

ABATACEPT Y OTROS FÁRMACOS BIOLÓGICOS EN EL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE. CONTROVERSIAS Y PERSPECTIVAS

54 Congreso de la SEFH
Simposium Satélite BMS

Dr: Ramon Pla. Hospital Universitario Mutua de Terrassa
Unidad de Farmacia Clínica. Universidad de Barcelona

La Artritis Reumatoide y los servicios de farmacia hospitalaria hace una década

METOTREXATO : Problemas en la duración el tratamiento

SALES DE ORO : Toxicidad

AINES : Demasiado numerosos

CORTICOIDES : Orales - Infiltraciones

ARTRITIS REUMATOIDE

- ❑ Enfermedad crónica de una prevalencia aproximada del 0,5 % en Europa.
- ❑ Da lugar a una sinovitis que reduce la esperanza y la calidad de vida.
- ❑ La causa que produce la enfermedad es desconocida y se considera como una enfermedad sistémica autoinmune
- ❑ Sintomatología básica de dolor, cansancio, y pérdida de funcionalidad

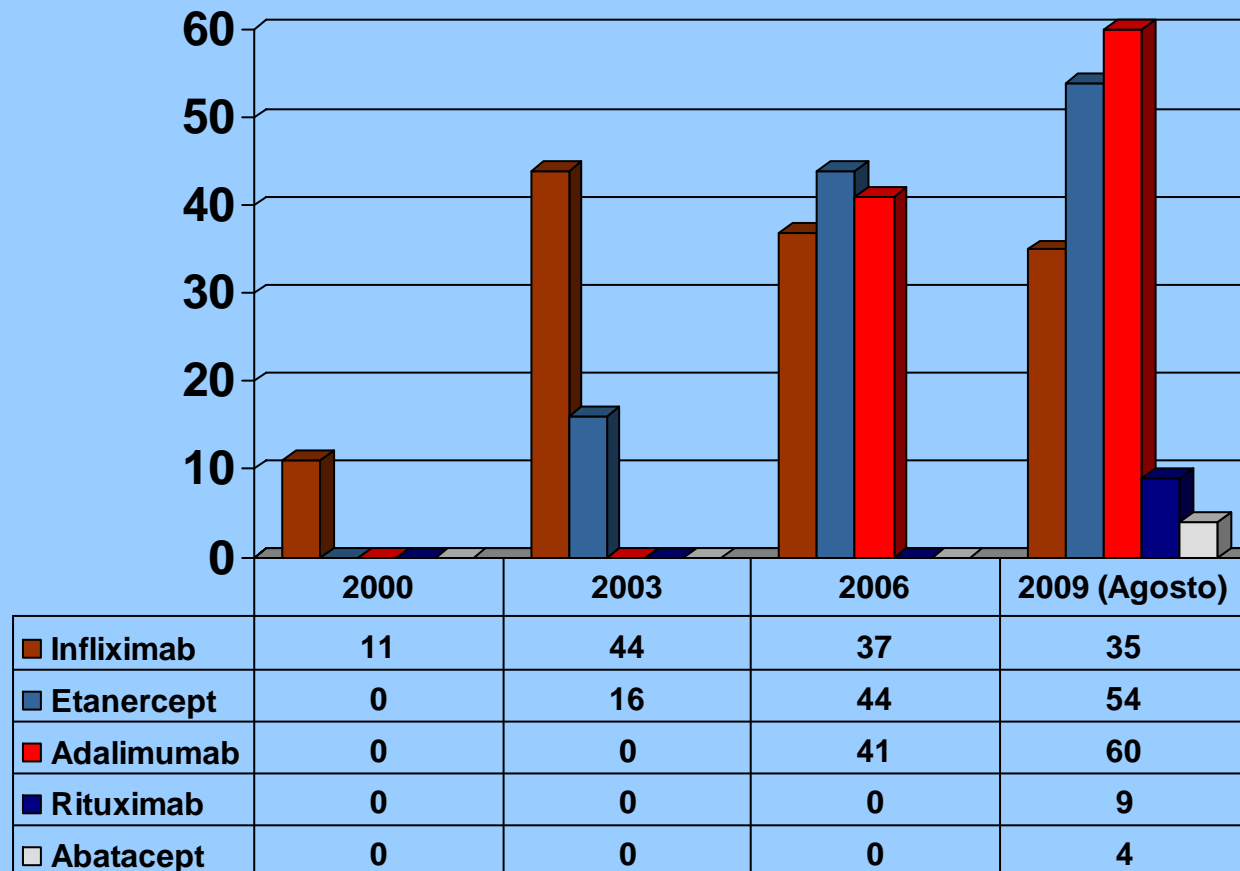
Características sociosanitarias de la Artritis Reumatoide

- ❑ Se produce en pacientes relativamente jóvenes
 - ❑ Da lugar a una incapacitación física importante
 - ❑ Provoca un descenso significativo en la calidad de vida
 - ❑ Tiene un coste importante para la sociedad
 - ❑ A pesar del avance importante del tratamiento con fármacos biológicos, una fracción importante de estos pacientes no responde al mismo.
-

Diagnóstico de la AR: Audit National Health Service. Julio 2009

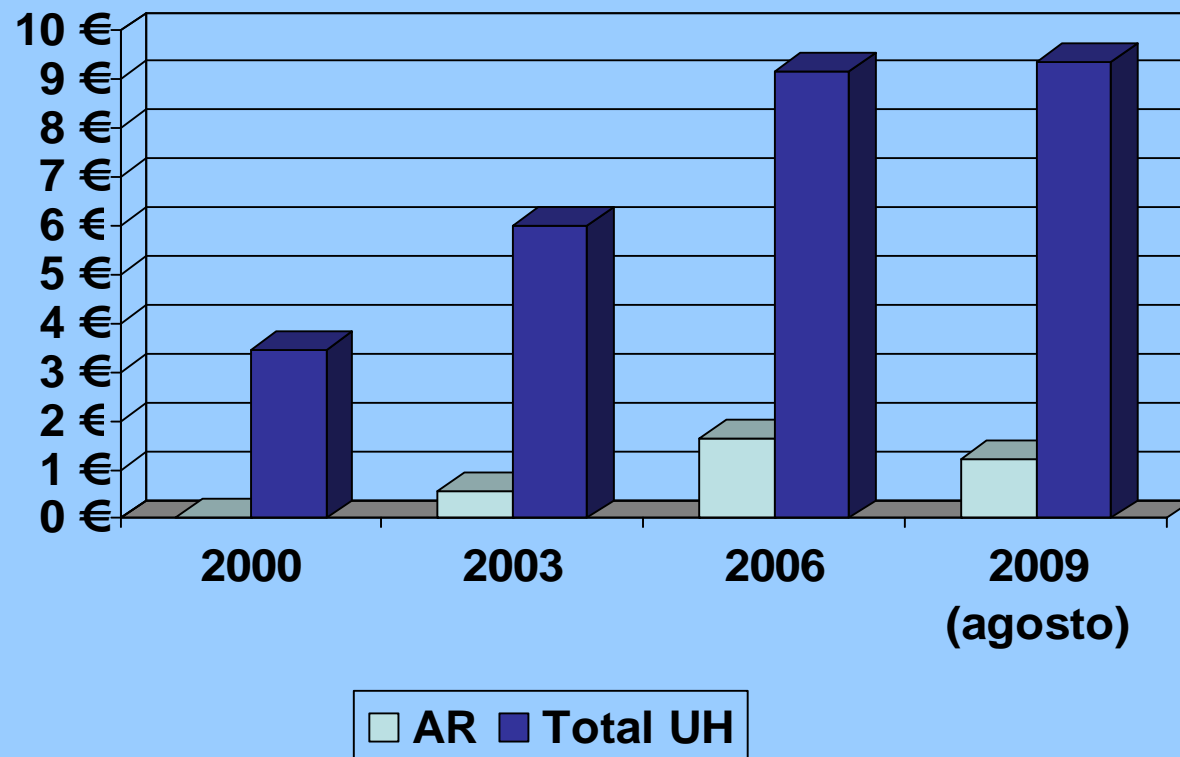
- ❑ Según estudio del NHS pasan nueve meses desde el inicio de los síntomas hasta el inicio del tratamiento.
 - ❑ Este tiempo debería reducirse a tres meses.
 - ❑ El paciente realiza una media de cuatro visitas a médico de cabecera antes de ser enviado al especialista
 - ❑ Los costes indirectos de la enfermedad en Gran Bretaña son de 1,8 billones de libras al año.
-

Terapia biológica AR : Pacientes Hospital Universitario Mutua de Terrassa (HUMT)



Gasto HUMT : Relación AR / UH

Millones



Fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) en la AR

Aproximadamente un 15 % de pacientes con AR no responde a este tratamiento de elección inicial

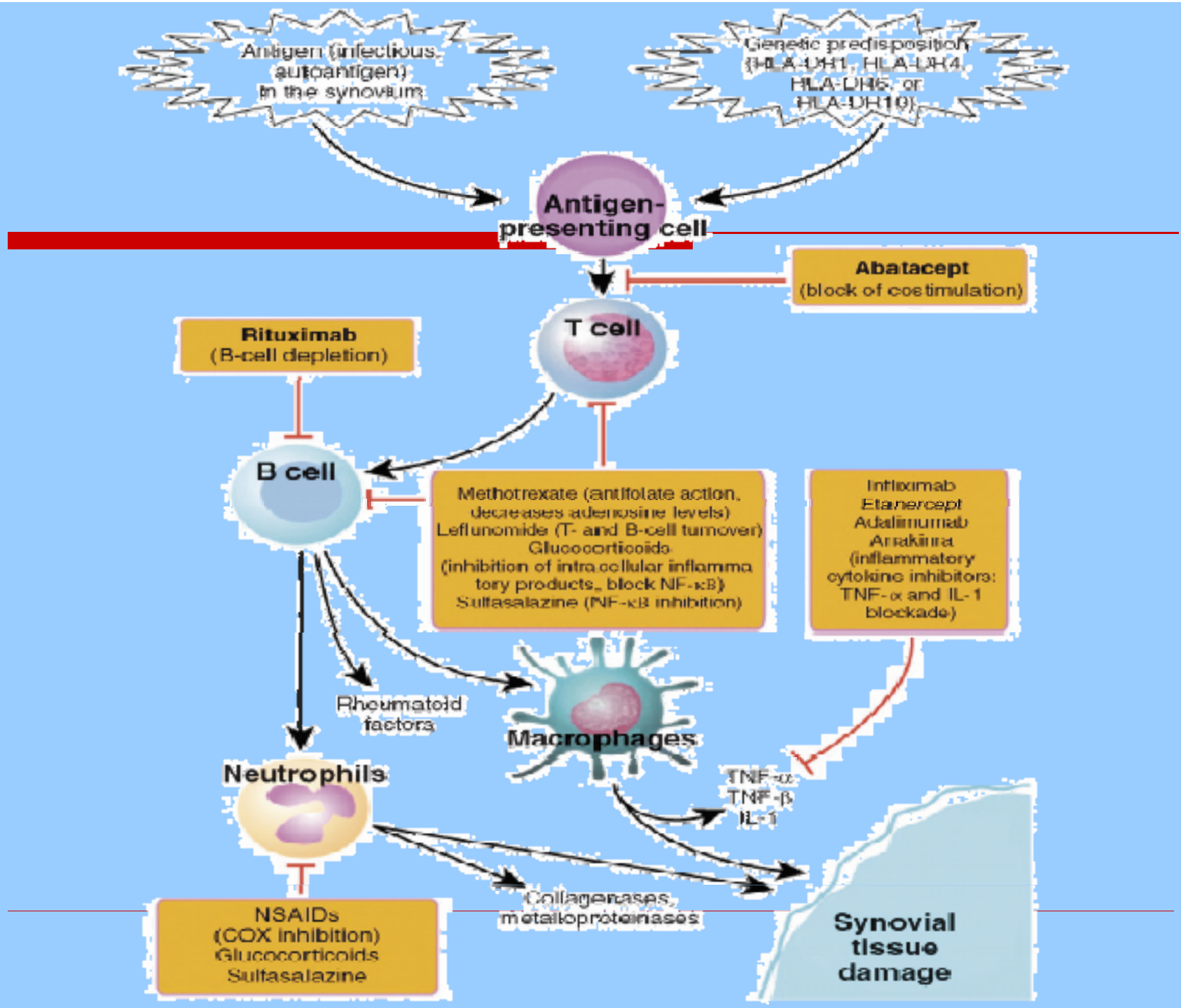
- MTX
 - Leflunomida
 - Hidroxicloroquina
 - Sulfasalazina
 - Minociclina

 - Azatioprina
 - Oro
 - Ciclosporina
-

Fármacos biológicos en la AR :

Tipo y mecanismo de acción

INFLIXIMAB	Anticuerpo monoclonal	Inhibidor TNF α
ADALIMUMAB	Anticuerpo monoclonal	Inhibidor TNF α
ETANERCEPT	Proteína humana de fusión (P45 TNF+ Fc IgM1)	Inhibición competitiva de la unión del TNF al NFR
TOCILIZUMAB	Anticuerpo monoclonal IgG1 antireceptor IL-6	Unión específica a los receptores de IL-6
ABATACEPT	Proteína de fusión	Inhibición de la vía de coestimulación DE linfocitos T
RITUXIMAB	Anticuerpo monoclonal	Unión específica al antígeno CD-20 en los linfocitos B
GOLIZUMAB	Anticuerpo monoclonal antiTNF-IgM1	Inhibidor TNF - alfa
CERTOLIZUMAB	Anticuerpo monoclonal	Inhibidor TNF - alfa



EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO DE LA AR: DAS-ACR

1. DAS28 : Evaluación de la respuesta al tratamiento farmacológico .

Medida preferida en Europa

- Número de articulaciones dolorosas y tumefactas (sobre 28)
- VSG
- Evaluación de la enfermedad según entrevista al paciente

2. ACR : Índice del American College of Rheumatology.

- Reducción de un 20 % del dolor e inflamación de las articulaciones (ACR20)
 - Un 20 % de mejoría según evaluación del médico, opinión del paciente, capacidad funcional según HAQ, dolor según EVA, VSG y proteína C reactiva (PCR).
-

Fármacos biológicos en la AR :

Vía de administración y frecuencia

INFLIXIMAB	infusión iv	mensual
ADALIMUMAB	sc	bisemanal
ETANERCEPT	sc	semanal
TOCILIZUMAB	infusión iv	mensual
ABATACEPT	infusión iv	mensual
RITUXIMAB	infusión iv	3/4 anuales

Coste de adquisición en terapia de mantenimiento a PVL + iva

Infliximab	3 mg / Kg / 8 sem (70 Kg) = 7.590,08 € 5 mg / Kg / 8 sem (70 Kg) = 12.650,13 €
Adalimumab	13.450 €
Etanercept	12.840 €
Tocilizumab	14.785 €
Abatacept	13.092 €
Rituximab	1 gramo :2.593,86 € tres infusiones / año ? : 7.781,6 €

Tiempos de infusión de los fármacos biológicos: Hospital de día

- ❑ Infliximab : 1 hora
 - ❑ Tocilizumab : 1 hora
 - ❑ Abatacept : 30 minutos
 - ❑ Rituximab : 5 horas *
-

Combinaciones de fármacos en el tratamiento de la AR

- ❑ Se llegan a utilizar hasta tres FAMEs según las características del paciente. Esta pauta de tratamiento se contempla por el ACR
 - ❑ NICE indica un inicio de tratamiento precoz con dos fármacos tipo FAME
 - ❑ De forma general el tratamiento con un fármaco biológico debe utilizarse junto con MTX.
 - ❑ No se deben utilizar combinaciones de fármacos biológicos ya que potencian su acción antiinmunitaria.
-

Estado actual del “switching” entre fármacos biológicos para la AR

- ❑ Pacientes con fallo primario (de inicio) o secundario (en tto.crónico), o bien que intoleran un determinado fármaco biológico, pueden responder al tratamiento con otro biológico.
 - ❑ **Considerando el arsenal terapéutico disponible, es lógico utilizar en segunda línea fármacos con diferente mecanismo de acción que el inicial.**
 - ❑ En estudios coste/efectividad para seleccionar el mejor fármaco hay variaciones importantes según los modelos económicos empleados en el estudio.
-

Tipo de fallo al tratamiento con fármacos biológicos

- ❑ A : paciente que no responde al inicio del tratamiento con un biológico (primario)
 - ❑ B : El tratamiento pierde eficacia con el tiempo (secundario)
 - ❑ C : La respuesta al biológico es buena pero el paciente intolerancia el tto.
 - ❑ D : Hay una eficacia parcial al tto. Los pacientes son respondedores parciales
-

Estudio OPPOSITE : Switching de etanercept a infliximab. Furst et al.

- 28 pacientes
 - DAS 28 : 4,0 versus 5,2
 - ACR 20 : 62 % vs 29 %
 - ACR 50 : 31 % vs 14 %
 - Difícil interpretación. Pequeña mejoría
-

Situación actual de ABATACEPT en el tratamiento de la AR

- ❑ Fármaco de segunda línea cuando falla o no se tolera un tratamiento con un biológico de primera elección (ensayo ATTAIN)
 - ❑ Actualmente comparte este nicho terapéutico con rituximab y tocilizumab.
 - ❑ Los tres tienen un mecanismo de acción diferente de la inhibición receptor TNF-alfa .
-

Recomendaciones del American College Rheumatology en la utilización de fármacos biológicos para el tratamiento de la AR. Jun 2008

- Pacientes FAME-naives con AR reciente y alto grado de afectación: usar cualquiera de los anti-TNF de primera línea
 - Pacientes con AR de intermedia a larga duración que no respondan a MTX: idem
 - Pacientes con grado moderado de afectación, con mal pronóstico que no respondan a MTX ni a combinación de FAMES : ABATACEPT
-

Comparación de eficacia según ACRs de abatacept versus rituximab en segunda línea de AR

Abatecept : ACR 20 = 50 %

Estudio ATTAIN ACR 50 = 20 %

ACR 70 = 11 %

Rituximab : ACR 20 = 51 %

Estudio REFLEX ACR 50 = 27 %

ACR 70 = 12 %

A los 6 meses de tto.

Nuevos fármacos biológicos para el tratamiento de la AR

- Certolizumab
 - Golizumab

 - Ocrelizumab
 - Ofatumumab

 - Masatinib
-

MASITINIB (AB1010): Inhibidor de la proteinkinasa

- **EC Fase II**
 - No respuesta a FAME y/o resistencia a anti TNF

 - **Dosis 3 y 6 mg/Kg/dia oral, 12 semanas**
 - Ajuste dosis según tolerabilidad y respuesta

 - **Eficacia :** Según ACR 20/50/70

 - **Actividad :** DAS28

 - **Seguridad :**
 - 93% de efecto adversos de moderada intensidad (eritemas y edemas)
 - 37 % withdrawl
-

CERTOLIZUMAB

Anti-Tnf alfa pegilado

- Estudios pivotaes:
 - Keystone et al: ACR20 61%, ACR50 40%.6 ,ACR70 21%

 - Vía de administración: sc

 - Pauta : 400 mg inicio, 2, 4 semanas, y quincenal y/o mensual.
-

GOLIMUMAB : Anti TNF alfa

- Administración sc cada 4 semanas
 - Dosis :100 mg
 - Ensayos aleatorizados (GOFORWARD y GOAFTER) según valoración:
 - Respuesta : ACR20/50/70
 - Remisión : DAS28 < 2.6
 - Efectos adversos: 5% reacciones a la inyección
 - En su registro de EE.UU. Ya tiene la indicación de primera y segunda línea.
-

Selección de fármacos biológicos para el tratamiento de la AR

- Efectividad
 - Costes : descuentos ; a riesgo compartido?
 - Calidad de vida (Coste/Utilidad)
 - Parámetros farmacoeconómicos : coste/efectividad, NNT, ICER.
 - Seguridad
 - Vía de administración
 - Conveniencia : Hospital de día ii
-

Potencial oncogénico de los fármacos biológicos en el tratamiento de la AR

- Hoja de información al paciente de Golimumab en castellano en EE.UU. : “Este medicamento puede aumentar el riesgo de padecer ciertos tipos de cáncer”.
 - Alerta FDA del pasado 4 de agosto a los “manufacturers of TNF blockers” sobre: “Update to the warnings section describing reported cases of leukemia in adults, adolescents and children”.
-

“Unmet needs” en el futuro de la AR

- ❑ Mayores conocimientos en los mecanismos de la inflamación y origen de la AR
- ❑ Estudios “head to head” en diversas indicaciones
- ❑ “Timings” en el tratamiento : cuando, cuanto tiempo.
- ❑ Selección por coste efectividad y/o por “conveniencia” de cada hospital
- ❑ Eficacia y valor del “switching”
- ❑ Seguimiento en seguridad : infecciones ; neoplasias...
- ❑ Estudios farmacogenéticos en busca de la medicina individualizada .

Características generales de las citoquinas (mensajeros del equilibrio orgánico)

- ❑ Existen mas de cien proteínas que reciben este nombre
 - ❑ Intervienen en cientos de procesos biológicos en el organismo humano; como inmunidad e/y inflamación
 - ❑ Son producidas por células y actúan como mensajeros celulares
 - ❑ TNF, interleuquinas,interferones, ,factores estimulantes de colonias, hematopoyetinas, etc,etc...
 - ❑ Implicadas en la patogénesis de múltiples enfermedades: esclerosis, Alhzeimer, IAM, asma, leucemia, IC, ictus, etc,etc...
-

Ensayos comparativos “head to head”

- Centros de investigación, sociedades científicas, instituciones, etc...
- Las Agencias Nacionales deberían facilitar este tipo de estudios.
- Ética de los ensayos con placebo cuando existen fármacos activos

Ejemplo : Bevacizumab versus Ranibizumab en Oftalmología (Degeneración macular asociada a la edad)

La resignación es un suicidio
cotidiano

Honoré de Balzac
