



Teràpia biològica a l'artritis crònica

Document de consens

Societat Catalana de Reumatologia
juny de 2013

Índex

| | |
|---|----|
| 1. Fonament | 2 |
| 2. Artritis reumatoide..... | 4 |
| 2.1. Indicació de la teràpia biològica..... | 4 |
| 2.2. Definició de falta de resposta | 4 |
| 2.2.1. Activitat de la malaltia | 4 |
| 2.2.2. Estrategia prèvia | 5 |
| 2.3. Fàrmacs biològics disponibles i indicacions | 5 |
| 2.3.1. Primera opció..... | 5 |
| 2.3.2. Segona opció després del primer fàrmac biològic | 6 |
| 2.4. Seguiment dels malalts en tractament biològic..... | 7 |
| 3. Espondiloartritis | 11 |
| 3.1. Definició d'activitat de malaltia..... | 11 |
| 3.2. Indicació de la teràpia biològica..... | 11 |
| 3.3. Fàrmacs biològics disponibles i indicacions | 12 |
| 3.4. Segona opció després del primer fàrmac biològic | 13 |
| 3.5. Seguiment i valoració de l'activitat de la malaltia..... | 14 |
| 3.5.1. Valoració de la resposta clínica | 14 |
| 3.5.2. Remissió clínica | 14 |
| 3.5.3. Retirada per ineficàcia | 14 |
| 3.5.4. Malaltia refractària a anti-TNF..... | 14 |
| 4. Artritis psoriàsica | 18 |
| 4.1. Forma oligoarticular i entesítica | 18 |
| 4.1.1. Estratègia prèvia | 18 |
| 4.1.2. Indicació de l'anti-TNF | 18 |
| 4.1.3. Criteris de resposta i canvi de fàrmac..... | 19 |
| 4.2. Forma poliarticular | 19 |
| 4.2.1. Estratègia prèvia | 19 |
| 4.2.2. Indicació de l'anti-TNF | 19 |
| 4.2.3. Criteris de resposta i canvi de fàrmac..... | 19 |
| 4.3. Forma axial pura..... | 19 |
| 5. Estratègies d'optimització | 21 |

1. Fonament

L'any 2010 es va elaborar el primer document de consens de la Societat Catalana de Reumatologia sobre el tractament biològic de les artritis cròniques. La finalitat d'aquest consens fou recollir l'estratègia terapèutica per a les malalties inflamatòries cròniques articulars dels darrers 12 anys des de la introducció de la teràpia biològica. Atesa l'elevada prevalença de l'artritis reumatoide, l'espondiloartritis i l'artritis psoriàsica i la revolució terapèutica que ha representat la introducció d'aquests fàrmacs, en termes de milloria clínica, de la incapacitat funcional, disminució de la comorbiditat i una esperança de vida més llarga, es va plantejar la necessitat d'elaborar un document de consens per l'optimització d'aquest tipus de teràpia. L'evidència científica actual recolza la seva eficàcia i confirma un bon perfil de seguretat. A més a més, el desenvolupament constant de fàrmacs dirigits a noves dianes terapèutiques evidencia la necessitat d'establir una estratègia de tractament comuna d'aquestes malalties. Malgrat tots aquests avenços, la introducció de les teràpies biològiques ha representat un increment substancial del cost del tractament mèdic d'aquest pacients, la qual cosa fa imprescindible establir un ús racional dels fàrmacs biològics i una estratègia ben definida.

La bona acollida que va tenir el primer consens, presentat a l'Acadèmia de Ciències Mèdiques en una sessió extraordinària i multidisciplinària on varen participar tots els implicats en l'ús d'aquests fàrmacs (Departament de Salut, Farmaïndústria, Gestió i Farmàcia hospitalària i la pròpia Societat Catalana de Reumatologia), obliga a fer-ne una primera actualització. Enguany, coincidint amb un repunt de la crisi econòmica global, cal posar al dia el document per fer un ús encara més racional i eficient de la teràpia biològica. Aquesta primera actualització està oberta a aportacions per part dels implicats en funció de la necessitat urgent d'un esforç comú. L'ús de cadascun dels fàrmacs biològics, amb les seves especificitats en cada malaltia, es presenta recolzat per una base científica i les aportacions bibliogràfiques actualitzades. En la seva elaboració hi han col·laborat reumatòlegs experts arreu de Catalunya representant diferents hospitals i àmbits geogràfics, amb l'objectiu d'establir un

model aplicable a tots els centres d'influència de la Societat Catalana de Reumatologia.

Grup de treball

Artritis reumatoide

Coordinador: Raimon Sanmartí

Membres: Sara Marsal, Joan Maymó, Xavier Tena

Espondiloartritis

Coordinador: Jordi Gratacòs

Membres: Teresa Clavaguera, Xavier Juanola, Manel Pujol

Artritis psoriàsica

Coordinador: Jesús Rodríguez-Moreno

Membres: Juan Cañete, Rosa Morlà, José Miguel Ruiz

Hèctor Corominas

Coordinador del document

Sara Marsal

Presidenta de la SCR

Alba Erra

Secretària de la SCR

2. Artritis reumatoide

2.1. Indicació de la teràpia biològica

En el context de les estratègies terapèutiques actuals, els fàrmacs biològics s'utilitzen quan el pacient amb artritis reumatoide no ha respost de forma favorable a la teràpia amb fàrmacs antirreumàtics convencionals de naturalesa química, els immunomoduladors convencionals. Segons les últimes recomanacions de l'EULAR, n'hi ha quatre de rellevants: metotrexat, leflunomida, sulfasalazina i sals d'or parenterals. Es considerarà l'ús de teràpia biològica quan la malaltia segueixi activa després d'haver prescrit un o més d'aquests fàrmacs (sempre cal haver inclòs el metotrexat, si no hi ha contraindicació). Actualment és difícil justificar la prescripció d'un fàrmac biològic sense haver fet tractament previ amb els fàrmacs químics, tot i que en alguns casos pugui estar indicada, d'acord amb les guies i recomanacions de les diferents societats científiques (*Sociedad Española de Reumatología, The European Lique Against Rheumatism, American College of Rheumatology...*).

2.2. Definició de falta de resposta

La definició de falta de resposta es farà en funció del grau d'activitat de la malaltia i de l'estratègia prèvia amb els fàrmacs convencionals.

2.2.1. Activitat de la malaltia

No hi ha un consens en considerar el grau d'activitat de la malaltia per iniciar la teràpia biològica, però es considerarà la persistència d'una activitat inflamatòria, definida per criteris objectius on s'incloguin paràmetres clínics i analítics, com per exemple l'índex DAS-28. Un valor per damunt de 3,2 és indicatiu d'una activitat moderada-alta i pot justificar la introducció d'un fàrmac biològic. De forma excepcional, altres circumstàncies com l'artritis en una localització que ocasioni una marcada discapacitat o una progressió radiològica evident, podria justificar la introducció d'un fàrmac biològic.

2.2.2. Estrategia prèvia

Abans d'iniciar la teràpia biològica cal considerar optimitzar la teràpia amb els fàrmacs químics a la dosi i temps adequats, especialment el metotrexat (fins a una dosi oral o subcutània de 20-30 mg a la setmana, en funció de la resposta clínica i la tolerabilitat), com també en alguns casos la combinació de dos o tres.

2.3. Fàrmacs biològics disponibles i indicacions

Actualment hi ha vuit fàrmacs biològics disponibles per al tractament de l'artritis reumatoide: els antagonistes del TNF (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab i infliximab), abatacept, rituximab i tocilizumab. Malgrat tenir la indicació, l'anakinra (antagonista del receptor de la IL-1), pràcticament no s'utilitza per la seva menor eficàcia en comparació als altres biològics.

2.3.1. Primera opció

Tots els antagonistes del TNF, el tocilizumab i l'abatacept tenen la indicació com a primera opció en el cas de fallida del tractament convencional. Seguint les recomanacions de l'EULAR i en base a l'experiència dels darrers anys, els antagonistes del TNF serien els més utilitzats en aquesta fase. No hi ha evidència científica clara de la superioritat d'un fàrmac biològic sobre un altre en tractament combinat amb un de naturalesa química. La decisió d'emprar un fàrmac concret vindrà donada per criteris clínics, el perfil del pacient, la comorbiditat, l'observança del tractament, la seguretat i l'opinió compartida amb el pacient. En alguns casos es podria iniciar la teràpia biològica amb tocilizumab -presència de símptomes sistèmics rellevants com astènia, febrícula o anèmia- o amb abatacept -en base a un perfil de seguretat aparentment més favorable pel que fa al risc d'infeccions- (figura 1). Cal considerar que, si no hi ha contraindicació, tots els malalts haurien de rebre un fàrmac biològic combinat amb un de químic, preferentment metotrexat, perquè incrementa l'eficàcia i la durada de la resposta terapèutica i inhibeix la progressió de la destrucció articular. Dades recents indiquen que tocilizumab tindria una eficàcia similar quan s'administra sol o combinat, per la qual cosa hauria de ser considerat en casos de monoteràpia.

2.3.2. Segona opció després del primer fàrmac biològic

Malgrat l'eficàcia clínica demostrada, en un nombre considerable de malalts cal suspendre l'administració del fàrmac per falta d'eficàcia (primària o secundària) o per efectes adversos. Segons *BIOBADASER*, la base de dades de seguretat de teràpia biològica en malalties reumàtiques inflamatòries de la *Sociedad Española de Reumatología*, fins un 40% de malalts ha d'abandonar el fàrmac biològic durant els primers tres anys de tractament, per la qual cosa és indispensable disposar d'alternatives en cas de fracàs al primer fàrmac biològic (anti-TNF, abatacept o tocilizumab). En aquests casos cal tenir en compte els següents punts:

- La millor decisió després del fracàs terapèutic al primer antagonista del TNF no està establerta i les opcions són: utilitzar un altre anti-TNF o fer un canvi de diana terapèutica i optar per abatacept, rituximab o tocilizumab.
- No hi ha evidència científica clara de la superioritat d'un biològic sobre un altre en tractament combinat i la decisió per un o per un altre cal prendre-la tenint en compte la causa de la retirada i, fonamentalment, el perfil del pacient.
- Entre els biomarcadors de resposta terapèutica que poden recolzar l'ús d'un o un altre fàrmac biològic cal considerar els autoanticossos (factor reumatoide i antipèptids citrul·linats) com a marcadors reconeguts de bona resposta a rituximab.
- Les dades sobre immunogenicitat d'alguns fàrmacs biològics encara són massa preliminars per explicar la seva rellevància sobre la pèrdua de resposta clínica o la probabilitat de resposta a un altre.
- Si el primer biològic emprat és l'abatacept o el tocilizumab, qualsevol altre, àdhuc un anti-TNF, podria ser eficaç, tot i que no hi ha estudis que ho demostrin (figura 2).

2.4. Seguiment dels malalts en tractament biològic

- Els malalts tractats amb un fàrmac biològic han de ser controlats d'aprop fent avaluacions periòdiques de l'activitat de la malaltia amb un índex validat (preferentment el DAS-28). Cal prendre una nova decisió terapèutica en funció del compliment dels objectius terapèutics als 3-4 mesos d'iniciada la teràpia amb antagonistes del TNF i tocilizumab o bé als 4-6 mesos en el cas d'abatacept i rituximab.
- Si no s'assoleix l'objectiu terapèutic (remissió o baixa activitat, és a dir, DAS-28 <2,6 i <3,2, respectivament), estaria indicat canviar de fàrmac. En casos de malaltia avançada, s'accepta que hi ha una resposta si el DAS-28 és >3,2 i <5,1, sempre que hi hagi hagut una reducció de l'índex significativa (superior a 1,2); malgrat tot, cal considerar-ho de forma individual si el grau de resposta obtingut és l'adequat, atès que es podria optar per canviar de fàrmac.
- Cal tenir en compte qualsevol circumstància (comorbiditat, aspectes psicosocials, etc) que pugui influir sobre l'índex DAS-28 no directament relacionada amb el procés inflamatori, atès que podria falsejar una interpretació correcta sobre l'eficàcia del tractament.

Bibliografia

Carmona L, Gómez-Reino JJ, BIOBADASER Group. Survival of TNF antagonists in spondylarthritis is better than in rheumatoid arthritis. Data from the Spanish registry BIOBADASER. *Arthritis Res Ther.* 2006; 8: R72.

Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al. REFLEX Trial Group. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum.* 2006; 54 (9): 2.793-2.806.

Dougados M, Kissel K, Sheeran T, Tak PP, Conaghan PG, Mola EM et al. Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in methotrexate inadequate responders: 24-week symptomatic and structural results of a 2-year randomised controlled strategy trial in rheumatoid arthritis (ACT-RAY). *Ann Rheum Dis.* 2013; 72: 43-50.

Emery P, Keystone E, Tony HP, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67 (11): 1.516-1.523.

Finckh A, Simard JF, Gabay C. Evidence for differential acquired drug resistance to anti-tumour necrosis factor agents in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65: 746-752.

Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, Dikranian A, Alten R, Pavelka K, Klearman M, Musselman D, Agarwal S, Green J, Kavanaugh A; on behalf of the ADACTA Study Investigators. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet*. 2013 Mar 18. [Epub ahead of print].

Genovese MC, Schiff M, Luggen M, et al. Efficacy and safety of the selective co-stimulation modulator abatacept following 2 years of treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-tumour necrosis factor therapy. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67 (4): 547-554.

Lutt JR, Deodhar A. Rheumatoid arthritis. Strategies in the management of patients showing an inadequate response to TNF-alfa antagonists. *Drugs*. 2008; 68 (5): 591-606.

Nam JL, Winthrop KL, van Vollenhoven RF, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69 (6): 976-986.

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 (supl 1): S1-S12.

Saag KG, Teng GG, Patkar NM, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008; 59 (6): 762-784.

Saevarsdottir S, Wedren S, Seddighzadeh M, Bengtsson C, Wesley A, Lindblad S et al. Patients with early rheumatoid arthritis who smoke are less likely to respond to treatment with methotrexate and tumornecrosis factor inhibitors: observations from the Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis and the Swedish Rheumatology Register cohorts. *Arthritis Rheum*. 2011; 63: 26-36.

Salliot C, Finckh A, Katchamart W, et al. Indirect comparisons of the efficacy of biological antirheumatic agents in rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to conventional disease-modifying antirheumatic drugs or to an anti-tumour necrosis factor agent: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2011; 77: 266-271.

Singh JA, Wells GA, Christensen R, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Feb 16;2:CD008794.

Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012; 64: 625-39.

Smolen JS, Kay J, Doyle MK, et al. GO-AFTER study investigators. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet*. 2009; 374: 210-221.

Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69 (6): 964-975.

Smolen JS, Nash P, Durez P, Hall S, Ilivanova E, Irazoque-Palazuelos F et al. Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2013; 381: 918-29.

Tornero Molina J, Sanmartí Sala R, Rodríguez Valverde V, et al. Actualización del documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. *Reumatol Clín*. 2010; 6 (1): 23-36.

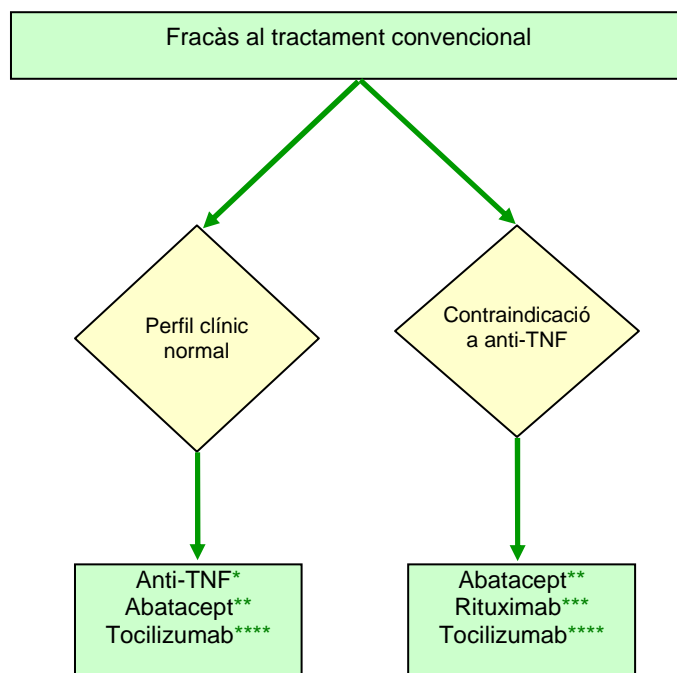
Van Schouwenburg PA, Rispen T, Wolbink GJ. Immunogenicity of anti-TNF biologic therapies for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2013; 9: 164-72.

Van Vollenhoven RF, Klareskog L. Infliximab dosage and infusion frequency in clinical practice: experiences in the Stockholm biologics registry STURE. *Scand J Rheumatol.* 2007; 36 (6): 418-423.

Visser K, Katchamart W, Loza E, Martinez-Lopez JA, Salliot C, Trudeau J et al. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68: 1.086-93.

Weinblatt ME, Schiff M, Valente R, van der Heijde D, Citera G, Zhao C, Maldonado M, Fleischmann R. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: findings of a phase IIIb, multinational, prospective, randomized study. *Arthritis Rheum.* 2013; 65(1): 28-38.

Figura 1. Algoritme a l'artritis reumatoide. Opció com a primer fàrmac biològic



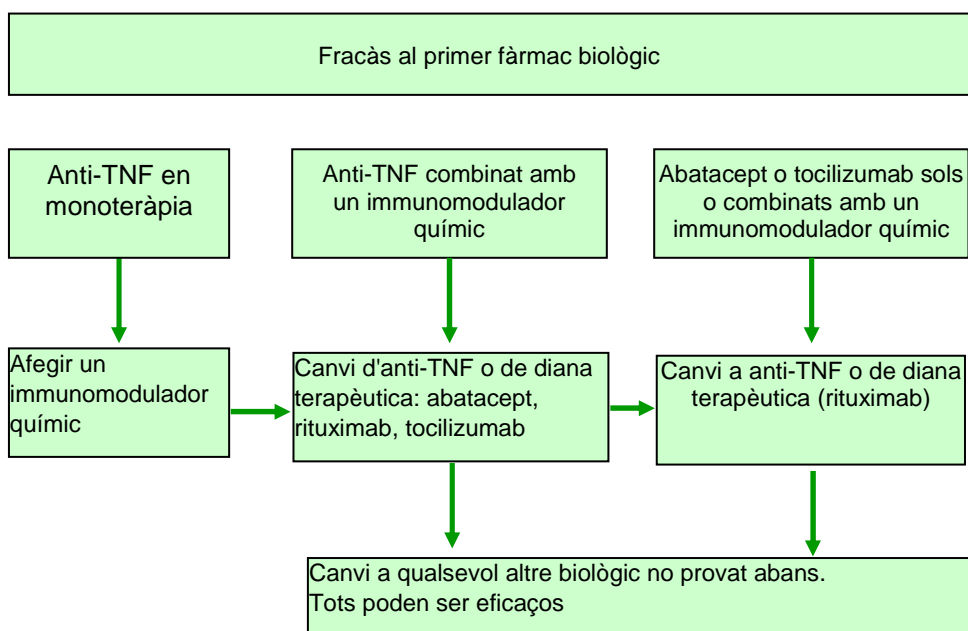
* Els més utilitzats a la pràctica clínica.

** Considerar en malalts amb un elevat risc d'infeccions.

*** Considerar en malalts seropositius (factor reumatoide o antipèptids citrul·linats).

**** Considerar en malalts amb component sistèmic o en monoteràpia.

Figura 2. Algoritme a l'artritis reumatoide després del fracàs del primer fàrmac biològic



Anti-TNF: adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab

3. Espondiloartritis

D'acord als nous criteris de classificació de la *Assessment in Spondyloarthritis International Society (ASAS)*, cal diferenciar entre les formes axials i les perifèriques, com també tenir en compte la presència de malalties concomitants que poden incrementar la morbiditat i influir en les decisions terapèutiques. L'espondiloartritis, com altres malalties reumàtiques cròniques, comporten una disminució del rendiment laboral dels pacients (costos indirectes), que representen més d'un 53% dels costos totals. El tractament adequat i precoç de la malaltia té com a objectiu aconseguir la remissió clínica o una baixa activitat, fites que poden reduir sensiblement els costos indirectes.

3.1. Definició d'activitat de malaltia

L'activitat de la malaltia es defineix per a cadascuna de les formes, axial o perifèrica, de la següent manera:

- **Forma axial.** La malaltia es considera activa quan l'índex BASDAI i la valoració global de la malaltia per part del metge sigui igual o superior a 4 i compleixi una o més dels següents condicions: valoració global de la malaltia per part del pacient igual o superior a 4, dolor raquidi nocturn igual o superior a 4 o elevació dels paràmetres d'inflamació (VSG o proteïna C reactiva). Aquesta activitat s'ha de mantenir durant un mínim de tres mesos.
- **Forma perifèrica.** Es defineix com a malaltia activa la presència d'una o més artritis, dactilitis o entesitis associada a una valoració global de la malaltia per part del malalt i del metge igual o superior a 4.

3.2. Indicació de la teràpia biològica

Es considera la indicació de teràpia biològica en tot malalt amb espondilartritis axial o perifèrica activa, segons s'ha definit prèviament, que sigui refractari a la teràpia convencional. Tant per la forma axial com la perifèrica, es defineix de la següent manera:

- Forma axial. Quan la malaltia segueixi activa malgrat l'administració de dos o més fàrmacs antiinflamatoris no esteroïdals d'eficàcia demostrada, durant un període mínim de dos mesos i a la dosi màxima indicada o tolerada. No hi ha evidència de que els fàrmacs immunomodulador convencionals de naturalesa química (metotrexat, leflunomida...) siguin eficaços en aquesta forma.
- Forma perifèrica. Cal distingir entre l'afectació perifèrica de l'espondilitis anquilosant, les altres espondiloartritis i les situacions especials
 - ✓ **Espondilitis anquilosant.** Es considera que la malaltia és refractària quan segueix activa malgrat el tractament, després d'haver assajat dos o més antiinflamatoris no esteroïdals associats a salazopirina (2 g diaris) durant tres mesos com a mínim.
 - ✓ **Altres espondiloartritis:** Tot i no haver-hi evidència definitiva de l'eficàcia dels immunomoduladors convencionals, s'aconsella provar metotrexat o leflunomida abans d'indicar un fàrmac biològic.
 - ✓ **Situacions especials:** En el cas d'afectació articular molt invalidant o progressió de les lesions radiològiques, pot estar justificada la introducció de teràpia biològica, segons el criteri del metge responsable.

3.3. Fàrmacs biològics disponibles i indicacions

Només els anti-TNF tenen la indicació aprovada per aquestes malalties: tres anticossos monoclonals dirigits contra la pròpia molècula (adalimumab, infliximab i golimumab) i una proteïna de fusió dirigida contra el receptor soluble (etanercept). Un altre anti-TNF potencialment útil però sense la indicació aprovada actualment és el certolizumab. Tot i no haver-hi estudis que suggereixin una major efectivitat de cap dels anti-TNF enfront dels altres, algunes manifestacions clíniques, la comorbiditat i altres circumstàncies dels malalts poden suggerir l'ús preferent d'algun d'ells (figura 3).

- **Malaltia inflamatòria intestinal associada.** En malalts amb colitis ulcerosa o malaltia de Crohn associades: adalimumab, infliximab i golimumab, en casos d'intolerància o ineficàcia als dos anteriors; aquest últim fàrmac s'utilitza a la pràctica clínica tot i que no té la indicació aprovada.
- **Uveïtis recidivant.** L'adalimumab, l'infliximab i probablement el golimumab (encara que hi ha poca experiència) serien més efectius que l'etanercept per a reduir el nombre de recidives.
- **Tuberculosi.** En el cas de risc elevat de tuberculosi és més recomanable l'etanercept (també aplicable a les demés artritis cròniques).
- **Control estricte.** En el cas de malalts que requereixen un control estricte de l'administració del fàrmac (malats psiquiàtrics, no complidors, persones grans amb dificultat per posar-se l'injectable o desplaçar-se), caldria valorar la indicació d'infliximab endovenós o golimumab subcutani (una injecció mensual).
- **Reacció local a l'administració subcutània.** És responsable del 20-30% de les retirades. Es poden valorar altres opcions com l'infliximab i el golimumab (<5% reaccions locals i més lleus).
- **Esclerosi múltiple.** Està contraindicat l'ús d'anti-TNF i caldria considerar la possibilitat d'utilitzar el rituximab, fàrmac que podria ser eficaç tant per l'espondilitis anquilosant (indicació no aprovada) com per l'esclerosi múltiple.

3.4. Segona opció després del primer fàrmac biològic

Dades de la pràctica clínica i alguns estudis observacionals suggereixen que, tal com s'observa a l'artritis reumatoide, la fallida a un anti-TNF no predisposa el fracàs a un altre (mateixa diana terapèutica, diferent mecanisme d'acció...). En aquests casos, si no s'aconsegueix l'objectiu terapèutic cal indicar un canvi de fàrmac. Hi ha dades suggeridores de que la ineficàcia secundària podria estar

relacionada amb la immunogenicitat però, atesa la poca evidència disponible, el fet de no incrementar la dosi –com a la malaltia inflamatòria intestinal- i l'absència d'altres dianes terapèutiques diferents a l'anti-TNF, no sembla indicat l'estudi sistemàtic d'immunogenicitat per decidir una altre fàrmac per al tractament de les espondilartritis.

3.5. Seguiment i valoració de l'activitat de la malaltia

La valoració de l'activitat de la malaltia i la resposta al tractament s'ha de fer de forma regular, en períodes de temps no superiors als tres mesos, per un metge especialista amb una àmplia experiència en el tractament d'aquests malalts i amb capacitat decisòria (figura 4).

3.5.1. Valoració de la resposta clínica

Es considera una bona resposta clínica a la teràpia biològica una reducció del 50% de l'índex BASDAI, del nombre de articulacions inflamades i de la valoració global de la malaltia per part del metge i del malalt, o bé assolir l'objectiu terapèutic (índex BASDAI i valoració global per part del metge i del malalt <4). En cas contrari, cal fer un canvi de fàrmac per aconseguir una eficàcia superior.

3.5.2. Remissió clínica

Es considera que el malalt assoleix la remissió clínica quan l'índex BASDAI i la valoració global de la malaltia per part del metge i del malalt sigui <2.

3.5.3. Retirada per ineficàcia

Atès que a les espondilartritis no es disposa de cap altra diana terapèutica que no siguin els fàrmacs anti-TNF, cal provar totes les opcions disponibles abans de considerar un malalt com a refractari a teràpia biològica.

3.5.4. Malaltia refractària a anti-TNF

Quan un malalt no assoleix una resposta mínima, definida per la reducció d'un 20% de l'índex BASDAI, del nombre articulacions doloroses i de la valoració global de la malaltia per part del metge i del malalt, es considerarà que és refractari al tractament biològic i, en conseqüència, cal suspendre el fàrmac.

Bibliografia

Barkham N, Coates LC, Keen H, Hensor E, Fraser A, Redmond A, Cawkwell L, Emery P. Double-blind placebo-controlled trial of etanercept in the prevention of work disability in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69 (11): 1926-8.

Boonen A, Brinkhuizen T, Landewé R, van der Heijde D, Severens JL. Impact of ankylosing spondylitis on sick leave, presenteeism and unpaid productivity, and estimation of the societal cost. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69 (6): 1123-8.

Bremander A, Petersson IF, Bergman S, Englund M. Population-based estimates of common comorbidities and cardiovascular disease in ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res*. 2011; 63 (4): 550-6.

Cantini F, Niccoli L, Cassarà E, Kaloudi O, Nannini C. Sustained maintenance of clinical remission after adalimumab dose reduction in patients with early psoriatic arthritis: a long-term follow-up study. *Biologics*. 2012; 6: 201-6.

Gao X, Wendling D, Botteman MF, Carter JA, Rao S, Cifaldi M. Clinical and economic burden of extra-articular manifestations in ankylosing spondylitis patients treated with anti-tumor necrosis factor agents. *J Med Econ*. 2012; 15(6): 1054-63.

Navarro-Compán V, Moreira V, Ariza-Ariza R, Hernández-Cruz B, Vargas-Lebrón C, Navarro-Sarabia F. Low doses of etanercept can be effective in ankylosing spondylitis patients who achieve remission of the disease. *Clin Rheumatol*. 2011; 30 (7): 993-6.

Paccou J, Baclé-Boutry MA, Solau-Gervais E, Bele-Philippe P, Flipo RM. Dosage adjustment of anti-tumor necrosis factor- α inhibitor in ankylosing spondylitis is effective in maintaining remission in clinical practice. *J Rheumatol*. 2012; 39 (7): 1418-23.

Papagoras C, Voulgari PV, Drosos AA. Atherosclerosis and cardiovascular disease in the spondyloarthritides, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2013 Feb 7. [Epub ahead of print]

Plasencia C, Pascual-Salcedo D, Nuño L, Bonilla G, Villalba A, Peiteado D, Díez J, Nagore D, et al. Influence of immunogenicity on the efficacy of longterm treatment of spondyloarthritis with infliximab. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71 (12): 1955-60.

Rafia R, Ara R, Packham J, Haywood KL, Healey E. Healthcare costs and productivity losses directly attributable to ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2012; 30(2): 246-53.

Rosenbaum J, Chandran V. Management of comorbidities in ankylosing spondylitis. *Am J Med Sci*. 2012; 343 (5): 364-6.

Strömbeck B, Englund M, Bremander A, Jacobsson LT, Kedza L, Kobelt G, Petersson IF. Cost of illness from the public payers' perspective in patients with ankylosing spondylitis in rheumatological care. *J Rheumatol*. 2010; 37 (11): 2.348-55.

Tenga G, Goëb V, Lequerré T, Bacquet-Deschryver H, Daragon A, Pouplin S, Lanfant-Weybel K, Le Loët X, Dieu B, Vittecoq O. A 3 mg/kg starting dose of infliximab in active spondyloarthritis resistant to conventional treatments is efficient, safe and lowers costs. *Joint Bone Spine*. 2011; 78 (1): 50-5.

Van der Horst-Bruinsma IE, Nurmohamed MT, Landewé RB. Comorbidities in patients with spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012; 38 (3): 523-38.

Figura 3. Algoritme a les espondiloartritis i artritis psoriàsica. Opció com a primer fàrmac biològic

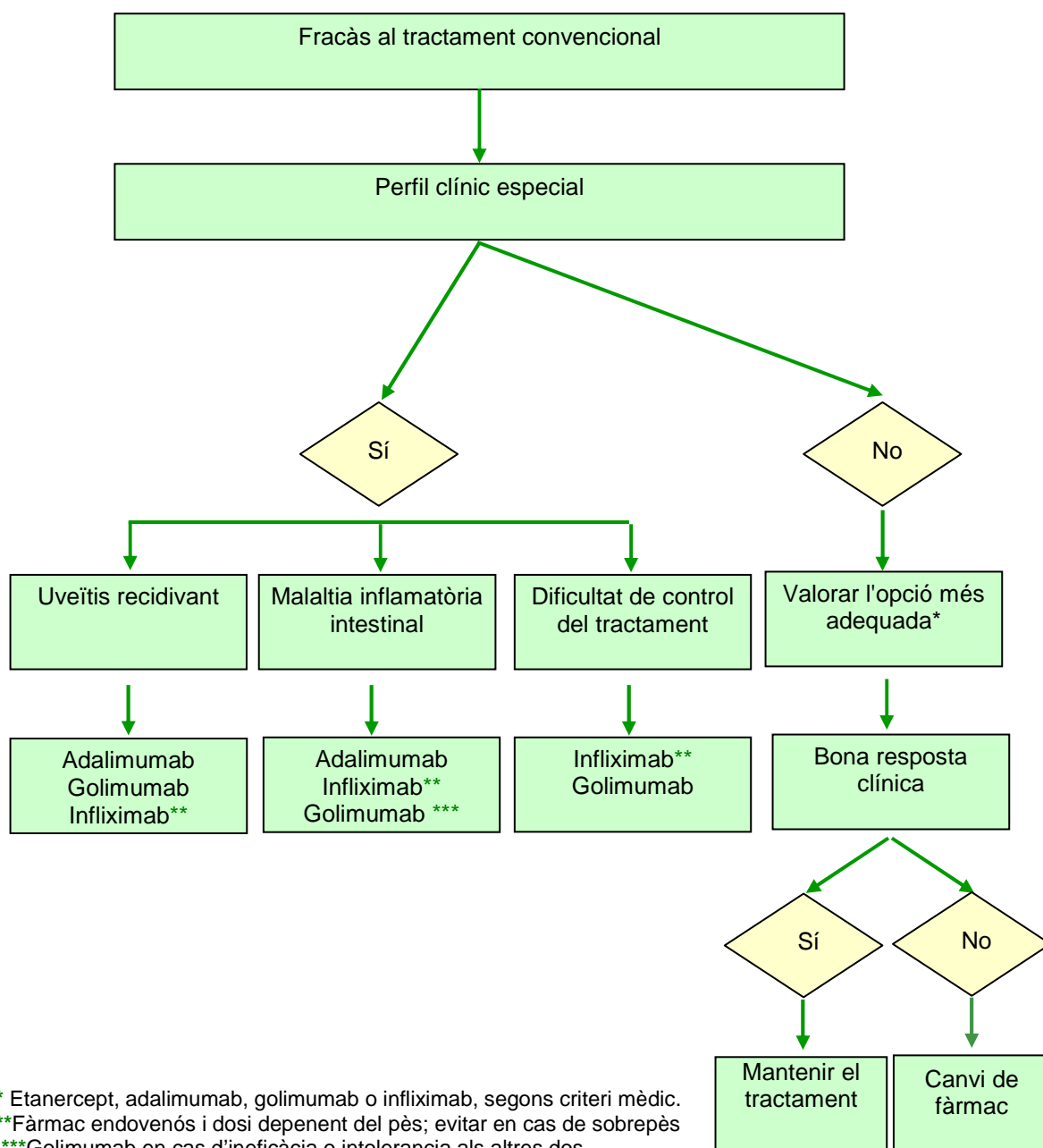
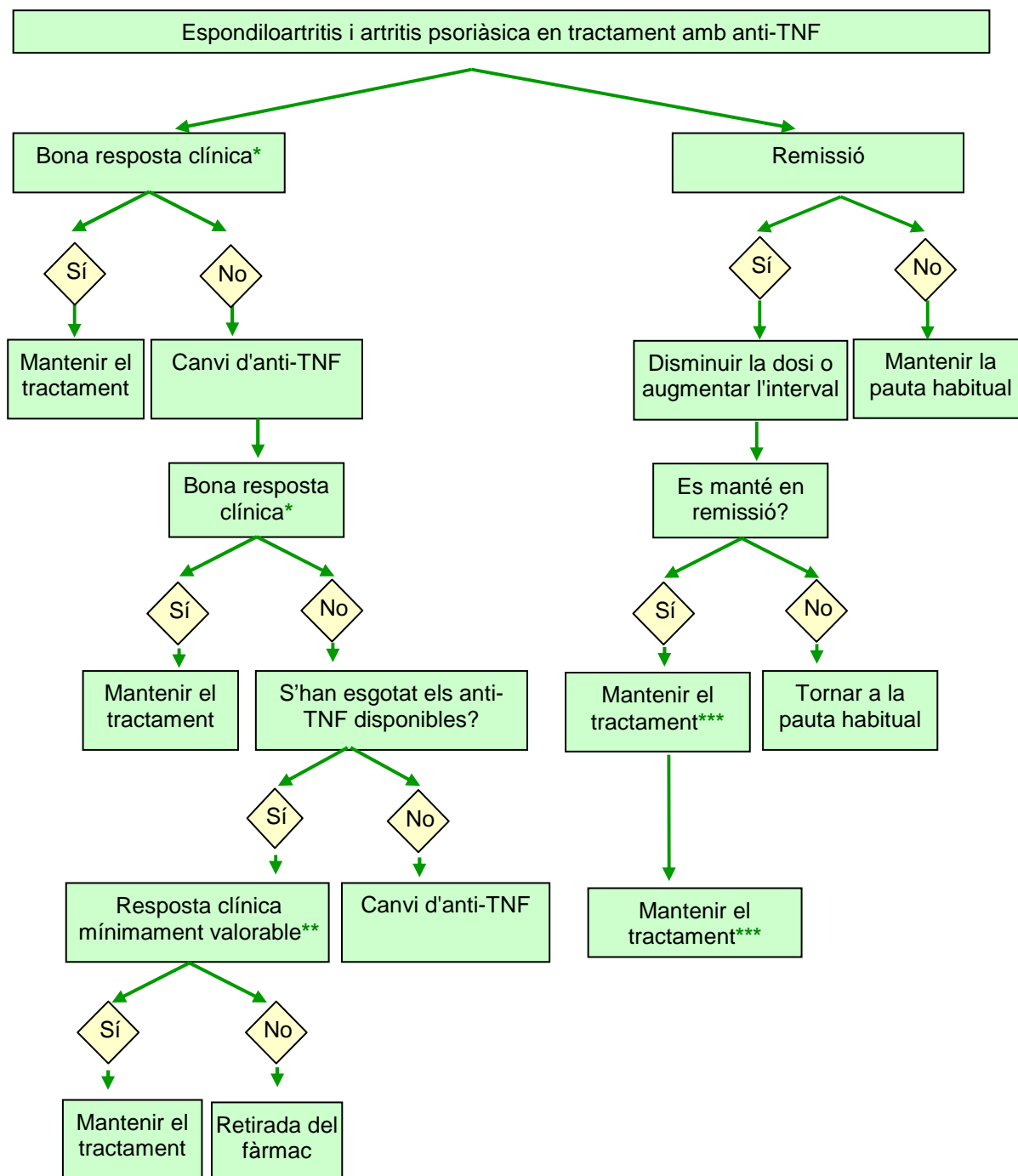


Figura 4. Algoritme segons resposta clínica a les espondiloartritis i artritis psoriàsica



***Bona resposta clínica:** Reducció del 50% de l'índex BASDAI, del nombre d'articulacions inflamades i de la valoració global de la malaltia per part del metge i del malalt o bé assolir l'objectiu terapèutic (índex BASDAI i valoració global de la malaltia <4).

****Resposta clínica mínimament valorable:** Reducció del 20% de l'índex BASDAI, del nombre d'articulacions doloroses i de la valoració global de la malaltia per part del metge i del malalt.

*****Mantenir el tractament:** La retirada del fàrmac no sembla una opció aconsellable a les formes establertes; no hi ha dades a les formes inicials de la malaltia.

4. Artritis psoriàsica

L'artritis psoriàsica és una malaltia heterogènia en la que s'inclouen les formes oligoarticular, poliarticular i l'axial o entesítica. L'únic tractament demostrat en assaigs clínics controlats que pot assolir el control de la malaltia i la reducció del dany estructural són els anti-TNF: infliximab, etanercept, adalimumab i golimumab; altres fàrmacs amb utilitat potencial però sense la indicació aprovada són: certolizumab i ustekinumab. En els següents apartats s'analitza per a les diferents formes clíniques quina és la indicació del fàrmac biològic, l'estratègia prèvia de tractament i les condicions del possible canvi o retirada.

4.1. Forma oligoarticular i entesítica

L'afectació articular és present en quatre localitzacions o menys i inclou també, la forma entesítica i la dactilitis

4.1.1. Estratègia prèvia

El tractament estàndard inclou els antiinflamatoris no esteroïdals i les injeccions intraarticulars de glucocorticoides o isòtops radioactius (sinoviortesi) en el cas de les gonartritis. Els immunomoduladors clàssics utilitzats són el metotrexat, la leflunomida, la salazopirina i la ciclosporina A. Es requereix com a mínim haver utilitzat prèviament un d'aquests fàrmacs, preferentment metotrexat o leflunomida si no hi ha contraindicació. El metotrexat es prescriu a la dosi inicial de 15 mg setmanals augmentant progressivament fins a 20-25 mg en funció de la resposta terapèutica i dels efectes secundaris.

4.1.2. Indicació de l'anti-TNF

La prescripció estarà indicada si la malaltia continua activa i condiona la vida laboral o social del pacient. Es defineix com a malaltia activa la presència d'una o més artritis, dactilitis o entesitis associada a una valoració global de la malaltia per part del malalt i del metge igual o superior a 4.

4.1.3. Criteris de resposta i canvi de fàrmac

La resposta es mesura amb la normalització dels reactants de fase aguda o la reincorporació del pacient a la seva activitat laboral o social. Si no és així, caldria canviar de fàrmac o retirar-lo.

4.2. Forma poliarticular

En aquesta forma clínica l'afectació és present en més de quatre articulacions. El grau d'activitat es valora, per consens i aproximació, amb el mateix índex DAS-28 validat per a l'artritis reumatoide.

4.2.1. Estratègia prèvia

El tractament estàndard inclou els antiinflamatoris no esteroïdals i els immunomoduladors clàssics, entre els quals s'inclouen el metotrexat, la leflunomida, la salazopirina i la ciclosporina A. Es requereix com a mínim haver utilitzat prèviament un d'aquests fàrmacs, preferentment metotrexat o leflunomida si no hi ha contraindicació. El metotrexat es prescriu a la dosi inicial de 15 mg setmanals augmentant progressivament fins a 20-25 mg en funció de la resposta terapèutica i dels efectes secundaris.

4.2.2. Indicació de l'anti-TNF

Si l'índex DAS-28 és superior a 3,2 durant un període de tres mesos o més, cal plantejar-se el tractament amb un fàrmac anti-TNF.

4.2.3. Criteris de resposta i canvi de fàrmac

Es considera una resposta satisfactòria si l'índex DAS-28 es manté per sota de 3,2 (idealment per sota de 2,6 segons el criteri de remissió clínica), o s'aconsegueix una reducció superior a 1,2 punts. En cas contrari, cal canviar el fàrmac o retirar-lo. Si s'han utilitzat tots els anti-TNF comercialitzats, caldria escollir el que comporti una reducció del valor de DAS-28 superior a 1,2 punts.

4.3. Forma axial pura

Per als algorismes de decisió de la indicació i optimització del tractament biològic s'utilitzaran els descrits en l'apartat d'espondiloartritis.

Bibliografía

Fernández Sueiro JL, Juanola Roura X, Cañete Crespillo Jde D, Torre Alonso JC, García de Vicuña R, Queiro Silva R et al. Sociedad Española de Reumatología. Consensus statement of the Spanish Society of Rheumatology on the management of biologic therapies in psoriatic arthritis. *Reumatol Clin*. 2011; 7 (3): 179-188.

Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C, Ash Z, Marzo-Ortega H, van der Heijde D et al. European League Against Rheumatism. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71 (1): 4-12.

Gottlieb A, Korman NJ, Gordon KB, Feldman SR, Lebwohl M, Koo JY et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 2. Psoriatic arthritis: overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 58 (5): 851-864.

Gottlieb AB, Langley RG, Strober BE, Papp KA, Klekotka P, Creamer K et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the addition of methotrexate to etanercept in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2012; 167 (3): 649-657.

Kingsley GH, Kowalczyk A, Taylor H, et al. A randomized placebo-controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012; 51(8): 1.368-1.377.

Mease PJ. Update of treatment of Psoriathic Arthritis. *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases* 2012; 70 (3): 167-171.

Pham T, Fautrel B, Dernis E et al. Club Rhumatismes et Inflammation (CRI/SFR). Recommendations of the French Society for Rheumatology regarding TNFalpha antagonist therapy in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis: 2007 update. *Joint Bone Spine*. 2007; 74 (6): 638-646.

Ravindran V, Scott DL, Choy EH. A systematic review and meta-analysis of efficacy and toxicity of disease modifying anti-rheumatic drugs and biological agents for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67 (6): 855-859.

Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, Mease PJ, Helliwell P, Boehncke Wh et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA). Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68 (9): 1.387-1.394.

Saad AA, Symmons DP, Noyce PR, Ashcroft DM. Risks and benefits of tumor necrosis factor-alpha inhibitors in the management of psoriatic arthritis: systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol*. 2008; 35 (5): 883-890.

Salvarani C, Pipitone N, Marchesoni A, Cantini F, Cauli A, Lubrano E et al. Recommendations for the use of biologic therapy in the treatment of psoriatic arthritis: update from the Italian Society for Rheumatology. *Clin Exp Rheumatol*. 2011; 29 (supl 66): S28-S41.

5. Estratègies d'optimització

Cal tenir en compte les següents consideracions per tal d'optimitzar l'ús dels fàrmacs biològics:

- Abans de prescriure un fàrmac biològic a un pacient amb artritis reumatoide o psoriàsica cal haver documentat el fracàs a un o més immunomoduladors clàssics a les dosis i via d'administració adequades, bé en monoteràpia o en combinació, sempre que no hi hagi contraindicacions. En el cas de les espondiloartritis axials pures és suficient la falta de resposta a dos antiinflamatoris no esteroïdals a la dosi i durada adequades.
- En el cas de que s'hagi optat per un primer fàrmac biològic en monoteràpia per al tractament de l'artritis reumatoide i no s'obtingui una resposta adequada, la primera mesura seria afegir un immunomodulador clàssic, atès que tots els biològics han demostrat una major eficàcia en tractament combinat, excepte el tocilizumab. El fàrmac recomanat és el metotrexat, sempre que no hi hagi contraindicació, però també es poden utilitzar els altres considerats rellevants. En l'artritis psoriàsica, encara que no hi ha estudis que demostrin una major eficàcia, s'ha demostrat una major supervivència del tractament quan s'administra en combinació; aquesta modalitat és més eficaç per a l'afectació cutània i és la recomanable. En el cas de l'espondilitis anquilosant, el fàrmac biològic s'utilitza en monoteràpia.
- En el cas de manca de resposta, no s'ha d'incrementar la dosi ni reduir l'interval d'administració, atès que no augmenta l'eficàcia.
- En els malalts amb artritis reumatoide, espondiloartritis o artritis psoriàsica que hagin obtingut la remissió clínica (o una activitat mínima) amb un fàrmac biològic, durant un període de temps suficient (6-12 mesos) i sense tractament concomitant amb glucocorticoides, es pot intentar disminuir la dosi o augmentar l'interval d'administració del fàrmac biològic; és més difícil arribar a retirar-lo. Un estudi aleatoritzat ha demostrat la persistència de la milloria en disminuir a la

meitat la dosi d'etanercept, combinat amb metotrexat, en pacients amb artritis reumatoide. Aquesta mesura és preferible a la de disminuir o retirar l'immunomodulador químic. En el cas d'haver de reintroduir el fàrmac biològic per recidiva clínica, la resposta és bona en la majoria de casos. No sembla que la retirada total del fàrmac biològic en malalts amb malaltia establerta sigui una bona opció terapèutica.

- És important incloure mesures periòdiques i objectives de resposta al tractament. Cal considerar períodes de fins a 3-4 mesos per valorar la resposta a la teràpia anticitocínica (antagonistes del TNF i tocilizumab) i de 4-6 mesos en el cas d'altres fàrmacs (abatacept i rituximab).
- En la valoració de l'activitat de les diferents malalties amb una escala visual analògica estimada pel malalt (DAS-28, BASDAI...), cal tenir present la comorbiditat o les circumstàncies que puguin distorsionar el resultat final de l'índex i condicionar el criteri d'indicació o de resposta al tractament, per la qual cosa es imprescindible una valoració individual per un reumatòleg amb experiència en teràpia biològica.
- Cal pesar els malalts periòdicament per tal d'ajustar la dosi dels fàrmacs prescrits en funció del pes (influximab, abatacept i tocilizumab) i reconsiderar el seu ús en casos de sobrepès important.
- Es recomana agrupar els malalts que reben el mateix fàrmac endovenós (influximab, abatacept, tocilizumab, rituximab) en un mateix dia per tal d'optimitzar el nombre de flascons oberts.
- En el cas dels malalts tractats amb rituximab, es recomana valorar la necessitat d'una segona tanda (o més) en funció de la resposta inicial i de l'estat clínic.
- Evitar el tabaquisme atès que estudis recents han demostrat una menor resposta als anti-TNF i metotrexat en els malalts fumadors.