



Butlletí d'informació terapèutica

Vol. 13, núm. 4. 2001. ISSN - en tràmit

Nous fàrmacs per al tractament de l'artritis reumatoide

L'artritis reumatoide és una malaltia greu, de curs crònic i progressiu, que pot conduir a destrucció articular, deformitat i incapacitat. La seva prevalença s'ha estimat en un 1%. L'objectiu del tractament consisteix en alleujar els símptomes (dolor, tumefacció articular i disfuncionalitat), evitar o alentir la progressió de la malaltia i aconseguir una remissió completa i duradora.

Els antiinflamatoris no esteroïdals (AINE) alleugen el dolor, redueixen la tumefacció articular i milloren la funció, però no alteren el curs de la malaltia ni prevenen la lesió articular. Els nous AINE selectius sobre la COX-2, com celecoxib i rofecoxib, també en milloren els símptomes. Tot i que semblen tenir menys toxicitat gastrointestinal, podrien produir més problemes cardiovasculars (retenció de sodi i aigua, risc de cardiopatia isquèmica), i per tant la selecció de l'AINE s'ha de basar en les característiques de cada pacient. Els corticoides milloren la inflamació sinovial, però el seu ús està limitat pels seus efectes adversos. Els fàrmacs antireumàtics modificadors del curs de la malaltia (FARMM), com el metotrexat o la sulfasalazina, poden prevenir la sinovitis, alentir la destrucció del cartílag articular i de l'os, preservar la funció i reduir les manifestacions sistèmiques de la malaltia; també impliquen un risc de toxicitat a mig i llarg termini. Un estudi de cohorts recent amb 1.240 pacients suggereix que el tractament amb metotrexat redueix la mortalitat cardiovascular (*Lancet*, 359, 1173-1177, 2002). El fet que en fases precoces de la malaltia es produeixi sovint una lesió articular irreversible, ha donat lloc a què aquests fàrmacs s'hagin proposat com a tractament de primera línia en pacients amb formes inicialment agressives de la malaltia.

La **leflunomida** (Arava®) és un nou FARMM que es promou com a possible alternativa al metotrexat per al tractament de l'artritis reumatoide activa en adults. A més a més, recentment s'han comercialitzat els inhibidors del factor de necrosi tumoral (TNF), que és una citocina implicada en la inflamació articular. L'**etanercept** (Enbrel®) està aprovat per al tractament de l'artritis reumatoide activa en adults amb resposta insuficient als fàrmacs antireumàtics modificadors de la malaltia, inclòs el metotrexat. També està aprovat per al tractament de l'artritis crònica juvenil activa poliarticular, en pacients d'entre 4 i 17 anys que no responen al metotrexat o bé no el toleren. L'**infliximab** (Remicade®) està aprovat per al tractament de l'artritis reumatoide activa (en combinació amb metotrexat) en pacients que no responen als fàrmacs modificadors de la malaltia, inclòs el metotrexat; també s'usa per al de la malaltia de Crohn activa i fistulitzant, en pacients refractaris al tractament convencional. S'estan investigant altres inhibidors de les citocines, així com antagonistes dels receptors o interleucines recombinants antiinflamatòries (*N Engl J Med*, 344, 907-916, 2001; *Lancet*, 358, 1198-1200, 2001).

Característiques farmacològiques

La **leflunomida** és un profàrmac immunomodulador. El seu metabòlit actiu inhibeix la síntesi de pirimidines i prevé la proliferació de limfòcits T activats, als quals s'atribueix un paper clau en iniciar i mantenir la inflamació sinovial en l'artritis reumatoide (*J Rheumatol*, 25(suppl 53), 20-26, 1998). Després de la seva administració per via oral, és metabolitzada a l'intestí i al fetge a un metabòlit actiu, el qual

té una semivida d'eliminació prolongada (de 15 a 18 dies), a causa de l'elevada taxa de fixació a les proteïnes plasmàtiques i a que és sotmès a circulació enterohepàtica. Prop de la meitat de la dosi de leflunomida s'excreta en forma d'aquest metabòlit actiu per la femta, i l'altra meitat en forma d'altres metabòlits, per l'orina. Es recomana començar amb una dosi inicial de 100 mg al dia durant 3 dies, i després continuar amb una dosi de manteniment de 10 a 20 mg al dia (*Drugs*, 58, 1137-1164, 1999; *Drug Ther Bull*, 38, 52-54, 2000).

L'**etanercept** és una proteïna de fusió del receptor del TNF d'origen humà, obtinguda de manera recombinant, que inhibeix el TNF. S'administra per via subcutània a dosis de 25 mg dues vegades per setmana i té una semivida d'eliminació d'unes 70 h. L'**infiximab** és un anticòs monoclonal quimèric (humà-murí) que es fixa de manera selectiva al TNF α i n'inhibeix els efectes biològics *in vitro* i *in vivo*. S'administra per via intravenosa, i després d'una dosi única de 5 mg/kg, la semivida d'eliminació és d'uns 10 dies; se'n desconeixen les vies d'eliminació. No s'han observat diferències farmacocinètiques segons l'edat o la presència d'insuficiència renal o hepàtica. Es recomana començar amb una infusió per via intravenosa de 3 mg/kg, repetir la mateixa dosi al cap de 2 i 6 setmanes, i continuar amb una infusió cada 8 setmanes (*Drug Ther Bull*, 39, 49-52, 2001).

Eficàcia

En diversos assaigs clínics de 6 mesos de durada la **leflunomida** (20 mg al dia) s'ha mostrat més eficaç que el placebo i similar a **sulfasalazina** (2 g al dia) per millorar els símptomes i alentir la progressió de la lesió en pacients adults amb artritis reumatoide activa (*Arthritis Rheum*, 38, 1595-1603, 1995; *Lancet*, 353, 259-266, 1999). En dos assaigs clínics s'ha comparat la leflunomida amb **metotrexat** (7,5 mg per setmana, que es podien augmentar fins a 15 mg) en el tractament de l'artritis reumatoide durant un any (*Arch Intern Med*, 159, 2542-2550, 1999; *Rheumatology*, 39, 655-665, 2000). En el primer, amb 482 pacients, els percentatges de resposta van ser similars en ambdós grups (41% amb leflunomida i 35% amb metotrexat), i superiors als obtinguts amb placebo (19%). En el segon, amb 999 pacients, el percentatge de respostes va ser superior amb metotrexat (65%) que amb

leflunomida (51%), però els tractats amb leflunomida van respondre abans (74 dies en comparació de 101 dies amb metotrexat); en els pacients que van continuar el tractament, els percentatges de resposta al cap de 2 anys van ser similars (72% amb metotrexat i 64% amb leflunomida). La progressió de la malaltia mesurada per radiologia va ser similar en els dos grups al cap d'un any, però menor amb metotrexat al cap de dos anys.

En diversos assaigs clínics, l'**etanercept** (25 mg dues vegades per setmana, per via subcutània), sol o associat al metotrexat, s'ha mostrat més eficaç que el placebo per millorar l'**artritis reumatoide** activa en adults que no responien de manera adequada a un fàrmac modificador de la malaltia, com el metotrexat (*Ann Intern Med*, 130, 478-486, 1999; *N Engl J Med*, 340, 253-259, 1999). En nens i adolescents amb **artritis crònica juvenil** activa poliarticular amb resposta insuficient o intolerància al metotrexat, el tractament amb etanercept va reduir la taxa de recaigudes, en comparació de placebo (*N Engl J Med*, 342, 763-769, 2000). En un assaig clínic recent en 632 pacients amb artritis reumatoide inicial (menys de 3 anys d'evolució i que no havien estat tractats amb metotrexat), l'etanercept va mostrar una eficàcia superior a la de metotrexat per reduir els símptomes i la lesió articular després de 12 mesos de tractament (*N Engl J Med*, 343, 1586-1593, 2000).

Els assaigs clínics sobre l'eficàcia de l'**infiximab** en pacients amb artritis reumatoide de llarga durada, activa i refractària, han mostrat que la combinació d'infiximab i metotrexat és més eficaç que la monoteràpia (metotrexat o infiximab) per reduir els signes i símptomes de la malaltia (*Arthritis Rheum*, 41, 1552-1563, 1998; *Lancet*, 354, 1932-1939, 1999). En els pacients tractats amb la combinació s'ha observat una menor progressió de les lesions radiogràfiques després de 12 mesos de tractament, en comparació dels tractats amb metotrexat sol (*N Engl J Med*, 343, 1594-1602, 2000).

Efectes adversos

Amb **leflunomida**, els més freqüents són els gastrointestinals, com diarrea, dispèpsia i nàusees (44%). També pot produir erupció cutània, alopecïa, cefalea, leucopènia i augment de les transaminases (en prop d'un 10% dels pacients). S'han descrit

alguns casos de reaccions **cutànies** greus, **agranulocitosi** i **pancitopènia** i d'alteració **hepàtica** greu (en molts dels casos notificats, els pacients havien rebut de manera concomitant un altre fàrmac modificador de la malaltia, com el metotrexat) (*Butll Groc*, 14, 11, 2001). Atès l'augment del risc de toxicitat greu, no es recomana administrar-los junts ni amb cap altre fàrmac hepatotòxic. En cas que se sospiti un efecte advers greu en un pacient tractat amb leflunomida, cal retirar-la i administrar colestiramina o carbó activat. A més, cal vigilar la funció hepàtica en els pacients tractats. Està contraindicada en cas d'alteració hepàtica, en menors de 18 anys, en cas d'insuficiència renal moderada o greu, hipoproteïnèmia intensa, infecció greu, immunodeficiència, disfunció de moll d'os, anèmia, leucopènia, neutropènia o trombocitopènia per altres causes, o en cas d'hipersensibilitat al fàrmac. És teratògena en animals i està contraindicada durant la gestació i la lactància. Es recomana esperar dos anys des de la suspensió de la seva presa fins a l'inici de la gestació.

Els efectes adversos més freqüents de l'**etanercept** són les reaccions en el punt d'injecció (37%), infeccions de vies respiratòries altes (35%), formació d'autoanticossos (ANA) i, rarament, reaccions al·lèrgiques. L'**infiximab** pot poduir infeccions de vies respiratòries altes, cefalea, nàusea, reaccions en el punt d'injecció (17%) i, menys sovint, augment de les transaminases. Es poden desenvolupar anticossos antiqumèrics i s'ha suggerit que la combinació amb metotrexat disminuiria la seva formació i allargaria la resposta. Més rarament s'ha descrit formació d'autoanticossos (antinuclears i anti-ADN), així com una síndrome anàloga a lupus (*Ann Pharmacother*, 34, 743-760, 2000). Es desconeix si el seu ús durant períodes prolongats podria augmentar la incidència d'altres malalties immunitàries o afavorir l'aparició de neoplàsies.

S'han descrit **infeccions greus**, com pielonefritis, tuberculosi i sèpsia, en pacients tractats amb etanercept o infliximab. Fins a l'octubre de 2001, s'havien notificat 130 sospites de tuberculosi en pacients tractats amb infliximab, motiu pel qual aquests fàrmacs estan contraindicats en cas de tuberculosi o altres infeccions greus, com sèpsia, abscessos o infeccions oportunistes. Els pacients han de ser supervisats estretament abans, durant i després de tractament, i en cas que aparegui una infecció greu durant el tractament, cal suspendre'n

l'administració. Els resultats preliminars d'un assaig clínic en pacients amb insuficiència cardíaca han mostrat un augment de la incidència de mort i d'ingrés per empitjorament de la **insuficiència cardíaca** en els pacients tractats amb infliximab. Atès aquest risc, l'infliximab està contraindicat en pacients amb insuficiència cardíaca moderada o greu, i es recomana retirar-lo en cas que apareguin símptomes o d'empitjorament del quadre (<http://www.emea.eu.int>)

S'han notificat casos de **pancitopènia** i d'**anèmia aplàstica** (alguns amb desenllaç mortal) en pacients tractats amb etanercept, amb una freqüència d'1/1.000 i 1/10.000, respectivament). Cal informar el pacient que estigui alerta a signes o símptomes suggestius d'alteracions hematològiques (febre, mal de coll, hemorràgies) i retirar el fàrmac si es confirma a l'analítica una discràsia hemàtica. També s'han descrit casos d'**alteracions desmielinitzants** del sistema nerviós central, com esclerosi múltiple, mielitis i neuritis òptica. Tot i que la relació de causalitat amb el fàrmac no ha quedat clara, cal tenir en compte que l'administració d'altres inhibidors del TNF a pacients amb esclerosi múltiple s'ha associat a activació de la malaltia (*Butll Groc*, 14, 2-3, 2001).

Recomanacions sobre el seu ús

La leflunomida és de diagnòstic hospitalari, mentre que l'etanercept i l'infliximab són d'ús hospitalari. Un grup de consens format per reumatòlegs ha proposat criteris per iniciar i interrompre el tractament amb inhibidors del TNF en l'artritis reumatoide (*Ann Rheum Dis*, 59, 504-505, 2000). Es recomana que els prescriuïn especialistes i només a pacients que hagin presentat mala resposta a un fàrmac modificador de la malaltia, inclòs el metotrexat, a dosis adequades, al qual s'acostumen a afegir. En iniciar el tractament, cal fer un examen físic complet del pacient i radiografia de tòrax per excloure contraindicacions, com infeccions agudes o cròniques, tuberculosi o neoplàsia recent. Cal supervisar l'evolució de la malaltia amb radiografies de mans i peus anuals. Cal avaluar la resposta segons criteris ben definits i retirar el fàrmac en cas de manca de resposta o d'efectes adversos greus.

Conclusió

La **leflunomida** és un nou modificador del curs de l'artritis reumatoide que millora els signes i els símptomes en adults. Té una eficàcia similar a la de sulfasalazina i metotrexat. Atesos els seus possibles efectes adversos greus, la dificultat del seu ús (titulació de la dosi, efecte prolongat que pot requerir l'aplicació de mesures específiques de depuració del fàrmac), la menor experiència d'ús i el cost més elevat, cal reservar-la per als pacients que no toleren el metotrexat o la sulfasalazina, o no hi responen.

L'**etanercept** i l'**infiximab** són dos inhibidors del factor de necrosi tumoral (TNF) els quals, administrats

per via parenteral, milloren el curs de l'artritis reumatoide en cas de resposta insuficient a metotrexat o altres fàrmacs modificadors de la malaltia. El seu perfil de toxicitat encara no és del tot conegut; són immunodepressors, i s'han notificat infeccions greus amb ambdós fàrmacs, així com discràsies hemàtiques i trastorns desmielinitzants en pacients tractats amb etanercept. Es desconeix si l'ús a llarg termini d'aquests fàrmacs podria augmentar la incidència de malalties autoimmunitàries o afavorir l'aparició de neoplàsies. Es recomana prescriure'ls només a pacients que no hagin respost clarament a dosis adequades de metotrexat, seguint estrictament les recomanacions d'ús; els pacients que el rebin han de ser estretament supervisats.

Estudi econòmic dels nous fàrmacs per al tractament de l'artritis reumatoide

fàrmac	dosi	Cost de 2 mesos de tractament en euros
leflunomida	20 mg al dia	182,75
etanercept	25 mg dues veg./setm.	2272,7
infiximab	3 mg/kg sm 0, 2, 6 i 8	5100,67

Data de redacció: **setembre de 2001**

Data de revisió: **maig de 2002**

En el proper número: **Malaltia d'Alzheimer. Bupropió.**

Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Sanitat i Seguretat Social de la Generalitat de Catalunya.

Director Eugeni Sedano i Monasterio. **Subdirector** Joan Serra i Manetas. **Coordinadora** Neus Rams i Pla.

Redacció Fundació Institut Català de Farmacologia. **Redactor en cap** Joan-Ramon Laporte i Roselló. **Redactora** Montserrat Bosch i Ferrer.

Comitè científic Rafael Albertí, Joan Altimiras, Montserrat Bosch, Fina Camós, Arantxa Catalán, Joan Costa, Eduard Diogène, Begoña Eguileor, M^a José Gaspar, Antoni Gilabert, Julio González, Joan-Ramon Laporte, Carles Llor, Rosa Madrudejos, M^a Antònia Mangués, Rosa Monteserin, Neus Rams, Pau Salvà, Emília Sánchez, Joan Serra.

Secretària tècnica Adela Perisé i Piquer

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

ISSN En tràmit

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.es/sanitat> (Apartat de Farmàcia - Informació per als professionals)