



DOCUMENT DE CONSENS

**TERÀPIES BIOLÒGIQUES EN LES
MALALTIES INFLAMATÒRIES
CRÒNIQUES ARTICULARS**

SOCIETAT CATALANA DE REUMATOLOGIA

Acadèmia de Ciències Mèdiques i de la Salut de Catalunya i Balears

5 d'Abril de 2013

Teràpies biològiques

- L'any 2010, primera edició del document de consens de la Societat Catalana de Reumatologia (SCR) sobre el maneig de les artritis cròniques.
- La finalitat d'aquest, fou recollir l'estratègia terapèutica de les malalties inflamatòries cròniques articulars utilitzada durant els darrers 12 anys, gràcies a la introducció de les teràpies biològiques
- Millora molt important per els malalts
 - Menor discapacitat
 - Esperança de vida més llarga
 - Reducció de costos en comorbiditat associada

FONAMENT

- Aquest any 2013, la **Societat Catalana de Reumatologia**, es torna a posicionar al capdavant en el procés de millora de l'eficiència en el tractament.
 - Moment estructural de greu crisi econòmica
 - Necessitat real i permanent de definir estratègies d'optimització
 - Important difusió del consens de l'any 2011
 - Incorporació del consens per tots es actors implicats (**administració pública, farmaindústria, farmàcia i gestió hospitalària i la pròpia SCR**)
- Recolzar l'ús adequat de les teràpies biològiques sense posar en dubte el model aplicat els darrers 12 anys.
- Reafirmant la gran millora que han representat des de la seva utilització

OBJECTIUS

- Justificar l'ús de cada un dels fàrmacs biològics, amb les seves especificitats
- Base científica i bibliografia actualitzada (2013)
- Elaborat per membres experts de la Reumatologia a Catalunya representant de diferents centres i diversos àmbits geogràfics
- Model aplicable a tots els centres d'influència de la Societat Catalana de Reumatologia

Metodologia de Treball

Teràpia biològica a l'artritis reumatoide

Coordinador: Raimon Sanmarti

Membres: Sara Marsal, Joan Maymó, Xavier Tena

Teràpia biològica a l'artritis psoriàsica

Coordinador: Jesus Rodriguez-Moreno

Membres: Juan Cañete, Rosa Morlà, José Miguel Ruiz

Teràpia biològica en les espondilartritis

Coordinador: Jordi Gratacòs

Membres: Teresa Clavaguera, Xavier Juanola, Manel Pujol

Coordinador del Grup del Consens de Teràpies Biològiques

Hèctor Corominas

1. Teràpia biològica a l'artritis reumatoide

Coordinador: Raimon Sanmarti

Membres: Sara Marsal, Joan Maymó, Xavier Tena

Teràpia biològica a l'artritis reumatoide

- Quatre FAMMs que cal considerar rellevants: metotrexat (MTX), leflunomida (LFL), sulfasalazina (SSZ) i sals d'or parenterals
- ***Indicació Teràpia biològica***: pacient amb artritis reumatoide (AR) que no ha respost de forma favorable a FAMMs

Teràpia biològica a l'artritis reumatoide

- **No resposta favorable:** Persistència d'una activitat inflamatòria definida per criteris objectius on s'incloguin paràmetres clínics i analítics, com per exemple l'índex DAS28
- Un DAS28 > 3.2 indicador d'activitat moderada-alta pot justificar la introducció d'un fàrmac biològic.
- Valorar la possibilitat de combinació de **dos o tres** FAMMs.

Teràpia biològica a l'artritis reumatoide

- Actualment, està difícilment justificat iniciar la teràpia biològica 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 (SER, EULAR, ACR...).
- De forma excepcional, la presència d'artritis en una localització, que ocasioni **marcada discapacitat** o la presència d'una **progressió radiològica evident**, podria justificar la introducció de biològics

Estratègies d'optimització d'ús de les teràpies biològiques en AR

1. Abans de prescriure un fàrmac biològic cal haver documentat el fracàs a un o més FAMMs sintètics a les dosi i via d'administració adequades (MTX oral o subcutània de 20-30 mg a la setmana), bé en monoteràpia o en combinació
2. Si el primer biològic s'administra en forma de monoteràpia, la primera mesura seria afegir un FAMM. Tots el biològics han demostrat major eficàcia associats a un FAMM, excepció feta de **tocilizumab** d'acord a estudis recents.
3. No incrementar la dosi, ni disminuir l'interval d'administració dels biològics ja que no s'augmenta l'eficàcia.

Estratègies d'optimització d'ús de les teràpies biològiques en AR

4. En AR en **remissió clínica** i alternativament en casos amb **baixa activitat inflamatòria** sota tractament biològic durant un període de temps suficient (més de 6-12 mesos), sense tractament concomitant amb glucocorticoids, es pot intentar disminuir la dosi o augmentar l'interval d'administració del fàrmac biològic, mentre que la tretirada és més difícil de realitzar

Aquesta mesura es preferible a la de disminuir o retirar el FAMM.

No hi ha estudis controlats sobre el particular i el pacient pot recidivar seguint aquesta estratègia

5. Mesures periòdiques i objectives de resposta al tractament

Cal considerar períodes no superiors a 3-4 mesos per a valorar la resposta a teràpies anticitocines (**antagonistes del TNF α** i **tocilizumab**) i de 4-6 mesos en teràpies com **abatacept** i **rituximab**.

Estratègies d'optimització d'ús de les teràpies biològiques en AR

6. Altres mesures de millora de l'eficiència podrien ser:
 - Control periòdic del pes dels malalts per ajustar la dosi dels fàrmacs prescrits en dosi mg/kg (**influximab, abatacept i tocilizumab**)
 - 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.
 - Malalts tractats amb **rituximab**, valorar la necessitat d'una segona tanda en funció de la resposta inicial i l'estat clínic
 - Evitar el tabaquisme atès que estudis recents demostren una menor resposta terapèutica als anti-TNF i metotrexat en pacients fumadors.

Recomanació general en AR :

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.

1. Els **antagonistes del TNF** són els més utilitzats en aquesta fase del tractament.
2. Es pot iniciar també la teràpia biològica amb:
 - tocilizumab** (presència de símptomes sistèmics rellevants, monoteràpia)
 - abatacept** (perfil de seguretat aparentment més favorable pel que fa al risc d'infeccions)

Recomanació general en AR :

1. La millor decisió després del fracàs terapèutic al primer tractament biològic 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**.
2. No hi ha evidència científica clara de la superioritat d'un biològic sobre un altre en tractament combinat amb un mateix FAMM i la decisió d'administrar-ne un o l'altre cal prendre-la tenint en compte la causa de la retirada i, fonamentalment, el perfil del pacient.
3. 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.

MODIFICACIONS en Estratègies d'optimització d' ús de les teràpies biològiques en AR.

1. Actualment està difícilment justificat iniciar la teràpia biològica 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 (SER, EULAR, ACR...).
2. 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 amb FAMM. 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 del tractament
3. Tocilizumab tindria una eficàcia similar quan s'administra sol o combinat, per la qual cosa hauria de ser considerat en casos de monoteràpia.

MODIFICACIONS en Estratègies d'optimització d' ús de les teràpies biològiques en AR.

4. La disminució de dosi es possible en alguns malalts amb un control adequat i persistent de la malaltia. En AR, un estudi aleatoritzat ha demostrat la persistència de la milloria en disminuir a la meitat la dosi d'etanercept combinat amb metotrexat . La retirada definitiva es difícil
5. Optimització de dosi de MTX 25-30 mg/setmana
6. Períodes de fins a 3-4 mesos per valorar la resposta a teràpia anticitocines (antagonistes del TNF i tocilizumab) i de 4-6 mesos en altres fàrmacs com abatacept i rituximab.
7. Resposta terapèutica als anti-TNF i metotrexat menor en fumadors

2. Teràpia biològica a l'artritis psoriàsica

Coordinador: Jesus Rodriguez-Moreno

Membres: Juan Cañete, Rosa Morlà, José Miguel Ruiz

Tractament biològic segons les formes de l'artritis psoriàsica

- Descrites cinc formes d'afectació articular en l'AP, encara que les formes clíniques de presentació més freqüents són:

- Formes mono-oligoarticulares

- Formes poliarticulares

- Formes axials

Tractament Biològic a les Formes oligoarticulares / entesítiques d' Artritis Psoriàsica

1. Tractament previ a la indicació d' un fàrmac anti-TNF α

- Antiinflamatoris no esteroïdals (AINEs)
- Infiltracions locals (glucocorticoesteroids) o sinoviortesi radioactiva
- FAMMs: metotrexat, leflunomida, salazopirina i ciclosporina A
- En cas de no existir contraindicació, MTX dosi inicial de 15 mg/setmana fins a 20-25 mg/setmana en funció de la resposta terapèutica

2. -Indicació de l' anti-TNF α

- reactants de fase aguda estan elevats (VSG i/o PCR)
- malaltia articular (incloent entesitis o dactilitis) que condiciona seriosament la vida laboral i/o social

3. Criteris de resposta i canvi d' anti-TNF α

- Normalització dels reactants de fase aguda i/o
- Reincorporació del pacient a la seva activitat laboral i/o social .
- Si no és així, caldria canviar d' antiTNF α o retirar-lo.

Tractament Biològic a les Formes poliarticulars d'Artritis Psoriàsica

1. Tractament previ a la indicació d'un fàrmac anti-TNF α

- AINEs
- FAMMs (metotrexat, leflunomida i salazopirina)
- En cas de no existir contraindicació, MTX dosi inicial de 15 mg/setmana fins a 20-25 mg/setmana en funció de la resposta terapèutica

2. Indicació de l'anti-TNF α

- Valor del DAS28 > 3.2 durant un període > 3 mesos

3. Criteris de resposta i canvi d'anti-TNF α

Mantenir el valor del DAS28 < 3,2, idealment < 2,6 (remissió clínica), o

Reducció del valor del DAS28 inferior a 1,2 punts.

En cas contrari, cal canviar l'anti-TNF α i usar el que comporti una reducció del valor del DAS28 superior a 1.2 punts.

Tractament Biològic a les Formes axials d'Artritis Psoriàsica

1. Tractament previ a la indicació d'un fàrmac anti-TNF α

Tractament previ amb dos AINEs durant un període de 3 mesos, a la dosi màxima recomanada o tolerada, a excepció de toxicitat o contraindicació. Els FAMMs tradicionals no han demostrat eficàcia en les formes axials.

2. Indicació de l'anti-TNF α

Tractament anti-TNF α si després de tractament amb AINEs durant un període >3 mesos, el BASDAI continua > 4, a més de presentar, al menys, un dels següents requisits:

- a) valoració general de la malaltia pel pacient (VGP) ≥ 4 cm
- b) dolor raquidi nocturn ≥ 4 cm
- c) elevació dels reactants de fase aguda (VSG i/o PCR)

3. Criteris de resposta i canvi d'antiTNF α

Bona resposta si després de 3 mesos l'índex BASDAI és < 2 o disminueix en un 50% i també hi ha una disminució d'almenys un 50% en valoració general (VGP), del dolor nocturn (DN) o dels reactants fase aguda (RFA).

La revaloració als 4 mesos, si el pacient no ha obtingut aquesta milloria, és indicatiu de canvi d'anti-TNF α o canvis en la pauta d'administració.

Si no s'obté la resposta esperada, però sí una milloria del 20% en el BASDAI i del 20% en VGP, també es considera que es pot mantenir el tractament amb anti-TNF α .

Estratègies d'optimització d'ús de les teràpies biològiques en Artritis Psoriàsica

No diferències significatives en quant a l'eficàcia, tolerabilitat i seguretat dels diferents anti-TNF α en el tractament de l'artritis psoriàsica

1. Abans d'iniciar un anti-TNF α , s'ha d'haver fet tractament al menys amb un FAMMs, que si no existeix cap contraindicació ha de ser el **metotrexat**.
2. L'ús combinat de **metotrexat** i un anti-TNF α , sempre que el pacient ho toleri i no existeixen contraindicacions, és una bona opció terapèutica per observar-se major supervivència del tractament

Estratègies d'optimització d'ús de les teràpies biològiques en Artritis Psoriàsica

3. Si existeix evidència de mal compliment, es recomana l'ús d'un anti-TNF α d'administració intravenosa
4. Cal tenir en compte la gravetat de l'afectació cutània a l'hora d'indicar o mantenir un fàrmac anti-TNF α .
5. Ús preferent de fàrmacs que no requereixin ajustar la dosi segons els pès en malalts obesos
6. Remissió clínica i analítica perllongada, caldria valorar una reducció de dosi

MODIFICACIONS en Estratègies d'optimització d' ús de les teràpies biològiques en Apso.

1. Fàrmacs amb potencial utilitat però sense indicació aprovada actualment: **certolizumab i ustekinumab**
2. El metotrexat a dosi inicial de 15 mg setmanals augmentant progressivament fins a 20-25 mg en funció de la resposta terapèutica i dels efectes secundaris
3. L'elecció dels anti-TNFalfa en el tractament de la Aps, s'ha d'establir sense ordre de prioritat, només segons criteris de pràctica clínica i evidència científica

3. Teràpia biològica a les espondilartritis

Coordinador: Jordi Gratacòs

Membres: Teresa Clavaguera, Xavier Juanola, Manel Pujol

Definició d'activitat de les espondiloartropaties

1. Afectació axial

BASDAI i valoració global de la malaltia pel metge (VGM) ≥ 4
més un dels següents punts:

- a) valoració global de la malaltia pel pacient (VGP) ≥ 4
- b) dolor raquidi nocturn ≥ 4
- c) elevació dels reactants de fase aguda (VSG i/o PCR).

Aquesta activitat s'ha de mantenir durant 3 mesos.

2. Afectació perifèrica

Al menys 1 o més articulacions inflamades amb una VGP i una
VGM ≥ 4

Indicació de la teràpia biològica a les espondiloartropaties

1. Afectació axial

Persistència de la activitat malgrat l'administració de 2 o més AINEs d'eficàcia antiinflamatòria demostrada durant un mínim de 2 mesos i a dosis màximes indicades o tolerades.

2. Afectació perifèrica

Espondilitis anquilosant: persistència de la activitat malgrat el tractament amb 2 o més AINEs associat a **Salazopirina** durant un període de tres mesos

Altres espondilartritis: no evidència de eficàcia dels FAMMs, però s'aconsella assajar **MTX i/o LFN** abans d'iniciar un tractament biològic

3. Situacions especials

Us de teràpia biològica a criteri del metge responsable en cas d'afectació articular molt invalidant i/o progressió de la lesió radiològica.

Indicació de la teràpia biològica a les espondiloartropaties

- Només els anti-TNF tenen la indicació aprovada: tres anticossos monoclonals (**adalimumab, infliximab i golimumab**) i una proteïna de fusió dirigida contra el receptor soluble (**etanercept**)
- Un quart anticòs monoclonal, el **Certolizumab Pegol**, que ha demostrat eficàcia similar als anteriors amb indicació terapèutica, ha estat aprovat per l'Agència Europea (EMA) pel tractament de l'espondilitis aquilasant.

Teràpia biològica a les espondilartritis

- ***Manifestacions clíniques, comorbiditats i situacions específiques que suggereixen l'ús preferencial d'algun anti-TNF α en front als altres:***
 1. Pacient amb espondilartritis secundària a malaltia inflamatòria intestinal: **anticossos monoclonals**
 1. Pacient amb espondilartritis i uveïtis: us preferencial de **anticossos monoclonals**

Teràpia biològica a les espondilartritis

3. Pacient amb espondilartritis que pertanyen a una població d'alt risc de tuberculosi: us preferencial de **receptor soluble**
4. Pacient amb psoriasi cutània moderada-extensa associada: **anticossos monoclonals** i/o **receptor soluble**
5. Reaccions locals a l'administració subcutània: utilitzar **anticòs monoclonal e.v.**, **anticòs monoclonal sc.**

Estratègies d'optimització d'ús de les teràpies biològiques a les espondiloartritis

1. A la espondilitis anquilosant en cas d'assolir la remissió clínica un temps suficient (més de 6 mesos), hi ha dades que suggereixen que es pot intentar disminuir la dosi o augmentar el interval d'administració del fàrmac biològic.
2. Retirar el fàrmac no sembla una opció aconsellable al menys en les formes establertes.
3. No hi ha dades en formes de malaltia d'inici.

Estratègies d'optimització d'ús de les teràpies biològiques a les espondiloartritis

4. En espondilartritis no es disposa de cap altre diana terapèutica que no siguin els fàrmacs anti-TNF α . Cal exhaurir totes les opcions anti-TNF α disponibles abans de considerar a un pacient refractari a la teràpia biològica
5. No assolir l'objectiu terapèutic mínim definit com una millora respecte a l'activitat inicial d' un 20% del BASDAI, nombre articulacions doloroses i VGM i VGP, cal retirar el fàrmac.

MODIFICACIONES en Estratègies d'optimització d' ús de les teràpies biològiques en EA.

1. Donada l'absència d'altres dianes terapèutiques diferents al anti-TNF, no sembla indicat a dia de avui, l'estudi sistemàtic de la immunogenicitat per decidir el tractament en les espondilartritis.
2. Alergia local a l'administració SC. Responsable de 20-30% retirades es podria valorar les opcions: inflixmab ev, i golimumab sc (<5% reaccions locals i més lleus).
3. Un quart anticòs monoclonal, el **Certolizumab Pegol**, que ha demostrat eficàcia similar als anteriors amb indicació terapèutica, ha estat aprovat per l'Agència Europea (EMA) pel tractament de l'espondilitis aquilosant

CONCLUSIONS

1. Teràpies biològiques són eficaces i segures
2. Model d'atenció als darrers 12 anys: estratègia correcta però cal millorar l'eficiència
3. Determinades situacions específiques fan que sigui necessari disposar de tots aquests fàrmacs per a poder, basat en criteris científics, resoldre totes les demandes que es plantegin

CONCLUSIONS

4. Donada l'heterogeneïtat biològica i clínica de les malalties inflamatores cròniques cal disposar de tractaments amb diferent mecanisme d'acció
5. Necessària la intervenció coordinada de tots els actors implicats per a gestionar millor els recursos disponibles
6. El present document posa al capdavant a la SCR per liderar la resposta davant de la situació actual, sempre d'acord a un consens científic



**Grup de consens de Teràpies Biològiques de
la Societat Catalana de Reumatologia**

Moltes gràcies