

Subscriuiu-vos al Butlletí Groc en format electrònic

A partir de 2011, la distribució d'aquest butlletí només es farà per via electrònica.

Cal que ens feu arribar l'adreça de correu electrònic on el voleu rebre a:

www.icf.uab.cat/subs_BG

També podeu consultar tots els números publicats a:

www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/asp/bg_c.asp

bg

Nous anticossos monoclonals en l'artritis reumatoide i la psoriasi

En els darrers 10 anys s'han comercialitzat diversos fàrmacs biològics per al tractament de l'artritis reumatoide i la psoriasi. Sovint aquests tractaments produeixen efectes adversos que poden ser greus, com infeccions, malalties autoimmunitàries, malalties cardiovasculars i neoplàsies. A més, tenen un preu elevat i generen molta despesa. Durant el 2009 es van aprovar dos nous anticossos monoclonals: el tocilizumab per a l'artritis reumatoide i l'ustekinumab per a la psoriasi. A més, hi ha dos inhibidors del factor de necrosi tumoral α (TNF α) autoritzats pendents de comercialització (certolizumab i golimumab) (vegeu el Quadre). En aquest número revisem les novetats sobre aquests fàrmacs i actualitzem la informació que n'havíem donat ara fa cinc anys.¹

Tocilizumab en l'artritis reumatoide

Per als pacients amb artritis reumatoide, actualment es recomana instaurar un tractament

precoç amb fàrmacs modificadors de la malaltia (FMM). El tractament d'elecció és el metotrexat. Per als pacients que no responen de manera satisfactòria al tractament amb metotrexat sol, els inhibidors del TNF α (infliximab, adalimumab o etanercept) es consideren de segona línia, generalment combinats amb metotrexat. Rituximab i abatacept, que actuen sobre els limfòcits B i T, respectivament, estan autoritzats com a tractaments de tercera línia.

El tocilizumab (RoActemra®) és un anticòs monoclonal que inhibeix el receptor de la interleucina 6, la qual s'ha relacionat amb la patogènia de l'artritis reumatoide i d'altres malalties inflamatòries i immunitàries. Està aprovat per al tractament de l'artritis reumatoide activa moderada o greu en pacients adults amb resposta insuficient o intolerància a un tractament previ amb un o més FMM o amb un anti-TNF, en combinació amb metotrexat. En aquests pacients el tocilizumab es pot administrar en monoteràpia en cas d'intolerància al metotrexat o quan el tractament continuat amb metotrexat és insuficient.

Fàrmacs biològics per al tractament de l'artritis reumatoide i la psoriasi, segons el mecanisme d'acció.

Fàrmac (especialitat)	Via i interval d'administració ^a	Indicació
Anti-TNFα		
Adalimumab (Humira [®])	s.c. cada 15 dies	Artritis reumatoide, artritis idiopàtica juvenil poliarticular, psoriasi en plaques, artritis psoriàsica, malaltia de Crohn, espondilitis anquilosant
Certolizumab (Cimzia [®]) ^b	s.c. cada mes	Artritis reumatoide
Etanercept (Enbrel [®])	s.c. 1 o 2 per setmana	Artritis reumatoide, artritis idiopàtica juvenil poliarticular, psoriasi en plaques (adults i nens), artritis psoriàsica, espondilitis anquilosant
Golimumab (Simponi [®]) ^b	s.c. cada mes	Artritis reumatoide, artritis psoriàsica, espondilitis anquilosant
Infliximab (Remicade [®])	i.v. cada 8 setmanes	Artritis reumatoide, malaltia de Crohn (adults i nens), colitis ulcerosa (adults), psoriasi en plaques, artritis psoriàsica, espondilitis anquilosant
Antagonista del receptor de la interleucina 1		
Anakinra (Kineret [®])	s.c. cada dia	Artritis reumatoide
Inhibidor dels limfòcits T		
Abatacept (Orencia [®])	i.v. cada 4 setmanes	Artritis reumatoide, artritis idiopàtica juvenil poliarticular
Inhibidor del CD20 dels limfòcits B		
Rituximab (MabThera [®])	i.v. dues perfusions separades en 2 setm.	Limfoma no hodgkinià, leucèmia limfàtica crònica, artritis reumatoide
Antagonista del receptor de la interleucina 6		
Tocilizumab (RoActemra [®])	i.v. cada 4 setmanes	Artritis reumatoide
Antagonista de les interleucines 12/23		
Ustekinumab (Stelara [®])	s.c. cada 12 setmanes	Psoriasi

^a Tractament de manteniment en l'artritis reumatoide i la psoriasi.
^b Autoritzat a Espanya, però pendent de comercialització.
s.c. via subcutània; i.v. via intravenosa.

S'administra a una dosi de 8 mg/kg en infusió intravenosa (i.v.) durant 1 h, cada 4 setmanes. La seva eficàcia clínica ha estat avaluada en cinc assaigs clínics en més de 4.000 pacients adults amb artritis reumatoide activa moderada o greu. En aquests assaigs la resposta clínica als 6 mesos va ser millor en els grups tractats amb tocilizumab que en els controls.² En un assaig en 306 pacients, al cap d'un any de tractament els tractats amb tocilizumab (8 mg/kg cada 4 setmanes) van presentar menys canvis en les escales de progressió radiogràfica que el grup tractat amb un FMM convencional.³ No hi ha estudis comparatius amb altres fàrmacs de segona o tercera línia.

Els efectes adversos més freqüents són infeccions (de vies respiratòries altes, pneumònia, cel·lulitis, herpes simple o zòster), patologia digestiva (estomatitis, gastritis, hemorràgia digestiva, diverticulitis) i patologia cutània. També pot produir hipertensió, leucopènia, neutropènia, hipercolesterolèmia i augment de les transaminases. Els efectes adversos que

han obligat a retirar el tractament amb més freqüència han estat les alteracions hepàtiques i les infeccions. S'han registrat entre 4 i 5 casos d'infecció greu per cada 100 pacients tractats durant un any. La incidència és més alta en els pacients que han rebut un altre fàrmac anti-TNF anteriorment. En els assaigs clínics s'hi ha descrit la formació d'anticossos anti-tocilizumab en un 1,6% dels pacients (en alguns casos associada a una reacció d'hipersensibilitat que va obligar a retirar el fàrmac). La taxa de reaccions anafilàctiques és de 0,2%. Pel que fa a les diverticulitis, alguns casos s'han associat a complicacions greus, com peritonitis purulenta generalitzada, perforació gastrointestinal, fístula i abscessos. El gener de 2010 l'EMA va informar que fins a desembre de 2008 s'havien notificat 40 casos de perforació digestiva relacionats amb tocilizumab.⁴ En els assaigs clínics la incidència d'hemorràgia digestiva ha estat elevada. No es coneix el risc d'efectes adversos cardiovasculars, càncer i malalties autoimmunitàries associat a l'ús de tocilizumab durant períodes prolongats.

Ustekinumab en la psoriasi

L'ustekinumab (Stelara®) és un nou anticòs monoclonal comercialitzat per al tractament de la psoriasi en plaques moderada o greu en adults que no responen a altres tractaments sistèmics, els tenen contraindicats o bé no els toleren. Inhibeix les interleucines 12 i 23. S'administra per via subcutània a una dosi inicial de 45 mg (o 90 mg en pacients de més de 100 kg), seguida d'una altra dosi al cap de quatre setmanes i després cada 12 setmanes.

Per al tractament de les formes greus de psoriasi es disposa de tres inhibidors del TNF α : infliximab, etanercept i adalimumab.⁵ El 2004 es va autoritzar l'**efalizumab** (Raptiva®), un anticòs monoclonal inhibidor de l'acció dels limfòcits que va ser retirat del mercat cinc anys després perquè es van descriure casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva.⁶

En dos assaigs clínics en gairebé 2.000 pacients amb psoriasi moderada o greu (PHOENIX 1 i PHOENIX 2), el tractament amb ustekinumab durant 12 setmanes (45 mg o 90 mg per via s.c.) es va associar a una millora d'almenys un 75% de les lesions de psoriasi (segons l'escala PASI, *Psoriasis Area Severity Index*) en un 67-76% dels pacients, comparat amb 3-4% amb placebo. En els pacients que van continuar el tractament aquestes respostes es van mantenir fins a un any.^{7,8} En l'assaig PHOENIX 2, els pacients que havien respost parcialment al cap de set mesos (50-75% de millora) van ser realeatoritzats a rebre ustekinumab cada 8 setmanes o cada 12 setmanes. Al cap d'un any, un 69% dels tractats amb 90 mg cada 8 setmanes havien respost al tractament, comparat amb un 33% dels tractats amb la dosi inicial cada 12 setmanes. Els tractats amb 45 mg no van respondre a la intensificació del tractament.

En un assaig a cec simple en uns 900 pacients amb psoriasi moderada o greu que no havien respost als tractaments habituals, l'ustekinumab (45 o 90 mg) va ser més eficaç que l'etanercept (50 mg dues vegades per setmana).⁹ Després de 12 setmanes, un 74% i un 67,5%, respectivament, dels tractats amb ustekinumab havien presentat millora dels símptomes, en comparació de 57% amb etanercept. No obstant, no se'n coneix l'eficàcia comparativa més enllà de tres mesos de tractament. Tampoc no es coneix la seva eficàcia en l'artritis psoriàsica.¹⁰

Els efectes adversos més freqüents són infeccions respiratòries, cefalea, artràlgia i depressió. S'han descrit efectes greus, com angina, ictus, hipertensió, protrusió de disc interverte-

bral, fractura de clavícula, ciàtica i nefrolitiasi. S'ha notificat un cas de mort sobtada cardíaca en un pacient tractat amb 90 mg, que es va relacionar amb una miocardiopatia dilatada. També s'han descrit meningioma, palpitations, extrasístoles ventriculars transitòries i cardiopatia isquèmica. S'han notificat casos d'infecció greu, com cel·lulitis i herpes zòster. Després d'un any de tractament, alguns pacients han desenvolupat anticossos contra l'ustekinumab. Se'n desconeixen les conseqüències clíniques, tot i que s'ha constatat que la presència d'anticossos és més freqüent en els pacients amb resposta parcial.¹¹

Com altres immunosupressors, l'ustekinumab està contraindicat en cas d'infecció activa clínicament important, infecció crònica o antecedent d'infeccions recurrents. Atès el risc de reactivació d'infeccions latents, abans d'iniciar el tractament cal descartar la tuberculosi i tractar-la. No s'han d'administrar vacunes de gèrmens vius, i en cas que en calgui alguna, cal suspendre l'ustekinumab com a mínim 15 setmanes abans i no reintroduir-lo fins com a mínim dues setmanes després de la vacunació. Alguns estudis en animals han mostrat que la inhibició de les interleucines 12 i 23 té efecte cancerigen.¹² En l'espècie humana s'ha notificat algun cas de carcinoma basocel·lular. Està contraindicat administrar-lo amb altres tractaments sistèmics per a la psoriasi o amb fototeràpia.

La semivida d'eliminació de l'ustekinumab és llarga, d'unes tres setmanes, i els seus efectes poden durar mesos. Les concentracions màximes s'assoleixen cap a les 28 setmanes de tractament. Si en aquest moment no hi ha resposta clínica, cal suspendre'n l'administració. Entre els fàrmacs anti-TNF α , l'etanercept s'administra en una o dues injeccions per via s.c. per setmana, l'adalimumab en una injecció s.c. cada dues setmanes i l'infliximab requereix una perfusió i.v. de 2 h a l'hospital cada vuit setmanes. Tot i que l'administració d'ustekinumab s.c. cada 12 setmanes pot suposar un avantatge de comoditat, la immunosupressió prolongada després de cada dosi pot ser un inconvenient si apareix una infecció o si es produeix una interacció farmacològica amb un altre tractament concomitant.

Conclusions

El **tocilizumab**, sobretot en combinació amb metotrexat, és eficaç en pacients amb artritis reumatoide activa que han mostrat una resposta insuficient o intolerància al tractament previ amb FMM o amb inhibidors del TNF α . Manquen estudis comparatius amb altres fàrmacs de segona o tercera línia (infliximab, etanercept, adalimu-

mab, rituximab o abatacept). No sembla que aporti avantatges sobre aquests fàrmacs, sobre els quals es disposa de més experiència d'ús.

L'**ustekinumab** és eficaç en pacients amb formes greus de psoriasi que no responen als tractaments sistèmics. S'administra cada 12 setmanes. Això implica que la immunosupressió secundària a la seva administració és molt prolongada, cosa que pot ser un inconvenient. A més, els estudis en animals fan sospitar un efecte neoplàstic i les dades disponibles en l'espècie humana són insuficients per descartar riscos importants a llarg termini. Per al tractament simptomàtic d'una malaltia que no acostuma a ser greu, els riscos poden superar els efectes beneficiosos, sobretot si es té en compte que no se n'ha demostrat un efecte beneficiós sobre l'artritis psoriàsica. Per als casos més greus de psoriasi que no responen als tractaments sistèmics de primera o segona elecció, es disposa d'una experiència clínica amb els inhibidors del TNF α que, tot i que relativament escassa, és més àmplia que la disponible amb aquest nou inhibidor de les interleucines.

A causa del risc d'efectes adversos greus, cal reservar aquests fàrmacs per als pacients que no han respost a altres tractaments sistèmics

amb fàrmacs biològics o que no poden tolerar-los. Atès que són immunosupressors, cal parlar especial atenció a les conseqüències d'aquesta immunosupressió a curt i a llarg termini (infeccions i neoplàsies). Els pacients tractats amb aquests fàrmacs han de ser visitats amb freqüència.

Bibliografia

- 1 Anònim. Butllí Groc 2005;18:9-12.
<http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg183.05c.pdf>
- 2 Anònim. Drug Ther Bull 2010;48:9-12.
- 3 Anònim. Rev Prescrire 2009;29(307):334-37.
- 4 Anònim. Rev Prescrire 2010;30(319):348.
- 5 Anònim. Aust Prescr 2009;32:14-18.
<http://www.australianprescriber.com/upload/pdf/articles/1002.pdf>
- 6 Anònim. Butllí Farmacovigilància de Catalunya 2009;7:5-6.
www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir1847/bfvg022009.pdf
- 7 Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, et al. Lancet 2008;371:1665-74.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=82945>
- 8 Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, et al. Lancet 2008;371:1675-84.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=82946>
- 9 Griffiths CE, Strober BE, van de Kerkhof P, et al, and the ACCEPT Study Group. N Engl J Med 2010;362:118-28.
- 10 Bartlett BL, Tying SK. Lancet 2008;371:1639-40.
- 11 Anònim. Aust Prescr 2010;33:58-59.
<http://www.australianprescriber.com/upload/pdf/articles/1091.pdf>
- 12 Anònim. Rev Prescrire 2009;29(309):491.

Director Joan-Ramon Laporte. **Redactora en cap** Montserrat Bosch.

Comitè de redacció C Aguilera, A Agustí, M Bosch, I Danés, R Llop.

Comitè editorial JM Castel, G Cereza, E Diogène, A Figueras, I Fuentes, L Ibáñez, JR Laporte, D Rodríguez, X Vidal.

Fundació Institut Català
de Farmacologia



© Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 428 30 29. Fax 93 489 41 09. www.icf.uab.cat. La Fundació Institut Català de Farmacologia és independent dels laboratoris farmacèutics i de les administracions sanitàries. No té finalitats de lucre i promou un ús saludable dels medicaments.

Els articles i notes publicats a Butllí Groc no poden ser utilitzats per a anuncis, publicitat o altra promoció de vendes, ni poden ser reproduïts sense autorització escrita.

ISSN 0214-1922 - Dipòsit legal: B-20.962-88

Subscripcions. Espanya, 18€; estranger 25,36\$. Les peticions de subscripció d'estudiants que són gratuïtes, s'han de dirigir a la Fundació Institut Català de Farmacologia (envieu-nos la fotocòpia del carnet d'estudiant).



Centre Col·laborador de l'OMS
per a la Recerca i la Formació
en Farmacoepidemiologia



Hay una versión de este boletín en castellano. Si desea recibir información de manera regular en castellano, comuníquelo a la Fundació Institut Català de Farmacologia.