



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de sarilumab (Kevzara®) en artritis reumatoide

IPT, 14/2018. V1

Fecha de publicación: 24 de abril de 2018[†]

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria de etiología autoinmune que se caracteriza por la inflamación crónica de la membrana sinovial, la cual conduce a la destrucción progresiva de las estructuras articulares. La sintomatología típica consiste en dolor, tumefacción y rigidez articular, junto con la limitación funcional de las articulaciones afectadas. Pueden aparecer también manifestaciones extra-articulares (fatiga, anorexia, nódulos subcutáneos, serositis o vasculitis). (1)

Su prevalencia es de aproximadamente el 1% de la población mundial, con una incidencia anual de 36/100.000 en mujeres y 14/100.000 en hombres. (2)

La prevalencia en España (adultos) es del 0,5% oscilando entre un 0,2% en hombres y un 0,8% en mujeres, con un pico de frecuencia entre la franja de edad de los 40-60 años. (3) Con respecto a la incidencia, los datos disponibles sitúan la incidencia anual de AR en 8,3 casos/100.000, siendo 11,3 casos/100.000 en mujeres y 5,2 casos/100.000 en hombres. (4)

La AR representa un problema de salud relevante tanto para el propio paciente como para la sociedad y el Sistema Nacional de Salud, ya que es responsable de hasta un 5% de las incapacidades laborales en España. (5)

Se recomienda que el tratamiento de la AR se aborde de forma multidisciplinar, con especial énfasis en el inicio del tratamiento farmacológico específico de forma temprana. (6)

El tratamiento debe estar dirigido a alcanzar un estado de remisión clínica sostenida o, en su defecto, un grado bajo de actividad inflamatoria de forma persistente, evaluado mediante índices objetivos y validados. Este último puede ser un objetivo en pacientes con AR de larga evolución.

El abordaje farmacológico incluye el uso de fármacos dirigidos al control de los síntomas a corto plazo (AINE[‡], ± corticoides) y el inicio simultáneo de una estrategia de fármacos modificadores de la enfermedad (FAME). (6)

Los FAME son fármacos de acción relativamente lenta que además de proporcionar control sintomático han demostrado evitar la progresión del daño estructural e inducir la remisión de la enfermedad. En la actualidad, los FAME se dividen en tres grandes grupos: FAME convencionales (metotrexato [MTX], leflunomida, hidroxicloroquina o sulfasalazina), FAME biológicos (agentes anti-TNF[§] [infliximab, abatacept, adalimumab, certolizumab, golimumab], abatacept [bloquea la activación de linfocitos T], tocilizumab [anti-IL^{**} 6] y rituximab [anti-CD20]) y FAME sintéticos dirigidos (baricitinib y tofacitinib). (7)

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 17 de octubre de 2017.

[‡] Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos.

[§] Anti-factor de necrosis tumoral.

^{**} Interleuquina.

Las recomendaciones actualmente vigentes en nuestro país, proponen utilizar de forma temprana FAME convencionales, como tratamiento de inicio de la AR. (6) (8) De los FAME convencionales, el metotrexato sigue siendo el fármaco de elección. Cuando no se obtiene una respuesta adecuada al tratamiento con metotrexato, se pueden utilizar otros FAME convencionales en terapia secuencial o combinada o añadir un biológico, en función de las características del paciente y la presencia de factores de mal pronóstico. (8)

SARILUMAB (KEVZARA®)

Sarilumab en combinación con MTX está indicado para el tratamiento de la AR activa de moderada a grave en pacientes adultos que no han respondido adecuadamente, o que son intolerantes a uno o más FAME. Se puede administrar sarilumab en monoterapia en caso de intolerancia a MTX o cuando el tratamiento con MTX no es adecuado. (9)

La dosis recomendada de sarilumab es de 200 mg cada 2 semanas, vía s.c. La dosis de 150 mg cada 2 semanas se recomienda como parte del manejo de la aparición de toxicidades hematológicas o de elevaciones de enzimas hepáticas.

No es necesario el ajuste de dosis en pacientes ≥ 65 años, o con insuficiencia renal (leve o moderada).

No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia renal grave o con cualquier grado de insuficiencia hepática.

Farmacología (9)

Sarilumab es un anticuerpo monoclonal (subtipo IgG1) dirigido frente a los receptores de la IL-6. La IL-6 es una citoquina que induce diversas respuestas celulares relacionadas con la aparición de inflamación (sistémica y articular) y erosiones óseas en pacientes con AR.

Eficacia (9) (10)

La eficacia de sarilumab se evaluó en 3 estudios fase 3, aleatorizados, doble-ciego, dos de ellos controlados con placebo (MOBILITY y TARGET) y el tercero con adalimumab como comparador activo (MONARCH). La duración del estudio MOBILITY fue de 52 semanas, mientras que los estudios TARGET Y MONARCH tuvieron una duración de 24 semanas. Todos los estudios valoran la eficacia en el tratamiento de signos, síntomas (ACR [criterios de respuesta del Colegio Americano de Reumatología, del inglés: *American College of Rheumatology*], DAS-28 [escala de actividad de la enfermedad, del inglés: *"Disease Activity Scale"*]) y función física (HAQ-DI [Índice de Discapacidad del Cuestionario de Evaluación de la Salud, del inglés: *Disability Index of the Health Assessment Questionnaire*]). Solamente en el estudio MOBILITY se incluyó la valoración radiográfica del daño estructural (mTSS [Índice total de Sharp modificado, del inglés: *modified Total Sharp Score*]).

De acuerdo a los criterios de inclusión, comunes para los 3 estudios, los pacientes debían tener AR con actividad moderada-grave según los criterios ACR y presentar al menos 8 articulaciones dolorosas y 6 articulaciones inflamadas al iniciar el tratamiento.

En el estudio MOBILITY se incluyeron pacientes con respuesta inadecuada a MTX y con al menos un factor de riesgo de progresión del daño articular (al menos una erosión ósea confirmada por radiografía, anticuerpos anti-CCP [péptido cíclico citrulinado] positivos o factor reumatoide positivo). Fueron aleatorizados (1:1:1) a recibir sarilumab 200 mg, sarilumab 150 mg, o placebo cada 2 semanas, en combinación con MTX. Las co-variables principales fueron el porcentaje de pacientes con respuesta ACR20 en la semana 24 de tratamiento, los cambios en el índice HAQ-DI en la semana 16 respecto al valor basal y los cambios en la semana 52 en el índice mTSS respecto a los valores iniciales. Como variable secundaria principal se incluyó porcentaje de pacientes con ACR70 en la semana 24, mantenida hasta la semana 52.

En el estudio TARGET se incluyeron pacientes con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más medicamentos anti-TNF. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1:1) a recibir sarilumab 200 mg, sarilumab 150mg, o placebo cada 2 semanas, en combinación con FAME convencionales. Las co-variables principales fueron el porcentaje de pacientes con respuesta ACR20 en la semana 24 de tratamiento y los cambios en el índice HAQ-DI en la semana 12, respecto al valor basal.

En los dos estudios anteriores se permitía pasar a tratar con sarilumab en modalidad abierta a la dosis más alta posible a aquellos pacientes que, a partir de la semana 16 (MOBILITY) o de la semana 12 (TARGET), no habían alcanzado criterios de eficacia en 2 visitas. Estos pacientes se consideraron como no respondedores para el análisis de eficacia.

En el estudio MONARCH se incluyeron pacientes con respuesta inadecuada o intolerancia a MTX, los cuales se aleatorizaron a sarilumab 200 mg o adalimumab 40 mg, ambos en monoterapia, vía s.c. y administrados cada 2 semanas. La variable principal fue el cambio en la escala de actividad de la enfermedad DAS28-VSG en la semana 24 de tratamiento (respecto a la basal).

En los 3 ensayos pivotaes se incluyeron además variables secundarias que miden signos, síntomas de la enfermedad (ACR50/70, puntuación en escala de actividad de la enfermedad DAS28-PCR, remisión según DAS28-PCR (<2.6) y CDAI [Índice de actividad clínica, en inglés *clinical disease activity index*]) y de calidad de vida: valoración del resumen del componente físico y mental de la encuesta de salud SF-36 (en inglés: “*Short Form Health Survey*”), y evaluación Funcional de la Terapia de Enfermedades Crónicas-Fatiga [*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*: FACIT-F]).

Los pacientes que completaron los estudios pivotaes tenían la posibilidad de entrar en un estudio de extensión con seguimiento a largo plazo (estudio LTS11210). Se trata de un estudio multicéntrico, abierto, no controlado con el objetivo principal de evaluar la seguridad de sarilumab a largo plazo, junto con el objetivo secundario de evaluar la eficacia en pacientes con AR. Este estudio continúa en marcha en el momento de la elaboración de este informe.

Resultados

En los estudios pivotaes se incluyeron un total de 2112 pacientes, aleatorizados a placebo+MTX/FAME convencionales, adalimumab, sarilumab 150 mg o sarilumab 200 mg.

La media de edad se encontraba entre 50,8-52,9 años y la mayoría de pacientes (> 80%) eran mujeres.

La mediana de tiempo desde el diagnóstico de AR era de 4,6 años en el estudio MONARCH y 9,90 años en el estudio TARGET. En la inclusión, los pacientes presentaban una media de 26,85-28,9 articulaciones dolorosas y entre 16,82-19,93 articulaciones inflamadas, alta actividad de la AR (DAS28-PCR 6-6,3), y un índice HAQ-DI de 1.6-1.8. En el estudio MOBILITY un 28% de los pacientes había estado en tratamiento en algún momento con FAME biológicos, entre el 84-87% de los incluidos tenían factor reumatoide positivo y entre el 85-90% anticuerpos anti-CCP positivos. En el TARGET, el 23,2% de los pacientes incluidos habían estado previamente en tratamiento con más de un anti-TNF.

Los resultados principales de eficacia se incluyen en las tablas 1 a la 4.

Sintomatología

En pacientes con respuesta insuficiente a MTX o anti-TNF añadir sarilumab al tratamiento con MTX o FAME convencionales obtuvo un mayor porcentaje de pacientes con respuesta ACR 20 a las 24 semanas (variable principal en ambos ensayos). También se obtuvieron mejores resultados en el porcentaje de pacientes con respuesta clínica mayor (MOBILITY) y se produjeron mejorías estadísticamente significativas en la actividad de la AR, según la escala de actividad de la enfermedad DAS28.

En pacientes con respuesta inadecuada o intolerancia a MTX, los pacientes tratados con sarilumab 200 mg en monoterapia tuvieron mayores reducciones de la actividad de la enfermedad en comparación con los que recibieron la monoterapia con adalimumab. Los resultados del resto de variables secundarias (pacientes en remisión, ACR 20, 50 y 70) también fueron favorables a sarilumab.

Tabla 1: Resumen de resultados de los estudios pivotaes controlados con placebo: respuesta clínica (9)

	MOBILITY (MTX-RI)			TARGET (TNF-RI)		
	Placebo +MTX (n=398)	Sarilumab 150 + MTX (n=400)	Sarilumab 200 + MTX (n=399)	Placebo + FAMEcs (n= 181)	Sarilumab 150 + FAMEcs (n= 181)	Sarilumab 200 + FAMEcs (n= 184)
ACR 20				ACR 20		
Semana 24	33,4%	58%	66,4%	33,7%	55,8%	60,9%
Comparación con placebo		24,6% (18,0%, 31,3%)	33,0% (26,5%, 39,5%)		22,1% (12,6%, 31,6%)	27,4% (17,7%, 37,0%)
Semana 52	31,7%	53,5%	58,6%	NA		
Comparación con placebo		21,9% (15,2%, 28,5%)	27,0% (20,5%, 33,6%)			
Respuesta clínica mayor						
Respondedores	3%	12,8%	14,8%	NA		
Comparación con placebo		9,7% (6,1%, 13,4%)	11,8% (7,9%, 15,6%)			
ACR 50				ACR 50		
Semana 24	16,6%	37,0%	45,6%	18,2%	37,0%	40,8%
Comparación con placebo		20,4% (14,5%, 26,3%)	29,1% (23,0%, 35,1%)		18,8% (10,2%, 27,4%)	22,8% (14,0%, 31,6%)
Semana 52	18,1%	40,0%	42,9%	NA		
Comparación con placebo		21,9% (15,8%, 28,0%)	24,8% (18,7%, 30,9%)			
DAS28- PCR < 2.6				DAS28- PCR < 2.6		
Semana 24	10,1%	27,8%	34,1%	7,2%	24,9%	28,8%
Comparación con placebo		17,7% (12,5%, 23,0%)	24,0% (18,5%, 29,5%)		17,7% (10,5%, 24,9%)	21,7% (14,3%, 29,1%)

FAMEcs: FAME convencionales sintéticos

Función física

Sarilumab, en combinación con MTX o FAME convencionales, mostró en ambos regímenes posológicos una mejoría significativa en la función física medida por el cuestionario HAQ-DI en comparación con placebo, tanto en pacientes con respuesta inadecuada a MTX o anti TNF. Esta mejoría también se observó en monoterapia frente a adalimumab (tabla 2).

Tabla 2: Resumen de resultados de eficacia del estudio MONARCH (9)

	Adalimumab 40 mg q2w* (N=185)	Kezara 200 mg q2w (N=184)
DAS28-VSG (Variable principal) valor de p vs. adalimumab	-2,20 (0,106)	-3,28 (0,105) < 0,0001
DAS28-VSG remisión (< 2,6), n (%) valor de p vs. adalimumab	13 (7%)	49 (26,6%) < 0,0001
Respuesta ACR20, n (%) valor de p vs. adalimumab	108 (58,4%)	132 (71,7%) 0,0074
Respuesta ACR50, n (%) valor de p vs. adalimumab	55 (29,7%)	84 (45,7%) 0,0017
Respuesta ACR70, n (%) valor de p vs. adalimumab	22 (11,9%)	43 (23,4%) 0,0036
HAQ-DI valor de p vs. adalimumab	-0,43 (0,045)	-0,61(0,045) 0,0037

*Incluye pacientes que incrementaron la frecuencia de dosis de adalimumab 40 mg semanal debido a una respuesta inadecuada.

Tabla 3: Cambio desde la basal en el cuestionario HAQ-DI* (10)

	Mejoría HAQ-DI	Diferencia con placebo	P
Estudio MOBILITY			
Placebo + MTX (n=398)	-0,30	N/A	N/A
Sarilumab 150 + MTX (n=400)	-0,54	-0,24	p<0,0001
Sarilumab 200 + MTX (n=399)	-0,58	-0,28	p<0,0001
Estudio TARGET			
Placebo + FAMEs (n= 181)	-0,29	N/A	N/A
Sarilumab 150 + FAMEs (n= 181)	-0,50	-0,20	p<0,0007
Sarilumab 200 + FAMEs (n= 184)	-0,49	-0,21	p<0,0004

FAMEs: FAME convencionales sintéticos. * Medida a la semana 16 en el estudio MOBILITY y a la semana 12 en el estudio TARGET.

Progresión radiológica

Se produjo una menor progresión del daño articular con ambas dosis de sarilumab, tal y como sugieren los resultados radiológicos (tabla 4).

Otras variables

Con respecto a la calidad de vida, los pacientes tratados con sarilumab notificaron mejorías en la calidad de vida (medida en el cuestionario SF-36) y en fatiga (medida con la escala de FACIT-F).

Seguridad (9) (10)

En los ensayos clínicos en AR, un total de 2887 pacientes fueron tratados con sarilumab, de los cuales 1546 pacientes estuvieron expuestos al fármaco durante al menos un año.

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas con el tratamiento con sarilumab fueron: neutropenia, aumento de enzimas hepáticas (alanina transaminasa [ALT], eritema en el sitio de inyección, infecciones del tracto respiratorio superior e infecciones del tracto urinario.

A continuación se describen las reacciones adversas de especial interés.

Neutropenia

Se notificaron más frecuentemente casos de neutropenia (<1 x 10⁹ células/l) en pacientes tratados con sarilumab+FAME (3,6% y 6,4%, para las dosis de 150 mg y 200 mg, respectivamente) que en los tratados con placebo+FAME (0%). La mayoría de los casos se resolvieron con la modificación del tratamiento con sarilumab (interrupción o reducción de la dosis).

Tabla 4: Cambios radiológicos: estudio MOBILITY (9)

	MOBILITY Respondedores inadecuados a MTX		
	Placebo + MTX (N = 398)	Kezara 150 mg q2w* + MTX (N = 400)	Kezara 200 mg q2w* + MTX (N = 399)
Cambio medio a la Semana 24			
Índice Total de Sharp modificado (mTSS)	1,22	0,54 ^{††}	0,13 ^{†††}
Puntuación de erosión (0-280)	0,68	0,26 ^{††}	0,02 ^{†††}
Puntuación del estrechamiento del espacio articular	0,54	0,28	0,12 ^{††}
Cambio medio a la Semana 52			
Índice Total de Sharp modificado (mTSS)‡	2,78	0,90 ^{†††}	0,25 ^{†††}
Puntuación de erosión (0-280)	1,46	0,42 ^{†††}	0,05 ^{†††}
Puntuación del estrechamiento del espacio articular	1,32	0,47 ^{††}	0,20 ^{†††}

*q2w=cada dos semanas;

†† valor de p <0,001;

††† valor de p <0,0001;

‡ Variable principal.

No se observó una relación clara entre los casos de neutropenia y el aumento de riesgo de aparición de infecciones, incluyendo infecciones graves.

Infecciones

Se notificaron infecciones más frecuentemente en los grupos tratados con sarilumab + FAME que en los tratados con placebo + FAME (34,2%, 35,2% y 28,9% en los grupos de sarilumab 150 mg, sarilumab 200 mg y placebo, respectivamente). Las infecciones más frecuentes (entre 5%-7% de pacientes) fueron las del tracto respiratorio superior, las urinarias y la nasofaringitis.

La tasa de infecciones graves en los ensayos controlados con placebo fue ligeramente mayor en los pacientes tratados con sarilumab 200 mg + FAME (4,3 eventos-100 pacientes-año) que en los tratados con la dosis de 150 mg (3 eventos-100 pacientes-año) o placebo + FAME (3,1 eventos por 100 pacientes-año).

Las infecciones graves más frecuentes fueron casos de neumonía y celulitis. En los ensayos clínicos se notificaron casos de reactivación de infecciones latentes tanto virales (herpes zóster) como bacterianas (tuberculosis), así como otros tipos de infecciones oportunistas (candidiasis, infección por *Pneumocystis*).

Elevación de enzimas hepáticas

Globalmente, en los ensayos del desarrollo clínico se observaron elevaciones de ALT ≥5x límite superior de la normalidad [LSN] con más frecuencia en los grupos de sarilumab (ambas dosis) que en los tratados con placebo + FAME (3,2%, 2,4% y 0,6%, para sarilumab 150 mg, 200 mg y placebo + FAME, respectivamente). La mayoría de las elevaciones se resolvieron con la interrupción o reducción de la dosis de sarilumab. Estas elevaciones no se asociaron con aumentos en bilirrubina directa ni con cuadros de hepatotoxicidad.

Reacciones en el sitio de inyección

En los ensayos controlados con placebo, se notificaron reacciones en el sitio de administración (eritema y prurito) con más frecuencia en los pacientes tratados con sarilumab + FAME que en los tratados con placebo + FAME (8%, 9,5% y 1,4% para sarilumab 150 mg, 200 mg y placebo, respectivamente). Estas reacciones fueron de intensidad leve-moderada en la mayoría de los pacientes, y causaron la suspensión permanente del tratamiento en 2 pacientes (0,2%).

Reacciones de hipersensibilidad e inmunogenicidad

La suspensión permanente del tratamiento debido a reacciones de hipersensibilidad fue más frecuente en los pacientes tratados con

sarilumab (0,5% en la dosis de 150mg, 0,9% en la dosis de 200mg) que con placebo (0,2%).

Con respecto a la inmunogenicidad, en los estudios controlados con placebo se detectaron anticuerpos anti-sarilumab en el 5,6%, 4% y 2% de los pacientes tratados con sarilumab 150 mg + FAME, sarilumab 200 mg + FAME y placebo + FAME, respectivamente. Se detectaron anticuerpos neutralizantes en el 1,6%, 1% y 0,2% de los pacientes, respectivamente.

La presencia de anticuerpos anti-medicamento puede alterar las características farmacocinéticas del mismo. Hasta la fecha, no se ha observado una correlación entre la presencia de anticuerpos anti-sarilumab y un impacto en su perfil de eficacia/seguridad.

La seguridad de sarilumab en monoterapia fue consistente con la observada en los grupos tratados con sarilumab + FAME.

DISCUSIÓN

Sarilumab es un anticuerpo monoclonal (subtipo IgG1) dirigido frente a los receptores de la IL-6, autorizado para el tratamiento de artritis reumatoide activa moderada-grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerantes a uno o más FAME.

Su autorización de comercialización está basada en la demostración de eficacia de sarilumab (\pm FAME) en el control de signos y síntomas, y en la mejoría de la actividad funcional en pacientes con AR moderada-grave, con respuesta inadecuada (o intolerancia) a FAME convencionales o FAME biológicos (principalmente anti-TNF). Por lo tanto, desde la perspectiva de la práctica clínica, los usos actualmente autorizados constituyen una segunda o una tercera línea de tratamiento.

La población incluida en los estudios es representativa de una población con afectación moderada-grave, tal y como sugieren las características demográficas y basales de la enfermedad. Con respecto a los tratamientos previos, los estudios MOBILITY y MONARCH incluyeron pacientes con respuesta inadecuada al menos a un FAME convencional (MTX), mientras que el estudio TARGET incluyó pacientes con respuesta inadecuada a antiTNF.

En los 2 ensayos pivotaes controlados con placebo (más tratamiento de fondo con FAME), entre un 55,8-66,4% de pacientes tratados con sarilumab (ambas dosis) alcanzaron un ACR20 (co-variable principal) a la semana 24, en comparación con un 33,4-33,7% de los tratados con placebo. (10)

En la actualidad, el objetivo recomendado en las guías es tratar para alcanzar remisión de la AR o baja actividad inflamatoria. Teniendo en cuenta estas recomendaciones la utilización de respuesta ACR20 como co-variable principal en pacientes con AR activa de moderada a grave que tienen de media 27-29 articulaciones dolorosas y 17-20 articulaciones inflamadas es poco exigente, pero aceptada desde el punto de vista regulatorio (11). Adicionalmente, entre las variables secundarias se medía el porcentaje de pacientes que alcanzaban remisión siendo éste del 34-29% según se utilizara sarilumab 200 mg en segunda o tercera línea (tabla 2). En la misma línea se sitúan los resultados en términos de respuesta clínica mayor, ACR50 y ACR70, variables de especial interés desde un punto de vista clínico ya que reflejan la situación clínica del paciente y se relacionan con el objetivo de remisión o baja actividad clínica, también fueron superiores a placebo (a las 24 semanas).

Con respecto al efecto en la progresión radiológica (co-variable principal en el estudio MOBILITY), ambas dosis de sarilumab (+MTX) demostraron ser superiores (cambios en el índice mTSS, desde el valor basal a las semanas 24 y 52, se definió “no progresión” como cambio mTSS \leq 0) frente al grupo tratado con placebo (+MTX), observándose entre 47,8%-55,6% de pacientes del

grupo de sarilumab sin progresión a las 52 semanas, en comparación con 38,7% del placebo (tabla 4).

El tratamiento con sarilumab en monoterapia ha sido evaluado en el estudio MONARCH realizado en pacientes intolerantes o con respuesta insuficiente a FAME, en el que se incluyó adalimumab como comparador activo, el cual se considera adecuado en este tipo de pacientes. En la comparación con adalimumab, el tratamiento con sarilumab 200 mg/2 semanas demostró ser más eficaz que adalimumab 40 mg/2 semanas en la variable principal (DAS28-VSG, a las 24 semanas). No hay datos comparativos con la pauta de adalimumab 40 mg semanal. Los resultados en términos de ACR50 y ACR70 también reflejaron la superioridad de sarilumab frente a adalimumab. El perfil de seguridad observado para sarilumab en monoterapia, en general, fue consistente con el observado para la combinación sarilumab+FAME.

Por lo tanto, aunque la experiencia con sarilumab en monoterapia es menor que para la combinación con MTX, la monoterapia podría representar una opción viable para algunos pacientes con respuesta inadecuada a FAME (convencionales o biológicos).

En la actualidad no se dispone de datos comparativos directos con otros anti-TNF, sin embargo puede considerarse que los datos disponibles frente a adalimumab, terapia estándar en AR, caracterizan adecuadamente la eficacia de sarilumab frente a este grupo farmacológico. Tampoco se dispone de datos comparativos con biológicos que actúan sobre otras dianas. Con respecto a la comparación con tocilizumab, fármaco que también tiene un mecanismo de acción anti-IL6 y que está aprobado para el tratamiento de la AR (12), en los registros de ensayos clínicos hay inscritos dos ensayos (NCT01768572, NCT02097524) que describen la tolerabilidad frente a ambos fármacos, pero los resultados no están publicados en la actualidad (13). En general, aparte de observarse diferencias en la frecuencia de administración (sarilumab se administra cada dos semanas, tocilizumab semanalmente), la información disponible no permite posicionar estos dos fármacos entre sí.

En el grupo de pacientes con respuesta inadecuada a anti-TNF (estudio TARGET), las diferencias con respecto a placebo obtenidas en ACR20 y el resto de variables secundarias relevantes fueron similares a las de la población global de los estudios. En estos pacientes, los cuales presentan una gran necesidad terapéutica, sarilumab, puede considerarse una opción válida más de tratamiento. Para aquellos pacientes con necesidad de tratamiento con FAME biológicos pero no candidato a recibir anti-TNF, sarilumab representa una alternativa más al grupo de FAME biológicos y FAME sintéticos dirigidos disponibles, aunque en la actualidad no se dispone de comparaciones frente a ellos.

El perfil de seguridad de sarilumab no presenta nuevas señales o reacciones previamente no descritas para los FAME biológicos, incluido tocilizumab. Como en el caso de otros biológicos, el tratamiento con sarilumab requiere realizar una serie de pruebas y controles analíticos, antes de su inicio (por ej., detección de tuberculosis) y posteriormente durante el mismo (según rutina y/o recomendaciones de las guías clínicas), como son niveles de lípidos en sangre, hemograma con recuento de células sanguíneas y hemoglobina y determinación de enzimas hepáticas. En líneas generales, el seguimiento que requiere el tratamiento con sarilumab no difiere sustancialmente de las medidas que manejan habitualmente los médicos especialistas en el tratamiento de AR.

En el manejo de pacientes con AR se deben seguir los principios generales establecidos en las guías clínicas de consenso (7, 8). De acuerdo a estas recomendaciones, se debe iniciar un tratamiento efectivo tan pronto como se tenga el diagnóstico de AR, con el objetivo de alcanzar una remisión completa de la actividad (o al menos baja actividad de la enfermedad en los casos más avanzados). Hasta que este objetivo se alcance, se debe hacer un seguimiento estrecho del

paciente y se debe considerar el cambio o intensificación del tratamiento en pacientes con actividad persistente a pesar del mismo.

De acuerdo a las guías de práctica clínica relevantes en nuestro entorno, MTX debe formar parte del tratamiento inicial de pacientes con AR (en caso de intolerancia o contraindicación a MTX se pueden utilizar otros FAME convencionales como por ejemplo, leflunomida, o sulfasalazina). En general, el uso de FAME biológicos o FAME sintéticos dirigidos (de forma preferente en combinación con FAME convencionales) se reserva a pacientes con fallo a los FAME convencionales. La ausencia de datos comparativos directos frente a biológicos distintos a los anti-TNF, no permiten establecer diferencias entre éstos y sarilumab. En base a la amplia experiencia de uso, en nuestro entorno se sigue dando prioridad al uso de anti-TNF frente a otros FAME biológicos en pacientes con insuficiente respuesta a FAME convencionales.

CONCLUSIÓN

Sarilumab es un antagonista de los receptores de la IL6, autorizado para el tratamiento de artritis reumatoide activa moderada-grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerantes a uno o más FAME convencionales.

Sarilumab, ha mostrado beneficios clínicamente relevantes frente a placebo, en los signos, síntomas, función física, progresión radiológica y calidad de vida en pacientes con AR activa de moderada a grave (ACR50 37%-45,6%, en la semana 24 de tratamiento). Los resultados favorables se confirman tanto en pacientes sin tratamiento previo con FAME biológicos como en aquellos que presentaron respuesta inadecuada a FAME convencionales o a medicamentos anti-TNF.

En relación a la seguridad, de forma cualitativa, no se han observado hasta la fecha nuevas señales o reacciones previamente no descritas para agentes biológicos. Si bien se trata de un perfil de seguridad complejo, que requiere monitorización estrecha, estas necesidades de seguimiento no parecen diferir sustancialmente de las que manejan habitualmente los médicos especialistas en AR.

De acuerdo a los resultados disponibles hasta la fecha, sarilumab puede considerarse una opción válida más de tratamiento en pacientes con respuesta inadecuada a FAME convencionales o a medicamentos anti-TNF.

Los resultados de los estudios disponibles no permiten establecer diferencias entre sarilumab y otros fármacos biológicos, incluido tocilizumab, o FAME sintéticos dirigidos, en el manejo de la AR.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Dado que no se han encontrado diferencias clínicamente relevantes entre la eficacia y seguridad del medicamento evaluado y sus alternativas, la elección entre ellos se basará fundamentalmente en criterios de eficiencia.

ABREVIATURAS

ACR= criterios de respuesta del Colegio Americano de Reumatología (abreviado del inglés: *American College of Rheumatology*).

CDAI= Índice de actividad clínica (*clinical disease activity index*)

DAS28= escala de actividad de la enfermedad (abreviado del inglés: *"Disease Activity Scale"*).

EULAR= Liga europea frente al reumatismo (abreviado del inglés: *European League Against Rheumatism*).

FACIT-F= Evaluación Funcional de la Terapia de Enfermedades Crónicas-Fatiga (abreviado del inglés: *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*).

FAMEs= FAME convencionales sintéticos.

HAQ-DI= Índice de Discapacidad del Cuestionario de Evaluación de la Salud (abreviado del inglés: *Disability Index of the Health Assessment Questionnaire*).

MTX = metotrexato.

mTSS = Índice total de Sharp modificado (abreviado del inglés: *modified Total Sharp Score*).

Q2W = Una vez cada 2 semanas. PCR= proteína C reactiva.

SC = Vía subcutánea.

SDAI = Índice simplificado de actividad de la enfermedad.

(abreviado del inglés: *Simplified Disease Activity Index*).

SF-36: encuesta de salud SF-36 (abreviado del inglés: *"Short Form Health Survey"*).

VSG= velocidad de sedimentación globular.

REFERENCIAS

1. Firestein G, Budd R, Gabriel S, McInnes I, O'Dell J. Kelley's and Firestein's Textbook of Rheumatology. 10th ed. Philadelphia. Elsevier Saunders; 2017.
2. Gabriel SE. The epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.*2001; 27(2):269-81.
3. Carmona L, Villaverde V, Hernandez-Garcia C, Ballina J, Gabriel R, Laffon A. The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. *Rheumatology.* 2002; 41: 793-800.
4. J. Carbonell, T. Cobo, A. Balsa, M. A. Descalzo, L. Carmona and SERAP Study Group. The incidence of rheumatoid arthritis in Spain: results from a nationwide primary care registry. *Rheumatology.* 2008;47:1088-1092.
5. Carmona L, Ballina J, Gabriel R, Laffon A. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey. *An Rheum Dis* 2001;60:1040-1045.
6. Sociedad Española de Reumatología. Guía De Práctica Clínica Para El Manejo De La Artritis Reumatoide En España. Disponible en: http://www.ser.es/ArchivosDESCARGABLES/Proyectos/GUIPCAR_2007/GUIPCAR_2011_V7_definitiva.pdf. [último acceso: febrero 2017].
7. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Annals of the Rheumatic Diseases* Published Online First: 06 March 2017. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715. (Acceso 03/2017).
8. Sanmartí R, García-Rodríguez S, Álvaro-Gracia JM et al. Actualización 2014 del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin.* 2015; 11(5):279-294.
9. Ficha técnica de Kevzara®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004254/WC500230068.pdf Acceso: 30/06/17.
10. Informe Público de Evaluación Europea de Kevzara®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004254/WC500230070.pdf Acceso: 30/06/17.
11. Guideline on clinical investigation of medicinal products 5 other than NSAIDs for treatment of rheumatoid arthritis- Draft Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/06/WC500187583.pdf Acceso: 04/10/17.



12. Ficha técnica Roactemra[®]. Disponible en:
https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/08492001/FT_08492001.pdf. Acceso: 04/10/2017.
13. Clinical Trials.Gov [página web de internet]. Disponible en:
www.clinicaltrials.gov. Acceso: Octubre 2017.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comunidad Autónoma de la Región de Murcia

Grupo Técnico de Utilidad de Medicamentos de la Comunidad de Madrid

Concepción Payares Herrera

IIS Puerta de Hierro-Segovia de Arana. Grupo de Farmacología clínica. Hospital Puerta de Hierro.

Arantxa Sancho

IIS Puerta de Hierro-Segovia de Arana. Grupo de Farmacología clínica. Hospital Puerta de Hierro.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Reumatología y la Asociación Española de Pacientes con Artritis han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.