

INFLIXIMAB EN ARTRITIS REUMATOIDE

Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica
Hospital Universitario Son Dureta
F. Puigventos y M. Cervera

23-09-00

SOLICITUD: Dr. Antonio Juan. Dr Luis Espadaler (Reumatología.)

DATOS DEL MEDICAMENTO:

Nombre comercial: **Remicade®** vial 100 mg polvo liofilizado, para perfusión IV. (Lab Shering-Plough) PVL Remicade® 100 mg: 95.041 ptas. PV Insalud: 96.866 ptas.

Grupo terapéutico: L04AA12. Agentes inmunosupresores selectivos.

FARMACOLOGÍA:

a) **Indicaciones clínicas:** *Tratamiento de la artritis reumatoide, en la reducción de los signos y síntomas en pacientes con enfermedad activa cuando la respuesta a los fármacos modificadores de la enfermedad, incluido el metotrexate, ha sido inadecuada. Solamente se ha demostrado la eficacia y seguridad en combinación con metotrexate.*(8)

b) **Mecanismo de acción:** Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico (IgG) derivado de un ADN recombinante, formado por genes de origen humano y murino. Se une y neutraliza al factor de necrosis tumoral de tipo alfa (TNFalfa), logrando interrumpir la cascada secuencial de activación de las vías inflamatorias mediadas por esta citoquina, pero no a la linfotóxina (TNFbeta). La formación de los complejos inmunes infliximab-TNFalfa n responsables de la reducción de los niveles séricos de componentes proinflamatorios como IL-6 y la proteína C reactiva (pCr).

c) Posología:

3 mg/Kg administrados en una perfusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 3 mg/Kg, **a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera y posteriormente una cada 8 semanas. (8)**

La duración es indefinida mientras se mantenga la mejoría del paciente (hasta el momento se dispone de ensayos con seguimiento de 1 año de tratamiento).

EVALUACION DE LA EFICACIA:

El estudio principal es el ensayo ATTRACT (1), ensayo controlado, comparativo con placebo, doble ciego en que se incluyeron 428 pacientes, con un grupo control y cuatro grupos de tratamiento a dosis diferente de Infliximab. En todos los casos se asocia Metotrexate. Características basales de los pacientes: -Duración enfermedad 7-9años, Clase funcional III, Cirugía articular 31-48 %, Dosis media de MTX 15 mg/semana, un 72 % más de 15 mg/semana Resultados, ver tabla

La evaluación se realiza a las 30 semanas. La posología del brazo 2 es la actualmente recomendada en informe técnico.

Maini 1999 Estudio ATTRACT (1)												
Infliximab a las semanas 0, 2, 6 y luego cada 4 o 8 semanas según brazos:	Respuesta* ACR 20 %				Respuesta* ACR 50 %				Respuesta* ACR 70%			
	Placebo	Inflix	p <	NNT	Placebo	Inflix	P <	NNT	Placebo	Inflix	p	NNT
Brazo 1: 3mg/kg cada 4 sem	20%	53%	0,001	3	5%	29%	0,001	4,2	0%	11%	0,002	9,1
Brazo 2: 3mg/kg cada 8 sem	20%	50%	0,001	3,3	5%	27%	0,001	4,5	0%	8%	0,007	12,5
Brazo 3: 10mg/kg cada 4 sem	20%	58%	0,001	2,6	5%	26%	0,001	4,8	0%	11%	0,002	9,1
Brazo 4: 10mg/kg cada 8 sem	20%	52%	0,001	3,1	5%	31%	0,001	3,8	0%	18%	0,001	5,5

Avance evaluación estudio ATTRACT a las 54 semanas (3)

Brazo 2: 3mg/kg cada 8 sem	17%	42%	0,001	4	9%	21%	0,05	8,3	3%	11%	0,05	12,5
-----------------------------------	------------	------------	--------------	----------	-----------	------------	-------------	------------	-----------	------------	-------------	-------------

*NOTA: Criterios de respuesta del Colegio Americano de Reumatología: ACR 20%: Mejoría mayor ó igual del 20% en articulaciones inflamadas y dolorosas Y mejoría del 20% en 3 de una serie de síntomas funcionales. ACR 50%: Idem, 50% en vez de 20%. ACR 70%: Idem, 70% en vez de 20%

El estudio ATTRACT prosigue y se espera disponer de datos de evaluación a los 2 años.

EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD: (1,2,5,7,8)

-Se observaron **reacciones adversas en 57 %** de los pacientes don infliximab respecto a 36 % en placebo. Aproximadamente **un 5% tuvieron que interrumpir el tratamiento** por efectos adversos (Principalmente disnea, urticaria, cefaleas).

-RAM más frecuentes (1-10%): cefalea, vértigo, mareo, hipertensión, enrojecimiento facial, fatiga, dolor torácico, infecciones del tracto respiratorio y tracto urinario, nauseas, diarrea, dolor abdominal, dispepsia, rash, prurito, urticaria, aumento de sudoración, sequedad cutánea, reacciones relacionadas con la infusión.

-Reacciones relacionadas con la infusión de Infliximab en 19 %, respecto 8 % en el grupo placebo.
-Infecciones: 26 % Infliximab, 16 % placebo. Infecciones graves alrededor del 4 % tanto en el grupo tratamiento como en el grupo placebo.

-Anticuerpos humanos antiquméricos (HACA). Se han descrito el desarrollo de anticuerpos humanos antiquméricos (HACA), estos pacientes son más susceptibles de experimentar reacciones infusionales, aunque esto disminuye cuando se administra conjuntamente con Metrotexate.

-Anticuerpos antinucleares (ANA). Los pacientes positivo a ANA aumentaron de 43 % a 57%.
Anticuerpos frente a dsDNA: Aproximadamente un 17 % de los pacientes dearrollan anticuerpos anti-dsDNAT. Se han descrito 2 pacientes con síndrome lupus like .También 6 pacientes con neoplasia, pero no se ha determinado que exista una asociación con el tratamiento.

-Hipersensibilidad retardada: Se observó en un estudio de 40 pacientes, de los cuales un 25% de pacientes que habían tomado Infliximab por enfermedad de Chron presentó reacciones de hipersensibilidad retardada cuando nuevamente fueron tratados con infliximab después de 2 o 4 años. No se ha observado cuando el intervalo entre suspensión y readministración es menor de 14 semanas, por ello Infliximab **se puede readministrar en las 14 semanas después de la última perfusión**, después de este tiempo se desconoce el riesgo de hipersensibilidad tardía.

EVALUACION ECONOMICA:

1.Coste anual por paciente

Posología	Dosis paciente 65 Kg*	Pauta primer año	Coste por paciente primer año de tratamiento**
Infliximab 3 mg/Kg -a las semanas 0, 2, 6 y luego cada 8 semanas: 14,22,30,38,46,54. Total 9 sesiones primer año	Paciente 65 Kg aprox 200 mg de Infliximab por sesión (2 viales de 100 mg)	Total 9 sesiones primer con 200 mg de Infliximab	1.743.500 pts

*Pacientes 70 Kg o más requieren tres viales, aumenta un 50 % el coste. **El segundo año 7 sesiones en vez de 9.

2. Coste efectividad

	NNT a las 54 semanas (Estudio ATTRACT)	Coste 1er año
Coste mejoría igual o mayor al 20 % (ACR 20 %)	4	6.9774.000 pts
Coste mejoría igual o superior 50 % (ACR 50 %)	8,3	14.471.000 pts
Coste mejoría igual o superior 70 % (ACR 70 %)	12,5	21.787.500 pts

3. Numero de pacientes estimados anuales en HSD

15 pacientes*

*Se pueden ir incrementando en función de los nuevos tratamientos iniciales de años sucesivos.

4. Gasto anual para HSD

15 pacientes	26.152.500 pts*
--------------	-----------------

* Puede aumentar en años sucesivos, puede disminuir si se interrumpen tratamientos por falta de respuesta.

RESUMEN

Eficacia: Infliximab es eficaz administrado juntamente con Metotrexate en pacientes graves que no responden a la terapia convencional con al menos 2 fármacos. El tratamiento consiste en una infusión de Infliximab cada 8 semanas y debe mantenerse mientras se obtenga respuesta, la duración es indefinida. No se conoce la evolución en periodos superiores a 1 año (pendiente publicar estudio ATTRACT a los 2 años) , ni a más largo plazo.

Seguridad: Relativamente seguro, pero pueden presentar reacciones inmunológicas. Pueden ser problemas aumento de presencia de anticuerpos ANA y dsDNA (lupus). También las reacciones de hipersensibilidad retardada, una vez interrumpido el tratamiento hay riesgo si se readministra el fármaco. Mayor incidencia de infecciones.

Coste: Muy costoso: aproximadamente 7.000.000 pts al año para conseguir una disminución de ACR del 20 %.

COMENTARIO (6,9)

- Deberia restringirse su indicación a los casos de enfermedad reumatoidea grave que cumpla los requisitos de falta de respuesta o toxicidad grave con los fármacos disponibles hasta el momento.
- Realizar un seguimiento del paciente en cuanto a la respuesta y definir cuando y con que criterios se suspende el tratamiento (a los 6 meses el 50 % de los pacientes no muestran respuesta adecuada), basados en aspectos de respuesta clínica significativa.
- Seguimiento en cuanto a reacciones adversas: infecciones, inmunológicas, etc

CONCLUSIONES

Incluir el fármaco con un protocolo del hospital en base al protocolo de consenso de la sociedad española de reumatología

BIBLIGRAFIA:

- 1-Maini et al. Infliximab (chimeric anti-tumor necrosis factor alfa monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. The Lancet. Vol 354. December 4, 1999.
- 2-Informe Infliximab para la CFT Hospital Virgen del Rocio. Sevilla
- 3-Lipsky P et al: Comunicación al American College Rheumatology Annual Meeting Nov 1999
- 4-O'Dell JR. N Eng J Med 1999, 340, 4: 310-12
- 5-Harriman G et al: Summary of clinical trials in rheumatoid arthritis using infliximab, an anti-TNF-alfa treatment. Ann Rheum Dis 1999; 58 (Suppl 1) 161-164
- 6-Matteson EL: Current treatment strategies for rheumatoid arthritis, Mayo Clin Proc 2000; 75:69-74
- 7-Luong BT et al: Treatment options for rheumatoid arthritis, celecoxib, leflunomide, etanercept and infliximab, Ann Pharmacother 2000; 34:743-60.
- 8-Monografía del producto. Remicade, Schering-Plough Biotech
- 9-Alvaro-Gracia JM et al: Consenso de la Sociedad española de Reumatología sobre terapi con inhibidores de TNF en artritis reumatoidea,