



TERÀPIES BIOLÒGIQUES PER AL TRACTAMENT DE L'ARTRITIS REUMATOIDE

Enrique Casado Burgos

Servei de Reumatologia
Hospital de Sabadell
Institut Universitari Parc Taulí (UAB)

Resum

L'AR és una malaltia inflamatòria crònica que afecta principalment a les articulacions conduint a una progressiva discapacitat. A la seva patogènia juguen un paper fonamental les citocines pro-inflamatòries TNF- α i IL-1. És fonamental instaurar un tractament precoç en aquesta malaltia amb els FARMM clàssics (MTX, sulfasalazina i leflunomida principalment). En casos d'ineficàcia o intolerància a aquests fàrmacs estaria indicat el tractament amb teràpies biològiques. Les teràpies biològiques són un grup de fàrmacs antagonistes de determinades citocines que intervenen en la patogènia de l'AR. Tenen la seva aprovació per al tractament de l'AR els antagonistes del TNF (influximab, etanercept i adalimumab) i l'antagonista del receptor de la IL-1 (anakinra). Els antagonistes del TNF es diferencien entre si pel seu perfil biològic i per la seva diferent forma d'administració. Tots ells han mostrat una gran eficàcia en el tractament de l'AR (superior a la d'anakinra), frenant la progressió radiològica i millorant la funcionalitat i qualitat de vida dels pacients, però tenen un risc augmentat d'infeccions (generalment lleus) i un preu elevat. Per aquest motiu s'ha reservat la seva indicació per al tractament de l'AR refractària a MTX entre altres FARMM. Estan contraindicats en pacients amb infecció activa, antecedent de malaltia limfoproliferativa, insuficiència cardíaca moderada o greu i malaltia desmielinitzant, valorant en aquests casos la possibilitat d'administrar anakinra. S'ha d'excloure l'existència de tuberculosi activa o latent

en tot pacient abans d'iniciar qualsevol d'aquests tractaments, instaurant profilaxi amb isoniacida en els casos pertinents per tal de minimitzar el risc de reactivació.

L'elecció d'un o altre antagonista del TNF dependrà del criteri mèdic i de les característiques de cada pacient, doncs no hi ha dades que avalin la superioritat d'un sobre els altres.

Paraules clau

Artritis reumatoide, influximab, etanercept, adalimumab, anakinra

Introducció

L'artritis reumatoide (AR) és una malaltia inflamatòria crònica que afecta principalment a les articulacions, conduint amb el temps a la seva destrucció i deformitat. És una malaltia sistèmica en què a més poden veure's afectats diferents òrgans i sistemes, i en què el progressiu deteriorament articular i extraarticular acaba produint una discapacitat i una disminució de l'expectativa de vida del pacient. **A Espanya la seva prevalença és del 0,5%**, similar a la d'altres països europeus¹. És més freqüent en dones (2-3:1) i, encara que pot presentar-se a qualsevol edat, **l'inici és més freqüent entre la quarta i sisena dècades de la vida**. L'etiologia de l'AR és desconeguda i la seva patogènia és complexa. Participen cèl·lules B, cèl·lules T i macròfags activats i modulats per una xarxa de citocines pro-inflamatòries on juguen un paper destacat el factor de necrosi tumoral α (TNF- α) i la interleucina 1 (IL-1). Ambdues influeixen en la

Taula 1. Teràpies biològiques per al tractament de l'artritis reumatoide

Fàrmac	Mecanisme d'acció	Via administració	Dosi habitual	Semivida
Infliximab	Anticòs monoclonal anti- TNF- α quimèric (75% humà; 25% murí)	Intravenosa	3 mg/kg a les 0, 2 i 6 setmanes, posteriorment cada 8 setmanes Si resposta parcial: 5 mg/kg cada 8 setmanes o cada 6 setmanes	9 dies
Etanercept	Proteïna de fusió recombinant del receptor p75 del TNF- α	Subcutània	25 mg dos dies a la setmana	4 dies
Adalimumab	Anticòs monoclonal anti- TNF- α humà	Subcutània	40 mg cada 2 setmanes Si resposta parcial: 40 mg cada setmana	2 setmanes
Anakinra	Antagonista del receptor de la IL-1	Subcutània	100 mg al dia	6 hores

Taula 2. Índex de resposta de les teràpies biològiques en monoteràpia i combinades amb metotrexat.

Estudi	Tractament	Duració	Nº pacients	ACR20	ACR50	ACR70
Maini et al ⁶	Infliximab 3mg/kg/ 8 setm + MTX MTX	6 mesos	84	50%	27%	8%
			83	20%	5%	0%
Weinblatt et al ¹¹	Etanercept 25 mg 2 cops/setm + MTX MTX	6 mesos	59	71%	39%	15%
			30	27%	3%	0%
Weinblatt et al ¹⁴	Adalimumab 40 mg/15 dies + MTX MTX	6 mesos	67	67%	55%	27%
			62	15%	8%	5%
Cohen et al ¹⁷	Anakinra 1mg/kg/dia + MTX MTX	6 mesos	59	42%	24%	10%
			48	23%	4%	0%

neovascularització i reclutament cel·lular de l'infiltrat inflamatori i estimulen la producció de metalo-proteases i colagenases, responsables del dany estructural de l'articulació².

L'objectiu del tractament és triple: alleugerir els símptomes de dolor i tumefacció articular, millorar la discapacitat i qualitat de vida del pacient i frenar la progressió de la malaltia, tractant d'aconseguir la remissió o en el seu defecte mantenir la mínima activitat clínica possible. Una forma relativament objectiva i estandaritzada de mesurar l'eficàcia clínica d'un agent terapèutic a l'artritis reumatoide, sovint utilitzat en els assaigs clínics, és l'**índex ACR**, elaborat pel Col·legi Americà de Reumatologia (ACR)³. Aquest índex es calcula a partir del percentatge de milloria de les articulacions tumefactes i doloroses del pacient més el **percentatge de milloria d'almenys 3 de 5 paràmetres clínics i analítics**: l'avaluació del dolor i de la malaltia per part del pacient, l'avaluació de la malaltia per part del metge, la puntuació en el qüestionari HAQ (Health Assessment Questionnaire) de capacitat funcional i els reactants de fase aguda (VSG o PCR). Es considera com a resposta mínima acceptable per un tractament aconseguir un ACR20 que vol dir una milloria d'almenys un 20% dels paràmetres abans esmentats.

Als darrers anys, conforme s'ha anat millorant en el coneixement de la patogènia de la malaltia s'han produït importants canvis en l'estratègia terapèutica d'aquests pacients. Se sap que l'AR és més activa els primers anys de la malaltia, i que és en aquest període quan apareixien les principals lesions articulars que més endavant evolucionaran a la destrucció i deformitat articular⁴. Per aquest motiu **és molt important instaurar un tractament precoç amb els fàrmacs antireumàtics**

modificadors de la malaltia (FARMM), dels quals s'han de destacar per la seva eficàcia el metotrexat (MTX), la sulfasalazina i la leflunomida⁵.

Als darrers anys s'han desenvolupat teràpies dirigides contra citocines específiques pro-inflamatòries que globalment es coneixen amb el nom de **teràpies biològiques**, que han mostrat una major eficàcia que els FARMM coneguts fins al moment, aconseguint en un major nombre de pacients la remissió de la malaltia. Una de les característiques més destacades de les teràpies biològiques és la seva rapidesa d'acció en comparació amb els FARMM tradicionals.

Encara que s'està investigant amb fàrmacs dirigits contra altres citocines, en l'actualitat disposem de tres fàrmacs antagonistes del TNF- α (infliximab, etanercept i adalimumab) i un fàrmac antagonista de la IL-1 (anakinra).

Els antagonistes del TNF es diferencien un de l'altre bàsicament pel seu perfil biològic i per la seva diferent forma d'administració (taula 1).

Infliximab (Remicade®)

Infliximab és un anticòs monoclonal quimèric (75% humà, 25% murí) dirigit contra la forma soluble i transmembrana del TNF, evitant així la unió d'aquesta citocina amb el seu receptor.

La seva eficàcia a l'AR ha quedat palesa en diferents assaigs clínics, dels que cal mencionar l'estudi ATTRACT (estudi multicèntric, aleatoritzat, doble cec i controlat amb placebo amb 428 pacients amb AR)⁶. En aquest estudi, després de 6 mesos de tractament amb infliximab a dosis de 3 mg/kg/8

setmanes va mostrar ser significativament més eficaç que MTX sol, assolint una resposta ACR20 al 50% i 20% de pacients respectivament (taula 2). En una extensió a 2 anys de tractament, infliximab a dosis de 3 mg/kg/8 setmanes mantenia la seva superioritat respecte a MTX sol (ACR20 al 42 i 17% de pacients respectivament), amb un bon perfil de seguretat⁷. En aquest estudi infliximab a més de controlar els símptomes de la malaltia va ser capaç d'alentir el dany estructural.

Infliximab ha mostrat la seva eficàcia tant en l'AR de llarga evolució com en l'AR d'inici⁸, i en diversos estudis ha millorat els paràmetres de discapacitat funcional (HAQ) i de qualitat de vida (SF-36) dels pacients.

Infliximab té una semivida de 8-10 dies i s'administra per via endovenosa de forma lenta (2 hores). La dosi recomanada per l'AR és de 3mg/kg pes en cada infusió. Després de la infusió inicial les dosis es repeteixen a les 2 i 6 setmanes (fase d'inducció) i després cada 8 setmanes (fase de manteniment). La farmacocinètica d'infliximab té una gran variació interindividual, motiu pel qual s'ha proposat que en funció de la resposta clínica de cada pacient es pot incrementar la dosi (5 mg/kg) i/o es pot reduir la freqüència de les infusions (cada 6 setmanes).

Els efectes adversos més freqüents en pacients tractats amb infliximab són les infeccions (generalment lleus i de vies respiratòries), seguides de les reaccions infusionals (dispnea, febre, cefalea, rubor facial i rash), que en alguns casos obliguen a la suspensió del tractament⁹.

En alguns pacients s'ha descrit l'aparició d'anticossos antiinfliximab. La seva significació clínica no es coneix, però l'associació de MTX sembla reduir la seva formació. També s'ha descrit l'aparició d'autoanticossos en pacients tractats amb infliximab (23% d'anticossos antinuclears i 16% d'anticossos anti-DNA), encara que són molt aïllats els casos de lupus induït per aquest fàrmac.

A més de per l'AR, infliximab té aprovada la seva indicació per l'espondilitis anquilosant i per la malaltia de Crohn activa i greu.

Etanercept (Enbrel®)

Etanercept és una proteïna dimèrica de fusió recombinant del receptor p75 del TNF- α unit a la porció Fc de la IgG1 humana. Actua com a inhibidor competitiu de la unió del TNF- α als receptors de la superfície cel·lular evitant d'aquesta manera l'activitat pro-inflamatòria induïda pel TNF- α a les articulacions dels pacients amb AR. Al ser una molècula dimèrica (composta per dos receptors solubles del TNF) té molta més afinitat pel TNF- α

que els receptors solubles fisiològics (monomèrics) presents a l'organisme. D'altra banda la porció Fc augmenta la seva semivida plasmàtica de manera que roman fins a 5 vegades més a la circulació que els receptors solubles fisiològics.

Etanercept en monoteràpia o en combinació amb MTX ha **mostrat una alta eficàcia en el tractament de pacients amb AR**. A l'estudi ERA (Early Rheumatoid Arthritis), on van participar 632 pacients amb AR activa precoç, etanercept va ser superior a MTX en quant a la rapidesa de resposta i en quant al retràs en la progressió radiològica de la malaltia, no trobant-se diferències significatives en quant a la resposta clínica després del primer any de tractament (ACR20 del 72% amb etanercept i del 65% amb MTX)¹⁰. En canvi aquesta resposta sí va ser significativa a l'extensió a dos anys d'aquest estudi (ACR20 al 72% de pacients tractats amb etanercept i al 59% de pacients tractats amb MTX; p=0,005)¹¹. En pacients amb AR més evolucionada etanercept associat a MTX també ha mostrat ser significativament més eficaç que MTX sol, amb una resposta ACR20 als 6 mesos del 71% versus el 27%¹², amb una millora de la capacitat funcional i especialment de la progressió del dany estructural radiològic¹³. En altres estudis etanercept també ha demostrat millorar la qualitat de vida dels pacients amb AR, i s'ha associat a una major activitat laboral¹⁵. **Etanercept té una semivida de 4 dies, s'administra per via subcutània** i la dosi per l'adult és de 25 mg dos cops per setmana. **Els efectes adversos més freqüents són les reaccions locals al punt d'injecció**, sobretot el primer mes i que es resol en menys de 5 dies. Altres efectes adversos freqüents són cefalea, diarrea i infeccions (particularment de vies respiratòries).

L'aparició d'anticossos contra el fàrmac s'ha descrit en menys del 5% de pacients tractats amb etanercept, i no semblen tenir relació amb la tolerabilitat ni l'eficàcia. A partir de la informació de diferents assaigs clínics un 15% de pacients desenvolupen anticossos antinuclears i anticossos anti-DNA, però no s'ha descrit cap cas de connectivopatia.

A més de per l'AR, etanercept té aprovada la seva indicació per l'espondilitis anquilosant, l'artritis psoriàsica i l'artritis idiopàtica juvenil.

Adalimumab (Humira®)

Adalimumab és un anticòs monoclonal totalment humà dirigit contra el TNF- α , i actua de forma similar a infliximab. **És el més recent dels fàrmacs antagonistes del TNF**, motiu pel qual l'experiència en el tractament de pacients amb AR és menor que amb infliximab i etanercept. L'estudi més destacat amb adalimumab és l'estudi ARMADA (estudi randomitzat doble cec amb 271 pacients amb AR moderada o greu)¹⁴. En aquest estudi els

pacients tractats amb adalimumab i MTX van presentar als 6 mesos una resposta ACR20 del 67%, significativament superior que la dels pacients tractats amb MTX (ACR20 del 15%). Al mateix estudi adalimumab associat a MTX també va ser superior en la milloria de la capacitat funcional.

Adalimumab també ha mostrat eficàcia mantinguda en monoteràpia en AR refractària a FARMM. En tots els estudis s'ha demostrat un retràs en la progressió de les lesions radiològiques i una millora en la funcionalitat i qualitat de vida del pacient¹⁶.

L'administració d'adalimumab és subcutània i la dosi recomanada a l'adult és de 40 mg/15 dies. L'interval llarg d'administració és possible perquè **la semivida del fàrmac és de 10-20 dies**. En casos de poca resposta clínica s'aconsella reduir l'administració a un cop per setmana. **Els efectes adversos més freqüents d'aquest fàrmac són reaccions locals al punt d'injecció, infeccions, rash i cefalea.**

El fet de ser un anticòs totalment humà li confereix una menor immunogenicitat, amb el que una reintroducció del tractament després d'una interrupció prolongada no s'ha acompanyat d'un risc de reacció anafilàctica ni d'una menor resposta terapèutica. Tampoc s'han descrit anticossos contra el fàrmac, però sí anticossos antinuclears (26%) i anticossos anti-DNA (12%), sense comunicar-se casos de lupus o altres connectivopaties.

En el moment actual adalimumab només té aprovada la indicació per pacients amb AR.

Anakinra (Kineret®)

Anakinra és una molècula recombinant de l'antagonista natural del receptor de la IL-1 (IL-1Ra). Inhibeix la IL-1 bloquejant de forma competitiva el seu receptor.

Està aprovada per l'Agència Europea del Medicament pel tractament de l'AR en combinació amb MTX. Aquest fàrmac ha mostrar ser eficaç i ben tolerat tant en monoteràpia com en combinació amb MTX en dos estudis amb pacients amb AR, mostrant un índex de resposta ACR20 als 6 mesos del 43% en monoteràpia (27% amb placebo) i del 42% amb combinació (23% amb MTX)^{17,18}.

Malgrat no haver estudis comparatius sembla que els resultats d'eficàcia amb anakinra són inferiors als obtinguts amb les teràpies anti-TNF¹⁹. Anakinra també ha mostrat millorar la capacitat funcional i frenar la progressió de les lesions radiològiques dels pacients.

Anakinra té una semivida de 4-6 hores i la dosi recomanada per l'adult amb AR és de 100 mg/dia en **injecció subcutània**. La seva eliminació és principalment renal, essent necessari ajustar la dosi en pacients amb insuficiència renal moderada i greu.

L'efecte advers més freqüentment descrit amb aquest fàrmac són les reaccions locals al punt d'injecció (fins a un 70% dels pacients), que acostumen a aparèixer durant el primer mes i que es resolen en poques setmanes. **També s'ha descrit un discret augment d'infeccions, però en menor proporció que amb els antagonistes del TNF.** No s'han descrit casos de tuberculosi ni altres infeccions oportunistes en pacients tractats amb anakinra.

Anakinra només té aprovada la seva indicació per l'AR.

Indicacions de les teràpies biològiques

Les teràpies biològiques representen el tractament més efectiu actualment disponible per pacients amb AR, però donat que són teràpies d'un cost molt elevat i que encara la informació que tenim sobre els seus possibles efectes adversos a llarg termini és limitada (5 anys) és necessari controlar el seu ús. Per aquest motiu diverses societats científiques, entre elles la SER (Sociedad Española de Reumatología), han elaborat un document de consens per aquestes teràpies, amb recomanacions que han de servir de referència per als reumatòlegs i altres metges que tractin pacients amb AR²⁰. Aquest document de consens defineix "objectiu terapèutic" aconseguir la remissió de la malaltia o en el seu defecte disminuir l'activitat inflamatòria de la malaltia de tal manera que el pacient millori significativament dels seus símptomes, la seva capacitat funcional i laboral i la seva qualitat de vida, i que al mateix temps es retardi la lesió estructural articular.

El document de consens considera que **són candidats a teràpia biològica aquells pacients que no hagin aconseguit l'objectiu terapèutic amb almenys dos FARMM, en monoteràpia o en combinació, i sempre que al menys un d'ells sigui el MTX o que aquests fàrmacs s'hagin hagut de suspendre per toxicitat o intolerància.**

Si no existeix cap contraindicació pel seu ús es recomana com a primera opció, per la seva major eficàcia, els antagonistes del TNF. En casos de refractarietat als anti-TNF un estudi recent ha demostrat que anakinra té poca utilitat²¹.

Precaucions abans i durant el tractament amb teràpies biològiques

S'ha de tenir en compte la possibilitat d'infeccions durant el tractament amb teràpies biològiques, ja que un diagnòstic i tractament precoç i la suspensió temporal del tractament és fonamental.

Especial atenció mereix el risc de tuberculosi en pacients tractats amb antagonistes del TNF. Encara que el risc és menor amb etanercept i no hi ha dades amb anakinra es considera obligat excloure l'existència de tuberculosi activa o latent en tot pacient que hagi d'iniciar qualsevol teràpia biològica, mitjançant una radiografia de tòrax i una prova cutània de la tuberculina (repetida 1-2 setmanes després en casos negatius). En casos de sospita d'infecció tuberculosa latent s'ha d'iniciar profilaxi amb isoniacida (5 mg/kg/dia fins un màxim de 300 mg/dia) durant 9 mesos. L'efectivitat d'aquestes normes ha quedat palesa a Espanya en la base de dades de la SER de pacients amb teràpies biològiques, on queda demostrat la dràstica disminució de casos de tuberculosi en pacients amb aquestes teràpies els darrers dos anys²².

Donada la major predisposició a infeccions es recomana la vacunació antineumocòcica i antigripal (virus morts) dels pacients amb teràpies biològiques²³.

En casos de cirurgia major en pacients amb AR tractats amb teràpies biològiques s'aconsella suspendre temporalment aquest tractament durant 2 setmanes abans i fins 2 setmanes després de la intervenció.

Malgrat s'han descrit tumors sòlids i linfomes en pacients tractats amb aquestes teràpies la seva prevalença és la esperada en pacients amb AR, pel que no hi ha dades suficients per considerar aquestes teràpies com a carci-nogèniques. No obstant s'ha de contraindicar el seu ús en pacients amb antecedents de malaltia linfoproliferativa, pel risc de desenvolupar una recidiva.

No existeixen estudis en humans sobre la seguretat dels agents biològics durant l'embaràs i la lactància, encara que hi ha hagut casos comunicats d'embarassos no complicats i amb fetus normals.

Està contraindicat el tractament amb antagonistes del TNF- α en pacients amb insuficiència cardíaca moderada o greu i en pacients amb història de malaltia desmielinitzant, valorant en aquests casos la possibilitat d'administrar anakinra.

S'ha de tenir especial precaució amb la prescripció d'anakinra en pacients amb insuficiència renal moderada i greu. En aquests casos s'hauria d'augmentar l'interval d'administració (per exemple 100 mg/48 hores) o ajustar la dosi diària.

Elecció del medicament

No existeixen dades que avalin la superioritat d'un antagonista del TNF sobre altre, **motiu pel qual l'elecció concreta dependrà del criteri mèdic i de les circumstàncies particulars de cada pacient.** S'ha de tenir en compte els antecedents mèdics del pacient (risc d'infeccions, insuficiència cardíaca o malaltia desmielinitzant entre altres), la comoditat d'administració en cada cas, l'activitat laboral i hores d'absència, la disponibilitat d'hospital de dia i personal d'infermeria i el cost del fàrmac, tant directe (amb infliximab depèn del pes del pacient) com indirecte (despeses d'hospital de dia, personal d'infermeria, trasllat en ambulància, etc.). **Una manca de resposta als 3 mesos s'hauria de considerar com ineficàcia** i implicaria canvi de fàrmac biològic, ja que la falta de resposta a un antagonista del TNF no pressuposa necessàriament la ineficàcia d'altre, probablement degut a la seva diferent estructura i mecanisme d'acció. Per aquest motiu es considera que els 3 antagonistes del TNF són necessaris i no substituïbles entre si.

Bibliografia

- 1 Carmona L, Villaverde V, Hernández-García C, Ballina J, Gabriel R, Laffon A y Grupo de Estudio EPISER. The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. *Rheumatology* 2002; 41: 88-95.
- 2 Choy EHS, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2001; 344: 907-916.
- 3 Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, Katz LM, Lightfoot R Jr, Paulus H, Strand V. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 727-735.
- 4 Emery P, Seto Y. Role of biologics in early arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21 (Suppl. 30): S191-S194.
- 5 Butlletí d'Informació Terapèutica 2001; 13 (4): 13-16
- 6 Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, Smolen J, Emery P, Harriman G, Feldmann M, Lipsky P. Infliximab (chimeric anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. *Lancet* 1999; 354: 1932-1939.
- 7 Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Weisman M, Emery P, Feldmann M, Harriman GR, Maini RN. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1594-602.
- 8 Smolen J, Emery P, Bathon J, Keystone E, Maini R, Kalden J. Treatment of early rheumatoid arthritis with infliximab plus methotrexate or methotrexate alone: preliminary results of the ASPIRE trial. *Ann Rheum Dis* 2003; 62 (Suppl. 1): 64.
- 9 Olsen NJ, Stein CM. New drugs for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004; 350: 2167-2179.
- 10 Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC, Genovese MC, Wasko MC, Moreland LW, Weaver AL, Markenson J, Finck BK. A comparison of etanercept and methotrexate (MTX) in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1586-93.
- 11 Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC, Wasko MC, Moreland LW, Weaver AL, Markenson J, Cannon GW, Spencer-Green G, Finck BK. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1443-1450.

¹²Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999; 340:253-259.

¹³Van der Heijde D, Klareskog L, DeJager J, Gough A, Kalden J, Malaise M, Martin-Mola E, Pavelka K, Sany J, Settas L, Wajdula J, Pedersen R, Fatenejad S, Sanda M, the TEMPO trial investigators. Radiographic outcomes of a double-blind study of etanercept and methotrexate, alone and combined, in patients with active rheumatoid arthritis (the TEMPO trial). *Arthritis Rheum* 2003; 48 (9 Suppl.): S122 Abst.206.

¹⁴Yelin EH, Trupin L, Katz PP, Lubeck DP, Rush S, Wanke LA. Association between etanercept use and employment outcomes among persons with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3046-54.

¹⁵Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, Teoh LA, Fischkoff SA, Chartash EK. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 35-45.

¹⁶Breedveld FC, Rau R, van Riel PL, Van de Putte LB, Schattenkirchner M, Kupper H. Sustained efficacy over 5 years with adalimumab (HUMIRA) in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48 (9 Suppl.): S118 Abst.198.

¹⁷Bresnahan B, Alvaro-Gracia JM, Cobby M, Doherty M, Domljan Z, Emery P, Nuki G, Pavelka K, Rau R, Rozman B, Watt I, Williams B, Aitchison R, McCabe D, Musick P. Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 2196-204.

¹⁸Cohen S, Hurd E, Cush J, Schiff M, Weinblatt ME, Moreland LW et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate: results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 614-24.

¹⁹Anakinra: new preparation. Weakly effective in rheumatoid arthritis. *Prescrire Int* 2004; 13: 43-45.

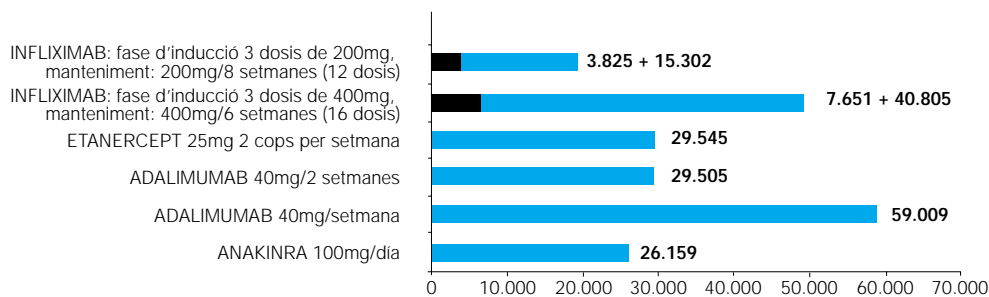
²⁰Rodríguez-Valverde V, Alvaro-Gracia JM, Andreu JL, Batlle E, Tornero J. Segunda actualización del consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre terapia biológica en la artritis reumatoide. *Rev Esp Reumatol* 2004; 31: 394-401.

²¹Buch MH, Bingham SJ, Seto Y, McGonagle D, Bejarano V, White J, Emery P. Lack of response to anakinra in rheumatoid arthritis following failure to tumor necrosis factor (blockade). *Arthritis Rheum* 2004; 50: 725-8.

²²Comité Científico de BIOBADASER. BIOBADASER: informe de situación semestral. *Rev Esp Reumatol* 2003; 30: 554-64.

²³Ellerin T, Rubin RH, Weinblatt ME. Infections and anti-tumor necrosis factor (therapy). *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3013-22.

Cost de les teràpies biològiques per a dos anys de tractament de l'artritis reumatoide



Fase d'inducció ■ Tractament fins a dos anys ■

Pel càlcul dels costos s'ha considerat el PVP (IVA inclòs). No s'ha considerat el cost del metotrexat que s'administra amb els anti-TNF-alfa i anakinra i que el seu cost en aquest període no supera els 250 euros.

Per l'infliximab i l'adalimumab s'han considerat dues posologies possibles, una mínima i un altre màxima, segons dosi i freqüència (vegeu text).

Data de redacció: **octubre 2004**

En el proper número: **Tractament de la malaltia del Parkinson**

Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

Director Rafael Manzanera i López. **Subdirector** Joan Serra i Manetas. **Coordinadora general:** Neus Rams i Pla.

Coordinador editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Comitè científic Rafael Albertí, Joan Altimiras, Xavier Bonafont, Fina Camós, Arantxa Catalán, Joan Costa, Eduard Diogène, Begoña Eguileor, M^a José Gaspar, Antoni Gilabert, Julio González, Carles Llor, Rosa Madrdeijos, M^a Antònia Mangués, Eduard Mariño, Rosa Monteserin, Neus Rams, Emília Sánchez, Joan Serra.

Avaluació fàrmaco-econòmica Lourdes Girona i Brumós

Secretària tècnica Adela Perisé i Piquer

CedimCat. Coordinador Josep Monterde i Junyent

Composició i impressió Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87

ISSN 0213-7801

El Butlletí d'Informació Terapèutica és membre de la INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/html/ca/publicacions/spbit.htm>