

sescam
Servicio de Salud de Castilla-La Mancha



INFORME TÉCNICO DE TERAPIAS BIOLÓGICAS PARA REUMATOLOGÍA:

**ARTRITIS REUMATOIDE, ESPONDILITIS
ANQUILOSANTE, ARTRITIS PSORIÁSICA**

RUTA TERAPIAS BIOLÓGICAS PARA REUMATOLOGÍA:

ARTRITIS REUMATOIDE, ESPONDILITIS ANQUILOSANTE, ARTRITIS PSORIÁSICA

Informe Técnico basado en la "Jornada de Optimización de Agentes Biológicos en Reumatología", organizada por la Sociedad Castellano Manchega de Farmacia Hospitalaria en octubre de 2011, el informe "Comparativa de costes de las terapias biológicas para el tratamiento de la Artritis Reumatoide" de la Consejería de Sanidad de la Comunidad Autónoma de Madrid, la actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide de 2010, la Guía NICE sobre el tratamiento de la Artritis Reumatoide en adultos de Febrero de 2009, la Guía EULAR de Junio de 2010, la actualización de la Guía de Práctica Clínica para el Manejo de la Artritis Reumatoide en España (GUIPCAR) de Diciembre de 2011 y la Guía de práctica clínica sobre el manejo de los pacientes con Espondiloartritis (Espoguía) de 2009.

Índice

- 1.- Glosario de términos
- 2.- Introducción
- 3.- Evolución del consumo de agentes biológicos en enfermedades reumatoideas en Castilla-La Mancha
- 4.- Revisión de las recomendaciones y documentos de consenso
- 5.- Aproximación farmacoeconómica
- 6.- Análisis de costes de las terapias biológicas por patología
- 7.- Análisis de costes de las terapias biológicas considerando ajuste de dosis
- 8.- Anexo: Manifestaciones extraarticulares en pacientes con espondiloartropatías
- 9.- Conclusiones
- 10.- Bibliografía
- 11.- Autores

1.- GLOSARIO DE TÉRMINOS

- **ABA:** Abatacept
- **ACR 20:**
Teniendo en cuenta los siguientes ítems, se define ACR 20 como la mejoría en el 20% de los dos primeros ítems más una mejoría de un 20% en tres de los cinco restantes:
 - Número de articulaciones dolorosas (a la palpación)
 - Número de articulaciones inflamadas
 - Evaluación global de actividad de la enfermedad efectuada por el médico
 - Evaluación global de actividad de la enfermedad efectuada por el paciente
 - Evaluación del dolor efectuada por el paciente
 - Evaluación de la capacidad funcional (como el Health Assessment Questionnaire)
 - Reactantes de fase aguda (PCR o VSG)
- **ACR 50 ó ACR 70:** elevan el requisito anterior al 50% o al 70%.
- **ADA:** Adalimumab
- **ANA:** Anakinra
- **Anti-CCP: Anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado**
Confirma el diagnóstico de artritis reumatoide junto con el factor reumatoide positivo. La combinación de estas pruebas tiene casi un 100% de valor predictivo positivo de que el paciente tiene AR.
Además, el anti-CCP también puede ayudar a indicar cómo afectará la enfermedad o predecir la necesidad de una terapia más agresiva. Los resultados negativos no descartan la artritis, pero puede ser que tenga otro tipo de enfermedad reumática similar a la AR.
- **APs:** Artritis psoriásica
- **AR:** Artritis Reumatoide
- **CTZ:** Certolizumab
- **DAS28:**
El llamado DAS (Disease Activity Score) del que deriva el DAS28 se calcula en base a 44 articulaciones y el DAS28 se hace sobre 28, lo que significa que es una versión simplificada del anterior. Existe una fórmula matemática para calcular este score: el DAS28 es igual a 0,56 por la raíz cuadrada del número de articulaciones dolorosas del recuento de 28 articulaciones más 0,28 por la raíz cuadrada del número de articulaciones tumefactas del recuento de 28 articulaciones más 0,70 por el logaritmo neperiano de la velocidad de sedimentación más 0,014 por la valoración global del paciente.
La Sociedad Española de Reumatología (SER) define como objetivo terapéutico deseable alcanzar un bajo grado de actividad, definido como un DAS28 < 3,2 ó en defecto, un máximo de 5 articulaciones inflamadas o dolorosas.
- **EA:** Espondilitis anquilopoyética
- **EspA:** Espondiloartritis
- **ETN:** Etanercept
- **EULAR:** European League Against Rheumatism

- **FAME:** Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad

- **FR: Factor reumatoide**

Prueba serológica inmunológica, positivo en un 70-80% de las personas con AR (resultado de más de 40 UI).

El FR puede indicar la actividad de la enfermedad: cuando el valor es alto, la enfermedad es más activa y cuando es bajo lo es menos, aunque el FR no es específico de la artritis reumatoide y puede elevarse debido a una infección, gripe, etc. El FR en algunos casos puede resultar negativo aunque la persona tenga AR, a esto se le llama AR seronegativa.

- **GOL:** Golimumab
- **IFX:** Infliximab
- **NICE:** National Institute for Health and Clinical Excellence
- **PCR:** Proteína C reactiva
- **RTX:** Rituximab

- **SDAI (Simplified Disease Activity Index)(Smollen, 2003)**

El SDAI (índice simplificado de actividad) es igual a la suma del número de articulaciones dolorosas y tumefactas (ambas del recuento de 28 articulaciones) más la valoración global del paciente, la del médico y el valor de la proteína C-reativa en miligramos por litro. El cálculo del SDAI se realiza según la fórmula siguiente: **SDAI: NAD28+NAT28+EGP+EGM+PCR(mg/dl)**

NAD: Nº Articulaciones dolorosas
 NAT: Nº articulaciones tumefactas
 EGP: Evaluación global de paciente
 EGM: Evaluación global del médico

- **SER:** Sociedad Española de Reumatología
- **TOZ:** Tocilizumab
- **VHC:** Virus Hepatitis C
- **VSG:** Velocidad de sedimentación globular

2.- INTRODUCCIÓN:

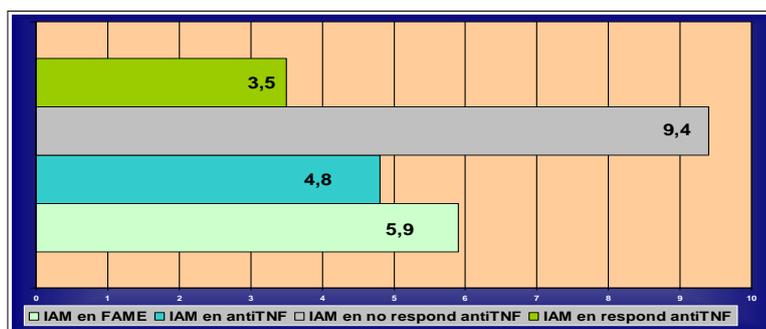
Las artropatías inflamatorias crónicas son un conjunto de enfermedades de las articulaciones, con potencial erosiva o anquilosante, y deformante, con una notable capacidad destructiva y discapacitante. Entre ellas se incluyen la artritis reumatoide (AR), la artritis psoriásica (APs) y la espondilitis anquilopoyética (EA).

La prevalencia estimada de la AR en la población española mayor de 20 años es del 0,5%¹, siendo ésta mayor en mujeres (0,8%) que en hombres (0,2%). Su incidencia oscila entre 6-10 casos nuevos por año y por cada 100.000 habitantes. El padecimiento de esta enfermedad origina una notable morbilidad e impacto sobre el sistema osteoarticular, con pérdida de capacidad funcional y de calidad de vida relacionada con la salud². Además, conocemos que la AR acorta la esperanza de vida de las personas que la padecen, incrementando el riesgo de mortalidad por episodios cardiovasculares, infecciosos y neoplásicos (especialmente neoplasias linfoides)³. Efectivamente, antes de la introducción del metotrexato y de las terapias biológicas, casi el 80% de los pacientes con AR estaban gravemente discapacitados después de 20 años de evolución de la enfermedad. El exceso de mortalidad en la AR severa (más de 30 articulaciones afectadas) ha sido comparado con el de la enfermedad coronaria de 3 vasos o con el estadio IV del linfoma de Hodking.

El control estricto de la inflamación articular reporta no sólo beneficios en la esfera del aparato locomotor para el enfermo con AR. Sabemos que la sinovitis mantenida aumenta el riesgo cardiovascular y que su control eficaz reporta beneficios de reducción de mortalidad por acontecimientos cardiovasculares, especialmente en las mujeres con AR que responden al tratamiento⁴:

INCIDENCIA REDUCIDA DE IAM EN PACIENTES CON AR QUE RESPONDEN A ANTI-TNF. REGISTRO BSR.

IAM en 8.670 pacientes con AR tratados con antiTNF vs 2170 tratados con FAME.
Tasa de IAM/1.000 personas/año.



Dixon WG. Arthritis Rheum 2007; 56: 2905-2912

La EA es una enfermedad inflamatoria sistémica crónica, de etiología desconocida, que afecta principalmente al esqueleto axial (articulaciones sacroilíacas y columna vertebral) y las entesis, y cuya lesión más característica es la sacroilitis. En Europa, la prevalencia de la EA se sitúa en torno a un 0,3 ó 1,8 % lo que equivaldría a la presencia de al menos medio millón de pacientes con EA en España. El proceso inflamatorio puede provocar una osificación condral y anquilosis fibrosa que a su vez conduce, en estadios avanzados, a la anquilosis hasta en un 30% de los pacientes. Menos frecuente, pero no por ello menos importante, es la afectación de articulaciones periféricas, en especial de las articulaciones de miembros inferiores como las caderas, rodillas y pies, pudiendo aparecer manifestaciones extraarticulares como la uveítis.

La APs es una artropatía crónica asociada a la presencia de psoriasis cutánea, y generalmente a factor reumatoide (FR) negativo. Curiosamente, no ha sido considerada como una entidad clínica independiente hasta 1960. Se estima que la prevalencia de la psoriasis en la población general está entre el 0,1-2,8% y en pacientes con artritis ronda el 7%. La artritis inflamatoria ocurre en el 2-3% de la población general, pero en pacientes con psoriasis la prevalencia de artritis inflamatoria varía del 6-42%. Estimar la prevalencia exacta de la APs es complicado debido a la falta de unos criterios diagnósticos y de clasificación validados de uso generalizado, así como a las dificultades de muchos profesionales para realizar un diagnóstico correcto de la enfermedad. Esta varía del 0,04% al 0,1% en la población general, siendo la incidencia estimada de 3,4 a 8 casos por 100.000 habitantes año.

Una parte muy importante del daño articular ocasionado por las artropatías crónicas (que posteriormente origina la discapacidad) tiene lugar en el inicio del proceso. Así, se ha demostrado que el 80% de los pacientes con AR con menos de 2 años de evolución, presentan estrechamiento del espacio articular en las radiografías de manos y pies, y 2/3 de los mismos tienen erosiones. En estas primeras fases de la enfermedad existiría un paralelismo entre la intensidad del componente inflamatorio, la cuantía del daño estructural y la severidad de la discapacidad. En fases más avanzadas es el daño articular previamente establecido y generalmente irreversible el que condiciona la gravedad de la discapacidad, en presencia de un menor componente inflamatorio (y con menos capacidad de maniobra terapéutica).

La discapacidad laboral en la AR varía de un 13% a los 6 meses del comienzo de la enfermedad, hasta un 67% a los 15 años de evolución⁵. Es, por lo tanto, en los primeros meses tras el comienzo del proceso, cuando la intervención médica farmacológica puede resultar más eficaz.

El objetivo terapéutico de la AR es conseguir la remisión de la enfermedad o al menos obtener el mejor control posible de la misma: disminuir la actividad inflamatoria, conseguir un alivio sintomático, conservar la capacidad funcional para realizar las actividades cotidianas y la capacidad laboral, retrasar el daño estructural articular y prevenir en lo posible la morbi-mortalidad¹.

De ahí la importancia que se otorga hoy día al diagnóstico precoz de las artropatías inflamatorias crónicas. Dado que como veremos a lo largo de este documento, hoy día disponemos de un amplio, eficaz y seguro arsenal terapéutico, para el control de estas enfermedades, cuanto antes la diagnostiquemos y tratemos mejor conservaremos la funcionalidad articular.

El tratamiento de la AR incluye el uso de:

- a) Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y corticoides
- b) Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME): Metotrexato (MTX), Leflunomida, Sales de oro, Sulfasalazina, antipalúdicos, D-penicilamina, Ciclosporina A, Azatioprina, Clorambucilo y Ciclofosfamida.
- c) Agentes biológicos

La AR es una de las enfermedades crónicas que mayores costes directos genera ya que actualmente según los consensos de EULAR⁶ (European League Against Rheumatism), NICE⁷ (National Institute for Health and Clinical Excellence) y SER¹ (Sociedad Española de Reumatología) se considera que un tratamiento intensivo y precoz mejora la evolución de la AR.

El elevado coste del tratamiento de la AR se debe a la utilización de agentes biológicos. Las terapias biológicas incluyen todos aquellos fármacos indicados para la terapia de las artropatías

inflamatorias crónicas, que actúan sobre dianas terapéuticas específicas dentro del proceso patogénico de cada enfermedad. Los principales agentes de este grupo aprobados por la EMEA y/o FDA hasta la fecha ejercen su efecto bloqueando citoquinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral alfa, interleuquina-1, interleuquina-6) o moléculas de superficie implicadas en la activación y las señales de reconocimiento intercelular (CD20 en los linfocitos B, CD80 y CD86 en los linfocitos T). El advenimiento de esta clase terapéutica nos ha proporcionado instrumentos muy eficaces para el control de los procesos inflamatorios articulares, modificando su historia natural y frenando la progresión del daño estructural que desencadenan, en pacientes con fallo a los FAME tradicionales o con problemas de toxicidad derivados del uso de los mismos. En los últimos años ha aparecido en el arsenal terapéutico un elevado número de estos fármacos. Podemos clasificar los agentes biológicos en 5 grupos en función de su mecanismo de acción:

1. Antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa: Etanercept (ETN), Infliximab (IFX), Adalimumab (ADA), Golimumab (GOL), Certolizumab (CTZ)
2. Antagonistas de la Interleukina 1: Anakinra (ANA)
3. Anticuerpo monoclonal anti CD20: Rituximab (RTX)
4. Proteína de fusión moduladora de la actividad de las células T: Abatacept (ABA)
5. Antagonista de interleukina 6: Tocilizumab (TOZ)

A la hora de optimizar estas terapias, debemos fijarnos en 3 aspectos: efectividad, seguridad y coste. Todos los agentes han demostrado ser eficaces en el control de la AR y superiores con respecto a metotrexato^{1,8,9}. Su perfil de seguridad, presenta ligeras diferencias. Sin embargo, existen diferencias muy importantes en el coste de las distintas alternativas (4.800-15.800 €/paciente durante el primer año de tratamiento). Esto hace necesario desarrollar un protocolo para optimizar el manejo de estos fármacos.

3.- EVOLUCIÓN DEL CONSUMO DE AGENTES BIOLÓGICOS EN ENFERMEDADES REUMATOIDEAS (ER) EN CASTILLA-LA MANCHA:

El consumo de agentes biológicos para el tratamiento de la enfermedades reumatoideas (AR, EA, APs y artritis idiopática juvenil) ha experimentado un considerable incremento en los hospitales de Castilla-La Mancha a lo largo de los últimos años. **El consumo de agentes biológicos para ER supuso en Castilla-La Mancha algo más de 16 millones de euros en el año 2010.**

A continuación se presentan los resultados de un estudio en el que se recopilaron los datos de consumo de este grupo de fármacos durante los años 2008 al 2011 en 13 de los hospitales de la red pública de Castilla-La Mancha¹⁰. Los agentes biológicos a los que se hace referencia en el estudio son: Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab, Anakinra, Tocilizumab, Rituximab y Abatacept.

Los datos de los consumos de todos los agentes biológicos utilizados en este tipo de patologías, junto con el porcentaje que supusieron con respecto al consumo total de medicamentos en el ámbito hospitalario en dichos periodos de tiempo se recogen de manera global en la tabla 1:

TABLA 1- Consumo agentes biológicos en ER en los Hospitales públicos de Castilla-La Mancha

	CONSUMO AGENTES BIOLÓGICOS EN ER	% RESPECTO AL CONSUMO TOTAL DE MEDICAMENTOS
2008	10.011.220 €	7 %
2009	14.100.340 €	7,6 %
2010	16.003.326 €	8,4 %
1 ^{er} Semestre 2011	8.723.882 €	10,3 %

Sin embargo, existen diferencias en cuanto a los porcentajes de consumo de estos fármacos respecto al total de medicamentos en los diferentes hospitales. Los datos correspondientes a los siete hospitales con mayor número de camas quedan reflejados en la tabla 2.

TABLA 2- % Consumo en € de los agentes biológicos en ER respecto al consumo total de medicamentos en los principales Hospitales públicos de Castilla- La Mancha

HOSPITAL	2008	2009	2010	1 ^{er} SEM 2011
C.H.U. ALBACETE	6,14 %	6,50 %	7,17 %	7,84 %
C.H.U. TOLEDO	10,18 %	10,81%	10,00 %	10,44 %
H.G. CIUDAD REAL	4,12%	4,60 %	5,99 %	7,17 %
H. VL CUENCA	5,10%	6,20 %	7,24 %	8,18 %
H.U. GUADALAJARA	11,51 %	12,75%	13,11 %	12,05 %
H. VP TALAVERA	10,26 %	10,40 %	11,35 %	12,30 %
H. MANCHA CENTRO	2,26 %	4,70 %	8,29 %	13,50 %

El número de pacientes y los fármacos biológicos empleados en ER en nuestra región, se presentan en las tablas 3 y 4. La tabla 3 con datos referentes al número total de pacientes tratados en Castilla-La Mancha en los 4 periodos de tiempo considerados, y la tabla 4 en la que se muestra el número de pacientes tratados con cada agente biológico durante el 1^{er} semestre de 2011.

TABLA 3- Número de pacientes en tratamiento con agentes biológicos para ER en los Hospitales públicos de Castilla-La Mancha

	Nº de Pacientes
2008	1.361
2009	1.718
2010	2.002
1 ^{er} semestre 2011	1.852

TABLA 4- Número de pacientes en tratamiento con agentes biológicos para ER (1^{er} semestre 2011)

	Nº de Pacientes
ADALIMUMAB	753
ETANERCEPT	718
INFLIXIMAB	296
RITUXIMAB	27
ABATACEPT	21
TOCILIZUMAB	14
GOLIMUMAB	16
CERTOLIZUMAB	3
ANAKINRA	4

Como se muestra en la tabla anterior, los tres agentes biológicos de mayor utilización son ADA, ETN e IFX. Los dos primeros están incluidos en las guías farmacoterapéuticas de todos los hospitales, IFX en 11 de ellos. En el primer semestre de 2011 el gasto de los tres supuso el 95,70% del total de biológicos usados en el tratamiento de ER. Ha de reseñarse que, si bien estos tres anti-TNF fueron los más utilizados en todos los hospitales, existe una gran variabilidad en el uso en los distintos hospitales según se muestra en la tabla 5.

TABLA 5- % Consumo de anti-TNF en los Hospitales públicos de Castilla-La Mancha (años 2008-2011)

	INFLIXIMAB	ETANERCEPT	ADALIMUMAB
C.H.U. TOLEDO	12,62	35,35	46,76
C.H.U. ALBACETE	49,24	17,00	26,46
H.G. CIUDAD REAL	18,33	38,35	37,98
H. VL CUENCA	21,62	39,76	31,38
H.U. GUADALAJARA	4,73	37,16	49,27
H. MANCHA CENTRO	7,10	49,68	41,92
H. VP TALAVERA	16,36	33,74	39,90
H. VALDEPEÑAS	4,84	44,49	48,76
H. MANZANARES	0	27,64	72,36
H. ALMANSA	49,80	25,84	18,70
H. VILLARROBLEDO	8,96	31,38	59,69
H. TOMELLOSO	0	53,00	44,00
H. PUERTOLLANO	6,72	54,23	39,04

A la vista de estos datos, se puede concluir:

- El número de pacientes afectos de ER tratados con agentes biológicos, y en consecuencia el gasto debido a los mismos va en aumento en los Hospitales de Castilla-La Mancha, suponiendo cada vez un porcentaje mayor del gasto hospitalario de medicamentos
- **Los tres agentes más utilizados** son los anti-TNF que más tiempo llevan comercializados (**IFX, ETN, ADA**), si bien se observan diferentes tendencias según el centro hospitalario en cuanto a la preferencia por cada uno de ellos.

4.- REVISIÓN DE LAS RECOMENDACIONES Y DOCUMENTOS DE CONSENSO

4.1.- SOCIEDAD ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA¹ (SER) 2010:

4.1.A.-Artritis reumatoide:

- Aunque todos los FAME han demostrado en mayor o menor grado su eficacia en estudios controlados, el panel considera como FAME más relevantes, atendiendo a su rapidez de acción, eficacia clínica, influencia en la evolución de las lesiones radiográficas y tolerabilidad, el metotrexato (MTX) y la leflunomida.
- En estudios controlados de pacientes con AR y respuesta insuficiente al tratamiento convencional con FAME, principalmente MTX, los tres anti-TNF, especialmente cuando se combinan con MTX, son superiores a ese fármaco usado en monoterapia, tanto desde el punto de vista de la actividad clínica como de la progresión radiológica. Además, estudios controlados en pacientes con AR de inicio han demostrado que el tratamiento precoz con cualquier anti-TNF, especialmente si se combina con MTX, es capaz de inducir remisión en una proporción considerable de pacientes, así como de evitar el desarrollo de lesiones radiográficas o de tener su progresión, en mayor medida que el tratamiento con MTX solo. **No hay datos que avalen la superioridad de un anti-TNF sobre otro, por lo que la elección concreta depende del criterio médico y de las circunstancias particulares de cada paciente.**
- Aunque ADA y ETN se pueden administrar en monoterapia, los estudios controlados y a doble ciego con estos dos fármacos indican que ambos son más eficaces cuando se administran junto con MTX a las dosis adecuadas (15–20 mg semanales). Por lo tanto, cuando se administren anti-TNF, la combinación con MTX es actualmente la pauta más aconsejable, a no ser que el paciente presente toxicidad o intolerancia a dicho fármaco. No existen estudios controlados que demuestren que la combinación de un FAME distinto de MTX y anti-TNF mejore la eficacia de éstos. Sin embargo, es práctica frecuente que, en los pacientes con intolerancia al MTX, el anti-TNF se combine con otro FAME distinto, especialmente leflunomida.
- En esta guía no se posiciona ni Golimumab ni Certolizumab.
- RTX se ha demostrado eficaz tanto en pacientes con fracaso a FAME como en pacientes con respuesta insuficiente a los anti-TNF.
- ABA ha mostrado que, en los pacientes con respuesta insuficiente a MTX, la combinación con éste es superior desde el punto de vista clínico y radiológico al MTX en monoterapia. En los pacientes con respuesta insuficiente a los anti-TNF, ABA combinado con MTX se ha demostrado clínicamente superior al MTX en monoterapia.
- TCZ ha demostrado ser eficaz en pacientes con fracaso a FAME, así como en los pacientes que no habían recibido todavía MTX y en los que no habían respondido adecuadamente a los anti-TNF.

- Cada decisión terapéutica debe estar precedida por una evaluación objetiva de la actividad de la enfermedad, preferiblemente mediante el DAS28 y/o SDAI o, en su defecto, objetivando alguno de los componentes de dichos índices. La evaluación 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 es conseguir la remisión de la enfermedad, o en su defecto, un bajo grado de actividad, definido de forma cuantitativa mediante los puntos de corte de índices de actividad contrastados, como un DAS28<3,2 o un SDAI<11. No se considera alcanzado el objetivo terapéutico si a pesar de un bajo grado de actividad hay inflamación persistente, no resuelta con medidas terapéuticas locales, en articulaciones importantes para el paciente o progresión significativa de las lesiones radiológicas (NE, 1b; GR, A; GA, 93,1%).

INDICACIONES DE TERAPIA BIOLÓGICA:

a. Terapia tras fracaso a FAME.

Los candidatos son pacientes en los que el tratamiento con al menos un FAME relevante no haya conseguido el objetivo terapéutico (1b A). Los fármacos que, según ficha técnica, están indicados de primera línea son los tres anti-TNF y TOZ, pero no hay datos para recomendar una terapia específica según el consenso de la SER. En la actualidad, ABA, CTZ y GOL están indicados también en primera línea. En el caso particular de los pacientes en los que la AR hubiese entrado en remisión con un FAME concreto, se hubiese suspendido éste y la enfermedad se hubiese reactivado, se recomienda un nuevo ciclo de tratamiento con el FAME que indujo remisión antes de considerar la terapia con agentes biológicos. Determinadas comorbilidades (VHC, patología cardiovascular, etc) pueden condicionar el uso de biológicos.

b. Terapia biológica de inicio.

El consenso de la SER considera justificado evaluar la posibilidad de iniciar el tratamiento con un anti-TNF (IFX, ETN, ADA) o TOZ, en combinación con MTX o en monoterapia en caso de contraindicación para éste, en pacientes con AR de menos de 1 año de evolución en quienes se sospeche una evolución especialmente grave. En la actualidad, además se debería valorar la posibilidad de utilizar como terapia biológica de inicio CTZ, GOL y ABA.

c. Alternativas en caso de fallo:

El consenso SER no establece diferencias entre los distintos anti-TNF.

c.1) Si el anti-TNF está siendo utilizado en monoterapia, antes de cambiar a otro agente biológico se debe considerar la posibilidad de añadir al tratamiento MTX con escalada rápida de dosis.

c.2) Si el anti-TNF está siendo utilizado en combinación con MTX:

- Si está en tratamiento con IFX, se puede aumentar la dosis o acortar el intervalo de administración (4 C).
- Cambiar a otro anti-TNF (2b B).
- Cambiar de diana terapéutica (RTX, ABA, TOZ) (2b B).
- Si TOZ en primera línea no recomendación específica (5 D).

4.1.B.-Esoondilitis anquilosante:

Es conocido como un número importante de pacientes con EA no responden a los tratamientos habituales (AINE, FAME, fisioterapia). Afortunadamente, para estos pacientes tenemos a nuestra disposición los anti-TNF α . En la actualidad, contamos con cuatro agentes anti-TNF α aprobados y comercializados en nuestro país para la EA: ADA, ETN, IFX y GOL. Los distintos fármacos han demostrado su eficacia en pacientes con distintos tipos de EA resistente a AINE y FAME.

La respuesta clínica es característicamente muy rápida, manteniéndose la eficacia en el tiempo (mayor supervivencia del fármaco que en AR). Además, son útiles para las manifestaciones extraarticulares de las EA como las oculares (uveítis), amiloidosis y osteoporosis.

Los pacientes más activos clínicamente y menos evolucionados (menor duración de la enfermedad y mejor capacidad funcional) responden mejor al tratamiento con anti-TNF α , aunque también se ha obtenido respuesta cuando la enfermedad está evolucionada. Además se ha sugerido que el polimorfismo G/G en la posición 308 del promotor del gen del TNF α se asocia a mayor respuesta a estos fármacos.

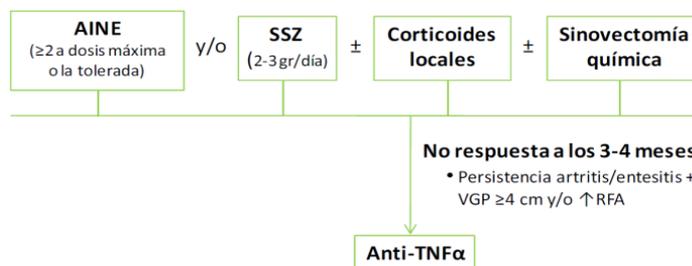
El objetivo del tratamiento en la EA, al igual que en el resto de artropatías inflamatorias crónicas, es la remisión de la enfermedad, y en su defecto reducir el dolor y la rigidez, prevenir la anquilosis y deformidades, todo ello para mantener una buena capacidad funcional y una óptima calidad de vida. Dicho tratamiento debe plantearse en función de las características específicas de la enfermedad y del paciente, tal y como se exponen en los siguientes árboles de decisión propuestos por la SER:

1) Formas axiales de EA y Esoondilitis psoriásica:



AINE: Antiinflamatorio no esteroideo; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Índice; VGP: Valoración global del paciente de la enfermedad; RFA: Reactantes de fase aguda; Cm: centímetro

2) Formas con afectación periféricas de la EA:

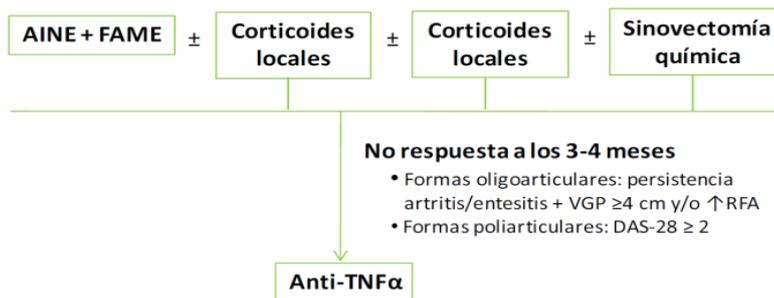


AINE: Antiinflamatorio no esteroideo; SSZ: Sulfasalacina; VGP: Valoración global del paciente de la enfermedad; RFA: Reactantes de fase aguda; cm: centímetro; gr: gramo.

4.1.C.- Artritis psoriásica:

Los agentes biológicos son efectivos en la APs y parecen seguros, pero no hay datos que avalen la superioridad de un antagonista del TNF- α sobre otro, por lo que la elección concreta dependerá de las circunstancias particulares de cada paciente.

La SER ha propuesto el siguiente esquema de tratamiento para la APs periférica:



AINE: Antiinflamatorio no esteroideo; FAME: fármaco antirreumático modificador de enfermedad; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; VGP: Valoración global del paciente de la enfermedad; RFA: Reactantes de fase aguda; Cm: centímetro

4.2.- NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE (NICE)⁷ 2010

- Los anti-TNF (ADA, ETN e IFX) se recomiendan en:
 - AR activa DAS28 >5,1 confirmado al menos en 2 ocasiones.
 - Haber utilizado sin éxito 2 FAME incluido MTX (salvo contraindicación).
- Los anti-TNF se deben utilizar con MTX, si el paciente es intolerante o el MTX es inapropiado se pueden utilizar en monoterapia ADA y ETN.
- El tratamiento con anti-TNF debe continuar sólo si existe respuesta adecuada a los 6 meses de iniciar el tratamiento (mejora del DAS28 de $\geq 1,2$ puntos).
- Tras la respuesta inicial, se debe monitorizar el tratamiento al menos una vez cada 6 meses. Se debe suspender si no se mantiene una respuesta adecuada.
- Si aparecen reacciones adversas a medicamentos (RAM) relacionadas con el anti-TNF antes de los 6 meses iniciales de tratamiento se puede considerar una anti-TNF alternativo.
- No se recomienda superar las dosis de anti-TNF según ficha técnica.
- **Se debe iniciar tratamiento con el medicamento más coste-efectivo.**
- El uso de anti-TNF para el tratamiento de la AR activa severa y progresiva no se recomienda en adultos no tratados previamente con MTX u otros FAME.
- En caso de fallo a anti-TNF:
 - RTX + MTX se recomienda en pacientes con AR severa que han tenido respuesta inadecuada o intolerancia a otros FAME, incluyendo al menos un anti-TNF.
 - ADA, ETN, IFX y ABA (todos con MTX) se recomiendan sólo cuando esté

- o contraindicado RTX o se retire éste por RAM.
- o La monoterapia con ADA y ETN se recomienda sólo cuando no pueda recibir RTX debido a una contraindicación a MTX, o cuando MTX se retira por RAM.

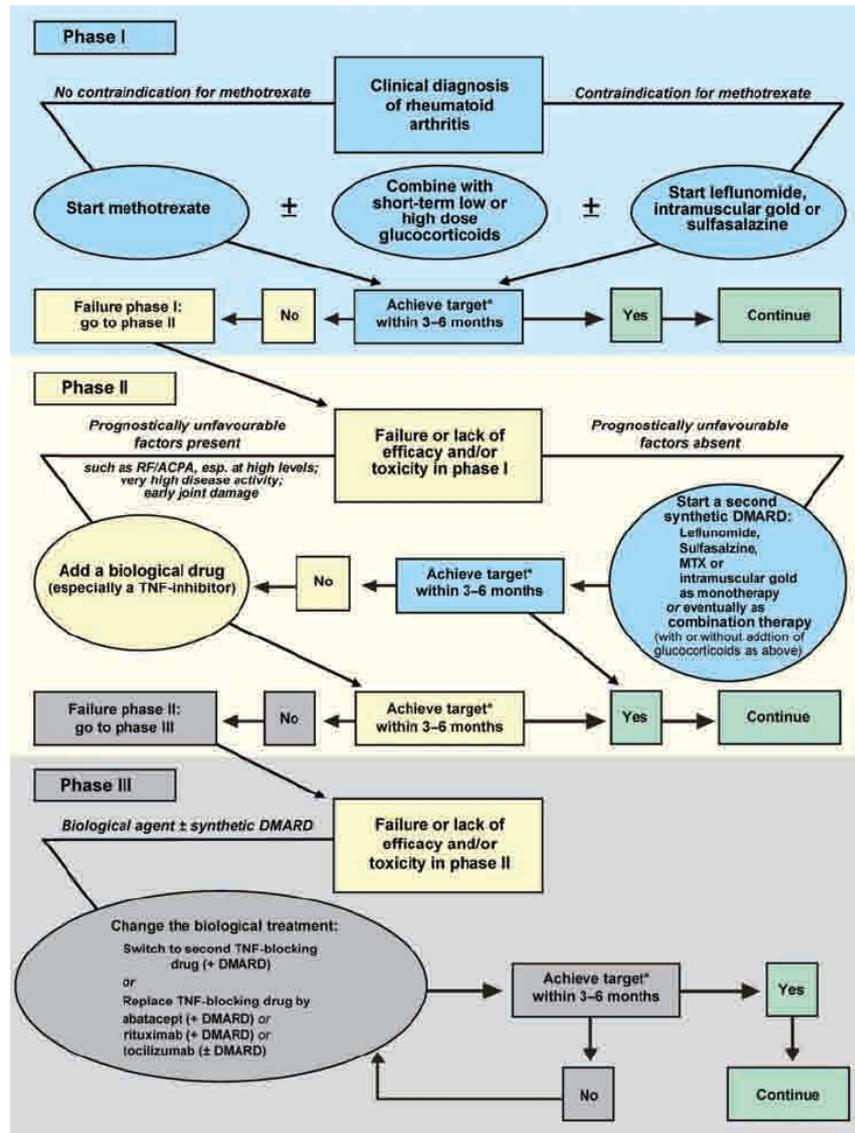
4.3.- EUROPEAN LEAGUE AGAINST RHEUMATISM⁶ (EULAR 2010)

- Recomendación 1 (1a A): La terapia con FAME sintético debe iniciarse tan pronto como se realice el diagnóstico de AR.
- Recomendación 2 (1b A): El objetivo del tratamiento debe ser conseguir la remisión o una situación de baja actividad tan pronto como sea posible en cada paciente. En la medida que no se consiga este objetivo el tratamiento debe ajustarse con una monitorización estricta y frecuente (1-3 meses).
- Recomendación 3 (1a A): El MTX debe ser el primer tratamiento a probar en paciente con AR activa.
- Recomendación 4 (1a A): En caso de contraindicación o intolerancia al MTX deberán considerarse los siguientes FAME como parte de la estrategia de primera línea: sulfasalazina, leflunomida y oro inyectable.
- Recomendación 5 (1a A): En pacientes naïve al tratamiento con FAME la monoterapia con FAME puede aplicarse en lugar de la terapia combinada.
- Recomendación 6 (1a A): Los glucocorticoides pueden usarse en combinación con los FAME como tratamiento inicial a corto plazo.
- Recomendación 7 (5 D): Si el objetivo terapéutico no se consigue con el FAME inicial deberá considerarse la adición de un biológico en caso de la presencia de factores individuales de mal pronóstico: factor reumatoide (FR) ó anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado (anti-CCP +, erosiones, progresión rápida y/o actividad. En ausencia de estos marcadores podrá considerarse el cambio a otro FAME sintético.
- Recomendación 8: En pacientes con respuesta insuficiente a MTX u otro FAME deberá indicarse un biológico (1b A). La práctica habitual es iniciar un anti-TNF (4 C) asociado a MTX (1b A).
- Recomendación 9 (1b A): Los pacientes con AR que han fallado a un primer anti-TNF deberán recibir otro anti-TNF, rituximab, abatacept o tocilizumab.

Las guías EULAR y americanas no establecen diferencias entre los distintos anti-TNF: *"Comparing TNF α blocking agents: There is no evidence that any one TNF α blocking agent should be used before another one can be tried. There is also no evidence that any TNF blocking agent is more effective than any other in RA (category A and B evidence). Furst DE, Keystone EC, Braun J, et al... Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2010. Ann Rheum Dis. 2011 Mar 70 Suppl 1: 12-36"*.

- Recomendación 10 (1a B): En caso de AR severa, o refractaria a biológicos o los FAME ya mencionados, podrán considerarse como monoterapia o en combinación con éstos: azatioprina, ciclosporina A o ciclofosfamida.
- Recomendación 11 (1b B): El tratamiento intensivo debe considerarse en todos los pacientes aunque los pacientes con factores de mal pronóstico serán los más beneficiados.
- Recomendación 12 (3b B): En pacientes con remisión persistente los glucocorticoides deben reducirse, y debe pensarse en la reducción de los biológicos, especialmente si se administran asociados a FAME.
- Recomendación 13 (4 C): En caso de remisión sostenida de larga duración podrá

- plantearse, de acuerdo con el paciente, la reducción de dosis de los FAME sintéticos.
- Recomendación 14 (2b C): Pacientes naïve a FAME no biológicos y con factores de mal pronóstico podrían ser considerados para tratamiento con MTX + biológicos. Se refiere a pacientes excepcionales. No se considera coste-efectivo.
- Recomendación 15 (3b C): Cuando se ajuste la terapia, se deben tener en cuenta otros factores aparte de la actividad de la enfermedad: comorbilidades, progresión del daño estructural y aspectos de seguridad.



¹⁴ The treatment target is clinical remission or, if remission is unlikely to be achievable, at least low disease activity

EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. Ann Rheum Dis. 2010 Jun;69(6):964-75.

5.- APROXIMACIÓN FARMACOECONÓMICA:

A la hora de evaluar los costes asociados a la AR es importante tener en cuenta los costes de tipo directo e indirecto. Los **costes directos** más importantes son: el coste de adquisición, preparación y administración del fármaco, la premedicación necesaria y el coste asociado a las reacciones adversas. Los **costes indirectos** son aquellos derivados de la pérdida en la capacidad productiva y/o formativa de los pacientes.

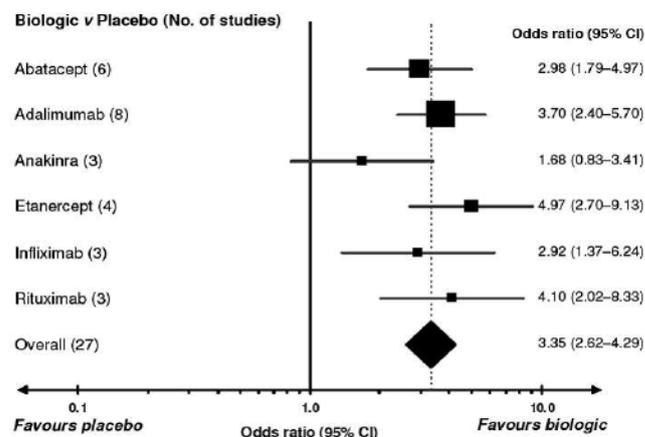
Para valorar correctamente el coste de las diferentes terapias biológicas utilizadas en el tratamiento de la AR habría que considerar diferentes aspectos relacionados con la **práctica clínica real**¹¹:

1. Es fundamental tener en cuenta el **coste de las terapias durante el primer año de tratamiento** puesto que algunos fármacos necesitan dosis de inducción (Infliximab, Certolizumab, Rituximab)¹, incrementándose el coste asociado al fármaco¹².
2. Algunos fármacos son de **administración intravenosa** (Infliximab, Rituximab, Abatacept y Tocilizumab) por lo que hay que considerar el coste añadido que supone la administración en el Hospital de Día frente a las **alternativas subcutáneas** (Etanercept, Adalimumab, Anakinra, Golimumab y Certolizumab).
3. Determinados agentes biológicos se dosifican en función del peso (Infliximab, Abatacept y Tocilizumab)¹. El coste de la terapia puede incrementarse de manera muy importante en pacientes con índice de masa corporal elevado.
Hay que destacar que para los cálculos económicos, **consideraremos un peso medio basal de 70 kg**, tal y como han recogido diferentes estudios (IFX:72.08 kg, estudio Attract¹²; ADA: 69.83 kg, estudio Weisman¹³; ETN: 79.3 kg, Keystone¹⁴).
En pacientes de peso mayor a 100 kg, hay que doblar la dosis de Golimumab.
4. Aunque no están suficientemente estandarizados y no se conoce su significación clínica, las terapias biológicas pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes capaces de condicionar su eficacia y seguridad clínica. Hasta que no se llegue a un consenso, los datos establecidos de desarrollo de anticuerpos neutralizantes varían entre un 7-28% para infliximab y adalimumab¹⁵⁻²² y un menor porcentaje para etanercept²³⁻²⁶. Esto puede estar asociado con un aumento de la incidencia de reacciones infusionales, una pérdida de eficacia a largo plazo y la necesidad de incrementar la dosis de tratamiento, con el consiguiente incremento en el coste.
5. Según la experiencia clínica de algunos hospitales del SESCAM se puede mantener la remisión con menos dosis de la habitual con algunos anti-TNF, manteniendo unos costes reducidos. Esta experiencia clínica está avalada por diversos estudios con etanercept²⁷⁻³⁰.
6. En cuanto al **tiempo de infusión y las reacciones infusionales** asociadas a los agentes biológicos de administración intravenosa, el fármaco que ha resultado ser más favorable es Abatacept, seguido de Infliximab. Rituximab ha presentado unos resultados más desfavorables³¹.

7. Los datos disponibles, según los registros europeos^{32,33}, parecen sugerir un perfil de seguridad y una supervivencia a largo plazo más favorable con etanercept³⁴.
8. **Certoluzumab, Adalimumab y Golimumab poseen una mayor vida media de eliminación** (14 días en los dos primeros y 1 mes en el último)³⁵⁻³⁷. Esto supone una administración más cómoda para el paciente pero no permitiría flexibilidad a la hora de suspender el tratamiento ante un procedimiento quirúrgico, enfermedad o evento adverso (infección moderada-severa).

Con respecto a los ensayos clínicos, el **metaanálisis** más preciso metodológicamente es el de Singh et al³⁸, publicado por la **Cochrane en 2009**. En él, se revisaron todos los ensayos clínicos de registro y 6 revisiones Cochrane previas de los distintos fármacos individuales. Se utilizaron como variables primarias: la respuesta ACR 50 y el abandono por acontecimientos adversos. Todos los agentes analizados (Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Anakinra, Rituximab, Abatacept) mostraron una eficacia claramente superior a placebo:

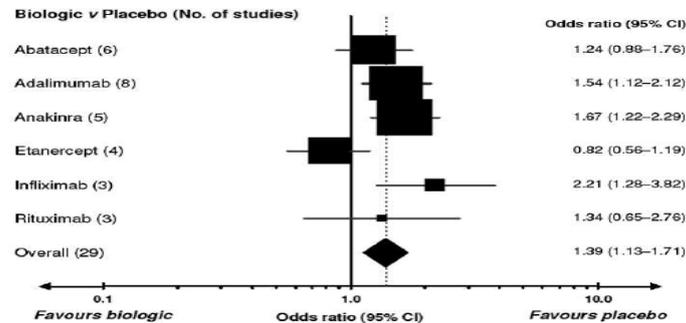
Figure 2. Comparison of each biologic to placebo for benefit (defined as a 50% improvement in patient- and physician-reported criteria of the American College of Rheumatology [ACR50]). A value greater than 1.0 indicates a benefit from the biologic. CI = confidence interval. For details of studies included for each biologic, refer to Appendix. I² values for the studies are presented in Figure 7. Every square represents the individual study's effect measure with 95% CI indicated by horizontal lines. Square sizes are proportional to the precision of the estimate.



Se observaron resultados similares de eficacia, excepto cuando se compararon frente a Anakinra, el cual resultó inferior al resto (ANA < ETN (p=0,014); ANA < RTX (p=0,023) y ADA > ANA (p=0,003). Al evaluar la mejoría de la enfermedad, según el ACR50, comparándose con placebo, los resultados fueron los siguientes: RTX (51%) > ADA (42%) > ETN (40%) > ABA (26%) > IFX (24%).

Con respecto a la seguridad, en éste metanálisis se vio que el fármaco con mayores **tasas de abandono por efectos secundarios** era Infliximab. Los fármacos que presentaron menores tasas de abandono fueron Etanercept, Abatacept y Rituximab. En la práctica clínica, estas comparaciones pueden tener importantes implicaciones en la adherencia al tratamiento. Los resultados de este análisis ofrecen un buen perfil de seguridad para esta clase terapéutica en general y para algunos fármacos concretos en particular:

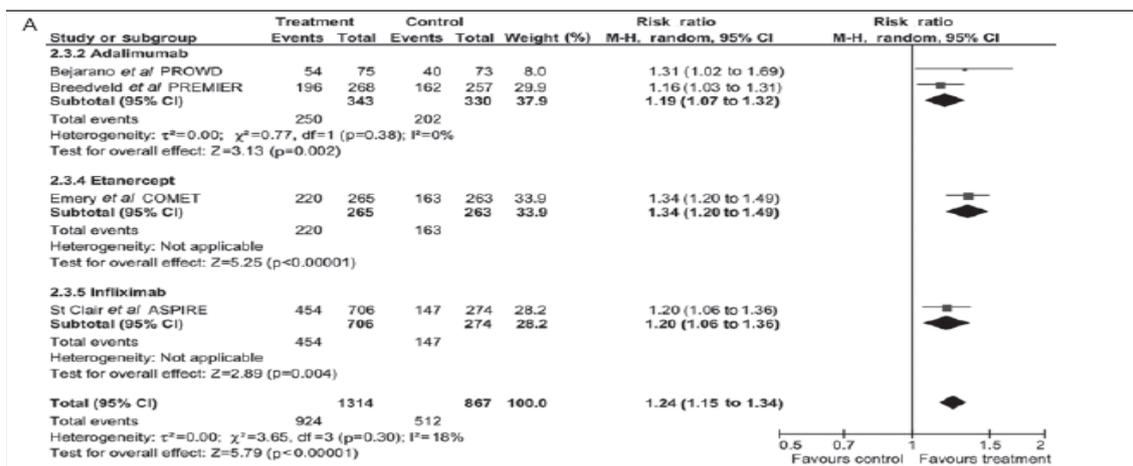
Figure 5. Comparison of each biologic to placebo for safety (determined by number of withdrawals because of adverse events). A value less than 1.0 indicates a benefit from the biologic. CI = confidence interval. For details of the studies included for each biologic, refer to Appendix. I² values for the studies are presented in Figure 9. Every square represents the individual study's effect measure with 95% CI indicated by horizontal lines. Square sizes are proportional to the precision of the estimate.



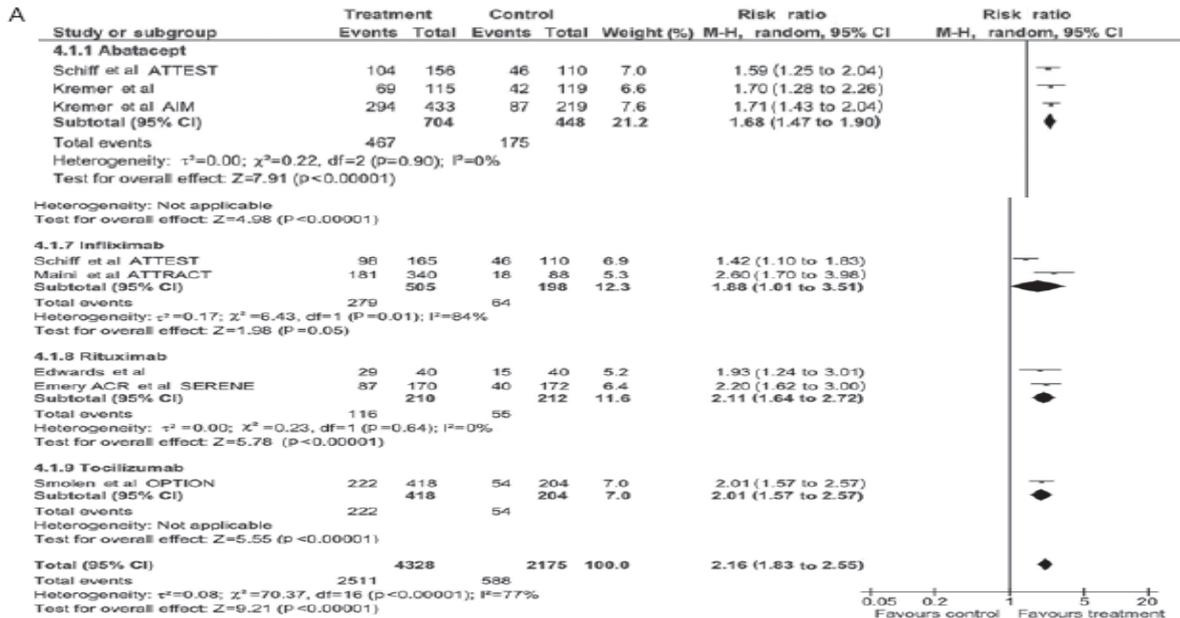
La principal limitación metodológica de la revisión Cochrane³⁸ es que analizó globalmente el uso de los agentes biológicos sin considerar la línea de tratamiento.

La Liga Europea contra el reumatismo (EULAR)³⁹ ha realizado también un reciente análisis de evidencia científica de las terapias biológicas en la AR incluyendo los fármacos de más reciente incorporación al arsenal de tratamiento (Certolizumab, Golimumab). Los expertos designados por esta institución revisaron las bases de datos médicas recogiendo información de eficacia (variable de desenlace: ACR 20 a los 6-12 meses de tratamiento) y de seguridad, para los siguientes agentes biológicos: ABA, ADA, ANA, ETN, IFX, RTX, CTZ, GOL y TOZ. Se analizaron las 3 situaciones de presentación clínica de la AR: paciente sin tratamiento previo con FAME, individuo con respuesta inadecuada a MTX y sujeto con fallo a anti-TNF.

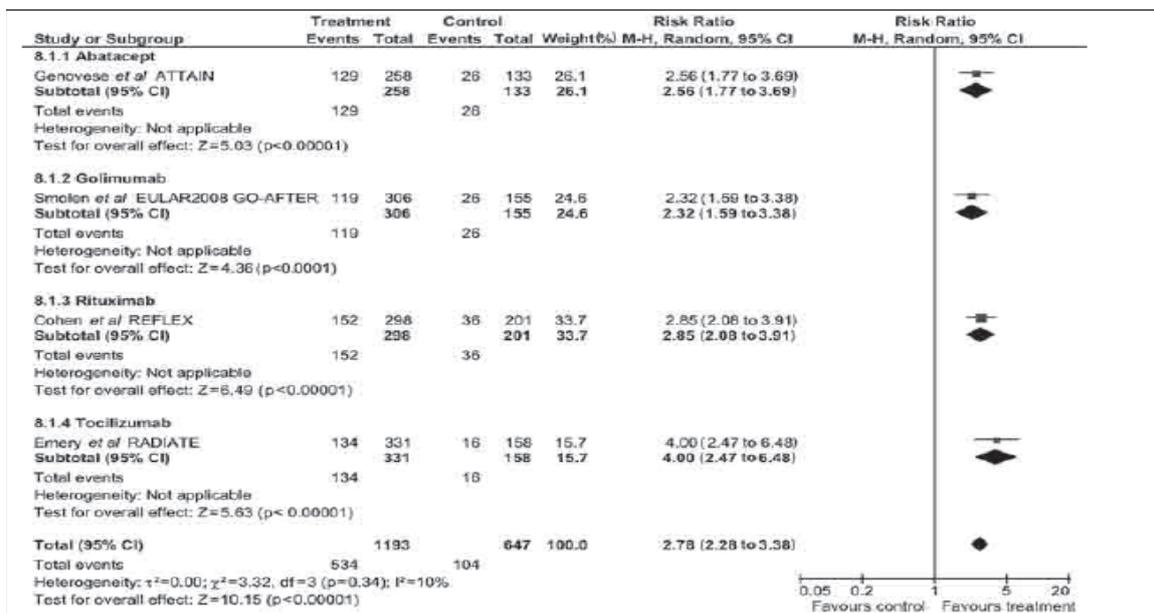
Respuesta ACR 20 a los 12 meses en pacientes con *AR DE INICIO* sin MTX previo. Comparación de monoterapia con MTX (control) vs MTX+terapia biológica (tratamiento).



Respuestas ACR 20 a los 6 meses en pacientes con **AR Y RESPUESTA INCOMPLETA AL MTX**. Comparación de monoterapia con MTX (control) vs MTX+terapia biológica (tratamiento).



Respuestas ACR 20 a los 6 meses en pacientes con **AR Y RESPUESTA INCOMPLETA A ANTI-TNF**. Comparación de monoterapia con MTX (control) vs MTX+terapia biológica (tratamiento).

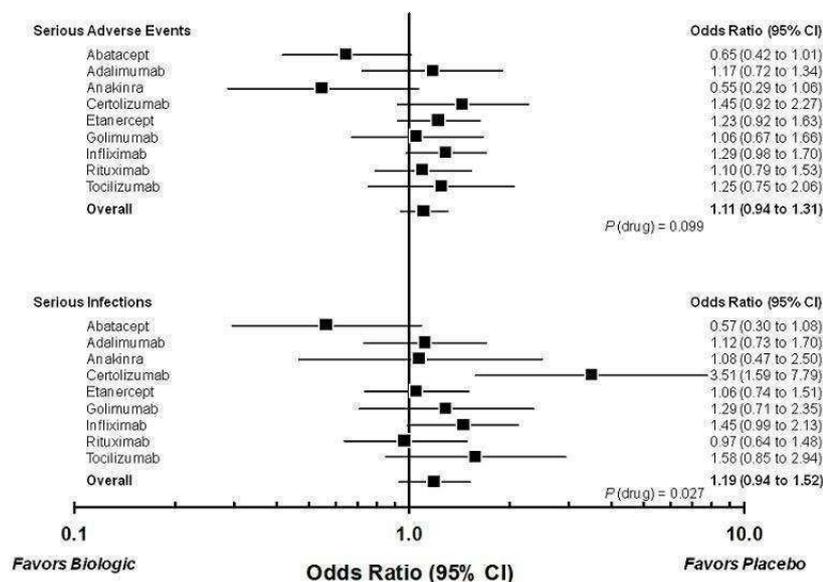


De los resultados de este análisis se puede concluir que las terapias biológicas disponibles para el tratamiento de la AR son especialmente eficaces en el tratamiento de la enfermedad. En la AR de inicio la combinación de terapia biológica+MTX supera a la monoterapia con MTX en el control clínico de la enfermedad y, especialmente, en la detención/prevenición de la aparición de daño estructural articular. En la AR refractaria a MTX los biológicos aprobados recuperan la eficacia

terapéutica y, finalmente, en caso de fallo a anti-TNF los otros agentes disponibles permiten el control de la enfermedad.

Con respecto a la seguridad global la Colaboración Cochrane ha realizado recientemente una comparación de seguridad entre terapias biológicas en la AR, utilizando como medida primaria los abandonos por acontecimientos adversos. Revisaron los estudios de registro y 6 revisiones Cochrane de fármacos individuales: ABT (6), ADL (8), ANK (5), ETN (4), INF(4) y RTX (3).

Los resultados de este análisis ofrecen un buen perfil de seguridad para esta clase terapéutica en general y para algunos fármacos concretos en particular:



Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, MacDonald JK et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 2. Art. No.: CD008794. DOI: 10.1002/14651858.CD008794.pub2.

El registro español de terapias biológicas⁴⁰ muestra una reducción de la mortalidad global y de causa cardiovascular en mujeres tratadas con terapias biológicas (cohorte BIOBADASER), frente a una cohorte histórica que recibía tratamiento con FAME (cohorte EMECAR). La mayor eficacia de tratamiento aportada por las nuevas clases terapéuticas permiten una mejoría del pronóstico vital y una disminución de complicaciones y comorbilidad en el paciente con AR en España.

BIOBADASER: tasas de mortalidad mejoradas en pacientes con AR tratados con biológicos

	BIOBADASER	EMECAR	Mortality rate ratios*
Todas las causas	0.516 (0.315 to 0.797)	1.493 (1.174 to 1.872)	
Hombres	0.469 (0.152 to 1.095)	1.548 (1.059 to 2.185)	0.32 (0.20 a 0.53)†
Mujeres	0.534 (0.299 to 0.881)	1.455 (1.053 to 1.960)	
Cardiovascular	0.501 (0.205 to 1.050)	0.937 (0.546 to 1.450)	
Hombres	1.281 (0.349 to 3.281)	1.227 (0.530 to 2.417)	0.58 (0.24 a 1.41)
Mujeres	0.283 (0.058 to 0.826)	0.774 (0.354 to 1.470)	
Infección			
Hombres	11.294 (4.541 to 23.270)	18.676 (10.210 to 31.335)	
Mujeres	5.589 (0.142 to 31.141)	10.069 (2.077 to 29.427)	0.52 (0.21 a 1.29)
	13.609 (4.994 to 29.622)	24.352 (12.156 to 43.572)	
Cáncer	0.284 (0.059 to 0.831)	0.988 (0.526 to 1.689)	
Hombres	0.000 (0.000 to 0.952)	1.660 (0.829 to 2.970)	0.36 (0.10 a 1.30)
Mujeres	0.450 (0.093 to 1.314)	0.306 (0.037 to 1.106)	

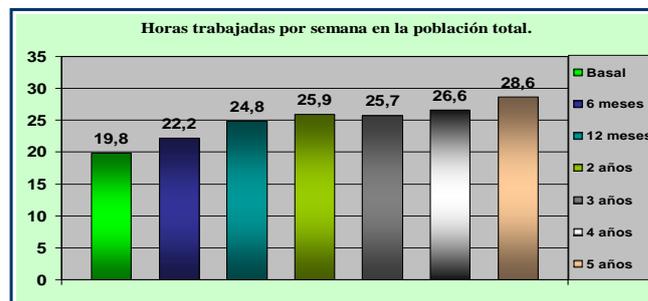
Mortality ratios e intervalos de confianza (ICs) del 95% (BIOBADASER/EMECAR)

*Ajustado por edad y sexo †p<0.001

Finalmente, la introducción de estas terapias ha permitido reducir los importantes costes indirectos que produce la AR, especialmente en lo que se refiere al desembolso económico por pago de prestaciones derivadas de incapacidad temporal o invalidez permanente⁴¹. Un estudio observacional prospectivo realizado con un registro sueco del área de Estocolmo ha demostrado como el control estricto de la AR permite una ganancia progresiva de la capacidad laboral:

LAS TERAPIAS BIOLÓGICAS AUMENTAN LA CAPACIDAD LABORAL.

Registro STURE: estudio observacional en 594 pacientes con AR seguidos durante 5 años.



Ganancia en costes indirectos equivalente al 40% del coste anual total de los anti-TNF.

6.- ANÁLISIS DE COSTES DE LAS TERAPIAS BIOLÓGICAS POR PATOLOGÍA:

A continuación, se exponen los costes de las distintas terapias biológicas considerando:

1. Coste de adquisición: PVL-7,5% + I.V.A.
2. Peso basal medio de 70 Kg
3. Optimización de viales (Opt) o no optimización de viales (No Opt)
4. Coste/Paciente durante el primer año
5. Coste/Paciente a partir del segundo año
6. Un año tiene 52 semanas

En las tablas, no se ha considerado el coste indirecto que supone la preparación de la dosis en el Servicio de Farmacia y la administración en el Hospital de día. Según datos del estudio español PRAXIS⁴² cada infusión en el Hospital de Día supone 154,54 €/paciente.

Tal y como se ha acordado en las reuniones del Grupo de Trabajo, queda pendiente la HOMOGENIZACIÓN DE PRECIOS con la industria farmacéutica por parte de Servicios Centrales del SESCAM. Las tablas que se presentan a continuación pueden sufrir variaciones en función de las ofertas que presente la industria.

TABLA 6- COSTE PACIENTE DURANTE EL PRIMER AÑO DE TRATAMIENTO EN AR

	Posología	Coste vial unitario (€)	Nº Dosis	Opt	No Opt
Infliximab 3 mg/Kg (IV)	<u>Inducción</u> : Semanas 0, 2 y 6 <u>Mantenimiento</u> : cada 8 sem	515,9	8,75	9.479,66	13.542,37
Infliximab 5 mg/Kg (IV)	<u>Inducción</u> : Semanas 0, 2 y 6 <u>Mantenimiento</u> : cada 8 sem	515,9	8,75	15.799,44	18.056,50
Certolizumab (SC)	<u>Inducción</u> : semanas 0, 2 y 4 a 400 mg <u>mantenimiento</u> : 200 mg/2 sem	455,99	3 (400 mg) + 24 (200 mg)	13.679,70	Idem
Etanercept (SC)	50 mg/sem	227,81	52	11.846,12	Idem
Golimumab (SC)	50 mg/4 sem	1.074,55	13	13.969,15	Idem
Adalimumab (SC)	40 mg/2 sem	494,61	26	12.859,86	Idem
Tocilizumab (IV)	8 mg/Kg/4 sem	133,72 (vial 80 mg) 335,74 (vial 200 mg)	13	12.205,96	Idem
Abatacept 750 mg (IV)	<u>Inducción</u> : Semanas 0, 2 y 4 <u>Mantenimiento</u> : cada 4 sem	322,1	15	14.494,50	Idem
Rituximab 1000 mg (IV)	<u>Inducción</u> : semanas 0 y 2 <u>Mantenimiento</u> : cada 6 -12 meses	1.199,61	2000 mg 3000 mg	4.798,44 7.197,66	Idem Idem

CTZ: si en la semana 12 no hay mejoría, suspender el tratamiento; GOL: Si no hay respuesta tras 4 dosis suspender el tratamiento

TABLA 7- COSTE PACIENTE A PARTIR DEL 2º AÑO DE TRATAMIENTO EN AR

	Posología	Coste vial unitario (€)	Nº Dosis	Opt	No Opt
Infliximab (IV)	3 mg/Kg/8 sem	515,9	6,5	7.042,00	10.060,00
Infliximab (IV)	5 mg/Kg/8 sem	515,9	6,5	11.736,72	13.413,40
Certolizumab (SC)	200 mg/2 sem	455,99	26	11.855,74	Idem
Etanercept (SC)	50 mg/sem	227,81	52	11.846,12	Idem
Golimumab (SC)	50 mg/4 sem	1.074,55	13	13.969,15	Idem
Adalimumab (SC)	40 mg/2 sem	494,61	26	12.859,86	Idem
Tocilizumab (IV)	8 mg/Kg/4 sem	133,72 (vial 80 mg) 335,74 (vial 200 mg)	13	12.205,96	Idem
Abatacept (IV)	750 mg/4 sem	322,1	13	12.561,90	Idem
Rituximab (IV)	1000 mg cada 6-12 meses	1.199,61	1000 mg 2000 mg	2.399,22 4.798,44	Idem Idem

TABLA 8- COSTE PACIENTE PRIMER AÑO DE TRATAMIENTO EN EA Y APs

	Posología	Coste vial unitario (€)	Nº Dosis	Opt	No Opt
Infliximab 5 mg/Kg (IV)	<u>Inducción</u> : Semanas 0, 2 y 6 <u>Mantenimiento</u> : cada 8 sem	515,9	8,75	15.799,44	18.056,50
Etanercept (SC)	50 mg/sem	227,81	52	11.846,12	Idem
Golimumab (SC)	50 mg/4 sem	1.074,55	13	13.969,15	Idem
Adalimumab (SC)	40 mg/2 sem	494,61	26	12.859,86	Idem

Infliximab: en APs si no hay respuesta a las 3 primeras infusiones debe suspenderse el tratamiento

Golimumab: Si no hay respuesta tras 4 dosis (4 meses) debe suspenderse el tratamiento

TABLA 9- COSTE PACIENTE A PARTIR DEL 2º AÑO DE TRATAMIENTO EN EA Y APs

	Posología	Coste vial unitario (€)	Nº Dosis	Opt	No Opt
Infliximab 5 mg/Kg (IV)	5 mg/kg cada 8 sem	515,9	6,5	11.736,72	13.413,40
Etanercept (SC)	50 mg/sem	227,81	52	11.846,12	Idem
Golimumab (SC)	50 mg/4 sem	1.074,55	13	13.969,15	Idem
Adalimumab (SC)	40 mg/2 sem	494,61	26	12.859,86	Idem

7.- ANÁLISIS DE COSTES DE LAS TERAPIAS BIOLÓGICAS CONSIDERANDO AJUSTE DE DOSIS

En todas las tablas anteriores no se ha tenido en cuenta el ajuste real de las dosis con los distintos tratamientos a partir del segundo año según la práctica clínica habitual.

Aunque las distintas publicaciones parecen sugerir un porcentaje de pacientes en remisión similar entre los fármacos biológicos anti-TNF, podrían existir distintos perfiles según el fármaco, que influirían sobre la capacidad de disminuir la dosis necesaria para conseguir el objetivo clínico. Esto permitiría disminuir los costes asociados a la terapia^{27,28,30,43}. Estos datos están contrastados en distintos hospitales españoles, e implica una reducción de costes considerable.

- En este sentido, las últimas recomendaciones de uso de terapias biológicas en la AR de la Sociedad Española de Reumatología (SER)¹, recogen que “en pacientes que alcanzan la remisión, son opciones aceptables: mantener el agente biológico o tratar de reducir la dosis, prolongar el intervalo de administración o incluso suspender el agente biológico”.
- Así mismo, entre las recomendaciones de manejo de estos pacientes propuestas por el EULAR⁶ se indica que “si un paciente se encuentra en remisión persistente, tras disminuir la administración de glucocorticoides, se puede considerar disminuir el tratamiento biológico, especialmente si este tratamiento está combinado con un FAME sintético”

Por el contrario, se ha documentado un **aumento de las dosis con IFX y ADA o un acortamiento de los intervalos** de administración necesarios para mantener la remisión de los pacientes tratados **con IFX**, lo que provoca un aumento de los costes importante:

- Según el estudio DART⁴⁴, los pacientes que reciben tratamiento con anticuerpos monoclonales, como Infiximab y Adalimumab, tuvieron unas tasas de escalada de dosis significativamente mayores que los pacientes tratados con etanercept **y los costes relacionados con este incremento de dosis fueron mayores.**
- Según este estudio, el 10% de los pacientes con Adalimumab y el 35% de los pacientes con Infiximab tuvieron que incrementar la dosis de tratamiento en comparación con los de etanercept (3%). El riesgo de tener que incrementar la dosis era 4.6 veces mayor con Adalimumab que con etanercept y 26 veces mayor con Infiximab.
- Estos incrementos de dosis se tradujeron en un **incremento del coste** de Adalimumab en un 33% y de Infiximab en un 14%. Todos estos datos han sido confirmados en otros estudios⁴⁵⁻⁴⁹.
- En un estudio recientemente publicado llevado a cabo en el Hospital Universitario La Paz¹⁶, con un seguimiento medio de 4,42 años en pacientes con AR tratados con **Infiximab**, se observó que un **51,7% de los pacientes necesitaron una escalada de la dosis** (aumentado la dosis a 5 mg/kg y/o reduciendo los intervalos de dosis) debido a una respuesta inadecuada al tratamiento.

TABLA 10- COSTE REAL PACIENTE CON ETN A PARTIR DEL 2º AÑO DE TRATAMIENTO EN AR

CONSIDERANDO AJUSTE DE DOSIS

		Posología	Coste vial unitario (€)	Nº Dosis	Coste anual
Etanercept (SC)	Paciente normal	50 mg/sem	227,81	52	11.846,00
Etanercept (SC)	Paciente en remisión	50 mg/2 sem	227,81	26	5.923,00
Etanercept (SC)	Paciente en remisión	50 mg/10 días	227,81	36,5	8.315,00
Etanercept (SC)	Paciente en remisión	50 mg/3 sem	227,81	17,3	3.941,00

TABLA 11- COSTE REAL PACIENTE CON ADA A PARTIR DEL 2º AÑO DE TRATAMIENTO EN AR CONSIDERANDO ESCALADA DE DOSIS

		Posología	Coste vial unitario (€)	Nº Dosis	Coste anual
Adalimumab (SC)	Paciente normal	40 mg/2 sem	494,61	26	12.860
Adalimumab (SC)	Paciente con escalada de dosis	40 mg/ sem	494,61	52	25.720

TABLA 12- COSTE REAL PACIENTE CON IFX A PARTIR DEL 2º AÑO DE TRATAMIENTO EN AR CONSIDERANDO ESCALADA DE DOSIS

	Posología	Coste vial unitario (€)	Nº Dosis	Opt	No Opt
Infliximab (IV) Paciente normal	3 mg/Kg/8 sem	515,9	6,5	7.042,00	10.060,00
Infliximab (IV) Paciente con escalada de dosis	3 mg/Kg/6 sem	515,9	8,7	9.425,49	13.465,00
Infliximab (IV) Paciente con escalada de dosis	5 mg/Kg/8 sem	515,9	6,5	11.736,72	13.413,40

El espaciado o reducción de dosis en las otras enfermedades reumatoideas (EA, APs) es menos habitual. Sin embargo el estudio español de Victoria Navarro recientemente publicado³⁰, ya recoge la posibilidad de reducir dosis con etanercept en pacientes con EA en remisión clínica, sin verse afectado el control de la enfermedad. En diferentes hospitales de Castilla La Mancha tenemos documentados casos de pacientes en los que se realiza espaciado de dosis manteniendo un buen control de la enfermedad.

TABLA 13- COSTE REAL PACIENTE A PARTIR DEL 2º AÑO DE TRATAMIENTO EN EA Y APs CONSIDERANDO AJUSTE DE DOSIS

	Posología	Coste vial unitario (€)	Nº Dosis	Coste anual
Etanercept (SC)	50 mg/ 2sem	227,81	26	5.923
Etanercept (SC)	50 mg/3 sem	227,81	17,3	3.941

8.- ANEXO: MANIFESTACIONES EXTRAARTICULARES EN PACIENTES CON ESPONDILOARTRITIS

Las espondiloartritis (EspA) comparten un síntoma clínico común, el dolor de espalda inflamatorio crónico antes de los 45 años, así como, la presencia de HLA-B27 en un porcentaje elevado y afectación de otras partes del cuerpo distintas a las articulaciones y conocidas como manifestaciones extraarticulares, que afectan a los siguientes órganos: el ojo (uveitis anterior), tracto gastrointestinal (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa), piel (psoriasis).

La presencia de estas comorbilidades tiene un importante impacto sobre la calidad de vida y productividad laboral de los pacientes, así por ejemplo, la calidad de vida de un paciente con EA no será la misma si lleva asociado además psoriasis. Un correcto manejo del paciente con EspA debe incluir la valoración de signos clínicos tales como, diarrea, problemas de piel y uñas, alteraciones de la visión, pérdida de peso... La presencia de estas manifestaciones guiará al clínico en la decisión y manejo del tratamiento a instaurar. Distintos estudios epidemiológicos han encontrado que la incidencia de estas manifestaciones extraarticulares son consecuencia de la inflamación sistémica no controlada en los pacientes⁵⁰.

La manifestación extraarticular más frecuente en EspA es la uveitis. La uveitis es una causa importante de discapacidad visual (10%), y aproximadamente del 5-20% de los casos de ceguera en países desarrollados. Mientras en la población general presenta una prevalencia del 0,1%, se incrementa al 20% en pacientes con EspA y al 6% en pacientes con artritis reumatoide⁵¹. En pacientes con EA se ha observado una incidencia de uveitis anterior del orden del 20-30%⁵⁰.

La psoriasis cutánea presenta una prevalencia en la población general del 0,1-3%. En los pacientes con EA alcanza un 20% y con artritis psoriásica está presente en el 13%. Inversamente, en pacientes con psoriasis la prevalencia de artritis periférica varía del 6 al 42% y en un 5% se afectan las articulaciones sacroiliacas y columna. Las lesiones cutáneas se manifiestan antes que los síntomas de artritis; se ha demostrado que un retraso en el diagnóstico y manejo de la enfermedad articular implica una mayor progresión de la enfermedad y de discapacidad. Hay que tener presente, que la afectación cutánea influye en la calidad de vida del paciente de forma negativa^{50,52}.

En los pacientes con EspA se ha demostrado la existencia de inflamación intestinal macro o microscópica entre un 20-70% de los casos. La enfermedad inflamatoria intestinal ha sido identificada en un 10% de pacientes con EA⁵⁰.

8.1.- Abordaje terapéutico de las manifestaciones extraarticulares:

No todos los tratamientos biológicos cubren las manifestaciones extraarticulares de los pacientes con EspA. La eficacia de los anticuerpos monoclonales es mayor que la del receptor en el manejo del paciente con afectación extraarticular. Estas diferencias han sido demostradas tanto en estudios a nivel molecular⁵³ como los resultados de los estudios clínicos⁵⁴⁻⁵⁶.

En el Consenso de la SER sobre el uso de las terapias biológicas para las EspA también se indica: "...la evidencia disponible señala que los anticuerpos monoclonales contra el TNF serían más eficaces en la prevención de recurrencias de las uveítis asociadas a las EspA que el receptor soluble a las dosis habitualmente recomendadas."⁵⁷.

Un metanálisis que compara la eficacia de la terapia biológica (infliximab, adalimumab y etanercept) en psoriasis, concluye que el tratamiento con adalimumab o infliximab es superior a etanercept⁵⁵ y en términos de coste-eficacia, adalimumab presenta el mejor perfil para el tratamiento de la lesión de psoriasis de severa-moderada a corto plazo⁵⁶. Resultados similares se observan en el caso de la artritis psoriásica, si bien, la eficacia es similar para los distintos fármacos en las manifestaciones articulares, hay diferencias en la respuesta en la piel⁵⁸.

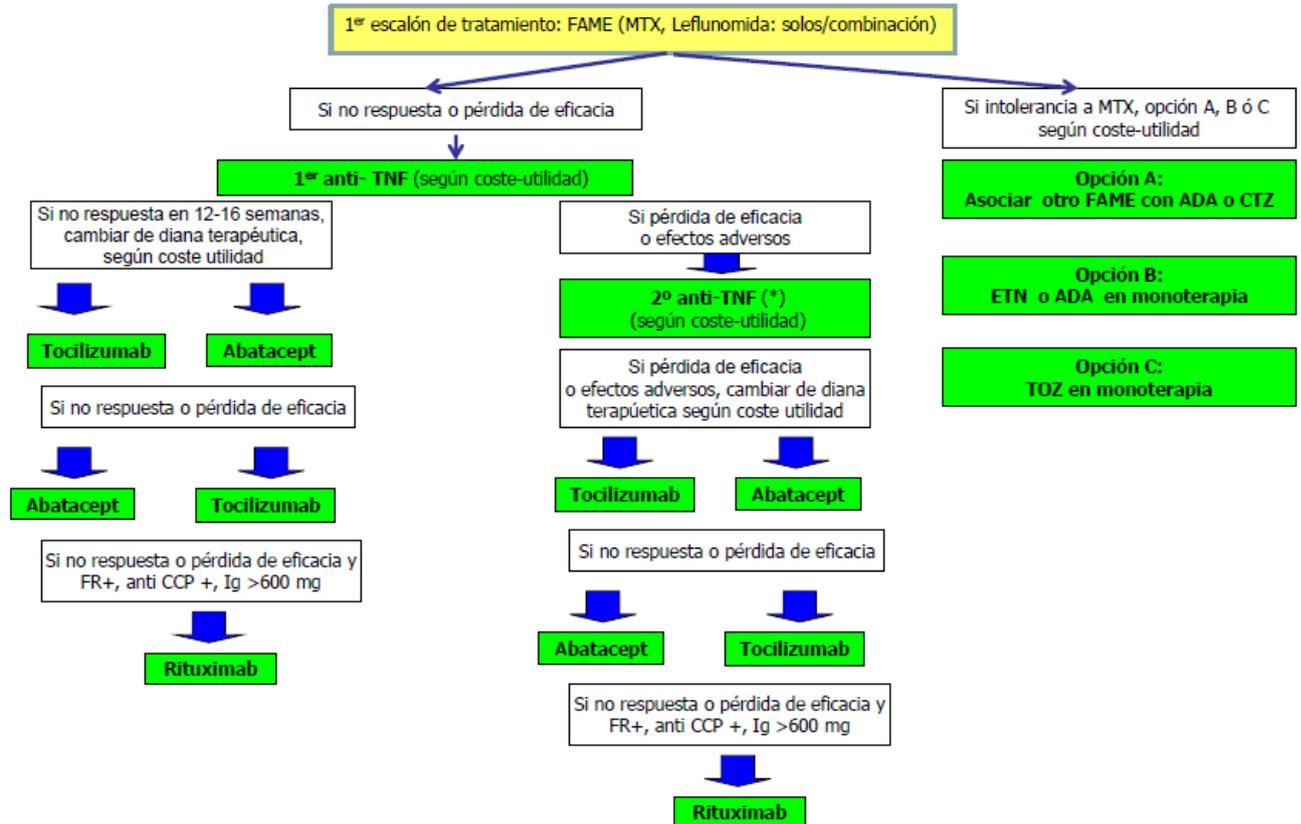
Tanto infliximab como adalimumab tienen la indicación aprobada en ficha técnica para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, sin embargo etanercept no ha demostrado eficacia en esta manifestación.

Por todo ello, para conseguir un abordaje más completo en las EspA que cubra tanto la afectación articular como las manifestaciones extraarticulares hay suficientes evidencias publicadas de la mayor eficacia de los anticuerpos monoclonales (adalimumab, golimumab, infliximab) frente al receptor (etanercept).

9.- CONCLUSIONES

- ✓ Ante la ausencia de estudios clínicos, randomizados, doble ciego, head to head entre las distintas terapias biológicas, el máximo nivel de evidencia a la hora de establecer comparaciones entre las diferentes terapias lo constituyen los metaanálisis. Los metaanálisis más precisos son el de Singh et al³⁸, publicado por la Cochrane en 2009 y el de EULAR³⁹.
- ✓ Se observaron resultados similares de **eficacia**, excepto cuando se compararon frente a anakinra, el cual resultó inferior al resto. Al evaluar la mejoría de la enfermedad, según el ACR50, comparándose con placebo, los resultados fueron los siguientes: RTX > ADA > ETN > ABA > IFX.
- ✓ Hasta que no se llegue a un consenso, los datos establecidos de desarrollo de anticuerpos neutralizantes varían entre un 7-28% para infliximab y adalimumab¹⁵⁻²² y un menor porcentaje para etanercept²³⁻²⁶.
- ✓ En el metaanálisis realizado por la Cochrane³⁸, se vio que el fármaco con mayores tasas de abandono por efectos secundarios era IFX. Los fármacos que presentaron menores tasas de abandono fueron ETN, ABA y RTX. En la práctica clínica, estas comparaciones pueden tener importantes implicaciones en la adherencia al tratamiento.
- ✓ En cuanto al tiempo de infusión y las reacciones infusionales asociadas a los agentes biológicos de administración intravenosa, el fármaco que ha resultado ser más favorable es ABA, seguido de IFX. RTX ha presentado unos resultados más desfavorables³³.
- ✓ Dentro de los fármacos de administración subcutánea, CTZ, ADA y GOL poseen una mayor vida media de eliminación³⁵⁻³⁷. Esto supone una administración más cómoda para el paciente pero no permitiría flexibilidad a la hora de suspender el tratamiento ante un procedimiento quirúrgico, enfermedad o evento adverso (infección moderada-severa).
- ✓ Para conseguir un abordaje más completo en las EspA que cubra tanto la afectación articular como las manifestaciones extraarticulares hay suficientes evidencias publicadas de la mayor eficacia de los anticuerpos monoclonales (adalimumab, golimumab, infliximab) frente al receptor (etanercept).
- ✓ Existe una importante variabilidad en cuanto al coste anual de los diferentes agentes biológicos, entre 4.800 €/paciente y 15.800 €/paciente durante el primer año en AR.

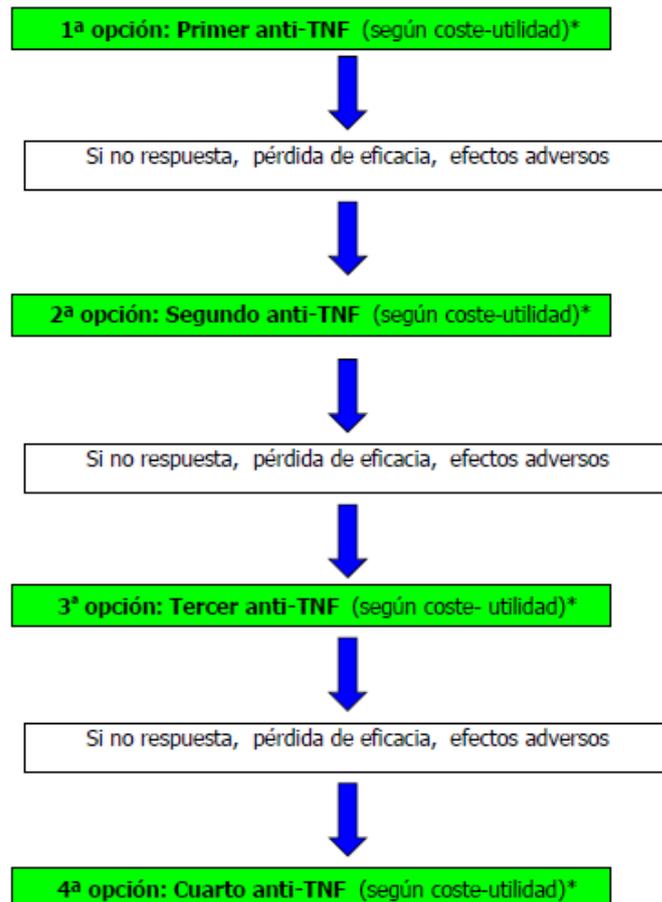
Algoritmo de selección de agentes biológicos en AR



(*) En un futuro próximo, cuando los test de detección de anticuerpos neutralizantes estén disponibles, se podrá cambiar de diana terapéutica antes de utilizar un segundo agente anti-TNF

A la hora de seleccionar una terapia biológica en cualquier etapa del algoritmo se tendrán en cuenta las contraindicaciones y advertencias de la ficha técnica de cada medicamento.

Algoritmo de selección de agentes biológicos en EA y APs



(*) En pacientes con espondiloartropatías y manifestaciones extraarticulares se tendrá en cuenta la posibilidad de usar un anticuerpo monoclonal.

A la hora de seleccionar una terapia biológica en cualquier etapa del algoritmo se tendrán en cuenta las contraindicaciones y advertencias de la ficha técnica de cada medicamento.

10.- BIBLIOGRAFÍA:

1. Tornero J, Sanmartí R et al. Actualización del Documento Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. *Reumatol Clín.* 2010;6(1):23-36.
2. Kuper HH, et al. Radiographic damage in large joints in early rheumatoid arthritis: relationship with radiographic damage in hands and feet, disease activity, and physical disability. *Br J Rheumatol* 1997;36: 855–60.
3. Lajas C, Abásolo L, Bellajdel B, Hernández-García C, Carmona L, Vargas E, et al. Costs and predictors of costs in rheumatoid arthritis: a prevalence-based study. *Arthritis & Rheumatism* 2003;49: 64-70.
4. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DP. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with reumathoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor alpha therapy: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2905-2912.
5. Chaudhari P. The Impact on Rheumatoid Arthritis and Biologics on Employers and Payers. *Biotechnol Healthc.* 2008; 5(2):37–44.
6. Smolen et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(6):964-75.
7. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Rheumatoid arthritis: national clinical guideline for management and treatment in adults. London: Royal College of Physicians, February 2009. Disponible en <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG79FullGuideline.pdf> [Consultado: 30/09/2011].
8. Chen Y-F, Jobanputra P, Barton P, Jowett S et al. A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. *Health Technology Assessment* 2006; 10(42)
9. 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.* 2011 Aug 10. [Epub ahead of print]
10. Evolución del consumo de agentes biológicos en Castilla-La Mancha. Paloma Moya Gómez, Jefe de Servicio de Farmacia del Hospital Virgen de la Salud de Toledo. Jornada de optimización de agentes biológicos en Reumatología, organizada por la Sociedad Castellano Manchega de Farmacia Hospitalaria. Toledo, 1 de octubre de 2011.
11. Documento Consenso de la Comunidad de Madrid. Comparativa de costes de las terapias biológicas para el tratamiento de la Artritis Reumatoide. 2011.

12. Kobelt G et al. The cost effectiveness of infliximab (Remicade) in the treatment of rheumatoid arthritis in Sweden and the United Kingdom based on the Attract study. *Rheumatology* 2003;42: 326-335.
13. Weisman M, Moreland L, Furst D, Weinblatt M, Keystone E, Paulus H et al. Efficacy, pharmacokinetic, and safety assessment of adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, in adults with rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate: a pilot study. *Clin Ther* 2003. 25(6):1700-21.
14. Keystone E, Kavanaugh A, Sharp J, Tannenbaum H, Hua Y, Teoh L et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum* 2004. 50(2): 353-363
15. Sidiropoulos PI, Boumpas DT. Differential drug resistance to anti-tumour necrosis factor agents in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(6):701-703.
16. Pascual-Salcedo D, Plasencia C, Ramiro S, Nuño L, Bonilla G, Nagore D et al. Influence of immunogenicity on the efficacy of long-term treatment with infliximab in rheumatoid arthritis. *Rheumatology Advance Acces* published March 22, 2011.
17. Wolbink GJ, Vis M, Lems W, Voskuyl A, de Groot E, Nurmohamed MT et al. Development of antiinfliximab antibodies and relationship to clinical response in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2006;54(3):711-715.
18. Radstake t, Svenson M, Eijsbouts , van den Hoogen FH, Enevold C, van Riel P et al. Formation of antibodies against infliximab and adalimumab strongly correlates with functional drug levels and clinical reponses in rheumathoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:1739-45.
19. Bartelds G, Wijbrandts C, Nurmohamed M, Stapel S, Lems W, Aarden L et al. Clinical response to adalimumab: relationship to anti-adalimumab antibodies and serum adalimumab concentrations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:921-926.
20. Bartelds G et al. Antiinfliximab and anti-adalimumab antibodies in relation to response to adalimumab in infliximab switchers and anti-TNF naïve patients: a cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2009.
21. de Vries MK, Brouwer E, van der Horst-Bruinsma et al. Decreased clinical response to adalimumab in ankylosing spondylitis is associated with antibody formation. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1787-1788.
22. Bartelds G, Kriekaert C, Nurmohamed M, van Schouwenburg P, Lems W, Twisk J et al. Development of antidrug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow-up. *JAMA* 2011;305(14): 1460-1468.
23. Dore R, Mathews S, Schechtman J, Surbeck W, Mandel D, Patel A et al. The immunogenicity,

- safety, and efficacy of etanercept liquid administered once weekly in patients with rheumatoid arthritis. *Clin and Exp Rheum* 2007;25:40-46.
24. Maini RN et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1998;41(9):1552-63.
 25. Foerder CRM. Immunogenicity of Enbrel: Clinical trial observations. *Ann Rheum Dis*. 2002; 61.
 26. De Vries, van der Horst-Bruinsma E, Nurmohamed M, Aarden L, Stapel S, Peters M et al. Immunogenicity does not influence treatment with etanercept in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:531-535.
 27. Moreland L, Weinblatt M, Keystone E, Kremer J, Martin R, Schiff M et al. Etanercept treatment in adults with established rheumatoid arthritis: 7 years of clinical experience. *J Rheumatol*. 2006 May;33 (5):854-61.
 28. Raffener B, Botsios C, Sfriso P, Ornetto F, Bernardi L, Todesco S et al. The effects of low dose etanercept on disease control and radiographic progression in moderate to severe rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum Suppl*. 2010. Poster at ARC2010.
 29. Kobelt G, Lekander I, Lang A, Raffener B, Botsios C, Geborek P. Cost-effectiveness of etanercept treatment in early active rheumatoid arthritis followed by dose adjustment. *Int J Technol Assess Health Care*. 2011 Jul;27(3):193-200.
 30. Navarro V, Moreira V, Ariza R, Hernández B, Vargas C, Navarro F. Low doses of etanercept can be effective in ankylosing spondylitis patients who achieve remission of the disease. *Clin Rheumatol* 2011;30: 993-996.
 31. Yacizi Y et al. Patient and physician perception of the infusion process of the biologic agents abatacept, infliximab, and rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2009 Nov-Dec;27(6):907-13.
 32. Mariette X, Tubach F, Bagheri H, et al. Lymphoma in patients treated with anti-TNF: results of the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis* 2010 69:400-408.
 33. Tubach F, Salmon D, Ravaud P, Allanore Y, Goupille P, Breban M, et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective french research axed on tolerance of biotherapies registry. *Arthritis Rheum*. 2009;60(7):1884-94.
 34. Hetland ML, Christensen IJ, Tarp U, Dreyer L, Hansen A, Hansen IT, et al. Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum* 2010; 62(1):22-32.
 35. Ficha técnica de Certolizumab. Disponible en www.agemed.es
 36. Ficha técnica de Adalimumab. Disponible en www.agemed.es

37. Ficha técnica de Golimumab. Disponible en www.agemed.es
38. Singh et al. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Oct 7; (4):CD007848.
39. Nam JL, Winthrop KL, van Vollenhoven RF, Pavelka K, Valesini G, Hensor EMA et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biologic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Ann Rheum Dis* 2010;69: 976-986.
40. Carmona L, Descalzo MA, Pérez-Pampin E, Ruiz-Montesion D, Erra A, Cobo T et al. All-cause and cause-specific mortality in rheumatoid arthritis are not greater than expected when treated with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:880-5.
41. Augustusson J, Neovius M, Cillinane-Carli C, Eksborg S, Van Vollenhoven RF. Extended report: Patients with rheumatoid arthritis treated with tumour necrosis factor antagonists increase their participation in the workforce: potential for significant long-term indirect cost gains (data from a population-based registry). *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 126-131
42. Rubio-Terrés C, Ordovás JH, Pla R, Martínez C, Sánchez MJ, Rosado MA et al. Utilización y coste de los modificadores biológicos de la artritis reumatoide en España (estudio PRAXIS). *Farm Hosp* 2007; 31:78-92.
43. Wu E, Chen L, Birnbaum H, Yang E, Cifaldi M. Retrospective claims data analysis of dosage adjustment patterns of TNF antagonists among patients with rheumatoid arthritis. *Curr Med Res Opin* 2008;24(8): 2229-2240.
44. Moots et al. Differences in biologic dose-escalation, non-biologic and steroid intensification among three anti-TNF agents: evidence from clinical practice. *Clin and Exp Rheum* 2011; 29: 26-34.
45. Harrison D, Huang X, Globe D. Dosing patterns and costs of tumor necrosis factor inhibitor use for rheumatoid arthritis. *Am J Health Syst Pharm* 2010;67:1281-1287.
46. Ollendorf D, Klingman D, Hazard E, Ray S. Differences in annual medication costs and rates of dosage increase between tumor necrosis factor-antagonist therapies for rheumatoid arthritis in a managed care population. *Clin Therap* 2009;31(4):825-835.
47. Blom M, Kievit W, Kuper H, Jansen L, Visser H, den Broeder A et al. Frequency and effectiveness of dose increase of adalimumab, etanercept, and infliximab in daily clinical practice. *Arthritis Care & Research* 2010; 62(9):1335-1341.
48. Kristensen L, Geborek P, Saxne T. Dose escalation of infliximab therapy in arthritis patients is related to diagnosis and concomitant methotrexate treatment: observational results from the South Swedish Arthritis Treatment Group register. *Rheumatology* 2009;48: 243-245.
49. Etemad L, Yu E, Wanke L. Dose adjustment over time of etanercept and infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Managed Care Interface* 2005:21-27.
50. Elewaut D, Matucci-Cerinic M. Treatment of ankylosing spondylitis and extra-articular

- manifestations in everyday rheumatology practice. *Rheumatology* 2009;48:1029-1035.
51. Muñoz Fernández S, Martín Mola E. Uveitis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2006; 20: 487-505.
 52. Fernández Sueiro et al. Documento SER consenso sobre el uso de terapias biológicas en la artritis psoriásica. *Reumatol Clin* 2011; 7:179-188.
 53. Mitoma H et al. Mechanisms for cytotoxic effects of anti-tumor necrosis factor agents on transmembrane tumor necrosis factor α -expressing cells. *Arthritis & Rheumatism* 2008;58:1248-1257.
 54. Wendling D, Paccou J, Berthelot JM, Flipo RM, Guillaume-Czitrom S, Prati C et al. New onset of uveitis during anti-tumor necrosis factor treatment for rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum*. 2011 Dec;41(3):503-10. Epub 2011 Aug 20. PubMed PMID: 21862108.
 55. Bansback N et al. Efficacy of systemic treatments for moderate severe plaque psoriasis: systemic review and meta-analysis. *Dermatology* 2009; 219:209-219.
 56. Ferrandiz C et al. Cost-efficacy of adalimumab, etanercept, infliximab and ustekinumab for moderate-to-severe plaque psoriasis. *JEADV* 2011 (in press).
 57. Juanola X et al. Documento SER consenso sobre el uso de terapias biológicas en la espondilitis anquilosante y otras espondiloartritis, excepto la artritis psoriásica. *Reumatol Clin* 2011; 7:113-123.
 58. Ash Z et al. A systematic literature review of drug therapies for the treatment of psoriatic arthritis: current evidence and meta-analysis informing the EULAR recommendations for the Management of APs. *Ann Rheum Dis* 2011.

11.- AUTORES

- Ana Horta Hernández
Responsable Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Guadalajara
- Alicia Lázaro López
F.E.A. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Guadalajara
Profesor asociado Departamento de Ciencia y Tecnología Farmacéutica. Universidad de Alcalá
- Jesús Tornero Molina
Jefe de Sección de Reumatología. Hospital Universitario de Guadalajara
Profesor asociado Departamento de Medicina. Universidad de Alcalá
- Paloma Moya Gómez
Jefe Servicio de Farmacia. Hospital Virgen de la Salud. Toledo
- José Manuel Martínez Sesmero
F.E.A. Servicio de Farmacia. Hospital Virgen de la Salud. Toledo

13.- REVISORES:

- Pedro Javier Vidal Fuentes
F.E.A. Servicio Reumatología. Hospital Universitario de Guadalajara
- Jose Antonio Carrasco Fernández
Responsable Servicio de Reumatología. Hospital Mancha Centro-Hospital de Tomelloso
- Ginés Sánchez Nievas
Jefe de Sección de Reumatología del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete
- Jose Luis Cuadra Díaz
Jefe de Sección de Reumatología. Hospital General de Ciudad Real