

Sarilumab

per al tractament de l'artritis reumatoide activa, de moderada a greu, en pacients adults quan la resposta als fàrmacs antireumàtics modificadors de la malaltia (FAMM) inclòs el metotrexat (MTX), ha estat inadequada.

Consell Assessor de la Medicació Hospitalària

Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut

25 de juny del 2018

Àrea del Medicament



CatSalut



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Servei Català
de la Salut

Autoria

Consell Assessor de la Medicació Hospitalària del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut.

En l'elaboració d'aquest informe han participat:

- Membres del Consell assessor de la medicació hospitalària del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Antònia Agustí, Maite Bartolí, Ricard Comet, Lourdes Díez, Roser Francisco, Pau Gálvez, Josep Ramon Germà, Maria Queralt Gorgas, Cristina Ibañez, Carles Llop, M. Antònia Mangues, Victòria Martorell, Josep Maria Miró, Alba Prat, Clara Pérez-Maña, Oti Regull, Josep Maria Ribera, Raimon Sanmartí, Albert Selva, Mercedes Serrano, Francesc Soler, Ferran Torres, Mireia del Toro, Marta Trapero.
- Membres consultors Consell assessor de la medicació hospitalària del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Joan Miquel Nolla.
- Experts clínics externs: Carolina Pérez García (Servei de Reumatologia de l'Hospital del Mar), Andrés Ponce Fernández (Servei de Reumatologia de l'Hospital General de Granollers), Antonio Gómez Centeno (Servei de Reumatologia de l'Hospital Parc Taulí).
- Oficina tècnica externa: Anna Feliu, Carlota Salazar, Laura Villamarín.

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica i pot no coincidir totalment amb els plantejaments fets pels experts que han estat consultats durant el procés d'avaluació.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent: **Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Sarilumab, per al tractament de l'artritis reumatoide activa, de moderada a greu, en pacients adults quan la resposta als fàrmacs antireumàtics modificadors de la malaltia (FAMM) inclòs el metotrexat (MTX), ha estat inadequada. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2018.**



Avís legal

Aquesta obra està subjecta a una llicència Reconeixement- No Comercial- Sense Obres Derivades 4.0 Internacional de Creative Commons. Se'n permet la reproducció, distribució i comunicació pública sempre que se'n citi l'autor i no es faci un ús comercial de l'obra original ni de la generació d'obres derivades. La llicència completa es pot consultar a <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

© 2018, Generalitat de Catalunya

Departament de Salut

Edició 2018: CatSalut – www.gencat.cat/catsalut

Índex

Índex	3
1. Punts clau.....	4
2. Àrea descriptiva del problema de salut.....	5
2.1. Descripció del problema de salut	5
2.2. Tractament de la malaltia.....	5
3. Àrea descriptiva del medicament.....	6
3.1. Mecanisme d'acció	6
3.2. Indicacions i data d'autorització	6
3.3. Posologia i forma d'administració.....	7
3.4. Utilització en poblacions especials	7
3.5. Dades farmacocinètiques.....	7
4. Evidència disponible	8
5. Avaluació de l'eficàcia.....	9
5.1. Assaigs clínics.....	9
5.2. Revisions sistemàtiques i metanàlisis	14
6. Avaluació de la seguretat	15
6.1. Esdeveniments adversos	15
6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions	17
6.3. Pla de gestió de riscos.....	18
7. Validesa interna i aplicabilitat	18
8. Àrea econòmica.....	21
8.1. Cost del tractament / Cost incremental.....	21
8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari.....	21
Annex 1. Avaluació de fonts secundàries	22
Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions.....	22
Informe de posicionament terapèutic	22
Avaluacions per altres organismes	22
Annex 2. Informació sobre els comparadors.....	23
Bibliografia.....	26

1. Punts clau

- L'artritis reumatoide (AR) és una malaltia crònica autoimmunitària greu invalidant que produeix una reducció significativa de la qualitat de vida.
- Sarilumab és un anticòs monoclonal antagonista d'IL-6, que contribueix a reduir la inflamació sistèmica, sinovial i l'erosió òssia en pacients amb AR.
- Sarilumab ha estat aprovat per l'EMA, en combinació amb metotrexat, per al tractament de l'AR moderada a greu en pacients adults amb resposta inadequada o intolerància a un o més FAMM, i en monoteràpia en pacients adults amb resposta inadequada o intolerància a MTX.
- En segona línia de tractament, combinat amb MTX, sarilumab ha demostrat ser eficaç per reduir de forma significativa els signes, símptomes i activitat de l'AR moderada a greu (marcadors de resposta ACR 20/50/70, remissió de la malaltia, erosió articular i qualitat de vida millorats).
- En segona línia de tractament, sarilumab en monoteràpia ha mostrat a l'estudi MONARCH una eficàcia superior a adalimumab (remissió de la malaltia, resposta ACR 20/50/70 i qualitat de vida) amb un perfil de seguretat similar. Els resultats d'eficàcia exploratoris de l'estudi ASCERTAIN respecte a tocilizumab (el seu competidor directe) reflecteixen una eficàcia similar. L'absència de comparacions directes entre sarilumab i altres FAMM biològics i sintètics dirigits no permet posicionar de forma clara pel que fa a aquests.
- Sarilumab presenta un perfil de seguretat similar al d'altres FAMMb (inclòs tocilizumab), sent les infeccions, la neutropènia i les alteracions dels enzims hepàtics i lipídiques els EA més freqüents. La neutropènia no es va relacionar amb un augment del risc d'infeccions, incloent les greus, i no va desembocar en un major nombre de discontinuacions. En la majoria dels casos, es va resoldre amb la modificació del tractament (interrupció o reducció de la dosi de sarilumab).
- L'abordatge terapèutic de l'AR requereix d'un tractament a llarg termini, però la curta durada dels estudis aleatoritzats (52 setmanes màxim) genera incertesa sobre l'eficàcia i seguretat de sarilumab a llarg termini. Tot i que es disposa de dades de seguiment a 2 anys, amb resultats d'eficàcia i seguretat similars als dels estudis aleatoritzats, es considera que són dades limitades per establir l'eficàcia i seguretat a llarg termini. En aquest sentit, està en curs un estudi d'extensió (EXTEND) de 5 anys de durada.
- Les recomanacions de les guies de pràctica clínica més rellevants en el nostre entorn situen els biològics en segona línia i posteriors de tractament de l'AR, en combinació amb MTX preferiblement. La monoteràpia amb sarilumab podria ser una opció vàlida per a aquells pacients que no han tolerat el tractament previ amb MTX.
- Sarilumab s'afegiria a l'arsenal terapèutic de FAMMb disponibles per al tractament de l'AR greu, entre els quals es troba tocilizumab, amb el qual comparteix la diana i un perfil d'eficàcia i seguretat similars. El valor afegit respecte TCZ residiria en una administració quinzenal en lloc de setmanal, una estabilitat més llarga fora de nevera, i la disponibilitat d'una dosi inferior per ajustar el tractament (enlloc d'allargar l'interval d'administració com per TCZ) en pacients que presenten alteració de paràmetres de laboratori durant el tractament (neutropènia, trombocitopènia i elevació de transaminases). Pel que fa a la monoteràpia, sarilumab ha mostrat superioritat enfront adalimumab a l'assaig MONARCH en pacients amb resposta inadequada o intolerància a MTX en termes de control de signes i símptomes associats a l'AR moderada-greu. No obstant això, no hi ha evidència disponible per a l'ús de sarilumab en monoteràpia en pacients amb AR moderada-greu i resposta inadequada o intolerància a FAMMb.

Acord emès per la Comissió Farmacoterapèutica per al SISCAT:

ÚS D'ACORD A CRITERIS CLÍNICS DEFINITS

2. Àrea descriptiva del problema de salut

2.1. Descripció del problema de salut

L'artritis reumatoide (AR) és una malaltia crònica autoimmunitària sistèmica greu d'etiologia desconeguda que afecta principalment a les articulacions sinovials tot i que també pot cursar amb manifestacions sistèmiques¹.

A Espanya s'estima una prevalença del 0,5% [0,3-0,9]², amb una incidència d'AR de 8.3 casos/100.000 habitants³. La prevalença es superior en dones que en homes, amb un pic d'incidència entre els 40-60 anys², tot i que un percentatge important de pacients amb AR es diagnostiquen després dels 60 anys.

L'artritis reumatoide es manifesta típicament com una malaltia poliarticular i d'inici gradual. Es presenta en forma de brotades amb inflamació articular, rigidesa i dolor inicialment en articulacions perifèriques (articulacions de mans i peus) i a mesura que progressa pot afectar també a les articulacions més proximals. En els pacients amb AR no controlada, la inflamació condueix a destrucció articular progressiva i irreversible degut a l'erosió del cartílag i l'ós, produint deformitats articulares. Els pacients amb manifestacions extraarticulares poden presentar anorèxia, nòduls subcutanis, serositis, vasculitis o uveïtis¹.

El diagnòstic de la malaltia és clínic, basat principalment en l'examen físic, la serologia i proves radiològiques. Tot i que en artritis reumatoide evolucionada es poden veure alteracions radiològiques com la presència d'erosions articulares, actualment l'objectiu es fer un diagnòstic precoç. La positivitat del factor reumatoide sèric o la presència d'anticossos anti-peptid citrulinat cíclic poden ajudar a establir aquest diagnòstic. Els criteris de classificació del Col·legi Americà de Reumatologia i la Lliga Europea contra el Reumatisme (ACR/EULAR 2010) permeten definir el nivell de gravetat i el pronòstic de la malaltia⁴.

L'AR és una malaltia amb importants implicacions en la qualitat de vida del pacient, tant per l'afectació articular com per la sistèmica i per les comorbiditats associades, que condueixen a una reducció mitjana de la supervivència en 5 anys⁵ i a una elevada taxa de discapacitat (20-30%)⁶ i incapacitat laboral; i és la causa de fins al 5% de les incapacitats laborals a Espanya⁷. Els pacients que no responen al tractament acaben presentant incapacitat locomotora significant als 10-20 anys des del diagnòstic⁸.

2.2. Tractament de la malaltia

L'artritis reumatoide no disposa actualment de tractament curatiu, per tant el tractament disponible pretén controlar l'activitat inflamatòria, millorar la qualitat de vida i prevenir o reduir el dany articular. L'objectiu del tractament de la malaltia en les fases inicials és aconseguir la remissió o un baix nivell d'activitat clínica (BNAC) de la malaltia, per a prevenir el dany estructural en l'articulació i permetre una activitat funcional dels pacients el més normal possible⁹.

Les guies i consensos nacionals i internacionals^{9,10,11,12,13}, sobre l'abordatge terapèutic de l'AR recomanen instaurar un tractament precoç amb fàrmacs antireumàtics modificadors de la malaltia (FAMM). Els FAMMs es dividien en 3 grans grups: els FAMMs sintètics convencionals (FAMMsc¹), els biològics (FAMMb)² i els sintètics dirigits (FAMMsds)³.

Les recomanacions actualment vigents¹³ aconsellen fer servir FAMMsc, com a tractament d'inici de l'AR, concretament metotrexat (MTX) atès que és el que ha demostrat major eficàcia. No obstant això, aproximadament un 40% dels pacients en tractament amb MTX experimenten esdeveniments adversos¹⁴.

¹ FAMMsc utilitzats en AR: metotrexat (MTX), leflunomida (LFN), sulfasalazina (SFS) i hidroxicloroquina (HCQ)

² FAMMb aprovats en AR: adalimumab (ADA), certolizumab (CER), etanercept (ETN), golimumab (GOL), infliximab (IFX), tocilizumab (TCZ), abatacept (ABA), anakinra (ANA), rituximab (RTX)

³ FAMMsds utilitzats en AR: tofacitinib (TOFA) i baricitinib (BARI).

Aquells pacients amb resposta insuficient a MTX o altres FAMMsc són candidats a rebre FAMMb juntament amb MTX. Malgrat tot, més de la meitat dels pacients no aconsegueixen assolir una baixa activitat de la malaltia^{15,16} ja sigui per efectes adversos, manca de tolerabilitat, ineficàcia primària, o per resistència al tractament farmacològic amb la generació d'anticossos antifàrmac anti-TNF (etanercept, infliximab, adalimumab, certolizumab, golimumab)¹⁷. Les últimes evidències suggereixen que aquests pacients podrien beneficiar-se d'un canvi o addició d'un altre FAMM sistèmic convencional, o d'un altre FAMM biològic (anti-IL-1, IL-6, CD20, o activació de cèl·lules T) o sintètic dirigit (TOFA, BARI), tant en combinació amb un FAMMsc o en monoteràpia¹¹⁻¹³.

A l'[annex 2](#) es poden consultar amb més detall les característiques comparatives dels diferents fàrmacs disponibles en segona línia de tractament de l'AR.

3. Àrea descriptiva del medicament

Taula 1. Característiques del medicament

Sarilumab (Kevzara [®])	
Laboratori	Sanofi-aventis groupe.
Presentacions	Kevzara [®] 150 mg solució injectable en xeringa precarregada Kevzara [®] 150 mg solució injectable en ploma precarregada Kevzara [®] 200 mg solució injectable en xeringa precarregada Kevzara [®] 200 mg solució injectable en ploma precarregada
Excipients de declaració obligatòria	---
Codi ATC	L04AC14
Grup terapèutic	Inmunosupressors, inhibidors d'interleucina
Procediment d'autorització	Centralitzat (EMA)
Data de comercialització/finançament de la indicació	---
Condicions de dispensació	Medicació hospitalària de dispensació ambulatoria

Es recomana consultar la fitxa tècnica (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170623138002/anx_138002_es.pdf) per a obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquest fàrmac.

3.1. Mecanisme d'acció¹⁸

Sarilumab (SAR) és un anticòs monoclonal humà (subtipus IgG1) que s'uneix específicament als receptors IL-6 (IL-6R), tant solubles com units a membrana, i inhibeix la transmissió de senyals intervingudes per IL-6, el que implica a la glicoproteïna 130 transductora de senyals (gp130) i al transductor de senyal i activador de la transcripció 3 (STAT-3). La IL-6 és una citocina pleiotròpica que exerceix un paper important en la inflamació sistèmica, sinovial i erosió de l'os en pacients amb AR. En quedar interrompuda la seva cascada de senyalització, es redueixen els signes i símptomes associats a aquesta patologia.

3.2. Indicacions i data d'autorització

EMA (21/04/2017):

En combinació amb metotrexat (MTX) per al tractament de l'artritis reumatoide (AR) activa de moderada a greu en pacients adults que no han respost adequadament, o que són intolerants a un o més fàrmacs antireumàtics modificadors de la malaltia (FAMMs). Sarilumab es pot administrar en monoteràpia en cas d'intolerància a MTX o quan el tractament amb MTX no és adequat.

FDA (22/05/2017):

Tractament de pacients adults amb AR activa moderada a greu, després d'una resposta inadequada o intolerància a un o més fàrmacs antireumàtics modificadors de la malaltia (FAMMs).

3.3. Posologia i forma d'administració

Dosi recomanada: 200 mg cada dues setmanes per via subcutània.

Reducció de dosi (recomanada en cas d'aparició de neutropènia, trombocitopènia i elevació d'enzims hepàtics):150 mg cada dues setmanes.

Per veure amb més detall les recomanacions sobre la modificació de la dosi i com actuar en cas d'oblit, es recomana consultar la fitxa tècnica.

3.4. Utilització en poblacions especialsTaula 2. Poblacions especials¹⁸

Pacients d'edat avançada	No es requereix un ajust de dosi en pacients majors de 65 anys
Pediatría	No s'ha establert la seguretat i eficàcia en menors de 18 anys per falta de dades.
Insuficiència renal (IR)	IR lleu a moderada: No es requereix ajust de dosi. IR greu: No s'ha estudiat en aquesta població.
Insuficiència hepàtica (IH)	No s'ha estudiat la seguretat i eficàcia (inclosos pacients amb resultats positius en proves serològiques al virus d'hepatitis B o virus hepatitis C)

3.5. Dades farmacocinètiquesTaula 3. Dades farmacocinètiques¹⁸

Absorció	Biodisponibilitat absoluta(post administració SC): 80% (estimació per anàlisi farmacocinètica poblacional). T _{max} mig (post 1 dosi sc):2 a 4 dies. Estat estacionari (després de múltiples dosis de 150 - 200 mg/2setmanes) es va assolir en l'interval de 12 a 16 setmanes.												
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">Sarilumab 150mg/14d</th> <th style="text-align: center;">Sarilumab 200mg/14d</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">AUC (mg/dL) ± DE</td> <td style="text-align: center;">210 ± 115</td> <td style="text-align: center;">396 ± 194</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">C_{min} (mg/dL) ± DE</td> <td style="text-align: center;">6,95 ± 7,60</td> <td style="text-align: center;">16,7 ± 13,5</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">C_{max} (mg/dL) ± DE</td> <td style="text-align: center;">20,4 ± 8,27</td> <td style="text-align: center;">35,4 ± 13,9</td> </tr> </tbody> </table>		Sarilumab 150mg/14d	Sarilumab 200mg/14d	AUC (mg/dL) ± DE	210 ± 115	396 ± 194	C_{min} (mg/dL) ± DE	6,95 ± 7,60	16,7 ± 13,5	C_{max} (mg/dL) ± DE	20,4 ± 8,27	35,4 ± 13,9
		Sarilumab 150mg/14d	Sarilumab 200mg/14d										
	AUC (mg/dL) ± DE	210 ± 115	396 ± 194										
C_{min} (mg/dL) ± DE	6,95 ± 7,60	16,7 ± 13,5											
C_{max} (mg/dL) ± DE	20,4 ± 8,27	35,4 ± 13,9											
En un estudi d'usabilitat, l'exposició a sarilumab 200 mg va ser lleugerament superior després de l'ús de la ploma precarregada comparat amb la xeringa precarregada.													
Distribució	Vd aparent en estat estacionari:8,3 L.												
Metabolisme	No s'ha caracteritzat la via metabòlica. Com anticòs monoclonal, s'espera que sarilumab es degradi en petits pèptids i aminoàcids a través de vies catabòliques de la mateixa manera que la IgG endògena.												
Eliminació	T _{1/2} inicial: 8 a 10 dies T _{1/2} en estat estacionari: 21 dies. Després de l'última dosi en estat estacionari de 150 mg i 200 mg de sarilumab, el temps mitjà fins a la concentració no detectable és de 30 i 49 dies, respectivament. Els anticòssos monoclonals no s'eliminen per via renal ni hepàtica.												

Vd: volum distribució, T_{max}: temps màxima concentració, t_{1/2}: semivida d'eliminació

4. Evidència disponible

L'evidència disponible fins al moment sobre l'eficàcia i la seguretat de sarilumab en el tractament de l'artritis reumatoide de moderada a greu en pacients adults quan la resposta ha estat inadequada o son intolerants als FAMMsc, inclòs el metotrexat (MTX), prové dels següents estudis pivot i estudis de suport/extensió:

Estudis pivot (es mostren ombrejats a la taula):

- **SARIL-RA-MOBILITY/EFC11072** (NCT01061736)¹⁹ i el seu estudi d'extensió²⁰: respecte placebo, 52 setmanes de durada, pacients amb resposta inadequada a MTX (2a línia de tractament).
- **SARIL-RA-TARGET/EFC10832** (NCT01709578)²¹: respecte placebo, 24 setmanes de durada, pacients amb resposta inadequada o intolerància a un o més medicaments anti-TNF (3a línia de tractament o posteriors).
- **SARIL-RA-MONARCH/EFC14092** (NCT02332590)²²: en monoteràpia, respecte adalimumab, 24 setmanes de durada, pacients amb resposta inadequada o intolerància a MTX.

Estudis de suport:

- **SARIL-RA-EXTEND/LTS11210** (NCT01146652): estudi d'extensió que té per objectiu principal avaluar la seguretat a llarg termini.
- **SARIL-RA-ASCERTAIN/SFY13370** (NCT01768572): respecte a tocilizumab, 24 setmanes de durada, pacients amb resposta inadequada o intolerància a un o més medicaments anti-TNF (3a línia de tractament o posteriors). El seu principal objectiu és avaluar la seguretat i tolerabilitat.
- **ONE/EFC13752** (NCT02121210): avalua la immunogenicitat i seguretat de sarilumab en monoteràpia, durant 24 setmanes, en no responedors o intolerants a FAMMs no biològics.

Adicionalment, s'ha identificat 1 estudis que no es te en compte en aquest informe d'avaluació atès que:

- **SARIL-RA-EASY** (NCT02057250)²³: estudi obert, de grups paral·lels per valorar la facilitat d'ús i satisfacció del pacient amb l'ús de la ploma precargada vers la xeringa precarregada. L'estudi no estava dissenyat per demostrar bioequivalència ni diferències d'eficàcia entre els grups.

5. Avaluació de l'eficàcia

5.1. Assaigs clínics

Taula 4: Característiques principals dels assaigs

Estudi	Disseny	Població	Durada	Grup intervenció	Grup control	Variable principal
MOBILITY NCT01061736 Part B: estudi confirmatori després de titulació de dosis (part A).	N=1197 Fase III, multicèntric, aleatoritzat (1:1:1)*, cegament doble, grups paral·lels controlat amb placebo. Estratificació per regió i FAMMb previs.	2ª línia de tractament (RI-MTX) <ul style="list-style-type: none"> • Diagnòstic AR activa segons criteris classificatoris ACR/EULAR2010 durant mínim 3 mesos, en pacients adults (≥18 anys). • AR de moderada a greu (articulacions doloroses ≥8/68 i articulacions inflamades ≥6/66 i PCR o hs-PCR ≥10mg/L) • Resposta inadequada al tractament previ amb MTX durant ≥12S a dosis adequades (15-25mg/setmana). • Evidència de ≥ 1 factor de risc de progressió del dany articular³ 	52 S	Sarilumab 150mg/2S Sarilumab 200mg/2S + MTX	Placebo + MTX	Covariables primàries: ACR20 S24 HAQ-DI S16 mTSS S52
TARGET NCT01709578	N= 546 Fase III, aleatoritzat (1:1:1), cegament doble, paral·lel, controlat amb placebo. Estratificació per regió i número d'anti-TNFs previs.	3ª línia de tractament (RI-antiTNF) <ul style="list-style-type: none"> • Diagnòstic segons criteris classificatoris ACR/EULAR2010 en pacients adults (≥18 anys) ≥ 6 meses. • AR de moderada a greu (articulacions doloroses ≥8/68 i articulacions inflamades ≥6/66 i PCR o hs-PCR ≥8mg/L) • Resposta inadequada o intolerància al tractament previ amb ≥1 anti-TNF durant ≥12S. • Resposta inadequada o intolerància al tractament previ amb ≥1 FAMMsc durant ≥12S a dosis adequades. 	24 S	Sarilumab 150mg/2S Sarilumab 200mg/2S + FAMMsc	Placebo + FAMMsc	Covariables primàries: ACR20 S24 HAQ-DI S12
MONARCH NCT02332590	N=369 Fase III, aleatoritzat (1:1), cegament doble, grups paral·lels amb control actiu (vs adalimumab)	2ª línia de tractament monoteràpia (RI- MTX) <ul style="list-style-type: none"> • Diagnòstic AR segons criteris classificatoris ACR/EULAR2010 en pacients adults (≥18 anys) ≥ 3 meses • AR activa de moderada a greu (articulacions doloroses ≥8/68 i articulacions inflamades ≥6/66 i VSG >28 mm/h o PCR of >8 mg/L) • Resposta inadequada o intolerància al tractament previ amb MTX. • DAS28-VSG basal > 5,1 	24 S	Sarilumab 200mg/2S	ADA 40mg/2S	DAS28VSG S24
EXTEND NCT01146652 En curs (tancament 2020)	N=203 EC fase III, multicèntric, obert, no controlat .	2ª línia de tractament (RI- MTX/antiTNF) Criteris d'inclusió propis dels pacients aleatoritzats als assaigs MOBILITY, TARGET, ASCERTAIN i ONE.	5 anys	Sarilumab* + FAMMsc N=1912 (MOBILITY, TARGET, ASCERTAIN)	Sarilumab* monoteràpia a N = 111 (ONE)	Estudi de seguretat a llarg termini
ASCERTAIN NCT01768572	N=202 Fase III, aleatoritzat (1:1:2), cegament doble, doble simulació.	3ª línia de tractament (RI-antiTNF) <ul style="list-style-type: none"> • Diagnòstic AR activa de moderada a greu(criteris classificatoris actualitzats ACR/EULAR 2010) en pacients adults (≥18 anys) • AR activa de moderada a greu (articulacions doloroses ≥4/68 i articulacions inflamades ≥4/66 i PCR of ≥4 mg/L) • Resposta inadequada al tractament previ ≥1 anti-TNF i actualment en tractament amb FAMMsc 	24 S	Sarilumab 200mg Sarilumab 150mg c/2S +FAMMsc	Tocilizumab 4-8 mg/Kg/4 S +FAMMsc	Estudi de seguretat: descripció EA (Exploratòries: ACR20/50/70, DAS28<2,6 S24)
ONE NCT02121210	N=132 Aleatoritzat (1:1), obert, grups paral·lels.	2ª línia de tractament monoteràpia (RI-FAMMsc) <ul style="list-style-type: none"> • Diagnòstic AR activa de moderada a greu en pacients adults (≥18 anys) • Resposta inadequada o intolerància al tractament previ amb FAMMsc 	24 S	Sarilumab 200mg/2S	Sarilumab 150mg/2S	Inmunogenicitat i seguretat.

ACR: American College of Rheumatology; ADA: adalimumab; EULAR: European League Against Rheumatism, hs-PCR: proteïna C reactiva d'alta sensibilitat; RI-MTX: resposta inadequada o intolerants a metotrexat, RI- FAMMsc: resposta inadequada a fàrmacs modificadors de la malaltia sintètics convencionals, S: setmanes

* Pauta segons el protocol inicial.

³ Evidència de ≥ 1 factor de risc de progressió del dany articular: ≥1 erosió articular confirmada per RX, factor reumatoide o anticossos anti pèptid cíclic citrulinat [anti-CCP] positius.

Per a l'avaluació de l'eficàcia de sarilumab ens centrarem en els tres primers EC fase III (MOBILITY, TARGET, MONARCH), en el fet que els altres reflectits a la taula estan més orientats a la descripció del perfil de seguretat del fàrmac.

Variables utilitzades als assaigs

Els índex de valoració clínica més utilitzats per determinar el grau d'activitat de l'AR, tant en el desenvolupament dels assaigs clínics dels nous fàrmacs com en la pràctica clínica, són:

- *Arthritis Response Criteria* (ACR), desenvolupat per l'*American College of Rheumatology*,
- *Disease Activity Score* (DAS); desenvolupat per l'*European League Against Rheumatism*.

L'ACR20 és la variable principal utilitzada majoritàriament als estudis pivot dels FAMMb. No obstant això, actualment es considera un objectiu pobre i poc sensible a l'efecte del tractament. L'última actualització de la "Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of rheumatoid arthritis" de l'EMA de 2017²⁴ recomana fer servir com a variable principal la taxa de remissió i de baix nivell d'activitat clínica de la malaltia (BNAC), atès que la rellevància clínica d'aquests resultats és més clara que els canvis relatius respecte l'activitat basal. En els pacients amb malaltia més avançada que fracassen al tractament estàndard amb múltiples FAMMs, aconseguir un BNAC és l'objectiu més realista i important.

Les taxes de remissió i BNAC de la malaltia es poden mesurar fent servir diferents paràmetres. El DAS28 (DAS-VSG i DAS28-PCR) és el recomanat per la guia de l'EMA però també es poden fer servir altres com SDAI, CDAI, i la puntuació ACR-EULAR booleana. Cal remarcar que el DAS28-PCR i DAS28-VSG poden sobreestimar la resposta clínica, i pot no detectar inflamació residual a les articulacions en aquells fàrmacs que pel seu mecanisme d'acció redueixen els reactants de fase aguda. Les puntuacions del CDAI i SDAI estan menys influenciades, essent l'índex CDAI l'únic independent del valor dels reactants de fase aguda PCR i VSG.

Taula 5. Variables utilitzades en el assaig clínic

Variables dels assaigs		
Variables		Comentaris
Activitat de la malaltia ¹⁴ DAS28 ⁴ SDAI ⁵ CDAI ⁶	Remissió	DAS28-PCR ≤2.6 SDAI ≤3.3. CDAI ≤2.8. ACR-EULAR booleana 4 ≤1 en els 4 criteris ⁷
	Baix nivell d'activitat clínica de la malaltia (BNAC)	DAS28-VSG≤3.2 (DAS28-hsPCR: valors lliandars similars) SDAI ≤11.0 CDAI ≤10.0
	Canvis en l'activitat basal	ACR 20, ACR 50, ACR70 Taxa de pacients que assoleixen una resposta del 20, 50 i 70% segons els criteris de l'American College of Rheumatology ⁸ DAS28-VSG≥1.2 (DAS28-hsPCR: valors lliandars similars)
Preservació estructural de l'articulació	mTSS	Canvi respecte al basal en el modified Total Sharp Score (mTSS) ⁹ Rang: 0-448. Puntuacions més altes indiquen major dany articular estructural. Taxa de no progressió i no erosió en mTSS: pacients amb un canvi ≤0unitats

⁴ **Disease Activity Score based on a 28-Joint Count (DAS-28)**: mesura de l'activitat de la malaltia en 28 articulacions que consisteix en una puntuació numèrica composta de les següents variables: recompte articulacions doloroses, recompte d'articulacions inflamades, valoració global del pacient de la malaltia, l'hs-PCR (DAS28-PCR) o VSG (DAS28-VSG). Rang DAS28-VSG: 0-9.4.

⁵ **Simplified Disease Activity Index (SDAI)**: integra mesures de examen físic, resposta fase aguda, valoració pel propi pacient i pel metge. Rang: 0.1-86.0

⁶ **Clinical Disease Activity Index (CDAI)**: mesura similar al SDAI, però no té en compte paràmetres de laboratori.

⁷ 4 criteris: articulacions doloroses ≤1/28; articulacions inflamades ≤1/28;PCRhs ≤1 mg/dl (10mg/L) i valoració global de l'activitat de la malaltia per part del pacient (rang EVA 0-10) ≤1

⁸ **ACR 20, 50 i 70** es defineix com una millora ≥20, 50 i 70% respectivament, en els següents paràmetres: número articulacions doloroses (68 articulacions totals), número articulacions inflamades (66 articulacions totals) i en≥3 de les següents 5 valoracions: valoració del dolor pel pacient (EVA), valoració de l'activitat de la malaltia pel pacient (EVA), valoració de l'activitat de la malaltia pel metge (EVA), valoració de funció física pel pacient (HAQ-DI), reactants de fase aguda (hs-PCR).

⁹ **Modified Total Sharp Score (mTSS)**: puntuació que suma l'extensió de les erosions òssies i l'estretament de l'espai articular per 44 i 42 articulacions, de les mans, canells i peus per raigsX. Els valors superiors representen major dany.

Percepció del pacient i qualitat de vida	HAQ-DI	Canvi respecte al basal en el Health Assessment Questionnaire Disability Index Score Rang: 0-3. Puntuacions més altes indiquen major discapacitat. Diferència mínima clínicament rellevant: -0.22
	SF-36	Valoració del resum del component físic i mental de l'enquesta de salut "Short Form Health Survey"
	FACIT-F	Avaluació funcional de la <i>Terapia de Enfermedades Crónicas-Fatiga</i>

Característiques dels pacients inclosos

Les característiques basals entre els grups d'intervenció i els grups control en general estaven ben balancejades. Com s'observa a la taula 3, la mitja d'edat se situa entre 50,8-52,9 anys i les dones representen més del 80% de la totalitat de la mostra (n=2112 pacients).

La mitjana de temps fins al diagnòstic d'AR era entre 4,6 i els 9,9 anys, amb una durada mitja de la malaltia de entre 7,3 i 12,1 anys. A la inclusió, els pacients presentaven una mitja de 26,85-28,9 articulacions doloroses i 16,82-19,93 articulacions inflamades, alta activitat de l'AR (DAS28-PCR 6-6,3), i un índex HAQ-DI de 1,6-1,8.

Taula 6: Característiques basals dels pacients del grup intervenció inclosos en els assaigs pivot

Assaig	MOBILITY	TARGET	MONARCH
	RI-MTX	RI-antiTNF	RI-MTX
Nombre de pacients totals	n=1285	n=546	n=369
Edat, mitja (SD)	50,8 (11,7)	52,9 (12,4)	52,2(12,3)
Dones (%)	81,7%	81,9%	83,2%
Durada de l'AR en anys (mitja±SD)	9,03 (7,85)	12,09 (9,40)	7,33 (7,99)
Nombre d'articulacions doloroses (0-68 articulacions, mitja (SD))	26,85 (14,07)	28,88 (15,22)	27,32 (13,41)
Nombre d'articulacions inflamades (0-66 articulacions, mitja (SD))	16,82 (9,49)	19,93 (11,49)	18,04 (10,50)
HAQ disability index, (0-3)	1,64 (0,64)	1,78 (0,63)	1,64 (0,60)
DAS28-PCR (mitja±SD)	5,96 (0,9)	6,20 (0,91)	6,01 (0,89)
DAS28-VSG (mitja±SD)	ND	ND	6,80 (0,80)
PCR (mg/L) (mitja ±SD))	22,23 (23,69)	26,82 (25,89)	20,71 (26,78)
CDAI	ND	ND	43,01 (12,03)
Anticossos anti-CCP positiu (%)	86,9%	78,1%	76 %
Factor reumatoide positiu (%)	84,9%	75,5%	65,8%
Nombre de FAMMsc previs	ND	---	---
1	ND	53,5%	46,3%
2	ND	27,5%	31,2%
≥3	ND	19%	22,5%
Us previ MTX	100%	ND	100%
Us previ biològics (%)	27,9%	100%	ND
Us previ anti-TNF	ND	100% (23,2% ≥1)	ND
Us previ biològics no anti-TNF	ND	ND	ND

RI-MTX: resposta inadequada o intolerants a metotrexat; RI-FAMMsc: resposta inadequada a fàrmacs modificadors de la malaltia sintètics convencionals, ND: no disponible; SD: desviació estàndard.

Els estudis van excloure els pacients amb alteracions hematològiques, renals i hepàtiques, lipídiques greus, així com pacients tractats amb FAMM / agents immunosupressors diferents de metotrexat els 3 mesos previs. L'estudi MONARCH controlat activament amb adalimumab també va excloure pacients prèviament tractats amb agents biològics i inhibidors de la JAK.

Taula 7. Resultats dels assaigs clínics: sarilumab vers placebo (en combinació amb MTX)

Fàrmac	Sarilumab 150 mg			Sarilumab 200 mg		
Assaig	MOBILITY RI-MTX	TARGET RI-TNF		MOBILITY RI-MTX	TARGET RI-TNF	
N (placebo/intervenció)	n=398/400		n=181/181	n=398/399		n=181/184
Temps valoració	S24/S52		S24	S24/S52		S24
ACR20 (%)	S24	S52	S24	S24	S52	S24
Placebo	33,4	31,7	33,7	33,4	31,7	33,7
Fàrmac actiu	58	53,5	55,8	66,4	58,6	60,9
RAR	24,6 (18-31,3)	21,9 (15,2-28,5)	22,1 (12,6-31,6)	33 (26,5-39,5)	27,0 (20,5-33,6)	27,4 (17,7-37,0)
p	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
ACR50 (%)	S24	S52	S24	S24	S52	S24
Placebo	16,6	18,1	18,2	16,6	18,1	18,2
Fàrmac actiu	37	40,0	37	45,6	42,9	40,8
RAR	20,4 (14,5-26,3)	21,9 (15,8-28,0)	18,8 (10,2-27,4)	29,1 (23,0-35,1)	24,8 (18,7-30,9)	22,8 (14,0-31,6)
p	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
ACR70 (%)	S24	S52	S24	S24	S52	S24
Placebo	7,3	9,0	7,2	7,3	9,0	7,2
Fàrmac actiu	19,8	24,8	19,9	24,8	26,8	16,3
OR	3,17 (2,0-5,0)	3,3 (2,2-5,0)	3,6 (1,8-7,3)	4,3 (2,7-6,7)	3,7 (2,45-5,55)	2,7 (1,3-5,4)
p	<0.0001	<0.0001	0,0002	<0.0001	<0.0001	0,0056
Taxa de remissió						
CDAI ≤2,8 (%)	S24	S52	S24	S24	S52	S24
Placebo	5	4,8		5	4,8	
Fàrmac actiu	10,3	14,8		13,8	18	
p	<0.001	<0.001	NS	<0.001	<0.001	NS
SDAI ≤3,3 (%)	S24	S52	S24	S24	S52	S24
Placebo	4,8	4	2,8	4,8	4	2,8
Fàrmac actiu	10,3	15	9,9	13	18,5	8,7
p	0,004	<0.0001	0,0044	<0.0001	<0.0001	0,0146
ACR-EULAR booleana 4 ≤1 (%)	S24	S52	S24	S24	S52	S24
Placebo	3,8	3	2,8	3,8	3	2,8
Fàrmac actiu	6,5	10,5	5,5	10,5	14	6
p	0,09	<0.0001	>0,025	0,0002	<0.0001	>0,025
DAS28-PCR≤2.6(%)	S24	S52	S24	S24	S52	S24
Placebo	10,1	8,5	7,2	10,1	8,5	7,2
Fàrmac actiu	27,8	31	24,9	34,1	34,1	28,8
RAR	17,7 (12,5-23,0)	ND	17,7 (10,5-24,9)	24 (18,5-29,5)	ND	21,7 (14,3-29,1)
p	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Canvi mTSS¹⁰	S52			S52		
Placebo	2,78		ND	2,78		ND
Fàrmac actiu	0,9			0,25		
p	<0.0001			<0.0001		
Progressió radiològica	S52			S52		
Placebo	38.7		ND	38.7		ND
Fàrmac actiu	47.8			55.6		
p	<0.01			<0.01		
Millora HAQ-DI	S16	S12		S16	S12	
Placebo	-0,30	-0,29		-0,30	-0,29	
Fàrmac actiu	-0,54	-0,50		-0,58	-0,49	
RAR	-0,24	-0,21		-0,28	-0,20	
p	<0.0001	0,0007		<0.0001	0,0004	

ND: informació no disponible; NS: diferències estadísticament no significatives; RAR: reducció absoluta del risc

¹⁰ Canvi mínim clínicament significatiu mTSS≥0.5.

* Tots els resultats referits als canvis radiològics de l'estudi MOBILITY són estadísticament significatius (p<0,0001).

Taula 8. Resultats del assaig clínic: sarilumab vers adalimumab (en monoteràpia)

Fàrmac	Sarilumab 200 mg
Assaig	MONARCH RI-MTX
N (ADA 40mg/SAR 200mg)	n=185/184
Temps valoració	S24
Activitat de la malaltia	
DAS28-VSG	
Adalimumab	-2,2
Fàrmac actiu	-3,28
p	<0,0001
ACR20 (%)	
Adalimumab	58,4
Fàrmac actiu	71,7
OR	1,800 (1,168-2,773)
p	0,0074
ACR50 (%)	
Adalimumab	29,7
Fàrmac actiu	45,7
OR	1,976 (1,289-3,028)
p	0,0017
ACR70 (%)	
Adalimumab	11,9
Fàrmac actiu	23,4
OR	2,286 (1,300-4,020)
p	0,0036
Taxa de remissió	
DAS28-VSG ≤2.6 (%)	
Adalimumab	7
Fàrmac actiu	26,6
p	<0,0001
Qualitat de vida	
Millora HAQ-DI	
Adalimumab	-0,43
Fàrmac actiu	-0,61
p	<0,0037
SF-36	
Adalimumab	6,09
Fàrmac actiu	8,74
p	0,0006

En els 2 estudis controlats amb placebo, el tractament amb sarilumab 150 mg i 200 mg en combinació amb metotrexat va produir **millores estadísticament significatives** en els **signes i símptomes de la malaltia**, tal i com mostren els resultats obtinguts amb els criteris de resposta ACR20, ACR50 i ACR70, i la taxa de remissió (mesurada amb l'SDAI, CDAI, DAS28-PCR, ACR-EULAR booleana) des de la setmana 12.

Els resultats d'eficàcia dels estudis es van confirmar amb **millores** en la **qualitat de vida** estadísticament i clínicament significatives.

Eficàcia comparada vers tractament amb altres FAMMb

L'estudi MONARCH va incloure un braç comparador actiu amb adalimumab en pacients RI-MTX en segona línia de tractament. Es va confirmar la superioritat estadística de sarilumab 200 mg en monoteràpia vers adalimumab en la variable de canvi del DAS28-VSG respecte el basal (-3,28 per sarilumab vers -2,2 per adalimumab) a la setmana 24 de tractament. Sarilumab 200 mg en monoteràpia

també va produir **millores estadísticament significatives** en els **signes i símptomes de la malaltia** (ACR20, ACR50 i ACR70) i en la **qualitat de vida**.

L'estudi ASCERTAIN, que avalua la seguretat i tolerabilitat de sarilumab i tocilizumab en pacients amb resposta inadequada a anti-TNF, analitza de forma exploratòria ACR 20/50/70 i la taxa de remissió (DAS28 <2,6). Els resultats de l'estudi reflecteixen una eficàcia similar en ambdós grups en pacients prèviament tractats amb anti-TNF, com es mostra a la següent taula. No obstant, cal remarcar que l'estudi no estava dissenyat per avaluar l'eficàcia i que no tenia potència suficient per detectar diferències entre els grups.

Resultats d'eficàcia a la S24 de l'estudi ASCERTAIN (RI-antiTNF)			
Variables exploratòries	TCZ + FAMMsc N=102 %	Sarilumab 150mg + FAMMsc N=49 %	Sarilumab 200mg + FAMMsc N=51 %
ACR 20	75,5	63,3	68,6
ACR 50	41,2	36,7	41,2
ACR 70	22,5	18,4	13,7
Remissió (DAS28-PCR<2,6)	29,4	28,6	31,4

Tractament en monoteràpia:

La informació de sarilumab en monoteràpia prové de l'estudi MONARCH realitzat en pacients amb resposta inadequada o intolerants a MTX.

Els resultats d'eficàcia observats de sarilumab en monoteràpia són similars als resultats dels altres d'estudis de sarilumab+ MTX/FAMMsc (estudi MOBILITY), pel que fa a les taxes de resposta ACR 20, 50 i 70.

El tractament de sarilumab en monoteràpia va aconseguir millores estadísticament significatives respecte adalimumab en monoteràpia en la variable remissió (avaluada per DAS28-VSG),. La qualitat de vida, mesurada pel qüestionari SF-36, també mostra un resultat clínicament rellevant, igual que la funció física mesurada pel qüestionari HAQ-DI.

Eficàcia a llarg termini

De moment, les dades d'eficàcia a més llarg termini provenen de l'estudi MOBILITY, que aporta resultats a les 52 setmanes de tractament. És l'únic estudi que demostra una menor progressió del dany estructural amb les dues dosis de sarilumab utilitzades a l'estudi.

Es troba en marxa un assaig clínic fase III, EXTEND, amb un total de 2023 pacients i una durada mínima del tractament amb sarilumab 200 mg (ajust de dosi a 150 mg en cas necessari) de 264 setmanes (5 anys) que inclou als pacients aleatoritzats als assajos MOBILITY, TARGET, ASCERTAIN i ONE . S'han publicat les dades d'eficàcia i seguretat provinents d'un estudi d'extensió obert dels pacients provinents de l'estudi MOBILITY amb un seguiment de 2 anys. La resposta clínica als 2 anys va ser similar independentment del tractament rebut durant la fase aleatoritzada, i la progressió radiològica es va mantenir estable. La seguretat durant els 2 anys de seguiment va ser consistent amb l'esperada pels fàrmacs anti-IL6. En un 14.4% dels pacients va ser necessari reduir la dosi de sarilumab, principalment per aparició de neutropènia i elevació de transaminases.

5.2. Revisions sistemàtiques i metanàlisis

A data 23 d'abril de 2018 es realitza una cerca sistemàtica a PubMed, The Cochrane Library i Episteminokos amb les paraules clau: sarilumab, rheumatoid arthritis. S'ha limitat la cerca als articles publicats en anglès i espanyol.

Les revisions sistemàtiques publicades que inclouen el fàrmac avaluat no aporten noves dades d'eficàcia.

6. Avaluació de la seguretat

6.1. Esdeveniments adversos

La seguretat de sarilumab ha estat avaluada en 3354 pacients en 9 estudis de fase 2 i 3. D'aquests, 2887 pacients havien estat prèviament exposats a FAMM, i 467 pacients van rebre sarilumab en monoteràpia.

Taula 9: Esdeveniments adversos (EA) descrits a fitxa tècnica molt freqüents i freqüents del fàrmac avaluat.

EA molt freqüents ($\geq 1/10$)	Neutropènia
EA freqüents ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Infecció del tracte respiratori superior, del tracte urinari, nasofaringitis, herpes oral
	Trombocitopènia
	Hipercolesterolèmia, hipertrigliceridèmia
	Transaminases elevades
	Eritema, prurit al de la injecció

Esdeveniments adversos més freqüents

Als estudis, la proporció de pacients que va experimentar algun esdeveniment advers (EA) en l'estudi **MOBILITY** va ser de 73,8% al grup de sarilumab 200 mg i 70,5% al grup de sarilumab 150 mg comparat amb 57,2% al grup placebo als 3 mesos de seguiment. A l'estudi **MONARCH** la taxa de pacients amb esdeveniments adversos relacionats amb el tractament va ser similar en els pacients tractats amb sarilumab i adalimumab (64,1% i 63,6% respectivament). A l'estudi **ASCERTAIN** els pacients tractats amb sarilumab més FAMMsc i tocilizumab més FAMMsc també tenen una taxa de EA similar (70,6% i 66,7% respectivament).

Tabla 10. Resum dels esdeveniments adversos de freqüència superior o igual al 2%.

Esdeveniment advers (EA)	Placebo + FAMM (N=661)	Sarilumab 150mg + FAMM (N=660)	Sarilumab 200mg + FAMM (N=661)
	N(%)	N(%)	N(%)
Pacients amb qualsevol EA	378 (57,2)	465 (70,5)	488 (73,8)
Infeccions	191 (28,9)	226 (34,2)	233 (35,2)
Infecció del tracte respiratori superior	32 (4,8)	42 (6,4)	47 (7,1)
Infecció del tracte urinari	28 (4,2)	29 (4,4)	38 (5,7)
Nasofaringitis	31 (4,7)	36 (5,5)	28 (4,2)
Bronquitis	19 (2,9)	17 (2,6)	25 (3,8)
Infuenza	19 (2,9)	17 (2,6)	16 (2,4)
Faringitis	14 (2,1)	15 (2,3)	16 (2,4)
Sinusitis	11 (1,7)	14 (2,1)	16 (2,4)
Alteracions hematològiques	20 (3,0)	77 (11,7)	122 (18,5)
Neutropènia	3 (0,5)	65 (9,8)	94 (14,2)
Leucopènia	0	11 (1,7)	22 (3,3)
Alteracions metabòliques/nutricionals	29 (4,4)	43 (6,5)	38 (5,7)
Hipertrigliceridèmia	5 (0,8)	19 (2,9)	12 (1,8)
Alteracions del SN	40 (6,1)	42 (6,4)	46 (7,0)
Cefalea	24 (3,6)	22 (3,3)	22 (3,3)

Alteracions vasculars	30 (4,5)	29 (4,4)	32 (4,8)
Hipertensió	20 (3,0)	19 (2,9)	21 (3,2)
Alteracions GI	64 (9,7)	62 (9,4)	94 (14,2)
Diarrea	16 (2,4)	15 (2,3)	25 (3,8)
Nàusees	12 (1,8)	10 (1,5)	15 (2,3)
Alteracions del teixit connectiu i musclesquelètic	85 (12,9)	47 (7,1)	68 (10,3)
Artritis reumatoide	27 (4,1)	7 (1,1)	18 (2,7)
Lumbàlgia	9 (1,4)	10 (1,5)	15 (2,3)
Alteracions generals/lloc d'injecció	33 (5,0)	74 (11,2)	88 (13,3)
Eritema	6 (0,9)	35 (5,3)	35 (5,3)
Pruïja	1 (0,2)	17 (2,6)	16 (2,4)
Proves analítiques	47 (7,1)	86 (13,0)	104 (15,7)
Increment ALA	17 (2,6)	44 (6,7)	45 (6,8)
Increment transaminases	3 (0,5)	12 (1,8)	18 (2,7)
Complicacions	77 (11,6)	72 (10,9)	82 (12,4)
Sobredosi	34 (5,1)	36 (5,5)	40 (6,1)

Si bé les infeccions constitueixen l'EA més freqüent de la combinació de sarilumab i FAMMsc, i encara que són lleugerament superiors en aquest grup respecte a placebo, la diferència més gran en EA entre el grup experimental enfront placebo la trobem en les alteracions de tipus hematològic. El 14,2% i 9,8% dels pacients tractats amb sarilumab 200mg i 150mg, respectivament, presenten neutropènia enfront d'un 0,5% en el grup placebo. La neutropènia no es va relacionar amb un augment del risc d'infeccions, incloent les greus, i en la majoria dels casos es va resoldre amb la modificació del tractament (interrupció o reducció de la dosi de sarilumab).

Entre el 5-7% dels pacients van presentar infeccions del tracte respiratori superior, urinari i / o faringitis. La taxa d'infecció pel braç experimental (sarilumab 200 i 150 mg) va ser de 84,5 i 81 esdeveniments / 100 pacients-any enfront de 75,1 esdeveniments / 100 pacients-any en el braç control (placebo). Les taxes d'infecció de qualsevol tipus i de discontinuació per infecció van ser similars en ambdós grups.

Es va observar un augment en els paràmetres lipídics durant els 4 primers mesos, després dels quals es produïa l'estabilització dels nivells. Aquest EA no va desembocar en pancreatitis secundària a hipertrigliceridèmia ni en una major taxa d'esdeveniments cardiovasculars (CV).

La incidència de reaccions en el lloc de la injecció va ser més gran en el grup experimental que en el de placebo, si bé van ser lleus en el 96% dels casos i cap de caràcter anafilàctic.

El desenvolupament de sarilumab va incloure dos estudis amb tocilizumab com a comparador. El primer (NCT02097524) estudiava la farmacodinàmia i seguretat de sarilumab i tocilizumab en AR i el segon (ASCERTAIN), la seguretat de tots dos afegits a altres fàrmacs per al tractament de l'AR en no responedors o intolerants a anti-TNF. Aquests estudis **no** van mostrar diferències **clínicament rellevants** entre el **perfil de seguretat de sarilumab i tocilizumab**.

L'estudi MONARCH, que va comparar sarilumab 200mg amb ADA 40 mg, va mostrar una incidència similar d'infeccions (27,7% en el grup ADA i 28,8% en el de SAR). El braç de sarilumab presentava més eritema en el lloc d'injecció (7,6% vs 3,3%) i neutropènia (13,6% vs 0,5%) que adalimumab, però no va derivar en un increment en la incidència global d'infeccions, incloent les greus i oportunistes. El grup d'ADA va mostrar més EA de tipus AR i cefalea que SAR (6,5% i 3,8% vs 3,9% i 0,5%).

Esdeveniments adversos greus (EAG)

Els EAG més freqüents van ser els associats al bloqueig de la IL-6, com les infeccions, seguides de la neutropènia i les alteracions dels enzims hepàtics. Les infeccions greus més freqüents van ser la pneumònia i la cel·lulitis; també es van notificar casos de reactivació d'infeccions latents (herpes zòster, tuberculosi) i d'infeccions oportunistes (candida, Pneumocystis). La taxa d'infeccions greus en els AC controlats amb placebo va ser lleugerament més gran en els pacients tractats amb sarilumab 200mg + FAMM (4,3 esdeveniments / 100 pacients-any) que en els tractats amb sarilumab 150 mg + FAMMsc (3

esdeveniments / 100 pacients -any) o placebo + FAMMsc (3,1 esdeveniments / 100 pacients-any). No obstant, no van derivar en un major nombre de discontinuacions.

Es van registrar 8 casos de diverticulitis o perforació GI al braç experimental, en tractament concomitant amb AINEs o corticosteroides en 7 d'ells.

Morts

Un total de 27 pacients exposats a sarilumab van morir durant els assajos fase 2/3, 3 d'elles van ser de pacients en tractament amb sarilumab en monoteràpia. Les principals causes de mort van ser de tipus CV, infeccions i tumoral. La taxa de mortalitat ajustada a l'exposició no es veu afectada per la durada del tractament a llarg termini.

Discontinuacions per esdeveniments adversos

L'EPAR classifica la població de seguretat en 3 grups segons siguin pacients controlats amb placebo (grup 1), tractats amb sarilumab + FAMM (grup 2) i sarilumab en monoteràpia (grup 3). La incidència de discontinuacions permanents per EA va ser superior en els braços experimentals, independentment de la dosi, en comparació de placebo (12,6% en el grup de sarilumab 200 mg + FAMM vs 10,9% sarilumab 150 mg + FAMM vs 4, 7% en el grup placebo + FAMM). El percentatge de pacients que van abandonar el tractament en els grups 2 i 3 va ser de 18,6% i 5,6%, respectivament. Les causes més freqüents de discontinuació van ser la neutropènia, hipertransaminèmia (menys comú en grup 3) i virus herpes zòster.

Altres esdeveniments adversos d'interès

Relacionats amb el bloqueig d'IL-6: infeccions (greus i oportunistes), neutropènia amb o sense infecció, trombocitopènia amb o sense sagnat, elevació dels enzims hepàtics, amb o sense fallada hepàtica, alteracions lipídiques, esdeveniment cardiovascular, pancreatitis.

També observats en d'altres teràpies biològiques per l'AR: perforació GI (observada amb tocilizumab, com a complicació de diverticulitis), neoplàsia, autoimmunitat, síndrome *lupus-like* (observat en anti-TNF), desordres desmielinitzants (observats amb fàrmacs anti-TNF).

Basats en el perfil de seguretat de proteïnes administrades de forma subcutània: reaccions en el lloc de la injecció, hipersensibilitat (anafilàxia) i immunogenicitat.

6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions

Es recomana consultar les fitxes tècniques per a obtenir informació detallada i actualitzada de les contraindicacions, precaucions i interaccions dels fàrmacs avaluats.

Contraindicacions:

- Hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients.
- Infeccions actives greus.

Precaucions:

- No s'ha d'administrar sarilumab a pacients amb una infecció activa, incloses infeccions localitzades.
- Neutropènia: no es recomana iniciar el tractament en pacients amb recompte absolut de neutròfils (RAN) per sota de 2×10^9 / L i s'ha d'interrompre el tractament si disminueix per sota de $0,5 \times 10^9$ / L. Atès que el tractament amb sarilumab s'associa a una major incidència de

disminució del RAN, s'ha de controlar estretament de les 4 a les primeres 8 setmanes de l'inici del tractament.

- Plaquetopènia: no es recomana iniciar el tractament en pacients amb un recompte plaquetari per sota de $150 \times 10^3 / L$ i s'ha d'interrompre el tractament si disminueix per sota de $50 \times 10^3 / L$. Atès que el tractament amb sarilumab s'associa a una major incidència de disminució del recompte plaquetari, s'ha de monitoritzar les primeres 4-8 setmanes.
- Enzims hepàtics: no es recomana iniciar sarilumab en pacients que presenten hipertransaminèmia (ALT o AST > 1,5 vegades el límit superior normal); en cas de valors 5 vegades superiors al LSN s'ha d'interrompre el tractament.
- Anomalies lipídiques: convé avaluar els paràmetres lipídics entre 4 i 8 setmanes després de l'inici de sarilumab i, Posteriorment, cada 6 mesos, a causa del major risc de hiperlipidèmia.
- Antecedents d'úlceres intestinal o diverticulitis: s'han notificat casos de perforació intestinal; la diverticulitis o l'ús concomitant d'AINEs i / o corticoesteroides l'afavoririen.
- Reaccions d'hipersensibilitat: l'erupció en el lloc d'injecció i la urticària són les més freqüents.
- Insuficiència hepàtica: no es recomana tractar amb sarilumab a pacients amb malaltia hepàtica activa o IH.
- Vacunació: s'ha d'evitar l'ús simultani de vacunes vives i vacunes vives atenuades degut al major risc d'infecció.
- Risc cardiovascular incrementat en pacients amb AR.

Interaccions:

El paper de sarilumab en la modulació de l'efecte d'IL-6 en els enzims del CYP pot ser clínicament rellevant per a **substrats de CYP d'estret marge terapèutic**. S'haurà **monitoritzar la dosi** d'aquests fàrmacs (ex. Warfarina, teofilina) quan s'iniciï i interrompi el tractament amb sarilumab.

Sarilumab pot revertir l'efecte inhibidor de IL-6 i restablir l'activitat CYP3A4, el que disminuiria l'exposició a substrats del CYP3A4 com els anticonceptius orals o les estatinas.

6.3. Pla de gestió de riscos

El pla de gestió de riscos inclou els següents riscos considerats rellevants: infeccions greus, reaccions d'hipersensibilitat, neutropènia, perforacions gastrointestinals (identificats), trombocitopènia i risc de sagnat, lesió hepàtica, anormalitats lipídiques i major risc de sofrir un esdeveniment cardiovascular i neoplàsia (potencials). Es considera que falta informació o que les dades són limitades en població gestant i lactant, pediàtrica, d'edat avançada, amb infecció per VHB, VHC, VIH, però també en termes de la vacunació dels pacients tractats amb sarilumab i els nivells d'immunoglobulines després del tractament.

Com a part del pla de gestió de riscos de sarilumab està en marxa un estudi de farmacovigilància per tal d'obtenir més informació sobre l'eficàcia i seguretat de sarilumab.

7. Validesa interna i aplicabilitat

En la revisió de la validesa dels estudis s'ha tingut en compte la "Guideline on clinical investigation of medicinal products for treatment of rheumatoid arthritis" actualitzada per l'EMA el 2017.

El disseny dels estudis es considera adequat i en línia amb els requeriments establerts a nivell europeu. El desenvolupament del fàrmac en segona línia de tractament ha inclòs estudis en pacients amb resposta inadequada a MTX i en psotariors en pacients amb resposta inadequada a anti-TNF.

L'anàlisi de resultats es va fer per ITT, incloent a tots els pacients que van rebre com a mínim una dosi del tractament d'estudi. Les pèrdues van ser imputades com fallades de tractament. En tots els estudis pivot els grups van ser comparables a l'inici de l'estudi, i van ser seguits i tractats de la mateixa manera.

Tot i que el principal comparador de l'inhibidor de la IL-6 és placebo, també es disposa d'un estudi en segona línia en monoteràpia que inclou un braç de tractament amb adalimumab (MONARCH) i un altre estudi en línies posteriors que inclou un braç de tractament amb tocilizumab (ASCERTAIN), tractaments biològics estàndard de l'AR després de fallada a FAMMsc. Cal remarcar que només l'estudi MONARCH té poder estadístic per detectar diferències respecte adalimumab (estudi de superioritat per la variable DAS28VSG). Els estudis ASCERTAIN (SAR respecte TCZ) i ONE (SAR en monoteràpia) no estaven dissenyats per avaluar l'eficàcia comparativa entre els grups de tractament, pel que els seus resultats d'eficàcia no estan exempts de limitacions. Per aquest motiu els **estudis** presos com a **referència** per a l'avaluació de sarilumab són **MOBILITY, TARGET i MONARCH**. Els dos primers avaluen el fàrmac en combinació amb MTX/FAMMsc en pacients intolerants a MTX i anti-TNF, respectivament, mentre que el tercer avalua sarilumab en monoteràpia en pacients amb resposta inadequada o intolerància a MTX.

Les variables principals dels estudis són els canvis en l'activitat basal de la malaltia (ACR20- MOBILITY i TARGET; i DAS28 MONARCH) i percepció de la malaltia per part del pacient (HAQ-DI-MOBILITY i TARGET). L'ACR20 era la variable utilitzada en els estudis dels altres FAMM biològics autoritzats en aquesta indicació, però actualment les variables recomanades són la remissió i baix nivell de la malaltia (mesurades per DAS28, SDAI, CDAI). L'ús de l'ACR20 a la setmana 24 com a variable principal només estaria justificada en aquells pacients amb resposta inadequada a múltiples FAMM (convencionals o biològics) pel que, si bé és poc exigent, seria acceptable en la indicació analitzada. En els estudis de sarilumab la taxa de remissió i de baixa activitat de la malaltia són estudiades com variables secundàries, de la mateixa manera que la millora de signes i símptomes analitzada mitjançant ACR50 i ACR70. L'estudi MOBILITY també analitza la progressió radiològica (mTSS) com a variable principal..

Les característiques basals i demogràfiques dels pacients inclosos a els estudis descrits són extrapolables a la població diana de tractament. L'estudi MONARCH va reclutar pacients amb AR activa i DAS28 > 5,1, a diferència dels estudis MOBILITY i TARGET que van incloure pacients amb AR activa de moderadament a greu. No obstant, l'activitat basal de la malaltia en ambdós estudis reflecteix una majoria de pacients amb AR greu (valor mitjà de DAS28-PCR en MOBILITY i TARGET de 5,96 i 6,2, respectivament).

L'objectiu del tractament de l'AR és aconseguir la remissió sostinguda dels símptomes i de la sinovitis, i prevenir el dany estructural. En el cas de que la remissió no sigui possible, el tractament ha de poder disminuir l'activitat de la malaltia abans del canvi o intensificació del tractament en cas d'activitat persistent.

En segona línia de tractament **sarilumab**, en **combinació** amb **metotrexat**, presenta taxes de **resposta** ACR 20 i de **remissió** de la malaltia superiors a placebo. També ha demostrat reducció de l'erosió òssia i millora de la qualitat de vida del pacient, així com millors resultats en termes de resposta clínica. No es disposa de cap estudi d'eficàcia dissenyat per comparar sarilumab amb altres FAMM biològics.

La interpretació dels resultats de l'estudi ASCERTAIN, controlat amb tocilizumab, s'ha de fer amb cautela. L'estudi té diverses limitacions. D'una banda es tracta d'un estudi de seguretat, i les variables d'eficàcia són variables exploratòries. D'altra banda els pacients del grup de sarilumab presenten un perfil més complex (AR en estat més avançat, amb aproximadament 70% dels pacients que han tingut resposta inadequada a un anti-TNF i al voltant d'un 30% a més d'un, de manera que les opcions terapèutiques en aquest grup són menors), un major nombre de discontinuacions al braç de sarilumab 150 mg, la diferència de presentació (iv respecte sc), així com el fet que 5 pacients de la branca de TCZ no haurien tingut resposta inadequada a anti-TNF, el que afavoriria a aquest grup.

En segona línia de tractament, **sarilumab** 200mg en **monoteràpia** presenta taxes de remissió de la malaltia (DAS28-VSG) similars a les de sarilumab més MTX, i superiors a les d'adalimumab 40 mg cada 2 setmanes (no hi ha dades d'eficàcia amb ADA 40 mg setmanal). Sarilumab en monoteràpia podria ser, per tant, una opció terapèutica per a aquells pacients amb AR greu i resposta inadequada o intolerància a MTX.

Les anàlisis de subgrups dels estudis MOBILITY i TARGET van mostrar una menor resposta (ACR20 i HAQ-DI) al tractament amb sarilumab en els pacients amb anticossos negatius (FR o CCP) i, en termes de ACR20 i DAS28-PCR, en pacients amb índex de massa corporal (IMC) $\geq 30\text{kg} / \text{m}^2$ i pes $> 100\text{Kg}$. L'estudi MONARCH va observar un menor efecte de sarilumab en relació a l'objectiu primari DAS28-VSG en el subgrup de pacients amb $\text{IMC} \geq 30\text{kg} / \text{m}^2$.

Cal ressaltar que les discontinuacions o rescats dels pacients, analitzats com no responedors, van ser globalment superiors al braç control. Aquesta aproximació ha de ser considerada com una sobreestimació de l'efecte del fàrmac avaluat. Ara bé, ja que és el procediment habitual en els assajos d'AR, aquesta sobreestimació s'aplica per igual als seus comparadors.

En relació a la seguretat, sarilumab presenta un perfil de reaccions adverses similar al dels altres FAMMb. Les reaccions adverses més freqüents són infeccions, alteracions del perfil hematològic (neutropènia, leucopènia), hipertriglicèridèmia i hipercolesterolèmia, alteracions dels enzims hepàtics, reaccions al lloc d'injecció i reaccions d'hipersensibilitat i immunogenicitat.

L'AR requereix tractament a llarg termini, però la curta durada dels estudis aleatoritzats (24 i 52 setmanes) genera incertesa sobre l'eficàcia i seguretat de sarilumab. Tot i que es disposa de dades de seguiment a 2 anys, provinents d'un estudi d'extensió de fase oberta; amb resultats d'eficàcia i seguretat similars als dels estudis aleatoritzats, es considera que són dades limitades per establir l'eficàcia i seguretat a llarg termini. Actualment, esta en marxa 1 estudi d'extensió de 5 anys de durada.

Per estimar i prevenir els possibles riscos associats al tractament la fitxa tècnica de sarilumab recomana fer una avaluació prèvia a tots els pacients que hagin de començar tractament amb sarilumab (s'han d'aplicar les mateixes recomanacions que amb els altres FAMMb), i monitorar els pacients durant el període de tractament incloent una monitorització periòdica del perfil hematològic, lipídic, hepàtic.

Pel que fa al maneig dels pacients amb AR, les guies de pràctica clínica més rellevants en el nostre entorn aconsellen iniciar el tractament amb MTX, associat a AINEs \pm corticoteràpia. En cas de intolerància o contraindicació a MTX, es recorreria a un altre FAMMsc, ja que l'ús de FAMMb i FAMMsd es reserva a pacients que han fracassat als FAMMs convencionals. Amb l'evidència disponible no és possible establir diferències entre sarilumab i altres FARM biològics o sintètics dirigits, en tractament combinat amb MTX. En monoteràpia, la comparació de sarilumab enfront d'adalimumab no resulta suficient per posicionar el fàrmac pel que fa a aquells que actuen sobre altres dianes terapèutiques.

8. Àrea econòmica

8.1. Cost del tractament / Cost incremental

A la taula, es presenten els costos del tractament amb els fàrmacs avaluats davant del cost dels comparadors.

Taula 11. Cost de sarilumab i dels seus comparadors.

	Sarilumab	FAMMs biològics
Presentació	Kevzara® 200 mg xeringa/ploma precargada	Vials/xeringues precarregades
Preu unitari [†]	470,01 €/ xeringa o ploma	Veure annex 1
Posologia	200mg/2 setmanes Administració SC	Veure annex 1 Administració IV o SC
Cost anual	12.220,24 €	Mitjana cost anual FAMMs biològics: 10.859,22 € Preu Max (Golimumab, Tocilizumab): 13.969,2€ Preu min (Inflectra®): 8.249,27€
Cost incremental anual (cost referència – cost comparador) [‡]	Respecte la mitjana: + 1.318,71 € Respecte preu max: -1.748,96 € Respecte preu min: + 3.970,97 €	---

[†]Preu en €, consultat al Catàleg de productes farmacèutics del Servei Català de la Salut (CatSalut), abril 2018. (PVL+IVA4%-RD).

^{*}No s'han tingut en compte possibles reduccions de dosis. Dosi reduïda de sarilumab: 150mg/2 setmanes en poblacions especials.

[‡] Signe positiu (+): el medicament avaluat té un cost superior al preu mig del comparador. Signe negatiu (-): el medicament avaluat té un cost inferior al preu mig del comparador.

8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari

Segons dades del registre de tractaments i pacients (01.03.2018), el nombre d'afectats d'AR moderada greu en tractament actiu amb FAMMb (ABA,ADA,ANA,CER,ETN,GOL,IFX,TCZ, RTX) i FAMMsd és de 4.134 pacients.

Població global de Catalunya (2017) ²⁵		7.477.131
Prevalença d'AR a Espanya ²	0,5%	37.386
Taxa de pacients amb AR a Catalunya en tractament actiu amb FAMMb i FAMMs ²⁶	11,05%*	4.134
Taxa de pacients amb AR a Catalunya en tractament actiu amb FAMMb (no RTX) ²⁶	9,17%*	3.430
-Taxa de pacients naïf a FAMMb (pacients amb resposta inadequada o intolerància a ≥ 1 FAMM) en combinació amb FAMM o en monoteràpia	46,48%**	1.594

*Número de pacients en tractament actiu a l'RPT (data extracció dades 1 març 2017). Dades de tractaments previs amb biològics disponibles a partir de 01.10.2015. Taxes de pacients estimades a partir d'aquestes dades.

S'estima que al voltant d'un 14%* dels pacients en tractament de segona línia amb FAMMb seria candidat a tractament amb sarilumab en combinació amb FAMMs o en monoteràpia, això suposaria un total de 223 pacients.

El tractament d'aquests pacients suposaria impacte pressupostari anual de:

Número de pacients	Cost tractament anual	Impacte pressupostari
Pacients naïf a FAMMb SAR + FAMMs SAR monoteràpia	223	12.220,24€
		2.725.060€

Annex 1. Avaluació de fonts secundàries

Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions

EULAR 2016²¹

Si no s'assoleix l'objectiu del tractament amb l'abordatge amb FAMMsc i el pacient presenta factors de mal pronòstic, considerar afegir un FAMMb o un FAMMs (nivell d'evidència 1b, grau de recomanació A). En base a la pràctica clínica habitual, es començaria amb un FAMMb (nivell d'evidència 5, grau de recomanació D).

ACR 2015²⁷

Si l'AR continua amb activitat moderada o greu malgrat tractament amb FAMM en monoteràpia (amb o sense corticoides); es recomana fer servir una combinació amb FAMMs, anti-TNF o biològics no anti-TNF (totes les eleccions amb o sense MTX, en cap ordre especial de preferència) (Recomanació forta).

Si l'AR continua amb activitat moderada o greu malgrat tractament amb FAMM es recomana fer servir (Recomanació condicional):

- Anti-TNF monoteràpia
- Anti-TNF+MTX

Informe de posicionament terapèutic (24/04/2018)

Sarilumab pot considerar-se una opció vàlida més de tractament en pacients amb RI-FAMMsc o anti-TNF (2a línia i posteriors). Els resultats dels estudis disponibles no permeten establir diferències entre sarilumab i altres FAMMb, inclòs tocilizumab, o FAMMs, per la qual cosa l'elecció entre ells es basarà fonamentalment en criteris d'eficiència.

Avaluacions per altres organismes

Taula 12. Recomanacions d'altres organismes.

Organisme	Àmbit d'aplicació	Estat avaluació/recomanació
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ²⁸	Anglaterra (01/11/2017)	Restricció indicació fitxa tècnica <ul style="list-style-type: none"> ▪ 2a línia (resposta inadequada a tractament combinat amb FAMMsc): pacients amb AR greu (DAS28> 5,1). • 3a línia (resposta inadequada a FAMMb, incloent anti-TNF): pacients amb AR greu (DAS28> 5,1) per als que rituximab no és una opció terapèutica.
Haute Autorité de Santé (HAS) ²⁹	França (10/01/2018)	Indicació fitxa tècnica 2a línia i posteriors de tractament en pacients amb AR moderada-greu, combinat amb altre FAMM o en monoteràpia.
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) ²⁶	Canadà (15/03/2017)	Indicació fitxa tècnica 2a línia i posteriors de tractament en pacients amb AR moderada-greu, combinat amb altre FAMM o en monoteràpia, sempre que: <ul style="list-style-type: none"> - El tractament no excedeixi el cost del tractament amb el biològic de menor cost. - Es financi de la mateixa manera que els altres biològics indicats en AR moderada-greu.
Scottish Medicines Consortium (SMC) ²⁷	Escòcia (09/04/2018)	Restricció indicació fitxa tècnica: <ul style="list-style-type: none"> • 2a línia: en pacients amb AR greu (DAS28> 5,1) amb resposta inadequada a tractament combinat amb FAMMsc. • 3a línia: en pacients amb AR greu (DAS28> 5,1) amb resposta inadequada a anti-TNF per als que rituximab no és una opció terapèutica.

Annex 2. Informació sobre els comparadors

Taula 13. Característiques comparades amb altres fàrmacs utilitzats en el mateix escenari³⁰.

Indicació	ADA	CER	ETN	GOL	IFX	TCZ	ABA	ANA
Pacients adults, amb AR activa quan la resposta a FAMMsc inclòs el MTX, no ha estat adequada* (2a LÍNIA DE TRACTAMENT) - en combinació amb MTX - en monoteràpia	Sí Sí	Sí Sí	Sí Sí	Sí ---	Sí ---	Sí Sí	Sí ---	Sí ---
Pacients adults, amb AR greu, activa i progressiva en pacients prèviament no tractats amb MTX o altres FAMMsc (1a LÍNIA DE TRACTAMENT) - en combinació amb MTX - en monoteràpia	Sí Sí	Sí ---	Sí ¹¹ Sí	Sí ¹¹ ---	Sí ---	Sí Sí	Sí ---	--- ---

	ADA	CER	ETN	GOL	IFX	TCZ		ABA		ANA
Dosi	40 mg	400 mg inicialment, després 200 mg	50 mg	50 mg	3 mg/kg	8 mg/kg	162mg	<60kg: 500 mg 60-100kg: 750 mg >100kg: 1.000 mg	125 mg	100 mg
Freqüència	Cada 2 setmanes	400 mg setmanes 0,2,4 i després 200mg cada 2 setmanes	25 mg dos cops per setmana o 50 mg un cop a la setmana	Un cop al mes	Setmanes 0,2,6 i després cada 8 setmanes	Un cop al mes	Setmanal	Setmanes 0,2,4 i després cada 4 setmanes	Dosi de càrrega iv dia 0 Dosis sc setmanals a partir del dia +1	Cada dia
Via d'administració	sc	sc	sc	sc	iv	iv	sc	iv	sc	sc

¹¹ Indicacions no incloses en el finançament del SNS.

Taula 14. Eficàcia dels comparadors en la mateixa indicació³⁰.

No s'han inclòs els estudis que avaluen eficàcia i seguretat dels fàrmacs biològics en monoteràpia vers placebo.

Estudi	Tractament del grup d'intervenció (N)	Tractament del grup comparador (N)	ACR20 (%)		p	ACR50 (%)		p	ACR70 (%)		p
DE009 ARMADA Weinblatt Ann Rheum Dis 2006 Setmana 24	Adalimumab 40mg sc c/2setm + MTX (N=67)	MTX + placebo (N=62)	65,7	14,5	<0.001	53,7	8,1	<0.001	26,9	4,8	0,020
DE019 NCT00195702 Keystone Arthritis Rheum. 2004 Setmana 24	Adalimumab 40mg sc c/2setm + MTX (N=207)	MTX + placebo (N=200)	63,3	29,5	<0.001	39,1	9,5	<0.001	20,8	2,5	<0.001
RAPID 1 NCT00152386 Setmana 24	Certolizumab pegol 200mg c/2 setm + MTX (N=393)	MTX + placebo (N=199)	58,8	13,6	<0.001	37,1	7,6	<0.001	21,4	3	<0.001
RAPID 2 NCT00160602 Setmana 24	Certolizumab pegol 200mg c/2 setm + MTX (N=246)	MTX + placebo (N=127)	57,3	8,7	<0.001	32,5	3,1	<0.001	15,9	0,8	<0.001
Weinblatt NEJM 1999 Setmana 24	Etanercept 25mg 2 cops per setmana + MTX (N=59)	MTX + placebo (N=30)	71	27	0.003	39	3	<0.001	15	0	0.03
GO FORWARD NCT00264550 Setmana 24	Golimumab 50mg + MTX (N=89)	MTX + placebo (N=133)	59,6	27,8	<0.001	37,1	13,5	<0.001	20,2	5,3	0.001
ATTRACT Maini Lancet 1999 Setmana 30	Infliximab 3mg/kg 0,2,6 i c/8 setm (N=86)	Placebo + MTX (N=86)	42	17	<0.001	27	5	<0.001	8	0	<0.001
IM101043 NCT00095147 ATTEST Setmana 28	Infliximab 3mg/kg c/8 setm (N=156)	Placebo + MTX (N=110)	59,4	41,8	0.006	37	20	0.004	24,2	9,1	0.002
AIM, IM101102 NCT00048568 Setmana 52	Abatacept 500mg per <60kg 750mg per 60-100kg 1000mg per >100kg + MTX (N=433)	Placebo + MTX (N=219)	73,1	39,7	<0.001	48,3	18,2	<0.001	28,8	6,1	<0.001
AMPLE NCT00929864 Weinblatt Arthritis Rheum. 2013 Setmana 52	Abatacept 125mg sc c/setm + MTX (N=318)	Adalimumab 40mg sc c/2 setm + MTX (N=328)	64,8	63,4	ns	46,2	46	ns	29,2	26,2	ns
Study 990145 Cohen 2004 Setmana 24	Anakinra 100 mg/d + MTX (N=250)	Placebo + MTX (N=251)	38	22	<0.001	17	8	<0.01	6	2	<0.05
NCT00106548 WA17822 OPTION Setmana 24	Tocilizumab 8mg/kg + MTX (N=205)	Placebo + MTX (N=204)	59	27	<0.000 1	44	11	<0.0001	22	2	<0.0001
NCT00106574 WA18063 TOWARD Setmana 24	Tocilizumab 8mg/kg + FAMM (N=803)	Placebo + FAMM (N=433)	61	25	<0.000 1	38	9	<0.0001	21	3	<0.0001

Taula 15. Cost dels comparadors en la mateixa indicació.

	ADA	CER	ETN	GOL	IFX	TCZ		ABA		ANA
Presentació	Xeringa precarregada 40mg	Xeringa precarregada 200mg	Xeringa precarregada 50mg	Xeringa precarregada 50mg	Vial 100mg	Vial 200mg	Xeringa precarregada 162 mg	Vial 250mg	Xeringa precarregada 125 mg	Xeringa precarregada 100 mg
Preu unitari†	494,60 €	455,98€	Enbrel: 203,37€ Benepali: 182,98€ Erelzi: 162,64€	1074,55€	Remicade: 515,90 € Flixabi: 464,31 € Inflectra, Remsima: 423,40 €	335,74 €	235,02 €	322,10€	202,2€	24,56€
Posologia*	40 mg/2S	S 0,2 i 4: 400 mg S6 i posteriors: 200mg/2S	50 mg/S	50 mg/mes	S 0,2, 6: 210 mg (3 mg/kg) S14 i posterior: 210mg (3mg/kg)/8S	560 mg (8 mg/kg)/4S	162mg/S	S0, 2 i 4: 750mg S8: 750mg/4S	D0: 750mg iv D1: 125mg sc/S	100 mg/d
Cost anual tractament fase de manteniment	12.859,79€ (26 adm)	11.855,69€ (26 adm)	Enbrel®: 10.575,07€ Benepali®: 9.515,07€ Erelzi: 8.457,28€ (52 adm)	12.894,6€ (12 adm)	Remicade®: 10.060,08 € Flixabi®: 9.054,03 € Inflectra®, Remsima®: 8.249,27 € (6.5 adm -225 mg/ adm)	13.093,78€ (13 adm, 600mg/adm)	12.220,86€ (52 adm)	12.561,78€ (13 adm - 750 mg/ adm)	10.514,40€ (52 adm)	8.964,40€ (365 adm)

Adm: administració

†Preu en €, consultat al Catàleg de productes farmacèutics del Servei Català de la Salut (CatSalut), abril 2018. (PVL+IVA4%-RD). S'ha fet servir el PVL notificat, excepte per etanercept Enbrel®, abatacept i anakinra que no en disposen i s'ha utilitzat PVL.

* Dosi calculada per un pes estàndard de 75 kg. No s'han tingut en compte possibles optimitzacions ni intensificacions de dosis.

‡ Signe positiu (+): el medicament avaluat té un cost superior al comparador. Signe negatiu (-): el medicament avaluat té un cost inferior al comparador.

Bibliografia

- 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 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.
- ³ J. Carbonell J., Cobo T., Balsa A. et al. The incidence of rheumatoid arthritis in Spain: results from a nationwide primary care registry. *Rheumatology* (2008) 47 (7): 1088-1092.
- ⁴ Neogi T, Aletaha D, Silman AJ et al. The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis: phase 2 methodological report. *Arthritis Rheum* 2010;62: 258291.
- ⁵ Cañete D. Gomez-Reino JJ et al. Manual SER de las enfermedades reumáticas. SER. Ed. Panamericana 5ª edición.
- ⁶ Chaudhari P. The impact on Rheumatoid Arthritis and Biologics on Employers and Payers. *Biotechnol health*.2008 Jil-Aug; 5 (2):37-44.
- ⁷ 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.
- ⁸ Venables, PJW. Clinical manifestations of rheumatoid arthritis Uptodate. Data actualització: Aug 02, 2016.
- ⁹ 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.
- ¹⁰ B. Haraoui,J.S. Smolen,D. Aletaha,F.C. Breedveld,G. Burmester,C. Codreanu. Treat to Target Taskforce. Treating Rheumatoid Arthritis to Target: multinational recommendations assessment questionnaire. *Ann Rheum Dis*, 70 (2011), pp. 1999-2002 <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2011.154179>. Medline.
- ¹¹ Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* doi:10.1136/annrheumdis-2013-204573.
- ¹² 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.
- ¹³ Sociedad Española de Reumatología. Guía De Práctica Clínica Para El Manejo De La Artritis Reumatoide En España. Disponible en: https://www.ser.es/wp-content/uploads/2016/01/GUIPCAR_31Marzo2012_ENG.pdf [último acceso: abril 2018].
- ¹⁴ Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Kevzara® (Sarilumab). EMEA/H/C/004216/0000. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); abril 2017 [citado en abril del 2018]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004254/WC500230070.pdf
- ¹⁵ Rubbert-Roth A, Finckh A. Treatment options in patients with rheumatoid arthritis failing initial TNF inhibitor therapy: a critical review. *Arthritis Res Ther*. 2009; 11(Suppl 1): S1.

¹⁶ Villeneuve E, Haraoui B. To switch or to change class-the biologic dilemma in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2010 May;6(5):301-5. doi: 10.1038/nrrheum.2010.45.

¹⁷ Schaeffer T, Truchetet ME, Kostine M, Barnetche T, Bannwarth B et al. Immunogenicity of biologic agents in rheumatoid arthritis patients: lessons for clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Feb;55(2):210-20.

¹⁸ Ficha Técnica de Kevzara®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1171196001/FT_1171196001.html.pdf

¹⁹ Genovese MC, Fleischmann R, Kivitz A, Rell-Bakalarska M, Martincova R, et al. Sarilumab plus Methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to Methotrexate. *Arthritis & Rheumatology*. 2015;(67):1424-1437.

²⁰ Genovese MC, van Adelsberg J, Fan C, Graham NMH, van Hoogstraten H et al. Two years of sarilumab in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to MTX: safety, efficacy and radiographic outcomes. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 May 9.

²¹ Fleischmann R, van Adelsberg J, Lin Y, Castelar-Pinheiro GD, Brzezicki J 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 Feb;69(2):277-290.

²² Burmester GR, Lin Y, Patel R, 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* 2016;0:1-8.

²³ Kivitz A, Baret-Cormel L, van Hoogstraten H, Wang S, Parrino J, et al. Usability and Patient Preference Phase 3 Study of the Sarilumab Pen in Patients with Active Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Ther*. 2018 Jun;5(1):231-242. doi: 10.1007/s40744-017-0090-2. Epub 2017 Dec 5.

²⁴ Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of rheumatoid arthritis (December 2017). CPMP/EWP/556/95 Rev. 2. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).

²² Singh AJ et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(1):1-26.

²⁵ Idescat. Institut d'estadística de Catalunya. Generalitat de Catalunya. [citat abril 2018]. Disponible a: <http://www.idescat.cat/>

²⁶ Informe d'avaluació de resultats del Registre de Pacients i Tractaments del Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica (PHF). Gerència d'Harmonització Farmacoterapèutica. Àrea del Medicament. Data 1 de març de 2018. Versió 1.0.

²⁷ Singh AJ et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Jan;68(1):1-26. doi: 10.1002/art.39480. Epub 2015 Nov 6. Review.

²⁸ National Institute for Health and Care Excellence (NICE) technology appraisal guidance. Sarilumab for moderate to severe

rheumatoid arthritis. Data de publicació novembre 2017. Consultat el 23 de febrer de 2018. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta485/documents/final-appraisal-determination-document>

²⁹ Hauté Autorité de Santé (HAS). Sarilumab. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE. Gener 2018. Consultat 9 d'abril de 2018. Disponible a: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16468_KEVZARA_PIC_INS_Avis2_CT16468.pdf

³⁰ Canadian Agency for drugs and technologies in Health (CADTH). Sarilumab. Cadth canadian drug expert committee. Abril 2017. Disponible a: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0503_complete_Kevzara-Apr-20-17.pdf

²⁷ SMC guidance 2018 (SMC No. 1314/18): Sarilumab in combination with methotrexate for the treatment of moderately to severely active rheumatoid arthritis in adult patients who have responded inadequately to, or who are intolerant to one or more disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs). Sarilumab can be given as monotherapy in case of intolerance to methotrexate or when treatment with methotrexate is inappropriate.. Disponible en: <http://www.scottishmedicines.org.uk>