

**DOCUMENTO DE CONSENSO SOBRE EL USO
DE TERAPIAS BIOLÓGICAS EN EL
TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE
CRFT/DOC/TBAR/2/112016**

**Grupo de Trabajo de Medicamentos Biológicos en
Reumatología**

Aprobado por la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica
Consejería de Sanidad y Política Social - Región de Murcia

11 de noviembre de 2016



ÍNDICE

1. INTEGRANTES DEL GRUPO DE TRABAJO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS EN ARTRITIS REUMATOIDE	3
2. ABREVIATURAS	6
3. INTRODUCCIÓN	7
4. RECOMENDACIONES PARA EL USO EFICIENTE DE TERAPIAS BIOLÓGICAS EN ARTRITIS REUMATOIDE	13
4.1. PROTOCOLO PARA EL INICIO DEL TRATAMIENTO CON TERAPIAS BIOLÓGICAS EN ARTRITIS REUMATOIDE.....	14
4.2. PROTOCOLO TERAPÉUTICO DE UTILIZACIÓN DE TERAPIAS BIOLÓGICAS EN ARTRITIS REUMATOIDE	18
4.3. PROTOCOLO DE MONITORIZACIÓN, SEGUIMIENTO Y ADECUACIÓN DE DOSIS	23
5. PROCEDIMIENTO DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS PARA ARTRITIS REUMATOIDE	26
6. CONCLUSIONES	27
7. MARCO LEGAL.....	28
8. BIBLIOGRAFÍA.....	29

ANEXO I. HOJA DE SOLICITUD DE TRATAMIENTO CON TERAPIA BIOLÓGICA.

ANEXO II. PROTOCOLO PARA LA UTILIZACIÓN DE RITUXIMAB EN PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO BIOLÓGICO (FUERA DE FICHA TÉCNICA).

1. INTEGRANTES DEL GRUPO DE TRABAJO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS EN ARTRITIS REUMATOIDE.

Presidente de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica.

Dña. María Teresa Martínez Ros.

Directora General de Planificación, Investigación, Farmacia y Atención al Ciudadano. Consejería de Sanidad. Región de Murcia.

Vicepresidentes de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica.

D. Casimiro Jiménez Guillén.

Subdirector General de Farmacia e Investigación. Dirección General de Planificación, Investigación, Farmacia y Atención al Ciudadano. Consejería de Sanidad. Región de Murcia.

Dña. Mercedes Martínez-Novillo González.

Directora General de Asistencia Sanitaria. Servicio Murciano de Salud. Región de Murcia.

Coordinadora del Grupo de Trabajo de Medicamentos Biológicos en Reumatología.

Dña. María Belén Sánchez Torrecillas.

Farmacéutica. Servicio de Ordenación y Atención Farmacéutica. Consejería de Sanidad. Región de Murcia.

Coordinadora del Grupo de Trabajo de Medicamentos Biológicos.

Dña. María José Peñalver Jara.

Farmacéutica. Servicio de Ordenación y Atención Farmacéutica. Consejería de Sanidad. Región de Murcia

Miembros del Grupo de Trabajo (por orden alfabético).

Dña. Paula Alcañiz Rodríguez.

Médico. Especialista en Pediatría. Unidad de Reumatología Infantil. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Región de Murcia.

D. Vicente Arocas Casañ.

Farmacéutico. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Región de Murcia.

D. Alberto Bermúdez Torrente.

Médico. Especialista en Reumatología. Jefe de Servicio de Reumatología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Región de Murcia.

D. Vicente Cogolludo Campillo.

Médico. Especialista en Reumatología. Jefe de Sección de Reumatología. Hospital General Universitario Santa Lucía. Región de Murcia.

D. José Gálvez Muñoz.

Médico. Especialista en Reumatología. Jefe de Sección de Reumatología. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Región de Murcia.

Dña. Consuelo García Motos.

Farmacéutica. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Región de Murcia.

Dña. María Sergia García Simón.

Farmacéutica. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario Santa Lucía. Región de Murcia.

Dña. Celia María González Ponce.

Farmacéutica. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Jefe de Servicio de Farmacia. Hospital Rafael Méndez. Región de Murcia.

Dña. M. Pilar López López.

Farmacéutica. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Gestión Farmacéutica. Servicio Murciano de Salud. Región de Murcia.



Región de Murcia
Consejería de Sanidad



D. Francisco José Martínez Cánovas.

Farmacéutico. Técnico Responsable de Medicamentos, Farmacovigilancia y Productos Sanitarios. Servicio de Ordenación y Atención Farmacéutica. Región de Murcia.

D. Pablo Mesa del Castillo Bermejo.

Médico. Especialista en Reumatología. Unidad de Reumatología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Región de Murcia.

D. Josep Pastor Cano.

Farmacéutico. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Gestión Farmacéutica. Servicio Murciano de Salud. Región de Murcia.



2. ABREVIATURAS.

- ABT: Abatacept.
- ADA: Adalimumab.
- AR: Artritis reumatoide.
- CZP: Certolizumab pegol.
- ETN: Etanercept.
- FAME: Fármaco modificador de la enfermedad.
- GLM: Golimumab.
- IFX: Infliximab.
- MTX: Metrotexato.
- RTX: Rituximab.
- TB: Terapia biológica.
- TCZ: Tocilizumab.
- TNF: Factor de necrosis tumoral

3. INTRODUCCIÓN.

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica de las articulaciones que puede acabar en lesión y destrucción articular, frecuentemente discapacitante. En España afecta al 0.5% de la población adulta, por lo que en nuestra Región se estima en más de 6.000 el número de pacientes con AR.

En ausencia de tratamiento adecuado, existe evidencia radiológica de destrucción articular a los dos años del diagnóstico. Entre el 15 y el 20% de pacientes requieren artroplastia articular a los cinco años; hasta un 30% de pacientes con AR se convierten en incapacitados permanentes en los primeros años de la enfermedad, en ausencia de tratamiento adecuado.

El tratamiento de la AR debe dirigirse a controlar la actividad inflamatoria, evitar la progresión de la lesión estructural articular y prevenir la invalidez de los pacientes. El manejo farmacológico de la AR descansa en el tratamiento con los denominados Fármacos Modificadores de la Enfermedad (FAMEs) que incluyen los sintéticos (Metotrexato, Leflunomida, Salazopirina e Hidroxicloroquina) y los biológicos, objeto del presente consenso. Uno de los mayores avances que se han producido en los últimos años en la AR ha sido la modificación de la estrategia terapéutica. Los dos elementos clave de este cambio son la utilización precoz de FAME y el establecer un objetivo terapéutico concreto, como alcanzar la remisión o grados de actividad baja, esto tiene tanta importancia como el fármaco o fármacos que utilicemos para conseguirlo.

El uso de estos tratamientos, por motivos de eficiencia clínica y seguridad, debe estar sometido a las recomendaciones sobre su uso realizadas por las Sociedades Científicas internacionales más relevantes de la especialidad, con las aportaciones de la Sociedad Española de Reumatología y las locales que parezcan pertinentes.

Los denominados medicamentos biológicos se caracterizan por su procedimiento de obtención y por actuar de forma específica sobre dianas terapéuticas claves en el proceso patogénico de la AR. Hay que señalar que incluso los nuevos agentes biológicos, no alcanzan la respuesta clínica necesaria en un tercio de pacientes y es frecuente que pierdan eficacia con el tiempo. Por otro lado el alto coste de estos medicamentos y la todavía escasa información sobre seguridad a largo plazo, obligan a establecer procedimientos que garanticen su uso racional, en el marco de una estrategia terapéutica integral de la enfermedad.



Este protocolo se sustenta en la necesidad del uso racional de los agentes biológicos, optimización de su empleo en la práctica asistencial, consensuando criterios que tengan en cuenta la responsabilidad profesional, la equidad en el acceso a los tratamientos, la efectividad y los costes de los tratamientos.

La estimación de los costes de las patologías crónicas articulares como la AR, demuestra que la enfermedad genera un considerable consumo de recursos sanitarios y sociales. El uso generalizado de los medicamentos modificadores de enfermedad, la incorporación de los agentes biológicos al tratamiento, la exigencia de una monitorización estrecha en el manejo de la enfermedad, la comorbilidad asociada y la incapacidad laboral son factores condicionantes del elevado impacto económico de esta enfermedad, desde la perspectiva personal, familiar y para el conjunto de la sociedad. Esta realidad tiene que hacer reflexionar a médicos, gestores de la salud y a la propia administración sanitaria sobre la necesidad de garantizar a los ciudadanos que tanto los objetivos como los recursos terapéuticos se definen de una forma equitativa y eficiente, aplicando criterios de coste-efectividad. Desde el Servicio Murciano de Salud y la Consejería de Sanidad se remitirán a las direcciones, gerencias y servicios implicados directrices de eficiencia, estableciéndose mecanismos de información y seguimiento sobre las terapias de AR, analizándose posteriormente las posibles desviaciones.

La irrupción en el mercado de las nuevas moléculas biosimilares ha supuesto un nuevo escenario en el análisis de la eficiencia de los tratamientos biológicos disponibles para la AR. Para los pacientes susceptibles de iniciar tratamiento con alguna de las terapias biológicas para las que esté disponible el biosimilar resultará de elección la molécula más eficiente, siempre que el biosimilar haya demostrado, mediante suficiente experiencia clínica, su similitud respecto al fármaco biológico "original" para la indicación de AR. Así mismo, para los pacientes en tratamiento se valorará el cambio al biosimilar (*switching*), aplicando los mismos criterios de eficiencia; en estos casos será necesario el consentimiento informado del paciente.



Fármacos biológicos con indicación en Artritis Reumatoide.

A continuación se presentan los medicamentos afectados por el presente documento de consenso, con un resumen de sus indicaciones según ficha técnica, mecanismo de acción y pauta posológica.

Abatacept (Orencia®)

Abatacept (ABT), en combinación con MTX, está indicado para el tratamiento de la AR activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada a un tratamiento previo con uno o más FAME, incluyendo MTX o un inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF)-alfa.

Se ha demostrado una reducción en la progresión del daño articular y una mejoría de la función física durante el tratamiento con ABT en combinación con MTX.

Adalimumab (Humira®)

Adalimumab (ADA), en combinación con MTX, está indicado para:

- El tratamiento de la AR activa moderada a grave en pacientes adultos, cuando la respuesta a FAMEs, incluyendo MTX, haya sido insuficiente.
- El tratamiento de la AR activa, grave y progresiva en adultos no tratados previamente con MTX.

ADA puede ser administrado como monoterapia en caso de intolerancia al MTX o cuando el tratamiento continuado con MTX sea imposible.

ADA ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño de las articulaciones medido por rayos X y mejorar el rendimiento físico, cuando se administra en combinación con MTX.

Anakinra (Kineret®)

Anakinra está indicado para el tratamiento de los signos y síntomas de la AR en combinación con MTX, en aquellos adultos que no hayan respondido bien a la administración de MTX solo.

Certolizumab Pegol (Cimzia®)

Certolizumab Pegol (CZP), en combinación con MTX, está indicado para:

- El tratamiento de la AR activa de moderada a grave en pacientes adultos, cuando la respuesta a FAMEs, incluyendo MTX, haya sido inadecuada. CZP puede



administrarse en monoterapia cuando exista intolerancia al MTX o cuando el tratamiento continuado con MTX no sea adecuado.

- El tratamiento de AR grave, activa y progresiva en adultos no tratados previamente con MTX u otros FAMEs.

CZP ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño articular valorado radiográficamente y mejorar la función física, cuando se administra en combinación con MTX.

Etanercept (Enbrel®, Benepali®)

Etanercept (ETN), en combinación con MTX, está indicado en el tratamiento de la AR activa moderada a grave en adultos, cuando la respuesta a FAMEs, incluido MTX (a no ser que esté contraindicado), ha sido inadecuada.

ETN puede administrarse como monoterapia en caso de intolerancia a MTX o cuando el tratamiento continuado con MTX no sea apropiado. También está indicado para el tratamiento de la AR progresiva, activa y grave en adultos que no han sido tratados previamente con MTX.

ETN, solo o en combinación con MTX, ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño de las articulaciones, medido a través de análisis radiológico, así como mejorar la función física.

Golimumab (Simponi®)

Golimumab (GLM), en combinación con MTX, está indicado en:

- Tratamiento de AR activa, de moderada a grave, en pacientes adultos cuando la respuesta a los FAMEs, incluido MTX, no ha sido adecuada.

- El tratamiento de AR activa, grave y progresiva, en pacientes adultos no tratados con anterioridad con MTX.

GLM, en combinación con MTX, ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño articular medido por Rayos-X y mejorar la función física.

Infliximab (Remicade®, Inflectra®, Remsima®)

Infliximab (INF), en combinación con MTX, está indicado en la reducción de los signos y síntomas así como en la mejoría de la función física en:

-Pacientes adultos con enfermedad activa, cuando la respuesta a los FAMEs, incluido el MTX, ha sido inadecuada.



-Pacientes adultos con enfermedad grave, activa y progresiva no tratados previamente con MTX u otros FAMEs.

En estas poblaciones de pacientes, INF ha demostrado una reducción en la tasa de progresión del daño articular, medida por Rayos-X.

Rituximab (MabThera®)

Rituximab (RTX), en combinación con MTX, está indicado en pacientes adultos para el tratamiento de AR activa grave en pacientes que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a otros FAMEs, incluyendo uno o más tratamientos con inhibidores del TNF.

RTX ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño articular medido con Rayos-X y mejorar la función física, cuando se administra en combinación con MTX.

Tocilizumab (RoActemra®)

Tocilizumab (TCZ) está indicado, en combinación con MTX, para:

- El tratamiento de AR grave, activa y progresiva en adultos no tratados previamente con MTX.
- El tratamiento de la AR activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a un tratamiento previo con uno o más FAMEs o con inhibidores del TNF.

En estos pacientes TCZ puede ser administrado como monoterapia en caso de intolerancia a MTX o cuando el tratamiento continuado con MTX es inadecuado.

TCZ ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño articular medido a través de análisis radiológico y mejorar la función física, cuando se administra en combinación con MTX.



Principio activo	Nombre comercial	AR	AP	EA	Administración de referencia	Mecanismo de acción
Abatacept	Orencia	X			Vial – perfusión intravenosa semana 0 , 2 y cada 4 semanas Vía Subcutánea semanal	Proteína de fusión que inhibe selectivamente los linfocitos T, a nivel de antígeno CD28
Adalimumab	Humira	X	X	X	Vía subcutánea Quincenal	Anticuerpo monoclonal humano inhibidor del TNF-α
Anakinra	Kineret	X			Vía subcutánea diaria	Antagonista del receptor humano para la interleucina 1
Certolizumab	Cimzia	X	X	X	Vía subcutánea 400 mg sem.0,2 y 4, y 200 mg cada 2 semanas	Fragmento de un anticuerpo humanizado inhibidor dosis dependiente de TNF y de Interleucina 1β
Etanercept	Enbrel Benepali	X	X	X	Vía subcutánea 1-2 dosis por semana	Proteína que inhibe competitivamente el receptor de TNF
Golimumab	Simponi	X	X	X	Vía subcutánea mensual	Anticuerpo monoclonal humano que por afinidad a TNF bloquea su unión a receptores
Infliximab	Remicade Inflectra Remsima	X	X	X	Vial de perfusión intravenosa Semana 0, 2 y 6 y post. cada 8 semanas	Anticuerpo monoclonal humano - murino quimérico que por afinidad a TNF bloquea su unión a receptores
Rituximab	Mabthera	X			Vial de perfusión intravenosa. Semana 0, a los 15 días y cada 6 - 12 meses	Anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano con unión específica al antígeno CD20 de los linfocitos B
Tocilizumab	Roactemra	X			Vial de perfusión intravenosa Mensual Vía subcutánea Semanal	Anticuerpo monoclonal inhibidor de la Interleucina 6 , a nivel de bloqueo de receptor,

Tabla 2. Resumen características de los principios activos biológicos con indicación en AR.

4. RECOMENDACIONES PARA EL USO EFICIENTE DE TERAPIAS BIOLÓGICAS EN ARTRITIS REUMATOIDE.

La elección de la terapia biológica (TB) debe ser individualizada. Se hará siguiendo las indicaciones de ficha técnica, situación clínica del paciente, así como las preferencias del mismo. La decisión de inicio de una TB debe ser consensuada entre médico y paciente después de una información adecuada de las distintas opciones de tratamiento. Es responsabilidad del reumatólogo/a, explicar al paciente los objetivos, beneficios y riesgos de este tratamiento; decidir conjuntamente con el paciente la vía de administración (subcutánea o intravenosa) y asegurar en lo posible la adherencia al tratamiento.

La gestión de recursos y la toma de decisiones en nuestro sistema sanitario público deben responder a principios de responsabilidad profesional y experiencia adecuados, equidad en el acceso a las prestaciones y ética profesional en la relación médico-paciente que asegure un correcto cumplimiento de la legalidad en la prescripción farmacológica.

Debemos considerar como factores importantes en la elección de terapia biológica:

- Comorbilidades y circunstancias clínicas del paciente.
- Preferencias del paciente.
- Nivel de comprensión de los objetivos del tratamiento por parte del enfermo, su capacidad para la administración del fármaco y su historial de adherencia a las terapias puede hacer conveniente la utilización de un fármaco endovenoso (IFX, ABT y TCZ).
- Coste del tratamiento.

En pacientes sin perfiles especiales de enfermedad, como morbilidades o situaciones socio-laborales específicas, se consideraran como factores preferentes el coste del tratamiento junto a la mayor o menor adecuación de la vía de administración intravenosa (hospital de día) o subcutánea. Los costes varían en función de cuestiones como el peso del paciente, el uso o no de dosis de inducción y factores relacionados con una correcta utilización y adherencia al tratamiento por parte del paciente.



4.1. PROTOCOLO PARA EL INICIO DEL TRATAMIENTO CON TERAPIAS BIOLÓGICAS EN ARTRITIS REUMATOIDE.

La utilización de los fármacos biológicos persigue alcanzar los objetivos terapéuticos en la AR cuando una estrategia de tratamiento con FAMES convencionales no los ha alcanzado. En general, se tenderá a utilizar al menos dos FAMES, en monoterapia o combinados, en aquellos pacientes sin criterios de mal pronóstico (seronegatividad, ausencia de erosiones radiográficas, bajos niveles de PCR), mientras que en los pacientes con factores de mal pronóstico se considerará adecuado pasar directamente a TB tras fallo del primer FAME.

Son criterios de mal pronóstico:

- Presencia de anticuerpos antipéptidos citrulinados y factor reumatoide.
- Presencia de erosiones articulares.
- HAQ alto.
- Número de articulaciones inflamadas alto.
- VSG y PCR persistentemente elevadas.

Los FAMES utilizados en el tratamiento de la AR son:

- Metotrexato (MTX) (oral o subcutáneo). Se debe utilizar siguiendo una escalada rápida de dosis, hasta alcanzar los 15, 20 e incluso 25 mg semanales en 8 semanas si no hay respuesta clínica satisfactoria. Se recomienda que antes de abandonar la utilización de MTX se intente utilizar éste por vía subcutánea (mayor biodisponibilidad del fármaco).
- Leflunomida 20 mg diarios, vía oral.
- Sulfasalazina (SFZ) 2-3 gramos diarios. El uso de la SFZ ha sido tradicionalmente bajo en nuestro país, fundamentalmente por problemas de tolerancia de las dosis indicadas.
- Combinación de FAMES (MTX, Hidroxicloroquina, SFZ, Leflunomida).

Se debería considerar el uso de dosis bajas de corticoides en la estrategia terapéutica inicial (en combinación con uno o más FAMES) y retirarlos tan rápidamente como sea posible (recomendación nº 7 de EULAR 2013).

El tiempo de evaluación del objetivo terapéutico con la estrategia de tratamiento con FAMES convencionales es de seis meses, aunque podemos considerar el inicio de

TB si después de tres meses de tratamiento no se ha obtenido ninguna mejoría en los parámetros de actividad. Son candidatos a recibir terapia biológica los pacientes en los que tras el tratamiento con FAMEs presentan cualquiera de las siguientes situaciones:

- DAS28 > 3.2.
- Pacientes con DAS28 < 3.2 pero que presentan progresión significativa de las lesiones radiográficas.
- Pacientes con DAS28 < 3.2 pero con inflamación persistente de una articulación de especial importancia funcional para el paciente.

Salvo situaciones de contraindicación o intolerancia se deben utilizar los fármacos biológicos en combinación con FAMEs convencionales, siendo el MTX de primera elección, estando contraindicado la utilización simultánea de los medicamentos biológicos que se describen en este documento.

El inicio de un tratamiento con TB implica la necesidad de un determinado chequeo basal, que constituirá la referencia de control para la evaluación individualizada, que permita valorar un plan terapéutico individualizado y observar su respuesta, de manera que todo paciente que cumpla las indicaciones para iniciar TB será sometido al protocolo previo a biológicos que se realiza en el Servicio de Reumatología. Este protocolo consiste en la realización de al menos las siguientes medidas:

- Analítica: Hemograma y VSG, bioquímica que incluya función renal, hepática y lípidos, PCR, FR, Ac anti-péptidos citrulinados. Orina elemental.
- Serología: virus B y C y VIH (determinar carga viral, si alguno es positivo). Ante una infección por virus B o C se siguen las recomendaciones del Servicio de M. Digestivo.
- Rx tórax. Rx de manos y pies antes de iniciar el tratamiento
- Mantoux. Si es negativo, se repetirá de los 10-15 días después del primero (booster).
- Revisión del calendario vacunal y prevención de infecciones.
- En caso de Rx de tórax sugerente de tuberculosis antigua y/o mantoux positivo, se comenzará la quimioprofilaxis con isoniacida 300 mg/día durante 9 meses como tratamiento preventivo de la tuberculosis latente. Esperando a iniciar el tratamiento



biológico cuando el paciente lleve, al menos, un mes con la quimioprofilaxis. En caso de detectarse tuberculosis activa el biológico está contraindicado.

- Si no hay ninguna contraindicación se iniciará el tratamiento.

La evaluación inicial del paciente, así como la monitorización posterior, debería incluir la determinación de la actividad de la enfermedad utilizando herramientas cuantitativas. Ante un paciente con AR, y antes de iniciar un tratamiento, se deberán considerar una serie de factores que influyen en determinar el objetivo terapéutico y en la elección del tratamiento:

- Estadio de la enfermedad:
 - o De inicio
 - o Establecido
 - o Tardía
 - o Estadio final
- Actividad de la enfermedad.
- Severidad de la enfermedad.
- Capacidad funcional.
- Factores de mal pronóstico.
 - o Factor reumatoide
 - o Anti-PCC
 - o Enfermedad extraarticular
 - o Limitación funcional
 - o Progresión radiológica
- Factores personales y socio-laborales.

La actividad de la enfermedad debería ser evaluada inicialmente y en las visitas subsiguientes. Se recomienda una medición compuesta y estructurada de la actividad. No obstante, el uso de exámenes estructurados periódicos de la actividad es complementario del examen regular de las manifestaciones de la enfermedad, de la progresión, del daño articular, discapacidad, complicaciones y monitorización de los efectos adversos de la medicación.



Se recomienda la consideración de la tabla de referencia de índices de compuestos (DAS, DAS28 y SDAI) para la evaluación del nivel de actividad inflamatoria o, en su caso, remisión en los pacientes de AR.

Tabla 3. Tabla de índices de compuestos (DAS, DAS28 y SDAI).

Puntos de corte para las categorías de actividad según el DAS, DAS28 Y SDAI			
	Categoría	Definición original	Nueva definición propuesta
DAS	Remisión	< 1,6	
	Actividad baja	< 2,4	
	Actividad moderada	2,4 < DAS < 3,7	
	Actividad alta	≥ 3,7	
DAS 28	Remisión	< 2,6	< 2,4
	Actividad baja	< 3,2	< 3,6
	Actividad moderada	3,2 < DAS28 < 5,1	3,6 < DAS28 < 5,5
	Actividad alta	≥ 5,1	≥ 5,5
SDAI	Remisión	< 5	< 3,3
	Actividad baja	< 20	< 11
	Actividad moderada	20 < SDAI < 40	11 < SDAI < 26
	Actividad alta	≥ 40	≥ 26



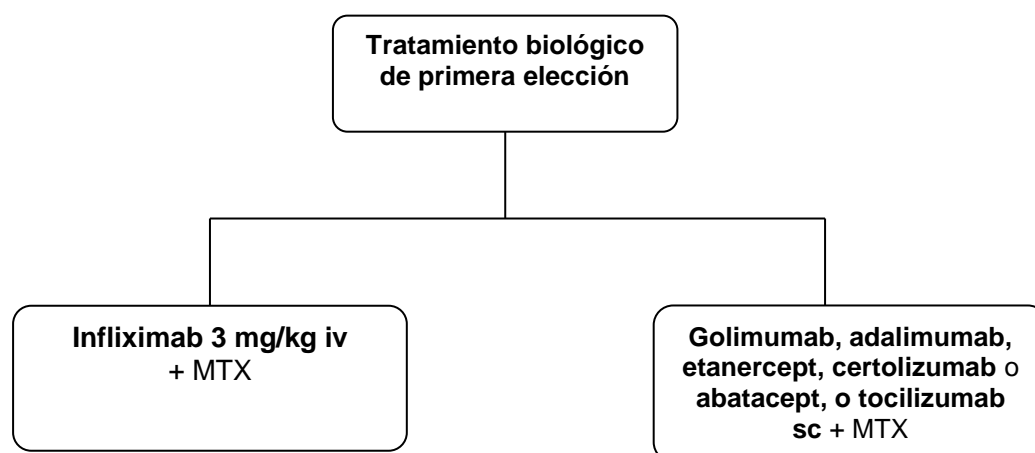
4.2. PROTOCOLO TERAPÉUTICO DE UTILIZACIÓN DE TERAPIAS BIOLÓGICAS EN ARTRITIS REUMATOIDE.

Primera línea de tratamiento con terapia biológica.

En combinación con FAME (primera elección MTX):

- Vía Intravenosa: **Infliximab 3mg/kg**, con periodicidad no inferior a 8 semanas.
- Vía subcutánea: **Abatacept 125 mg/semana, Adalimumab 40 mg/2 semanas, Certolizumab 200 mg/2 semanas, Etanercept 50 mg/semana, Golimumab 50 mg/mes o Tocilizumab 162 mg/semana.** Se podrá seleccionar cualquiera de ellos, siempre y cuando cumpla criterios de costo efectividad, dentro del marco establecido por la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica.

Figura 1: Elección de la primera opción de tratamiento biológico



Segunda línea de tratamiento con terapia biológica.

Cuando el primer biológico no sea eficaz, bien por ausencia de respuesta (fallo primario), pérdida de respuesta (fallo secundario) o efectos adversos, se pueden considerar las siguientes alternativas:

- Cambio a otro ANTI-TNF.
- Cambio a un fármaco con distinta diana terapéutica.



- Aumento de la dosis del anti-TNF. Esto solo tiene cierta eficacia en el caso de IFX y ADA, aunque no se recomienda por razones de coste-efectividad, al existir otros anti-TNF disponibles.

En pacientes con fallo primario de un anti-TNF, la probabilidad de respuesta a otro inhibidor de esta citoquina es algo menor, por lo que puede ser más adecuado cambiar de diana (RTX, ABT o TCZ).

Si es un fallo secundario, tanto otros anti-TNF como los fármacos citados anteriormente están indicados por igual. En pacientes con fallo a 2 o más anti-TNF es más adecuado cambiar de diana terapéutica.

En caso de falta de respuesta terapéutica se recomienda la determinación de los niveles de anticuerpos y/o fármaco.

➤ Fallo primario del primer biológico:

Cuando el primer biológico no sea eficaz por ausencia de respuesta (fallo primario), se debería considerar el cambio de diana terapéutica:

- Si se ha utilizado un anti-TNF como primera elección se debería utilizar como segunda opción:

- Vía intravenosa: **Rituximab** o **Tocilizumab** (en pacientes ≤ 75 kg).

- Vía subcutánea: **Abatacept 125 mg/semana** o **Tocilizumab 162 mg/semana**, con las mismas restricciones de coste que en el apartado anterior.

- Si se ha utilizado Abatacept en primera línea, se debería ofrecer:

- Vía intravenosa: **Infliximab 3 mg/kg** o **Tocilizumab** (pacientes ≤ 75 kg).

- Vía subcutánea: **Golimumab 50 mg/mes**, **Etanercept 50 mg/semana**, **Adalimumab 40 mg/2 semanas**, **Certolizumab 200 mg/2 semanas** o **Tocilizumab 162 mg/semana**, con las mismas restricciones de coste descritas en el apartado anterior.

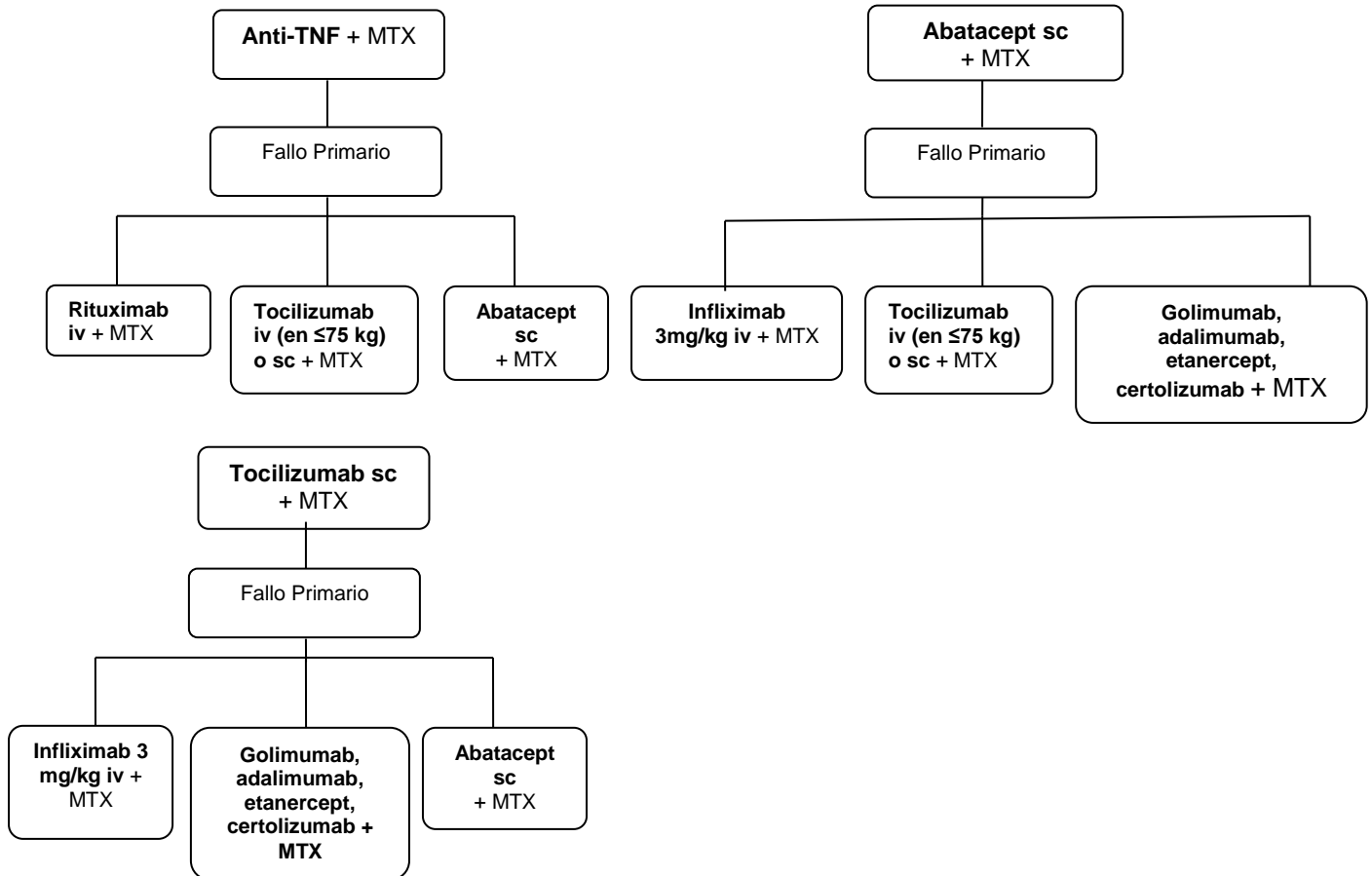
- Si se ha utilizado Tocilizumab subcutáneo en primera línea, se debería ofrecer:

- Vía intravenosa: **Infliximab 3 mg/kg**.

- Vía subcutánea: **Golimumab 50 mg/mes**, **Etanercept 50 mg/semana**, **Adalimumab 40 mg/2 semanas**, **Certolizumab 200 mg/2 semanas** o

Abatacept 125 mg/semana, con las mismas restricciones de coste descritas en el apartado anterior.

Figura 2: Elección de la segunda opción de tratamiento biológico tras fallo primario



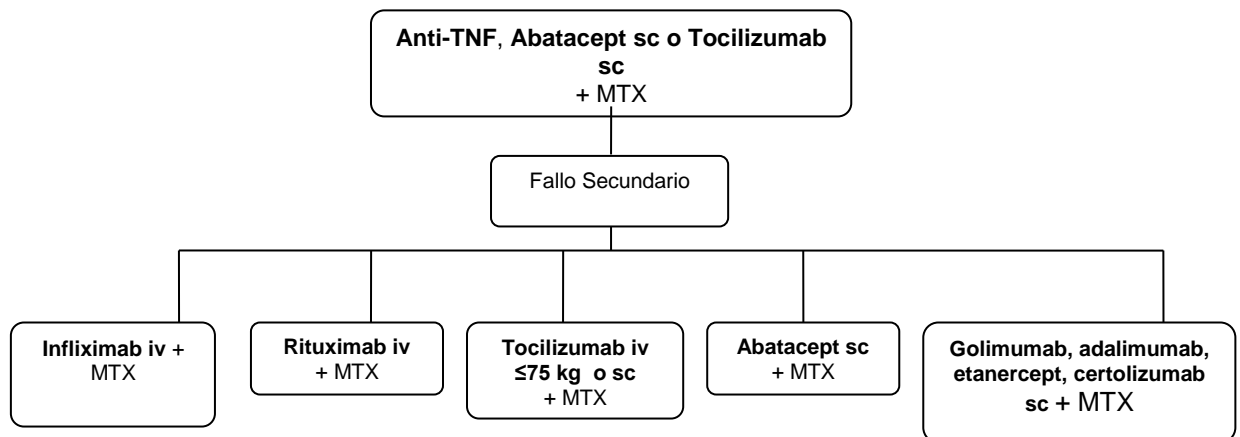
➤ Fallo secundario del primer biológico:

Cuando el primer biológico no sea eficaz por pérdida de respuesta (fallo secundario), o efectos adversos, se puede considerar mantener la diana terapéutica o cambiarla:

- Vía intravenosa: **Infliximab (3 mg/kg ó 5 mg/kg)**, **Rituximab** (acorde a Ficha Técnica tras fallo de anti-TNF) o **Tocilizumab** (en pacientes ≤75 kg).

- Vía subcutánea: **Golimumab 50 mg/mes**, **Etanercept 50 mg/semana**, **Adalimumab 40 mg/2 semanas**, **Certolizumab 200 mg/2 semanas**, **Abatacept 125 mg/semana** o **Tocilizumab 162 mg/semana**, con los mismos criterios de selección que en el apartado anterior.

Figura 3: Elección de la segunda opción de tratamiento biológico tras fallo secundario



Líneas posteriores de tratamiento con terapia biológica.

En pacientes con fallo a 2 o más anti-TNF es más adecuado cambiar de diana terapéutica. En fallo a un primer anti-TNF y otro tratamiento con diana terapéutica diferente, seleccionar un segundo anti-TNF o cambiar de diana terapéutica.

Se considerarán las nuevas moléculas no comercializadas o fármacos en indicaciones fuera de ficha técnica que seguirán la normativa legal para la utilización de medicamentos en situaciones especiales, Real Decreto 1015/2009, y las instrucciones establecidas por la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica (Anexo 1 del Reglamento de Funcionamiento de dicha Comisión).

Situaciones clínicas especiales.

La elección de un fármaco biológico debe personalizarse en los pacientes que presentan algunas de las siguientes situaciones clínicas:

- Pacientes con antecedente de enfermedad desmielinizante: deben evitarse los anti TNF's. Deben preferentemente utilizarse **RTX, ABT o TCZ**.
- Pacientes con historia previa de infecciones graves de repetición (ejemplo: bronquiectasias, diabetes, corticoterapia en alta dosis, etc.): **ABT** y **ETN**, en el



caso de requerir un anti-TNF, se han asociado a una menor tasa de infecciones y en estos pacientes pueden ser preferibles.

- Pacientes con Tuberculosis latente: debe evitarse el IFX dado que se ha asociado a una mayor incidencia de tuberculosis activa. Sería preferible utilizar **ABT** y en casos de contraindicación a quimioprofilaxis con tuberculostáticos **RTX** (fuera de ficha técnica). Si utilizamos un anti TNF sería preferible **ETN** que se ha asociado a una menor incidencia de aparición de tuberculosis activa en registros de pacientes.
- Pacientes con antecedente de enfermedad pulmonar intersticial: algunos estudios han asociado un empeoramiento de una afectación pulmonar preexistente al tratamiento con anti-TNFs, RTX y TCZ, por lo cual **ABT** puede ser preferible.
- Pacientes con AR con predominio de manifestaciones sistémicas (anemia, fatiga, febrícula, gran elevación de PCR): **TCZ** como primera opción o **Anakinra**.
- Pacientes con insuficiencia cardiaca moderada o grave están contraindicados los anti-TNF's.
- Pacientes que presentan divertículos intestinales debe evitarse la utilización de TCZ.
- Se considerará la posibilidad de usar **RTX** como biológico de primera línea (fuera de ficha técnica) en el caso de que los demás estén contraindicados. En pacientes con antecedente de linfoma de células que expresen CD20, RTX sería la elección.
- Pacientes con historia reciente de enfermedad neoplásica **RTX** sería el tratamiento de elección (fuera de ficha técnica)
- Terapia biológica en monoterapia: en caso de contraindicación, intolerancia o reacción adversa a FAME, se utilizará **TCZ** como primera opción. Como segunda opción el resto de fármacos indicados para el tratamiento en monoterapia: **ETN, ADA, CZP**. Un paciente que está recibiendo terapia combinada con ADA, ETN o CZP en el que hay que retirar el FAME por alguna de las causas anteriores se puede intentar mantener en éste en monoterapia sin necesidad de pasar a TCZ.



4.3. PROTOCOLO DE MONITORIZACIÓN, SEGUIMIENTO Y ADECUACIÓN DE DOSIS.

La monitorización y seguimiento del paciente permitirá la toma de decisiones más adecuada a largo plazo. Las características específicas de esta planificación dependerán del tipo de enfermedad, la severidad clínica con la que se exprese ésta, la idiosincrasia de cada paciente y la respuesta a la propia terapia.

La evaluación de la actividad de la enfermedad hay que realizarla al menos cada 3 meses en tanto no se haya conseguido el objetivo terapéutico y como mínimo cada 6 meses, una vez se haya alcanzado.

El objetivo terapéutico en el tratamiento de la AR es conseguir la remisión de la enfermedad ($DAS28 < 2.6$), o en su defecto, un bajo grado de actividad, que se definen cuantitativamente como $DAS28 < 3.2$, con normalización de reactantes de fase aguda (VSG y/o PCR).

No obstante, incluso si se ha alcanzado alguno de los parámetros previos de mejoría, si el paciente presenta progresión significativa de las lesiones radiográficas o si existe inflamación persistente, no resuelta con medidas locales (infiltraciones), en articulaciones de especial importancia para el paciente, se debe considerar el cambio de tratamiento.

Definición de los criterios de respuesta.

Se considera que un paciente tiene una respuesta favorable cuando se logra la remisión de la enfermedad ($DAS28 < 2,6$) o en su defecto una baja actividad de la enfermedad ($DAS28 < 3,2$).

Es importante tener en cuenta que hay ocasiones, particularmente en pacientes con AR de larga evolución, en que es muy difícil lograr un $DAS28 < 3,2$. Por tanto, también se puede considerar respuesta favorable cuando exista una mejoría mayor de 1,2 puntos en el $DAS28$ aunque la puntuación final en este índice sea mayor de 3,2.

En aquellos pacientes que tras revisión terapéutica tengan un $DAS28 < 3,2$ pero sin embargo sus manifestaciones clínicas no hayan mejorado, deberá valorarse si el paciente debe continuar o no con el mismo biológico. Se considera una respuesta adecuada a TB si durante los 6 primeros meses de prescripción, se consigue alcanzar el objetivo terapéutico.



Acontecimientos adversos.

Se tendrán en cuenta las recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre gestión de riesgo de estos tratamientos (*Reino JG et al. Consenso SER sobre la gestión de riesgo del tratamiento con terapias biológicas en pacientes con enfermedades reumáticas. Reumatol Clin. 2011 doi: 10.1016*).

Tanto al inicio del tratamiento como durante el seguimiento del mismo se debe hacer especial hincapié en el despistaje de acontecimientos adversos, en especial infecciones, afectación pulmonar, cardiaca y, en casos específicos, de alteraciones analíticas (discrasias, lípidos, función hepática) y preguntar por contactos con pacientes infecciosos (tuberculosis o varicela entre otros). También se prestará especial atención a la posible reactivación de infecciones (Hepatitis B) tras la retirada de un tratamiento con TB: Se deberá instruir al paciente sobre los síntomas/signos que debe observar.

Ante cualquier sospecha de reacción adversa en el contexto de una terapia biológica, deberá monitorizarse y notificarse al Centro de Farmacovigilancia de la Región de Murcia (www.notificaram.es).

Optimización en el uso de TB en AR.

Una vez alcanzado y consolidado el objetivo terapéutico, se debería ajustar, para cada paciente, la mínima dosis de TB que permita un adecuado control de la enfermedad, mejorando de esta manera la relación beneficio/riesgo de los tratamientos, así como la eficiencia de los mismos. Se considera conveniente, para este fin, la creación de Consultas de Remisión en AR, en las que se revisen los pacientes con evidencia de remisión de la enfermedad y basándose en los criterios actuales de actividad de la enfermedad (DAS, Ecografía Doppler articular, etc.), conduzcan de una forma racional y científica a la reducción de dosis o suspensión de la TB.

La determinación de los niveles plasmáticos de fármaco y/o anticuerpos, podría ser una herramienta útil para adaptar, individualizadamente, las dosis y monitorizar la eficacia de los tratamientos.



La optimización de TB en términos de reducción de dosis podrá realizarse espaciando el intervalo de administración o bien reduciendo dosis. Como guía para el espaciamiento de dosis se podrá utilizar la siguiente tabla, estas recomendaciones estarán sujetas a modificaciones individuales y a más estudios epidemiológicos que determinen la mejor estrategia terapéutica en el manejo del paciente en remisión.

Tabla 4: Recomendaciones de reducción de dosis/espaciamiento terapéutico.

Principio Activo	Posología según Ficha Técnica	Posología con reducción o espaciamiento de dosis
Adalimumab	40 mg cada 2 semanas	40 mg cada 3 semanas
Etanercept	25 mg cada 3 días	25 mg cada 7 días
	50 mg cada 7 días	50 mg cada 10-15 días
Golimumab	50 mg cada mes	50 mg cada 5 semanas
Infliximab	3 mg/kg semana 0.2.6 y cada 8 semanas	(*)
	5 mg/kg semana 0,2,6 y cada 8 semanas	4-3 mg/kg cada 8 semanas
Tocilizumab	8 mg/kg cada 4 semanas	6-4 mg/kg cada 4 semanas
Rituximab	1000 mg inicial y 1000 mg a las 2 sem. cada 6 meses	1000 mg inicial y 1000 mg a las 2 semanas cada 9-12 meses.
Certolizumab	200 mg cada 2 semanas	200 mg cada 3 semanas
Abatacept iv	500-750 mg 4 semanas	500 mg cada 4 semanas
Abatacept sc	125 mg cada semana	

(*) No se contempla reducción de dosis.



5. PROCEDIMIENTO DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS PARA ARTRITIS REUMATOIDE.

La propuesta de tratamiento debería ser analizada por un equipo multidisciplinar en el que, al menos, tomen parte facultativos de los Servicios de Reumatología y Farmacia Hospitalaria que comprobaran que el tratamiento propuesto se ajusta a las directrices recogidas en este documento. Para ello se recomienda que cada Unidad de Reumatología constituya un Comité de Terapias Biológicas en las que esté incluidos representantes de los Servicios de Farmacia Hospitalaria, de forma que las decisiones terapéuticas sean consensuadas en dicho Comité.

El equipo de cada departamento establecerá las responsabilidades y el procedimiento de recogida de los datos (clínicos, de adherencia al tratamiento, coste, calidad de vida, etc.) que permitan realizar un seguimiento y evaluación de resultados en los pacientes. Como mínimo, se establecerá un sistema que permita un registro de pacientes, fármaco administrado, lote, dosis y fechas de administración, recomendándose la utilización del formulario adjunto en el Anexo 1, para facilitar la solicitud de los tratamientos biológicos.

En el caso de solicitudes correspondientes a condiciones distintas de las incluidas en ficha técnica (off label), se procederá según el Reglamento de funcionamiento de la Comisión, siendo preceptivo obtener el consentimiento del paciente o de su representante, tras proporcionarle la información pertinente.



6. CONCLUSIONES.

- El presente “Documento de Consenso para el uso de Terapia Biológicas en Artritis Reumatoide” será de aplicación para el manejo de la TB en pacientes con AR, en todos los hospitales públicos de la Región de Murcia.
- Se valorará en cada hospital la creación de un equipo interdisciplinar que supervise el inicio, modificación, seguimiento y retirada de los tratamientos con medicamentos biológicos. Este equipo incorporará profesionales de las unidades de Reumatología y Farmacia Hospitalaria.
- Se valorará la creación de consultas de remisión para la optimización de terapias biológicas.
- Potenciar la inclusión de pacientes en estudios clínicos en el ámbito de la Reumatología.



7. MARCO LEGAL.

- Ley 10/2013, de 24 de julio, por la que se incorporan al ordenamiento jurídico español las Directivas 2010/84/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 15 de diciembre de 2010, sobre farmacovigilancia, y 2011/62/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 8 de junio de 2011, sobre prevención de la entrada de medicamentos falsificados en la cadena de suministro legal, y se modifica la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.
- Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.
- Real Decreto-Ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones.
- Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales.
- Orden de 26 de Julio de 2012 de la Consejería de Sanidad y Política Social por la que se crean y se establece la composición, organización y funcionamiento del Comité Regional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica
- Reglamento de Funcionamiento de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica (CRFT/REG/02/112013). Aprobado: Noviembre 2013.



8. BIBLIOGRAFÍA.

1. Ficha Técnica de Orenzia®, disponible en www.aemps.es/cima
2. Ficha Técnica de Humira®, disponible en www.aemps.es/cima
3. Ficha Técnica de Kineret®, disponible en www.aemps.es/cima
4. Ficha Técnica de Cimzia®, disponible en www.aemps.es/cima
5. Ficha Técnica de Enbrel®, disponible en www.aemps.es/cima
6. Ficha Técnica de Simponi®, disponible en www.aemps.es/cima
7. Ficha Técnica de Remicade®, disponible en www.aemps.es/cima
8. Ficha Técnica de MabThera®, disponible en www.aemps.es/cima
9. Ficha Técnica de RoActemra®, disponible en www.aemps.es/cima
10. Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, et al. New therapies for the treatment of rheumatoid arthritis. Lancet 2007; 370:1861–74.
11. Smolen JS, van der Heijde D, Machold KP, et al. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. Ann Rheum Dis 2014; 73:3–5.
12. Smolen JS, Landewe 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; 69:964–75.
13. Gaujoux-Viala C, Smolen JS, Landewe R, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2010; 69:1004–9.
14. 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; 69:976–86.



15. Gorter SL, Bijlsma JW, Cutolo M, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with glucocorticoids: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:1010–14.
16. Knevel R, Schoels M, Huizinga TW, et al. Current evidence for a strategic approach to the management of rheumatoid arthritis with disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:987–94.
17. Schoels M, Wong J, Scott DL, et al. Economic aspects of treatment options in rheumatoid arthritis: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:995–1003.
18. Mok CC, Tam LS, Chan TH, et al. Management of rheumatoid arthritis: consensus recommendations from the Hong Kong Society of Rheumatology. *Clin Rheumatol* 2011; 30:303–12.
19. El Zorkany B, Alwahshi HA, Hammoudeh M, et al. Suboptimal management of rheumatoid arthritis in the Middle East and Africa: could the EULAR recommendations be the start of a solution? *Clin Rheumatol* 2013; 32:151–9.
20. Jesus Tornero Molina y otros. Actualización de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la Artritis Reumatoide. *Reumatol clin*, 2010; 6(1) 23-36.
21. Josef S Smollen. EULAR recommendations for the management of Art.Rheumatoid. 2013 update. *Ann.Rheum.Dis*.October 25, 2013.



ANEXO I: HOJA DE SOLICITUD DE TRATAMIENTO CON TERAPIA BIOLÓGICA.

Datos del Paciente					
Apellidos:		Sexo:			
Nombre:		Edad:			
NHC:		Cama:			
Nº SS:		Teléfono de contacto:			
Edad:					
Diagnóstico					
<input type="checkbox"/> ARTRITIS REUMATOIDE		<input type="checkbox"/> ARTRITIS PSORIÁSICA			
<input type="checkbox"/> ESPONDILOARTRITIS		<input type="checkbox"/> ESPONDILITIS ANQUILOSANTE			
<input type="checkbox"/> OTROS _____		<input type="checkbox"/>			
PESO: _____ Kg					
Tratamiento FAME Previo <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO					
<input type="checkbox"/> METOTREXATO <input type="checkbox"/> LEFLUNOMIDA <input type="checkbox"/> OTROS: _____					
DOSIS Y FRECUENCIA: _____					
Motivo del cambio o modificación					
<input type="checkbox"/> FALLO 1º		<input type="checkbox"/> FALLO 2º			
<input type="checkbox"/> RAM, especificar: _____		<input type="checkbox"/> OTROS: _____			
Tratamiento Biológico					
<input type="checkbox"/> NUEVO		<input type="checkbox"/> CAMBIO			
<input type="checkbox"/> MODIFICACIÓN		<input type="checkbox"/> SUSPENSIÓN			
<input type="checkbox"/> FUERA DE FICHA TÉCNICA					
MEDICAMENTO: _____					
DOSIS: _____					
FECHA: __/__/____		LOTE: _____			
FAME ASOCIADO: <input type="checkbox"/> METOTREXATO <input type="checkbox"/> LEFLUNOMIDA <input type="checkbox"/> OTROS: _____					
DOSIS Y FRECUENCIA: _____					
Motivo del cambio o modificación del fármaco biológico					
<input type="checkbox"/> FALLO 1º		<input type="checkbox"/> FALLO 2º			
<input type="checkbox"/> RAM		<input type="checkbox"/> OTROS: _____			
Tratamientos biológicos anteriores					
ABATACEPT	Fecha inicio __/__/____	Fecha Fin __/__/____	GOLIMUMAB	Fecha inicio __/__/____	Fecha Fin __/__/____
ADALIMUMAB	Fecha inicio __/__/____	Fecha Fin __/__/____	INFLIXIMAB	Fecha inicio __/__/____	Fecha Fin __/__/____
CERTOLIZUMAB	Fecha inicio __/__/____	Fecha Fin __/__/____	RITUXIMAB	Fecha inicio __/__/____	Fecha Fin __/__/____
ETANERCEPT	Fecha inicio __/__/____	Fecha Fin __/__/____	TOCILIZUMAB	Fecha inicio __/__/____	Fecha Fin __/__/____
Actividad de la enfermedad					
DAS 28: _____		BASDAI: _____		FECHA: __/__/____	
Serología VHB _____		VHC _____ VIH _____		FECHA: __/__/____	
ANA: _____		a-DNA _____		FECHA: __/__/____	



Otras características del paciente

Antecedentes TBC Sí ___ No ___ ND ___ Test tuberculina (mm) _____ Booster (mm) _____
 Rx tórax Normal _____ Anormal _____ ECG _____
 Infecciones significativas recientes (menos de un mes) o recidivantes.... Sí _____ No _____
 Enfermedad desmielinizante.....Sí _____ No _____
 Neoplasias..... Sí _____ No _____
 Insuficiencia Cardíaca Sí _____ No _____
 Otros datos (afectación pulmonar, uveítis...) _____

Facultativo prescriptor:

Fecha Próxima Revisión: ___/___/_____

Fdo: _____ Nº Col.: _____ FECHA: ___/___/_____



ANEXO II: PROTOCOLO PARA LA UTILIZACIÓN DE RITUXIMAB EN PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO BIOLÓGICO (FUERA DE FICHA TÉCNICA).

Código:		RECOMENDACIÓN DE USO DE RITUXIMAB EN ARTRITIS REUMATOIDE EN PRIMERA LÍNEA DE BIOLÓGICOS EN ENFERMEDAD DESMIELINIZANTE, TUBERCULOSIS LATENTE Y CONTRAINDICACIÓN DE QUIMIOPROFILAXIS, ENFERMEDAD NEOPLÁSICAS RECIENTE O LINFOMA DE CÉLULAS QUE EXPRESEN CD20
Fecha:	10/2014	
Elaborado por:	GTMB_REUMA	
Aprobado por:	CRFT	

Índice

1. Autores y servicio hospitalario	34
2. Patología	34
3. Objetivo	34
4. Justificación	34
5. Criterios de inclusión de pacientes	36
6. Tratamiento farmacológico	36
7. Seguimiento clínico	37
8. Bibliografía	37

1. Autores

- **D. Alberto Bermúdez Torrente.** Médico especialista en Reumatología. Jefe del Servicio de Reumatología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia).
- **D. Vicente Cogolludo Campillo.** Médico Especialista en Reumatología. Jefe de Sección. Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario Santa Lucía (Cartagena).
- **D. José Gálvez Muñoz.** Médico Especialista en Reumatología. Jefe de Sección. Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario Morales Meseguer (Murcia).
- **D^a. Rocío González Molina.** Médico Especialista en Reumatología. Servicio de Medicina Interna. Hospital Rafael Méndez (Lorca).

2. Patología

Artritis Reumatoide

3. Objetivo

Utilización de rituximab como tratamiento de primera línea de biológicos en el caso de pacientes con AR activa que presenten intolerancia o refractariedad a FAMEs clásicos no biológicos y con historial previo de:

- Enfermedad desmielinizante
- TBC latente y contraindicación de quimioprofilaxis
- Linfoma de células que expresen CD20
- Enfermedad neoplásica reciente

4. Justificación

Ante un paciente que vaya a empezar un tratamiento biológico para la AR, se debe considerar la posible existencia de infecciones, cáncer, insuficiencia cardíaca, citopenias, enfermedad desmielinizante o cualquier otra comorbilidad relevante que se deba vigilar o sea una contraindicación para iniciar el tratamiento.



Se ha relacionado el tratamiento con anti-TNF con la aparición de neuritis óptica, esclerosis múltiple y otros trastornos desmielinizantes, por lo que, se debe evitar este tratamiento ante un caso compatible con cualquiera de estos procesos, así como si hay antecedentes que indiquen un proceso de este tipo. Y, según ficha técnica, existe un riesgo potencial con Tocilizumab y Abatacept.

Se ha detectado una mayor incidencia de tuberculosis (TBC) en pacientes con AR que recibían fármacos anti-TNF, especialmente con los anticuerpos monoclonales. En la mayoría de los casos, la TBC aparecía a los 3 meses de iniciado el tratamiento, lo cual indica reactivación de una TBC latente, y se presentaba con un patrón infrecuente (extrapulmonar, TBC diseminada).

Se debe instaurar tratamiento para infección TBC latente antes del inicio de la terapia biológica en las siguientes circunstancias: a) contacto reciente con paciente con tuberculosis documentada; b) antecedentes de tuberculosis parcialmente tratada; c) test de PPD o *booster* positivo, y d) lesiones residuales en la radiografía de tórax. La pauta de elección para el tratamiento de la infección TBC latente es con isoniazida (5mg/kg/día hasta un máximo de 300mg diarios) con suplementos de vitamina B₆, durante 9 meses.

En caso de intolerancia a la isoniazida, se recomienda rifampicina en dosis de 10mg/kg/día (máximo, 600mg diarios) durante 4 meses. En caso de contraindicación de quimioprofilaxis, se recomienda Rituximab, ya que presenta un menor riesgo de TBC.

Rituximab se une específicamente al antígeno CD20, una fosfoproteína transmembrana no glucosilada, expresada en los linfocitos pre-B y B maduros, tiene propiedades antineoplásicas, por lo que se propone de elección en Linfoma de células que expresen CD20, así como en caso de enfermedad neoplásica reciente.



5. Criterios de inclusión de pacientes¹

Pacientes con Artritis Reumatoide activa que presenten intolerancia o refractariedad a FAMES clásicos no biológicos y con historial previo de:

- Enfermedad desmielinizante
- TBC latente y contraindicación de quimioprofilaxis
- Linfoma de células que expresen CD20
- Enfermedad neoplásica reciente

6. Tratamiento farmacológico

Dosis recomendada: Cada ciclo de MabThera se compone de dos perfusiones intravenosas de 1000 mg. La dosis recomendada de MabThera es de 1000 mg en perfusión intravenosa, seguida, dos semanas más tarde, de una segunda perfusión intravenosa de 1000 mg.

La necesidad de más ciclos debe evaluarse a las 24 semanas del ciclo anterior. Repetir el tratamiento si queda actividad residual de la enfermedad si no se debe retrasar el retratamiento hasta que se reactive la enfermedad.

Los datos disponibles indican que la respuesta clínica normalmente se alcanza entre las semanas 16-24 después del ciclo de tratamiento inicial. La terapia continua debe evaluarse cuidadosamente en pacientes que no han mostrado evidencia de los beneficios terapéuticos durante este periodo de tiempo.

En pacientes con artritis reumatoide se debe administrar premedicación con 100 mg de metilprednisolona intravenosa 30 minutos antes de la perfusión de MabThera para reducir la incidencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la perfusión (RRP).

Los pacientes tratados con MabThera deben recibir la tarjeta de alerta a pacientes con cada perfusión.

¹ Estas recomendaciones de uso son orientativas. Las indicaciones aquí reflejadas no son ni excluyentes ni obligadas y deben ser consideradas siempre en el contexto clínico del paciente.

7. Seguimiento clínico

Según práctica clínica habitual recogida en el presente documento y según la Guía de Buenas Prácticas Clínicas en Reumatología Europea (EULAR).

8. Bibliografía

- 1.- Tornero J, et al. Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. *Reumatol. Clin.* 2010; 6(1):23-36.
2. - Smolen JS, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 492–509.
- 3.- Tak PP, Rigby WF, Rubbert-Roth A, et al. Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 39–46.
4. - Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1390–400.
- 5.- Buch MH, Smolen JS, Betteridge N, et al. Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 909–20.
- 6.- Strangfeld A, Pattloch D, Herzer P, et al. Risk of cancer recurrence or new tumors in RA patients with prior malignancies treated with various biologic agents. *Arthritis Rheum* 2013; ACR 2013, Abstract online (<https://ww2.rheumatology.org/apps/MyAnnualMeeting/Abstract/36584>).