

Cambios entre anti-TNF, ¿están siempre justificados?

Loreto Carmona

Unidad de Investigación. Fundación Española de Reumatología. Madrid. España.

Las nuevas terapias biológicas, dirigidas contra mediadores implicados en la patogenia de la artritis, han protagonizado un cambio de paradigma en la artritis reumatoide (AR) y, probablemente, también en otras enfermedades reumáticas inflamatorias. Directa o indirectamente, han contribuido a que los reumatólogos del siglo XXI controlen de forma más estrecha a sus pacientes inflamatorios y a que esperen más de los fármacos, no sólo que éstos produzcan mejoría, sino que lleven a los pacientes a la remisión. Nunca antes se había contado con tanta información y tantas alternativas terapéuticas, lo que de entrada es positivo, aunque en ocasiones se acompañe de indecisión y desinformación. Por otro lado, desde que el reumatólogo dispone de estas nuevas armas terapéuticas, se ha convertido en el *enfant terrible* de los hospitales, ha pasado de ser transparente a ser costoso y, por tanto, a ser observado con lupa. Nuestra oportunidad es la de hacer ver a los gestores que el uso que hacemos de estos tratamientos es racional y que nos adelantamos a ellos en el análisis de su coste-efectividad.

Empiezan a tener lugar situaciones que hace 7 años ni nos planteábamos cuando empezamos a utilizar de forma rutinaria los tratamientos biológicos. Es el caso de pacientes que tras un tiempo prolongado de uso dejan de responder a ellos o que ya han probado varios. Ante un paciente con AR que no responde o que deja de responder a un tratamiento biológico, lo que ocurre hasta en un tercio de los casos a los 2 años y hasta la mitad a los 5 años¹, las opciones actuales son básicamente cuatro: *a*) incrementar temporalmente la dosis o disminuir el intervalo de administración más allá de los indicados en la ficha técnica; *b*) añadir un fármaco modificador de la enfermedad (FAME) o cambiar el que se esté combinando con el biológico; *c*) cambiar a otro fármaco con mecanismo de acción similar, y *d*) suspender y cambiar a otro fármaco con distinto mecanismo de acción, incluidos otros biológicos. No necesariamente hay que

adoptar las opciones en el orden en que las he expuesto, ni tampoco piensen que son las únicas, todo es combinable y sujeto a ser utilizado en secuencias y vías distintas. La opción de incrementar las dosis, a pesar de que haya estudios que demuestren mejoría transitoria en inhibidores del TNF —incluso, recientemente, un ensayo clínico aleatorizado y controlado²—, debería desaconsejarse desde el punto de vista de la seguridad, puesto que está demostrada la existencia de una relación dosis-toxicidad, en especial en la tasa de infecciones³, o, si se lleva a cabo, debería ser sólo temporalmente. La opción de cambiar o añadir FAME distintos del metotrexato, que es el que se utiliza de forma predeterminada en combinación con los tratamientos biológicos, ha recibido en general poca atención y merece un estudio detallado, entre otras cosas porque se utiliza mucho en nuestro medio y porque, probablemente, se trata de una opción menos costosa, aunque no sabemos si coste-efectiva. Las opciones más utilizadas son las que proponen un cambio de un biológico a otro, generalmente cambios entre inhibidores del TNF, ¿pero está justificada esta opción?

Hay pruebas de que en la AR algunos pacientes pueden responder a un inhibidor del TNF pero no a otro. Por un lado, tenemos las diferencias en la farmacocinética y los mecanismos de acción. Por ejemplo, las distintas vidas medias —3 días en etanercept, 10 en infliximab y 13 en adalimumab— pueden traducirse en diferencias en el grado de neutralización del TNF, o la vía de administración puede tener un efecto sobre la eficacia, directa o indirectamente por la influencia que ésta puede tener sobre la adhesión al tratamiento⁴. Y también están las pruebas de estudios clínicos. A fecha junio de 2007, en una revisión sistemática del grupo de revisores de la Sociedad Española de Reumatología para la Guía de Práctica Clínica de la AR (GUIPCAR)⁵, se revisaron en detalle 35 estudios sobre el cambio de un inhibidor del TNF a un segundo⁶. La mayoría de los estudios tiene limitaciones en el diseño y existe una gran disparidad en las medidas de respuesta; no obstante, se puede concluir que: *a*) la falta de respuesta a un primer inhibidor del TNF no predice completamente la falta de respuesta a un segundo inhibidor; *b*) los pacientes que experimentan pérdida de eficacia después de una respuesta inicial —esto es fallo secundario en lugar de primario— tienen más posibilidades de responder a los inhibidores

Correspondencia: Dra. L. Carmona.
Unidad de Investigación. Fundación Española de Reumatología.
Marqués del Duero, 5, 1.º. 28001 Madrid. España
Correo electrónico: loreto.carmona@ser.es

Manuscrito recibido el 17-3-2008 y aceptado el 3-4-2008.

del TNF, y *c*) si se ha fallado con un receptor soluble y un anticuerpo anti-TNF, hay poca probabilidad de respuesta a un tercer inhibidor del TNF.

Además de la falta de eficacia, hay otras razones por las que puede estar indicado un cambio de biológico en la AR. Un efecto adverso concreto, o una preferencia del paciente o un desabastecimiento o dificultad para acceder al tratamiento en áreas con restricciones. En general, los datos apuntan a que si se suspende un inhibidor del TNF por un efecto adverso, el tratamiento con un segundo inhibidor no tiene por qué producir el mismo efecto adverso, especialmente cuando se ha suspendido la aplicación del primero por un acontecimiento relacionado con la administración. Las otras razones para el intercambio se justifican por sí solas.

En cualquier caso, es un hecho constatado que en la práctica clínica es habitual cambiar entre inhibidores del TNF ante fallos primarios o secundarios o dados los efectos adversos de otro anti-TNF, sobre todo en pacientes con AR. En una encuesta llevada a cabo en reumatólogos estadounidenses, más del 94% indicó que cambiaba de un inhibidor del TNF a otro tras detectar falta de respuesta o efectos secundarios⁷. En general, las sociedades científicas, caso de la Sociedad Española de Reumatología⁸ o la Sociedad Francesa de Reumatología⁹, respaldan el uso de un inhibidor del TNF en pacientes con insuficiente respuesta al anterior. Sin embargo, el instituto NICE del Reino Unido ha llegado a la conclusión de que, ante una disminución de la eficacia de un primer inhibidor del TNF, instaurar un segundo estaría fuera del rango aceptable de relación coste-eficacia y no lo recomienda¹⁰. Desde mi punto de vista, esta relación depende del tiempo en que uno se empeñe en asegurarse que el cambio ha funcionado. Si no se mantiene el tratamiento con el nuevo inhibidor más allá de los 3 meses en caso de que la respuesta sea parcial, puede entrar dentro del rango aceptable, aunque también implica un control más ajustado.

Los biológicos, que irrumpieron después de los inhibidores del TNF, caso del rituximab o el abatacept, han tenido que demostrar su eficacia en pacientes con respuesta inadecuada a los anti-TNF α . De ahí que las pruebas en favor de un cambio a otro tipo de molécula sean más claras, puesto que los estudios estaban específicamente diseñados para ello. ¿Justifica esta mejor calidad de los estudios que el cambio no se haga entre anti-TNF sino a otro biológico? En parte sí, pero no debemos dejarnos cegar por la metodología; todo dependerá de la relación coste-eficacia. Ya sé que el argumento está manido, pero lo ideal sería disponer de perfiles “respondedores” a cada biológico. Y, por otra parte, realmente se echan en falta estudios que comparen la terapia combinada de FAME frente a biológicos, ¿no? Esta opción sería indiscutiblemente más barata, pero no sabemos cuánto más eficaz, si lo es. ¿Nos resig-

naremos a tener estas lagunas tan importantes de conocimiento?

Pero hay otras enfermedades además de la AR en las que puede ser necesario una decisión sobre un tratamiento biológico, en especial las espondiloartritis o la artritis idiopática juvenil, ambas con menos alternativas probadas que en la AR. Los inhibidores del TNF se han probado, además de en la artritis, sobre todo en la espondiloartritis y en la artritis idiopática juvenil, y la información sobre cambios entre moléculas es escasa: pocos estudios con pocos pacientes. En general los resultados parecen respaldar el cambio a otro anti-TNF, o al menos no descartarlo como opción terapéutica. En el Registro Español de Acontecimientos Adversos con Terapias Biológicas en Enfermedades Reumáticas (BIOBADASER), la tasa de retención tanto del primero como del segundo biológico es mejor en la espondiloartritis que en la AR¹¹, lo que podría explicarse en parte por la ausencia de alternativas de tratamiento para las espondiloartritis o la menor tasa de episodios adversos comparada con la AR, debido a que se trata de pacientes con menor edad y menos comorbilidades y tratamientos concomitantes.

En general, podemos decir que el cambio entre inhibidores del TNF puede estar justificado una primera vez en el supuesto de que haya habido una respuesta inicial, pero se haya manifestado pérdida de la respuesta, lo que se denomina fallo secundario. No se justificaría un segundo o tercer cambio a menos que la suspensión de los previos haya ocurrido como consecuencia de un episodio adverso relacionado con la administración, o también por diversas causas independientes de la eficacia, como preferencias del paciente o problemas de abastecimiento. En ocasiones en que el paciente, de entrada, no respondiera de forma adecuada a un inhibidor del TNF, la mejor opción no sería un cambio a otro inhibidor del TNF, sino a otra molécula con un mecanismo de acción diferente, ya sea un biológico o no.

Bibliografía

1. Descalzo M, Montero D, Erra A, Marsal S, Fernandez Castro M, Mulero J, et al. Spanish registry for adverse events of biological therapy in rheumatic diseases (BIOBADASER): State report, January 26th, 2006. *Rheumatol Clin.* 2007;3:4-20.
2. Rahman MU, Strusberg I, Geusens P, Berman A, Yocum D, Baker D, et al. Double-blinded infliximab dose escalation in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1233-8.
3. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA.* 2006;295:2275-85.
4. Schwartzman S, Morgan GJJ. Does route of administration affect the outcome of TNF antagonist therapy? *Arthritis Res Ther.* 2004;6 Suppl 2: S19-23.
5. Sociedad Española de Reumatología. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de la Artritis Reumatoide en España. 2007 [citado 3 Mar 2008]. Disponible en: www.ser.es

6. Carmona L, Ortiz A, Abad MA. How good is to switch between biologics? A systematic review of the literature. *Acta Reumatol Port.* 2007;32:113-28.
7. Kamal KM, Madhavan SS, Hornsby JA, Miller LA, Kavookjian J, Scott V. Use of tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a national survey of practicing United States rheumatologists. *Jt Bone Spine.* 2006;73:718-24.
8. Rodríguez-Valverde V, Caliz Caliz R, Alvaro-Gracia Alvaro J, Marengo de la Fuente J, Mulero Mendoza J, Tornero Molina J, et al. Update of the Consensus of the Spanish Society of Rheumatology on biological therapy in rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin.* 2006;2:52-9.
9. Fautrel B, Pham T, Mouterde G, Le Loet X, Goupille P, Guillemin F, et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology regarding TNFalpha antagonist therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Jt Bone Spine.* 2007;74:627-37.
10. Jerram S, Butt S, Gadsby K, Deighton C. Discrepancies between the EULAR response criteria and the NICE guidelines for continuation of anti-TNF therapy in RA: a cause for concern? *Rheumatology (Oxford).* 2008;47:180-2.
11. Carmona L, Gomez-Reino JJ. Survival of TNF antagonists in spondyloarthritis is better than in rheumatoid arthritis. Data from the Spanish registry BIOBADASER. *Arthritis Res Ther.* 2006;8:72