



Sociedad Española
de Reumatología -
Colegio Mexicano
de Reumatología

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Editorial

Novedades en el panorama terapéutico de la artritis reumatoide



Novelties in the therapeutic scene of rheumatoid arthritis

Santos Castañeda* e Isidoro González-Álvaro

Servicio de Reumatología, Hospital de La Princesa, IIS-Princesa, Madrid, España

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune sistémica caracterizada por producir inflamación crónica de las articulaciones diartrodiales. Como consecuencia, produce un deterioro de la capacidad funcional y la calidad de vida del paciente que la padece, así como aumento de la mortalidad. Dado que la prevalencia de AR oscila entre el 0,5 y 1% de la población general¹, en la actualidad, entre 30 y 60 millones de personas en todo el mundo padecen de AR, por lo que su tratamiento supone un importante coste económico y social^{2,3}.

La causa de la AR es desconocida, aunque sabemos que el tabaquismo, el elevado consumo de sal y la obesidad incrementan el riesgo de padecer la enfermedad^{4–6} y se han descrito variantes genéticas en más de 100 genes que predisponen a padecerla⁷. Entre los factores genéticos, el mayor porcentaje de ellos está relacionado con la función de los linfocitos T, siendo la región HLA de clase II la que explica más del 50% del riesgo genético para padecer AR. Sin embargo, también se ha asociado con genes relacionados con la función de los linfocitos B, la inmunidad innata o la señalización intracelular relacionada con la producción de citoquinas pro-inflamatorias⁷.

Debido a estos factores, su fisiopatología es verdaderamente compleja, con diferentes grados de participación de los sistemas inmunes innato y adaptativo en distintos grupos de pacientes e incluso en diferentes momentos evolutivos de la enfermedad. En cualquier caso, muchas de estas vías fisiopatológicas desembocan en mecanismos efectores finales comunes, entre los que habría que resaltar de manera especial al factor de necrosis tumoral (TNF) y la interleucina (IL)-6⁸. Además, los factores psicosociales condicionan que la heterogeneidad de la presentación y curso clínico, así como de la respuesta terapéutica, sea extraordinaria. No obstante, es indudable que el manejo de la AR ha mejorado de forma espectacular en los últimos años como consecuencia de la implementación de estrategias de detección y tratamiento precoces que permiten aprovechar la “ventana de oportunidad terapéutica”, así como estrategias de control estrecho e intensificación del tratamiento hasta alcanzar el objetivo terapéutico, idealmente la remisión. Aunque la piedra angular de estas

estrategias terapéuticas continúa siendo el metotrexato, es incuestionable que nuestra mayor capacidad para conseguir la remisión de la AR viene dada por la disponibilidad de un arsenal terapéutico que ha aumentado de forma considerable en los últimos 15 años.

Actualmente disponemos de 3 tipos o familias de fármacos: 1) Fármacos de acción lenta moduladores de la enfermedad (FAME) sintéticos clásicos (FAMEsc) [metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, hidroxicloroquina, sales de oro]; 2) FAME biológicos (FAMEb) que incluye a 5 agentes antagonistas del TNF, un bloqueante de la coestimulación del linfocito T, un agente deplecionante de linfocitos B y un antagonista del receptor de IL-6; 3) FAME “sintéticos dirigidos” (FAMEsd o *targeted*), pequeñas moléculas capaces de atravesar la membrana citoplasmática e inhibir de forma bastante específica diferentes vías de señalización, principalmente la vía “Janus kinase-Signal Transducer & Activator of Transcription” (JAK-STAT). No obstante, y a pesar de los avances alcanzados, se estima que la inhibición del TNF es efectiva en solo el 20-50% de pacientes a los 6 meses de tratamiento⁹ y que solo el 5-10% de los pacientes con AR alcanzan una remisión completa y sostenida¹⁰. Ante esta necesidad no cubierta, la industria farmacéutica está haciendo un importante esfuerzo innovador para que nuestro arsenal terapéutico aumente con vistas a mejorar estas cifras. Entre estos nuevos agentes, los que representan un aporte diferencial en cuanto a mecanismo de acción son los inhibidores de las JAK cinasas y el bloqueo de la citocina GM-CSF, pero también dispondremos de nuevos agentes antagonistas de la IL6 y el número de biosimilares se irá incrementando en los próximos años.

Múltiples citocinas relevantes en la patogenia de la AR (IL6, IL12, IL15, IL23, IFN, GM-CSF) señalizan a través de la vía JAK-STAT¹¹. Además, variantes genéticas de STAT1, STAT4 y TYK2 confieren un riesgo incrementado para desarrollar la enfermedad⁷. Por ello, es lógico que la “Agencia Europea de medicamentos” (EMA, por sus siglas en inglés) haya aprobado recientemente para su uso en pacientes con AR dos fármacos que actúan sobre esta vía de actuación: tofacitinib (Xeljanz, Pfizer), inhibidor dual de JAK1 y JAK3, y baricitinib (Incyte, Eli-Lilly) que actúa inhibiendo preferentemente JAK1 y JAK2. Ambos han demostrado unos excelentes resultados tanto en pacientes naïve a FAMEsc, como en pacientes activos con AR moderada a grave y fallo previo a FAMEsc y/o a anti-TNF, con un perfil de seguridad muy parecido al del bloqueo de IL6, aunque con una incidencia de herpes zóster algo mayor en algunas poblaciones

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: scastas@gmail.com (S. Castañeda).

que la de otros biológicos. Se estima que ambos estarán disponibles para su uso en España en el segundo semestre de 2017.

Otros dos inhibidores de la vía JAK/STAT en una fase más preliminar de desarrollo son filgotinib (Galapagos/Gilead) y ABT-494 (Abbvie), inhibidores específicos de JAK1, que de llegar a buen puerto consolidarán a la inhibición de la vía JAK/STAT como una de las más competitivas y de más futuro en el tratamiento de la AR en los próximos años^{12,13}.

Otros nuevos mecanismos de acción en desarrollo para el tratamiento de la AR incluyen la inhibición de los factores estimuladores de colonias, especialmente del factor de crecimiento de colonias granulocito-macrofágicas (GM-CSF), y la utilización de células madre mesenquimales. Mavrilimumab (MedImmune/AstraZeneca) es el primer anticuerpo monoclonal dirigido contra la cadena- α del GM-CSF, y ha despertado un enorme interés. Los excelentes resultados en los ensayos en fase I y II en AR ha generado unas grandes expectativas en el desarrollo de esta molécula^{14,15}.

Con respecto al uso de células madre mesenquimales, recientemente han sido publicados los datos, a 24 semanas, de un ensayo clínico controlado en fase Ib/IIa en pacientes con AR activa refractarios a ≥ 2 biológicos, que fueron sometidos a la administración intravenosa de células madre mesenquimales procedentes de tejido adiposo alogénico expandido¹⁶. Esta aproximación terapéutica, cuyo mecanismo de acción es la inducción de sustancias y células inmunoregulatoras, demostró ser segura y eficaz¹⁶, aunque la duración de la respuesta fue limitada, por lo que su posible llegada a la práctica clínica es incierta.

Por otra parte, dado que el bloqueo de IL-6 ha demostrado un buen control de la enfermedad, tanto a nivel local como sistémico¹⁷, en este momento existen al menos otros 5 productos en la cartera o *pipeline* de varios laboratorios farmacéuticos que actúan a través de este mecanismo de acción, al igual que en su momento ocurrió tras la aparición del primer agente anti-TNF α . De ellos, los dos más destacados son: sarilumab (Regeneron/Sanofi) y sirukumab (Janssen/GlaxoSmithKline), ambos anticuerpos de alta afinidad contra el receptor de IL6 y de administración subcutánea, que están demostrando unos datos de eficacia muy relevantes con un perfil de seguridad semejante a tocilizumab^{9,17,18}. En fases menos avanzadas de desarrollo se encuentran clazakizumab (Alder Biopharmaceuticals) y olokizumab (UCB/R-Pharm), ambos anticuerpos monoclonales humanizados anti-IL6, y ALX 0061 (Abylnx/Abbvie) dirigido también contra el receptor de IL6^{19,20}.

Finalmente, en nuestro país disponemos actualmente de tres biosimilares de infliximab y uno de etanercept, pero en los próximos dos años dispondremos también de biosimilares de adalimumab y rituximab. Ello quiere decir que, en breve, tendremos disponibles al menos 13-14 FAMEb y 2 FAMEsd. Indudablemente, nuestra capacidad para conseguir que más pacientes con AR entren en remisión se incrementará, pero también se hará más compleja la toma de decisiones.

Hasta ahora, la prescripción de FAMEb sigue un esquema que combina la táctica "ensayo y error", con la evaluación de factores propios del paciente, como la preferencia por una determinada vía de administración, frecuencia de uso, apoyo familiar y accesibilidad al hospital, de la comorbilidad asociada, así como de la experiencia previa del médico prescriptor. Sin embargo, la llegada de los biosimilares y el creciente uso de terapias innovadoras han puesto sobre la mesa factores de índole económico que deben tenerse en cuenta si queremos que el sistema sanitario español sea sostenible.

En los próximos años vamos a ver una transformación del esquema de tratamiento de la AR, creando nuevos escenarios y oportunidades. Por una parte, está por ver la actitud que adoptan las empresas farmacéuticas propietarias de fármacos innovadores cuya patente ha vencido. Por otra, los propietarios de nuevos fármacos innovadores aterrizarán en un escenario muy competitivo.

Y, más importante, comienza a introducirse el concepto de "pago por resultados en salud". Por todo ello, creemos que el tratamiento de la AR en los próximos años será un campo de investigación en verdadera ebullición ante la necesidad de: i) biomarcadores de actividad, pronósticos y de respuesta a un tratamiento determinado, que permitan diferenciar grupos de riesgo y fenotipos de pacientes que puedan beneficiarse de una determinada clase de fármacos; ii) nuevos conceptos de respuesta terapéutica que mejoren los existentes en la actualidad, que pueden ser de utilidad en los ensayos clínicos, pero que se revelan difícilmente aplicables en la vida real. El objetivo será optimizar el esfuerzo realizado por los médicos y los costes de la medicación, mejorando la calidad de vida y seguridad de nuestros pacientes.

Financiación

Ninguna

Conflictos de interés

El Dr. Castañeda es IP de un proyecto de investigación del ISCIII y de Pfizer en la actualidad. El Dr. González-Álvarez es IP de varios proyectos de investigación del ISCIII durante el desarrollo de este estudio. Asimismo, el Dr. González-Álvarez ha recibido honorarios de Eli-Lilly, ayudas, becas de investigación y honorarios de UCB, BMS, Pfizer, Roche, Abbvie y MSD, no relacionados con los objetivos de este trabajo. Además, el Dr. González-Álvarez es propietario intelectual de la patente PCT/ES2015/070182.

Referencias

- Carmona L, Cross M, Williams B, Lasserre M, March L. Rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010;24:733-45.
- WHO Global Burden of Disease Report, (table 7, page 32) 2004, http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf (Accessed: Nov. 11, 2014).
- Lajas C, Abasolo L, Bellajdel B, Hernandez-Garcia C, Carmona L, Vargas E, et al. Costs and predictors of costs in rheumatoid arthritis: a prevalence-based study. *Arthritis Rheum*. 2003;49:64-70.
- Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, Kallberg H, Bengtsson C, Grunewald J, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum*. 2006;54:38-46.
- Salgado E, Bes-Rastrollo M, de Irala J, Carmona L, Gomez-Reino JJ. High Sodium Intake Is Associated With Self-Reported Rheumatoid Arthritis: A Cross Sectional and Case Control Analysis Within the SUN Cohort. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e924.
- Feng J, Chen Q, Yu F, Wang Z, Chen S, Jin Z, et al. Body Mass Index and Risk of Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e2859.
- Okada Y, Wu D, Trynka G, Raj T, Terao C, Ikarai K, et al. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature*. 2014;506:376-81.
- McInnes IB, Buckley CD, Isaacs JD. Cytokines in rheumatoid arthritis-shaping the immunological landscape. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12:63-8.
- 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.
- Shahouri SH, Michaud K, Mikuls TR, Caplan L, Shaver TS, Anderson JD, et al. Remission of rheumatoid arthritis in clinical practice: application of the American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism 2011 remission criteria. *Arthritis Rheum*. 2011;63:3204-15.
- Schwartz DM, Bonelli M, Gadina M, O'Shea JJ. Type I/II cytokines, JAKs, and new strategies for treating autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12:25-36.
- Norman P. Selective JAK inhibitors in development for rheumatoid arthritis. *Expert Opin Investig Drugs*. 2014;23:1067-77.
- Chaudhari K, Rizvi S, Syed BA. Rheumatoid arthritis: current and future trends. *Nature Rev*. 2016;15:305-6.
- Burmester GR, Feist E, Sleeman MA, Wang B, White B, Magrini F. Mavrilimumab, a human monoclonal antibody targeting GM-CSF receptor- α , in subjects with rheumatoid arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase I, first-in-human study. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1542-9.
- Takeuchi T, Tanaka Y, Close D, Godwood A, Wu CY, Saurigny D. Efficacy and safety of mavrilimumab in Japanese subjects with rheumatoid arthritis: findings from a Phase IIa study. *Mod Rheumatol*. 2015;25:21-30.

16. Álvaro-Gracia JM, Jover JA, García-Vicuña R, Carreño L, Alonso A, Marsal S, et al. Intravenous administration of expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells in refractory rheumatoid arthritis (Cx611): results of a multicentre, dose escalation, randomised, single-blind, placebo-controlled phase Ib/IIa clinical trial. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:196–202.
17. 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.
18. 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.
19. Weinblatt ME, Mease P, Mysler E, Takeuchi T, Drescher E, Berman A, et al. The efficacy and safety of subcutaneous clazakizumab in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: results from a multinational, phase IIb, randomized, double-blind, placebo/active-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67:2591–600.
20. Maarten Van Roy, Cedric Ververken, Els Beirnaert, Sven Hoefman, Joost Kolkman, Michel Vierboom, et al. The preclinical pharmacology of the high affinity anti-IL-6R Nanobody® ALX-0061 supports its clinical development in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:135.