado una eficacia clínica y radiológica similar a los anti-TNF α para el tratamiento de los no respondedores a MTX; asimismo, dicha combinación también ha sido eficaz en los

pacientes con AR activa y fracaso o intolerancia a anti-TNF α ¹¹⁻¹⁵. Aunque los resultados no son comparables entre estudios clínicos, los anti-IL-6R han demostrado una actividad clínica en monoterapia superior a MTX en pacientes con limitada/nula exposición previa al MTX^{14,16}. Además, los anti-IL-6R muestran una capacidad de reducir la actividad inflamatoria, así como los signos y síntomas de la enfermedad, que es superior a algunos anti-TNF α (adalimumab [ADA]), cuando ambos biológicos se comparan directamente y se utilizan en monoterapia¹⁷.

Sarilumab: un nuevo agente terapéutico eficaz para el bloqueo de la IL-6 en la artritis reumatoide

Gracias al esfuerzo investigador, los pacientes y sus clínicos disponen de nuevos tratamientos específicos frente a la IL-6, como el sarilumab (SAR), con mejor perfil de acción fisiopatológica y mayor comodidad posológica y, consecuentemente, mayor eficacia, menor aparición de efectos adversos y mejoría en el abordaje terapéutico¹⁸⁻²⁰. Efectivamente, el SAR es un nuevo anticuerpo monoclonal completamente humano de clase IgG1, que se ha desarrollado en ratones modificados por ingeniería genética para producir anticuerpos monoclonales²¹. Este fármaco, dirigido frente al receptor α de la IL-6, es capaz de bloquear tanto a las mIL-6R como a las sIL-6R de este receptor, con lo que anularía tanto la vía *cis* como la *trans* de señalización de la IL-6. Presenta una afinidad por la molécula diana mayor que el tocilizumab (TCZ), con una vida media mayor, que permite la administración cada 2 semanas (c2s), y una estabilidad fuera de la nevera también mayor, de hasta 14 días a una temperatura máxima de 25 °C. El fármaco ha sido aprobado por la Food and Drug Administration y por la Comisión Europea, sobre la base de su perfil de eficacia y seguridad demostrado en un amplio programa clínico con más de 3.000 pacientes con AR de moderada a grave, pertenecientes a distintos tipos de poblaciones (fig. 1)^{22,23}.

SAR ha demostrado ser eficaz en las situaciones habituales en las que los clínicos suelen encontrar a los individuos con AR (tabla 1; figs. 2 a 4):

- *Pacientes con AR con respuesta inadecuada a MTX (terapia combinada SAR + MTX)*. La eficacia de SAR + MTX en pacientes adultos con AR y respuesta inadecuada al MTX se investigó en el ensayo clínico de fase II SAR-RA-MOBILITY parte A (estudio de búsqueda de dosis) y en el ensayo fase III SAR-RA-MOBILITY parte B^{24,25}. Las dosis de 200 y 150 mg de SAR + MTX c2s fueron las seleccionadas en el estudio fase II, y en el estudio fase III mostraron mejorías significativamente superiores a placebo + MTX en la respuesta clínica, en la reducción de la discapacidad funcional y en el retardo de la progresión del daño estructural, especialmente la dosis de 200 mg. La combinación SAR + MTX mejoró los síntomas y signos de la AR y las variables de desenlace descritas por el paciente (variables PRO), ya desde la segunda semana (fig. 2), con unos beneficios mantenidos a lo largo de las 52 semanas del estudio²⁶. Todos los pacientes del estudio MOBILITY pasaron después de 1 año al estudio en extensión (estudio de seguridad a largo plazo EXTEND), con SAR 200 mg c2s, en el que se ha podido objetivar que las mejorías clínicas, entre ellas la inhibición de la progresión radiológica, se mantienen hasta los 3 años^{23,27}.
- *SAR 200 mg en combinación con MTX proporciona una fuerte inhibición de la progresión del daño radiográfico articular a lo largo del tiempo (fig. 3), con mejora significativa y relevante de la función física.*
- *Sujetos con AR con respuesta inadecuada o intolerancia previa a los inhibidores del TNF α* . La eficacia de SAR + FAMEs en pacientes adultos con AR activa y respuesta inadecuada o intolerancia a los inhibidores del TNF α se ha evaluado en el ensayo clínico de fase III SARIL-RA-TARGET²⁸ (tabla 2). SAR combinado con FAMEs proporcionó mejores respuestas de eficacia que el placebo + FAMEs en el porcentaje de pacientes que consiguieron respuesta ACR20 y en la

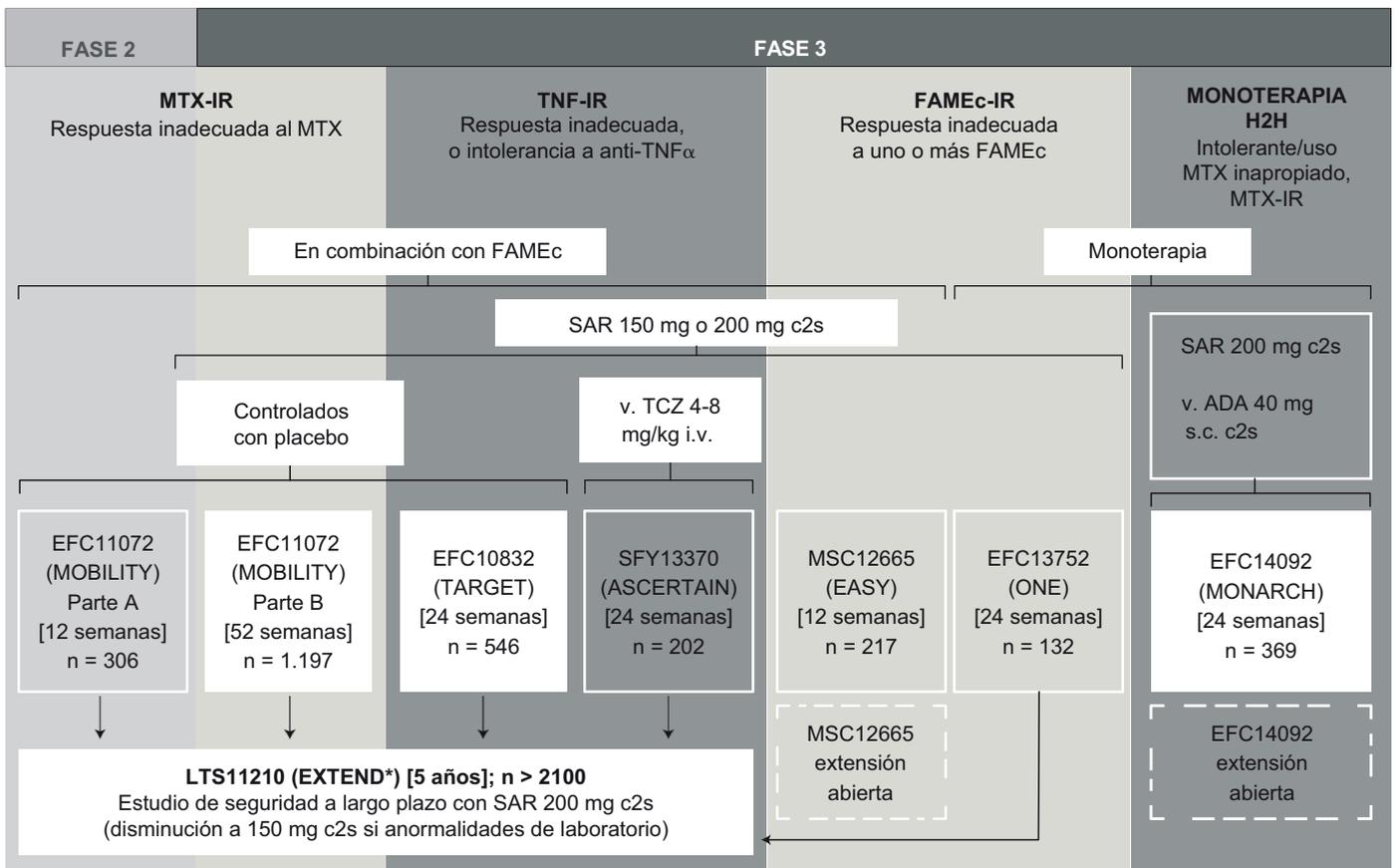


Figura 1. Desarrollo clínico de sarilumab (SAR) en artritis reumatoide (AR) de moderada a grave^{24,25,27,29,45,46}. ADA: adalimumab; c2s: cada 2 semanas; FAMEc: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad convencionales; i.v.: intravenoso; MTX: metotrexato; H2H: Head to Head Study; s.c.: subcutáneo; TCZ: tocilizumab; TNF: factor de necrosis tumoral.

reducción media del índice de discapacidad HAQ-DI. En este estudio se incluyó una población en la que es más difícil obtener respuesta terapéutica, ya que ha fracasado a varias líneas de tratamiento; sin embargo, los resultados obtenidos son muy similares y consistentes con los obtenidos en los pacientes del estudio MOBILITY, que eran pacientes no respondedores a MTX.

Las mejorías observadas con 200 mg de SAR en las distintas variables estudiadas (signos y síntomas de la enfermedad, progresión del daño estructural, capacidad funcional, calidad de vida y otros parámetros de salud evaluados por el paciente), tanto en el estudio MOBILITY como en el TARGET, fueron mayores que con la dosis de 150 mg, sobre todo en la mejoría de la progresión radiológica, y

Tabla 1
Reducciones medias desde el valor inicial a la semana 24 en los componentes del índice de respuesta ACR en los estudios clínicos controlados con placebo MOBILITY y TARGET²³

Componente (rango)	MOBILITY		TARGET	
	Placebo + MTX (n = 398)	Respondedores inadecuados a MTX (RI MTX) SAR 200 mg c2s + MTX (n = 393)	Placebo + FAMEsc (n = 181)	Respondedores inadecuados/intolerantes a anti-TNF (RI TNF) SAR 200 mg c2s + FAMEsc (n = 184)
Número de articulaciones dolorosas (0-68)	-14,38	-19,00 ^a	-17,18	-20,58 ^a
Número de articulaciones inflamadas (0-66)	-8,70	-12,43 ^a	-12,12	-14,03 ^a
Dolor EVA (0-100 mm)	-19,43	-34,35 ^a	-27,65	-39,60 ^a
Evaluación global de la enfermedad médico EVA (0-100 mm)	-32,04	-42,65 ^a	-39,44	-48,08 ^a
Evaluación global de la enfermedad paciente EVA (0-100 mm)	-19,55	-35,07 ^a	-28,06	-37,36 ^a
HAQ (0-3)	-0,43	-0,64 ^a	-0,52	-0,69 ^b
PCR	-0,14	-18,04 ^a	-5,21	-29,06 ^a

c2s: cada 2 semanas; EVA: escala visual analógica; FAMEsc: fármaco antirreumático modificador de la enfermedad sintético convencional; MTX: metotrexato; SAR: sarilumab; TNF: factor de necrosis tumoral.

FAMEsc en TARGET incluyen MTX, sulfasalazina, hidroxiclorocina y leflunomida.

^ap < 0,0001 frente a placebo.

^bp < 0,001 frente a placebo.

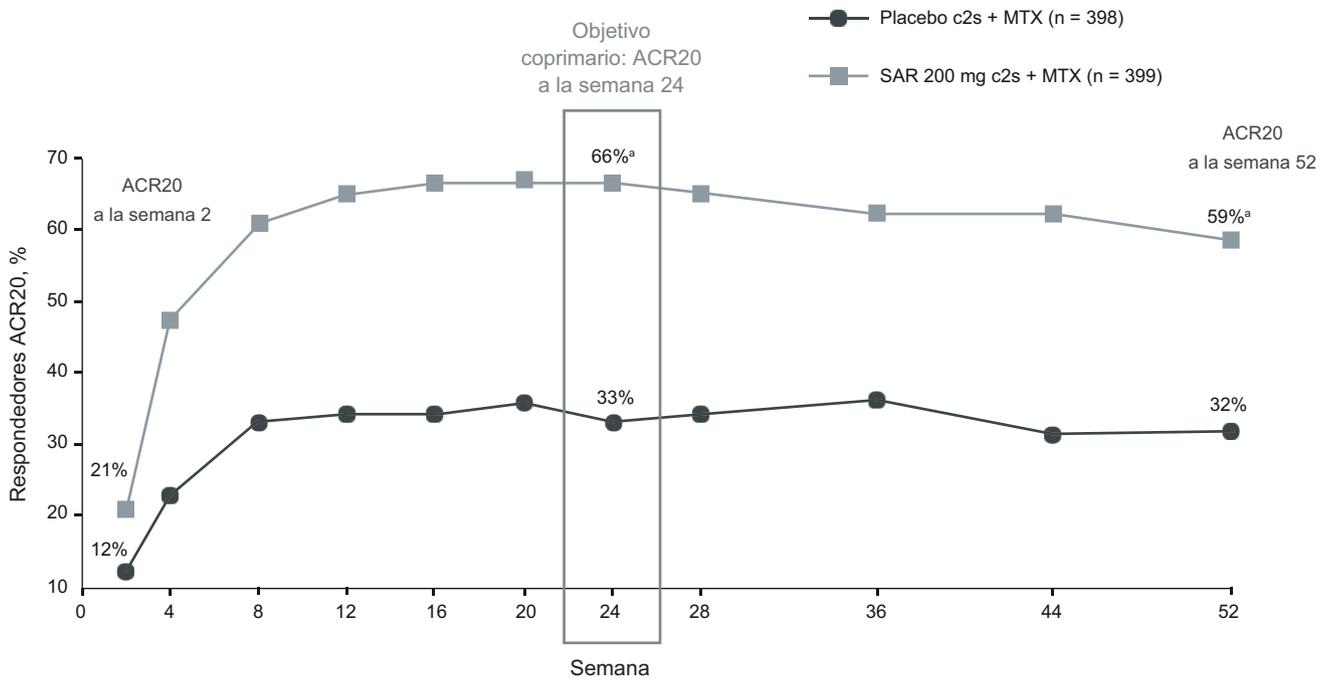


Figura 2. Respuesta ACR20 a lo largo del tiempo en el estudio controlado con placebo MOBILITY²⁵. C2s: cada 2 semanas; MTX: metotrexato; SAR: sarilumab. SAR 150 mg c2s + MTX (n = 400): ACR20 semana 2, 21%; ACR20 semana 24, 58%^a; ACR20 semana 52, 54%^a. ^ap < 0,0001 frente a placebo.

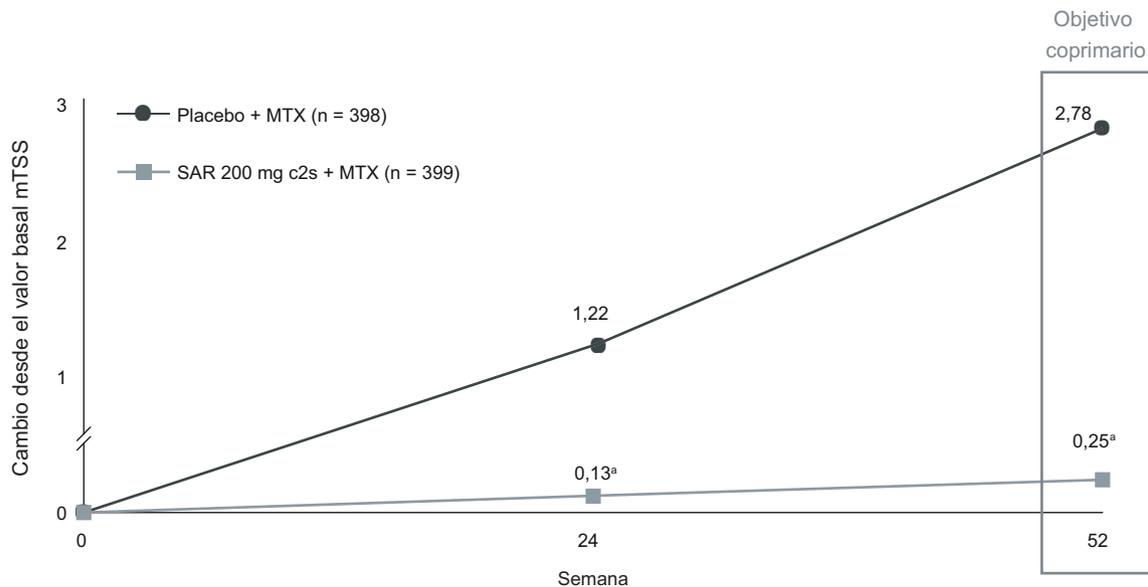


Figura 3. Cambios radiográficos medios mTSS desde el valor basal a la semana 24 y semana 52 en el estudio clínico controlado con placebo MOBILITY²⁵. C2s: cada 2 semanas; mTSS: score de Sharp modificado por Van der Heijde; MTX: metotrexato; SAR: sarilumab. SAR 150 mg c2s + MTX (n = 400) mTSS a la semana 24: 0,54^a, y a la semanas 52: 0,90^a. ^ap < 0,0001 frente a placebo + MTX.

esa dosis presentó un buen perfil beneficio/riesgo, razón por la cual la dosis que se estudió en el estudio MONARCH, que se realizó a posteriori, fue la de 200 mg y es la dosis que recomienda la ficha técnica²³.

- **Individuos con AR que no pueden continuar un tratamiento con MTX debido a intolerancia, respuesta inadecuada o contraindicación para recibir este agente terapéutico: monoterapia de agentes biológicos.** El estudio de fase III SARIL-RA-MONARCH investigó la utilidad de la monoterapia con SAR en comparación con la monoterapia con ADA²⁹. SAR 200 mg en monoterapia proporcionó una eficacia su-

perior a un anti-TNF, ADA, en el descenso de la actividad clínica de la enfermedad y en el porcentaje de pacientes que alcanzó la remisión. Una proporción mayor de sujetos con AR tratados con SAR 200 mg en este estudio consiguió alcanzar una mejoría clínicamente significativa de la puntuación del cuestionario HAQ-DI con respecto a ADA.

SAR 200 mg demuestra resultados clínicos sólidos y consistentes entre diferentes poblaciones: MTX-IR, TNF-IR y en monoterapia, con

Tabla 2

Acontecimientos adversos (AA) comunes* en los pacientes de los estudios controlados con placebo MOBILITY y TARGET. Porcentaje de pacientes con el AA²³

AA	Placebo c2s + FAMEsc	SAR 150 mg c2s + FAMEsc	SAR 200 mg c2s + FAMEsc
	n = 579	n = 579	n = 582
Neutropenia	0,2	7	10
ALT elevada	2	5	5
Eritema en el lugar de la inyección	0,9	5	4
Prurito en el lugar de la inyección	0,2	2	2
Infección tracto respiratorio superior	2	4	3
Infección tracto urinario	2	3	3
Hipertrigliceridemia	0,5	3	1
Leucopenia	0	0,9	2

ALT: alanino aminotransferasa; c2s: cada 2 semanas; FAMEsc: fármaco antirreumático modificador de enfermedad sintético convencional; SAR: sarilumab.

*AA que ocurrieron en > 2% de los pacientes tratados con SAR (tanto 200 como 150 mg) + FAMEs y que fueron superiores a los observados en el grupo placebo + FAMEs.

rápido efecto sobre la mejoría de los signos y síntomas de la AR, que se mantiene en el tiempo (fig. 4).

Ventajas que aporta el sarilumab para el abordaje clínico del paciente con artritis reumatoide

Tal y como se ha revisado en artículos previos de este número monográfico, el SAR, como bloqueador eficaz y seguro del IL-6R, aporta 2 ventajas sustanciales (desde una perspectiva clínica) y esto

influye sin duda en su utilidad y encaje terapéutico en el paciente portador de AR.

Posibilidad de uso de la monoterapia con sarilumab, con una eficacia similar a la combinación con metotrexato y superior a anti-TNF α en monoterapia

Aproximadamente, una tercera parte de los pacientes con AR recibe los tratamientos biológicos como monoterapia. Los datos del registro británico (2001-2009) muestran que el 32,1% de los sujetos con AR recibe la terapia anti-TNF como monoterapia; el registro CORRONA, de Estados Unidos (1999-2004), informa de que el 30% de los individuos también lo hace así^{30,31}. ¿Cuáles son las razones para esto? En primer lugar, las tasas de adherencia al MTX fueron del 64-80% (n = 2.933) en una revisión sistemática de la bibliografía; la mala adherencia al MTX repercute claramente en el control de la enfermedad³². Además, el MTX se puede interrumpir por intolerancia o acontecimientos adversos (AA). La tasa de discontinuación de MTX en la AR oscila entre el 6 y el 21%, la Fundación Cochrane la estima en el 16%³³. Es curioso comprobar cómo una mayoría de los pacientes con AR que reciben monoterapia con fármacos biológicos estaba previamente tratada con terapia combinada con MTX³⁴. La decisión para suspender este último muchas veces depende de la iniciativa del propio paciente, y las causas habituales son la mala tolerabilidad, la caída del cabello, el deseo de ingerir alcohol o la planificación de una gestación. Por ello, se piensa que la prevalencia de la monoterapia con biológico puede estar infravalorada, porque muchos sujetos suspenden el MTX sin informar a sus médicos. Ello puede inducir a error, ya que el clínico puede pensar que un agente biológico anti-TNF es ineficaz, y creer que el paciente lo recibe en combinación con MTX (la forma más efectiva de actuación de estos agentes), cuando en realidad lo hace sin combinar con el FAMEs. Finalmente, en otras ocasiones, la comorbilidad del paciente (gestación, insuficiencia renal, hepatopatía) puede impedir al clínico el uso de MTX.

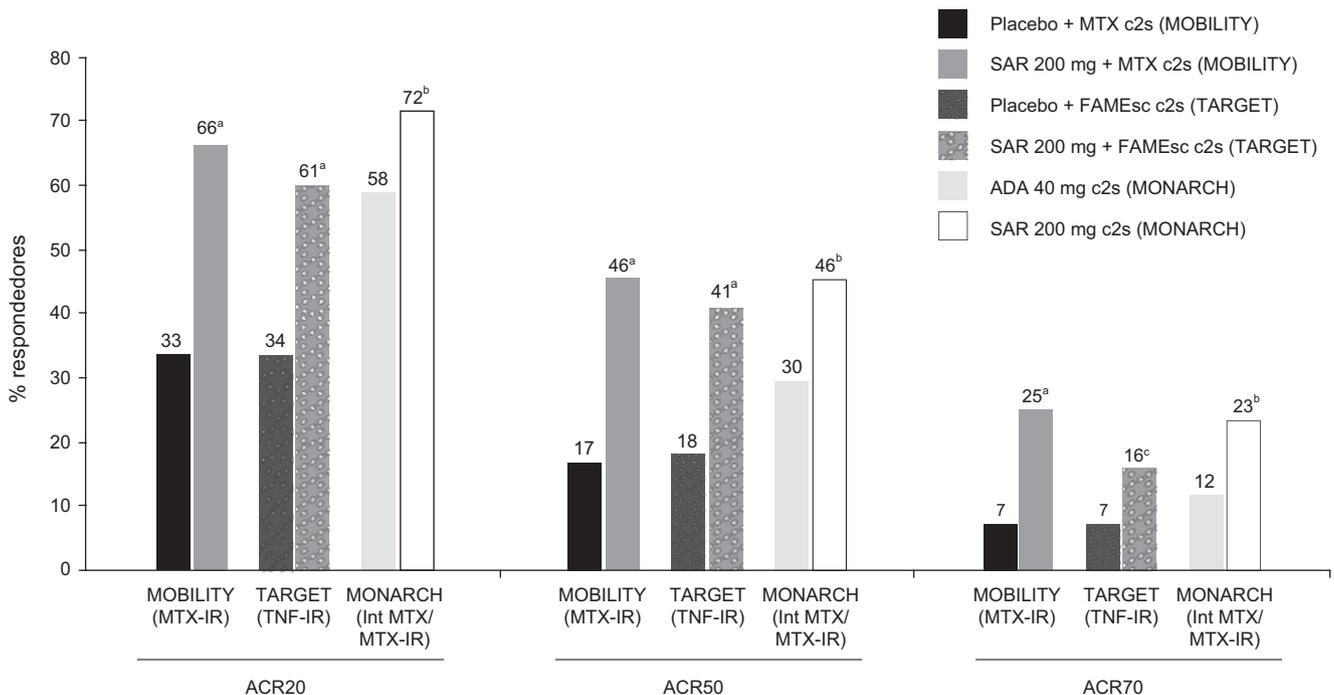


Figura 4. Respuesta ACR en los estudios clínicos MOBILITY (MTX-IR), TARGET (TNF-IR) y MONARCH (intolerantes MTX/MTX-IR en monoterapia) en la semana 24^{25,28,29}. La dosis de SAR representada es la de 200 mg c2s por vía subcutánea. MOBILITY 150 mg c2s + MTX (n = 400): ACR20, 58%; ACR50, 37%; ACR70, 20%; TARGET 150 mg c2s + FAMEc (n = 181): ACR20, 56%; ACR50, 37%; ACR70, 20%. ^ap < 0,0001 frente a placebo. ^bp < 0,01 frente a ADA; ^cp < 0,01 frente a placebo. ADA: adalimumab; c2s: cada 2 semanas; MTX: metotrexato; FAMEsc: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales; SAR: sarilumab; TNF: factor de necrosis tumoral.

Se han realizado múltiples metaanálisis en red para comparar la eficacia y seguridad de los agentes biológicos en monoterapia; su lectura permite confirmar que los agentes bloqueadores de la IL-6 tienen una mayor probabilidad (frente a placebo y anti-TNF) de conseguir un mayor control clínico de la enfermedad³⁵. Los agentes bloqueadores de la IL-6 presentan la misma probabilidad de conseguir respuestas ACR50 independientemente de que se usen en monoterapia o combinados con MTX; sin embargo, los anti-TNF α en monoterapia tienen una menor probabilidad de conseguir respuestas de eficacia que la terapia combinada anti-TNF + MTX³⁶. El estudio SARIL-RA MONARCH es un ensayo clínico controlado, doble ciego, aleatorizado, que demostró superioridad de SAR en monoterapia frente a un bloqueador del TNF α (ADA) en pacientes intolerantes al MTX o no respondedores a este²⁹. Este trabajo confirma todo lo anterior y otorga a SAR un papel indudable en el control del paciente con AR activa que no puede recibir MTX por intolerancia, toxicidad, contraindicación o falta de adherencia del paciente, circunstancia esta última a menudo infravalorada y poco o nada monitorizada en la práctica clínica. Si bien son comparaciones indirectas, y SAR en monoterapia no se ha comparado directamente con SAR en combinación, a la vista de los resultados del estudio MONARCH, se podría decir que SAR en monoterapia presenta una eficacia similar a su combinación con MTX (estudio MOBILITY) (fig. 4).

Ventajas de la elección del bloqueo terapéutico de la IL-6 tras fallo de respuesta a un anti-TNF

Tras fallo a un primer anti-TNF en pacientes con AR, la pregunta que nos hacemos muchos clínicos es si es mejor probar un segundo agente de este grupo o cambiar la diana terapéutica, por ejemplo, al bloqueo de la IL-6^{37,38}. En Estados Unidos, los datos del Health Care Claims Data (2005-2009; n = 3.497) informan de que la práctica habitual es que, tras la terapia anti-TNF de primera línea, el 73,3% de los pacientes cambie a un segundo anti-TNF frente al 26,7% que cambió a un fármaco biológico de mecanismo de acción alternativo³⁹. Según el registro británico (2002-2005), el 46% de los pacientes (n = 1.864) recibió un segundo anti-TNF después de una respuesta inadecuada o problemas de tolerabilidad con un primer anti-TNF⁴⁰. También se sabe que la presencia de anticuerpos frente al primer anti-TNF y, sobre todo, la ausencia de respuesta en presencia de niveles séricos adecuados del fármaco determinan el desenlace del intento con el segundo anti-TNF.

Se ha realizado un estudio de cohorte retrospectivo que examina (en pacientes con AR y fallo a un primer anti-TNF) los patrones de tratamiento, la eficacia y los costes durante 1 año, y que compara el cambio al tratamiento con otro anti-TNF frente a la indicación de un fármaco con un nuevo mecanismo de acción (abatacept, TCZ o tofacitinib)⁴¹. Detectó que el uso de estos últimos tenía un 39% más de probabilidades de persistir después del cambio ($p < 0,003$), un 36% menos de probabilidades de cambiar de terapia de nuevo ($p < 0,001$) y un 43% más de probabilidad de ser eficaz, con un 16% menos de costes que los anti-TNF ($p < 0,001$) y un 11% menos de costes totales. Estos datos sugieren que, en los pacientes con respuesta inadecuada a anti-TNF, el cambio a otra diana terapéutica es más coste-efectivo.

El registro británico ha analizado (2001-2010) los datos de pacientes con AR que tras el fracaso del primer anti-TNF cambiaron a un segundo agente de este grupo frente a los que recibieron rituximab (RTX)⁴². El análisis de regresión indicó que el cambio a RTX en comparación con la indicación de un segundo anti-TNF tenía más probabilidades de conseguir respuesta EULAR (*odds ratio*: 1,31; intervalo de confianza del 95%, 1,02-1,69). Estos datos del registro británico sugieren, pues, que, en los pacientes con respuesta inadecuada a un primer anti-TNF, el cambio a un agente terapéutico con distinto mecanismo de acción (RTX) dio lugar a mejores beneficios clínicos en comparación con la transferencia a un segundo anti-TNF.

Recientemente, el estudio ROC, multicéntrico, abierto, aleatorizado, confirmó que pacientes tratados con FAMES biológicos con una

diana terapéutica distinta al anti-TNF α mostraron un mayor nivel de respuesta según los criterios de EULAR a las 24 semanas que aquellos tratados con un segundo agente anti-TNF α , con un 69 y un 52%, respectivamente⁴³. La diferencia también se confirmó a las 12 y las 52 semanas.

Se ha demostrado, además, en múltiples ensayos clínicos, que tras la respuesta inadecuada a un primer anti-TNF diferentes agentes biológicos, tanto en monoterapia como combinados con MTX u otros FAMES, presentan eficacia en el control de la AR⁴⁴. El estudio TARGET, que se ha realizado en pacientes con una respuesta inadecuada a uno o más fármacos anti-TNF previos, ha demostrado que el tratamiento con SAR + FAMES da lugar a respuestas clínicas y funcionales mejores en comparación con el tratamiento con placebo²⁸.

La actualización de 2016 de las recomendaciones EULAR para el tratamiento de la AR manifiesta que en la situación clínica de paciente con respuesta inadecuada a un primer anti-TNF, el cambio de diana terapéutica puede ser una buena elección³⁷. La Guía de Práctica Clínica de la AR (GUIPCAR) de la Sociedad Española de Reumatología establece que en sujetos en la misma situación clínica se puede usar un fármaco biológico dirigido frente a otra diana terapéutica, en función del tipo de ineficacia y de las características del paciente. En esta circunstancia, el bloqueo terapéutico de la IL-6 debe valorarse⁴⁵. Disponer, para conseguirlo, de fármacos como el SAR (con un magnífico perfil de eficacia, seguridad y comodidad posológica) supone un enriquecimiento del arsenal de tratamiento de la enfermedad.

Seguridad del sarilumab

La seguridad de SAR se ha analizado en 2.887 pacientes procedentes de 7 ensayos clínicos. SAR administrado por vía subcutánea c2s en dosis de 200 o 150 mg presenta, en los ensayos clínicos analizados, un perfil de tolerabilidad y seguridad muy aceptable, que fue consistente con el bloqueo de la señalización de IL-6, con AA de intensidad leve o moderada (tabla 2)^{21,24,25,28,29}. En caso de anomalías analíticas (neutropenia, trombopenia y transaminasas elevadas), estas fueron fáciles de minimizar reduciendo las dosis administradas a 150 mg c2s (fig. 5); son pocos los sujetos que interrumpen el tratamiento debido a efectos adversos al SAR⁴⁵. Las reacciones adversas más frecuentes productoras de interrupción del tratamiento (con una incidencia del 1%) fueron la neutropenia y la elevación de la ALT (alanino aminotransferasa) sérica.

En un análisis intermedio de enero de 2016 de los datos de 1.864 pacientes del estudio de extensión SARIL-RA-EXTEND⁴⁵, estudio de seguridad a largo plazo con pacientes procedentes de, entre otros estudios, SARIL-RA-MOBILITY y SARIL-RA-TARGET, todos los pacientes se trataron con SAR 200 mg c2s y solo el 17% de los sujetos necesitaron reducir la dosis de 200 a 150 mg c2s por anomalías analíticas (neutropenia, trombopenia y/o enzimas hepáticas elevadas), principalmente en los 3 primeros meses, con una mejoría consecuente de dichas anomalías; de estos pacientes con alteraciones analíticas, el 77% continuó tras la reducción del tratamiento, con una media de supervivencia de 2,3 años (un 13% de los pacientes que entraban en el estudio EXTEND); solo un 4% de los pacientes que entraban en el estudio EXTEND discontinuaron el tratamiento y no se controlaron con alguna de las pautas de SAR c2s (fig. 5). El perfil general de seguridad del SAR en monoterapia es similar al de los pacientes que reciben FAMES y otros bloqueadores de la IL-6⁴⁶. El análisis de los resultados de seguridad de los estudios SARIL-RA-MOBILITY y SARIL-RA-TARGET confirma que los pacientes mayores de 65 años tratados con SAR presentan más AA, incluyendo infecciones graves, que los menores de esta edad⁴⁷. Ello obliga, al igual que sucede con la mayoría de fármacos usados en el tratamiento de la AR, a ser especialmente cuidadosos en el seguimiento y la vigilancia de los pacientes ancianos tratados con este y otros agentes biológicos.

Las infecciones más frecuentes descritas tras tratamiento con SAR (incidencia: 5-7%) son las infecciones respiratorias del tracto supe-

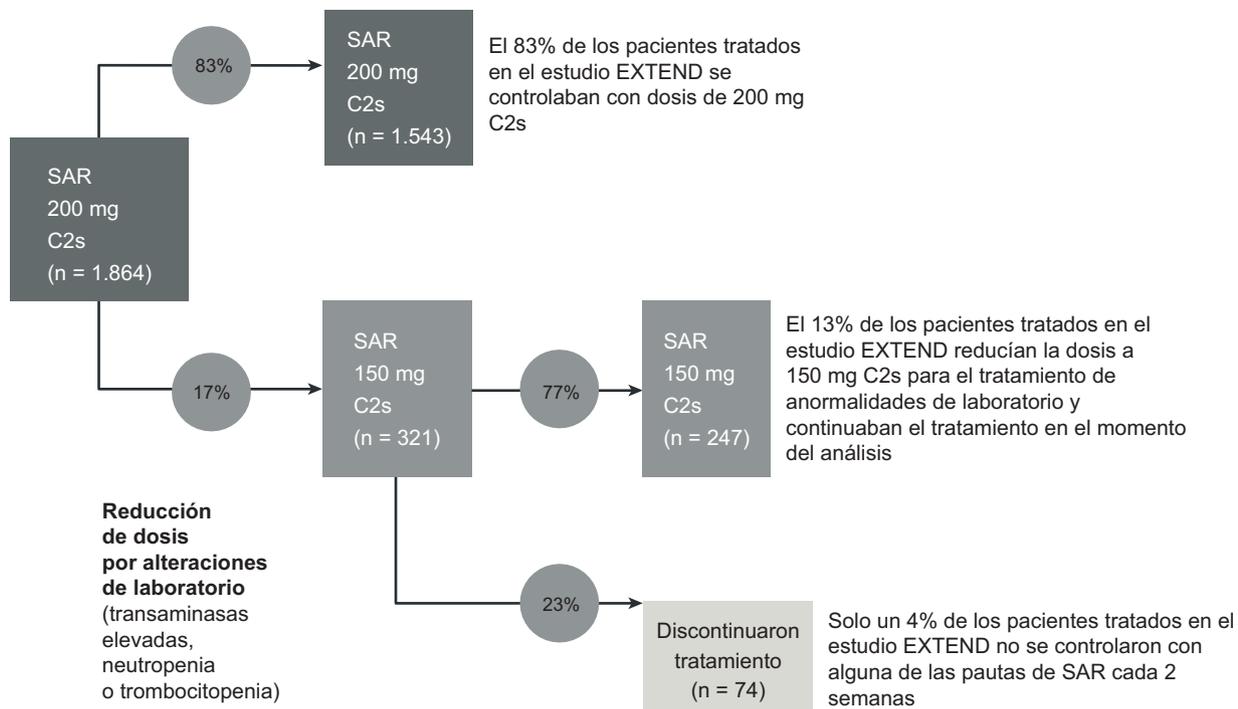


Figura 5. Análisis intermedio de los datos de 1.864 pacientes del estudio de extensión SARIL-RA-EXTEND (estudio de seguridad a largo plazo con sarilumab [SAR])⁴⁵. C2s: cada 2 semanas.

rior, las del tracto urinario y la nasofaringitis. La tasa de infecciones graves en los grupos que recibieron, en los ensayos clínicos, SAR 150 mg, SAR 200 mg y placebo fue, respectivamente, 3,0, 4,3 y 3,1 eventos por cada 100 pacientes-año de exposición; la neumonía y la celulitis se encontraban entre las infecciones graves más frecuentemente descritas. En los seguimientos a largo plazo, los datos fueron similares a los de los períodos controlados de los ensayos clínicos. La tuberculosis y las infecciones oportunistas, tales como infecciones por *Candida* y *Pneumocystis*, se han descrito en pacientes tratados con SAR, especialmente cuando existía ingesta concomitante de inmunosupresores como MTX o glucocorticoides.

Al igual que sucede con otras proteínas terapéuticas existe la posibilidad potencial de que SAR desarrolle inmunogenicidad. En los ensayos controlados con placebo^{24,25,28}, la respuesta de anticuerpos antifármaco (*anti-drug antibody*, ADA) apareció en el 5,6, 4,0 y 2,0% de los pacientes tratados con SAR 150 mg + FAMES, SAR 200 mg + FAMES y placebo + FAMES, respectivamente. Los anticuerpos neutralizantes se detectaron en el 1,6, 1,0 y 0,2% de los pacientes. En la monoterapia con SAR²⁹, el 7,1% de los pacientes exhibieron una respuesta ADA, y no hubo anticuerpos neutralizantes. Antes de iniciar el tratamiento con SAR, el 2,3% de los pacientes tuvieron una respuesta de ADA. No se observó correlación entre el desarrollo de ADA y la pérdida de eficacia o la aparición de efectos adversos. El desarrollo de ADA puede, sin embargo, condicionar la farmacocinética del SAR. De cualquier manera, la detección de una respuesta inmune es altamente dependiente de la sensibilidad y especificidad del ensayo de detección que se utilice, el procesamiento de la muestra, el momento de la recogida de la muestra, las medicaciones concomitantes y la enfermedad de base que se está tratando. Por estas razones, las comparaciones indirectas de la incidencia de anticuerpos para los diferentes agentes biológicos puede ser inadecuada e inducir a confusión.

Conclusión

Se puede concluir que SAR es un fármaco eficaz para el tratamiento de los pacientes con AR, con actividad clínica al menos moderada, y con respuesta inadecuada al MTX y a los fármacos biológicos anti-

TNF α , y en intolerantes al MTX o en los que el uso de MTX no sea adecuado^{24-26,28,29}. Además de controlar los síntomas y signos de la enfermedad, mejora la capacidad funcional y la calidad de vida percibida por el paciente, a la vez que detiene de forma significativa la progresión del daño estructural articular⁴⁸⁻⁵¹. SAR presenta mayor afinidad por su citocina diana que el TCZ, aunque su eficacia clínica es similar, con una vida media mayor⁵². SAR es un fármaco versátil y cómodo de utilizar, puede administrarse en monoterapia o combinado con MTX y la dosis recomendada son 200 mg administrados por vía subcutánea c2s⁵³. Esta posología es atractiva para los pacientes, ya que reduce un 50% anual la necesidad de inyecciones con respecto a TCZ subcutáneo; con ello se facilita la adherencia y se interfiere muy poco con la vida de los pacientes. La dosis se puede reducir a 150 mg c2s si aparecen efectos adversos como la neutropenia, la trombopenia o la elevación de enzimas hepáticas. Al igual que sucede para el bloqueo del TNF α , poder disponer de un segundo fármaco inhibidor de una IL tan importante en la patogenia de la AR como la IL-6 supone, sin duda, un gran beneficio para los pacientes^{9,54}. Afortunadamente para los pacientes y los médicos que los tratamos, el arsenal terapéutico de la AR es amplio y se enriquece continuamente con nuevas aportaciones como la que nos ocupa. Sin duda alguna, poder disponer de nuevas terapias como el SAR supone una ventaja, ya que se siguen necesitando fármacos efectivos y seguros como este.

Conflicto de intereses

El autor declara haber recibido fondos de investigación y formación de Biogen, Gebro, Janssen, Novartis, Pfizer, Roche, Sandoz y Sanofi.

Bibliografía

- Rose-John S, Scheller J, Elson G, Jones SA. Interleukin-6 biology is coordinated by membrane-bound and soluble receptors: role in inflammation and cancer. *J Leukoc Biol.* 2006;80:227-36.
- Dayer JM, Choy E. Therapeutic targets in rheumatoid arthritis: the interleukin-6 receptor. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49:15-24.
- Choy EH, Kavanaugh AF, Jones SA. The problem of choice: current biologic agents and future prospects in RA. *Nat Rev Rheumatol.* 2013;9:154-63.

4. Wong PK, Quinn JM, Sims NA, Van Nieuwenhuijze A, Campbell IK, Wicks IP. Interleukin-6 modulates production of T lymphocyte-derived cytokines in antigen-induced arthritis and drives inflammation-induced osteoclastogenesis. *Arthritis Rheum.* 2006;54:158-68.
5. Saxena A, Cronstein BN. Acute phase reactants and the concept of inflammation. En: Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR, editors. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Vol 1. 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2013.
6. Calabrese LH, Rose-John S. IL-6 biology: implications for clinical targeting in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10:720-7.
7. Heinrich PC, Behrmann I, Haan S, Hermanns HM, Muller-Newen G, Schaper F. Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. *Biochem J.* 2003;374:1-20.
8. Gabay C. Interleukin-6 and chronic inflammation. *Arthritis Res Ther.* 2006;8 Suppl 2:S3.
9. Tanaka Y, Martin Mola E. IL-6 targeting compared to TNF targeting in rheumatoid arthritis: studies of olokizumab, sarilumab and sirukumab. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1595-7.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Hashimoto J, Garnero P, Van der Heijde D, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, et al. Humanized anti-interleukin-6-receptor antibody (tocilizumab) monotherapy is more effective in slowing radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis at high baseline risk for structural damage evaluated with levels of biomarkers, radiograp. *Mod Rheumatol.* 2011;21:10-5.
14. Dougados M, Kissel K, Sheeran T, Tak PP, Conaghan PG, Mola EM, et al. Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in methotrexate inadequate responders: 24-week symptomatic and structural results of a 2-year randomised controlled strategy trial in rheumatoid arthritis (ACTRAY). *Ann Rheum Dis.* 2013;72:43-50.
15. Fleischmann RM, Halland AM, Brzosko M, Burgos-Vargas R, Mela C, Vernon E, et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage and improves physical function in patients with rheumatoid arthritis and inadequate responses to methotrexate: LITHE study 2-year results. *J Rheumatol.* 2013;40:113-26.
16. Gómez-Reino J. Biologic monotherapy as initial treatment in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51 Suppl 5:v31-7.
17. Gabay C, Emery P, Van Vollenhoven R, Dikranian A, Alten R, Pavelka K, et al; AD-ACTA Study Investigators. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet.* 2013;381:1541-50.
18. Rafique A, Martin J, Blome M, Huang T, Ouyang A, Papadopoulos N, et al. Evaluation of the binding kinetics and functional bioassay activity of sarilumab and tocilizumab to the human IL-6 receptor alpha. *Ann Rheum Dis.* 2013;72 Suppl 3:A797.
19. 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.
20. Belomestnov P, Hamilton J, DiCioccio AT, Jasson M, Radin AR. 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;64 Suppl 10:S576.
21. June RR, Olsen NJ. Room for more IL-6 blockade? Sarilumab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther.* 2016;16:1303-9.
22. Scott LJ. Sarilumab: first global approval. *Drugs.* 2017;77:705-12.
23. European Medicines Agency. EPAR Kevzara® (sarilumab) [consultado 3-7-2017]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/004254/WC500230071.pdf
24. Huizinga TWJ, Fleischmann RM, Jasson M, Radin AR, Van Adelsberg J, Fiore S, et al. Sarilumab, a fully human monoclonal antibody against IL-6R α in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: efficacy and safety results from the randomised SARIL-RAMOBILITY Part A trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1626-34.
25. Genovese MC, Fleischmann R, Kivitz AJ, Rell-Bakalarska M, Martinova R, Fiore S, et al. Sarilumab plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: results of a phase III study. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67:1424-37.
26. Strand V, Kosinski M, Chen CI, Joseph G, Rendas-Baum R, Graham NM, et al. Sarilumab plus methotrexate improves patient-reported outcomes in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate responses to methotrexate: results of a phase III trial. *Arthritis Res Ther.* 2016;18:198.
27. Van der Heijde D, Van Adelsberg J, Van Hoogstraten H, Iglesias-Rodríguez M, Mangan E, Graham N, et al. Clinical and Radiographic Outcomes after 3 Years of Sarilumab in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68 Suppl 10 [abstract 1633].
28. Fleischmann R, Van Adelsberg J, Lin Y, Castelar-Pinheiro GD, Brzezicki J, Hrycaj P, et al. Sarilumab and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active RA and inadequate response or intolerance to tumour necrosis factor inhibitors. *Arthritis Rheumatol.* 2016;69(2):277-90.
29. Burmester GR, Lin Y, Patel R, Van Adelsberg J, Mangan EK, Graham NM, et al. Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomised, double-blind, parallel-group phase III trial. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:840-7.
30. Yazici Y, Shi N, John A. Utilization of biologic agents in rheumatoid arthritis in the United States: analysis of prescribing patterns in 16,752 newly diagnosed patients and patients new to biologic therapy. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2008;66:77-85.
31. 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.
32. Di Beneditti DB, Zhou X, Reynolds M, Ogale S, Best JH. Assessing Methotrexate Adherence in Rheumatoid Arthritis: A Cross-Sectional Survey. *Rheumatol Ther.* 2015;2:73-84.
33. López-Olivo MA, Siddhanamatha HR, Shea B, Tugwell P, Wells GA, Suárez-Almazor ME. Methotrexate for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(6):CD000957.
34. Lie E, Van der Heijde D, Uhlig T, Heiberg MS, Koldingsnes W, Rodevand E, et al. Effectiveness and retention rates of methotrexate in psoriatic arthritis in comparison with methotrexate-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:671-6.
35. Migliore A, Bizzi E, Egan CG, Bernardi M, Petrella L. Efficacy of biological agents administered as monotherapy in rheumatoid arthritis: a Bayesian mixed-treatment comparison analysis. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;11:1325-35.
36. Buckley F, Finckh A, Huizinga TW, Dejonckheere F, Jansen JP. Comparative Efficacy of Novel DMARDs as Monotherapy and in Combination with Methotrexate in Rheumatoid Arthritis Patients with Inadequate Response to Conventional DMARDs: A Network Meta-Analysis. *J Manag Care Spec Pharm.* 2015;21:409-23.
37. 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.* 2016;68:1-26.
38. 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.
39. Baser O, Ganguli A, Roy S, Xie L, Cifaldi M. Impact of Switching From an Initial Tumor Necrosis Factor Inhibitor on Health Care Resource Utilization and Costs Among Patients With Rheumatoid Arthritis. *Clin Ther.* 2015;37:1454-65.
40. Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, Symmons DP, Silman AJ; British Society for Rheumatology Biologics Register. Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor α agent to a second anti-tumor necrosis factor α agent in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;56:13-20.
41. Harnett J, Wiederkehr D, Gerber R, Gruben D, Koenig A, Bourret J, et al. Real-world evaluation of TNF-inhibitor utilization in rheumatoid arthritis. *J Med Econ.* 2016;19:91-102.
42. Porter D, Van Melckebeke J, Dale J, Messow CM, McConnachie A, Walker A, et al. Tumour necrosis factor inhibition versus rituximab for patients with rheumatoid arthritis who require biological treatment (ORBIT): an open-label, randomised controlled, non-inferiority, trial. *Lancet.* 2016;388:239-47.
43. Gottenberg JE, Brocq O, Perdriger A, Lassoued S, Berthelot JM, Wendling D, et al. Non-TNF-Targeted Biologic vs a Second Anti-TNF Drug to Treat Rheumatoid Arthritis in Patients With Insufficient Response to a First Anti-TNF Drug: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;316:1172-80.
44. Chatzidiomyssiou K, Askling J, Eriksson J. Effectiveness of TNF inhibitor switch in RA: results from the national Swedish register. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:890-6.
45. 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 1631].
46. Emery P, Rondon J, Garg A, Van Hoogstraten H, Graham N, Liu M, et al. Safety and Tolerability of Subcutaneous Sarilumab Compared to Intravenous Tocilizumab in Patients with RA. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67 Suppl 10 [abstract 971].
47. Fleischmann R, Genovese MC, Van Adelsberg J, Mangan E, Iglesias-Rodríguez M, Dukovic D, et al. Pooled Safety and Efficacy of Sarilumab in Rheumatoid Arthritis Patients 65 Years of Age and Older. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68 Suppl 10 [abstract 1605].
48. Van der Heijde D, Fan C, Van Hoogstraten H, Mangan EK, Van Adelsberg J, Miranda PC, et al. Consistency of radiographic responses with sarilumab plus methotrexate across subpopulations of patients with rheumatoid arthritis in a phase 3 study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75 Suppl 2:685.
49. Fleischmann R, Mangan EK, Van Adelsberg J, Fay J, Van Hoogstraten H, Baueret D, al. Onset of action of sarilumab in patients with rheumatoid arthritis in 2 phase 3 studies. *Ann Rheum Dis.* 2016;75 Suppl 2:733.
50. Strand V, Chen C, Mahajan P, Kosinski M, Mangan EK, Van Hoogstraten H, et al. Early onset of benefit by patient-reported outcomes (PROs) with sarilumab treatment in RA. *Ann Rheum Dis.* 2016;75 Suppl 2:984-5.
51. Strand V, Mahajan P, Chen C, Van Hoogstraten H, Mangan EK, Hagino O, et al. Benefit of sarilumab with csDMARDs on patient productivity in work, household work and family, social, leisure activities in TNF-IR RA patients. *Ann Rheum Dis.* 2016;75 Suppl 2:985.
52. Pique A, Martin J, Blome M. Evaluation of the binding kinetics and functional bioassay activity of sarilumab and tocilizumab to the human IL-6 receptor alpha. *Ann Rheum Dis.* 2013;72 Suppl 3:A797.
53. Belomestnov P, Hamilton J, DiCioccio AT, Jasson M, Radin AR. 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;64 Suppl 10:S576.
54. 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.