



DOCUMENTO DE CONSENSO SOBRE EL USO DE TERAPIAS EN ARTRITIS REUMATOIDE MODERADA A GRAVE

Grupo de Trabajo de Medicamentos en Artritis Reumatoide
(GTM-AR)

Aprobado por la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica
Consejería de Salud - Región de Murcia
Junio 2019

Código: CRFT/DOC/GTM-AR/3.0/062019



Índice

1. Integrantes del Grupo de Trabajo de Terapias en la Artritis Reumatoide moderada a grave.....	3
2. Abreviaturas.....	6
3. Introducción.....	7
3.1. Grupo de trabajo de terapias en reumatología.....	7
3.2. Artritis reumatoide.....	9
4. Fármacos con indicación de artritis reumatoide moderada a grave.....	11
5. Recomendaciones para el uso eficiente de terapias en Artritis Reumatoide.....	17
5. 1. Protocolo para el inicio del tratamiento con las diferentes terapias en artritis reumatoide moderada a grave.....	17
5.2. Protocolo terapéutico de utilización de terapias en artritis reumatoide moderada a grave.....	21
5.2.1 Primera línea de tratamiento	21
5.2.2 Segunda línea de tratamiento	21
5.2.3 Situaciones clínicas especiales.....	21
5.3.1 Definición de los criterios de respuesta.....	24
5.3.2 Optimización en el uso de terapias en la artritis reumatoide	24
6. Procedimiento de prescripción y dispensación de medicamentos en artritis reumatoide moderada a grave	25
7. Recomendaciones	26
8. Bibliografía (por orden alfabético).....	27
Anexo: Protocolo de utilización de rituximab en condiciones diferentes a las establecidas en su ficha técnica.....	31



1. Integrantes del Grupo de Trabajo de Terapias en la Artritis Reumatoide moderada a grave

Presidenta de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica

María Teresa Martínez Ros.

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

Vicepresidentes de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica

Casimiro Jiménez Guillén

Subdirector General de Farmacia e Investigación. Dirección General de Planificación, Investigación, Farmacia y Atención al Ciudadano. Consejería de Salud (Murcia).

Roque Martínez Escandell

Director General de Asistencia Sanitaria. Servicio Murciano de Salud (Murcia).

Coordinadoras del Grupo de Trabajo

Elvira Navarro Pino

Médico. Centro de Información y Evaluación de Medicamentos. Servicio de Ordenación y Atención Farmacéutica. Consejería de Salud (Murcia).

M^a José Peñalver Jara

Farmacéutica. Centro de Información y Evaluación de Medicamentos. Servicio de Ordenación y Atención Farmacéutica. Servicio de Ordenación y Atención Farmacéutica. Consejería de Salud. Consejería de Salud (Murcia).

Miembros del Grupo de Trabajo

Paula Alcañiz Rodríguez.

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



Vicente Arocas Casañ.

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

Carles Iniesta Navallón.

Farmacéutico. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario Reina Sofía. Región de Murcia.

Vicente Cogolludo Campillo.

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

Carlos Marras Fernández Cid.

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

José Gálvez Muñoz.

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

Consuelo García Motos.

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

María Sergia García Simón.

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

Celia María González Ponce.

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

Francisco José Martínez Cánovas.

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

Pablo Mesa del Castillo Bermejo.



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

Josep Pastor Cano.

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

Desiré Palma.

Médico. Especialista en Reumatología. Hospital general Universitario Rafael Méndez. Lorca. Región de Murcia.

Joaquín Vicente Ibañez

Médico. Especialista en Reumatología. Hospital General Universitario Reina Sofía. Región de Murcia.



2. Abreviaturas

ABT: Abatacept.

ADA: Adalimumab.

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

ANTI-TNF: Inhibidor del Factor de Necrosis Tumoral

AR: Artritis reumatoide.

CRFT: Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica.

CZP: Certolizumab pegol.

ETN: Etanercept.

FAME: Fármaco modificador de la enfermedad.

GOL: Golimumab.

IFX: Infliximab.

IPT: Informe de Posicionamiento Terapéutico.

MTX: Metrotexato.

PCR: Proteína C reactiva.

RTX: Rituximab.

TB: Terapia biológica.

TCZ: Tocilizumab.

TNF: Factor de necrosis tumoral

BARI: Baricitinib

TOFA: Tofacitinib

SRL: Sarilumab

DAS28: Disease Activity Score, *en inglés*.

HAQ: Health Assessment Questionnaire, *en inglés*



3. Introducción

3.1. GRUPO DE TRABAJO DE TERAPIAS EN REUMATOLOGÍA

Según lo establecido en el artículo 3 de la *Orden de 21 de junio de 2016 de la Consejería de Sanidad, por la que se regula la composición, organización y funcionamiento de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica* [en adelante, la Comisión (CRFT)], dicha Comisión tiene entre sus funciones:

- Acordar los criterios y procedimientos comunes de evaluación de medicamentos, principalmente en cuanto a calidad, seguridad y eficiencia, para su inclusión en las guías farmacoterapéuticas de las instituciones sanitarias públicas, al objeto de promover una correcta utilización de medicamentos y establecer una política común de medicamentos.
- Definir los procesos o patologías sobre los que es necesario, por su impacto sanitario, social y/o económico, aplicar criterios comunes de utilización de medicamentos o protocolos farmacoterapéuticos de carácter regional y coordinar su elaboración. Mediante estos acuerdos se podrán establecer las recomendaciones sobre el lugar en la terapéutica en condiciones de práctica clínica habitual, las condiciones de uso del medicamento, los criterios de seguimiento y respuesta terapéutica, éxito clínico y eficiencia de los tratamientos.
- La autorización de la prescripción de medicamentos para su utilización en condiciones diferentes a las establecidas en su ficha técnica, conforme al artículo 87.5 del *Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios*.
- Coordinar la labor de los distintos grupos de trabajo que se creen con objeto de llevar a cabo las funciones de la Comisión.



De acuerdo con el artículo 6 de la mencionada *Orden de 21 de junio de 2016 de la Consejería de Sanidad*, se podrá acordar la creación de grupos de trabajo para el estudio de temas concretos.

El **Grupo de Trabajo de Terapias en Artritis Reumatoide (GTM-AR)** se constituyó con el fin de llevar a cabo un análisis de situación del uso de nuevos medicamentos en el tratamiento de artritis reumatoide moderada a grave (AR) en pacientes adultos en la Región de Murcia, así como de elaborar un documento de consenso sobre el uso de estos medicamentos en dichos hospitales.

Además, el GTM-AR debe establecer los criterios adecuados para realizar el seguimiento de los tratamientos empleados, lo que implica establecer indicadores para medir los resultados obtenidos tras el tratamiento.

En el caso concreto de los pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a grave tratados con los medicamentos incluidos en este documento de consenso, se registrarán una serie de variables como son la remisión clínica sostenida o la baja actividad inflamatoria. Para iniciar un tratamiento con los medicamentos incluidos en este documento se deberá medir los siguientes resultados en salud: pacientes en remisión/baja actividad (criterios DAS28), pacientes que persisten con un tratamiento biológico o sintético dirigido (persistencia en 12 meses), y buena respuesta en la valoración de la enfermedad por parte del paciente (MHAQ o RAPID, 6 meses).

Para que esto pueda llevarse a cabo es necesaria la existencia de un grupo de trabajo multidisciplinar, bien coordinado, y que utilice, como herramienta de trabajo, un protocolo común que unifique los criterios de diagnóstico y tratamiento y que esté basado en la evidencia científica presente en el momento de su desarrollo, además de que permita su adaptación a los avances científicos a medida que se vayan produciendo y a las necesidades específicas de cada paciente en particular.

Este documento se ha elaborado con el fin de consensuar la práctica en el tratamiento de la artritis reumatoide con medicamentos de alto índice de



impacto y se actualizará de forma periódica, adaptándose a los nuevos avances.

En su elaboración han participado especialistas de los Servicios de Farmacia y de Reumatología de los siguientes hospitales de la Región de Murcia: *Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca; Hospital General Universitario Morales Meseguer, Hospital General Universitario Santa Lucía (Cartagena), Hospital General Universitario Reina Sofía y Hospital General Universitario Rafael Méndez (Lorca)*, así como técnicos de la *Dirección General de Planificación, Investigación, Farmacia y Atención al Ciudadano (Consejería de Salud)* y personal del *Servicio Murciano de Salud (SMS)*.

3.2. ARTRITIS REUMATOIDE

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria de etiología autoinmune caracterizada por inflamación crónica de la membrana sinovial, que conduce a la destrucción progresiva de las estructuras articulares. Las manifestaciones clínicas típicas consisten en dolor y tumefacción junto con rigidez articular y limitación funcional de las articulaciones afectadas con especial predilección por las de las manos y con un carácter simétrico. Generalmente la AR, suele ir acompañada de síntomas generales como fatiga, malestar general, debilidad, depresión, que asociados a la posible afectación de localizaciones extraarticulares, como piel, sistema cardiovascular, hueso, sistema nervioso, ojos, pulmón, entre otros disminuyen la calidad y esperanza de vida de los pacientes afectados (Firestein G. *et al*, 2017).

La prevalencia a nivel mundial es del 0,5% a 1% en la población adulta. En España, la prevalencia es del 0,5% en adultos (0,2% en hombres y 0,8% en mujeres) con un pico de incidencia entre los 40 y los 60 años (Gibosfsky A. *et al*, 2002; Carbonell J. *et al*, 2008).

La AR representa un problema de salud relevante para el paciente, la sociedad y para el Sistema Nacional de Salud.

El tratamiento de la AR debe abordarse de forma multidisciplinar, con especial énfasis en el inicio del tratamiento farmacológico específico de forma temprana, y dirigido a alcanzar un estado de remisión clínica



sostenida o, en su defecto, un grado de baja actividad inflamatoria de forma persistente evaluado por índices objetivos y validados. La selección del tratamiento deberá responder a criterios de eficiencia, para ello se tendrán en cuenta los informes de posicionamiento terapéutico de la AEMPS, siendo estos informes de carácter vinculante.

El abordaje farmacológico incluye el uso de medicamentos dirigidos al control de los síntomas a corto plazo (antiinflamatorios no esteroideos con o sin corticoides) y el inicio simultáneo de una estrategia de medicamentos modificadores de la enfermedad (FAME) (*GUIPACAR, 2017*).

Los FAME son medicamentos de acción relativamente lenta con efectos inmunomoduladores e inmunosupresores, que además de proporcionar control sintomático han demostrado evitar la progresión del daño estructural e inducir la remisión de la enfermedad.

En la actualidad, los **FAME** se dividen en tres grandes grupos:

Sintéticos:

▫ **Convencionales:**

Metotrexato, Penicilamina, Leflunomida, Ciclosporina, Azatioprina
Hidroxicloroquina.

▫ **Selectivos o dirigidos:**

Inhibidores de la quinasa Janus: Baricitinib, Tofacitinib

Biológicos:

▫ **Inhibidores del factor de necrosis tumoral:**

Adalimumab, Certolizumab pegol, Etanercept, Golimumab,
Infliximab.

▫ **Moduladoras de las células T:**

Abatacept

▫ **Antagonistas de receptores de interleukina-1:**

Anakinra

▫ **Antagonistas de los receptores de la interleucina-6**

Tocilizumab, Sarilumab.

▫ **Inhibidores del CD20:**

Rituximab



Las recomendaciones vigentes en nuestro país, indican utilizar de forma temprana FAME convencionales, como tratamiento de inicio de la AR, siendo el metrotrexato (MTX) el medicamento de elección. En caso de no obtener una respuesta adecuada al tratamiento con MTX, se pueden utilizar otros FAME convencionales en terapia secuencial o combinada o añadir un biosimilar o biológico, en función de las características del paciente y la presencia de factores de mal pronóstico (Sanmartí R. *et al*, 2014).

La irrupción en el mercado de las moléculas biosimilares supuso un nuevo escenario en el análisis de la eficiencia de los tratamientos biológicos disponibles para la AR. Para los pacientes susceptibles de iniciar tratamiento con alguna de las terapias biológicas para las que esté disponible el biosimilar resultará de elección la molécula más eficiente. Así mismo, para los pacientes en tratamiento con un fármaco biológico se valorará el cambio al biosimilar (*switching*).

4. Fármacos con indicación de artritis reumatoide moderada a grave

Abatacept (Orencia®)

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

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

Adalimumab (Humira®, Imraldi®, Amgevita®, Hyrimoz®)

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

- Tratamiento de la AR activa moderada a grave en pacientes adultos, cuando la respuesta a FAMEs, incluyendo MTX, haya sido insuficiente.



- Tratamiento de la AR activa, grave y progresiva en adultos no tratados previamente con MTX.

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

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

Anakinra (Kineret®)

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

Certolizumab Pegol (Cimzia®)

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

- Tratamiento de la AR activa de moderada a grave en pacientes adultos, cuando la respuesta a FAMEs, incluyendo MTX, haya sido inadecuada. CZP puede administrarse en monoterapia cuando exista intolerancia al MTX o cuando el tratamiento continuado con MTX no sea adecuado.
- Tratamiento de AR grave, activa y progresiva en adultos no tratados previamente con MTX u otros FAMEs.

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

Etanercept (Enbrel®, Benepali®, Erelzi®)

Etanercept (ETN), en combinación con MTX, está indicado en:

- Tratamiento de la AR activa moderada a grave en adultos, cuando la respuesta a FAMEs, incluido MTX (a no ser que esté contraindicado), ha sido inadecuada.



- Tratamiento de la AR progresiva, activa y grave en adultos que no han sido tratados previamente con MTX.

ETN puede administrarse como monoterapia en caso de intolerancia a MTX o cuando el tratamiento continuado con MTX no sea apropiado. También está indicado para el ETN, solo o en combinación con MTX, ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño de las articulaciones, medido a través de análisis radiológico, así como mejorar la función física.

Golimumab (Simponi®)

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

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

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

Infliximab (Remicade®, Inflectra®, Remsima®, Flixabi®, Zessly®)

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

- Pacientes adultos con enfermedad activa, cuando la respuesta a los FAMEs, incluido el MTX, ha sido inadecuada.
- Pacientes adultos con enfermedad grave, activa y progresiva no tratados previamente con MTX u otros FAMEs.

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



Rituximab (Mabthera®, Truxima®, Rixathon®)

Rituximab (RTX), en combinación con MTX, está indicado en segunda línea*:

- Tratamiento de AR activa grave en pacientes adultos que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a otros FAMEs, incluyendo uno o más tratamientos con inhibidores del TNF.

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

Tocilizumab (RoActemra®)

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

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

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

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

Baricitinib (Olumiant®)

Baricitinib (BCB) en combinación con MTX, está indicado en:

- Tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.

* En caso de utilizar rituximab en primera línea, se deberá cumplimentar la solicitud según Anexo

- Baricitinib en monoterapia puede ser una opción para algunos pacientes con respuesta inadecuada a FAME sintéticos convencionales o a FAME biológicos.

Tofacitinib (Xeljanz®)

Tofacitinib (TOFA) en combinación con metotrexato (MTX) está indicado en:

- Tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos que no han respondido de forma adecuada o que son intolerantes, a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.
- Tofacitinib puede administrarse en monoterapia en caso de intolerancia a MTX o cuando el tratamiento con MTX no sea adecuado.

Sarilumab (Kevzara®)

Sarilumab (SLM) en combinación con metotrexato (MTX) está indicado en:

- El tratamiento de la artritis reumatoide (AR) activa de moderada a grave en pacientes adultos que no han respondido adecuadamente, o que son intolerantes a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs).
- Sarilumab puede administrarse en monoterapia en caso de intolerancia a MTX o cuando el tratamiento con MTX no es adecuado.

Tabla 1. Resumen características de medicamentos en la AR

Principio activo	Nombre comercial	AR	AP	EA	Administración de referencia	Mecanismo de acción
Abatacept	Orencia®	X			Vial – perfusión intravenosa semana 0 , 2 y cada 4 semanas Vía Subcutánea semanal	Proteína de fusión que inhibe selectivamente los linfocitos T, a nivel de antígeno CD28
Adalimumab	Humira® ♣Imraldi® ♣Hyrimoz®	X	X	X	Vía subcutánea quincenal	Anticuerpo monoclonal humano inhibidor del TNF-α
Anakinra	Kineret®	X			Vía subcutánea diaria	Antagonista del receptor humano para la Interleucina 1

Certolizumab	Cimzia®	X	X	X	Vía subcutánea 400 mg sem.0,2 y 4, y 200 mg cada 2 semanas	Fragmento de un anticuerpo humanizado inhibidor dosis dependiente de TNF y de Interleucina 1β
Etanercept	Enbrel® ♣ Benepali® ♣ Erelzi®	X	X	X	Vía subcutánea 1-2 dosis por semana	Proteína que inhibe competitivamente el receptor de TNF
Golimumab	Simponi®	X	X	X	Vía subcutánea mensual	Anticuerpo monoclonal humano que por afinidad a TNF bloquea su unión a receptores
Infliximab	Remicade® Inflixtra® ♣ Remsima® ♣ Flixabi® ♣ Zessly®	X	X	X	Vial de perfusión intravenosa Semana 0, 2 y 6 y post. cada 8 semanas	Anticuerpo monoclonal humano - murino quimérico que por afinidad a TNF bloquea su unión a receptores
Rituximab	Mabthera® ♣ Truxima® ♣ Rixathon®	X			Vial de perfusión intravenosa. Semana 0, a los 15 días y cada 6 - 12 meses	Anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano con unión específica al antígeno CD20 de los linfocitos B
Tocilizumab	Roactemra®	X			Vial de perfusión intravenosa Mensual Vía subcutánea Semanal	Anticuerpo monoclonal inhibidor, dirigido frente a los receptores de la Interleucina 6 .
Sarilumab	Kevzara®	X			Vía subcutánea quincenal	Anticuerpo monoclonal inhibidor, (subtipo IgG1) dirigido frente a los receptores de la Interleucina 6 .
Baricitinib	Olumiant®	X			Vía oral Diaria	Inmunosupresor selectivo. Inhibidor reversible y selectivo de la kinasa Janus tipos 1 y 2 (JAK1 y JAK2) .
Tofacitinib	Xeljanz®	X	X		Vía oral Diaria	Inmunosupresor selectivo. Inhibidor potente y selectivo de la familia de las kinasa Janus tipos 1 y 3 (JAK1, JAK3) y, en menor medida, JAK 2 y TyK2

♣ Medicamentos Biosimilares



5. Recomendaciones para el uso eficiente de terapias en Artritis Reumatoide

La elección de la terapia debe ser individualizada. Se hará siguiendo las indicaciones de ficha técnica, situación clínica del paciente, así como la opinión del mismo.

Se debe considerar como factores importantes en la elección de terapia biológica o biosimilar:

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

5. 1. PROTOCOLO PARA EL INICIO DEL TRATAMIENTO CON LAS DIFERENTES TERAPIAS EN ARTRITIS REUMATOIDE MODERADA A GRAVE

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

Criterios de mal pronóstico:

- Presencia de anticuerpos antipéptidos citrulinados y factor reumatoide.
- Presencia de erosiones articulares.
- HAQ alto.



- Número de articulaciones inflamadas alto.
- VSG y PCR persistentemente elevadas.
-

Los FAMEs utilizados en el tratamiento de la AR son:

- Metotrexato (MTX) (oral o subcutáneo). Se debe utilizar siguiendo una escalada rápida de dosis, hasta alcanzar los 15, 20 e incluso 25 mg semanales en 8 semanas. Se recomienda que antes de abandonar la utilización de MTX se intente utilizar éste por vía subcutánea (mayor biodisponibilidad del fármaco).
- Leflunomida 20 mg diarios, vía oral.
- Sulfasalazina (SFZ) 2-3 gramos diarios. El uso de la SFZ ha sido tradicionalmente bajo en nuestro país, fundamentalmente por problemas de tolerancia de las dosis indicadas.
- Combinación de FAMEs (metotrexato, hidroxicloroquina, sulfasalazina, leflunomida).

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

El tiempo de evaluación del objetivo terapéutico con la estrategia de tratamiento con FAMEs convencionales es de seis meses, aunque podemos considerar el inicio de TB si después de tres meses de tratamiento no se ha obtenido ninguna mejoría en los parámetros de actividad.

Son candidatos a recibir terapia biológica los pacientes en los que tras el tratamiento con FAMEs, presentan cualquiera de las siguientes situaciones:

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



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

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

- Analítica: Hemograma y VSG, bioquímica que incluya función renal, hepática y lípidos, PCR, FR, Ac anti-péptidos citrulinados.
- Serología: virus B y C y VIH (determinar carga viral, si alguno es positivo).
- Radiografía (RX) de tórax, de manos y pies antes de iniciar el tratamiento.
- Mantoux. Si es negativo, se repetirá de los 10-15 días.
- Revisión del calendario vacunal y prevención de infecciones.
- En caso de Rx de tórax sugerente de tuberculosis antigua y/o Mantoux positivo, se comenzará quimioprofilaxis con isoniacida 300 mg/día durante 9 meses como tratamiento preventivo de la tuberculosis latente. Esperando a iniciar el tratamiento biológico cuando el paciente lleve, al menos, un mes con la quimioprofilaxis. En caso de detectarse tuberculosis activa el medicamento biológico estará contraindicado.

La evaluación inicial del paciente, así como la monitorización posterior, debería incluir la determinación de la **actividad de la enfermedad** utilizando herramientas cuantitativas. El uso de exámenes estructurados periódicos de la actividad es complementario del examen regular de las manifestaciones de la enfermedad,

progresión, daño articular, discapacidad, complicaciones y monitorización de los efectos adversos de la medicación. Ante un paciente con AR, y antes de iniciar un tratamiento, se deberán considerar una serie de factores que influyen en determinar el objetivo terapéutico y en la elección del tratamiento según el: Estadio de la enfermedad:(de inicio, establecido, tardío y estadio final), actividad de la enfermedad, severidad de la enfermedad, capacidad funcional, factores personales y socio-laborales y factores de mal pronóstico (factor reumatoide, anti-PCC, enfermedad extraarticular, limitación funcional y la progresión radiológica.

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

Tabla 2. Tabla de índices de compuestos (DAS, DAS28 y SDAI).

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



5.2. PROTOCOLO TERAPÉUTICO DE UTILIZACIÓN DE TERAPIAS EN ARTRITIS REUMATOIDE MODERADA A GRAVE.

5.2.1 Primera línea de tratamiento

Serán de elección los anti-TNF biosimilares en combinación con FAME, en caso de contraindicación o situaciones especiales ver el apartado 5.2.3.

5.2.2. Segunda línea de tratamiento.

Cuando el primer tratamiento no sea eficaz, bien por ausencia de respuesta (fallo primario), pérdida de respuesta (fallo secundario) o efectos adversos, se pueden considerar cambiar a otro anti-TNF o cambiar a un fármaco con distinta diana terapéutica.

- A) En pacientes con fallo primario a un anti-TNF, cambiar de diana terapéutica, aplicando criterios de eficiencia y conveniencia de acuerdo con las Comisiones de Área.
- B) En caso de fallo secundario, se podrá cambiar a otro anti-TNF o de diana terapéutica, aplicando criterios de eficiencia y conveniencia de acuerdo con las Comisiones de Área. En estos casos los niveles de fármaco pueden resultar de ayuda.
- C) En caso de falta de respuesta terapéutica se recomienda la determinación de los niveles de anticuerpos y/o fármaco.
- D) En pacientes con fallo a dos o más anti-TNF es más adecuado cambiar de diana terapéutica, siendo de elección el más eficiente.

En todos casos se tendrán en cuenta las situaciones especiales

5.2.3. Situaciones clínicas especiales.

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

- A) Pacientes con antecedente de enfermedad desmielinizante: tratamiento de elección será rituximab biosimilar (fuera de indicación), ya que los anti-TNF están contraindicados (Smitten AL, *et al*, 2008).
- B) Pacientes con historia previa de infecciones graves de repetición (bronquiectasias, diabetes, corticoterapia en alta dosis, etc.), en el caso de requerir un anti-TNF preferentemente un biosimilar: **ETN** y **ABT** se han asociado a una menor tasa de infecciones respiratorias graves (Yun, H. *et al*, 2015).
- C) Pacientes con tuberculosis latente: se aconseja la utilización de **inhibidores de JAK quinasa** o **ABT**. En caso de tener que recurrir a terapia con un anti TNF sería de elección **ETN** que se ha asociado a una menor incidencia de aparición de tuberculosis activa en registros de pacientes (Dixon WG *et al*, 2010).
- D) Pacientes con antecedente de enfermedad pulmonar intersticial: **ABT** puede ser una opción de tratamiento (Mera-Varela, A. *et al*, 2014) o los **inhibidores de la JAK quinasa**.
- E) Pacientes con AR con predominio de manifestaciones sistémicas (anemia, fatiga, febrícula, gran elevación de PCR): **SRL/TCZ** como primera opción seleccionándose el más eficiente, considerándose **Anakinra** otra opción de tratamiento.
- F) Pacientes con insuficiencia cardiaca moderada o grave: están contraindicados los anti-TNF y rituximab, utilizando los fármacos **inhibidores de la JAK quinasa**.
- G) Pacientes que presentan divertículos intestinales: debe evitarse la utilización de TCZ (P. Roll *et al*, 2010).
- H) Se podrá considerar la posibilidad de usar **RTX biosimilar** en primera línea (fuera de ficha técnica) en el caso de que los demás estén contraindicados y en pacientes con antecedente de linfoma de células que expresen CD20 y en las neoplasias en general (Silva-Fernandez, L. *et al*, 2016; Dixon WG, Watson KD *et al*, 2010).



- I) Pacientes embarazadas o con intención de quedarse embarazadas y durante el periodo de lactancia, será de preferencia la utilización de **CTZ** (Clowse MEB *et al*, 2018).
- J) En monoterapia: en caso de contraindicación, intolerancia o reacción adversa a FAME, se utilizará **SRL, TCZ o inhibidores de JAK quinasa** como primera opción seleccionando el más eficiente, y como segunda opción el resto de fármacos indicados para el tratamiento en monoterapia: **ETN, ADA, CZP y ABT**. Un paciente que reciba terapia combinada, con **ADA, ETN o CTZ** en el que se indica la retirada del FAME, se puede intentar mantener en éste en monoterapia.
- K) Los inhibidores de JAK quinasa se deben evitar en pacientes con factores de riesgo de tromboembolismo venoso

5.3. PROTOCOLO DE MONITORIZACIÓN, SEGUIMIENTO Y ADECUACIÓN DE DOSIS

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

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

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

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



5.3.1. Definición de los criterios de respuesta.

- A) Se considera una respuesta adecuada a la terapia si durante los 6 primeros meses de prescripción, se consigue alcanzar el objetivo terapéutico.
- B) Paciente con respuesta favorable cuando se logra la remisión de la artritis reumatoide (DAS28 <2,6) o en su defecto una baja actividad de la enfermedad (DAS28 <3,2).
- C) También se puede considerar respuesta favorable cuando exista una mejoría mayor de 1,2 puntos en pacientes con AR de larga evolución en los que es difícil lograr un DAS28 <3,2.
- D) En aquellos pacientes que tras revisión terapéutica tengan un DAS28 <3,2 pero sin embargo sus manifestaciones clínicas no hayan mejorado, deberá valorarse si el paciente debe continuar con el mismo tratamiento.

5.3.2. Optimización en el uso de terapias en la artritis reumatoide

Según la Sociedad Española de Reumatología y Farmacia Hospitalaria se especifican una serie de recomendaciones para la optimización en el uso de terapias en la AR:

- A) Los pacientes que hayan mantenido el objetivo terapéutico durante al menos 6 meses, serán candidatos a **optimizaciones de FAME**.
 - Se recomienda la *reducción de dosis* entre un 20%- 50%, reduciendo la dosis inicial o espaciando el periodo entre las dosis.
 - La primera visita de *seguimiento* debe realizarse a las 8 semanas. Si el paciente continúa con el objetivo terapéutico, entre 12 y 16 semanas. En caso de recaída deberá ajustarse de nuevo la dosis o el intervalo de la terapia.
- B) La **suspensión la terapia** se realizará en aquellos pacientes que cumplan con los siguientes requisitos:
 - Reciben la dosis mínima de optimización.

- Permanece en objetivo terapéutico tras 6-12 semanas desde la última disminución de dosis.
- No existe evidencia de progresión radiológica significativa desde el inicio de la optimización.
-

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

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

(*) No se contempla reducción de dosis.

6. Procedimiento de prescripción y dispensación de medicamentos en artritis reumatoide moderada a grave

La propuesta de tratamiento deberá ser analizada por un equipo multidisciplinar en el que, al menos, tomen parte facultativos de los Servicios de Reumatología y Farmacia Hospitalaria que comprobaran que



el tratamiento propuesto se ajusta a las directrices recogidas en este documento a través de la Comisión de Terapias Biológicas (Resolución del director gerente por el que se aprueba la Instrucción 1/2019 que regula el acceso a terapias biológicas en los hospitales del Servicio Murciano de Salud).

El equipo de cada departamento establecerá las responsabilidades y el procedimiento de recogida de los datos (clínicos, de adherencia al tratamiento, coste-efectividad, calidad de vida, etc.) que permitan realizar un seguimiento y evaluación de resultados en los pacientes. Como mínimo, se establecerá un sistema que permita un registro de pacientes, fármaco administrado, lote, dosis y fechas de administración y respuesta a los tratamientos, dicho formulario estará disponible en el aplicativo SELENE.

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

7. Recomendaciones

- El presente "Documento de Consenso para el uso de Terapia en Artritis Reumatoide moderada a grave" será de aplicación en todos los hospitales públicos de la Región de Murcia.
- Se valorará en cada hospital la creación de un equipo interdisciplinar que supervise el inicio, modificación, seguimiento y retirada de los tratamientos. Este equipo incorporará profesionales de las unidades de Reumatología y Farmacia Hospitalaria.
- Se valorará la creación de consultas de remisión para la optimización de estas terapias.
- Se recuerda la importancia de notificar al Centro Regional de Farmacovigilancia las sospechas de reacciones adversas a estos medicamentos, para ello podrán utilizar el formulario disponible en:



www.notificaram.es

- En el caso particular de reacciones adversas de los **medicamentos biológicos**, se debe especificar el **lote** y la **presentación** comercial en la notificación.

8. Bibliografía (por orden alfabético)

- Carmona L, Villaverde V, Hernandez-Garcia C, Carmona L, Villaverde V, Hernandez-Garcia C, Ballina J, Gabriel R, Laffon A. The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. *Rheumatology (Oxford)*. 2002; 41(1):88-95.
- Clowse MEB, Scheuerle AE, Chambers C, Afzali A, Kimball AB, Cush JJ, Cooney M, Shaughnessy L, Vanderkelen M, Förger F SO. Pregnancy Outcomes After Exposure to Certolizumab Pegol: Updated Results From a Pharmacovigilance Safety Database. *Arthritis Rheumatol*. 2018; 70(9):1399.
- Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M, Galloway J, Ustianowski A. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). BSRBR Control Centre Consortium, Symmons DP, BSR Biologics Register Ann Rheum Dis. 2010; 69(3):522.
- Dixon WG, Watson KD, Lunt M, Mercer LK, Hyrich KL, Symmons DP. Influence of antitumor necrosis factor therapy on cancer incidence in patients with rheumatoid arthritis who have had a prior malignancy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(6):755-63.
- Ficha técnica de Amgevita[®]. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima>. (Consultado: Mayo, 2019).
- Ficha técnica de Benepali[®]. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima>. (Consultado: Mayo, 2019).
- Ficha técnica de Cimzia[®]. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima>. (Consultado: mayo, 2019).
- Ficha técnica de Enbrel[®]. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima>. (Consultado: Mayo, 2019).
- Ficha técnica de Erelzi[®]. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima>. (Consultado: Mayo, 2019).



- Ficha técnica de Flixabi[®]. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima>. (Consultado: Mayo, 2019).
- Ficha técnica de Humira[®]. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima>. (Consultado: Mayo, 2019).
- Ficha técnica de Hyrimoz[®]. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima>. (Consultado: Mayo, 2019).
- Ficha técnica de Imraldi[®]. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima>. (Consultado: Mayo, 2019).
- Ficha técnica de Inflectra[®]. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima>. (Consultado: Mayo, 2019).
- Ficha técnica de Kevzara[®]. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima>. (Consultado: Mayo, 2019).
- Ficha técnica de Kineret[®]. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima>. (Consultado: Mayo, 2019).
- Ficha técnica de Mabthera[®]. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima>. (Consultado: Mayo, 2019).
- Ficha técnica de Olumiant[®]. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima>. (Consultado: Mayo, 2019).
- Ficha técnica de Orencia[®]. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima>. (Consultado: Mayo, 2019).
- Ficha técnica de Remicade[®]. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima>. (Consultado: Mayo, 2019).
- Ficha técnica de Remsima[®]. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima>. (Consultado: Mayo, 2019).
- Ficha técnica de Rixathon[®]. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima>. (Consultado: Mayo, 2019).
- Ficha técnica de Roactemra[®]. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima>. (Consultado: Mayo, 2019).



- Ficha técnica de Simponi®. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima>. (Consultado: Mayo, 2019).
- Ficha técnica de Truxima®. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima>. (Consultado: Mayo, 2019).
- Ficha técnica de Xeljanz®. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima>. (Consultado: Mayo, 2019).
- Ficha técnica de Zessly®. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima>. (Consultado: Mayo, 2019).
- Firestein G, Budd R, Gabriel S, McInnes I, O'Dell J. Kelley's and Firestein's Textbook of Rheumatology. 10th ed. Philadelphia. Elsevier Saunders; 2017.
- Gibofsky A. Overview of epidemiology, pathophysiology, and diagnosis of rheumatoid arthritis. Am J Manag Care. 2012;18(13 Suppl):S295-302. 7.
- Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT, 14/2018) de (Kevzara®) en el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-sarilumab-Kevzara-artritis-reumatoide.pdf>. (Consultado: Mayo, 2019).
- Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT, 34/2017) de (Xeljanz®) en el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-baricitinib-Olumiant-artritis-reumatoide.pdf> (Consultado: Mayo, 2019).
- Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT, 35/2017) de (Oluminat®) en el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-baricitinib-Olumiant-artritis-reumatoide.pdf> (Consultado: Mayo, 2019).
- Mera-Varela A, Perez-Pampin E. Abatacept therapy in rheumatoid arthritis with interstitial lung disease. J Clin Rheumatol. 2014;20(8):445-6.
- P. Roll, A. Rubbert-Roth, H.P. Tony. Tocilizumab. What comes after TNF-blockers in clinical routine? Z Rheumatol, 69 (2010), pp. 608-617.



- Resolución de la Directora General de Planificación, Investigación, Farmacia y Atención al Ciudadano para el cumplimiento del acuerdo adoptado por la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica de fecha 12 de mayo de 2017 por el que se aprueban los criterios de utilización de biosimilares de anticuerpos monoclonales (mabs) en el Servicio Murciano de Salud. https://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/388298-Resolucion_biosimilares.pdf
- Resolución del director gerente por el que se aprueba la Instrucción 1/2019 que regula el acceso a terapias biológicas en los hospitales del Servicio Murciano de Salud
- Sanmartí R, García-Rodríguez S, Álvaro-Gracia JM et al. Actualización 2014 del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. Reumatol Clin. 2015; 11(5):279–294).
- Silva-Fernandez L, Lunt M, Kearsley-Fleet L, Watson KD, Dixon WG, Symmons DP, et al. The incidence of cancer in patients with rheumatoid arthritis and a prior malignancy who receive TNF inhibitors or rituximab: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register Rheumatoid Arthritis. Rheumatology (Oxford). 2016;55(11):2033-9.
- Smitten AL, K. Qi, T.A. Simon, J.-C. Becker. Autoimmune Adverse Events in the Abatacept RA Clinical Development Program: A Safety Analysis with 10,000 Person-years of Exposure. Arthritis Rheum, 58 (2008), pp. S786.
- Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. Ann Rheum Dis. 2017; 76(6): 960-77.
- Sociedad Española de Reumatología. Guía De Práctica Clínica Para El Manejo De La Artritis Reumatoide En España. GUIPCAR 17 Disponible en: <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2018/09/Gu%C3%ADa-de-Pr%C3%A1ctica-Cl%C3%ADnica-para-el-Manejo-de-Pacientes-con-Artritis-Reumatoide.pdf>.
- Yun H, Xie F, Delzell E, Chen L, Levitan EB, Lewis JD, et al. Risk of hospitalised infection in rheumatoid arthritis patients receiving biologics following a previous infection while on treatment with anti-TNF therapy. Ann Rheum Dis. 2015;74(6):1065-71



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

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

Índice

1. Patología.....	32
2. Objetivo.....	32
3. Justificación.....	32
4. Criterios de inclusión de pacientes.....	33
5. Tratamiento farmacológico.....	33
6. Seguimiento clínico.....	34
7. Bibliografía.....	34



1. Patología

Artritis Reumatoide

2. Objetivo

Utilización de rituximab como tratamiento de primera línea biológico en el caso de pacientes adultos con AR activa que presenten intolerancia o refractariedad a FAMES clásicos y con historial previo de:

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

3. Justificación

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

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

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

Se debe instaurar tratamiento para infección TBC latente antes del inicio de la terapia biológica en las siguientes circunstancias: a) contacto reciente con paciente con tuberculosis documentada; b) antecedentes de tuberculosis parcialmente tratada; c)



test de PPD o *booster* positivo, y *d*) lesiones residuales en la radiografía de tórax. La pauta de elección para el tratamiento de la infección TBC latente es con isoniazida (5mg/kg/día hasta un máximo de 300mg diarios) con suplementos de vitamina B₆, durante 9 meses.

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

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

4. Criterios de inclusión de pacientes¹

Pacientes adultos con Artritis Reumatoide activa que presenten intolerancia o refractariedad a FAMEs clásicos y con historial previo de:

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

5. Tratamiento farmacológico

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

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



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

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

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

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

6. Seguimiento clínico

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

7. Bibliografía

- 1.- Tornero J, et al. Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. Reumatol. Clin. 2010; 6(1):23-36.
2. - Smolen JS, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. Ann Rheum Dis 2014; 73: 492–509.
- 3.- Tak PP, Rigby WF, Rubbert-Roth A, et al. Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial. Ann Rheum Dis 2011; 70: 39–46.



4. - Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1390–400.

5.- Buch MH, Smolen JS, Betteridge N, et al. Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 909–20.

6.- Strangfeld A, Pattloch D, Herzer P, et al. Risk of cancer recurrence or new tumors in RA patients with prior malignancies treated with various biologic agents. *Arthritis Rheum* 2013; ACR 2013, Abstract online (<https://www2.rheumatology.org/apps/MyAnnualMeeting/Abstract/36584>).

Firestein G, Budd R, Gabriel S, McInnes I, O'Dell J. Kelley's and Firesten's Textbook of Rheumatology. 10th ed. Philadelphia. Elsevier Saunders; 2017