

¿Hay todavía lugar para un nuevo bloqueador de la IL-6 en el tratamiento de la AR? ¿Cuál sería su posicionamiento en las recomendaciones ACR/EULAR/SER?

Enrique Batlle Gualda
Reumatólogo

Hospital de Sant Joan d'Alacant
Alicante



Opciones terapéuticas actuales y... ¿Qué hay de nuevo en el tratamiento de la AR?

Las posibilidades terapéuticas en los pacientes con artritis reumatoide (AR) se han ampliado de forma notable en los últimos años (1,2). Además de una dilatada experiencia con fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) de síntesis química como metotrexato, leflunomida, sulfasalazina o hidroxicloroquina, disponemos de fármacos de génesis biológica como los inhibidores del TNF, un enorme avance de más de diez años de existencia; un bloqueante del receptor de la interleucina 1, anakinra, de escaso impacto; un bloqueante del receptor de la interleucina 6 (IL-6), tocilizumab, que abrió una nueva vía de enorme interés y fármacos que actúan frente a las células B como rituximab, o frente a la coestimulación de las células T como abatacept. Recientemente, este amplio abanico de posibilidades se ha incrementado con la aparición de pequeñas moléculas dirigidas frente a las quinasas de Janus (JAK), como tofacitinib y baricitinib, que también actúan sobre la vía de la IL-6 pero a nivel intracelular. Además, el final de la patente de algunos biológicos como infliximab, etanercept y, en breve, adalimumab, está dando paso a la aparición de biosimilares cuya principal ventaja está siendo su significativo impacto en una reducción del precio final de estos fármacos. En el capítulo de la investigación tenemos numerosas moléculas en estudio, muchas de las cuales replican los mecanismos ya conocidos de los fármacos mencionados, pero otras abordan caminos novedosos frente a otras dianas terapéuticas. Todo ello permite prever un futuro cercano alentador con mayores alternativas, si cabe, que faciliten el tratamiento de nuestros pacientes.

¿Por qué la vía de la IL-6?

El interés por interferir sobre la vía de la IL-6 tiene su fundamento en que se dirige sobre los mecanismos mayormente implicados en la AR y a la vez más específicos de la enfermedad, evitando el impacto que pueda producir el bloqueo de otras vías más genéricas como la inhibición del TNF. Estas vías no solo intervienen en el desarrollo de la enfermedad sino que son responsables de procesos fisiológicos no involucrados en la patogenia de la AR (3,4). Es el resultado de un esfuerzo por realizar intervenciones más selectivas sobre las alteraciones del sistema inmune. Así, mientras los inhibidores del TNF son eficaces en la AR y las espondiloartritis, los bloqueantes de la IL-6 sólo han mostrado buenos resultados frente a la AR.

Tocilizumab, un anticuerpo humanizado contra el receptor de la IL-6 ha demostrado desde su autorización en 2009 su eficacia en el tratamiento de la AR acompañado de un buen perfil de seguridad en condiciones de práctica clínica (5,6,7,8,9). Cuenta con un extenso programa de desarrollo clínico con un variado perfil de pacientes incluyendo un estudio que demostró una mayor eficacia de tocilizumab en monoterapia frente a adalimumab (10). La posterior aprobación de su formulación subcutánea en 2014 (11) y la sucesiva aprobación de nuevas indicaciones como la artritis idiopática juvenil o recientemente la arteritis de células gigantes (12), revelan el éxito de inhibir la vía de la IL-6 en algunos procesos inmunes con manifestaciones sistémicas. El interés de los investigadores por esta vía y los resultados anteriores han estimulado la génesis y desarrollo de nuevos agentes bloqueantes de la IL-6 (13), algunos de los cuales se encuentran en estadios muy avanzados con una evolución parecida a la observada con la aparición de los sucesivos inhibidores del TNF.

Sarilumab es un anticuerpo monoclonal humano frente al receptor de la IL-6, tanto soluble como unido a membrana, administrado de forma subcutánea cada 2 semanas, aprobado por la FDA y la EMA para el tratamiento de la AR (14). En su programa de desarrollo clínico sarilumab se ha estudiado en pacientes con AR y respuesta inadecuada a metotrexato (estudio MOBILITY) (15,16,17) y en pacientes con respuesta inadecuada o intolerantes a uno o más anti-TNF (estudio TARGET) (18). Ambos estudios controlados con placebo, con excelentes resultados en eficacia, reducción de la progresión radiográfica y mejora en la calidad de vida. También se ha evaluado frente a un comparador activo, adalimumab, en monoterapia (estudio MONARCH) (19) con una respuesta superior en la reducción de la actividad clínica, la mejora de la función y el número de pacientes que alcanzaron la remisión. Los efectos adversos más comunes son: en lugar de reacciones locales, alergia, infecciones respiratorias o urinarias, neutropenia, ALT elevada, eritema en el lugar de inyección e infecciones del tracto respiratorio y urinarias; no mostraron diferencias relevantes con el perfil de seguridad conocido de tocilizumab (16,17,18,20,21).

¿Qué dicen las recomendaciones americanas, europeas y españolas?

Las guías ACR y las recomendaciones EULAR en sus últimas revisiones de 2016 (2,22) sitúan a los bloqueantes de la IL-6 en primera línea, al mismo nivel que los inhibidores del TNF, abatacept y rituximab (éste último en determinadas circunstancias). Entre los inhibidores de la IL-6 se encuentran tocilizumab, sarilumab y otros posibles en estudio: olokizumab, clazakizumab y sirukumab. De éste último ha sido retirado el registro en AR, y abandonado el desarrollo en esta indicación. Las guías ACR/EULAR los recomiendan principalmente tras fallo o intolerancia a FAME, sobre todo si existen factores de mal pronóstico. En aquellos pacientes que no puedan llevar asociado metotrexato se recomienda una especial consideración por el uso de un bloqueante de la IL-6 dada su superioridad frente a adalimumab en monoterapia (2). Esta especial consideración se hace extensiva a los fármacos sintéticos dirigidos frente a la JAK, tofacitinib y baricitinib. La última actualización de las recomendaciones SER, aunque es de 2014, no difiere de forma significativa de lo comentado hasta ahora (23).

¿Y qué hay de la eficacia y el perfil de seguridad con los bloqueantes de la IL-6?

En la actualidad, los bloqueantes frente al receptor de la IL-6 (tocilizumab, sarilumab) han demostrado un perfil de eficacia y seguridad similar(13,19,24). El estudio ASCERTAIN que comparaba sarilumab s.c. frente a tocilizumab intravenoso, son comparables y consistentes con lo que se esperaría en pacientes con AR tratados con un inhibidor de IL-6 (25). En relación a los bloqueadores de la propia citoquina, olokizumab y clazakizumab están en fase de desarrollo, y el registro de sirukumab se ha retirado de las distintas agencias. Carecemos de ensayos frente a frente con estos fármacos que aporten mayor información. Por ejemplo, si un paciente no responde a uno de estos fármacos, ¿se puede cambiar a otro como ocurre con los inhibidores del TNF? ¿Se pueden intercambiar entre sí o es preferible pasar de un bloqueante del receptor de la IL-6 a un inhibidor de la IL-6, o al revés? ¿El uso de un segundo biológico contra la IL-6 se acompañará de igual, mayor o menor eficacia? ¿Cuál sería la mejor alternativa tras fallo a un biológico contra la IL-6?

Hasta la fecha ningún fármaco posee una eficacia del cien por cien, ni está exento de riesgos. Además, con cierta frecuencia su respuesta inicial en el paciente se pierde con el tiempo por mecanismos no bien entendidos. En este sentido, el poder disponer de fármacos que actúen sobre dianas terapéuticas distintas o incluso disponer de alternativas dentro de una misma vía es de gran utilidad. Por otra parte, carecemos de una información más precisa que nos permita ante un paciente concreto prever cuál será la diana que deberíamos bloquear para obtener la mejor respuesta.

Conclusiones:

¿Qué puede aportar un nuevo bloqueador de la IL-6?

- Al igual que ocurrió con el desarrollo de los anti-TNF la investigación en el bloqueo de la vía de la IL-6 está arrojando muchos frutos, no solo con la aparición de nuevas moléculas sino con la incorporación de mayores conocimientos que abrirán otras alternativas terapéuticas, aportarán mejoras en la efectividad y facilitarán alcanzar precios más económicos en un mercado competitivo con recursos muy ajustados.
- Al final ganamos todos: el paciente que dispondrá de más alternativas, el clínico que podrá dar respuesta a los casos difíciles, el investigador que avanzará en sus nuevos retos, y por supuesto, el sistema nacional de salud y la sociedad; que verán como retorna el gasto en el mantenimiento de la capacidad funcional y mejora en calidad de vida.

Referencias: 1. McInnes IB, Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2017;389:2328-2337. 2. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:960-977. 3. Dayer JM, Choy E. Therapeutic targets in rheumatoid arthritis: the interleukin-6 receptor. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:15-24. 4. Choy E. Understanding the dynamics: pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(suppl 5):v3-v11. 5. Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, van Vollenhoven R, Sanchez A, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1516-23. 6. Schoels MM, van der Heijde D, Breedveld FC, Burmester GR, Dougados M, Emery P, et al. Blocking the effects of interleukin-6 in rheumatoid arthritis and other inflammatory rheumatic diseases: systematic literature review and meta-analysis informing a consensus statement. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:583-9. 7. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, Mysler EF, da Silva NA, Alecock E, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the Tocilizumab in Combination With Traditional Disease-Modifying Antirheumatic Drug Therapy study. *Arthritis Rheum*. 2008;58:2968-80. 8. Kremer JM, Blanco R, Brzosko M, Burgos-Vargas R, Halland AM, 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. 9. Smolen JS, Avila JC, Aletaha D. Tocilizumab inhibits progression of joint damage in rheumatoid arthritis irrespective of its anti-inflammatory effects: disassociation of the link between inflammation and destruction. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:687-93. 10. Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, Dikranian A, Alten R, Pavelka K, et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet*. 2013;38:1541-1550. 11. Burmester GR, Rubbert-Roth A, Cantagrel A, Hall S, Leszczynski P, Feldman D, Rangaraj MJ, Roane G, Ludivico C, Bao M, Rowell L, Davies C, Mysler EF. Efficacy and safety of subcutaneous tocilizumab versus intravenous tocilizumab in combination with traditional DMARDs in patients with RA at week 97 (SUMMACTA). *Ann Rheum Dis*. 2016;75:68-74. 12. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000955/human_med_001042.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. 13. Yoshida Y, Tanaka T. Interleukin 6 and rheumatoid arthritis. *Biomed Res Int*. 2014;2014:698313. 14. 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. 15. 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-RA-MOBILITY Part A trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1626-1634. 16. 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;67:1424-1437. 17. 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. 18. Fleischmann R, van Adelsberg J, Lin Y, Castelar-Pinheiro GD, Brzezicki J, Hrycaj P, Graham NM, 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;69:277-290. 19. 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;76:840-847. 20. Campbell L, Chen C, Bhagat SS, Parker RA, Östör AJ. Risk of adverse events including serious infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:552-62. 21. Genovese MC, Fleischmann R, Furst D, Janssen N, Carter J, Dasgupta B, et al. Efficacy and safety of olokizumab in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to TNF inhibitor therapy: outcomes of a randomised phase IIb study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1607-15. 22. 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 Care Res (Hoboken)*. 2016;68:1-25. 23. Sanmartí R, García-Rodríguez S, Álvaro-Gracia JM, Andreu JL, Balsa A, Cáliz R, et al. 2014 update of the Consensus Statement of the Spanish Society of Rheumatology on the use of biological therapies in rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin*. 2015;11:279-94. 24. 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. 25. Emery P, Rondon J, Garg A, et al. Safety and Tolerability of Subcutaneous Sarilumab Compared to Intravenous Tocilizumab in Patients with RA [Abstract]. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67 (suppl10).