

# Výběr pacienta vhodného pro léčbu sarilumabem na podkladě výstupů z lékových hodnocení

prof. MUDr. Ladislav Šenolt, Ph.D. Revmatologický ústav, Praha

**Souhrn:** Sarilumab (Kevzara) je plně humánní monoklonální protilátka proti receptoru interleukinu 6 (IL-6), která je schválena pro léčbu středně až vysoce aktivní revmatoidní artritidy (RA) u pacientů, kteří nedostatečně odpovídají nebo netolerují alespoň jeden z chorobu modifikujících antirevmatických léků (DMARD). V České republice má sarilumab schválenou úhradu zdravotní pojišťovnou ve druhé linii, tj. po selhání alespoň jednoho přípravku ze skupiny TNF inhibitorů. V placebem kontrolovaných lékových hodnoceních byl u pacientů s RA po selhání metotrexátu (studie MOBILITY), po selhání metotrexátu a ostatních konvenčních syntetických DMARD (studie TARGET) sarilumab přidán do kombinace a byl porovnáván s placebem a metotrexátem, resp. konvenční syntetickou léčbou, anebo po selhání TNF blokující léčby byl v monoterapii porovnáván s adalimumabem (studie MONARCH). Sarilumab v kombinaci s konvenčními syntetickými DMARD vedl ke zlepšení příznaků RA, ke zpomalení progresu strukturálního poškození kloubů, ke zlepšení fyzické funkce a kvality života včetně dalších pacientem udávaných potíží. Při zmírnění příznaků onemocnění a zlepšení fyzické funkce byl sarilumab účinnější než adalimumab. Bezpečnostní profil sarilumabu byl v souladu s očekávanými nežádoucími účinky inhibice IL-6 a mezi nejčastěji dokumentované nežádoucí projevy patřily infekce, erytém v místě vpichu, neutropenie, zvýšená hodnota jaterních enzymů a LDL-cholesterolu. V tomto přehledovém článku budou detailně diskutovány účinnost a bezpečnost sarilumabu vycházející z klinických hodnocení a výběr vhodného pacienta profitujícího z této léčby.

**Klíčová slova:** revmatoidní artritida, interleukin 6, sarilumab, chorobu modifikující léčba

Revmatoidní artritida (RA) je autoimunitní onemocnění charakterizované chronickým zánětem synoviální tkáně, erozivním poškozením kloubů, určitým stupněm funkčního postižení a systémovými příznaky, které bývají spojeny se zvýšenou únavou a anémií [1]. V některých případech mohou být postiženy plíce a je zvýšené riziko přidružených komorbidit, nejčastěji osteoporózy, infekce, diabetu a kardiovaskulárních onemocnění [2]. RA postihuje přibližně 0,5–1 % populace, což odpovídá téměř 100 tisícům dospělých jedinců v ČR [3].

Přestože léčba RA zaznamenala v posledních dvou desetiletích s příchodem biologik významný pokrok, stále neexistují specifické ukazatele individualizované léčby pro konkrétního pacienta [4]. Při stanovení diagnózy se zavádí standardní terapie konvenčními chorobu modifikujícími antirevmatiky (csDMARD, disease modifying antirheumatic drugs), ve většině případů se jako první nasazuje metotrexát (MTX), a to samostatně, nebo s glukokortikoidy. Při selhání účinku této léčby se u jedinců s rizikem rychlé progresy (aktivní onemocnění, přítomnost erozí, pozitivita autoprotilátek nebo funkčního postižení) přidává většinou do kombinace léčba cílenými DMARD (biologické léky, JAK inhibitory) [5]. Nejčastěji jsou v první linii předepisovány TNF inhibitory, nicméně kvůli nesnášenlivosti nebo nedostatečné účinnosti musí tuto léčbu během prvního roku přerušit přibližně 20 % pacientů [6]. Další možností je jiný přípravek ze skupiny TNF inhibitorů nebo léčba s jiným mechanismem účinku (tab. 1). K dispozici jsou buď biologické přípravky zasahující na úrovni interleukinu 6 (IL-6), T lymfocytů a B lymfocytů, nebo cíleně působící syntetické léky, v současné době jsou k dispozici inhibitory Janus kináz.

V tomto přehledovém článku bude diskutován sarilumab (obchodní název Kevzara), monoklonální protilátka proti receptoru IL-6, který byl v polovině roku 2017 lékovými agenturami FDA a EMA schválen pro léčbu středně závažné až závažné RA.

## Farmakologie sarilumabu

Sarilumab je lidská IgG<sub>1</sub> monoklonální protilátka, která se s vyšší afinitou než tocilizumab váže na rozpustný a na membránu vázaný IL-6R [7]. Touto vazbou se tlumí signalizace zprostředkovaná IL-6 zahrnující všudypřítomný přenos signálu gp130 (glykoprotein 130) a transkripčního faktoru STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3). Výsledkem jsou snížená aktivace T lymfocytů, snížená sekrece imunoglobulinů a potlačení zánětlivé reakce, včetně rychlého snížení hladin CRP. Biologický poločas je závislý na dávce a pohybuje se mezi 8 až 10 dny. Přípravek se podává jako podkožní injekce každé dva týdny v dávce 200 mg, dávku je možné redukovat v případě nežádoucích projevů (NÚ) na 150 mg každé dva týdny, nejčastěji při neutropenii, trombocytopenii nebo elevaci jaterních testů. Čas k dosažení maximální koncentrace je kolem 2 až 4 dnů a rovnovážného stavu je dosaženo během 14 až 16 týdnů. Pokud je po dosažení rovnovážného stavu biologický přípravek vysazen, jeho hladiny nejsou detekovatelné za 28 a 43 dnů pro dávky 150 mg a 200 mg.

## Klíčová úloha IL-6 při aktivaci imunitních buněk

IL-6 je prozánětlivý cytokin, který se účastní důležitých fyziologických a patologických procesů. Je produkován řadou buněk, zvýšené množství IL-6 bylo prokázáno v synoviální tkáni i tekutině

u pacientů s RA, přičemž systémové hladiny IL-6 korelují s CRP a klinickou aktivitou onemocnění [8]. IL-6 je produkován řadou buněk a indukuje diferenciaci a aktivaci mnoha zánětlivých buněk, včetně osteoklastů, v hepatocytech podporuje tvorbu proteinů akutní fáze, sekreci imunoglobulinů, stimuluje krvetvorbu, migraci a aktivaci T a B lymfocytů, monocytů a osteoklastů [9]. Všechny tyto pochody umocňují zánětlivou odpověď a podporují destrukci kloubů.

### Klinická účinnost sarilumabu v léčbě revmatoidní artritidy

Biologická léčba zasahující do signalizace IL-6 je v zemích Evropské unie pro léčbu RA k dispozici od roku 2009. První byl schválen tocilizumab, rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka proti receptoru IL-6. Sarilumab představuje plně humánní monoklonální protilátka, která byla registrována v polovině roku 2017, v ČR bylo schválení o rok později.

Na podkladě výsledků dávkové studie druhé fáze lékového hodnocení s názvem MOBILITY (část A) byly pro další klinické studie vybrány dávky 150 a 200 mg sarilumabu podávaného formou podkožní injekce v intervalu jednou za dva týdny [10]. Sarilumab byl ve třetí fázi lékového hodnocení testován ve třech základních studiích MOBILITY (část B), TARGET a MONARCH [10]. První dvě studie prokázaly dobrou účinnost a slušnou bezpečnost přípravku podávaného v kombinaci s konvenční léčbou [11, 12], třetí studie prokázala dobrou účinnost v monoterapii a zároveň lepší účinnost oproti TNF blokující léčbě adalimumabem [13].

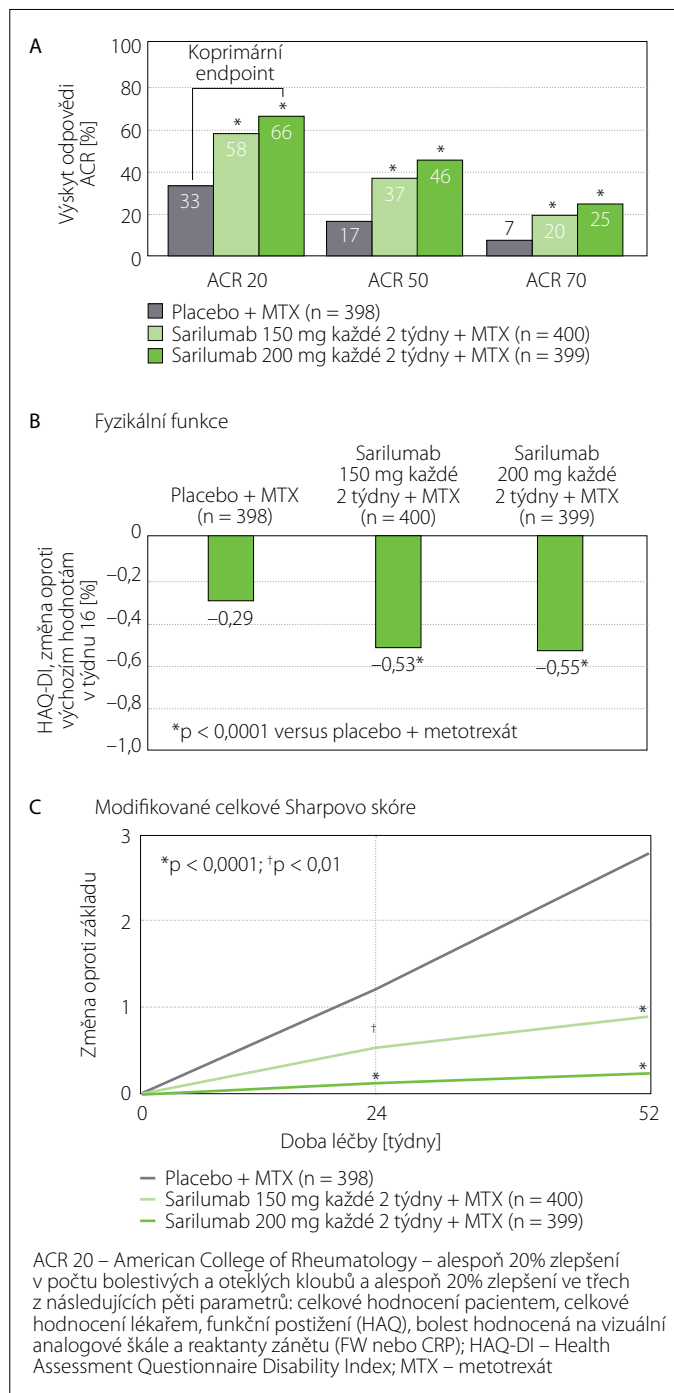
### Sarilumab po selhání metotrexátu

Ve studii MOBILITY, část B, byl k nedostatečně účinnému metotrexátu přidán sarilumab [11]. Ve studii byl hodnocen sarilumab 150 mg a 200 mg podávaný jednou za dva týdny proti placebo v poměru 1 : 1 : 1 u 1 369 pacientů s aktivní RA navzdory stávající léčbě metotrexátem. Přibližně 20 % pacientů mělo historii předchozí biologické léčby. Primárním cílem byl procentuální podíl pacientů s ACR 20 ve 24. týdnu, změna v indexu disability dotazníku posuzujícího funkční postižení (HAQ-DI) v 16. týdnu a změna skóre Sharp / van der Heijde (SHS) posuzujícího strukturální progresi v 52. týdnu. Mezi sekundární cíle patřily setrvalé zlepšení hodnocené podle ACR 70 po dobu alespoň 6 měsíců, aktivita onemocnění (DAS 28) a skóre klinického indexu aktivity onemocnění (CDAI).

Obě dávky sarilumabu byly statisticky významně lepší než placebo pro všechny tři primární cílové parametry ( $p < 0,0001$ ) a výsledky byly setrvalé až do 52. týdne (obr. 1). Stejně tak vykázala léčba sarilumabem statisticky významná zlepšení proti placebo pro všechny sekundární cíle včetně vyššího počtu pacientů na sarilumabu, kteří dosáhli remise na základě DAS 28-CRP a CDAI ve 24. týdnu ve srovnání s placebem [11]. Předchozí léčba TNF inhibitory neměla vliv na rychlost dosažení léčebné odpovědi.

Mezi další výstupy patřila studie hodnotící pacientem udávané potíže – globální hodnocení aktivity onemocnění (PtGA), bolest dle vizuální analogové stupnice (VAS), HAQ-DI, krátká forma 36 zdravotního dotazníku (SF-36) a skóre únavy dle funkčního hodnocení léčby chronických onemocnění (FACIT-F). Významné zlepšení bylo pozorováno ve všech uvedených parametrech, a to v obou

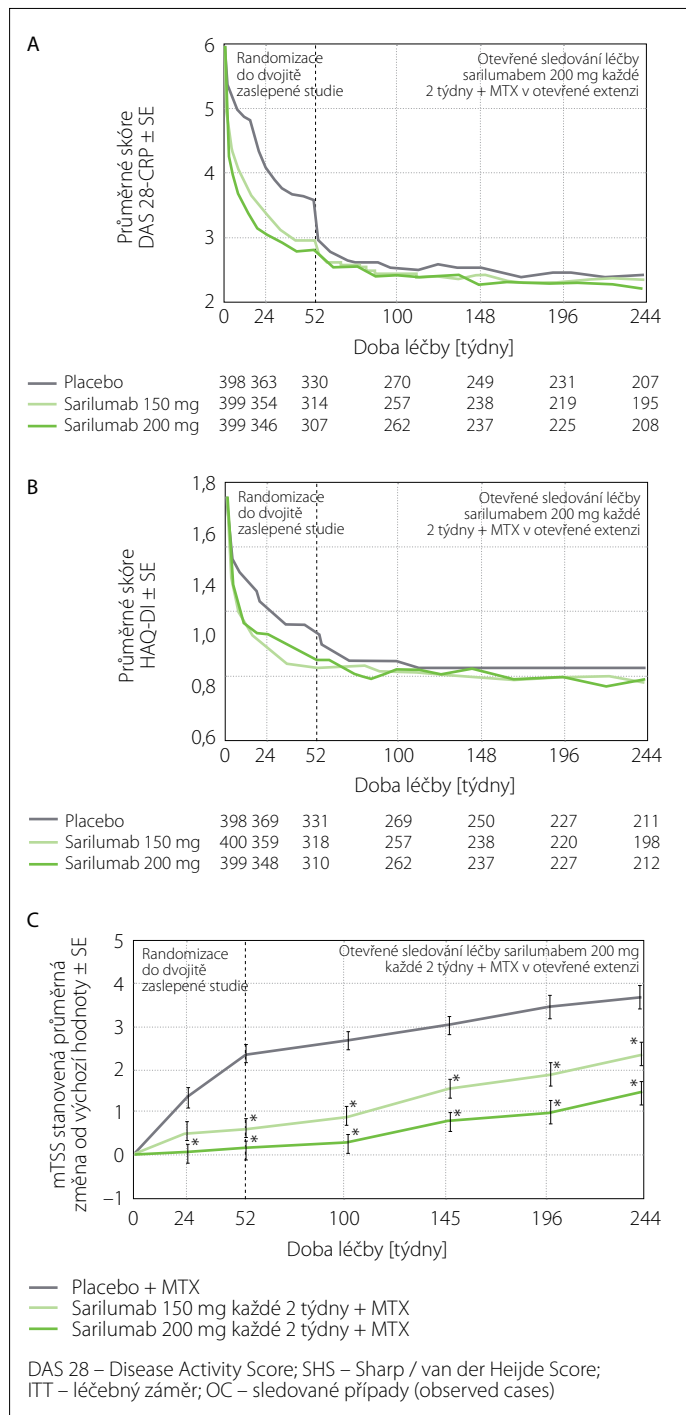
**Obrazek 1** Účinnost sarilumabu u pacientů s revmatoidní artritidou po selhání metotrexátu ve studii MOBILITY. Primárním cílem byl procentuální podíl pacientů s ACR 20 ve 24. týdnu (A), změna v indexu disability dotazníku posuzujícího funkční postižení (HAQ-DI) v 16. týdnu (B) a změna skóre Sharp / van der Heijde (SHS), posuzující strukturální progresi v 52. týdnu (C). Upraveno podle [11].



skupinách sarilumabu ve srovnání s placebem ( $p < 0,0001$ ), účinek byl zjevný již 2 týdny po zahájení léčby sarilumabem [14].

Po dokončení studie se pacienti mohli zúčastnit otevřené dlouhodobé prodloužené studie (NCT011046652, EXTEND), ve které dostávali všichni pacienti sarilumab 200 mg jednou za dva týdny v kombinaci s metotrexátem [15]. Snížení dávky na 150 mg 1x za dva týdny bylo povoleno při abnormálním laboratorním

**Obrázek 2** Ověření dlouhodobé účinnosti sarilumabu u pacientů s revmatoidní artritidou v extenzi lékového hodnocení MOBILITY (studie EXTEND). Změna klinické účinnosti podle DAS 28 (A), funkčního skóre indexu HAQ-DI (B) a rentgenové progresi podle skóre Sharp / van der Heijde (SHS) (C) v průběhu pětiletého sledování. Upraveno podle [16].



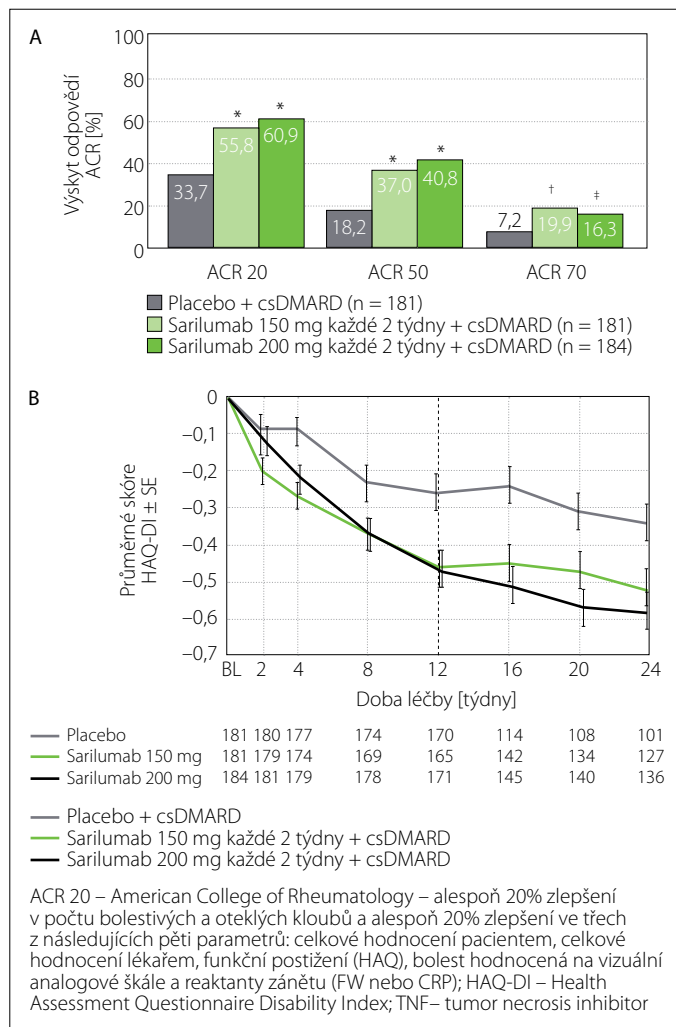
nálezů nebo podle uvážení zkoušejícího lékaře. Do dlouhodobého prodloužení studie vstoupilo 901 pacientů. Po jednom roce v otevřené fázi lékového hodnocení dosáhla aktivita onemocnění podobné úrovně bez ohledu na počáteční dávku přípravku. Stabilizace rentgenové progresi po prvním roce byla udržena až do druhého roku studie, nejlepší výsledky byly pozorovány u pacientů randomizovaných zpočátku na sarilumabu v dávce 200 mg.

Klinická účinnost včetně utlumení rentgenové progresi byla udržována po dobu pěti let (obr. 2) [16]. Při snížení dávky sarilumabu pokračovalo stále 89,4 % pacientů ve studii po dobu dvou let. Perzistence pacientů k léčbě dosahovala po pěti letech léčby sarilumabem 53 %. Výskyt NÚ byl během pěti let stabilní, konzistentní s léčbou blokující IL-6 dráhu a je uveden v další části článku.

**Sarilumab po selhání TNF blokující léčby**

Klinické hodnocení TARGET se zabývalo ověřením účinnosti sarilumabu, který byl zaměněn za předchozí nedostatečně účinný nebo špatně tolerovaný TNF inhibitor. Sarilumab byl přidán do kombinace ke konvenční léčbě DMARD, která mohla zahrnovat metotrexát, leflunomid, sulfasalazin nebo hydroxychlorochin [12]. Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 : 1 do skupin s placebem, sarilumabem 150 mg nebo sarilumabem 200 mg 1x za dva týdny. Pokud bylo od 12. týdne po dvou následných hodnoceních zlepšení v počtu oteklých nebo bolestivých kloubů menší než 20 %, byla pacientům nabídnuta záchranná léčba sarilumabem 200 mg každé dva týdny a pacienti přešli do otevřené fáze

**Obrázek 3** Účinnost sarilumabu u pacientů s revmatoidní artritidou po selhání alespoň jednoho biologického přípravku ze skupiny TNF inhibitorů ve studii TARGET. Primárním cílem byl podíl pacientů, kteří dosáhli odpovědi podle ACR 20 ve 24. týdnu (A) a změna v indexu HAQ-DI ve 12. týdnu. Upraveno podle [12].



lékového hodnocení podobně jako v jiných studiích se sarilumabem. Společnými primárními cíli byly podíl pacientů, kteří dosáhli odpovědi podle ACR 20 ve 24. týdnu a změna v indexu HAQ-DI ve 12. týdnu. Míra odpovědi podle ACR 20 byla ve 24. týdnu signifikantně lepší u sarilumabu 150 a 200 mg ve srovnání s placebem (55,8 a 60,9 vs. 33,7 %;  $p < 0,0001$ ) a stejně tak byla ve 12. týdnu průměrná změna zlepšení ve skóre HAQ-DI proti výchozímu stavu významně lepší u sarilumabu (150 a 200 mg) oproti placebo (-0,46 a -0,47 vs. -0,26;  $p = 0,0007$  a  $p = 0,0004$ ; obr. 3). Souběžná léčba glukokortikoidy neměla vliv na dosažené zlepšení hodnocených parametrů.

### Sarilumab v monoterapii a porovnání s TNF inhibitory

Ve studii MONARCH byl při selhání metotrexátu hodnocen sarilumab v porovnání s adalimumabem v monoterapii po dobu 24 týdnů [13]. Celkem bylo do studie rovnoměrně randomizováno 369 pacientů s RA, kterým metotrexát nedostatečně účinkoval nebo vykazovali jeho nesnášenlivost. Pacientům byly v monoterapii podávány podkožní injekce sarilumabu 200 mg nebo adalimumabu 40 mg každé dva týdny. Primárním cílem byla změna ve výchozím skóre aktivity onemocnění podle DAS 28-FW ve 24. týdnu. Tento cíl byl splněn [13], pacienti léčení sarilumabem dosáhli významně většího poklesu DAS 28-FW než pacienti na

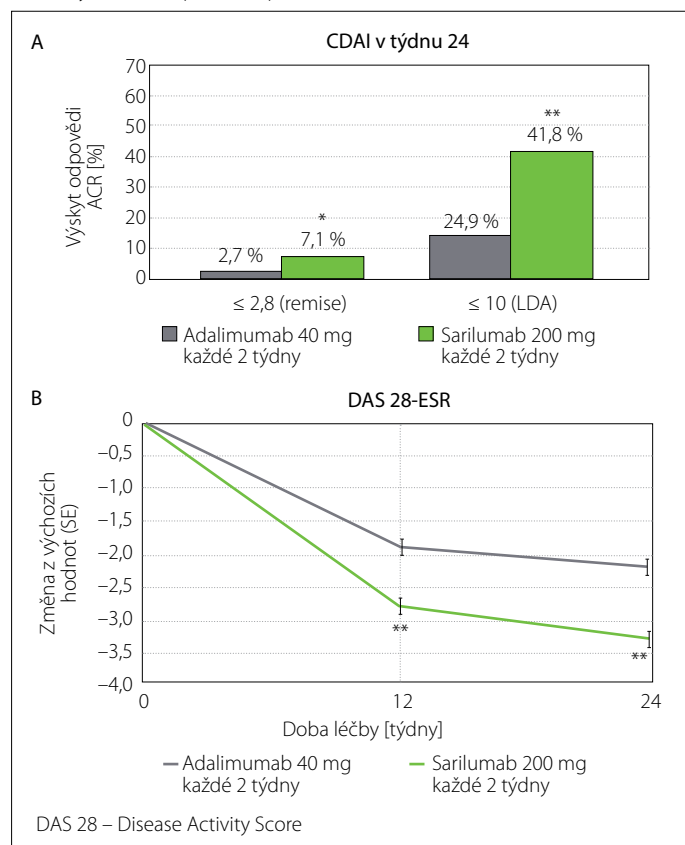
adalimumabu (-3,28 vs. -2,20;  $p < 0,0001$ ; obr. 4A). Byl tak splněn klinicky významný rozdíl v účinnosti, který musí být alespoň 0,6 jednotek, aby se dalo hovořit o superioritě jednoho léku vůči druhému. Pacienti na sarilumabu dosáhli také vyšší míry odpovědi podle ACR 20/50/70 než pacienti na adalimumabu ( $p < 0,0074$ ) a měli významnější zlepšení v indexu HAQ-DI ( $p = 0,0037$ ). Více pacientů, kteří dostávali sarilumab, ve srovnání s adalimumabem dosáhlo podle CDAI remise (7,1 vs. 2,7 %; nominální  $p = 0,0468$ ) a nízké aktivity onemocnění (41,8 vs. 24,9 %; nominální  $p = 0,0005$ ). Podíl pacientů dosahujících remise podle DAS 28-FW po 24 týdnech léčby je uveden na obr. 4B.

Po dokončení 24 týdnů vstoupilo do otevřené fáze studie 320 pacientů (155 přešlo z adalimumabu; 165 pokračovalo sarilumabem). U pacientů přecházejících z adalimumabu na sarilumab bylo dosaženo po 12 týdnech dalšího klinicky významného zlepšení aktivity onemocnění včetně parametrů udávaných pacientem. Tato zlepšení se přiblížila hladinám zlepšení pozorovaným u pacientů, kteří pokračovali v užívání sarilumabu po dokončení dvojité zaslepené fáze [17]. U pacientů, kteří změnilu přípravku na sarilumab, dosáhlo nízké aktivity onemocnění 70 % jedinců a toto zlepšení bylo udrženo až po 48. týden otevřené fáze studie.

### Bezpečnost

Mezi často pozorované NÚ sarilumabu v klinických hodnoceních patřily infekce (nejčastěji nazofaryngitida, infekce horních cest dýchacích nebo infekce močových cest), erytém v místě vpichu, některé laboratorní abnormality (např. neutropenie, zvýšená hodnota jaterních enzymů a LDL-cholesterolu). V klinických hodnoceních nemělo zvýšení LDL-cholesterolu za následek vyšší výskyt kardiovaskulárních onemocnění. Všechny NÚ byly konzistentní s běžnými NÚ biologické léčby, zejména tocilizumabu, který zasahuje do signalizace IL-6. NÚ vedoucí k vysazení sarilumabu v klinickém hodnocení MOBILITY byly pozorovány u 12,5 % pacientů užívajících dávku 150 mg a 13,9 % s dávkou 200 mg [11]. Během 2leté extenze klinického hodnocení bylo celkově přítomno 279,6 případů NÚ vyvolaných léčbou na 100 patientských roků a 16,6 případů závažných NÚ na 100 patientských roků. Ve studii TARGET byly nejčastěji hlášenými NÚ infekce [12]. Závažné infekce se vyskytly u 1,1; 0,6 a 1,1 % pacientů, kteří dostávali placebo, sarilumab 150 mg, respektive sarilumab 200 mg. Ve studii MONARCH se NÚ vyskytly u 63,6 a 64,1 % pacientů (adalimumab vs. sarilumab), přičemž nejčastěji byly uváděny neutropenie a reakce v místě vpichu po sarilumabu, bolesti hlavy a zhoršení RA po adalimumabu [13]. Výskyt infekcí (sarilumab: 28,8 %; adalimumab: 27,7 %) a závažných infekcí (1,1 % pro obě skupiny) byl podobný navzdory rozdílům v neutropenii mezi oběma preparáty. Ve všech lékových hodnoceních byl zaznamenán snížený absolutní počet neutrofilů  $< 1\ 000$  buněk na  $\text{mm}^3$  u 13 %, respektive 15 % pacientů, podle toho, zda se léčba podávala v kombinaci, nebo jako monoterapie. Neutropenie navíc nebyla spojena se zvýšeným rizikem infekce nebo závažné infekce [18]. NÚ obou přípravků byly podobné a během prvních deseti týdnů po změně léčby z adalimumabu na sarilumab se neobjevily žádné neočekávané bezpečnostní signály [17]. Dlouhodobý

**Obrázek 4** Porovnání účinnosti sarilumabu a adalimumabu u pacientů s revmatoidní artritidou po selhání předchozí léčby metotrexátem ve studii MONARCH. Primárním cílem byla změna ve výchozím skóre aktivity onemocnění podle DAS 28 ve 24. týdnu (A) a jedním se sekundárních cílů bylo dosažení remise podle DAS 28 ve 24. týdnu (B). Upraveno podle [13].



bezpečnostní profil léčby sarilumabem byl dobrý, což potvrzují recentně publikovaná až sedmiletá data [18].

### Závěr

Sarilumab rozšířil spektrum biologických léčivých přípravků pro pacienty s RA. Podle evropských i českých doporučených léčebných postupů může být pacientům s RA se střední až vysokou aktivitou onemocnění podána léčba blokující IL-6 receptor již po selhání metotrexátu, tedy na stejné úrovni jako TNF inhibitory [19, 20]. V běžné klinické praxi je sarilumab podáván ve druhé linii, což odráží skutečnost, že v ČR je stejně jako tocilizumab hrazen pojišťovnou při selhání alespoň jednoho přípravku ze skupiny TNF inhibitorů.

Výsledky všech klinických hodnocení potvrzují setrvalou účinnost a bezpečnost sarilumabu u pacientů s RA při selhání léčby běžnými, resp. konvenčními DMARD, ale i při nedostatečné odpovědi nebo intoleranci biologické léčby TNF inhibitory [16]. Sarilumab je účinný jak v kombinaci s metotrexátem nebo jiným csDMARD, tak v monoterapii, kdy má popsány lepší účinek než adalimumab. Sarilumab přispívá ke zlepšení několika aspektů onemocnění, redukuje počty bolestivých a oteklých kloubů, snižuje reaktanty akutní fáze zánětu, tlumí rentgenovou progresi, potlačuje

bolest a zmírňuje funkční postižení, únavu, zlepšuje kvalitu života a další pacientem udávané potíže [11–17].

Podávání sarilumabu je spojeno s příznivými účinky u širokého spektra pacientů s RA a nezdá se, že by konkrétní charakteristika onemocnění ovlivnila účinnost léčby. Jak tedy vybrat správného pacienta, který by profitoval z léčby nejlépe, a to ve snaze dodržení principů léčby k cíli? Vhodnou indikací pro IL-6 blokující léčbu může představovat pacient s aktivní RA, s nedostatečným účinkem TNF blokující léčby, s převažujícími systémovými projevy a vysokými reaktanty akutní fáze. Séropozitivita se podle recentní analýzy, podobně jako u rituximabu nebo abataceptu, ukazuje jako jeden z dalších možných parametrů lepší odpovědi [21]. Podobně lze lepší klinickou odpověď předvídat i u jedinců, kteří mají vstupně vyšší hladiny IL-6 nebo matrixové metaloproteinázy MMP-3 [22]. Sarilumab je navíc v porovnání s adalimumabem spojován s většími pozitivními účinky na kostní remodelaci a s větším poklesem reaktantů akutní fáze, synoviálního zánětu a kardiovaskulárního rizika [22].

*Práce byla podpořena projektem Ministerstva zdravotnictví ČR pro koncepční rozvoj výzkumné organizace 023728.*

*Literatura na [www.actamedicinae.cz/literatura](http://www.actamedicinae.cz/literatura)*

Kontakt: prof. MUDr. Ladislav Šenolt, Ph.D. | Revmatologický ústav | Na Slupi 4, 128 50 Praha 2 | e-mail: seno@revma.cz