

SARILUMAB PER L'ARTRITE REUMATOIDE

A cura del Dott. Corrado Liparoto

L'artrite reumatoide (AR) è una malattia autoimmune cronica caratterizzata da progressiva disabilità articolare, infiammazione sistemica, ed elevata morbilità (1). Si stima, che nel mondo oltre 23 milioni di persone ne siano affette (2). La malattia è molto comune nella fascia d'età 40-70 anni, le donne sono interessate da tre a cinque volte più frequentemente degli uomini (3). Negli ultimi anni, diversi studi hanno dimostrato che nella patogenesi dell'AR sono coinvolte diverse citochine, che portano sia alla distruzione articolare con conseguente perdita della funzionalità, sia a manifestazioni sistemiche (4). L'impiego di agenti biotecnologici, che hanno come target molecole pro-infiammatorie coinvolte nel processo autoimmune, ha drasticamente rivoluzionato l'approccio terapeutico dell'AR e la storia naturale della malattia. La scoperta del ruolo dell'interleuchina-6 (IL-6) nella patogenesi della malattia, ha permesso negli ultimi anni lo sviluppo di diversi farmaci biologici. L'IL-6 è la citochina pro-infiammatoria maggiormente rappresentata nel siero e nel liquido sinoviale dei pazienti con AR; il suo livello si correla con l'attività della malattia e il grado di degenerazione delle articolazioni. Inibendo il recettore per l'IL-6 il farmaco blocca, quindi, la cascata infiammatoria responsabile dei danni provocati dalla malattia. Il primo anticorpo monoclonale anti-IL-6 approvato è stato il *tocilizumab* a cui si sono aggiunti nel tempo *sirukumab*, *olokizumab*, *clazakizumab* ed infine *sarilumab*.

SARILUMAB: PROFILO FARMACOLOGICO

Il *sarilumab* è un anticorpo monoclonale umano (sottotipo IgG1) che si lega specificamente ai recettori dell'IL-6 (IL-6R α), sia solubili che legati alla membrana, e inibisce la segnalazione mediata dall'IL-6 che coinvolge la glicoproteina 130 (gp130), proteina ubiquitaria trasduttrice del segnale, e il trasduttore del segnale e attivatore della trascrizione 3 (STAT-3). Nei test funzionali su cellule umane, il *sarilumab* è stato in grado di bloccare la cascata del segnale dell'IL-6, misurato in termini di inibizione dello STAT-3, solo in presenza di IL-6 (5). Il *sarilumab* rappresenta una nuova opzione terapeutica per il trattamento dei pazienti affetti da una forma attiva, moderata e grave, di artrite reumatoide su cui l'impiego di *metotrexato* (MTX) non produce miglioramenti significativi. In combinazione con MTX è indicato per il trattamento dell'AR da moderata a severa in pazienti adulti che hanno risposto in modo inadeguato o sono risultati intolleranti a uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARDs). Il *sarilumab* può essere somministrato in monoterapia in caso di intolleranza al MTX o quando il trattamento con MTX non è appropriato.

Il *sarilumab* viene somministrato mediante iniezione sottocutanea ogni due settimane. Ha un tempo di picco plasmatico (tmax) da 2 a 4 giorni e raggiunge lo stato stazionario entro 14-16 settimane. L'emivita dipende dalla concentrazione e varia da 8 giorni per la dose da 150 mg fino a 10 giorni per la dose da 200 mg. Non viene escreto dal sistema renale o epatico, pertanto non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione di tali organi. Le reazioni avverse al farmaco comunemente osservate negli studi clinici comprendono infezioni (nasofaringite, infezioni del tratto respiratorio superiore e infezioni del tratto urinario), neutropenia, eritema al sito di iniezione, aumento delle lipoproteine del colesterolo a bassa densità (LDL), ed incremento degli enzimi epatici che sono coerenti con le reazioni avverse frequentemente osservate in seguito al trattamento con altri agenti biologici immunosoppressori. È un medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo.

TRIALS CLINICI

L'efficacia e la sicurezza del *sarilumab* sono state valutate in tre studi multicentrici randomizzati, in doppio cieco, controllati (*MOBILITY* e *TARGET* studi controllati con placebo, mentre *MONARCH* studio controllato con comparatore attivo) in pazienti di età superiore a 18 anni con AR attiva da moderata a severa.

Lo studio **MOBILITY** ha valutato 1.197 pazienti con AR e con risposta inadeguata al *MTX*. I pazienti hanno ricevuto *sarilumab* 200 mg, *sarilumab* 150 mg o placebo ogni 2 settimane con *MTX* concomitante. Il trattamento con *sarilumab* e *MTX* ha determinato una riduzione dei segni e dei sintomi della malattia, un miglioramento della funzionalità fisica, e ha mostrato una riduzione significativa della progressione radiografica del danno strutturale causato dalla patologia, rispetto al placebo e *MTX*.

- A 24 settimane, i pazienti trattati con *sarilumab* e *MTX* hanno ottenuto un maggior miglioramento nell'endpoint primario inerente segni e sintomi misurato in base al numero di pazienti che ottiene un miglioramento di almeno il 20% rispetto ai criteri elaborati dall'American College of Rheumatology (ACR20) (*sarilumab* 200 mg, 66%; *sarilumab* 150 mg, 58%, placebo, 33%)

- A 52 settimane, i pazienti trattati con *sarilumab* e *MTX* hanno mostrato una progressione radiografica del danno strutturale significativamente inferiore. La progressione radiografica è stata misurata in base alla variazione del Total Sharp Score, un endpoint chiave dello studio (placebo: 2.78; *sarilumab* 200 mg: 0.25; *sarilumab* 150 mg: 0.90)

- A 16 settimane, i pazienti trattati con *sarilumab* e *MTX* hanno dimostrato un miglioramento maggiore rispetto al basale nella funzionalità fisica misurata attraverso l'Health Assessment Questionnaire -Disability

Index (HAQ-DI), un endpoint fondamentale dello studio (*sarilumab* 200 mg, -0.58; *sarilumab* 150 mg, -0.54; placebo, -0.30).

Lo **studio TARGET** ha valutato 546 pazienti con AR che avevano avuto una risposta clinica inadeguata o erano intolleranti a uno o più antagonisti del TNF- α . I pazienti hanno ricevuto *sarilumab* 200 mg, *sarilumab* 150 mg o placebo ogni 2 settimane con DMARD convenzionali (cDMARD) concomitanti. Il trattamento con *sarilumab* ha ridotto i segni e i sintomi di malattia, e migliorato la funzionalità fisica, rispetto a placebo e cDMARD.

- A 24 settimane, i pazienti trattati con *sarilumab* e cDMARD hanno ottenuto un miglioramento maggiore nell'endpoint primario inerente segni e sintomi, misurato dal numero di pazienti che hanno ottenuto un risultato in base al criterio ACR20 (*sarilumab* 200 mg, 61%; *sarilumab* 150 mg, 56%; placebo, 34%)

- A 12 settimane, i pazienti trattati con *sarilumab* e cDMARD hanno mostrato un miglioramento maggiore rispetto al basale nella funzionalità fisica misurata dal HAQ-DI, un endpoint chiave dello studio (*sarilumab* 200 mg, -0.49; *sarilumab* 150 mg, -0.50; placebo, -0.29).

MONARCH, uno studio di 24 settimane, randomizzato, in doppio cieco, ha confrontato *sarilumab* 200 mg in monoterapia con *adalimumab* 40 mg in monoterapia, somministrato sottocute ogni due settimane in 369 pazienti con AR attiva da moderata a severa ritenuti inappropriati al trattamento con *MTX*, compresi quelli che erano intolleranti o caratterizzati da risposta inadeguata al *MTX*. *Sarilumab* 200 mg si è dimostrato superiore ad *adalimumab* 40 mg nella riduzione dell'attività di malattia e nel miglioramento della funzionalità fisica, con un numero maggiore di pazienti che hanno raggiunto la remissione clinica in 24 settimane.

CONCLUSIONI

Il ruolo cruciale dell'IL-6 nella patogenesi dell'AR e di altre malattie caratterizzate da una profonda risposta di fase acuta, come la malattia di Still e l'arterite a cellule giganti, è ben definito ed è stato chiaramente confermato dai risultati degli studi clinici (6). Il profilo di sicurezza del *sarilumab* sembra essere coerente con il blocco dell'IL-6 e con quanto precedentemente osservato nei pazienti trattati con *tocilizumab*. Da un punto di vista farmacodinamico, il *sarilumab* ha mostrato rispetto al *tocilizumab* un'emivita più lunga, consentendo una minore frequenza di somministrazione (una ogni due settimane rispetto ad una somministrazione settimanale). Dati provenienti da studi osservazionali post-marketing di *real-life* forniranno sicuramente informazioni aggiuntive cruciali per una migliore comprensione del ruolo del farmaco nella gestione della malattia.

BIBLIOGRAFIA

1. Gibofsky A. Overview of Epidemiology, Pathophysiology, and Diagnosis of Rheumatoid Arthritis. *Am J Manag Care*. 2012 Dec; 18: 295-302.
2. Bajocchi GL, Pipitone N, Boiardi PL, Salvarani C. Artrite reumatoide: ruolo chiave dell'interleuchina-6 nel network citochinico infiammatorio. *Italian Journal of medicine*. 2008; 2: 40-46.
3. Raimondo MG, Biggioggero M, Crotti C, Becciolini A, Favalli EG. Profile of sarilumab and its potential in the treatment of rheumatoid arthritis. *Drug Design, Development and erapy*. 2017 May 24.
4. McCarty D, Robinson A. Efficacy and safety of sarilumab patients with active rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2018 Mar; 10: 61-67.
5. Genovese MC. Sarilumab plus Methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to Methotrexate: results of a Phase III Study. *Arthritis Rheumatology*. 2015 Jun 67: 1424-37.
6. Emery P, Rondon J, Garg A. Safety and tolerability of subcutaneous sarilumab compared to intravenous tocilizumab in patients with RA. *Arthritis Rheumatol*. 2015; 67: 971.