



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Monitorización de Infiximab en Patologías Inflamatorias

Alumno: Lorena Rentero Redondo

Tutor: Andrés Navarro Rúa

Curso:2015-2016

INDICE

| | |
|--|----|
| 1. INTRODUCCIÓN..... | 2 |
| 2. HIPOTESIS Y OBJETIVOS..... | 6 |
| 3. MATERIAL Y MÉTODOS..... | 7 |
| 3.1. Diseño del estudio..... | 7 |
| 3.2. Sujetos del estudio..... | 7 |
| 3.3. Variables del estudio..... | 7 |
| 3.3.1 Variables dependientes..... | 7 |
| 3.3.2. Variables independientes..... | 8 |
| 3.4. Recogida de datos..... | 9 |
| 3.5. Plan de trabajo..... | 9 |
| 3.6. Análisis de costes..... | 10 |
| 3.7. Análisis estadístico..... | 10 |
| 4. RESULTADOS..... | 12 |
| 4.1. Características sociodemográficas de los pacientes..... | 12 |
| 4.2. Monitorización de Infiximab..... | 16 |
| 4.4. Análisis de costes..... | 17 |
| 5. CONCLUSIONES..... | 19 |
| 6. BIBLIOGRAFIA..... | 20 |

1. INTRODUCCIÓN

Los fármacos biológicos son moléculas de anticuerpos de origen recombinante que han revolucionado el tratamiento de multitud de enfermedades. Sus primeras indicaciones fueron como terapias oncológicas, sin embargo rápidamente se extendió su uso al tratamiento de enfermedades crónicas con un fuerte componente inflamatorio. Son patologías frecuentes, con una prevalencia aproximada en nuestro país de 0,30-1,06% para artritis reumatoide y espondilitis anquilosante, 0,20% para enfermedad de Crohn, 0,08% para colitis ulcerosa y 1,40% para psoriasis¹⁻³

Las enfermedades inflamatorias crónicas presentan un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes que las padecen, similar al que provoca la diabetes o la enfermedad pulmonar obstructiva, son patologías altamente heterogéneas que se caracterizan por una producción elevación de citoquinas, compuestos esenciales en la respuesta inmune del organismo, y que juegan un papel crítico en la patogénesis de estas enfermedades. Entre estas moléculas, el TNF α (Factor de Necrosis Tumoral alfa) es uno de los principales responsables del desencadenamiento de la cascada inflamatoria y por consiguiente de los síntomas observados. Por lo tanto, el TNF α ha sido una de las dianas principales para el desarrollo de biológicos⁴.

Pero no todos los pacientes responden favorablemente a la terapia biológica, bien por presentar una respuesta insuficiente desde el principio (lo que se denomina fallo primario), porque responden inicialmente pero luego pierden eficacia (fallo secundario), o bien por acontecimientos adversos⁵.

Cuando un paciente no responde a un fármaco biológico, tenemos diferentes opciones: aumentar la dosis del mismo biológico o acortar el intervalo, combinar ese biológico con otro tratamiento de los denominados clásicos, cambiar a otro biológico de la misma familia (en el caso de anti-TNF) o cambiar a otro biológico con un mecanismo de acción diferente. Hoy en día no hay evidencia científica suficiente para saber cuál es la alternativa más adecuada y se adopta una u otra de forma empírica⁶⁻⁷.

Las causas de fracaso a un tratamiento biológico no son del todo conocidas. Una puede ser la existencia de un mecanismo alternativo y distinto del que bloquea el fármaco biológico empleado, circunstancia que cabe esperar más frecuente en el fracaso primario y otra la aparición de anticuerpos dirigidos frente a ese biológico que neutralizan su acción o aceleran su aclaramiento, es lo que se denomina inmunogenicidad, que presumiblemente tendrá mayor peso en el fracaso secundario^{8,9}. Cualquier proteína externa, incluyendo los fármacos biológicos, puede inducir una respuesta específica del sistema inmunitario que conduce a la formación de anticuerpos antifármaco (AC).

La determinación de AC es un punto importante en la evaluación de la seguridad de un fármaco biológico, sin embargo, su estudio en la práctica clínica está poco extendido. La producción de AC depende de una serie de factores. Algunos de ellos dependen de la naturaleza del agente biológico (tamaño y estructura de la proteína, tipo de proteína: humana o no, presencia de conjugados o fragmentos, formulación y condiciones de almacenamiento); otros, de la administración del tratamiento (vía, dosis, duración del tratamiento y posología), debiendo considerarse también el perfil de los propios pacientes (genética, edad, exposición previa, medicación concomitante, enfermedad a tratar)¹⁰⁻¹³.

La consecuencia más importante de la aparición del AC es la alteración de la farmacocinética del biológico, ya que los AC se unen al fármaco biológico y pueden neutralizar su acción y/o formar inmunocomplejos que aumentan el aclaramiento del fármaco, lo que se traduce en una pérdida de eficacia y una menor supervivencia del tratamiento biológico. Por otro lado, los pacientes con AC tienen mayor riesgo de acontecimientos adversos^{4,13}.

También la inmunogenicidad puede ser muy útil a la hora de decidir cuál es el tratamiento más adecuado en pacientes con fallo a un primer anti-TNF. El estudio de la inmunogenicidad nos permite elaborar algoritmos de decisión basados en la concentración de fármaco, concentración de anticuerpos antifármaco y respuesta clínica. Desde un punto de vista clínico, la falta o la pérdida de respuesta se denomina fallo primario o secundario, según en el momento en el que aparece. Si nos basamos en una medida objetiva como la concentración del fármaco, se define fallo primario cuando el paciente no responde clínicamente a pesar de tener concentraciones adecuadas del

fármaco en sangre y fallo secundario cuando la no respuesta se debe a una concentración disminuida o ausente del fármaco en suero (con o sin AC), independientemente del tiempo en el que se presenta la falta de eficacia terapéutica¹⁴.

En los fallos primarios, se recomienda cambio a otro biológico con distinto mecanismo de acción y en los fallos secundarios, en principio, intensificación del mismo tratamiento⁶⁻⁷. La inmunogenicidad de los anti-TNF en artritis reumatoide o enfermedad inflamatoria intestinal está bien documentada en la bibliografía, siendo limitados los datos en otras patologías^{15,16}.

Los fármacos biológicos anti-TNF α más empleados actualmente son Infliximab (IFX), Adalimumab (ADL) y Etanercept (ETN). Debido a sus diferencias estructurales, su grado de inmunogenicidad varía. De este modo, la naturaleza quimérica del infliximab provoca que sea un fármaco altamente inmunogénico. Infliximab (Remicade®) fue comercializado en 1999 con la indicación de Artritis Reumatoide (AR) refractaria a fármacos modificadores de la enfermedad (FAMES) incluyendo metotrexato y posteriormente ha sido aprobado para otras indicaciones¹⁷. Diferentes estudios han demostrado la eficacia de la terapia con infliximab tanto en las enfermedades reumáticas, digestivas y dermatológicas, logrando cumplir los objetivos del tratamiento en estas patologías¹⁸⁻²³. En la actualidad, por pérdida de la patente, ya se encuentra comercializado el biosimilar de infliximab (Remsima®, Inflectra®), con las mismas indicaciones y mismos resultados que Remicade®^{24,25}.

Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra el factor de necrosis tumoral TNF- α , el cual actúa uniéndose a la porción TNF unida a membrana y circulante, lo que produce una reacción de citotoxicidad mediada por células y un aumento de la muerte celular activada por linfocitos T²⁶. Algo muy importante a tener en cuenta es el tipo de anticuerpos anti-fármaco desarrollados por el paciente. Se conoce que en el caso de fármacos como infliximab la mayoría de anticuerpos anti-fármaco son anti-idiotipo, es decir, neutralizan por completo la acción del fármaco²⁷. La presencia de anticuerpos anti-infliximab en AR varía del 12% al 44%^{13,15}, mientras que se sitúa entre el 7% y el 61% en enfermedad de Crohn^{9,16}. En ambos casos los títulos de anticuerpos parecen ser inversamente proporcionales a las concentraciones séricas de infliximab y a la respuesta terapéutica²⁸.

El coste de los medicamentos biotecnológicos es una variable crítica a considerar. En la actualidad, el coste de los tratamientos biológicos representa entre el 40% y el 50% del total del gasto hospitalario en España. A modo de ejemplo, el coste sólo en concepto de medicación de un paciente de artritis reumatoide tratado con infliximab es de aproximadamente 25.484€ el primer año y los años posteriores de 11.845€ anuales²⁹. Sin embargo, y a pesar del gran beneficio que supondría la monitorización de las terapias biológicas para pacientes, profesionales médicos y sistemas sanitarios, la monitorización de este tipo de los tratamientos no se realiza de manera rutinaria, ya que el problema de la inmunogenicidad de los fármacos biológicos ha pasado desapercibido y ha sido menospreciado.

Como ya se ha expuesto, la respuesta clínica depende no sólo de la ausencia o presencia de anticuerpos, sino que una concentración efectiva del fármaco en sangre es crucial para una respuesta adecuada. Por lo tanto, el desarrollo de cut-offs que definan las concentraciones óptimas del medicamento es un requisito indispensable para el desarrollo de algoritmos terapéuticos adecuados que permitan la optimización del tratamiento. Por todo ello, nos planteamos realizar este trabajo para incrementar la consistencia y uniformidad de los métodos de evaluación de respuesta en nuestro medio para mejorar la validez del sistema predictivo y que se contribuya a una mejora de la eficacia y a una mejor gestión del gasto sanitario en este tipo de fármacos.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

La hipótesis de nuestro estudio fue que la monitorización de las concentraciones de IFX en sangre y de sus Ac conlleva una optimización de los tratamientos en los pacientes con enfermedad inflamatoria (EI).

2.1.Objetivo Principal:

Determinar la concentración media de IFX según las diferentes patologías de uso y determinar la prevalencia de pacientes con Anticuerpos Anti-Infliximab en nuestro medio

2.2.Objetivos Secundarios:

- Describir los principales diagnósticos para los que se prescribe el IFX en Reumatología, Digestivo y Dermatología.
- Identificar la proporción de pacientes con pautas posológicas por encima de lo que indica la ficha técnica.
- Analizar el ahorro potencial asociados a la monitorización de fármacos biológicos.
- Determinar si la inclusión de un farmacéutico dentro del equipo multidisciplinar de prescripción ayuda a controlar el gasto en estas patologías.

3. MATERIAL Y MÉTODO

3.1. Diseño del estudio

Estudio retrospectivo de 9 meses de duración (1 Julio 2015-31 Marzo 2016) sobre el impacto de la inmunogenicidad y la determinación de las concentraciones plasmáticas del IFX en los pacientes con cualquier patología inflamatoria aprobada en ficha técnica.

3.2. Sujetos del estudio

Criterios de inclusión:

- Todos los pacientes con enfermedad inflamatoria en tratamiento con IFX en el momento del estudio.

Criterios de exclusión:

- Pacientes en tratamiento con IFX con indicaciones de uso fuera de ficha técnica.
- Pacientes que se hallen bajo la responsabilidad de otro servicio que no sea el de reumatología, digestivo o dermatología.

3.3. Variables del estudio

3.3.1. Variables dependientes

La variable principal del estudio es la determinación de las concentraciones plasmáticas de IFX y de Ac anti-IFX. Variable cuantitativa continua.

3.3.2. Variables independientes.

Variables sociodemográficas y clínicas del paciente:

- **Sexo:** Sexo del paciente que acude a recibir el tratamiento. Variable nominal dicotómica.
- **Edad:** Expresada en años. Para facilitar el estudio estadístico la variable edad se recodificará en tres categorías: «menores o igual a 30 años», «de 31 a 60 años», y «mayores de 60». Variable cualitativa ordinal.
- **Parámetros antropométricos:** Peso, altura e índice de masa corporal (IMC). Variable cuantitativa discreta
- **Diagnóstico:** Referido al diagnóstico del paciente. Se revisaron las indicaciones de uso: Artritis Reumatoide (AR), Artritis Psoriásica (AP), Espondilitis Anquilosante (EA), Enfermedad de Crohn (EC), Colitis Ulcerosa (CU) y Psoriasis (PS). Variable nominal policotómica
- **Intensificación:** Se consideró que un paciente estaba intensificado o espaciado si la dosis o la pauta posológica era superior o inferior a la indicada en la ficha técnica. Variable nominal dicotómica.
- **Tratamiento concomitante:** definimos tratamiento concomitante con fármacos inmunomoduladores (FAME). Variable nominal dicotómica
- **Dosis de IFX:** Variable cuantitativa discreta.
- **Pauta posológica:** Variable cuantitativa discreta.
- **Parámetros analíticos:** Incluyendo la Proteína C Reactiva (PCR) y la Velocidad de Sedimentación Glomerular (VSG). Variable cuantitativa continua.

Variables administrativas y de gestión:

- **Número de historia clínica:** número automático asignado por el programa informático del Admisión del hospital. Variable cuantitativa discreta.
- **Fecha extracción:** de la analítica en formato DD-MM-AA. Variable tipo fecha.
- **Fecha de la última dosis:** de INF en formato DD-MM-AA. Variable tipo fecha.

- **Médico responsable:** es el responsable del paciente y quién firma la prescripción. Variable cualitativa.

3.4. Recogida de datos.

El Servicio de Hospital de Día del hospital facilitará al evaluador, un listado de los pacientes citados para la administración de IFX. Los datos necesarios se extraerán de las siguientes fuentes:

- **Historia Clínica Informatizada (SELENE®).** Será la fuente que se utilizará como referencia en primer lugar ya que resulta imprescindible para conocer la situación clínica del paciente, el diagnóstico, los parámetros analíticos y los datos demográficos de cada paciente.
- **Programa de gestión y de prescripción (SAVAC®- DISCOVERER®).** Se utilizarán las prescripciones del servicio de farmacia para conocer la dosis y la pauta posológica del IFX y los registros de dispensación para ver los tratamientos previos.
- **Entrevista clínica.** Una vez recogida toda la información procedente de las fuentes anteriormente citadas, se realizará una entrevista personal con el paciente para recoger su tratamiento concomitante, adherencia al tratamiento, percepción del paciente del tratamiento, tolerancia y eficacia.

3.5. Plan de trabajo

La toma de muestra se debe realizar previamente a la administración del IFX (concentración mínima del intervalo posológico). Se realizará una extracción sanguínea en un tubo seco que posteriormente se centrifuga y se extrae el suero del paciente. La muestra se identifica con el NHC del paciente y se congela a -20°C.

Una vez recogido el número óptimo de muestras se realiza la determinación (fármaco y anticuerpo). Las determinaciones de IFX y Ac anti-IFX se realizan en el servicio de Farmacia mediante reactivos PROMONITOR® (Versión 2, Proteomika distribuido por Griffols®). Para el análisis de los resultados en este estudio se han realizado dos

diluciones 1:10 y 1:200. El cut-point de IFX es de 0.035 mcg/ml y el límite superior de medida de la técnica fue de 14.4 mcg/ml.

Con los resultados obtenidos se elabora un informe farmacocinético que se presenta semanalmente en el comité de biológicos. Este comité está formado por los médicos prescriptores de fármacos biológicos y por un farmacéutico y en él, según la situación clínica del paciente se decide la continuación del tratamiento, la intensificación, el espaciamento o el cambio a otro fármaco biológico. Según la decisión tomada se programa la próxima determinación.

En los pacientes de inicio las muestras se obtienen a la semana 22 desde el inicio, y en los pacientes con dosis de mantenimiento la extracción se programa cada 32 semanas. En los pacientes inestables clínicamente se puede realizar una extracción en el momento que se decida.

3.6. Análisis de costes

En Septiembre de 2015 se formó un equipo multidisciplinar formado por una parte por los tres digestivos que se encargan de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y por otra parte por cuatro reumatólogos y en ambos equipos un farmacéutico. Se realizaron reuniones semanales o quincenales para comentar todos los inicios, cambios de tratamiento de los pacientes en tratamiento con fármacos biológicos (Periodo intervención:PI).

Durante los seis meses siguientes a la formación de esta comisión (Octubre 2015 a Marzo 2016) se analizaron los cambios de tratamiento con Infliximab y se calculó el coste medio por paciente (coste/pac) según los diferentes diagnósticos y posología. Estos resultados se compararon con el coste medio por paciente en el mismo periodo del año anterior (Octubre 2014 a Marzo del 2015, periodo preintervención (Pre-I) utilizando la aplicación informática de gestión farmacoterapéutica DISCOVERER-SAVAC®.

3.7. Análisis estadístico.

Se calcularán las frecuencias y los porcentajes para las variables cualitativas, y las medias, desviaciones estándar, o típicas, valores máximos y mínimos para las

mediciones cuantitativas. Cuando las variables analizadas tengan desviaciones elevadas, se incluirá el cálculo de otras medidas de tendencia central, como medianas o modas. Se realizará el cálculo de intervalos de confianza del 95% tanto para medias como para proporciones.

Para todos los análisis se utilizó un dintel de significación estadística de 0,05 y se realizaron con el paquete estadístico SPSS v15.0.



4. RESULTADOS

4.1. Características sociodemográficas de los pacientes

En este estudio, se han incluido 89 pacientes. Todos los pacientes en tratamiento con Infliximab en el hospital de día médico del Hospital General Universitario Reina Sofía que cumplían los criterios de inclusión en el estudio.

A continuación analizamos las características sociodemográficas de los pacientes incluidos en el estudio (n = 89).

Más de la mitad de los pacientes incluidos en el estudio eran mujeres (50,6 ± 510.4%). Se trata de una población bastante joven, con una edad media de 45,6 ± 15,1 años, con un rango de edades entre 15 y 68 años. Al reagrupar la edad en 3 categorías (menores de 30 años, de 30 a 60 años y mayores de 60 años) se observó que el 65.2% ± 9.9% de la población de estudio tenían edades comprendidas entre los 30 y 60 años, tal como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Perfil sociodemográfico de la muestra de estudio (n=89)

| | N | % | ± | IC 95% |
|---------------|----|------|---|--------|
| Género | | | | |
| Masculino | 44 | 49.4 | ± | 10.4 |
| Femenino | 45 | 50.6 | ± | 10.4 |
| Edad | | | | |
| < 30 años | 14 | 15.7 | ± | 7.6 |
| 31 a 60 años | 58 | 65.2 | ± | 9.9 |
| > de 60 años | 17 | 19.1 | ± | 8.2 |

En cuanto a los parámetros antropométricos, el peso medio de los pacientes fue de 71,7 ± 39,8 kg, la altura media fue de 1,68 ± 0,37 y el IMC medio fue de 25,16 ± 12,23. (Tabla 2.)

Tabla 2. Parámetros antropométricos y analíticos de la población

| | Media | DE |
|-------------------------------|-------|-------|
| Peso (Kg) | 71,7 | 39,8 |
| Altura (m) | 1,68 | 0,8 |
| IMC (kg/m²) | 25,16 | 12,23 |
| PCR (mg/dl) | 2,38 | 4,26 |
| VSG (mm) | 26 | 18 |

Sobre los servicios prescriptores, se puede observar en la Figura 1 que los diagnósticos más prevalentes estuvieron relacionados con enfermedades inflamatorias intestinales (EII) 53,9% ± 10,4% enfermedades inflamatorias articulares (EIA) 41,6% ± 10,3% y tan sólo un 4,5 ± 4,3% con enfermedades dermatológicas.

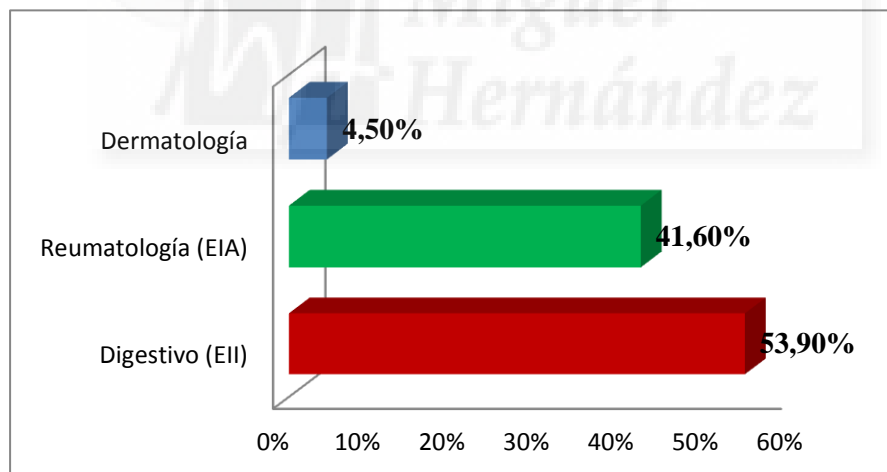


Figura 1. Principales servicios prescriptores de Infliximab

En cuanto a los diagnósticos principales para los que fue prescrito el Infliximab, en la Figura 2 se puede comprobar que la enfermedad más prevalente fue la Enfermedad de Crohn, con el $34,8\% \pm 9,9\%$ de las prescripciones, seguida de la Colitis Ulcerosa y la Espondilitis Anquilosante con el $19,1\% \pm 8,2\%$ de las prescripciones.

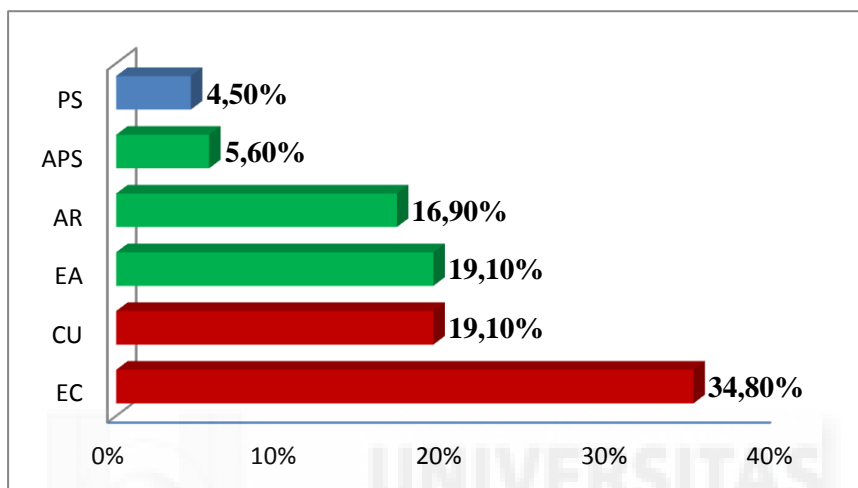


Figura 2. Diagnósticos principales de Infliximab

Cabe destacar, que tan sólo el 24,7% de los pacientes estaban en tratamiento concomitante con fármacos moduladores de la enfermedad. De estos, un 13,5% tenían prescrito metotrexato (MTX), un 9,0% azatioprina (AZA) y un 2,2% leflunomida (LFL).

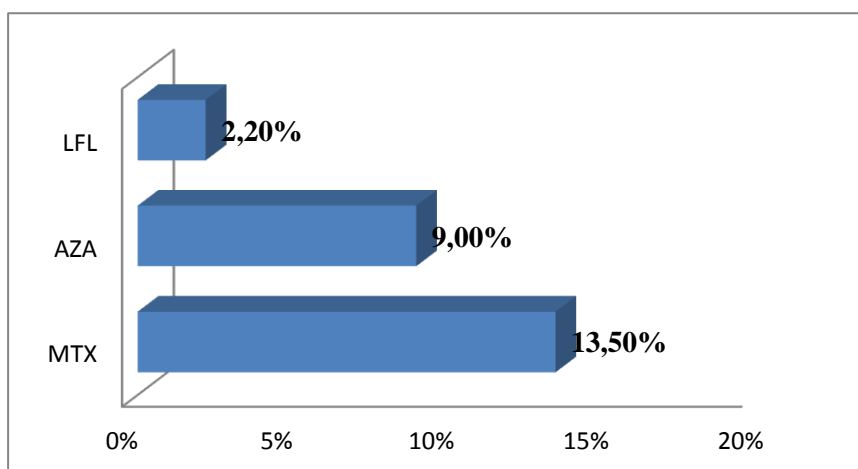


Figura 3. Tratamiento concomitante con FAMES

La dosis de Infliximab recomendada en la ficha técnica del Infliximab es de 5 mg/kg/8 semanas para todas las patologías (EA, APS, EC, CU y PS) excepto para la AR que la dosis indicada es de 3mg/kg/8semanas. El 51,3% de los pacientes de Reumatología estaban intensificados según se muestra en la Tabla3, el 51,1% de los pacientes de Digestivo y el 25% de los pacientes de Dermatología.

Tabla 3. Pacientes en tratamiento con Infliximab intensificados

| | Nº pacientes |
|----------------------------------|--------------|
| Artritis Reumatoide | |
| 4 mg/kg/8 semanas | 2 |
| 5 mg/kg/8 semanas | 6 |
| 5 mg/kg/7 semanas | 1 |
| 5 mg/kg/6 semanas | 1 |
| Espondilitis Anquilosante | |
| 5 mg/kg/6 semanas | 5 |
| 5 mg/kg/5 semanas | 1 |
| 5 mg/kg/4 semanas | 1 |
| Artritis Psoriásica | |
| 5 mg/kg/6 semanas | 2 |
| Enfermedad de Crohn | |
| 5 mg/kg/6 semanas | 14 |
| 5 mg/kg/4 semanas | 1 |
| 10 mg/kg/6 semanas | 3 |
| Colitis Ulcerosa | |
| 5 mg/kg/6 semanas | 7 |
| Psoriasis | |
| 5mg/kg/5 semanas | 1 |

Los tratamientos con Infliximab, tienen una duración de media de 5,7 años \pm 3,8 años. En cuanto a las líneas de tratamiento, en el 18,3% \pm 2,7% de los pacientes de Reumatología el Infliximab era el primer fármaco biológico que se utilizaba versus el 47,2% \pm 15,6% de los pacientes de Digestivo. Como segunda línea de tratamiento lo utilizaron el 37,3% \pm 17,2% de Reumatología, el 52,8 \pm 14,2% de los pacientes con EII y el 51,2 \pm 10,6% de los pacientes con Psoriasis.

4.2. Monitorización de Infliximab

La concentración media de IFX de los 89 pacientes fue de $4,17 \pm 4,07$ mcg/ml. En la Tabla 4 se muestran las concentraciones medias de IFX según las distintas patologías de uso: AR: $4,20 \pm 4,14$ mcg/ml, EA: $4,35 \pm 4,81$ mcg/ml, APs: $8,15 \pm 5,66$ mcg/ml, CU: $4,78 \pm 3,71$ mcg/ml, EC: $3,31 \pm 3,30$ mcg/ml y Ps: $0,46 \pm 0,60$ mcg/ml.

Tabla 4. Concentración media de Infliximab según patologías

| | Media (mcg/ml) | ± | DE |
|----------------------------------|----------------|---|------|
| Astritis Reumatoide | 4,20 | ± | 4,14 |
| Espondilitis Anquilosante | 4,35 | ± | 4,81 |
| Artritis Psoriasica | 8,15 | ± | 5,66 |
| Colitis Ulcerosa | 4,78 | ± | 3,71 |
| Enfermedad de Crohn | 3,31 | ± | 3,30 |
| Psoriasis | 0,46 | ± | 0,60 |

El $24,7\% \pm 8,9\%$ de los pacientes presentaron anticuerpos Anti-IFX, siendo en todos estos pacientes la concentración de IFX indetectable. El 29,7% de los pacientes que tenían prescrito el IFX por Reumatólogos presentaban Ac anti-IFX. Cinco de estos pacientes con Ac pacientes estaban diagnosticados de AR y 2 pacientes intensificados con IFX 5 mg/kg/6semanas. Los pacientes con EA y Ac fueron también cinco y dos de ellos intensificados, uno con IFX 5 mg/kg/6 semanas y otro paciente con INF 5 mg/kg/5 semanas, tan sólo un paciente con APS presento Ac.

En cuanto a la patología inflamatoria intestinal, el 18,75% de los pacientes presentaron Ac, sólo un paciente diagnosticado de CU y 8 pacientes de EC, de los cuales 2 estaban con IFX intensificado a 5 mg/kg/6 semanas. De los pacientes con Psoriasis, dos de los cuatro pacientes presentaron Ac anti-IFX.

En la Tabla 5 se muestran los títulos medios de los Ac anti-IFX por patologías. Cabe destacar que en la APS y en la CU sólo se encontraron Ac en un paciente en cada patología.

Tabla 5. Título de Ac Anti-infliximab según patologías

| | Media (AU/ml) | ± | DE |
|----------------------------------|---------------|---|--------|
| Astritis Reumatoide | 34,80 | ± | 65,74 |
| Espondilitis Anquilosante | 101,10 | ± | 90,1 |
| Artritis Psoriasica* | - | ± | - |
| Colitis Ulcerosa** | - | ± | - |
| Enfermedad de Crohn | 243,40 | ± | 346,87 |
| Psoriasis | 33,45 | ± | 45,89 |

*APS: 16,9 AU/ml; ** CU: 121,7 AU/ml

4.3. Análisis de costes

Durante el periodo de estudio (PI), con la monitorización del IFX, se redujo el coste medio por paciente en todas las patologías con respecto al mismo periodo del año anterior (Pre-I) cuando no se realizaba la determinación de fármaco y Ac.

En la CU, el coste medio por paciente con IFX durante el PI fue de 1780,83€/pac vs 1844,96€/pac en el Pre-I, ahorrándose 64,13 €/pac. El coste medio por paciente en la EC también se redujo de 1830,69€/pac a 1578,95€/pac durante la intervención, lo que supuso un ahorro de 251,74€/pac.

En cuanto a las enfermedades inflamatorias articulares, en la AR con el IFX el coste medio por paciente se redujo de 1482,33€/paciente a 1272,70€/paciente durante el mismo periodo de este año (2015-2016). En la EA, sucede algo parecido, y es que el IFX pasa de 1920,43€/paciente a 1513,37 €/paciente en el PI, suponiendo un ahorro de 407,05 €/paciente. En la APS, la monitorización de IFX hace que el coste medio por paciente baje a 1858,09€/pac de 2121,40€/pac que suponía el tratamiento de un paciente en 2014-2015.

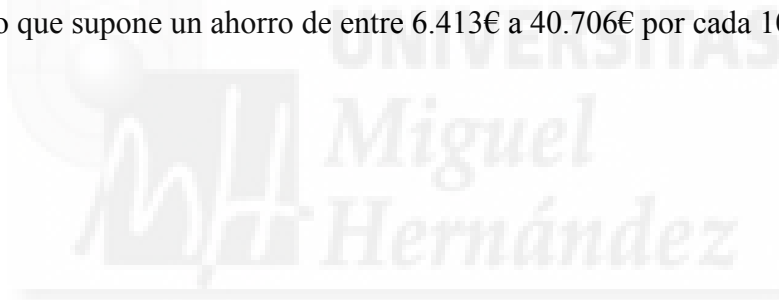
En dermatología, cabe destacar, que el 50% de los pacientes con Psoriasis presentaban Ac Anti-IFX y se les suspendió el tratamiento. En el paciente intensificado, se modificó la pauta a 5 mg/kg/8 semanas, por lo que el coste medio por paciente en la Psoriasis, también descendió de 1845,06€/paciente a 1528,37€/paciente.

En la Tabla 6 se muestra el análisis de costes por periodo y patología

Tabla 6. Análisis de costes de infliximab por periodos según patologías

| | Periodo Pre-Intervención (Oct 14-Marzo15) | Periodo Intervención (Oct 15- Marzo 16) | Ahorro potencial |
|----------------------------------|--|--|---------------------|
| Astritis Reumatoide | 1482,33€ | 1272,70€ | 209,63 € |
| Espondilitis Anquilosante | 1920,43€ | 1513,37€ | 407,06 € |
| Artritis Psoriasica* | 2121,40€ | 1858,09€ | 263,31 € |
| Colitis Ulcerosa** | 1844,96€ | 1780,83€ | 64,13 € |
| Enfermedad de Crohn | 1830,69€ | 1578,95€ | 251,74 € |
| Psoriasis | 1845,06€ | 1528,37€ | 316,69 € |

En la Tabla 6 se puede observar que el periodo de intervención puede suponer un ahorro al sistema entre 64,13€ por paciente a 407,06€ por paciente dependiendo de las patologías, lo que supone un ahorro de entre 6.413€ a 40.706€ por cada 100 pacientes.



5. CONCLUSIONES

- Las concentraciones medias de Infliximab en todas las patologías se encontraban dentro del rango terapéutico establecido excepto en la Psoriasis.
- Uno de cada cuatro pacientes en tratamiento con Infliximab presentó Anticuerpos Anti-Infliximab, con el riesgo clínico que esto supone para los pacientes y el sobrecoste que esto conlleva para el sistema.
- Los diagnósticos principales para los que se prescribió Infliximab, estuvieron relacionados con la patología inflamatoria intestinal, como cabía esperar, fueron la Enfermedad de Crohn y la Colitis Ulcerosa.
- Existe una elevada prevalencia de pacientes con pautas posológicas por encima de lo que indica la ficha técnica en todas las patologías descritas. Cabe destacar que más de la mitad de los pacientes en tratamiento con Infliximab tenían prescrito al inicio del estudio dosis o intervalos posológicos intensificados con el gasto que esto supone para el sistema.
- La monitorización de fármacos biológicos por parte de farmacia, es una herramienta que ha supuesto un ahorro en el tratamiento de Infliximab en todas las patologías, ya que las intensificaciones de tratamiento se realizan de manera objetiva en base a la concentración de fármaco y no de manera subjetiva como se venía haciendo hasta ahora.
- Además, como ya se ha descrito, un elevado porcentaje de pacientes estaban intensificados. La monitorización de la concentración de Infliximab y la determinación de Anticuerpos en estos pacientes, nos ha permitido individualizar la terapia biológica en base a sus concentraciones de infliximab con el ahorro que esto conlleva.
- Son necesarios más estudios que determinen el rango terapéutico para cada patología basado en los criterios clínicos de buena o mala respuesta.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Casals-Sánchez JL, García De Yébenes Prous MJ, Descalzo Gallego MA, Barrio Olmos JM, Carmona Ortells L, Hernández García C, et al. Características de los pacientes con espondiloartritis seguidos en unidades de reumatología en España. Estudio emAR II. *Reumatol Clin*. 2012;8:107-13.
2. Casellas F, Arenas JI, Baudet JS, Fábregas S, García N, Gelabert J, et al. Impairment of health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease: a Spanish multicenter study. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11:488-96.
3. Daudéna E, Pujol RM, Sánchez-Carazo JL, Toribio J, Vanaclocha F, Puig L, et al. Demographic characteristics and health-related quality of life of patients with moderate-to-severe psoriasis: The VACAP study. *Actas Dermosifiliogr*. 2013;104:807-14.
4. Emi Aikawa N, de Carvalho JF, Artur Almeida Silva C, Bonfá E. Immunogenicity of Anti-TNF- Agents in autoimmune diseases. *Clinic Rev Allerg Immunol*. 2010;38:82-9.
5. Bosani M, Ardizzone S, Bianchi Porro G. Biologic targeting in the treatment of inflammatory bowel diseases. *Biologics: Targets & Therapy* 2009; 3: 77-97.
6. Bartelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohamed MT, Stapel S, Lems WF, Aarden L, et al. Anti-infliximab and anti-adalimumab antibodies in relation to response to adalimumab in infliximab switchers and anti-TNF naive patients: a cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:817-21.
7. Jamnitski A, Bartelds GM, Nurmohamed MT, van Schouwenburg PA, van Schaardenburg D, Stapel SO, et al. The presence or absence of antibodies to infliximab

or adalimumab determines the outcome of switching to etanercept. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:284-8.

8. Klotz U, Teml A, Schwab M. Clinical pharmacokinetics and use of infliximab. *Clin Pharmacokinet* 2007;46:645-60.

9. Vande Casteele N., Gils A. Pharmacokinetics of anti-TNF monoclonal antibodies in inflammatory bowel disease: adding value to current practice. *J Clin Pharmacol* 2015;55: 39-50.

10. Harper JW, Sinanan MN, Zisman TL. Retrospective studies report that increased body mass index is associated with earlier time to loss of response to infliximab in patients with inflammatory bowel disease. *InflammBowel Dis* 2013;19(10):2118–24.

11. Vermeire S, Noman M, Van Assche G, et al. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut* 2007;56:1226–31

12. Chaparro M, Guerra I, Munoz-Linares P, et al. Systematic review: antibodies and anti-TNF-a levels in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35:971–86.

13. Pascual-Salcedo D, Plasencia C, Ramiro S, Nuño L, Bonilla G, Nagore D, et al. Influence of immunogenicity on the efficacy of long-term treatment with infliximab in rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2011;50:1445-52.

14. Gisbert JP, Marín AC, McNicholl AG, Chaparro M. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of a second anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease whose previous anti-TNF treatment has failed. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;4: 613-23.

15. Xu Z, Seitz K, Fasanmade A, et al. Population pharmacokinetics of infliximab in patients with ankylosing spondylitis. *J Clin Pharmacol* 2008;48:681-95.
16. Yarur AJ, Jain A, Sussman DA, et al. The association of tissue anti-TNF drug levels with serological and endoscopic disease activity in inflammatory bowel disease: The ATLAS study. *Gut* 2015;65:249-55.
17. Ficha técnica Remicade®. Disponible en EMEA: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf [consultado:30/04/16].
18. 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-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet*. 1999;354:1932-9.
19. Van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, DeWoody K, Williamson P, Braun J; Ankylosing Spondylitis Study for the Evaluation of Recombinant Infliximab Therapy Study Group. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum*. 2005;52:582-91.
20. Antoni C, Krueger GG, de Vlam K, Birbara C, Beutler A, Guzzo C, Zhou B, Dooley LT, Kavanaugh A; IMPACT 2 Trial Investigators. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1150-7.

- 21 Hanauer S, Feanagan B, Mayer L, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomized trial. *Lancet* 2002; 359: 1541-99.
22. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Travers S, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE, Colombel JF. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005;353:2462-76.
- 23 Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne JP, Evans R, Guzzo C, et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet*. 2005;366:1367-74.
24. Park W, Lee SJ, Yun J, et al. Comparison of the pharmacokinetics and safety of three formulations of infliximab (CT-P13, EU-approved reference infliximab and the US-licensed reference infliximab) in healthy subjects: a randomized, double-blind, three-arm, parallel-group, single-dose, Phase I study. *Expert Rev Clin Immunol* 2015;11: 25-31
25. Lambert J, Wyand M, Lassen C, et al. Pharmacokinetic results from a phase 1, single-centre, double-blind, randomised, single-dose, parallel group study comparing 5 mg/kg IV infusion of BOW015 and reference infliximab in healthy male volunteers. *Ann Rheum Dis* 2015;74:462.
26. Orlando A, Armuzzi A, Papi C, Annese V, Ardizzone S, Biancone L. The Italian Society Gastroenterology (SIGE) and the Italian Group for the study of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD) Clinical Practice Guidelines: The use of the tumor necrosis factor-alpha antagonist therapy in Inflammatory Bowel Disease. *Digestive and Liver Disease* 2010; 43: 1-20.

27. Steenholdt C, Bendtzen K, Brynskov J, Thomsen OØ, Ainsworth MA. Cut-off levels and diagnostic accuracy of infliximab trough levels and anti-infliximab antibodies in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol.* 2011;46:310-8.
28. Hanauer SB, Wagnr CL, Bala M, et al. Incidence and importance of antibody responses to infliximab after maintenance or episodic treatment in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:542-3
29. Román Ivorra JA, Ivorra J, Monte-Boquet E, Canal C, Oyagüez I, Gómez-Barrera M. Cost analysis of biologic drugs in rheumatoid arthritis first line treatment after methotrexate failure according to patients' body weight. *Reumatol Clin.* 2016;12:123-9.



