

PROTOCOLO DE USO DE AGENTES BIOLÓGICOS EN REUMATOLOGÍA

SERVICIO DE FARMACIA Y SECCIÓN DE
REUMATOLOGÍA

HOSPITAL GENERAL LA MANCHA CENTRO



Febrero
2014



DATOS DEL PACIENTE

Nº historia: _____ EDAD: _____ años. Peso----- Kg.Teléfono:-----

Apellidos: _____ Nombre: _____

PATOLOGIA	TRATAMIENTO	DURACIÓN
Artritis reumatoide, si no respuesta a FAMEs (2 tratamientos con distintos FAMEs, metotrexato, leflunomida y/o combinación si fuese posible)*.	<p>1ª Elección Etanercept. 50 mg/sem + MTX 2ª Elección Adalimumab 40 mg cada 2 sem + MTX. 3ª Elección Infliximab 3 mg/Kg + MTX (0-2-6-cada 8 sem) *** En siguientes líneas valorar uso según perfil del paciente**: Rituximab 1000mg + MTX (0-2 sem/6-12 meses). Tocilizumab 8 mg/Kg + MTX / 4 sem.</p> <p>MONOTERAPIA 1ª Elección Etanercept 50 mg/sem. 2ª Elección Adalimumab 40 mg/2 sem. 3ª Elección Tocilizumab 8mg/kg/ 4 sem.</p>	<p>Ver Algoritmo de actuación y criterios respuesta</p> <p>Valorar respuesta a las 12-16 semanas (si falta de eficacia valorar cambio de diana)</p>
Artritis psoriásica si no respuesta a FAMEs (2 tratamientos distintos).	<p>1ª Elección Etanercept. 50 mg/sem +/- MTX 2ª Elección Adalimumab 40 mg cada 2 sem +/- MTX (Excepto en uveitis e EII, 1º elección). 3ª Elección Infliximab 5 mg/kg a las 0,2 y 6 sem, luego cada 8 sem. +/- MTX.</p>	<p>Ver criterios respuesta Valorar la respuesta a las 12-16 semanas de tratamiento</p>
<p>Espondilitis anquilosante. -Axial: fallo a 2 AINE. -Periférica: si no respuesta a FAME (2 tratamientos distintos). BASDAI \geq 4, junto con al menos uno de los siguientes: a) valoración general de la enfermedad por el paciente \geq 4 cm; b) dolor raquídeo nocturno \geq 4 cm, y c) elevación de reactantes de fase aguda (VSG y/o</p>	<p>1ª Elección Etanercept. 50 mg/sem 2ª Elección Adalimumab 40 mg cada 2 sem (Excepto en uveitis e EII, 1º elección). 3ª Elección Infliximab 5 mg/kg a las 0,2 y 6 sem, luego cada 8 sem, en combinación con MTX o en monoterapia.</p>	<p>Ver criterios de respuesta Valorar la respuesta a las 12-16 semanas de tratamiento</p>
En pacientes con insuficiencia cardiaca leve (clases I/II)	<p>Valorar beneficio/riesgo Etanercept. Infliximab Adalimumab Rituximab Si patología cardíaca moderada-grave en AR valorar uso de tocilizumab</p>	<p>No utilizar en IC NYHA clases III/IV o en patologías cardiacas graves.</p>

*Si tras respuesta inicial a un anti-TNF se produce un fallo en la respuesta que puede ser debido a la formación de anticuerpos anti-TNF, se cambiará de diana.

** Priorizar tras anti-TNF Rituximab en caso de FR+ y PCC+, enfermedad desmielinizante, linfomas. Antes de iniciar tratamiento medir niveles de Ig. NO INICIAR Tocilizumab si ALT o AST $>$ 5 x LSN, recuento absoluto de neutrófilos $<$ 2 x 10⁹/l o recuento de plaquetas por debajo de 100 x 10³ / μ l

Suspender todos los tratamientos en caso de infección activa moderada-grave o inmunosupresión hasta resolución de la misma

*** Si peso $>$ 100 kg, pasar a siguiente escalón.



CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

PRUEBA DE TUBERCULINA (PPD) CON BOOSTER:	Realizada	Si	No
	Resultado	Pos	Neg
PLACA DE TORAX PARA EVALUAR TUBERCULOSIS:	Realizada	Si	No
	Resultado	Pos	Neg
INSUFICIENCIA CARDIACA GRADO III/IV		Si	No
SEROLOGÍA VHB y VHC:	Realizada	Si	No
	VHB	Pos	Neg
	VHC	Pos	Neg
		Si	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
SEPSIS O INFECCIONES ACTIVAS		Neg	<input type="checkbox"/> Pos <input type="checkbox"/>

Para TOCILIZUMAB: monitorizar perfil lipídico, perfil hepático y análisis de sangre (leucopenias, neutropenias, plaquetopenia).

EMBARAZO Y LACTANCIA (Contraindicados todos los medicamentos)

A las mujeres en edad fértil se les recomienda firmemente utilizar un método anticonceptivo adecuado para prevenir el embarazo y continuar su uso tras el último tratamiento de biológicos: durante al menos **doce meses** con **rituximab**, **seis meses** con **infiximab**, **cinco meses** con **adalimumab**, **tres meses** con **tocilizumab**, y **tres semanas** con **etanercept**.

PARAMETROS DE ACTIVIDAD

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y COMORBILIDADES

AR:
DAS28: _____
SDAI: _____
HAQ: _____

APso (periférica):
DAS 28: _____
APso (axial):
BASDAI: _____
BASFI: _____
EVA GP: _____
EVA DP: _____
EVA DN: _____

EA:
BASDAI: _____
BASFI: _____
EVA GP: _____
EVA DP: _____
EVA DN: _____

PCR: _____
VSG: _____

FR	+	-
AcPCC	+	-
Uveitis		
EIIC		
Entesitis		
Psoriasis cutánea		

TRATAMIENTO PREVIO CON AGENTES BIOLÓGICOS Y RAZÓN PARA LA SUSPENSIÓN

Nombre, dosis y frecuencia	Duración	Fallo		Efectos adversos, contraindicaciones	CAMBIAR A
		Tipo I*	Tipo II**		

*: No se alcanza el 20% de mejoría en AR. **: Se alcanza el 20% de mejoría en AR en las primeras 12 semanas pero posteriormente disminuye

Dr.

Fecha :

Firma:



VALORACIÓN DE LA RESPUESTA

Los criterios de respuesta de EULAR utilizan la escala de actividad de la enfermedad DAS existen dos fórmulas validadas (Van Gestel, 1998) y aplicables a los criterios de mejoría de EULAR: el DAS original (Van der Heijde, 1990; van der Heijde, 1992a), que utiliza el índice articular de Ritchie (Ritchie, 1968) y un recuento de 44 articulaciones inflamadas, y el DAS28, que utiliza el recuento de 28 articulaciones no graduado. Para obtener un valor de DAS28 (28 porque se cuentan 28 articulaciones) se considera nº de articulaciones doloridas, nº articulaciones inflamadas, valoración del paciente en una escala de 0 (perfecto) a 100 (fatal) y el VSG. Los valores del DAS varían entre 0 y 10.

DAS28 actual	Disminución en el DAS28	
	>1,2	1,2 - 0,6
<3,2	Satisfactoria	<0,6
3,2 - 5,1	Insatisfactoria	
>5,1		

Criterios de remisión AR basados en índices: Se han establecido diferentes puntos de corte para considerar remisión clínica. La tendencia actual es considerar remisión clínica a un paciente con DAS28<2,6, o SDAI<3,3, además esto debe combinarse con el grado de actividad de la enfermedad (función física y cambios estructurales), así se considera criterio de remisión baja actividad de la enfermedad.

Ver instrumentos para medir la actividad de la AR y para definir remisiones, 2012 anexo

Objetivo terapéutico: DAS28<3.2.

Se considera respuesta adecuada una mejora en el DAS28 \geq 1,2 que se mantiene 6 meses después de iniciar el tratamiento.

El **objetivo terapéutico** deseable en la EA sería conseguir la menor actividad clínica posible, que idealmente correspondería a un índice **BASDAI \leq 2** y **una valoración general de la enfermedad por el paciente < 2**. Se considera aceptables un BASDAI y una valoración general de la enfermedad por el paciente y del dolor axial nocturno < 4 cm en la EVA30. La persistencia de actividad después de que el paciente se haya sometido a un tratamiento convencional correcto es testimonio de que la enfermedad no está adecuadamente controlada y se debe considerar un cambio de estrategia terapéutica.

Se considerará respuesta a terapias biológicas si tras 3 meses de tratamiento cumple el objetivo terapéutico o se produce una disminución del BASDAI del 50% (o una disminución de 2 puntos respecto a los valores previos al tratamiento) y una disminución del 50% (o de 2 puntos en las escalas analógicas) en al menos uno de los siguientes: valoración general de la enfermedad por el paciente (si previamente al tratamiento era > 4 cm), dolor axial nocturno (si previamente al tratamiento era > 4 cm) o reactantes de fase aguda (VSG y/o proteína C reactiva)

Objetivo terapéutico APs

El objetivo ideal en la APs es lograr la remisión de la enfermedad, aunque tan sólo se alcanza en un pequeño porcentaje de los casos. Se considera aceptable conseguir en los pacientes con **afección poliarticular**, como primer objetivo, un **DAS28 < 2,6 (casi remisión) o, en su defecto, un DAS28 < 3,2 (baja actividad)**.

En las **formas oligoarticulares**, se podría considerar como objetivo deseable la desaparición completa de la inflamación o, en su defecto, el tratamiento debería conseguir como objetivo un número de articulaciones inflamadas < 3 además de una valoración general por el paciente < 4 y/o una VSG o proteína C reactiva en valores normales.

Valoración de respuesta terapéutica: En la APs con afección axial se considerarán los mismos criterios de respuesta que en la EA.

– En la **forma poliarticular periférica** el paciente debería conseguir la **remisión clínica (DAS28 < 2,6)** o al menos reducir su actividad inflamatoria hasta situarla por debajo del objetivo terapéutico (DAS 28 < 3,2).



BIBLIOGRAFÍA:

- Enbrel® (Etanercept). Ficha técnica disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf [Acceso:01/02/2014].
- Humira® (Adalimumab 40 mg). Ficha técnica disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf [Acceso:01/02/2014].
- Remicade® (Infliximab 100 mg) vial 20 ml. Ficha Técnica. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf . [Acceso:01/02/2014].
- RoActemra® (Tocilizumab). Ficha técnica disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000955/WC500054890.pdf [Acceso:01/02/2014].
- MabThera® (Rituximab). Ficha técnica disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf [Acceso:01/02/2014].
- NICE Technology appraisal guidance 130 .Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. Disponible en: <http://publications.nice.org.uk/adalimumab-etanercept-and-infliximab-for-the-treatment-of-rheumatoid-arthritis-ta130> [Acceso:01/02/2014].
- NICE Technology appraisal guidance TA 195. Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a TNF inhibitor. Disponible en : <http://publications.nice.org.uk/adalimumab-etanercept-infliximab-rituximab-and-abatacept-for-the-treatment-of-rheumatoid-ta195> [acceso: 01/02/2014].
- Sociedad Española de Reumatología. GUIPCAR. Guía de práctica clínica para el manejo de la Artritis Reumatoide 2007 (Actualización 2011). Disponible en : http://www.ser.es/practicaClinica/GUIPCAR_2007/Menu0_Principal.php . [Acceso:01/02/2014].
- Singh JA, Furst DE, Bharat A, 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 May;64(5):625-39.
- Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs:2013 update. Ann Rheum Dis Published Online First 25/10/2013. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204573.
- Gómez Reino J, Loza E, Andreu JL et al. Consenso SER sobre la gestión de riesgo del tratamiento con terapias biológicas en pacientes con enfermedades reumáticas. Reumatol Clin 2011
- NICE Technology appraisal guidance 199. Psoriatic arthritis- etanercept, infliximab and adlimumab. Disponible en: <http://guidance.nice.org.uk/TA199> [Acceso:01/02/2014].
- Collantes E, Fernández JL, García-Vicuña R et al. Actualización del Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de antagonistas del TNF α en las espondiloartritis, incluida la artritis psoriásica. Reumatol Clin 2007;3 supl 2:S61-71.
- Juanola Roura X, Zarco Montejo P, Sanza Sanz et al. Documento SER de consenso sobre el uso de terapias biológicas en la espondilitis anquilosante y otras espondiloartropatías. Reumatol Clin 2011;7(2):113-23.
- Fernández Sueiro JL, Juanola Roura X, de Dios Cañete Crespillo J et al. Documento SER de consenso sobre el uso de terapias biológicas en la artritis psoriásica. Reumatol Clin 2011;7(3):179-88.
- Gallego-Galisteo M, Villa-Rubio A, Alegre-del Rey E, Márquez-Fernández E, Ramos-Báez JJ. Indirect comparison of biological treatments in refractory rheumatoid arthritis. J Clin Pharm Ther. 2012 Jun;37(3):301-7.
- Fénix-Caballero S, Alegre-del Rey EJ, Castaño-Lara R, Puigventós-Latorre F, Borrero-Rubio JM, López-Vallejo JF. Direct and indirect comparison of the efficacy and safety of adalimumab, etanercept, infliximab and golimumab in psoriatic arthritis. J Clin Pharm Ther. 2013 Aug;38(4):286-93.



- Salliot C, Finckh A, Katchamart W, Lu Y, Sun Y, Bombardier C, Keystone E. 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 Feb;70(2):266-71.
- Maneiro JR, Perez-Pampin E, Salgado E, Carmona L, Gomez-Reino JJ. Observational study of optimization of biologic therapies in rheumatoid arthritis: a single-centre experience. *Rheumatol Int.* 2013 Jul 28. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23893036.
- Nam JL, Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Takase K, Leon-Garcia M, Emery P, Gossec L, Landewe R, Smolen JS, Buch MH. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jan 7. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204577. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24399231.
- Del Olmo L, Hernández B, Galindo-Izquierdo M, Tébar D, Balsa A, Carmona L. [Peri-operative management of disease modifying anti-rheumatic drugs: recommendations based on a meta-analysis]. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol.* 2012 Sep-Oct;56(5):393-412. doi: 10.1016/j.recot.2012.05.001. Epub 2012 Jun 28.
- Pham T, Bachelez H, Berthelot JM, Blacher J, Bouhnik Y, et al. TNF alpha antagonist therapy and safety monitoring. *Joint Bone Spine.* 2011 May;78 Suppl 1:15-185. doi: 10.1016/S1297-319X(11)70001-X.
- Ding T, Ledingham J, Luqmani R, Westlake S, Hyrich K, Lunt M, Kiely P, Bukhari M, Abernethy R, Bosworth A, Ostor A, Gadsby K, McKenna F, Finney D, Dixey J, Deighton C; Standards, Audit and Guidelines Working Group of BSR Clinical Affairs Committee; BHPR. BSR and BHPR rheumatoid arthritis guidelines on safety of anti-TNF therapies. *Rheumatology (Oxford).* 2010 Nov;49(11):2217-9. doi:10.1093/rheumatology/keq249a.

TRATAMIENTOS DE LA ARTRITIS REUMATOIDE, ARTRITIS PSORIÁSICA Y ESPONDILITIS ANQUILOSANTE TRAS FRACASO A FAMES AUTORIZADOS EN ESPAÑA

MEDICAMENTO/ DOSIS	MECANISMO DE ACCION	INDICACIÓN															
<p>ABATACEPT (ORENCIA®) Viales de 250 mg. Administración como perfusión intravenosa semanas 0,2 y 4, luego cada 4 semanas</p> <table style="margin-left: auto; margin-right: auto; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="3" style="text-align: center; border-bottom: 1px solid black;">Dosis de ORENCIA^a</th> </tr> <tr> <th style="text-align: left; border-bottom: 1px solid black;">Peso del paciente</th> <th style="text-align: left; border-bottom: 1px solid black;">Dosis</th> <th style="text-align: left; border-bottom: 1px solid black;">Número de viales^b</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="border-bottom: 1px solid black;">< 60 kg</td> <td style="border-bottom: 1px solid black;">500 mg</td> <td style="border-bottom: 1px solid black;">2</td> </tr> <tr> <td style="border-bottom: 1px solid black;">≥ 60 kg hasta ≤ 100 kg</td> <td style="border-bottom: 1px solid black;">750 mg</td> <td style="border-bottom: 1px solid black;">3</td> </tr> <tr> <td style="border-bottom: 1px solid black;">> 100 kg</td> <td style="border-bottom: 1px solid black;">1.000 mg</td> <td style="border-bottom: 1px solid black;">4</td> </tr> </tbody> </table> <p>^a Aproximadamente 10 mg/kg. ^b Cada vial proporciona 250 mg de abatacept para administración.</p>	Dosis de ORENCIA ^a			Peso del paciente	Dosis	Número de viales ^b	< 60 kg	500 mg	2	≥ 60 kg hasta ≤ 100 kg	750 mg	3	> 100 kg	1.000 mg	4	<p>Abatacept es una proteína de fusión que se obtiene mediante tecnología de ADN recombinante en células de ovario de hámster chino.</p> <p>Inmunosupresores selectivos Abatacept modula selectivamente una señal coestimuladora clave que es necesaria para la activación completa de los linfocitos T que expresan CD28. Abatacept inhibe selectivamente esta vía de coestimulación mediante su unión específica a CD80 y CD86. Algunos estudios indican que abatacept afecta más a las respuestas de los linfocitos T vírgenes que a las respuestas de los linfocitos T de memoria.</p>	<p>Abatacept, en combinación con metotrexato, está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada a un tratamiento previo con uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES) incluyendo metotrexato (MTX) o un inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF)-alfa.</p> <p>Se ha demostrado una reducción en la progresión del daño articular y una mejoría de la función física durante el tratamiento con abatacept en combinación con metotrexato.</p>
Dosis de ORENCIA ^a																	
Peso del paciente	Dosis	Número de viales ^b															
< 60 kg	500 mg	2															
≥ 60 kg hasta ≤ 100 kg	750 mg	3															
> 100 kg	1.000 mg	4															
<p>ADALIMUMAB (HUMIRA®) AR, APs, EA: 40 mg cada 2 semanas AR: Monoterapia 40 mg cada 2 semanas</p>	<p>Adalimumab es un anticuerpo monoclonal humano recombinante expresado en células de Ovario de Hámster Chino.</p> <p>Agentes inmunosupresores selectivos. Adalimumab se une específicamente al TNF (Factor de necrosis tumoral) y neutraliza su función biológica al bloquear su interacción con los receptores p55 y p75 del TNF en la superficie celular.</p> <p>Adalimumab también modula la respuesta biológica inducida o regulada por el TNF, incluyendo cambios en los niveles de las moléculas de adhesión responsables de la migración leucocitaria (ELAM-1, VCAM-1, e ICAM-1 con una CI50 de 0,1-0,2 nM).</p>	<p>Artritis reumatoide Adalimumab en combinación con metotrexato, está indicado para:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> el tratamiento de la artritis reumatoide activa moderada a grave en pacientes adultos, cuando la respuesta a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad incluyendo metotrexato haya sido insuficiente. <input type="checkbox"/> el tratamiento de la artritis reumatoide activa, grave y progresiva en adultos no tratados previamente con metotrexato <p>Humira puede ser administrado como monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato o cuando el tratamiento continuado con metotrexato no sea posible.</p> <p>Humira 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 metotrexato.</p> <p>Artritis idiopática juvenil poliarticular Humira en combinación con metotrexato está indicada para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil poliarticular activa</p>															

		<p>en niños y adolescentes de edades comprendidas entre los 4 y los 17 años que han presentado una respuesta insuficiente a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES). Humira puede ser administrado en monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato o cuando el tratamiento continuado con metotrexato no sea posible . No se ha estudiado el uso de Humira en niños menores de 4 años.</p> <p><i>Espondiloartritis axial.</i></p> <p><i>Espondilitis anquilosante (EA)</i></p> <p>Humira está indicado para el tratamiento de adultos con espondilitis anquilosante activa grave que hayan presentado una respuesta insuficiente a la terapia convencional.</p> <p>Espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA</p> <p>Humira está indicado para el tratamiento de adultos con espondiloartritis axial grave sin evidencia radiográfica de EA pero con signos objetivos de inflamación por elevada Proteína C Reactiva y / o Imagen por Resonancia Magnética (IRM), que presentan una respuesta insuficiente o son intolerantes a fármacos antiinflamatorios no esteroideos.</p> <p><i>Artritis psoriásica</i></p> <p>Humira está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa y progresiva en adultos cuando la respuesta a la terapia previa con antirreumáticos modificadores de la enfermedad haya sido insuficiente. Se ha demostrado que Humira reduce la progresión del daño en las articulaciones periféricas medido por rayos X en pacientes que presentaban el patrón poliarticular simétrico de la enfermedad y que mejora la función física de los pacientes.</p>
<p>ANAKINRA (KINERET®) AR: 100 mg S.C. una vez al día</p>	<p>Antagonista del receptor humano para la interleucina 1 (r-metHuIL-1ra), producido en células de <i>Escherichia coli</i> por tecnología del ADN recombinante.</p> <p>Inmunosupresores, inhibidores de la interleucina.</p>	<p>Kineret está indicado para el tratamiento de los signos y síntomas de la artritis reumatoide en combinación con metotrexato, en aquellos adultos que no hayan respondido bien a la administración de metotrexato solo.</p>
<p>CERTOLIZUMAB</p>	<p>Certolizumab pegol es un fragmento Fab' de un</p>	<p>Cimzia en combinación con metotrexato (MTX) está indicado</p>

<p>(CIMZIA®)</p> <p>AR: 400 mg S.C. (2 inyecciones) semanas 0, 2, 4, seguida de una dosis de mantenimiento de 200 mg cada 2 semanas</p>	<p>anticuerpo humanizado recombinante contra el factor de necrosis tumoral α (TNFα) expresado en <i>Escherichia coli</i> y conjugado con polietilenglicol (PEG).</p> <p>Inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa (TNFα)</p>	<p>para el tratamiento de la artritis reumatoide (RA) activa de moderada a grave en pacientes adultos, cuando la respuesta a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES) incluyendo metotrexato, haya sido inadecuada. Cimzia puede administrarse en monoterapia cuando exista intolerancia al metotrexato o cuando el tratamiento continuado con metotrexato no sea adecuado. Cimzia ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño articular valorado radiográficamente y mejorar la función física, cuando se administra en combinación con metotrexato.</p>
<p>ETANERCEPT (ENBREL®)</p> <p>AR, APs, EA: 25 mg dos veces por semana o 50 mg una vez a la semana (S.C.)</p>	<p>Etanercept es una proteína humana compuesta por el receptor p75 del factor de necrosis tumoral y la porción Fc de la IgG1 humana, obtenida por tecnología del ADN recombinante a partir de un cultivo de células de ovario de hámster chino (CHO).</p> <p>Inmunosupresores, inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa</p> <p>Se piensa que el mecanismo de acción del etanercept es la inhibición competitiva de la unión del TNF al TNFR de la superficie celular impidiendo la respuesta celular mediada por el TNF provocando que el TNF sea biológicamente inactivo. El etanercept también puede modular la respuesta biológica controlada por moléculas adicionales que regulan a la baja (por ejemplo, citoquinas, moléculas de adhesión o proteinasas) que se inducen o regulan por el TNF.</p>	<p>Artritis reumatoide</p> <p>Enbrel, en combinación con metotrexato, está indicado en el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en adultos, cuando la respuesta a fármacos antirreumáticos que modifican la enfermedad, incluido metotrexato (a no ser que esté contraindicado), ha sido inadecuada. Enbrel puede administrarse como monoterapia en caso de intolerancia a metotrexato o cuando el tratamiento continuo con metotrexato no sea apropiado. Enbrel también está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide progresiva, activa y grave en adultos que no han sido tratados previamente con metotrexato. Enbrel, solo o en combinación con metotrexato, ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño de las articulaciones, medido a través de análisis radiológico, así como mejorar la función física.</p> <p>Artritis idiopática juvenil</p> <p>Tratamiento de la poliartritis (con factor reumatoide positivo o negativo) y la oligoartritis extendida en niños a partir de 2 años y adolescentes que han tenido una respuesta inadecuada, o que tienen una intolerancia probada, al metotrexato.</p> <p>Tratamiento de la artritis psoriásica en adolescentes a partir de 12 años que han tenido una respuesta inadecuada, o que tienen una intolerancia probada, al metotrexato.</p> <p>Tratamiento de la artritis relacionada con entesitis en adolescentes a partir de 12 años que han tenido una respuesta inadecuada, o que tienen una intolerancia probada, al</p>

		<p>tratamiento convencional.</p> <p>Artritis psoriásica Tratamiento de la artritis psoriásica activa y progresiva en adultos cuando la respuesta a una terapia previa con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad ha sido inadecuada. Se ha demostrado que Enbrel mejora la función física en pacientes con artritis psoriásica, y que reduce la tasa de progresión del daño de las articulaciones periféricas, medido a través de análisis radiológico, en pacientes con subtipos poliarticulares simétricos de la enfermedad.</p> <p>Espondilitis anquilosante Tratamiento de la espondilitis anquilosante activa grave en adultos que no han tenido una respuesta adecuada a la terapia convencional.</p>
<p>GOLIMUMAB (SIMPONI®)</p> <p>AR, APs, EA: 50 mg sc cada mes</p> <p>Pacientes >100 kg, si no respuesta en 12-16 semanas valorar aumento de dosis a 100 mg cada mes, si no respuesta suspender</p>	<p>Anticuerpo monoclonal IgG1κ humano producido en una línea celular de hibridoma murino mediante tecnología de DNA recombinante.</p> <p>inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) Golimumab es un anticuerpo monoclonal humano que forma complejos estables de gran afinidad con las dos formas bioactivas del TNF-α humano, la soluble y la transmembranosa, impidiendo así la unión del TNF-α a sus receptores.</p>	<p>Artritis reumatoide (AR) Golimumab, en combinación con metotrexato (MTX), está indicado en:</p> <ul style="list-style-type: none"> • el tratamiento de artritis reumatoide activa, de moderada a grave, en pacientes adultos cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs), incluido el MTX, no ha sido adecuada. • el tratamiento de artritis reumatoide activa, grave y progresiva, en pacientes adultos no tratados con anterioridad con MTX. <p>Golimumab, en combinación con MTX, ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño articular medido por Rayos-X y mejorar la función física.</p> <p>Artritis psoriásica (APs) Golimumab, solo o en combinación con MTX, está indicado en el tratamiento de artritis psoriásica activa y progresiva en adultos cuando la respuesta al tratamiento previo con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs) no ha sido adecuada. Simponi ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño articular periférico, medida por Rayos X en pacientes con subtipos de enfermedad</p>

		<p>poliarticular simétrica (ver sección 5.1) y mejorar la función física.</p> <p>Espondilitis anquilosante (EA) Golimumab está indicado en el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa, grave, en adultos que han respondido de forma inadecuada al tratamiento convencional.</p>
<p>INFLIXIMAB (REMICADE®)</p> <p>AR: 3 mg/kg 0,2,6 semanas, luego cada 8 semanas. Valorar respuesta a las 12 semanas.</p> <p>AP: 5mg/kg a las 0,2 y 6 semanas, luego cada 8 semanas.</p> <p>EA: 5 mg/kg a las 0,2 y 6 semanas, luego cada 6-8 semanas. Si no respuesta a las 6 semanas suspender infliximab</p>	<p>Infliximab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanomurino quimérico producido en células de hibridoma murino mediante tecnología de ADN recombinante.</p> <p>inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNFα)</p> <p>Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico humano derivado de ratón que se une con alta afinidad tanto a la forma soluble como a la de transmembrana del TNFα pero no a la linfoxina α(TNFβ).</p>	<p>Artritis reumatoide Infliximab, en combinación con metotrexato, está indicado en la reducción de los signos y síntomas así como en la mejoría de la función física en:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> pacientes adultos con enfermedad activa, cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES), incluido el metotrexato, ha sido inadecuada. <input type="checkbox"/> pacientes adultos con enfermedad grave, activa y progresiva no tratados previamente con metotrexato u otros fármacos modificadores de la enfermedad (FAMES). <p>En estas poblaciones de pacientes, se ha demostrado una reducción en la tasa de progresión del daño articular, medida por rayos X.</p> <p>Espondilitis anquilosante Infliximab está indicado en el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa, grave, en pacientes adultos que han respondido de forma inadecuada a la terapia convencional.</p> <p>Artritis psoriásica Infliximab está indicado en el tratamiento de artritis psoriásica activa y progresiva en pacientes adultos cuando la respuesta a la terapia previa con FAMES no ha sido adecuada. Infliximab deberá administrarse</p> <ul style="list-style-type: none"> - en combinación con metotrexato - o en monoterapia en pacientes que presenten intolerancia a metotrexato o en los que esté contraindicado metotrexato <p>Infliximab ha demostrado mejorar la función física en pacientes con artritis psoriásica, y reducir la tasa de progresión del daño articular periférico, medida por rayos X en pacientes con subtipos simétricos poliarticulares de la</p>

<p>RITUXIMAB (MABTHERA®)</p> <p>1000 mg I.V. día 0 y a los 14 días. Valorar repetir a los 6 meses si hay actividad, sino retrasar hasta reactivación</p>	<p>Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano, obtenido por ingeniería genética, que representa una inmunoglobulina glucosilada con las regiones constantes de la IgG1 humana y las secuencias de la región variable de las cadenas ligeras y cadenas pesadas murinas. Este anticuerpo se produce a partir de un cultivo en suspensión de células de mamífero (células de ovario de hámster chino) y se purifica mediante cromatografía de afinidad y de intercambio iónico, incluyendo procedimientos específicos de inactivación y de eliminación viral.</p> <p>Rituximab se une específicamente al antígeno CD20, una fosfoproteína transmembrana noglucosilada, expresada en los linfocitos pre-B y B maduros.</p>	<p>enfermedad .</p> <p>Rituximab, en combinación con metotrexato, está indicado en pacientes adultos para el tratamiento de artritis reumatoide activa grave en pacientes que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), incluyendo uno o más tratamientos con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF)</p> <p>Rituximab 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 metotrexato.</p>
<p>TOCILIZUMAB (ROACTEMRA®)</p> <p>8 mg/kg I.V. cada 4 semanas Pacientes de más de 100kg (dosis máx 800 mg) Ver en anexo modificación de dosis.</p>	<p>Anticuerpo monoclonal IgG1 recombinante humanizado anti receptor de interleucina-6 (IL-6) humana, producido en células de ovario de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante.</p> <p>Agente inmunosupresor, inhibidores de la interleucina</p> <p>Tocilizumab se une específicamente a los receptores de IL-6 tanto solubles como unidos a membranas (IL-6Rs e IL-6Rm). Se ha demostrado que tocilizumab inhibe la señalización mediada por IL-6Rs e IL-6Rm. La IL-6 es una citocina proinflamatoria pleiotrópica producida por diversos tipos celulares incluidas células T y B, los monocitos y los fibroblastos.</p>	<p>Tocilizumab está indicado, en combinación con metotrexato (MTX), para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a un tratamiento previo con uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs) o con antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF). En estos pacientes Tocilizumab puede ser administrado como monoterapia en caso de intolerancia a MTX o cuando el tratamiento continuado con MTX es inadecuado.</p> <p>Tocilizumab 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 metotrexato</p>

PROTOCOLO DE USO DE AGENTES BIOLÓGICOS EN REUMATOLOGÍA INSTRUMENTOS DE MEDIDA DE LA ACTIVIDAD DE LA AR

Instrument	Thresholds of disease activity levels
Patient Activity Scale (PAS) or PAS-II (range 0–10) (31)	Remission: 0–0.25 Low activity: 0.26–3.7 Moderate activity: 3.71 to <8.0 High activity: ≥8.0
Routine Assessment of Patient Index Data 3 (range 0–10) (42)	Remission: 0–1.0 Low activity: >1.0 to 2.0 Moderate activity: >2.0 to 4.0 High activity: >4.0 to 10
Clinical Disease Activity Index (range 0–76.0) (43)	Remission: ≤2.8 Low activity: >2.8 to 10.0 Moderate activity: >10.0 to 22.0 High activity: >22
Disease Activity Score in 28 joints (range 0–9.4) (44)	Remission: <2.6 Low activity: ≥2.6 to <3.2 Moderate activity: ≥3.2 to ≤5.1 High activity: >5.1
Simplified Disease Activity Index (range 0–86.0) (45)	Remission: ≤3.3 Low activity: >3.3 to ≤11.0 Moderate activity: >11.0 to ≤26 High activity: >26

CAMBIOS DE TRATAMIENTO

- En base a comparaciones indirectas en AR no se han encontrados diferencias en eficacia entre abatacept, adalimumab, certolizumab, etanercept, infliximab, golimumab y tocilizumab (Gallego-Galisteo M et al 2011)
- En base a comparaciones indirectas realizadas en pacientes con artritis psoriásica no se han encontrado diferencias entre adalimumab, etanercept, infliximab y golimumab (Fenix-Caballero et al 2013)
- Actualmente no existe una evidencia clara para determinar cuál es la mejor alternativa terapéutica tras el fracaso a un primer anti-TNF (GUIPCAR 2007-actualización 2011).
- En base a comparaciones indirectas en pacientes con inadecuada respuesta a anti-TNF no se encontraron diferencias entre rituximab, tocilizumab, abatacept y golimumab (Salliot C et al 2011)
- En pacientes en tratamiento con un fármaco biológico que se considera ineficaz por recidiva de la enfermedad, aunque el nivel de evidencia es muy bajo según GUIPCAR 2007-actualización 2011:
 - ABT ha mostrado eficacia en pacientes con respuesta insuficiente a ETN o IFX [1b].
 - ADA puede ser eficaz cuando ha fallado IFX o ETN [3b].
 - IFX puede ser eficaz cuando ha fallado ETN [3b].
 - ETN puede ser eficaz cuando ha fallado IFX [4].
 - ANK no parece eficaz cuando han fallado IFX o ETN [4].
- En el caso de que un agente biológico nuevo es eficaz en pacientes con AR que no han respondido a dosis habituales de otro agente biológico, los datos son muy limitados y el nivel de evidencia bajo:
 - si falló IFX o ETN, el cambio a ABT es eficaz [1b].

PROTOCOLO DE USO DE AGENTES BIOLÓGICOS EN REUMATOLOGÍA

- si falló IFX o ETN, el cambio a ADA es eficaz **[1b]**.
- si falló ETN, el cambio a IFX es eficaz **[1b]**.
- si falló IFX, el cambio a ETN es eficaz **[1b]**.
- si falló IFX o ETN, el cambio a ANK no es eficaz **[4]**.
- si falló ADA, el cambio a IFX es eficaz **[3b]**.
- si falló ADA, el cambio a ETN es eficaz **[3b]**.
- si falló anti-TNF el cambio a ABT es eficaz **[1b]**.
- si falló anti-TNF el cambio a GLM es eficaz **[1b]**.
- si falló anti-TNF el cambio a RTX es eficaz **[1b]**.
- si falló anti-TNF el cambio a TZM es eficaz **[1b]**.
- En base a comparaciones indirectas, en pacientes con AR activa y respuesta inadecuada a anti-TNF no hay ningún biológico que haya demostrado ser mejor que otro (ABT, RTX, TCZ) **[1b]**.
- En pacientes con ineficacia a anti-TNF es más efectivo el cambio a RTX que a otro anti-TNF **[2a]**.

TOCILIZUMAB:

- Enzimas hepáticas fuera de los valores normales

Valor de laboratorio	Acción
> 1 a 3 x Límite superior de Normalidad (LSN)	Si procede, modificar la dosis de la medicación concomitante MTX. Si el incremento continúa dentro de este rango, reducir la dosis de RoActemra a 4 mg/kg o interrumpir la administración de RoActemra hasta que los valores de alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa se normalicen. Reestablecer la administración de RoActemra con 4 mg/kg o 8 mg/kg, según sea clínicamente apropiado.
> 3 a 5 x LSN (confirmado por pruebas repetidas, ver sección 4.4)	Debe interrumpirse el tratamiento con RoActemra hasta que los valores sean < 3 x LSN y seguir las recomendaciones indicadas arriba, para valores > 1 a 3 x LSN. Si continúan los valores > 3 x LSN hay que interrumpir el tratamiento.
> 5 x LSN	Interrumpir el tratamiento con RoActemra.

- Bajo Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN)

No se recomienda iniciar el tratamiento, en pacientes que no han sido tratados previamente con RoActemra, si el recuento absoluto de neutrófilos está por debajo de $2 \times 10^9/l$.

Valores de laboratorio (células x $10^9/l$)	Acción
RAN > 1	Mantener la dosis.
RAN 0.5 a 1	Interrumpir el tratamiento con RoActemra. Cuando el RAN aumente > $1 \times 10^9/l$ reestablecer el tratamiento con RoActemra 4 mg/kg e incrementar la dosis a 8 mg/kg si es clínicamente apropiado.
RAN < 0.5	Interrumpir el tratamiento con RoActemra.

- Bajo recuento de plaquetas

Valores de laboratorio (células x $10^3/\mu l$)	Acción
50 a 100	Interrumpir el tratamiento con RoActemra Cuando el recuento de plaquetas > $100 \times 10^3/\mu l$ reestablecer el tratamiento con RoActemra 4 mg/kg e incrementar la dosis a 8 mg/kg si es clínicamente apropiado.
< 50	Interrumpir el tratamiento con RoActemra.

OPTIMIZACIÓN DE DOSIS

- El inicio del proceso de optimización de la terapia biológica se realizará en aquellos pacientes que hayan mantenido el objetivo terapéutico durante al menos 6 meses.
- Para la optimización de dosis reducir la dosis entre un 20 y un 50%, tanto reduciendo la dosis inicial como espaciando el período entre dosis
- Seguimiento a las 8 semanas y si mantiene objetivo terapéutico entre 12 y 16 semanas.
- En caso de recaída:
 - AR, Aps poliarticular deberá ajustar la dosis o intervalo en la terapia biológica
 - EA o Aps con terapia biológica por su afectación axial. Recaída leve AINEs a dosis plenas al menos 4 semanas. Recaída grave valorar volver al biológico
- Suspensión de la terapia biológica si:
 - Recibe dosis de optimización mínima
 - Permanece en objetivo terapéutico tras 6-12 semanas desde la última disminución de dosis
 - No hay evidencia de progresión radiológica significativa desde el inicio de la optimización
- Optimización de rituximab: Usar pauta de administración a demanda

Aprovechamiento de viales: En los pacientes en tratamiento con infliximab, tocilizumab o rituximab, se citarán varios pacientes para optimizar el aprovechamiento de viales.

Se pesará a los pacientes cada 6 meses, salvo que se advierta cambio de peso o así lo indique el paciente.

Tocilizumab: La dosis máxima en pacientes ≥ 100 kg es de 800 mg

RETIRADA EN CIRUGÍA

Tabla. Vida media y actuación en cirugía según ficha técnica

Medicamento	Semivida	Actuación en cirugía
Infliximab(Remicade®)	8-9,5 días	Experiencia en seguridad limitada. Considerar su larga vida media. Controlar infecciones
Etanercept (Enbrel®)	70 horas	-----
Adalimumab(Humira®)	≈2 semanas	Experiencia limitada. Considerar la larga semivida de eliminación. Controlar aparición de infecciones
Golimumab(Simponi®)	12±3 días	Experiencia limitada. Considerar la larga semivida de eliminación. Controlar aparición de infecciones
Rituximab (Mabthera®)	22 -32 días (hematología) 20,8 días (artritis)	-----
Tocilizumab (Roactemra®)	14-8 días	-----
Certolizumab (Cimzia®)	14 días	Experiencia limitada. Considerar la larga semivida de eliminación. Controlar aparición de infecciones
Abatacept (Orencia®)	14,3 días	-----
Anakinra(Kineret®)	4-6 horas	-----

Tabla: Adaptada de *Joint Bone Spine* 2011;78(suppl 1):15-185

Riesgo de contaminación intraoperatoria		Bajo	Moderado	Alto	Muy alto
Medicamento	Vida media	2 vidas medias	3 vidas medias	4 vidas medias	5 vidas medias
Etanercept	70 horas	10 días-2 semanas	15 días-2 semanas	20 días-3 semanas	25 días-4 semanas
Infliximab	≈ 10 días	20 días-3 semanas	30 días-4 semanas	40 días-6 semanas	50 días-8 semanas
Adalimumab	≈ 15 días	30 días-4 semanas	45 días-6 semanas	60 días-8 semanas	75 días-10 semanas
Certolizumab	10-15 días	30 días-4 semanas	45 días-6 semanas	60 días-8 semanas	75 días-10 semanas
Golimumab	10-15 días	30 días -4 semanas	45 días-6 semanas	60 días-8 semanas	75 días-10 semanas

Tocilizumab se recomienda suspender 4 semanas antes y reiniciar 4 semanas después

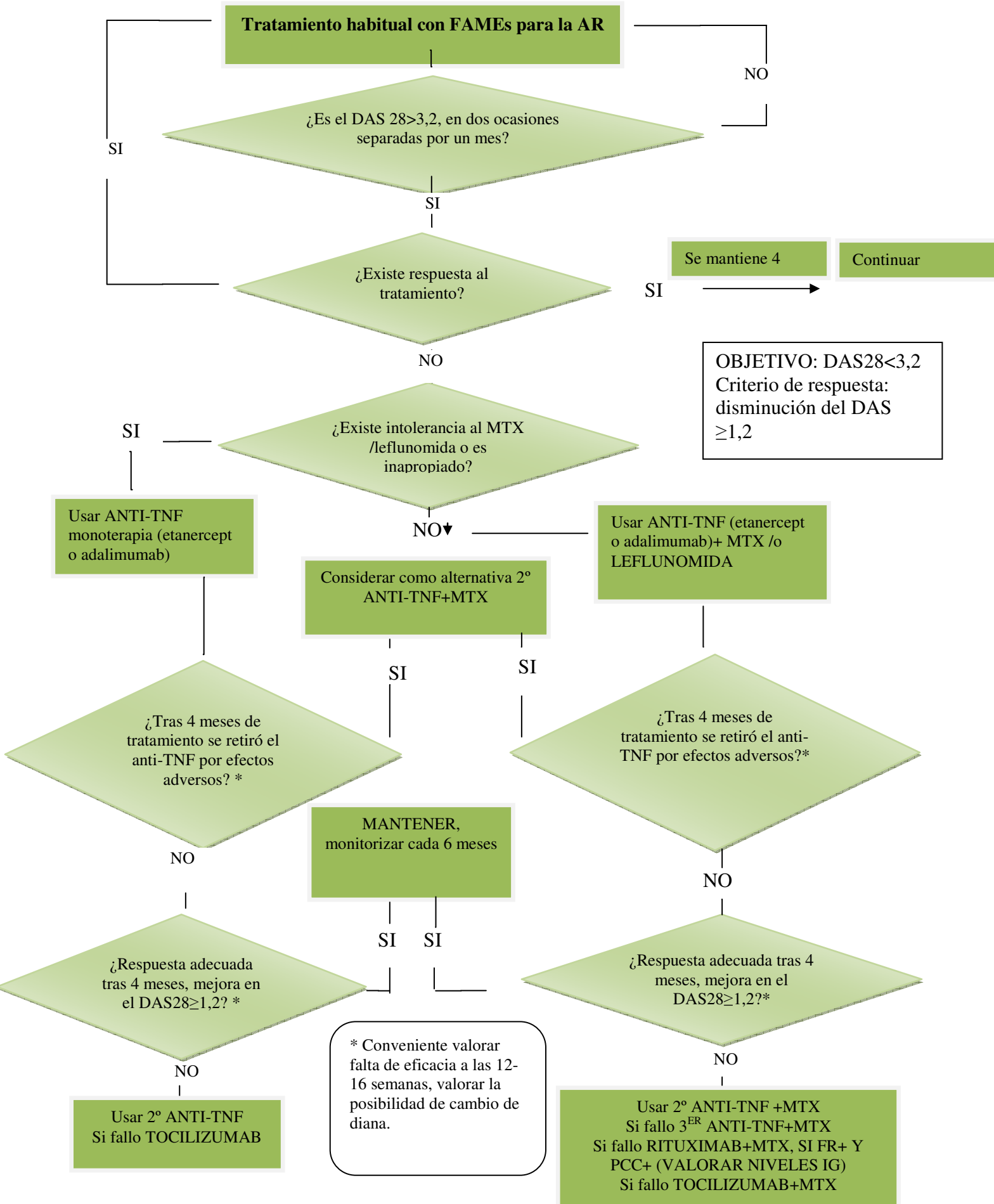
Abatacept se recomienda suspender aproximadamente 5 vidas media. En algunas situaciones .2 meses después de la última infusión

TRATAMIENTO BIOLÓGICO	TIEMPO SUSPENSIÓN	REINICIAR
INFLIXIMAB	3 MESES	CUANDO LA HERIDA HA CICATRIZADO SIN COMPLICACIONES
ETANERCEPT	15 DIAS	
ADALIMUMAB	15 DIAS-1 MES	
CETOLIZUMAB	1 MES	
GOLIMUMAB	1 MES	
ANAKINRA	24-48 HORAS	
RITUXIMAB	3-6 MESES	
ABATACEPT	1 MES	
TOCILIZUMAB	1 MES	

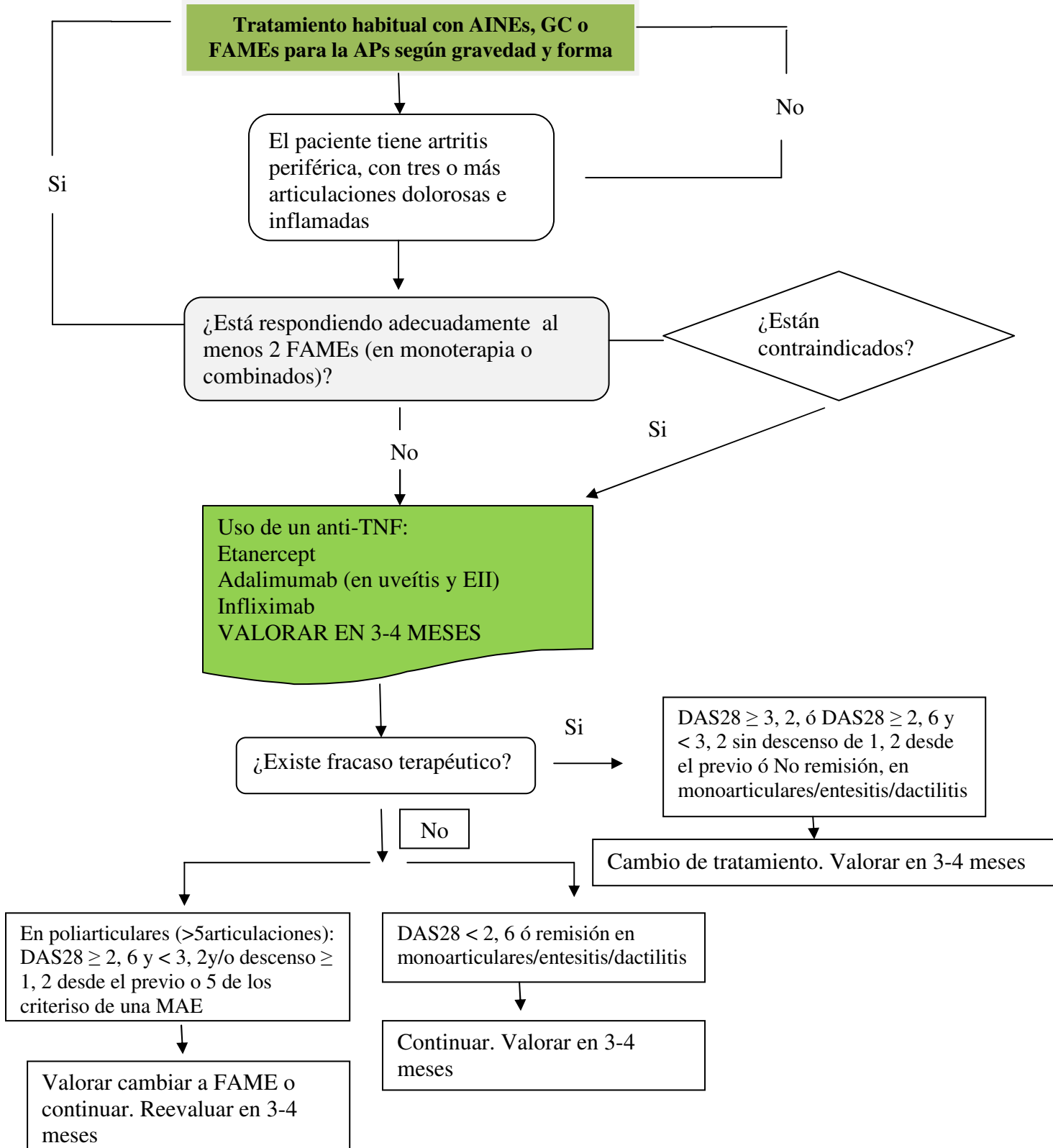
ABREVIATURAS:

APCC: anti-Péptido-Cíclico Citrulinado
 APs: Artritis psoriásica;
 AR: Artritis Reumatoide;
 BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index;
 BASFI: Bath Ankylosing Functional Index
 BSA: *Body Surface Area*;
 DAS28: *Disease Activity Score*;
 EII: Enfermedad Inflamatoria Intestinal;
 EA: Espondilitis anquilosante
 EVA: escala visual analógica;
 EVN: escala visual numérica;
 FAME: Fármacos modificadores de la enfermedad;
 FR: Factor reumatoide;
 HAQ: *Health Assessment Questionnaire*;
 NAD: número de articulaciones dolorosas;
 NAT: número de articulaciones tumefactas;
 PASI: *Psoriasis Area Severity Index*;
 PCR: Proteína C reactiva;
 SDAI: Simplified Disease Activity Index;
 VSG: velocidad de sedimentación globular;
 VDp valoración del dolor por el paciente;
 VGEp: valoración general de la enfermedad por el paciente

ALGORITMO DE TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE (Enero 2014)



ALGORITMO DE TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS PSORIASICA PERIFÉRICA (Febrero 2014)



Criterios de mínima actividad de la enfermedad (MAE)

Se considera que se ha llegado a una MAE si concurren, al menos, 5 de las siguientes circunstancias:

1. NAD ≤ 1
2. NAT ≤ 1
3. PASI ≤ 1 o BSA $\leq 3\%$
4. VDp en EVN (0-10) $\leq 1,5$
5. VGEp en EVN (0-10) $\leq 2,5$
6. HAQ $\leq 0,5$
7. Número de entesis dolorosas ≤ 1