



## TERAPIAS BIOLÓGICAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

### Enrique Casado Burgos

Servicio de Reumatología  
Hospital de Sabadell  
Institut Universitari Parc Taulí (UAB)

### Resumen

La AR es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta principalmente a las articulaciones conduciendo a una progresiva discapacidad. En su patogenia juegan un papel fundamental las citoquinas pro-inflamatorias TNF- $\alpha$  y IL-1. Es fundamental instaurar un tratamiento precoz en esta enfermedad con los FARMM clásicos (MTX, sulfasalazina y leflunomida principalmente). En casos de ineficacia o intolerancia a estos fármacos estaría indicado el tratamiento con terapias biológicas. Las terapias biológicas constituyen un grupo de fármacos antagonistas de determinadas citoquinas que intervienen en la patogenia de la AR. Tienen su aprobación para el tratamiento de la AR los antagonistas del TNF (infliximab, etanercept y adalimumab) y el antagonista del receptor de la IL-1 (anakinra). Los antagonistas del TNF se diferencian entre sí por su perfil biológico y por su diferente forma de administración. Todos ellos han mostrado una gran eficacia en el tratamiento de la AR (superior a la de anakinra), frenando la progresión radiológica y mejorando la funcionalidad y la calidad de vida de los pacientes, pero tienen un riesgo aumentado de infecciones (generalmente leves) y un precio elevado. Por este motivo se ha reservado su indicación para el tratamiento de la AR refractaria a MTX entre otros FARMM. Están contraindicados en pacientes con infección activa, antecedentes de enfermedad linfoproliferativa, insuficiencia cardiaca moderada o grave y enfermedad desmielinizante, valorando en estos casos la posibilidad de administrar anakinra. Se tiene que excluir la existencia de tuberculosis

activa o latente en todo paciente antes de iniciar cualquiera de estos tratamientos, instaurando profilaxis con isoniazida en los casos pertinentes para minimizar el riesgo de reactivación.

La elección de uno u otro antagonista del TNF dependerá del criterio médico y de las características de cada paciente, ya que no hay datos que avalen la superioridad de uno sobre los otros.

### Palabras clave

Artritis reumatoide, infliximab, etanercept, adalimumab, anakinra

### Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta principalmente a las articulaciones, conduciendo con el tiempo a su destrucción y deformidad. Es una enfermedad sistémica en que además pueden verse afectados diferentes órganos y sistemas, y que el progresivo deterioro articular y extraarticular acaba produciendo una discapacidad y una disminución de la expectativa de vida del paciente. **En España su prevalencia es del 0,5%**, similar a la de otros países europeos<sup>1</sup>. Es más frecuente en mujeres (2-3:1) y, aunque puede presentarse en cualquier edad, **el inicio es más frecuente entre la cuarta y sexta décadas de la vida**. La etiología de la AR es desconocida y su patogenia es compleja. Participan células B, células T y macrófagos activados y modulados por una red de citoquinas pro-inflamatorias donde juegan un papel destacado el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) y la interleukina 1 (IL-1). Las dos influyen en la neovascularización y reclutamiento celular del

**Tabla 1. Terapias biológicas para el tratamiento de la artritis reumatoide**

Fármaco	Mecanismo de acción	Vía administración	Dosis habitual	Semivida
Infliximab	Anticuerpo monoclonal anti-TNF- $\alpha$ quimérico (75% humano; 25% murino)	Intravenosa	3 mg/kg a las 0, 2 y 6 semanas, posteriormente cada 8 semanas Si respuesta parcial: 5 mg/kg cada 8 semanas o cada 6 semanas	9 días
Etanercept	Proteína de fusión recombinante del receptor p75 del TNF- $\alpha$	Subcutánea	25 mg dos días a la semana	4 días
Adalimumab	Anticuerpo monoclonal anti- TNF- $\alpha$ humano	Subcutánea	40 mg cada 2 semanas Si respuesta parcial: 40 mg cada semana	2 semanas
Anakinra	Antagonista del receptor de la IL-1	Subcutánea	100 mg al día	6 horas

**Tabla 2. Índice de respuesta de las terapias biológicas en monoterapia y combinadas con metotrexato.**

Estudio	Tratamiento	Duración	Nº pacientes	ACR20	ACR50	ACR70
Maini et al <sup>6</sup>	Infliximab 3mg/kg/ 8 sem + MTX MTX	6 meses	84	50%	27%	8%
			83	20%	5%	0%
Weinblatt et al <sup>11</sup>	Etanercept 25 mg 2 vec/sem + MTX MTX	6 meses	59	71%	39%	15%
			30	27%	3%	0%
Weinblatt et al <sup>14</sup>	Adalimumab 40 mg/15 días + MTX MTX	6 meses	67	67%	55%	27%
			62	15%	8%	5%
Cohen et al <sup>17</sup>	Anakinra 1mg/kg/día + MTX MTX	6 meses	59	42%	24%	10%
			48	23%	4%	0%

infiltrado inflamatorio y estimulan la producción de metaloproteasas y colagenasas, responsables del daño estructural de la articulación<sup>2</sup>.

El objetivo del tratamiento es triple: aliviar los síntomas de dolor y tumefacción articular, mejorar la discapacidad y calidad de vida del paciente y frenar la progresión de la enfermedad, tratando de conseguir la remisión o, en su defecto, mantener la mínima actividad clínica posible. Una forma relativamente objetiva y estandarizada de medir la eficacia clínica de un agente terapéutico en la artritis reumatoide, a menudo utilizado en los ensayos clínicos, es el **índice ACR**, elaborado por el Colegio Americano de Reumatología (ACR)<sup>3</sup>. Este índice se calcula a partir del porcentaje de mejoría de las articulaciones tumefactas y dolorosas del paciente más el **porcentaje de mejoría de al menos 3 de 5 parámetros clínicos y analíticos**: la evaluación del dolor y de la enfermedad por parte del paciente, la evaluación de la enfermedad por parte del médico, la puntuación en el cuestionario HAQ (Health Assessment Questionnaire) de capacidad funcional y los reactantes de fase aguda (VSG o PCR). Se considera como respuesta mínima aceptable para un tratamiento conseguir un ACR20 que quiere decir una mejoría de al menos un 20% de los parámetros antes comentados.

En los últimos años, a medida que se ha ido mejorando en el conocimiento de la patogenia de la enfermedad se han producido importantes cambios en la estrategia terapéutica de estos pacientes. Se sabe que la AR es más activa en los primeros años de la enfermedad, y que es en este período cuando aparecen las principales lesiones articulares que más adelante evolucionarán hacia la destrucción y deformidad articular<sup>4</sup>. Por este motivo **es muy importante instaurar un tratamiento precoz con los fármacos antirreumáticos modificadores de**

**la enfermedad (FARMM)**, de los cuales hay que destacar por su eficacia el metotrexato (MTX), la sulfasalazina y la leflunomida<sup>5</sup>.

En los últimos años se han desarrollado terapias dirigidas contra citoquinas específicas pro-inflamatorias que globalmente se conocen con el nombre de **terapias biológicas**, que han mostrado una mayor eficacia que los FARMM conocidos hasta el momento, consiguiendo en un mayor número de pacientes la remisión de la enfermedad. Una de las características más destacadas de las terapias biológicas es su rapidez de acción en comparación con los FARMM tradicionales.

Aunque se está investigando con fármacos dirigidos contra otras citoquinas, en la actualidad disponemos de tres fármacos antagonistas del TNF- $\alpha$  (infliximab, etanercept y adalimumab) y un fármaco antagonista de la IL-1 (anakinra).

Los antagonistas del TNF se diferencian uno del otro básicamente por su perfil biológico y por su diferente forma de administración (tabla 1).

### Infliximab (Remicade®)

Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico (75% humano, 25% murino) dirigido contra la forma soluble y transmembrana del TNF, evitando así la unión de esta citoquina con su receptor.

Su eficacia en la AR ha quedado reflejada en diferentes ensayos clínicos, de los que hay que mencionar el estudio ATTRACT (estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo con 428 pacientes con AR)<sup>6</sup>. En este estudio, después de 6 meses de tratamiento con infliximab a dosis de 3 mg/kg/8 semanas mostró ser significativamente

más eficaz que MTX solo, alcanzando una respuesta ACR20 en el 50% y 20% de pacientes respectivamente (tabla 2). En una extensión a 2 años de tratamiento, infliximab a dosis de 3 mg/kg/8 semanas mantenía su superioridad respecto a MTX solo (ACR20 al 42 y 17% de pacientes respectivamente), con un buen perfil de seguridad<sup>7</sup>. En este estudio infliximab además de controlar los síntomas de la enfermedad fue capaz de moderar el daño estructural.

**Infliximab ha mostrado su eficacia tanto en la AR de larga evolución como en la AR de inicio<sup>8</sup>**, y en diversos estudios ha mejorado los parámetros de discapacidad funcional (HAQ) y de calidad de vida (SF-36) de los pacientes.

**Infliximab tiene una semivida de 8-10 días y se administra por vía endovenosa de forma lenta (2 horas)**. La dosis recomendada para la AR es de 3mg/kg peso en cada perfusión. Después de la perfusión inicial las dosis se repiten a las 2 y 6 semanas (fase de inducción) y después cada 8 semanas (fase de mantenimiento). La farmacocinética de infliximab tiene una gran variación interindividual, motivo por el que se ha propuesto que en función de la respuesta clínica de cada paciente se puede incrementar la dosis (5 mg/kg) y/o disminuir la frecuencia de las perfusiones (cada 6 semanas).

**Los efectos adversos más frecuentes en pacientes tratados con infliximab son las infecciones** (generalmente leves y de vías respiratorias), seguidas de las reacciones debidas a la perfusión (disnea, fiebre, cefalea, rubor facial y rash), que en algunos casos obligan a la suspensión del tratamiento<sup>9</sup>.

En algunos pacientes se ha descrito la aparición de anticuerpos antiinfliximab. Su significación clínica no se conoce, pero la asociación de MTX parece reducir su formación. También se ha descrito la aparición de autoanticuerpos en pacientes tratados con infliximab (23% de anticuerpos antinucleares y 16% de anticuerpos anti-DNA), aunque son muy aislados los casos de lupus inducido por este fármaco.

Además de la AR, infliximab tiene aprobada su indicación para la espondilitis anquilosante y para la enfermedad de Crohn activa y grave.

### Etanercept (Enbrel®)

Etanercept es una proteína dimérica de fusión recombinante del receptor p75 del TNF- $\alpha$  unido a la porción Fc de la IgG1 humana. Actúa como inhibidor competitivo de la unión del TNF- $\alpha$  a los receptores de la superficie celular evitando de esta manera la actividad pro-inflamatoria inducida por el TNF- $\alpha$  en las articulaciones de los pacientes con AR. Al ser una molécula dimérica (compuesta por dos receptores solubles del TNF) tiene mucha más

afinidad por el TNF- $\alpha$  que los receptores solubles fisiológicos (monoméricos) presentes en el organismo. Por otro lado la porción Fc aumenta su semivida plasmática de forma que permanece hasta 5 veces más en la circulación que los receptores solubles fisiológicos.

Etanercept en monoterapia o en combinación con MTX ha **mostrado una alta eficacia en el tratamiento de pacientes con AR**. En el estudio ERA (Early Rheumatoid Arthritis), donde participaron 632 pacientes con AR activa precoz, etanercept fue superior a MTX en cuanto a rapidez de respuesta y en cuanto al retraso en la progresión radiológica de la enfermedad, no encontrándose diferencias significativas en cuanto a la respuesta clínica después del primer año de tratamiento (ACR20 del 72% con etanercept y del 65% con MTX)<sup>10</sup>. En cambio esta respuesta si fue significativa en la extensión a dos años de este estudio (ACR20 al 72% de pacientes tratados con etanercept y al 59% de pacientes tratados con MTX; p=0,005)<sup>11</sup>. En pacientes con AR más evolucionada etanercept asociado a MTX también ha mostrado ser significativamente más eficaz que MTX solo, con una respuesta ACR20 a los 6 meses del 71% versus el 27%<sup>12</sup>, con una mejoría de la capacidad funcional y especialmente de la progresión del daño estructural radiológico<sup>13</sup>. En otros estudios etanercept ha demostrado también, mejorar la calidad de vida de los pacientes con AR, y se ha asociado a una mayor actividad laboral<sup>15</sup>. **Etanercept tiene una semivida de 4 días, se administra por vía subcutánea** y la dosis para el adulto es de 25 mg dos veces por semana. **Los efectos adversos más frecuentes son las reacciones locales en el punto de inyección**, sobretodo el primer mes y que se resuelve en menos de 5 días. Otros efectos adversos frecuentes son cefalea, diarrea e infecciones (particularmente de vías respiratorias).

La aparición de anticuerpos contra el fármaco se ha descrito en menos del 5% de pacientes tratados con etanercept, y no parecen tener relación con la tolerabilidad ni con la eficacia. A partir de la información de diferentes ensayos clínicos un 15% de pacientes desarrollan anticuerpos antinucleares y anticuerpos anti-DNA, pero no se ha descrito ningún caso de conectivopatía.

Además de la AR, etanercept tiene aprobada su indicación para la espondilitis anquilosante, la artritis psoriásica y la artritis idiopática juvenil.

### Adalimumab (Humira®)

Adalimumab es un anticuerpo monoclonal totalmente humano dirigido contra el TNF- $\alpha$ , y actúa de forma similar a infliximab. **Es el más reciente de los fármacos antagonistas del TNF**, motivo por el que la experiencia en el tratamiento de pacientes con AR es menor que con infliximab y etanercept. El estudio más destacado con adalimumab es el

estudio ARMADA (estudio randomizado doble ciego con 271 pacientes con AR moderada o grave)<sup>14</sup>. En este estudio los pacientes tratados con adalimumab y MTX presentaron a los 6 meses una respuesta ACR20 del 67%, significativamente superior que la de los pacientes tratados con MTX (ACR20 del 15%). En el mismo estudio adalimumab asociado a MTX también fue superior en la mejoría de la capacidad funcional.

Adalimumab también ha mostrado eficacia mantenida en monoterapia en AR refractaria a FARM. En todos los estudios se ha demostrado un retraso en la progresión de las lesiones radiológicas y una mejoría en la funcionalidad y calidad de vida del paciente<sup>16</sup>.

**La administración de adalimumab es subcutánea** y la dosis recomendada en el adulto es de 40 mg/15 días. El largo intervalo de administración es posible porque **la semivida del fármaco es de 10-20 días**. En casos de poca respuesta clínica se aconseja reducir la administración a una vez por semana. **Los efectos adversos más frecuentes de este fármaco son reacciones locales en el punto de inyección, infecciones, rash y cefalea.**

El hecho de ser un anticuerpo totalmente humano le confiere una menor inmunogenicidad, con el que una reintroducción del tratamiento después de una interrupción prolongada no se ha acompañado de un riesgo de reacción anafiláctica ni de una menor respuesta terapéutica. Tampoco se han descrito anticuerpos contra el fármaco, pero sí anticuerpos antinucleares (26%) y anticuerpos anti-DNA (12%), sin comunicarse casos de lupus u otras conectivopatías.

En el momento actual adalimumab sólo tiene aprobada la indicación para pacientes con AR.

### Anakinra (Kineret®)

Anakinra es una molécula recombinante de la antagonista natural del receptor de la IL-1 (IL-1Ra). Inhibe la IL-1 bloqueando de forma competitiva su receptor.

Está aprobada por la Agencia Europea del Medicamento para el tratamiento de la AR en combinación con MTX. Este fármaco ha mostrado ser eficaz y bien tolerado tanto en monoterapia como en combinación con MTX en dos estudios con pacientes con AR, mostrando un índice de respuesta ACR20 a los 6 meses del 43% en monoterapia (27% con placebo) y del 42% en combinación (23% con MTX)<sup>17,18</sup>. **A pesar de no disponer de estudios comparativos parece ser que los resultados de eficacia con anakinra son inferiores a los obtenidos con las terapias anti-TNF<sup>19</sup>.** Anakinra también ha

mostrado mejorar la capacidad funcional y frenar la progresión de las lesiones radiológicas de los pacientes.

**Anakinra tiene una semivida de 4-6 horas** y la dosis recomendada para el adulto con AR es de 100 mg/día en **inyección subcutánea**. Su eliminación es principalmente renal, siendo necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave.

**El efecto adverso más frecuentemente descrito con este fármaco son las reacciones locales en el punto de inyección** (hasta un 70% de los pacientes), que acostumbran aparecer durante el primer mes y que se resuelven en pocas semanas. **También se ha descrito un discreto aumento de infecciones, pero en menor proporción que con los antagonistas del TNF.** No se han descrito casos de tuberculosis ni otras infecciones oportunistas en pacientes tratados con anakinra.

Anakinra sólo tiene aprobada su indicación para la AR.

### Indicaciones de las terapias biológicas

**Las terapias biológicas representan el tratamiento más efectivo actualmente disponible para pacientes con AR, pero debido a que son terapias de un coste muy elevado y que la información que tenemos sobre sus posibles efectos adversos a largo plazo es limitada (5 años) es necesario controlar su uso.** Por este motivo diversas sociedades científicas, entre ellas la SER (Sociedad Española de Reumatología), han elaborado un documento de consenso para estas terapias, con recomendaciones que han de servir de referencia para los reumatólogos y otros médicos que traten pacientes con AR<sup>20</sup>. Este documento de consenso define como "objetivo terapéutico" conseguir la remisión de la enfermedad o en su defecto disminuir la actividad inflamatoria de la enfermedad de tal manera que el paciente mejore significativamente de sus síntomas, su capacidad funcional y laboral y su calidad de vida, y que al mismo tiempo se retarde la lesión estructural articular.

El documento de consenso considera que **son candidatos a terapia biológica aquellos pacientes que no hayan conseguido el objetivo terapéutico con al menos dos FARM, en monoterapia o en combinación, y siempre que al menos uno de ellos sea el MTX o que estos fármacos se hayan tenido que suspender por toxicidad o intolerancia.**

Si no existe ninguna contraindicación para ser utilizados se recomiendan, por su mayor eficacia,

como primera opción, los antagonistas del TNF. En casos de refractariedad a los anti-TNF un estudio reciente ha demostrado que anakinra tiene poca utilidad<sup>21</sup>.

## Precauciones antes y durante el tratamiento con terapias biológicas

Hay que tener en cuenta la posibilidad de infecciones durante el tratamiento con terapias biológicas, siendo fundamental un diagnóstico y tratamiento precoz y la suspensión temporal del tratamiento. Merece **especial atención el riesgo de tuberculosis en pacientes tratados con antagonistas del TNF**. Aunque el riesgo es menor con etanercept y no hay datos con anakinra se considera obligado excluir la existencia de tuberculosis activa o latente en todo paciente que tenga que iniciar cualquier terapia biológica, mediante una radiografía de tórax y una prueba cutánea de la tuberculina (repetida 1-2 semanas después en casos negativos). En casos de sospecha de infección tuberculosa latente hay que iniciar profilaxis con isoniazida (5 mg/kg/día hasta un máximo de 300 mg/día) durante 9 meses. La efectividad de estas normas ha quedado reflejada en España en la base de datos de la SER de pacientes con terapias biológicas, donde queda demostrada la drástica disminución de casos de tuberculosis en pacientes con estas terapias en los últimos dos años<sup>22</sup>.

Debido a la mayor predisposición a infecciones se recomienda la vacunación antipneumocócica y antigripal (virus muertos) de los pacientes con terapias biológicas<sup>23</sup>.

En casos de cirugía mayor en pacientes con AR tratados con terapias biológicas se aconseja suspender temporalmente este tratamiento durante 2 semanas antes y hasta 2 semanas después de la intervención.

Aunque se han descrito tumores sólidos y linfomas en pacientes tratados con estas terapias su prevalencia es la esperada en pacientes con AR, por el que no hay datos suficientes para considerar estas terapias como carcinogénicas. No obstante se tiene que contraindicar su uso en pacientes con antecedentes de enfermedad linfoproliferativa, por el riesgo de desarrollar una recidiva.

No existen estudios en humanos sobre la seguridad de los agentes biológicos durante el embarazo y la lactancia, aunque ha habido casos comunicados de embarazos no complicados y con fetos normales.

Está contraindicado el tratamiento con antagonistas del TNF- $\alpha$  en pacientes con insuficiencia cardiaca moderada o grave y en

pacientes con historia de enfermedad desmielinizante, valorando en estos casos la posibilidad de administrar anakinra.

Hay que tener especial precaución con la prescripción de anakinra en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave. En estos casos se tendría que aumentar el intervalo de administración (por ejemplo 100 mg/48 horas) o ajustar la dosis diaria.

## Elección del medicamento

No existen datos que avalen la superioridad de un antagonista del TNF sobre otro, **motivo por el que la elección concreta dependerá del criterio médico y de las circunstancias particulares de cada paciente**. Hay que tener en cuenta los antecedentes médicos del paciente (riesgo de infecciones, insuficiencia cardiaca o enfermedad desmielinizante entre otras), la comodidad de administración en cada caso, la actividad laboral y horas de ausencia, la disponibilidad de hospital de día y personal de enfermería y el coste del fármaco, tanto directo (con infliximab depende del peso del paciente) como indirecto (gastos de hospital de día, personal de enfermería, traslado en ambulancia, etc.). **Una falta de respuesta a los tres meses se tendría que considerar como ineficacia** y implicaría cambio de fármaco biológico, ya que la falta de respuesta a un antagonista del TNF no presupone necesariamente la ineficacia de otro, probablemente debido a su diferente estructura y mecanismo de acción. Por este motivo se considera que los tres antagonistas del TNF son necesarios y no sustituibles entre sí.

### Bibliografía

- 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.
- 12 Weinblatt 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.

<sup>13</sup> Van 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.

<sup>14</sup> Yelin 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.

<sup>15</sup> Weinblatt 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.

<sup>16</sup> Breedveld 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.

<sup>17</sup> Bresnihan 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.

<sup>18</sup> Cohen 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.

<sup>19</sup> Anakinra: new preparation. Weakly effective in rheumatoid arthritis. Prescrire Int 2004; 13: 43-45.

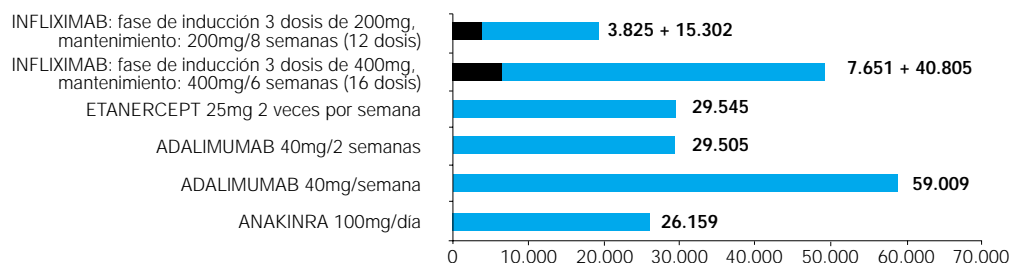
<sup>20</sup> Rodriguez-Valverde V, Alvaro-Gracia JM, Andreu JL, Batlle E, Tornero J. Segunda actualización del consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre terapia biológica en la artritis reumatoide. Rev Esp Reumatol 2004; 31: 394-401.

<sup>21</sup> Buch 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.

<sup>22</sup> Comité Científico de BIOBADASER. BIOBADASER: informe de situación semestral. Rev Esp Reumatol 2003; 30: 554-64.

<sup>23</sup> Ellerin T, Rubin RH, Weinblatt ME. Infections and anti-tumor necrosis factor therapy. Arthritis Rheum 2003; 48: 3013-22.

## Coste de las terapias biológicas para dos años de tratamiento de la artritis reumatoide



Fase de inducción ■ Tratamiento hasta dos años ■

Para el cálculo de los costes se ha considerado el PVP (IVA incluido). No se ha considerado el coste del metotrexato que se administra con los anti-TNF-alfa y anakinra y que su coste en este periodo no supera los 250 euros.

Para el infliximab y el adalimumab se han considerado dos posologías posibles, una mínima y otra máxima, según dosis y frecuencia (ver texto).

Fecha de redacción: **octubre 2004**

En el próximo número: **Tratamiento de la enfermedad de 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<sup>a</sup> José Gaspar, Antoni Gilabert, Julio González, Carles Llor, Rosa Madrdeijos, M<sup>a</sup> Antònia Mangués, Eduard Mariño, Rosa Monteserin, Neus Rams, Emília Sánchez, Joan Serra.

**Avaluació fármaco-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>