

**PROTOCOLO DE USO
EN ARAGÓN
DE
TERAPIAS BIOLÓGICAS
EN LA
ARTRITIS REUMATOIDE**

Informe elaborado
por el Grupo de Terapias biológicas
en Enfermedades Reumáticas
de la Comunidad Autónoma de Aragón

Noviembre 2010

ÍNDICE:

1. Autores	3
2. Resumen/Recomendaciones	4
3. Justificación	9
4. Objetivos	11
5. Profesionales a quienes va dirigido	12
6. Población Diana/Excepciones.....	12
7. Metodología	12
8. Posología y administración.....	13
9. Indicaciones de las terapias biológicas.....	14
10. Niveles de utilización de las terapias biológicas	15
11. Indicadores de evaluación	16
12. Glosario / Definiciones	21
13. Actualización de la guía.....	21
14. Anexos	22
15. Bibliografía.....	25

1. AUTORES

Es necesario que el protocolo aporte la siguiente información sobre el equipo autor del protocolo: **Nombre y apellidos, Titulación y cargo que desempeña**, así como los datos de contacto (teléfono, e-mail) del responsable/coordinador del protocolo.

RESPONSABLE/COORDINADOR:

Apellidos / Nombre	Titulación	Cargo que desempeña	Teléfono / e-mail
LOS MIEMBROS DEL EQUIPO			

MIEMBROS DEL EQUIPO: por orden de apellidos

Apellidos	Titulación	Cargo que desempeña
MERCEDES ARENERE	FARMACÉUTICA	FARMACÉUTICA HCU-Zaragoza
MAITE BOSQUE	REUMATÓLOGA	MÉDICO ADJUNTO HCU-Zaragoza
JUAN CARLOS COBETA	REUMATÓLOGO	MÉDICO ADJUNTO ROYO VILLANOVA-Zaragoza
CONCEPCIÓN DELGADO	REUMATÓLOGA	JEFE DE SERVICIO HCU-Zaragoza
FRANCISCO JAVIER MANERO	REUMATÓLOGO	JEFE DE SERVICIO HUMS-Zaragoza
HERMINIA NAVARRO	FARMACÉUTICA	FARMACÉUTICA HUMS-Zaragoza
ÁNGELA PECONDÓN	REUMATÓLOGA	MÉDICO ADJUNTO HUMS-Zaragoza

2. RESUMEN-RECOMENDACIONES

Incluir una síntesis con las principales recomendaciones del protocolo y su nivel de evidencia científica.

RECOMENDACIÓN: COMUN A TODOS LOS BIOLÓGICOS	NIVELES DE EVIDENCIA	GRADO DE RECOMENDACIÓN	EXCEPCIONES
Se consideran candidatos a terapia biológica -Los pacientes con Artritis Reumatoide tratados al menos con un FAME sin conseguir el objetivo terapéutico: remisión DAS<2,6 en su defecto bajo grado de actividad(DAS<3,2)	Ib	A	
-Los pacientes que aun habiendo conseguido un bajo grado de actividad presenten progresión significativa de las lesiones radiológicas -los pacientes que aun habiendo conseguido un bajo grado de actividad presenten inflamación persistente en articulaciones de especial importancia funcional ,no resuelta con medidas generales y /o locales	Ib Ib	A A	
-En casos muy excepcionales se puede considerar la utilización de terapia biológica como tratamiento inicial	Ib	A	
Se recomienda para la evaluación : -Actividad: NAT, NAD, EVAglobal, reactantes fase aguda(PCR, VSG) -daño estructural: radiología -función : HAQ	Ib	A	

Dada la evidencia disponible de que los inhibidores del TNF α inducen una rápida supresión de la inflamación y poseen mayor eficacia que los FAME para evitar el daño estructural, consideramos justificado evaluar la posibilidad de iniciar el tratamiento con un anti-TNF (IFX,ETN,ADA) en combinación con MTX o en monoterapia en caso de contra- indicación para este, en pacientes con AR de menos de 1 año de evolución en quienes se sospeche una evolución especialmente grave ⁽⁸⁻¹¹⁾

2. RESUMEN-RECOMENDACIONES

Incluir una síntesis con las principales recomendaciones del protocolo y su nivel de evidencia científica.

RECOMENDACIÓN: ANTI TNF	NIVELES DE EVIDENCIA	GRADO DE RECOMENDACIÓN	EXCEPCIONES
<p>Se consideran candidatos a terapia biológica con Anti-TNF:</p> <p>-Los pacientes con Artritis Reumatoide que reúnan criterios de actividad y refractariedad.</p>	I	A	
<p>-Los pacientes que aun habiendo conseguido un bajo grado de actividad presenten progresión significativa de las lesiones radiológicas</p> <p>-los pacientes que aunque no reúnan criterios de actividad y refractariedad presenten inflamación persistente en articulaciones de especial importancia funcional ,no resuelta con medidas generales y /o locales</p>	III.2 IV	C D	
<p>-Se podrá valorar también como candidatos a terapia biológica con anti-TNF aquellos con manifestaciones extraarticulares persistentes, no controladas con otros tratamientos, nódulos, vasculitis y amiloidosis.</p>			

2. RESUMEN-RECOMENDACIONES

Incluir una síntesis con las principales recomendaciones del protocolo y su nivel de evidencia científica.

RECOMENDACIÓN: RITUXIMAB	NIVELES DE EVIDENCIA	EXCEPCIONES
<p>Se consideran candidatos a terapia biológica con Rituximab:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Los pacientes con Artritis Reumatoide que reúnan criterios de actividad y refractariedad a fármacos anti-TNFα. 	IB	
<ul style="list-style-type: none"> -Los pacientes que aun habiendo conseguido un bajo grado de actividad presenten progresión significativa de las lesiones radiológicas -los pacientes que aunque no reúnan criterios de actividad y refractariedad presenten inflamación persistente en articulaciones de especial importancia funcional ,no resuelta con medidas generales y /o locales 	IV	
<ul style="list-style-type: none"> -Se podrá valorar también como candidatos a terapia biológica con rituximab aquellos con manifestaciones extraarticulares persistentes, no controladas con otros tratamientos. Cómo síndrome de Sjögren y vasculitis. 	IV	

2. RESUMEN-RECOMENDACIONES

Incluir una síntesis con las principales recomendaciones del protocolo y su nivel de evidencia científica.

RECOMENDACIÓN: TOCILIZUMAB	NIVELES DE EVIDENCIA	GRADO DE RECOMENDACIÓN	EXCEPCIONES
Se consideran candidatos a terapia biológica con Tocilizumab - Indicado en combinación con metotrexato (MTX), para el tratamiento de la artritis reumatoide activa moderada a grave en paciente adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a un tratamiento previo con uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs)	Ia		
Indicado en combinación con metotrexato (MTX), para el tratamiento de la artritis reumatoide activa moderada a grave en paciente adultos con respuesta inadecuada o intolerancia con antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF).	Ib		
Tocilizumab puede ser administrado como monoterapia en caso de intolerancia a MTX o cuando el tratamiento continuado con MTX es inadecuado.	Ib		

2. RESUMEN-RECOMENDACIONES

Incluir una síntesis con las principales recomendaciones del protocolo y su nivel de evidencia científica.

RECOMENDACIÓN: ABATACEPT	NIVELES DE EVIDENCIA	GRADO DE RECOMENDACIÓN	EXCEPCIONES
<p>Se consideran candidatos a terapia biológica con Abatacept</p> <p>- Indicado en combinación con metotrexato (MTX), para el tratamiento de la artritis reumatoide activa moderada a grave en paciente adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a un tratamiento previo con uno o más FAME</p>	Ib	A	
<p>Indicado en combinación con metotrexato (MTX), para el tratamiento de la artritis reumatoide activa moderada a grave en paciente adultos con respuesta inadecuada o intolerancia con antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF).</p>	Ib	A	

3. JUSTIFICACIÓN

La Artritis Reumatoide (AR) es una sinovitis crónica que en España afecta al 0,5% de la población adulta. En la mayoría de los pacientes el curso es progresivo y conduce a la lesión estructural articular, al deterioro funcional, a la disminución de la calidad de vida y a un aumento de la morbilidad y mortalidad. A los 10 años la mitad de los pacientes con AR tendrá algún grado de invalidez. Por ello, un diagnóstico precoz y un tratamiento lo suficientemente intensivo que permita alcanzar los mayores beneficios en el menor tiempo posible constituyen actualmente los principios básicos del tratamiento.

Actualmente está bien establecida la eficacia de los agentes biológicos, tanto en AR resistentes a los fármacos modificadores de enfermedad (FAME) como en los pacientes con AR de inicio reciente con indicadores de mal pronóstico.

La AR tiende a la “refractariedad” y para conseguir el objetivo terapéutico es importante disponer de una estrategia, establecer un “control estrecho” de la enfermedad y modificar el tratamiento todas las veces que sean necesarias. Por lo tanto es muy importante disponer de un amplio arsenal terapéutico que permita realizar las modificaciones necesarias ya que la complejidad de la inmunopatología hace que unos sean eficaces y otros no ó bien que pierdan eficacia.

Esta es la razón por la que el consenso de la SER de 2010, hace hincapié en la frecuencia de no respondedores a TB en la AR y la pérdida de esta eficacia con el tiempo. Esta variedad de productos nos permite cambiar para ajustar la respuesta según los indicadores de actividad, no incrementando el gasto porque se utiliza uno u otro, pero nunca dos o más juntos.

Es conveniente que el biológico vaya asociado al MTX salvo caso de intolerancia a este, porque en monoterapia no han demostrado mayor eficacia. No ocurre lo mismo con tocilizumab que además de ser eficaz combinado con MTX, también es más eficaz frente al MTX cuando se usa en monoterapia.

Si el MTX está contraindicado, hay estudios de asociación a otros FAME, sobre todo la leflunomida, que permiten el uso de esta combinación.

Cuando tenemos una terapia de MTX + biológico, en caso de disminución de la respuesta, se puede valorar optimizar la dosis de MTX antes de cambiar de biológico.

En la actualidad para el tratamiento de la Artritis Reumatoide hay disponibles los siguientes agentes biológicos:

- Antagonistas del TNF: la proteína de fusión con el receptor soluble (etanercept), cuatro anticuerpos monoclonales (infliximab, adalimumab,

- golimumab y certolizumab pegol)
- Antagonista del receptor de la interleucina 1 (Anakinra)
- Anticuerpo monoclonal contra el CD20 (Rituximab)
- El CTLA4-Ig (abatacept), proteína de fusión constituida por el receptor CTLA4 unido a IgG humana, que interfiere con la segunda señal necesaria para la estimulación de los linfocitos T.
- Tocilizumab, anticuerpo monoclonal anti-receptor de la interleuquina 6.

Los criterios que hemos establecido están basados en los propuestos en la III y última (2010) actualización del Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre terapia biológica en la Artritis Reumatoide, en la guía de práctica clínica de la Sociedad Española de Reumatología para el manejo de la Artritis Reumatoide (GUIPCAR) actualizada en el 2007, en las recomendaciones SER 2010, en la Guía EULAR 2010 y recomendaciones EULAR 2010.

INDICACIONES EN ESPAÑA DE LAS TERAPIAS BIOLÓGICAS EN LA ARTRITIS REUMATOIDE

- | | |
|--|--------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> • ANTI-TNF alfa.
Infliximab (Remicade®)
Etanercept (Enbrel®)*
Adalimumab (Humira®)**
Golimumab (Simponi®)
Certolizumab pegol (Cimzia®) | <p>A fallo FAME (MTX)</p> |
| <ul style="list-style-type: none"> • Abatacept (Orencia®)*** | <p>A fallo FAME (MTX) o anti-TNF</p> |
| <ul style="list-style-type: none"> • Tocilizumab (Ro-actemra®) | <p>A fallo FAME (MTX) o anti-TNF</p> |
| <ul style="list-style-type: none"> • Anakinra (Kineret®) | <p>Formas sistémicas</p> |
| <ul style="list-style-type: none"> • Rituximab (Mabthera®) | <p>A fallo FAME (MTX)+antiTNF</p> |

*Aprobado en artritis idiopática juvenil poliarticular en > 4 años

** Aprobado en artritis idiopática juvenil poliarticular en >13 años

***Reciente aprobación en ficha técnica. Aprobado en artritis idiopática juvenil poliarticular activa de moderada a grave en >6 años a fallo metotrexate y al menos un antiTNF

En pacientes específicos se pueden requerir situaciones diferentes a las contempladas en la ficha técnica, por lo que la solicitud de su uso, seguirá los trámites establecidos en el Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales, así como la instrucciones del Departamento de Salud y Consumo del Gobierno de Aragón en desarrollo de lo dispuesto en dicho Real Decreto.”

4. OBJETIVOS

1. Establecer unos criterios comunes en Aragón para la utilización de Terapia Biológica en pacientes con Artritis Reumatoide cuya enfermedad permanezca activa a pesar del uso de otros tratamientos.

2. Establecer unos criterios comunes que nos permita medir de forma objetiva la eficacia del tratamiento por medio de la metrología: DAS28 (para la actividad de la enfermedad) y HAQ para evaluar la calidad de vida del paciente.

3. –Objetivo terapéutico: Conseguir la remisión clínica ($DAS28 < 2.6$) ó la mínima actividad de la enfermedad (MDA) ($DAS\ 28 < 2.85$). En su defecto alcanzar un $DAS28 < 3.2$.

No se considera conseguido el objetivo si, a pesar de lograr un $DAS < 2,6$ ó $3,2$, persisten articulaciones importantes inflamadas o hay progresión radiológica.

5. PROFESIONALES A QUIENES VA DIRIGIDO

Especialistas de Reumatología.
Otras especialidades: Dermatología, Digestivo.

6. POBLACIÓN DIANA / EXCEPCIONES

- **Pacientes con artritis reumatoide cuya enfermedad permanezca activa a pesar de otros tratamientos**
 - **Etanercept: Hombres y mujeres de edades desde 4 años en adelante.**
 - **Adalimumab: hombres y mujeres de edades desde 13 años en adelante.**
 - **Infliximab: hombres y mujeres de edades desde los 18 años en adelante.**
 - **Golimumab: 50 mg cada mes (mismo día). Hombres y mujeres desde los 18 años en adelante.**
 - **Certolizumab pegol: 400 mg las semanas 0,2 y 4. Luego 200 mg cada 2 semanas. Hombres y mujeres desde 18 años en adelante.**
 - **Tocilizumab: 8 mg/kg/mes. Hombres y mujeres desde 18 años en adelante. Cuando el peso corporal sea superior a 100 kg, no se recomiendan dosis que excedan 800 mg, ya que no se ha evaluado dosis por encima de 1,2 gr. en estudios clínicos.**
 - **Abatacept: 500 mg (< 60 kg); 750mg (60-100 kg); 1.000 mg (>100 kg) en las semanas 0,2, 4 y cada 4 semanas posteriormente. Hombres y mujeres desde 6 años en adelante.**
 - **Rituximab 1.000 mg en las semanas 0 y 2. A partir de los 4-6 meses se puede infundir nuevamente. Hombres y mujeres desde 18 años en adelante.**
- **Excepciones:** las contraindicaciones.

7. METODOLOGÍA

El presente protocolo ha sido elaborado mediante reuniones de todas las personas participantes, tras la revisión exhaustiva de la evidencia científica disponible: PUBMED, COCHRANE, EMBASE en los meses de diciembre de 2009 a febrero de 2010. Palabras clave: infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab, tocilizumab, certolizumab pegol, rheumatoid arthritis.

8. POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

1.-Anti-TNFalfa:

- Infliximab 3 mg/Kg, administración intravenosa, las semanas 0-2-4 y luego cada 8 semanas. Si no responde, primero se puede optimizar la dosis de MTX, en segundo lugar se puede reducir el intervalo de administración a 7 o a 6 semanas o bien elevar la dosis según ficha técnica: 4,5 mg/kg, 6 mg/kg hasta un máximo de 7,5 mg/kg.
- Adalimumab 40 mg cada 2 semanas, administración subcutánea. Si no responde, primero puede optimizar la dosis de MTX, en segundo lugar se puede reducir el intervalo de la inyección.
- Etanercept 50 mg/semana, administración subcutánea. Si no responde, se puede optimizar la dosis de MTX.
- Golimumab: 50 mg cada mes (mismo día), administración subcutánea. Si no responde, se puede optimizar la dosis de MTX.
- Certolizumab pegol: administración subcutánea, 400 mg las semanas 0,2 y 4. Luego 200 mg cada 2 semanas. Si no responde, se puede optimizar la dosis de MTX.

2. Tocilizumab, administración intravenosa: 8 mg/kg/mes. Si no responde y se está empleando MTX, se puede optimizar la dosis de MTX.

3. Abatacept, administración intravenosa: 500 mg (< 60 kg); 750mg (60-100 kg); 1.000 mg (>100 kg) en las semanas 0, 2, 4 y cada 4 semanas posteriormente. . Si no responde, se puede optimizar la dosis de MTX.

4. Rituximab: administración intravenosa: 1.000 mg en las semanas 0 y 2 asociado. Puede repetirse de forma programada cada 6 meses.

9. INDICACIONES DE LAS TERAPIAS BIOLÓGICAS

9.1. AR establecida, refractaria al menos a un FAME, preferentemente Metotrexate, a dosis plenas salvo toxicidad o intolerancia.

9.2. AR de reciente inicio (< 1 año de evolución) que haya fracasado al tratamiento FAME, preferentemente metotrexate, durante al menos 12-14 semanas en la siguiente pauta (GUIPCAR 2007): iniciar por 7,5-10 mg/semana con ácido fólico 5 mg al día siguiente, incrementar a 15 mg en un mes y a 20mg (opcional hasta 25 mg) a los dos meses.

Es conveniente que salvo contraindicaciones, se haya combinado con glucocorticoides en dosis bajas (prednisona < 10 mg/desayuno).

Si no se consigue el objetivo terapéutico en 3 meses, cambiar de tratamiento, con **dos opciones** en función de la experiencia del médico y de los factores independientes de mal pronóstico

a) Continuar con FAME:

- Leflunomida 20 mg/día o sulfasalazina 2-3 g
- Terapia combinada, aunque los estudios actuales no avalan claramente su utilización, puede en determinados casos ser una alternativa a la monoterapia:
 - o MTX+leflunomida
 - o MTX+ sulfasalacina + hidroxicloroquina

b) Iniciar terapia biológica.

(Ver **ALGORITMO** anexo I, pag. 23).

Es tan crítico el daño estructural que se produce al inicio en la AR y tal la potencia para inhibirlo de las TB, que en los primeros meses del inicio de la enfermedad, es aconsejable *monitorizar de forma frecuente la respuesta del paciente* (tight control). Si hay marcadores biológicos o de mal pronóstico se podrán utilizar sin tratamiento FAME previo.

Factores independientes que marcan mal pronóstico:

- 1.-Factor reumatoide (FR) y/o anticuerpos anticitrulinados (ACCP).
- 2.-Elevada actividad de la enfermedad.
- 3.-Erosiones radiológicas al inicio de la artritis.

10. NIVELES DE UTILIZACIÓN DE LAS TERAPIAS BIOLÓGICAS

1.-Terapia biológica de primer nivel.tras fallo de FAME.

Como se ha indicado en el apartado anterior. A la hora de elegir uno de los siguientes, se da preferencia a los anti-TNF por la experiencia acumulada y ser costo-eficaces, pero no existen criterios científicos para aconsejar primero uno u otro. Según el consenso de la SER, la experiencia del médico, las características del paciente (comorbilidad, grado de actividad de la enfermedad...) y su medio serán los que determinen la elección:

1.1. -Anti-TNFalfa:

- Infliximab 3 mg/Kg, administración intravenosa, las semanas 0-2-4 y luego cada 8 semanas. Si no responde, primero se puede optimizar la dosis de MTX, en segundo lugar se puede reducir el intervalo de administración a 7 o a 6 semanas o bien elevar la dosis según ficha técnica: 4,5 mg/kg, 6 mg/kg hasta un máximo de 7,5 mg/kg.
- Adalimumab 40 mg cada 2 semanas, administración subcutánea. Si no responde, primero puede optimizar la dosis de MTX, en segundo lugar se puede reducir el intervalo de la inyección.
- Etanercept 50 mg/semana, administración subcutánea. Si no responde, se puede optimizar la dosis de MTX.
- Golimumab: 50 mg cada mes (mismo día), administración subcutánea. Si no responde, se puede optimizar la dosis de MTX.
- Certolizumab pegol: administración subcutánea, 400 mg las semanas 0,2 y 4. Luego 200 mg cada 2 semanas. Si no responde, se puede optimizar la dosis de MTX.

1.2. Tocilizumab, administración intravenosa: 8 mg/kg/mes. Si no responde y se está empleando MTX, se puede optimizar la dosis de MTX. (¿autorizado FDA pero no EMEA?)

1.3. Abatacept, administración intravenosa: 500 mg (< 60 kg); 750mg (60-100 kg); 1.000 mg (>100 kg) en las semanas 0, 2, 4 y cada 4 semanas

posteriormente. . Si no responde, se puede optimizar la dosis de MTX.

2. Terapia biológica de segundo nivel. Tras fallo a TB de primer nivel.

2.1. Rituximab: administración intravenosa: 1.000 mg en las semanas 0 y 2 asociado. Puede repetirse a partir de los 4-6 meses, si la enfermedad recidiva o la respuesta ha sido insuficiente. También puede optimizar la dosis de metotrexate ó FAME.

2.2. Cualquiera de los fármacos de primer nivel que no se haya utilizado de entrada.

3. Terapia biológica de tercer nivel, cuarto nivel, quinto nivel...

3.1. Cualquiera de los anteriores que no se haya utilizado previamente.

11. INDICADORES DE EVALUACIÓN

1. Criterios de actividad.

Siguiendo los criterios de la EULAR se define como AR activa cuando el índice DAS 28 es superior a 2'6. (que es el objetivo ideal de la remisión)

Establecemos como AR activa DAS 28 > 3'2 (excluimos AR de baja actividad).

Se considera activa si persisten articulaciones inflamadas o hay progresión radiológica.

2. Criterios de refractariedad.

Establecemos como AR refractaria aquella que permanezca activa tras la utilización, como mínimo durante tres meses y siempre que no estén contraindicados, de al menos un FAME de los más relevantes (se recomienda especialmente el metotrexato en escalada rápida):

- Metotrexato: 7,5 mg/ semana durante un mes. Si no hay respuesta 15 mg semana un mes. Si no hay respuesta 20 mg/semana 2 meses.
- leflunomida: 20 mg diarios 3 meses.
- Sulfasalazina: 2 gr. diarios 3 meses.

3. Criterios de respuesta al tratamiento

3.1.-MEDIDA DE LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD:

- El objetivo es alcanzar un bajo grado de actividad DAS 28 <2,6 o en su defecto 3,2.
- También se considera respondedor si el DAS28 disminuye al menos 1,2 puntos.
- Caso de no obtener el objetivo anterior, y agotadas otras alternativas, se considera respuesta suficiente para mantener biológico una mejoría superior al 20% en la evaluación general de la enfermedad por el paciente y el médico.

3.2.-MEDIDA DE LA CALIDAD DE VIDA DEL PACIENTE:

- Para evaluar la calidad de vida se aplica el cuestionario de salud **HAQ**. Una reducción del HAQ de 0,25 puntos también es un dato que indica buena evolución, aunque no se incluye para evaluar la actividad.

EVALUACION. (ver anexo II, pág. 24)

1. Evaluación inicial.

- 1) Se realizará previo al inicio del tratamiento un análisis de sangre que incluya VSG, PCR, hemograma, bioquímica, orina, factor reumatoide, anticuerpos antinucleares, serología hepatitis B y C. Se realizará Rx de tórax y prueba de la tuberculina (PPD) para detectar infección TBC, que si es negativa se repetirá a la semana o dos semanas (Booster) para confirmar la negatividad.
- 2) Se recogerán en la historia clínica los siguientes datos:
 - En la historia general: Existencia de prótesis articulares, abscesos o infecciones de repetición, diverticulitis o diverticulosis, hipogamaglobulinemia, etc.
 - En Artritis reumatoide : el índice de actividad DAS 28 cuando sea posible, número de articulaciones tumefactas(NAT) , número de articulaciones dolorosas (NAD), valoración global de la enfermedad y dolor por el paciente mediante EVA, valoración global médico otras articulaciones.

En esta evaluación inicial se establece:

- a) Indicación de tratamiento

b) Descartar contraindicaciones (CI):

	Anakinra	Anti TNF	Rituximab	Abatacept	Tozili zumab
linfomas	CI	CI. y si antecedentes familiares valorar no poner		CI	
Tumores sólidos presentes	CI	CI	CI	CI	
Infecciones activas	CI	CI	CI	CI	CI
Infección crónica virus B	Si replicación CI	Si replicación CI HBeAg+, carga viral)	Si replicación CI HbeAg+, carga viral)	Si replicación CI HbeAg+, carga viral)	
	Si no replic. vigilar	Si (-), terapia antiviral y vigilar carga viral y transaminasas	si(-)terapia antiviral y vigilar carga viral y transaminasas	si(-) terapia antiviral y vigilar carga viral y transaminasas	
Infección crónica virus C	vigilar	Vigilar carga viral y transaminasas. CI si hay replicación	Vigilar carga viral y transaminasas	¿ ?	
E.desmielinizantes/n neuritis óptica		CI			CI
Insuficiencia cardíaca grave		CI	CI		
Enfermedades pulmonares		Individualizar en enf intersticial precaución		EPOC posibilidad de empeorar precaución	
embarazo		CI	CI	CI	CI
Insuf. Renal severa	CI				

3. Información al paciente
4. consentimiento informado
5. Vigilancia y profilaxis de las infecciones:

- Recomendación de vacunación contra neumococo y gripe (no utilizar virus atenuados de gripe, disponible en algunos países) y aconsejable la vacuna de la hepatitis B. Otras opcionales son el meningococo y el hemophylus influenzae.
- No administrar durante el tratamiento vacunas de virus vivos
- Profilaxis de TBC latente:
 - si el mantoux o booster es igual o mayor de 5mm de induración, tanto si vacunados como si no vacunados previamente
 - lesiones residuales en Rx tórax (si no se tiene certeza de que el paciente ha cumplimentado de forma correcta el tratamiento contra la tuberculosis)
 - contacto reciente con tuberculosis documentada
 - antecedentes de TBC mal tratada

La profilaxis se realiza con:

- Isoniacida-B6 (5 mg/kg/día, hasta un máximo 300 mg/día) durante 9 meses, comenzando un mes antes de iniciar biológico. Importante darlo con estomago vacío.
- si no tolera isoniazida, se da rifampicina (10 mg por Kg peso /día hasta máximo de 600 mg/día durante 4 meses)
- si virus C + e imprescindible hacer tratamiento con anti TNF hay que realizar seguimiento de la hepatopatía
- Si Hbs Ag +, hay riesgo de reactivación de la infección con el biológico, por lo que se debe descartar replicación viral (determinar el HBe Ag, carga viral y GPT) que contraindica el tratamiento antiTNF y hay que decidir tras consulta con el especialista de Digestivo. Si se realiza tratamiento (sólo planteable si la replicación viral es (-), hay que hacer profilaxis con lamivudina 100 mg /día desde una semana previa hasta 3-6 meses después de finalizado tratamiento, así como vigilancia de transaminasas y del DNA viral sérico.

2. Evaluación de la respuesta al tratamiento.

2.1. Metrología. DAS 28. Realizarla a los 3-4 meses de iniciado el tratamiento. HAQ cada 6-12 meses

2.2. Radiología. Para evaluar la progresión radiológica, es recomendable realizar radiografías al inicio y repetir según criterio médico. Es recomendable una vez al año los dos primeros años y cuando en la evolución no se estabiliza la progresión radiológica. Si no hay erosiones o no evolucionan las erosiones previas, hacer cada dos años. Hacer Rx en cualquier momento si va a influenciar el cambio de tratamiento. Las Rx aconsejadas de forma sistemática son: ambas manos AP en misma placa y pies AP en misma placa. Otras proyecciones o Rx de otras áreas articulares en dependencia de su afectación.

Se considerará justificado continuar con el tratamiento si este es bien tolerado, sin aparición de efectos secundarios relevantes, y si reúne criterios de respuesta a tratamiento.

Si no se consigue el objetivo ideal terapéutico, se puede :

- modificar si es posible dosis de biológico o disminuir su intervalo en el caso del Infliximab o Adalimumab
- Subir dosis de FAME
- Añadir FAME si estaba en monoterapia y está indicado (metotrexato)
- Cambiar de biológico
- Cambiar de FAME

Una vez agotadas las opciones terapéuticas, se suspenderá el biológico si no se ha obtenido al menos una mejoría observada por el médico y por el paciente de un 20%

3. Evaluaciones posteriores

- cada 3 ó 6 meses: evaluación clínica y analítica
- control radiológico, según referimos en el apartado 2.2.

12. GLOSARIO / DEFINICIONES

Definiciones de términos específicos o siglas utilizadas en el protocolo que puedan ayudar a los destinatarios a su correcto entendimiento y aplicación.

TNF: Factor de Necrosis Tumoral.

Anti-TNF: Fármacos anti Factor de Necrosis Tumoral.

AR: Artritis reumatoide.

FAME: Fármacos modificadores de la enfermedad. Se consideran: el metotrexato, leflunomida y salazopirina fundamentalmente.

AINES: Antiinflamatorios no esteroideos.

GUIPCAR. Guía de Práctica Clínica para el Cuidado de la Artritis Reumatoide.

EULAR: European League Against Rheumatism

DAS: Disease Activity Score

VSG: Velocidad de Sedimentación Globular.

PCR: Proteína C Reactiva.

PPD: Prueba de Tuberculina.

Rx: radiografía.

NAT: número de articulaciones tumefactas

NAD: número de articulaciones dolorosas.

EVA: Escala visual analógica.

CI: Contraindicaciones.

TBC. Tuberculosis

Ag. Antígeno

Hbs Ag: antígeno de superficie de la hepatitis B.

HBe: antígeno E.

GPT: transaminasa glutámico-pirúvica

13. ACTUALIZACIÓN DE LA GUÍA.

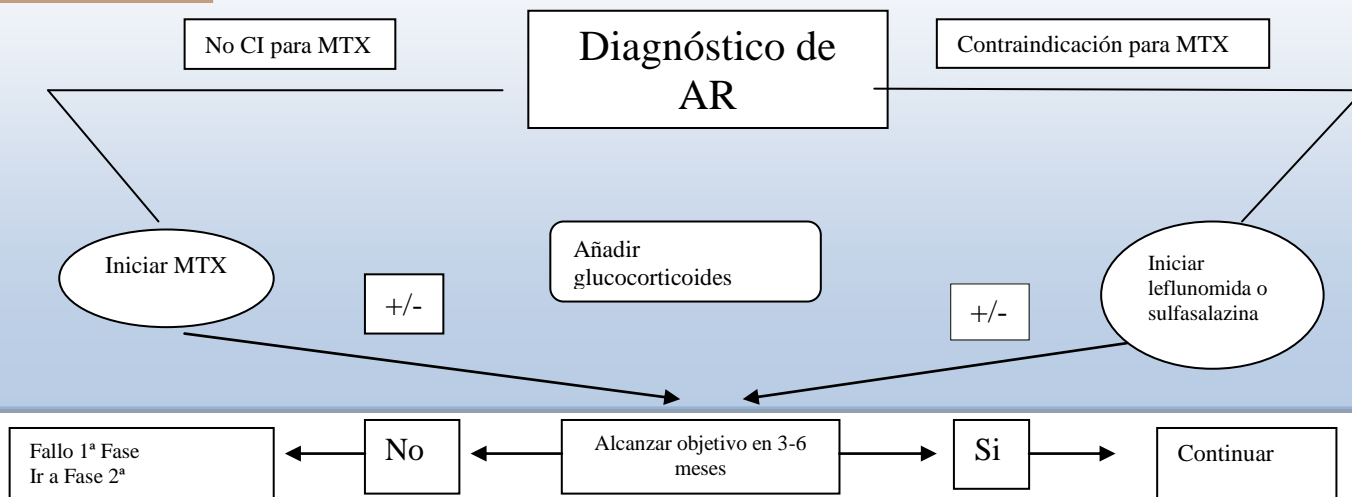
Esta guía se actualizará por el Grupo de Terapias Biológicas en Enfermedades Reumáticas de la Comunidad Autónoma de Aragón cuando los cambios o novedades terapéuticas lo requieran.

14. ANEXOS.

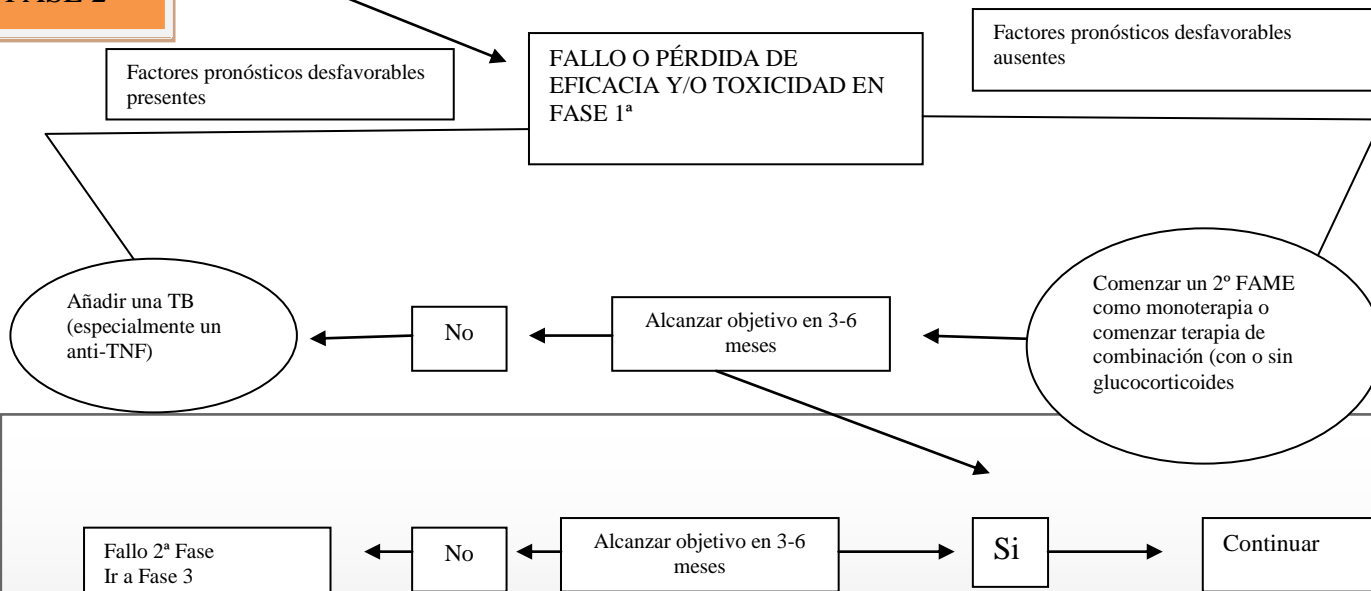
ANEXO I. Actuaciones y monitorización de la TB en AR, página 23.

ANEXO II. Algoritmo de tratamiento de la artritis reumatoide de inicio. Página 24.

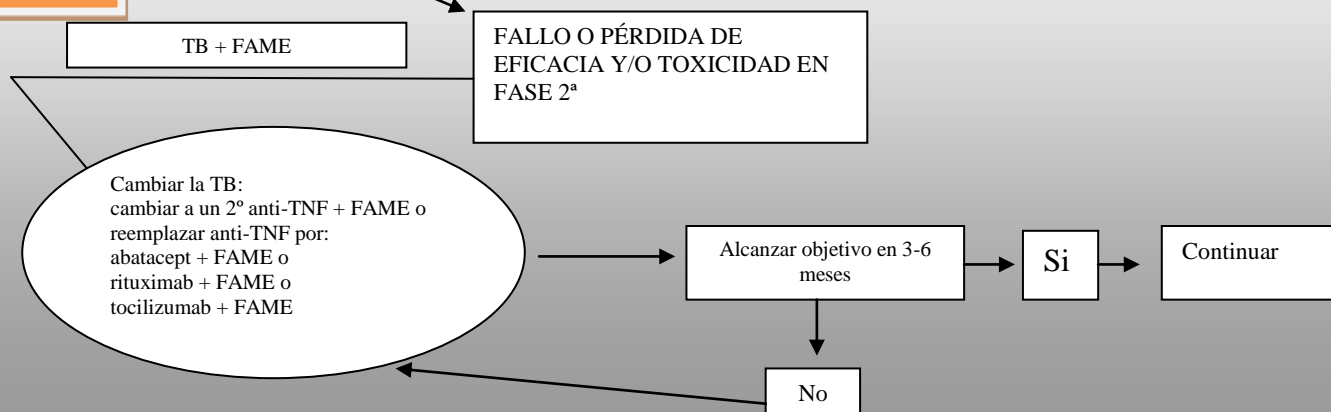
FASE 1ª



FASE 2ª



FASE 3ª



Actuaciones y monitorización de las terapias biológicas en pacientes con artritis reumatoide

Principio activo	Antes del tratamiento	Durante el tratamiento	Suspensión del tratamiento
Anti-TNFα: adalimumab, etanercept, infliximab	<p>a) Aspectos clínicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Descartar: infección activa (incluida TBC), cáncer, insuficiencia cardíaca, citopenia, enfermedad desmielinizante, comorbilidad relevante - Descartar contactos recientes con pacientes con TBC - Desaconsejar embarazo <p>b) Pruebas complementarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hemograma - Marcadores VHB, serología VHC - Radiografía de tórax - Mantoux y booster <p>c) Otras actuaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vacuna antineumocócica y antigripal - Valorar vacuna VHB - Evitar vacunas con gérmenes atenuados o vivos 	<p>a) Aspectos clínicos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aparición de infecciones (incluida TBC, citopenia grave, proceso desmielinizante, neuritis óptica, cáncer) - Aparición o empeoramiento de insuficiencia cardíaca <p>b) Pruebas complementarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hemograma y bioquímica general (mensual durante los primeros 3 meses, luego cada 3-4 meses) <p>c) Otras actuaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - En función de la evolución del paciente 	<ul style="list-style-type: none"> - Aparición de cáncer, proceso desmielinizante o neuritis óptica, citopenia grave u otros eventos graves relacionados con el fármaco - Suspensión temporal si infección o cirugía mayor electiva en período perioperatorio - Valorar si embarazo o lactancia
Anakinra	<p>a) Aspectos clínicos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Descartar: infección activa (incluida TBC), cáncer, insuficiencia cardíaca, citopenia, enfermedad desmielinizante, comorbilidad relevante - Descartar contactos recientes con pacientes con TBC - Desaconsejar embarazo <p>b) Pruebas complementarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hemograma - Serología VHB, VHC - Radiografía de tórax - Mantoux y booster <p>c) Otras actuaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vacuna antineumocócica y antigripal - Valorar vacuna VHB - Evitar vacunas con gérmenes atenuados o vivos 	<p>a) Aspectos clínicos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aparición de infecciones (incluida TBC, insuficiencia cardíaca, citopenia grave, proceso desmielinizante, neuritis óptica, cáncer) <p>b) Pruebas complementarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hemograma y bioquímica general (mensual durante los primeros 3 meses, luego cada 3-4 meses) <p>c) Otras actuaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - En función de la evolución del paciente 	<ul style="list-style-type: none"> - Aparición de cáncer, proceso desmielinizante o neuritis óptica, citopenia grave u otros eventos graves relacionados con el fármaco - Suspensión temporal en caso de infección o cirugía mayor electiva en período perioperatorio - Valorar si embarazo o lactancia
Abatacept	<p>a) Aspectos clínicos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Descartar: infección activa (incluida TBC), cáncer, insuficiencia cardíaca, citopenia, enfermedad desmielinizante, comorbilidad relevante - Descartar contactos recientes con pacientes con TBC - Desaconsejar embarazo 	<p>a) Aspectos clínicos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aparición de infecciones (incluida TBC, insuficiencia cardíaca, citopenia grave, proceso desmielinizante, neuritis óptica, cáncer) - Aparición o empeoramiento de función respiratoria en pacientes con EPOC previa 	<ul style="list-style-type: none"> - Aparición de cáncer, proceso desmielinizante o neuritis óptica, citopenia grave u otros eventos graves relacionados con el fármaco - Suspensión temporal en caso de infección o cirugía mayor electiva en período perioperatorio - Valorar si embarazo o lactancia
	<p>b) Pruebas complementarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hemograma - Serología VHB, VHC - Radiografía de tórax - Mantoux y booster <p>c) Otras actuaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vacuna antineumocócica y antigripal - Valorar vacuna VHB - Evitar vacunas con gérmenes atenuados o vivos 	<p>b) Pruebas complementarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hemograma y bioquímica general (mensual durante los primeros 3 meses, luego cada 3-4 meses) <p>c) Otras actuaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - En función de la evolución del paciente 	
Rituximab	<p>a) Aspectos clínicos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Descartar: infección activa (incluida TBC), cáncer, insuficiencia cardíaca, citopenia, enfermedad desmielinizante, comorbilidad relevante - Descartar contactos recientes con pacientes con TBC - Desaconsejar embarazo <p>b) Pruebas complementarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hemograma - Serología VHB, VHC - Concentración de inmunoglobulinas - Radiografía de tórax - Mantoux y booster <p>c) Otras actuaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vacuna antineumocócica y antigripal - Valorar vacuna VHB - Evitar vacunas con gérmenes atenuados o vivos 	<p>a) Aspectos clínicos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aparición de infecciones (incluida TBC, insuficiencia cardíaca, citopenia grave, proceso desmielinizante, neuritis óptica, cáncer) <p>b) Pruebas complementarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hemograma y bioquímica general con perfil lipídico (mensual durante los primeros 3 meses, luego cada 3-4 meses) <p>c) Otras actuaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - En función de la evolución del paciente 	<ul style="list-style-type: none"> - Aparición de cáncer, proceso desmielinizante o neuritis óptica, citopenia grave u otros eventos graves relacionados con el fármaco - Suspensión temporal en caso de infección o cirugía mayor electiva en período perioperatorio - Valorar si embarazo o lactancia
Tocilizumab	<p>a) Aspectos clínicos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Descartar: infección activa (incluida TBC), cáncer, insuficiencia cardíaca, citopenia, enfermedad desmielinizante, comorbilidad relevante - Descartar contactos recientes con pacientes con TBC - Desaconsejar embarazo <p>b) Pruebas complementarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hemograma - Serología VHB, VHC - Radiografía de tórax - Mantoux y booster <p>c) Otras actuaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vacuna antineumocócica y antigripal - Valorar vacuna VHB - Evitar vacunas con gérmenes atenuados o vivos 	<p>a) Aspectos clínicos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aparición de infecciones (incluida TBC, insuficiencia cardíaca, citopenia grave, proceso desmielinizante, neuritis óptica, cáncer) <p>b) Pruebas complementarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hemograma y bioquímica general con perfil lipídico (mensual durante los primeros 3 meses, luego cada 3-4 meses) <p>c) Otras actuaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - En función de la evolución del paciente 	<ul style="list-style-type: none"> - Aparición de cáncer, proceso desmielinizante o neuritis óptica, citopenia grave u otros eventos graves relacionados con el fármaco - Suspensión temporal en caso de infección o cirugía mayor electiva en período perioperatorio - Valorar si embarazo o lactancia

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; TBC: tuberculosis; VHB: virus B de la hepatitis; VHC: virus C de la hepatitis.

15. BIBLIOGRAFÍA

1-Carmona L, Ballina J, et al. The Burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: result from a national survey. *Ann Rheum Dis*.2001;60:1040-5

2-Tornero J, et al. Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis. *Rheumatol Clin* 2010; 6 (1): 23-36.

3-Guía de práctica clínica de la Sociedad Española de Reumatología para el manejo de la Artritis Reumatoide (GUIPCAR).Actualización 2007.

4. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, Van Vollenhoven R, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum*. 2006;54:26–37.

5.-Nam JL, Winthrop KL, van Vollenhoven RF , et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Ann Rheum Dis* 2010 69: 976-986.

5. Smolen JS, Van Der Heijde DM, St Clair EW, Emery P, Bathon JM, Keystone E, et al. Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab: results from the ASPIRE trial. *Arthritis Rheum*. 2006;54:702–10

6. Emery P, Breedveld FC, Hall S, Durez P, Chang DJ, Robertson D, et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet*. 2008;372:375–82.

7. Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, Pavelka K, Broll J, Balint G, et al. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2006;54: 2817–2829.

8. Aletaha D, Funovits J, Keystone EC, Smolen JS. Disease activity early in the course of treatment predicts response to therapy after one year in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum*. 2007 Oct;56(10):3226-35.

9. Aletaha D, Huizinga TWJ. The use of data from early arthritis clinics for clinical research. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009; 23:117-123.

10. Bakker MF, Jacobs JW, Verstappen SM, Bijlsma JW. Tight control in the treatment of rheumatoid arthritis: efficacy and feasibility. *Ann Rheum Dis*. 2007 Nov;66 Suppl 3:iii56-60.
11. Bansback N, Marra CA, Finckh A and Anis A. The economics of treatment in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009 Feb;23(1):83-92.
12. Bykerk V. Unmet needs in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2009; 36 Suppl 82:42-46.
13. Castro-Rueda H. and Kavanaugh A. Biologic therapy for early rheumatoid arthritis: the latest evidence. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20:314–319.
14. Combe B, Landewe R, Kukas C et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis : report of a task force of the european satnding committee for international clinical studies including therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2007; 66 34-45.
15. De Vries-Bouwstra JK, Goekoop-Ruiterman YP, Verpoort KN, Schreuder GM, Ewals JA, Terwiel JP, Roday HK, Kerstens PJ, Toes RE, de Vries RR, Breedveld FC, Dijkmans BA, Huizinga TW, Allaart CF. Progression of joint damage in early rheumatoid arthritis: association with HLA-DRB1, rheumatoid factor, and anti-citrullinated protein antibodies in relation to different treatment strategies. *Arthritis Rheum*. 2008 May;58(5):1293-8.
16. Emery P, Genovese MC, van Vollenhoven R. Less radiographic progression with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate monotherapy across the spectrum of clinical response in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2009;36(7):1429-1441.
17. Goekoop-Ruiterman YPM, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt Study). A randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52:3381-3390.
18. Huseyin TE Ozer and Zeynep Ozbalkan. Clinical Efficacy of TNF Inhibitors: An Update. *Int J Clin Rheum*. 2010;5(1):101-115
19. Kekow J, Moots RJ, Emery Pet al. Patient-reported outcomes improve with etanercept plus methotrexate in active early rheumatoid arthritis and the improvement is strongly associated with remission: the COMET trial. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69(1):222-225
20. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Rheumatoid Arthritis:

National Clinical Guideline for Management and Treatment in Adults. London: Royal College of Physicians, February 2009.

21. Saag KG, Ten GG, Patkar NM. American College of Rheumatology 2008. Recommendations for the Use of Nonbiologic and Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum (Arthritis Care & Research)* 2008; 59(6):762-784.

22. Smolen JS, Breedveld FC, Eberl G, Jones I, Leeming M, Wylie GL, Kirkpatrick J. Validity and reliability of the twenty-eight-joint count for the assessment of rheumatoid arthritis activity. *Arthritis Rheum.* 1995; 38: 38-43.

23. Smolen JS, Han C, van der Heijde DM, Emery P, Bathon JM, Keystone E, Maini RN, Kalden JR, Aletaha D, Baker D, Han J, Bala M, St Clair EW; Active-Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset (ASPIRE) Study Group. Radiographic changes in rheumatoid arthritis patients attaining different disease activity states with methotrexate monotherapy and infliximab plus methotrexate: the impacts of remission and tumour necrosis factor blockade. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):823-827

23. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, *et al.* EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* (2010). doi: 10.1136/ard.2009.126532.

24. Van der Kooij SM, Allaart CF, Dijkmans BAC *et al.* Innovative treatment strategies for patients with rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20:287–294.

25. Villaverde García V, Balsa A, Carmona L, Sanmartí R *et al.* ¿Cómo son los pacientes con artritis reumatoide de reciente comienzo en España? Descripción de la cohorte PROAR. *ReumatolClin.* 2009;5(3):115–120.

26. Young A. What have we learnt from early rheumatoid arthritis cohorts?. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2009 Feb;23(1):3-12.

27. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria. *Arthritis & Rheumatism.* 2010,62 (9): 2569–2581.

28. Papagoras C, Voulgari PV, Drosos AA. Strategies after the failure of the first anti-tumor necrosis factor α agent in rheumatoid arthritis. *Autoimmunity Reviews* 2010;9; 574-82.

29. Gürcan HM, Keskin DB, Stern JNH, Nitzberg MA, Shekhani H, Ahmed AR. A review of the current use of rituximab in autoimmune diseases. *International Immunopharmacology* 2009;9:10-25.

30. Pham T. et al. Abatacept. Therapy and safety management. Joint Bone Spine 2009; 76 (Suppl 1): S1-S56.

31. Pham T et al. Tocilizumab. Therapy and safety management. Joint Bone Spine 2010; 77 (Suppl 1): S3-S100.

33. Pham T et al. Rituximab (Mabthera). Therapy and safety management. Joint Bone Spine 2008; 75 (Suppl 1): S2-S99.

34. Anti-TNF α therapy and safety monitoring. Joint Bone Spine 2005; 72 (Suppl 1):S1- S60.

35. Ficha técnica de Simponi® (Golimumab). Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000992/WC500052368.pdf [Consulta [07/11/2010].

36. Ficha Técnica de Roactemra® (Tozilizumab). Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000955/WC500054890.pdf . Consulta [07/11/2010].

37. Ficha técnica Enbrel® (Etanercept). Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf . Consulta [07/11/2010].

38. Ficha técnica Humira® (Adalimumab). Disponible en:
<http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/humira/emea-combined-h481es.pdf>.
Consulta [07/11/2010].

39. Ficha técnica Remicade® (Infliximab). Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf Consulta [07/11/2010].

40. Ficha técnica Mabthera® (Rituximab). Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf. Consulta [07/11/2010].

41. Ficha tecnica Orencia® (Abatacept). Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000701/WC500048935.pdf. Consulta [07/11/2010].

42. Ficha tecnica Cimzia® (Certolizumab-pegol). Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001037/WC500069735.pdf Consulta [07/11/2010].