

Monitorización de agentes biológicos en la artritis reumatoide

M. Casellas Gibert¹, N. Padullés Zamora^{1,3}, A. Padullés Zamora^{1,3}, F.J. Juanola-Roura⁴, E. Santacana Juncosa^{1,3}, F. Morandeira Rego⁵, N. Carballo Martínez⁶, F.J. Narváez García⁴, H. Colom Codina^{2,3}

¹Servicio de Farmacia. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona). ²Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universitat de Barcelona. ³Programa de Farmacoterapia, Farmacogenética y Tecnología Farmacéutica. Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge-IDIBELL. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona). ⁴Servicio de Reumatología. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona). ⁵Servicio de Inmunología. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona). ⁶Servicio de Farmacia. Hospital del Mar. Parc de Salut Mar. Barcelona

RESUMEN

Los fármacos biológicos se han convertido en agentes clave para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias inmunomediadas (IMID). Sin embargo, la terapia biológica está condicionada por la gran variabilidad farmacocinética (PK) inter/intraindividual.

La monitorización terapéutica (TDM), basada en las concentraciones de fármaco biológico y los anticuerpos antifármaco, es una herramienta apropiada para la optimización del tratamiento de las IMID con el objetivo de individualizar la posología para cada paciente. Así, la determinación de concentraciones plasmáticas de los agentes biológicos, junto con la interpretación de los valores clínicos y analíticos, permitiría una evaluación global del estado del paciente, optimizar la exposición al fármaco y mejorar la respuesta clínica. La monitorización de concentraciones plasmáticas se puede realizar en caso de no respuesta (TDM reactiva) o en caso de remisión para mantener una exposición al fármaco adecuada (TDM proactiva).

En este artículo se resume la información disponible sobre la TDM de los agentes biológicos para la optimización del tratamiento de la artritis reumatoide (AR). A pesar de la evidencia disponible sobre la asociación entre las concentraciones séricas de fármacos y el resultado clínico en AR, se requieren más datos PK y de coste-efectividad que permitan obtener más información para consolidar la TDM como una intervención en reumatología.

Palabras clave: Artritis reumatoide, agente biológico, monitorización farmacocinética.

ABSTRACT

Biological agents have become key agents for the long-term management of many immune mediated inflammatory diseases (IMID). However, biological therapies are widely conditioned by the great inter and intra-individual pharmacokinetic (PK) variability.

Therapeutic drug monitoring (TDM), based on the concentrations of the biological drug and anti-drug antibodies, is a pharmacologically sound tool for the optimization of the IMID treatment with the aim of individualizing the dosing regimen for each patient. The determination of plasma concentrations of the biological agents along with a clinical and analytical interpretation would provide a global evaluation of the patients' condition, a drug exposure optimization and an improvement on the clinical response. Plasma concentrations can be monitored in case of non-response (reactive TDM) or in case of remission to maintain adequate drug exposure (proactive TDM).

This article summarizes the information available on the TDM of biological agents for the treatment of rheumatoid arthritis (RA) optimization. Despite the available evidence on the association between serum drug concentrations and the clinical outcome in RA, further pharmacokinetic (PK) and cost-effectiveness studies are required to implement TDM as an intervention in rheumatology.

Key words: Rheumatoid arthritis, biological agent, pharmacokinetic monitoring.

Correspondencia:

M. Casellas Gibert. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona).

Correo electrónico: mcasellasg@bellvitgehospital.cat

Conflicto de interés:

El autor primer firmante del manuscrito de referencia, en su nombre y en el de todos los autores firmantes, declara que no existe ningún potencial conflicto de interés relacionado con el artículo.

Introducción

Las terapias biológicas han revolucionado el tratamiento de las enfermedades inflamatorias inmunomediadas (IMID)¹⁻⁴. Sin embargo, existe una elevada variabilidad en la respuesta clínica: un tercio de los pacientes no responde a la terapia de inducción (falta de respuesta primaria)^{5,6}, y hasta el 30% pierde la respuesta clínica inicial con el tiempo (respuesta secundaria)⁷. La ausencia de respuesta puede deberse a una eliminación acelerada del fármaco (mecanismo farmacocinético [PK]), a la formación de anticuerpos antifármaco neutralizantes (mecanismo de inmunogenicidad), o por no estar dirigido el agente biológico al principal mecanismo patológico (fallo terapéutico)⁴ (figura 1).

La monitorización terapéutica PK (*therapeutic drug monitoring* [TDM]) es una herramienta útil para garantizar la eficacia de los medicamentos y reducir la incidencia de efectos adversos (EA), ya que permite alcanzar concentraciones plasmáticas efectivas más rápidamente y minimizar la toxicidad. Su objetivo es individualizar las dosis del fármaco según las características PK individuales de cada paciente. Los fármacos susceptibles de ser monitorizados son los siguientes: a) fármacos con un estrecho margen terapéutico y EA dosis-dependientes; b) fármacos para los que no existe un buen marcador clínico o biológico de la respuesta al tratamiento que permita su individualización posológica; c) fármacos con elevada variabilidad PK intra/interindividual, y d) fármacos en los que se ha observado una clara relación entre la concentración y el efecto terapéutico y EA. La TDM también puede ser útil cuando: a) el riesgo de un bajo cumplimiento del tratamiento es alto; b) las concentraciones infraterapéuticas aumentan el riesgo de desarro-

llar resistencias, y c) son necesarias técnicas de depuración para eliminar el fármaco⁹.

En cuanto a la TDM de los agentes biológicos, se puede establecer un paralelismo con los fármacos «químicos» de bajo peso molecular⁹, tal como se muestra en la tabla 1.

Escenarios clínicos en los que se puede realizar TDM

Existen dos escenarios clínicos en los que se puede realizar TDM: determinación de concentraciones y anticuerpos antibiológicos en caso de falta de respuesta, con el objetivo de adaptar el régimen de dosificación para inducir respuesta (TDM reactiva) o, en caso de respuesta al tratamiento, para mantener una exposición al fármaco adecuada y, por tanto, la respuesta (TDM proactiva) (tabla 2).

Un valor de concentración individual es insuficiente para tomar una decisión, ya que para conocer la evolución de la PK con el tiempo es necesario medir concentraciones consecutivas. Esto se debe a que la actividad de la enfermedad puede determinar la PK del fármaco y modificar las concentraciones a lo largo del tiempo. La medida de las concentraciones predosis (C_{min}) y la interpretación de la evolución de la respuesta terapéutica nos proporcionan una referencia paciente-específica de las C_{min} asociadas a su respuesta¹¹.

Asociación entre las concentraciones de fármaco y respuesta biológica y/o clínica en la artritis reumatoide

Las terapias biológicas dirigidas frente al factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) se han convertido en agen-

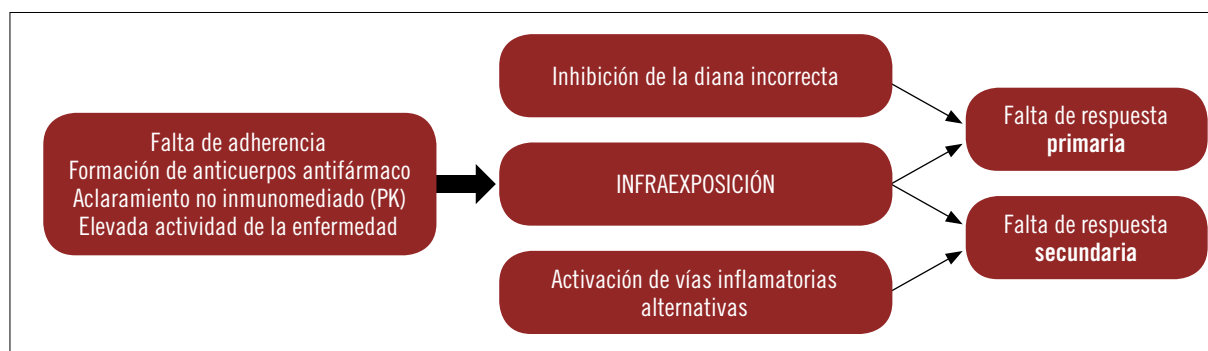


Figura 1. Posible mecanismo de la falta de respuesta primaria y secundaria. PK: farmacocinética. Adaptada de Dreesen E. y Gils A.⁸

Tabla 1.

Similitudes entre los agentes biológicos y químicos de bajo peso molecular	
Fármacos químicos	Similitud con agentes biológicos
Estrecho margen terapéutico	Los agentes biológicos se consideran fármacos con una relación beneficio-riesgo positiva, aunque no están exentos de EA. Aparte de la inmunogenicidad, el EA más común es el aumento del riesgo de infecciones. Sin embargo, existe controversia respecto a la relación entre el riesgo de infección y la dosis de los agentes biológicos
Falta de buenos marcadores clínicos o biológicos	La unión al antígeno diana de los anticuerpos monoclonales (mAb) es ampliamente conocida, pero la concentración plasmática del antígeno no se usa como biomarcador para monitorizar el mAb durante el tratamiento debido a la falta de proporcionalidad entre la concentración en sangre de la diana terapéutica y la cantidad sistémica total, así como la dificultad para medir la concentración del antígeno diana. Por ello, se usan otros marcadores indirectos, que no siempre se correlacionan con la respuesta clínica, o bien escalas clínicas para medir la actividad de la enfermedad
Variabilidad farmacocinética	La variabilidad intra/interindividual en la PK de los mAb es ampliamente conocida y se ha descrito en múltiples publicaciones. Esta variabilidad también se observa en proteínas de fusión o en el interferón beta
Relación concentración-efecto	La asociación entre las concentraciones de fármaco y respuesta biológica y/o clínica se ha demostrado para la mayoría de los mAb. En el apartado «Asociación entre las concentraciones de fármaco y respuesta biológica y/o clínica en la artritis reumatoide» de este artículo se revisa la información disponible para esta enfermedad
Riesgo de mal cumplimiento	La mayoría de los biológicos se administran por vía subcutánea (s.c.). Esta vía de administración se ha relacionado con un mayor riesgo de mal cumplimiento terapéutico debido al dolor de la inyección s.c., aunque hay estudios que demuestran una buena adherencia a los agentes biológicos independientemente de su vía de administración
Unas bajas concentraciones de fármaco antimicrobiano aumentan el riesgo de desarrollar resistencias	Se puede hacer un paralelismo entre el riesgo de resistencias asociado a dosis subterapéuticas de antimicrobianos y el riesgo de inmunización contra agentes biotecnológicos
Técnicas de depuración	Debido al elevado peso molecular de los mAb, éstos no se eliminan durante la diálisis. Su aclaramiento sí que aumenta durante la plasmaféresis
Características específicas de los agentes biológicos	Excepto el peso y la superficie corporal, las fuentes de variabilidad interindividual en la PK de los mAb son muy diferentes a las de los fármacos «químicos». Las causas de esta variabilidad incluyen: reciclaje vía receptor neonatal de la fracción constante (FcRn), o receptor Brambell, catabolismo específico, o TMDD, inmunización, pérdidas digestivas en enfermedad inflamatoria intestinal y mecanismos específicos de disposición (sobre todo reciclaje FcRn y TMDD)*

Similitudes entre los agentes biológicos y los agentes químicos de bajo peso molecular. EA: efectos adversos; mAb: anticuerpo monoclonal; PK: farmacocinética; IFN-β: interferón beta; SC: subcutánea; CL: aclaramiento; FcRn: receptor neonatal de la fracción constante, o *Brambell receptor*; TMDD: *target-mediated drug disposition*. *Las fuentes de variabilidad inter/intraindividual han sido previamente desarrolladas en Casellas et al.¹⁰. Adaptada de Paintaud et al.⁹.

tes clave para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR). La TDM basada en la medida de las concentraciones plasmáticas y los anticuerpos antibiológicos, así como los parámetros analíticos (biomarcadores)

y clínicos (estado inflamatorio) podría contribuir a alcanzar concentraciones óptimas del fármaco y, en consecuencia, a reducir el fracaso terapéutico. La TDM se propone como una herramienta esencial

Tabla 2.

Algoritmo propuesto durante la TDM reactiva y proactiva			
Exposición predosis		Respuesta	
C_{min}	Anticuerpos antibióticos	Respondedor (TDM proactiva)	No respondedor (TDM reactiva)
>Diana	NA	Reducir la dosis o aumentar el intervalo*	Cambiar de mecanismo de acción
En diana	NA	Mantener	
<Diana	Indetectable	Intensificar*/mantener/suspender	Intensificar*
<Diana	Detectable	Suspender	Intensificar* o cambiar a un fármaco de la misma clase o a otro con diferente mecanismo de acción
Indetectable	Indetectable	Intensificar*/suspender	Intensificar*
Indetectable	Detectable	Suspender	Cambiar a un fármaco de la misma clase o a otro con diferente mecanismo de acción

Algoritmo propuesto durante TDM reactivo y proactivo. NA: no aplica; TDM: monitorización farmacocinética.

*El cambio de dosis siempre debe ir seguido de la determinación de la eficacia y control de las concentraciones alcanzadas después del cambio. Adaptada de Dreesen E. et al.¹¹.

para el ajuste posológico y la optimización de la exposición. Aunque se ha demostrado ampliamente que la TDM de infliximab (IFX) y adalimumab (ADA) en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se asocia con mejores resultados terapéuticos frente a la optimización posológica empírica, se necesitan más datos de estudios prospectivos para demostrar el beneficio de los algoritmos terapéuticos en las patologías reumatológicas⁴.

A continuación, se resume la información disponible sobre la TDM de los agentes biológicos para la optimización del tratamiento de la AR.

Infliximab

Varios estudios han demostrado una asociación entre mayores concentraciones de IFX y mejores resultados clínicos en AR¹²⁻¹⁹ (tabla 3).

En el estudio RISING¹², un ensayo comparativo, prospectivo, multicéntrico, paralelo, aleatorizado y a doble ciego, se comparó la eficacia y la seguridad de IFX a 3, 6, y 10 mg/kg en 307 pacientes con AR re-

fractaria a metotrexato (MTX). La respuesta clínica según el American College of Rheumatology (ACR) en la semana 54 para el grupo de IFX 10 mg/kg fue significativamente mayor que en el grupo de 3 mg/kg (índice ACR de 58,3 frente a 51,3, respectivamente; p= 0,024). También se obtuvo una mejor respuesta EULAR con mayores C_{min} IFX, (0,1, 1,1 y 3 mg/L para los que presentaron buena, moderada o nula respuesta clínica (p <0,0001); y los pacientes en remisión (DAS-28 <2,6) tuvieron unas C_{min} IFX mayores que los que no estaban en remisión (3,1 frente a 1 mg/L). No se observaron diferencias en la incidencia de reacciones adversas para las diferentes dosis de IFX, aunque éstas sí fueron la razón principal de abandono del tratamiento de los 35 pacientes (11,4%) que no finalizaron el estudio. En un análisis *post hoc* del ensayo clínico multicéntrico ATTRACT¹⁷ se observó que C_{min} IFX más elevadas se asociaron a una mejor respuesta clínica ACR-50 y ACR-70, una mayor reducción de la proteína C reactiva (PCR) y una menor progresión radiográfica del daño articular en la semana 54. Por el

contrario, el 22-30% de los pacientes que recibieron 3 mg/kg cada 8 semanas tuvieron C_{\min} IFX indetectables desde la semana 22 hasta la 54, asociándose a una respuesta inferior a ACR-20¹⁷. En este análisis se postuló que la ausencia de respuesta al tratamiento puede deberse a una supresión incompleta de la actividad del TNF α , lo que sugiere que algunos pacientes podrían beneficiarse de dosis superiores a 3 mg/kg o de una reducción del intervalo de dosificación. Además, se utilizaron modelos PK poblacionales para predecir las C_{\min} IFX modificando la dosis y los intervalos de dosificación diferentes a los incluidos en el ensayo clínico, mediante los cuales se demostró que las C_{\min} IFX aumentaban más reduciendo el intervalo de dosificación de 8 a 6 semanas que aumentando 100 mg la dosis calculada para cada paciente. La proporción relativamente baja de respondedores ACR-50 en el grupo que recibió 3 mg/kg cada 8 semanas (21,5%) puede deberse a una exposición insuficiente a IFX. Además, en la semana 54 se observó una elevada variabilidad interindividual en la exposición a IFX.

Estos resultados concuerdan con los obtenidos posteriormente en un estudio de cohortes prospectivo, en el que se demostró que los pacientes no respondedores presentaban C_{\min} IFX significativamente inferiores en comparación con los respondedores en la semana 14 (0,5 mg/L [0,2-2,2] frente a 3,6 mg/L [1,8-8,2]; $p < 0,01$). Además, en el caso de las 3 reacciones infusionales, las C_{\min} previas fueron indetectables ($< 0,2$ mg/L), pudiéndose relacionar también con el desarrollo de anticuerpos anti-IFX¹⁸. Los valores de PCR se relacionaron inversamente con las C_{\min} IFX en la semana 14 ($p < 0,001$).

Mulleman et al.¹⁶, en 2010, observaron una asociación inversamente proporcional de C_{\min} IFX con la actividad de la enfermedad (DAS-28) y los biomarcadores de inflamación (PCR, velocidad de sedimentación globular [VSG]). Una C_{\min} IFX > 1 mg/L predijo una baja actividad de la enfermedad (DAS-28 $\leq 3,20$). Los pacientes con una exposición superior al inicio del estudio continuaron su tratamiento con la misma dosis o una dosis menor, lo que demuestra que una correcta exposición a IFX influye positivamente en el estado clínico y en la continuidad del tratamiento a largo plazo.

De forma similar al anterior, en un estudio observacional retrospectivo¹³ se analizó la repercusión clí-

nica del valor de la C_{\min} IFX y la presencia de anticuerpos anti-IFX en 85 pacientes tratados durante más de 4 años. En 57 pacientes (67,1%) no se detectaron anticuerpos anti-IFX y el índice DAS-28 fue significativamente menor a los 6, 12 y > 48 meses respecto a los que tuvieron niveles detectables de anticuerpos anti-IFX. Se detectaron anticuerpos anti-IFX en 28 pacientes, mayoritariamente durante los 4 primeros meses de tratamiento, el cual se suspendió antes que el de los que no desarrollaron anticuerpos anti-IFX. Todos los pacientes no respondedores desarrollaron anticuerpos anti-IFX, mientras que, de los respondedores, el 24% desarrollaron anticuerpos anti-IFX. En la mayoría de los pacientes, los anticuerpos anti-IFX se mantuvieron detectables a títulos crecientes. La C_{\min} IFX se correlacionó inversamente con la presencia de anticuerpos anti-IFX y la actividad de la enfermedad. En este estudio se propone que la TDM de IFX se podría incorporar en la práctica clínica habitual para la correcta individualización terapéutica.

Asimismo, un estudio prospectivo¹⁴ postuló que un valor de DAS-28 $< 4,2$ y C_{\min} IFX $> 2,5$ mg/L en la semana 6 podrían ser un predictor de respuesta tras 6 meses de tratamiento. Estos resultados concuerdan con los obtenidos por Teresa et al.¹⁵, que demostraron que una C_{\min} IFX $< 4,4$ mg/L en la semana 6 se asocia a un aumento del aclaramiento de IFX, un mayor abandono temprano del tratamiento y unos resultados clínicos desfavorables tras 1 año de tratamiento. Los pacientes con C_{\min} IFX $> 4,4$ mg/L en la semana 6 tuvieron puntuaciones DAS-28 más bajas en la semana 54 respecto a los pacientes con C_{\min} IFX inferiores (3,68 mg/L [1,26] frente a 4,75 mg/L [1,27]; $p = 0,01$). La presencia de C_{\min} bajas se asoció principalmente al desarrollo de anticuerpos anti-IFX. Así, los autores propusieron un valor de C_{\min} IFX de 4,4 mg/L en la semana 6 como predictor de eficacia y continuidad del tratamiento en la semana 54.

Adalimumab

Varios estudios observacionales demuestran una correlación positiva entre las concentraciones de ADA y una mejoría en la actividad de la enfermedad, así como una correlación inversa entre el título de anticuer-

Tabla 3.

Estudios que han demostrado una asociación entre las concentraciones de IFX y los resultados				
Tipo de estudio (tiempo de seguimiento)	Pacientes (número de muestras)	Grupos de tratamiento	Tratamiento concomitante	Asociación entre C _{min} y respuesta clínica
Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (54 semanas)	428 (2.328)	Fase de inducción con placebo o IFX 3 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6 (todos los pacientes): Después, 5 grupos: <ul style="list-style-type: none"> • Placebo (n= 88) • IFX 3 mg/kg/8 semanas (n= 86) • IFX 3 mg/kg/4 semanas (n= 86) • IFX 10 mg/kg/8 semanas (n= 87) • IFX 10 mg/kg/4 semanas (n= 81) 	<ul style="list-style-type: none"> • AINE, MTX y/o prednisona (≤ 10 mg/día) en dosis basales 	<ul style="list-style-type: none"> • Las tasas de respuesta ACR-50 y ACR-70 fueron superiores con dosis crecientes de IFX • Las tasas de respuesta ACR-50 fueron significativamente inferiores en el grupo que recibió 3 mg/kg/8 semanas (21,5%) frente a los otros grupos • C_{min} IFX indetectables se asociaron a respuesta $< \text{ACR-20}$ • C_{min} IFX más elevadas se asociaron a una mejor respuesta clínica (ACR-50 y ACR-70), una mayor reducción de la PCR y una menor progresión radiográfica del daño articular en la semana 54 • Algunos pacientes lograron una respuesta ACR-50 o ACR-70 en la semana 54 a pesar de C_{min} IFX indetectables ($< 0,1$ mg/L) • En la semana 54 se observó una elevada variabilidad interindividual en la exposición a IFX
Multicéntrico de cohortes, abierto, prospectivo, observacional (14 semanas)	105 (420)	1 grupo: IFX 3 mg/kg en las semanas 0, 2, 6 y 14	<ul style="list-style-type: none"> • MTX a dosis basales (86 pacientes [81,9%] con MTX a dosis media de 14 mg/semana) 	<ul style="list-style-type: none"> • Las C_{min} IFX fueron de 22,3 (15,3-29,4), 14,6 (7,3-22) y 2,8 mg/L (0,6-6,8), en las semanas 2, 4 y 8, respectivamente • Las C_{min} IFX en la semana 14 en respondedores en comparación con los no respondedores fueron de 3,6 (1,4-8,2) frente a 0,5 mg/L (0,2-2,2) (p $< 0,01$) • La puntuación media de DAS-28 mejoró de 6,1 a 4,3 tras 14 semanas de tratamiento con IFX. Los pacientes con C_{min} IFX inferiores tuvieron valores DAS-28 inferiores. Los pacientes con C_{min} IFX $< 1,2$ mg/L tuvieron menor probabilidad de ser respondedores respecto a los pacientes con C_{min} mayores (1,3-25,8 mg/L)
Multicéntrico, prospectivo, aleatorizado, doble ciego, paralelo (54 semanas)	334 (ND)	Fase de inducción con IFX 3 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6 (todos los pacientes): Después, 4 grupos: <ul style="list-style-type: none"> • Placebo (n= 88) • A) IFX 3 mg/kg/8 semanas (n= 86) • B) IFX 6 mg/kg/8 semanas (n= 86) • C) IFX 10 mg/kg/8 semanas (n= 87) 	<ul style="list-style-type: none"> • AINE, MTX 6-8 mg/semana y/o prednisolona (≤ 10 mg/día) dosis basales 	<ul style="list-style-type: none"> • ACR-N para el grupo C en la semana 54 fue mayor que en el grupo A (p= 0,024) • Diferencias significativas en la mejora de DAS-28 y respuesta EULAR entre los grupos A y C • La respuesta clínica y mejoría física del grupo B fue intermedia entre A y C • Mejor respuesta clínica medida por EULAR y DAS-28 con mayores C_{min} IFX (p $< 0,0001$)

clínicos en la artritis reumatoide

Asociación entre C_{min} IFX y respuesta biológica	Anticuerpos antiagente biológico	Seguridad	Referencia
Unas C_{min} IFX elevadas se asociaron significativamente con una mayor reducción de la PCR	Se detectaron anticuerpos anti-IFX en 25 pacientes, 19 de los cuales recibieron IFX 3 mg/kg/8 semanas y presentaron C_{min} IFX indetectables	Mayor proporción de EA graves en el grupo IFX 3 mg/kg/4 semanas frente al grupo IFX 3 mg/kg/8 semanas (16 frente al 11%); esta incidencia no fue superior a la del grupo placebo (21%)	17
Los valores de PCR se relacionaron inversamente con las C_{min} IFX en las semanas 2, 6 y 14	El desarrollo de anticuerpos anti-IFX puede estar relacionado con las 3 reacciones infusionales observadas	En todas las reacciones infusionales (n= 3) los pacientes presentaban C_{min} IFX indetectables (<0,2 mg/L)	18
-	-	<ul style="list-style-type: none"> • 319 pacientes (97,6%) sufrieron EA, 39 pacientes (11,6%) con EA graves que comportaron el abandono del tratamiento • 230 pacientes (70,3%) con infecciones • 17 pacientes (5,2%) con infecciones graves • 12 paciente (3,7%) con infecciones graves que comportaron el abandono del tratamiento • 92 pacientes (28,1%) presentaron una reacción infusional. Un paciente (0,3%) presentó una reacción infusional grave 	12

(continúa)

Tabla 3. (continuación)

Estudios que han demostrado una asociación entre las concentraciones de IFX y los resultados				
Tipo de estudio (tiempo de seguimiento)	Pacientes (número de muestras)	Grupos de tratamiento	Tratamiento concomitante	Asociación entre C _{min} y respuesta clínica
Unicéntrico, transversal, observacional (12 semanas)	28 (28)	2 grupos: Grupo A: IFX a igual dosis o desintensificación respecto a basal Grupo B: intensificación IFX o cambio de biológico 14 pacientes (50%) mantuvieron IFX con posología heterogénea: dosis media/infusión= 4,1 mg/kg (2,7-5,9)	<ul style="list-style-type: none"> • MTX: de los 14 pacientes que mantuvieron IFX y recibían MTX al inicio: 11 pacientes (39%) mantuvieron dosis basales, 3 pacientes (11%) redujeron su dosis de MTX basal. De los 9 que discontinuaron IFX y recibían MTX al inicio, 8 (29%) mantuvieron dosis basal de MTX y 1 (4%) redujo la dosis 	<ul style="list-style-type: none"> • C_{min} IFX mayores en pacientes con baja actividad inflamatoria (DAS-28 ≤3,2) frente a los pacientes con brote (DAS-28 >3,2) (3,26 frente a 0,16 mg/L) • C_{min} IFX >1,037 mg/L se relacionó con una buena predicción de baja actividad (DAS-28 ≤3,2)
Unicéntrico, observacional, retrospectivo (>10 años)	85 (1.451)	1 grupo: IFX 3 mg/kg en las semanas 0, 2, 6 y luego cada 8 semanas. A partir de la semana 14, en 44 de los pacientes (51,8%) se intensificó el tratamiento a IFX 5 mg/kg o se redujo el intervalo de dosificación tras la valoración clínica	<ul style="list-style-type: none"> • MTX (n= 69, 81,1%) en dosis de 7,5-25 mg/semana (monoterapia en 29 pacientes [34,1%]); biterapia con otro DMARD concomitante en 40 pacientes [47,1%]) • Otros DMARD (n= 15, 17,7%): LEF, SSZ, HCQ o AZA • Sólo 1 paciente se trató con IFX en monoterapia 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con anticuerpos anti-IFX tuvieron mayor valor de DAS-28 a los 6, 12 y 48 meses • C_{min} IFX mayores en los pacientes respondedores frente a los no respondedores a los 6, 12 y 48 meses
Unicéntrico, prospectivo, de cohortes (26 semanas)	57 (1.710)	1 grupo: IFX 3 mg/kg en las semanas 0, 2, 6 y luego cada 8 semanas	<ul style="list-style-type: none"> • 16 pacientes (28%) con prednisona a dosis medias de 10 mg/día; • 32 pacientes (59%) con MTX 15 mg/semana • 7 pacientes (13%) con un DMARD diferente de MTX (todos en monoterapia) 	<ul style="list-style-type: none"> • DAS-28 ≥4,2 y/o C_{min} IFX ≤2,5 mg/L podría ser un buen predictor de ausencia de respuesta a los 6 meses • Los pacientes con una buena respuesta EULAR (DAS-28 ≤3,2 y una mejoría de DAS-28 >1,2 frente al basal) a los 6 meses tendieron a tener una mayor C_{min} IFX (23,4 y 12,3 mg/L) frente a los pacientes no respondedores (16 y 9 mg/L) a las 2 y 6 semanas, respectivamente • Tras 6 semanas, los 9 pacientes (15,7%) con C_{min} IFX <2,5 mg/L no obtuvieron respuesta clínica favorable, mientras que los 15 (26%) con C_{min} IFX >2,5 mg/L obtuvieron una buena respuesta EULAR • C_{min} IFX de 11 mg/L se definió como punto de corte óptimo

clínicos en la artritis reumatoide

Asociación entre C_{min} y respuesta biológica	Anticuerpos antiagente biológico	Seguridad	Referencia
<ul style="list-style-type: none"> Relación inversa entre la C_{min} IFX y los RFA (VSG y PCR) 	<ul style="list-style-type: none"> Se detectaron anticuerpos anti-IFX en 2 pacientes (7%). No tuvo un efecto significativo en la actividad de la enfermedad o la continuidad del tratamiento 	<p>–</p>	<p>16</p>
<p>–</p>	<ul style="list-style-type: none"> Los 28 pacientes (32,9%) con anticuerpos anti-IFX detectables (>50 AU/mL) tenían C_{min} IFX indetectables (<10 µg/L) y valores de DAS-28 mayores a los 6, 12 y >48 meses en comparación con el resto de los pacientes. El 100% de los pacientes respondedores tuvo anticuerpos anti-IFX <50 AU/mL Los pacientes con MTX mostraron un título menor de anticuerpos anti-IFX frente a los tratados con IFX en monoterapia (3.414 frente a 21.250 AU/mL) 	<ul style="list-style-type: none"> Unos niveles altos de anticuerpos anti-IFX se asociaron a un mayor riesgo de reacciones infusionales Los anticuerpos anti-IFX se asociaron con una pérdida de respuesta clínica, reacciones infusionales y mayor discontinuación del tratamiento Se detectaron anticuerpos anti-IFX en 28 pacientes (32,9%). Los 9 pacientes con reacción infusional tuvieron niveles de anticuerpos anti-IFX detectables y superiores a los de aquellos en quienes no se produjo reacción infusional (20.565 frente a 10.152 AU/mL; p= 0,041) 	<p>13</p>
<ul style="list-style-type: none"> Ninguno de los RFA estudiados demostró estar asociado inequívocamente con la respuesta a IFX 	<ul style="list-style-type: none"> 3 y 9 pacientes (5 y 16%) con anticuerpos anti-IFX detectables (>12 AU/mL) tras 6 y 14 semanas de tratamiento Ninguno de los pacientes con anticuerpos anti-IFX detectables a las 6 semanas alcanzó respuesta EULAR en la semana 26 Sólo un paciente (1,7%) con anticuerpos anti-IFX detectados en la semana 14 alcanzó respuesta EULAR a los 6 meses 	<p>–</p>	<p>14</p>

(continúa)

Tabla 3. (continuación)

Estudios que han demostrado una asociación entre las concentraciones de IFX y los resultados				
Tipo de estudio (tiempo de seguimiento)	Pacientes (número de muestras)	Grupos de tratamiento	Tratamiento concomitante	Asociación entre C _{min} IFX y respuesta clínica
Unicéntrico, observacional, retrospectivo, de cohortes (54 semanas)	66 (350)	1 grupo: IFX 3 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6, y luego cada 8 semanas	<ul style="list-style-type: none"> • 43 pacientes (65%) con prednisona • 43 (65%) pacientes con MTX 15,6 mg/semana • 16 pacientes (24%) con otros DMARD 	<ul style="list-style-type: none"> • Se proponen unas C_{min} IFX en las semanas 2, 6, 14 y 22 de 21,2, 4,4, 0,4 y 0,2 mg/L, por debajo de las cuales se hallarían unas C_{min} IFX indetectables en la semana 54 • La C_{min} IFX en la semana 6 fue la más significativa • Una C_{min} IFX <4,4 mg/L en la semana 6 (fase de inducción) sin MTX concomitante se asoció significativamente con C_{min} IFX indetectables (<10 µg/L) en la semana 54 • La mayoría de los pacientes con baja actividad o remisión (DAS-28 <3,2) en la semana 54 tuvo una C_{min} IFX <4,4 mg/L en la semana 6 (20 de 45 pacientes [44%] frente a 3 de 19 [16%])
Multicéntrico, multinacional, observacional cruzado (24 meses)	196 (ND)	1 grupo: IFX 2-20 mg/kg (dosis media de 5 mg/kg)	<ul style="list-style-type: none"> • 125 pacientes (63,8%) con MTX • 59 pacientes (30,1%) con otro DMARD no MTX • 78 pacientes (39,8%) con prednisona a dosis medias de 8,2 mg/día • 59 pacientes (30,1%) con AINE 	<ul style="list-style-type: none"> • 95 pacientes (48,5%) con baja actividad (DAS-28 ≤3,2), de los cuales 81 (85%) no tuvieron anticuerpos anti-IFX detectables • 106 pacientes (32,1%) en remisión

ACR: American College of Rheumatology; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; AU: unidades arbitrarias; AZA: azatioprina; C_{min}: concentraciones predosis; DMARD; fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad; EA: efectos adversos; HCQ: hidroxicloroquina; IFX: infliximab; LEF: leflunomida; MTX: metotrexato; ND: no disponible; PCR: proteína C reactiva; RFA: reactantes de fase aguda; SSZ: sulfasalazina; VSG: velocidad de sedimentación globular.

pos anti-ADA y resultados clínicos¹⁹⁻²⁹ (tabla 4). Una C_{min} ADA entre 5 y 8 mg/L fue suficiente para alcanzar una respuesta clínica adecuada en la semana 28, según un estudio prospectivo observacional de cohortes, que también pone de manifiesto que los pacientes con MTX concomitante alcanzaban C_{min} ADA superiores en comparación con ADA en monoterapia (7,4 mg/L [5,3-10,6] frente a 4,1 mg/L [1,3-7,7]; p <0,001)²⁴. En un ensayo clínico aleatorizado de no inferioridad se ob-

servó que en los pacientes con C_{min} ADA >8 mg/L se puede aumentar el intervalo de dosificación a 3 semanas sin presentar pérdida de respuesta²⁸. En este sentido, otro estudio demostró que la disminución de dosis de ADA a la mitad es factible en pacientes en remisión y C_{min} >6,4 mg/L²³.

Bartelds et al.²¹ demostraron que 5 de los 7 pacientes no respondedores en un estudio de 121 pacientes con anticuerpos anti-ADA detectables (39-184 UA/mL)

clínicos en la artritis reumatoide

Asociación entre C_{min} y respuesta biológica	Anticuerpos antiagente biológico	Seguridad	Referencia
<p>Los valores de PCR basales fueron mayores en los pacientes con C_{min} IFX <4,4 mg/L en la semana 6 que en los que tuvieron C_{min} IFX >4,4 mg/L (PCR de 23 frente a 15 mg/L)</p>	<p>C_{min} IFX <4,4 mg/L en la semana 6 se asoció al desarrollo de anticuerpos anti-IFX</p>	<p>8 pacientes (12%) abandonaron el tratamiento con IFX durante el primer año: 5 por falta de eficacia y 3 debido a EA</p>	<p>15</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Diferencias significativas entre pacientes con anticuerpos detectables o indetectables en VSG (p= 0,0001) y PCR (p= 0,0001) • Correlación significativa de C_{min} IFX con niveles de PCR (p <0,0001) y VSG (p= 0,0003) 	<ul style="list-style-type: none"> • Anticuerpos anti-IFX detectables (>12 AU/mL) en 34 pacientes (17,4%) • La C_{min} IFX fue un 98% menor en pacientes con anticuerpos antiadalimumab detectable (0,2 mg/mL) en comparación con aquellos sin ADA detectable (9,8 mg/mL; p = 0,0003) 	<ul style="list-style-type: none"> • 12 pacientes (6,1%) con EA • 1 paciente (0,5%) con EA graves • 1 paciente (0,5%) con recuento celular sanguíneo alterado • 4 pacientes (2%) con infección • 1 paciente (0,5%) con colitis por <i>Clostridium difficile</i> • 1 paciente (0,5%) con nasofaringitis • 1 paciente (0,5%) con candidiasis esofágica • 4 pacientes (0,5%) con infección urinaria • 4 pacientes (2%) con reacción infusional (2 con anticuerpos anti-IFX positivos) • 1 paciente (0,5%) con evento tromboembólico (anticuerpos anti-IFX negativos) • 1 paciente (0,5%) con reacción alérgica (anticuerpos anti-IFX positivos) 	<p>19</p>

tuvieron niveles de anticuerpos anti-ADA indetectables (<12 AU/mL) tras aumentar la frecuencia de dosificación a 40 mg/semana. Las C_{min} ADA aumentaron de 2 mg/L (1,8) a 15 mg/L (8) (p= 0,043). La respuesta clínica mejoró en los no respondedores, con una disminución media en el índice DAS-28 de 1,7 (1,2). Los buenos respondedores presentaron C_{min} ADA mayores que los respondedores moderados y nulos (9,8 mg/L [0,33] frente a 5,4 mg/L [0,21]; p= 0,001).

En un estudio de cohortes prospectivo que incluyó a 272 pacientes con AR, los que presentaban anticuerpos anti-ADA indetectables alcanzaron unas C_{min} ADA superiores frente a los pacientes con anticuerpos anti-ADA detectables (>100 UA/mL) (12 mg/L [9-16] y 0 mg/L [0-3], respectivamente; p <0,001). Ningún paciente respondedor desarrolló anticuerpos anti-ADA en los 6 primeros meses de tratamiento²². Además, los pacientes con anticuerpos anti-ADA detectables abandonaron con más fre-

Tabla 4.

Estudios que han demostrado una asociación entre concentraciones de adalimumab y etanercept				
Tipo de estudio (tiempo de seguimiento)	Pacientes (número de muestras)	Grupos de tratamiento	Tratamiento concomitante	Asociación entre C_{min} y respuesta clínica
Adalimumab				
Multicéntrico, de cohortes, prospectivo, observacional (28 semanas)	121 (484)	1 grupo: ADA 40 mg s.c. cada 2 semanas* *En 10 pacientes se incrementó a 40 mg cada semana por criterio clínico	<ul style="list-style-type: none"> • 95 pacientes (79%) con MTX en dosis medias de 19,5 mg/ semana • 14 pacientes (12%) con MTX y otro DMARD • 41 pacientes (34%) con prednisona en dosis medias de 7,9 mg/día 	<ul style="list-style-type: none"> • 77 pacientes respondedores: 34 (34%) y 43 (43%) fueron buenos y moderados respondedores • C_{min} ADA significativamente inferiores en pacientes no respondedores EULAR frente a los buenos respondedores (5,4 y 9,8 mg/L [0-21,2 y 0-33]; $p=0,043$) • C_{min} ADA significativamente superiores en buenos respondedores en comparación con los respondedores moderados ($p=0,021$)
Multicéntrico, prospectivo, abierto, observacional (14 semanas)	34 (102)	1 grupo: ADA 40 mg s.c. cada 2 semanas *En 5 pacientes se incrementó a 40 mg cada semana por criterio clínico	<ul style="list-style-type: none"> • AINE en dosis basales • 9 pacientes con prednisona 5-10 mg/día • 6 pacientes (17,6%) con MTX 10-30 mg/ semana concomitante 	<ul style="list-style-type: none"> • La respuesta clínica se relacionó positiva y directamente con las C_{min} ADA ($p=0,01$) • Todos los respondedores tuvieron C_{min} ADA detectables, mayores en los buenos que en los respondedores moderados • Los pacientes no respondedores se asociaron claramente con C_{min} ADA indetectables o muy bajos en 9 y 1 pacientes, respectivamente • 17 (47%), 7 (24%) y 10 (29%) pacientes se clasificaron como buenos, moderados o no respondedores EULAR • MTX concomitante resultó en una buena, moderada o nula respuesta clínica en el 42, 40 y 13% de los pacientes, respectivamente

cuencia el tratamiento por fracaso terapéutico en comparación con los pacientes con anticuerpos anti-ADA indetectables (el 38 frente al 14%; $p < 0,001$)²⁹. Pouw et al.²⁴ observaron una relación concentración-efecto de anticuerpos anti-ADA en pacientes con AR, así como

una posible sinergia entre MTX y ADA. La eficacia clínica mejoró con el aumento de la C_{min} ADA y alcanzó un máximo (DAS-28 VSG= 2) con C_{min} ADA entre 5 y 8 mg/L. Una C_{min} ADA >8 mg/L no tuvo beneficio adicional sobre la actividad de la enfermedad, y una C_{min} ADA <5 mg/mL

y resultados clínicos en la artritis reumatoide

Asociación entre C_{\min} y respuesta biológica	Anticuerpos antiagente biológico	Seguridad	Referencia
<ul style="list-style-type: none"> Los 21 pacientes (17%) con anticuerpos anti-ADA detectables (<12 AU/mL) tuvieron valores de PCR y VSG mayores que el resto de los pacientes con anticuerpos anti-ADA indetectables (34 mg/L y 42 mm/h frente a 2,2 mg/L y 30 mm/h, respectivamente) 	<ul style="list-style-type: none"> Se detectaron anticuerpos anti-ADA en 21 pacientes: 9, 6 y 6 pacientes (8, 5, y 5%) en las semanas 4, 16 y 28 10 pacientes tuvieron niveles de anticuerpo anti-ADA transitorios <100 AU/mL (13-57 AU/mL), mientras que 11 pacientes tuvieron títulos permanentes y crecientes de >100 AU/mL (115-10.344 AU/mL) durante las 28 semanas Pacientes no respondedores EULAR tuvieron anticuerpos anti-ADA detectables con más frecuencia que los buenos y moderados respondedores ($p=0,006$) Pacientes con anticuerpos anti-ADA detectables mostraron una mejora en DAS-28 menor que los pacientes sin anticuerpos anti-ADA (mejora en puntuación DAS-28 de 0,65 y 1,70; $p=0,001$) MTX concomitante resultó en un menor desarrollo de anticuerpos anti-ADA respecto a tratamiento con ADA en monoterapia (12 frente al 38%) 	<p>Se suspendió el tratamiento con ADA en 12 pacientes (10%):</p> <ul style="list-style-type: none"> 6 pacientes por ineficacia 4 pacientes por reacciones adversas 1 paciente por sospecha de malignidad 1 paciente por causa desconocida 	21
ND	<ul style="list-style-type: none"> La respuesta clínica se correlacionó con la formación de anticuerpos anti-ADA Ningún paciente respondedor tuvo anticuerpos anti-ADA detectables a los 3 y 6 meses Los pacientes no respondedores tuvieron niveles detectables de anticuerpos anti-ADA a los 3 y 6 meses 	ND	22

(continúa)

se relaciona con un cambio menor en DAS-28 según un estudio observacional de concentración-efecto con 171 pacientes²⁷. No obstante, destaca la gran variabilidad interindividual, ya que algunos pacientes alcanzaron la remisión incluso con cifras de C_{\min} ADA cercanas a 3 mg/L,

frente a otros que a pesar de alcanzar una C_{\min} ADA >5 mg/L no lograron un buen control de la enfermedad. Un punto de corte de C_{\min} ADA = 5 mg/L se correlacionó con una buena respuesta clínica (AUC = 0,695 [0,626-0,764]). Las C_{\min} ADA fueron superiores en el grupo de

Tabla 4. (continuación)

Estudios que han demostrado una asociación entre concentraciones de adalimumab y etanercept				
Tipo de estudio (tiempo de seguimiento)	Pacientes (número de muestras)	Grupos de tratamiento	Tratamiento concomitante	Asociación entre C_{\min} ADA y respuesta clínica
Unicéntrico, prospectivo de cohortes (156 semanas)	272 (2.176)	1 grupo: ADA 40 mg s.c. cada 2 semanas *En 5 pacientes se incrementó a 40 mg cada semana por criterio clínico	<ul style="list-style-type: none"> • 202 pacientes (74%) con MTX en dosis medias de 25 (15-25) mg/semana • 19 pacientes (7%) otro DMARD no MTX • 19 pacientes (7%) con MTX y otro DMARD • 91 pacientes (34%) con MTX a dosis medias de 7,5 (5-10) mg/día 	<ul style="list-style-type: none"> • Baja actividad de la enfermedad (DAS-28 <3,2) en 95 pacientes de los 196 con anticuerpos anti-ADA negativos (48%) frente a los 10 de 76 pacientes con anticuerpos anti-ADA ($p=0,001$) • Remisión persistente (DAS-28 <2,6) en 67 de los 196 (34%) pacientes sin anticuerpos anti-ADA frente a los 3 de 76 (4%) con anticuerpos anti-ADA detectables
Unicéntrico, de cohortes, prospectivo, observacional (28 semanas)	221 (3.094)	1 grupo: ADA 40 mg s.c./ 2 semanas	<ul style="list-style-type: none"> • 170 pacientes (77%) con MTX 15 mg/semana • 71 pacientes (32%) con prednisona 7,5 mg/día 	<ul style="list-style-type: none"> • La respuesta clínica mejoró con el incremento de C_{\min} ADA • Se define una C_{\min} ADA >3 mg/L para alcanzar una mejoría en DAS-28 $\geq 1,2$ • C_{\min} ADA óptima entre 5 y 8 para alcanzar el máximo beneficio (mejoría índice DAS-28 >2) • Una C_{\min} ADA >8 mg/L no supuso ningún beneficio clínico • Una C_{\min} ADA de 5 mg/L predijo una buena respuesta clínica EULAR
Estudio de extensión (12 meses)	36 (72)	1 grupo: ADA 40 mg s.c. cada 2 semanas	Con o sin MTX 7,5-15 mg/semana	<ul style="list-style-type: none"> • C_{\min} ADA se relacionaron directamente con la disminución de DAS-28 ($p < 0,001$) • Se define una C_{\min} ADA óptima de 1,274 y 1,046 mg/L a los 6 y 12 meses

pacientes que recibían MTX concomitante (7,4 mg/L [5,3-10,6] frente a 4,1 mg/L [1,3-7,7]; $p > 0,001$), de manera que los pacientes tratados con ADA y MTX tendrían menos predisposición a desarrollar anticuerpos anti-ADA y alcanzarían C_{\min} ADA más eleva-

das. Estos mismos autores postulan que el uso de MTX en dosis bajas permitiría optimizar el tratamiento con ADA, al menos durante los primeros 6 meses de tratamiento, ya que los pacientes que tomaran MTX podrían beneficiarse de dosis más bajas de ADA para obtener

y resultados clínicos en la artritis reumatoide

Asociación entre C_{min} y respuesta biológica	Anticuerpos antiagente biológico	Seguridad	Referencia
ND	<ul style="list-style-type: none"> • 76 de 272 pacientes (28%) desarrollaron anticuerpos anti-ADA (>12 AU/mL y C_{min} ADA \leq 5 mg/L), 51 de los cuales (67%) lo hicieron durante las primeras 28 semanas de tratamiento • 196 pacientes (72%) sin anticuerpos anti-ADA tuvieron C_{min} ADA medias de 12 mg/L (9-16) • 45 pacientes con niveles de anticuerpos anti-ADA de 13 a 100 UA/mL tuvieron C_{min} ADA medias de 5 mg/L (3-9) mg/L ($p < 0,001$) • 31 pacientes con anticuerpos anti-ADA >100 UA/mL con C_{min} ADA medias de 0 (0-3) mg/L ($p < 0,001$) • C_{min} ADA mayores en los 196 pacientes sin anticuerpos anti-ADA frente a los que tenían títulos de anticuerpos anti-ADA >12 AU/mL ($p < 0,001$) 	<ul style="list-style-type: none"> • 30 pacientes (11%) con anticuerpos anti-ADA detectables interrumpieron el tratamiento debido a EA: 8 y 22 pacientes (2,9 y 8%) con niveles detectables e indetectables de anticuerpos anti-ADA, respectivamente • Anticuerpos anti-ADA detectables se relacionaron con mayor frecuencia de abandono de tratamiento (63% frente al 39% de los pacientes con anticuerpos anti-ADA positivos y negativos, respectivamente), con independencia del motivo de abandono del tratamiento 	29
ND	<ul style="list-style-type: none"> • C_{min} ADA indetectables en 18 pacientes (8,1%): se detectaron anticuerpos anti-ADA (anticuerpos anti-ADA >12 AU/mL y C_{min} ADA <5 mg/L) en 16 pacientes (89%), 11 (61%) de los cuales se trataron con ADA en monoterapia. • C_{min} ADA en monoterapia de 4,1 mg/L; C_{min} ADA si biterapia de ADA concomitante con MTX de 7,4 mg/L ($p < 0,001$) 	ND	24
ND	<ul style="list-style-type: none"> • Se detectaron anticuerpos anti-ADA en 6 (17%) y 10 (27,8%) pacientes a los 6 meses de tratamiento, y en 13 (36,1%) pacientes tras 12 meses de tratamiento. La detección de anticuerpos anti-ADA se asoció inversamente con la respuesta clínica EULAR, la mejora del índice DAS-28 y C_{min} ADA 	ND	20

(continúa)

una misma concentración efectiva con máximos beneficios clínicos.

En el estudio CONCERTO²⁵, que incluyó a 395 pacientes, se analizó el impacto del MTX como tratamiento concomitante con ADA. Se administró ADA 40 mg s.c. cada

2 semanas concomitante con diferentes dosis semanales de MTX (2,5, 5, 10 o 20 mg). En el grupo que recibió MTX 10 y 20 mg, el 6% de los pacientes desarrolló anticuerpos anti-ADA, mientras que en los tratados con MTX 2,5 y 5 mg los porcentajes fueron del 21 y el 13%, res-

Tabla 4. (continuación)

Estudios que han demostrado una asociación entre concentraciones de adalimumab y etanercept				
Tipo de estudio (tiempo de seguimiento)	Pacientes (número de muestras)	Grupos de tratamiento	Tratamiento concomitante	Asociación entre C_{min} y respuesta clínica
Multicéntrico, observacional, prospectivo, de cohortes (12 meses)	160 (414)	1 grupo: ADA 40 mg s.c. cada 2 semanas	<ul style="list-style-type: none"> • 89 pacientes (55,6%) con MTX en dosis medias de 20 mg/semana • 30 pacientes (18,8%) con SSZ en dosis medias de 1.000 mg/día • 10 pacientes (6,3%) con LEF • 5 pacientes (2,9%) con HCQ 	<ul style="list-style-type: none"> • A los 3 meses, anticuerpos anti-ADA detectables y concentraciones de fármaco entre administraciones (no C_{min}) bajas fueron predictores significativas de ausencia de respuesta EULAR a los 12 meses
Observacional, prospectivo, abierto (5 años)	54	ND	ND	<ul style="list-style-type: none"> • C_{min} ADA mayores en pacientes en remisión (DAS-28 $\leq 2,6$) frente a pacientes con DAS-28 $> 2,6$ (2,3 [1,5-3,1] frente a 0,8 [0,4-1,8] mg/L; $p < 0,001$) • C_{min} ADA óptimas predictivas de remisión de 1,336 mg/L
Unicéntrico, prospectivo de intervención (24 semanas)	64 (384)	1 grupo: ADA 40 mg s.c. al mes y MTX 15 mg/semana	Todos los pacientes fueron tratados con MTX concomitantemente con ADA	<ul style="list-style-type: none"> • Relación positiva entre C_{min} ADA y mejoría del índice DAS-28. C_{min} ADA $> 6,4$ mg/mL óptima para predecir remisión (DAS-28 $< 2,6$) tras la reducción de la dosis de ADA en la semana 24
Multicéntrico, multinacional, observacional, cruzado (24 meses)	195 (ND)	ADA 37,3-80 mg (dosis media de 40 mg)	<ul style="list-style-type: none"> • 140 pacientes (70,4%) con MTX • 37 pacientes (18,6%) otro DMARD no MTX • 64 pacientes (32,2%) con prednisona en dosis medias de 8,2 mg/día • 58 pacientes (29,1%) con AINE 	<ul style="list-style-type: none"> • 127 pacientes (64,5%) con baja actividad (DAS-28 $\leq 3,2$), de los cuales 88 (69%) no tenían anticuerpos anti-ADA detectables • 86 pacientes (44%) en remisión • Correlación negativa entre las C_{min} ADA y DAS-28 ($p = 0,0155$)

y resultados clínicos en la artritis reumatoide

Asociación entre C_{\min} y respuesta biológica	Anticuerpos antiagente biológico	Seguridad	Referencia
ND	<ul style="list-style-type: none"> • Anticuerpos anti-ADA detectables (>12 AU/mL) en 31 pacientes (24,8%); en 31 pacientes (24,8%) se detectaron en ≥ 1 ocasión • Anticuerpos anti-ADA se relacionaron con concentraciones de ADA entre administraciones menores ($p < 0,0001$) a los 3, 6 y 12 meses • 28 de los 31 pacientes desarrollaron inmunogenicidad los 6 primeros meses, mientras que 3 desarrollaron a los 6-12 meses 	ND	27
ND	<ul style="list-style-type: none"> • En la cohorte con C_{\min} ADA >48,9 mg/L, el 69 y el 48% de los pacientes alcanzaron respuestas clínicas con valores de DAS-28 (PCR) de <3,2 y <2,6, respectivamente, en comparación con el 40% y el 25% de los pacientes con C_{\min} ADA $\leq 1,8$ mg/L 	<ul style="list-style-type: none"> • Un valor de DAS-28 mayor y C_{\min} ADA basales menores se asociaron con un brote de la enfermedad (DAS-28 >3,2 y cambio de >0,6) 	26
ND	<ul style="list-style-type: none"> • Se detectaron anticuerpos anti-ADA (>3,5 AU/mL y C_{\min} ADA <5 mg/L) en 3 pacientes (5%) en la semana 24, las C_{\min} ADA de los cuales disminuyeron notablemente (de C_{\min} ADA basales de 2,28, 1,92 y 2,21 a 0,024, 0,024 y 0,004 mg/L en la semana 24 para cada paciente, respectivamente) y todos ellos presentaron un brote (DAS-28 $\geq 3,2$) de artritis reumatoide 	ND	23
Diferencias significativas entre pacientes con anticuerpos detectables o indetectables en VSG ($p = 0,0124$) y PCR ($p < 0,0001$). Correlación significativa de C_{\min} ADA con niveles de PCR y VSG ($p < 0,0001$)	<ul style="list-style-type: none"> • Anticuerpos anti-ADA detectables (>12 AU/mL) en 62 pacientes (31,2%) • C_{\min} ADA fue 80,5% menor en pacientes con anticuerpos anti-ADA detectables en comparación con aquellos sin anticuerpos anti-ADA detectable (1,5 y 7,7 mg/mL; $p < 0,0001$) 	<ul style="list-style-type: none"> • Reacciones en el punto de inyección en 1 y 9 pacientes (1,6 y 6,7%) en anticuerpos anti-ADA positivos o indetectables, respectivamente • 4 pacientes (2%) con EA • 1 paciente (0,5%) con infección • 1 paciente (0,5%) con infección del tracto respiratorio 	19

(continúa)

Tabla 4. (continuación)

Estudios que han demostrado una asociación entre concentraciones de adalimumab y etanercept				
Tipo de estudio (tiempo de seguimiento)	Pacientes (número de muestras)	Grupos de tratamiento	Tratamiento concomitante	Asociación entre C_{\min} y respuesta clínica
Multicéntrico aleatorizado, doble ciego, paralelo (26 semanas)	395 (5.069)	1 grupo: ADA 40 mg s.c. cada 2 semanas	4 grupos: <ul style="list-style-type: none"> • 98 pacientes MTX 2,5 mg/semana • 100 pacientes MTX 5 mg/semana • 99 pacientes MTX 10 mg/semana • 98 pacientes MTX 20 mg/semana 	<ul style="list-style-type: none"> • C_{\min} ADA aumentaron con dosis crecientes de MTX • La probabilidad de que un paciente lograra una respuesta DAS-28 se relacionó con la C_{\min} ADA ($p < 0,001$), pero no con el régimen MTX • En el cuartil de C_{\min} ADA más alto (48,9 mg/L), el 69 y el 48% de los pacientes alcanzaron una respuesta clínica con valores DAS-28 de $< 3,2$ y $< 2,6$, respectivamente, en comparación con el 40 y el 25% de los pacientes en el cuartil más bajo de C_{\min} ADA ($\leq 1,8$ mg/L)
Ensayo unicéntrico abierto, aleatorizado, paralelo de no inferioridad (56 semanas)	147 (441)	ADA 40 mg s.c. cada 2 semanas 55 pacientes (37,4%) con C_{\min} ADA > 8 mg/L a las ≥ 28 semanas de tratamiento se repartieron aleatoriamente en 2 grupos: Continuación de ADA 40 mg s.c. cada 2 semanas Desintensificación a ADA 40 mg s.c. cada 3 semanas	<ul style="list-style-type: none"> • 50 pacientes (34%) con MTX a dosis medias de 15 mg • 4 pacientes (2,7%) con prednisona 	<ul style="list-style-type: none"> • Los pacientes con C_{\min} ADA > 8 mg/L podrían aumentar el intervalo posológico a 40 mg/3 semanas sin pérdida de control de la enfermedad • Se observaron C_{\min} ADA > 5 mg/L en el 73% de los pacientes
Etanercept				
Multicéntrico, observacional, de cohortes (6 meses)	292 (936)	2 grupos: ETN 50 mg/semana ETN 25 mg 2 veces a la semana	<ul style="list-style-type: none"> • 223 pacientes (76%) con MTX a dosis medias de 19,7 mg/semana • 83 pacientes (28%) con prednisona a dosis medias de 8,2 mg/día • 96 pacientes (33%) otro DMARD no MTX 	<ul style="list-style-type: none"> • Las C_{\min} ETN se asociaron con la respuesta clínica: C_{\min} ETN en los 103, 115 y 74 (36, 39 y 25%) pacientes buenos, moderados y no respondedores de 3,78 (2,53-5,17), 3,10 (2,12-4,47) y 2,80 mg/L (1,27-3,93), respectivamente ($p < 0,05$)

y resultados clínicos en la artritis reumatoide

Asociación entre C _{min} y respuesta biológica	Anticuerpos antiagente biológico	Seguridad	Referencia
ND	<ul style="list-style-type: none"> • 46 pacientes (11,7%) con anticuerpos anti-ADA detectables (>20 µg/L). En 21 de los 46 pacientes (46%) fueron detectados de manera temprana (semana 12) • El número de pacientes con anticuerpos anti-ADA detectables (>20 µg/L) fue menor con dosis crecientes de MTX (p= 0,005) en la semana 26 • La respuesta clínica fue mejor (DAS <3,2) en el grupo sin anticuerpos anti-ADA 	<ul style="list-style-type: none"> • Infecciones y pérdida de cabello anormal aumentaron con mayor dosis de MTX • Los pacientes con anticuerpos anti-ADA detectables tuvieron una menor incidencia de infecciones respecto a los que tuvieron anticuerpos anti-ADA indetectables (15,2 frente al 25,2%) • Los pacientes con anticuerpos anti-ADA detectables tuvieron una mayor tasa de EA graves (8,7 frente al 3,7%), aunque no se relacionó estrictamente con el tratamiento con ADA, y ninguno condujo al abandono del tratamiento 	25
ND	<ul style="list-style-type: none"> • 7 (26%) y 10 (37%) pacientes del grupo de desintensificación (n= 26) y continuación (n= 23), respectivamente, tuvieron un aumento del índice DAS-28 ≥0,6 después de 28 semanas (p= 0,56) • 6 pacientes (4%) del grupo de desintensificación volvieron al grupo de continuación • En el grupo de desintensificación la concentración media de ADA disminuyó de 10,6 ± 2,5 a 6,6 ± 2 mg/L en la semana 28 • En el grupo de continuación, la concentración media de ADA disminuyó de 10,4 ± 2,4 a 9,3 ± 3 mg/L 	<ul style="list-style-type: none"> • 14 y 2 pacientes del grupo de continuación y desintensificación respectivamente tuvieron EA • No se produjo ningún EA grave en ningún paciente 	28
<ul style="list-style-type: none"> • Diferencias significativas entre los respondedores moderados y no respondedores en VSG (p = 0,039) y PCR 11 (4-23) frente a 6 (2-17) mg/L; p= 0,033) 	<ul style="list-style-type: none"> • No se detectaron anticuerpos anti-ETN (<12 AU/mL) en ningún paciente 	<ul style="list-style-type: none"> • Interrupción del tratamiento con ETN en 58 pacientes (19,9%): <ul style="list-style-type: none"> - 35 pacientes (12%) por ineficacia - 15 pacientes (5,1%) por EA - 8 pacientes (2,7%) por incumplimiento y pérdida de seguimiento 	30

(continúa)

Tabla 4. (continuación)

Estudios que han demostrado una asociación entre concentraciones de adalimumab y etanercept				
Tipo de estudio (tiempo de seguimiento)	Pacientes (número de muestras)	Grupos de tratamiento	Tratamiento concomitante	Asociación entre C_{\min} y respuesta clínica
Multicéntrico observacional, prospectivo, de cohortes (12 meses)	171 (421)	1 grupo ADA 40 mg s.c. cada 2 semanas	<ul style="list-style-type: none"> 79 pacientes (46,2%) con MTX en dosis medias de 20 mg/semana 27 pacientes (15,8%) con SSZ en dosis medias de 1.000 mg/día 16 pacientes (9,4%) con LFN 16 pacientes (9,4%) con HCQ 	<ul style="list-style-type: none"> C_{\min} ETN se relacionó significativamente con la respuesta clínica EULAR ajustado por sexo y edad Tendencia de C_{\min} ETN mayores a asociarse con una buena respuesta EULAR a los 12 meses, aunque no se identificó una ventana terapéutica óptima
Estudio de extensión (12 meses)	34 (68)	1 grupo: ETN 25 mg, 2 veces a la semana	<ul style="list-style-type: none"> 30 (88%) pacientes con MTX 7,5-15 mg/semana 6 pacientes (18%) con SSZ 6 pacientes (18%) con HCQ concomitante 	<ul style="list-style-type: none"> C_{\min} ETN óptima 1,242 y 0,800 mg/L a los 6 y 12 meses, respectivamente
Multicéntrico, prospectivo (12 meses)	73 (ND)	ND	ND	<ul style="list-style-type: none"> C_{\min} ETN mayores en pacientes en remisión ($DAS-28 \leq 2,6$) frente a pacientes con $DAS-28 > 2,6$ (2,3 [1,5-3,1] frente a 0,8 [0,4-1,8] mg/L; $p < 0,001$) C_{\min} ETN óptimas predictivas de remisión de 1,56 mg/L
Multicéntrico, multinacional, observacional, cruzado (24 meses)	200 (ND)	ETN 25-50 mg (dosis media de 50 mg)	<ul style="list-style-type: none"> 123 pacientes (61,5%) con MTX 65 pacientes (32,5%) con prednisona en dosis medias de 8,2 mg/día 41 pacientes (20,5%) otro DMARD no MTX 66 pacientes (33%) con AINE 	<ul style="list-style-type: none"> 131 pacientes (66,5%) con baja actividad $DAS-28 \leq 3,2$, 106 pacientes en remisión

ACR: American College of Rheumatology; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; AU: unidades arbitrarias; AZA: azatioprina; C_{\min} : concentraciones predosis; DMARD; fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad; EA: efectos adversos; HCQ: hidroxicloroquina; IFX: infliximab; LEF: leflunomida; MTX: metotrexato; ND: no disponible; PCR: proteína C reactiva; RFA: reactantes de fase aguda; SSZ: sulfasalazina; VSG: velocidad de sedimentación globular.

y resultados clínicos en la artritis reumatoide			
Asociación entre C_{\min} y respuesta biológica	Anticuerpos antiagente biológico	Seguridad	Referencia
ND	No se detectaron anticuerpos anti-ETN (<12 AU/mL) en ningún paciente	ND	27
ND	No se detectaron anticuerpos anti-ETN (<12 AU/mL) en ningún paciente	ND	20
ND	No se detectaron anticuerpos anti-ETN (<12 AU/mL) en ningún paciente	ND	26
No se pudieron definir correlaciones con VSG o PCR	No se detectaron anticuerpos anti-ETN (<12 AU/mL) en ningún paciente	<ul style="list-style-type: none"> • Reacciones en el punto de administración en 17 pacientes (8,5%) • 5 pacientes (2,5%) con EA • 1 paciente (0,5%) con EA graves • 1 paciente (0,5%) con fallo renal • 1 paciente (0,5%) con infección • 1 paciente (0,5%) con nasofaringitis 	19

pectivamente. La mitad de los pacientes que presentaron inmunogenicidad lo hicieron antes de la semana 12.

La presencia de anticuerpos anti-ADA se relacionó con una peor respuesta EULAR y C_{\min} ADA inferiores, en comparación con aquellos con ausencia de anticuerpos anti-ADA en un estudio de seguimiento a 6 y 12 semanas, donde se detectaron anticuerpos anti-ADA en 10 (27,8%) y 13 (36,1%) de los pacientes tratados con ADA, cuantificados por ELISA o radioinmunoensayo, respectivamente²⁰. La presencia de anticuerpos anti-ADA se asoció con una peor respuesta EULAR y C_{\min} ADA inferiores en comparación con los pacientes sin anticuerpos anti-ADA. Las C_{\min} ADA se asociaron positivamente con una disminución del índice DAS-28 y se definieron 1,274 mg/L y 1,046 mg/L como las C_{\min} ADA óptimas para una buena respuesta EULAR a los 6 y 12 meses, respectivamente. Los autores sugieren que esta correlación positiva entre los niveles de ADA y el índice DAS-28 indica que la TDM sería útil para evaluar la respuesta terapéutica de los fármacos anti-TNF α . Se definieron unos valores de C_{\min} ADA óptimas de 1,336 mg/L, similares en un estudio observacional de 127 pacientes²⁶.

En un estudio prospectivo publicado el año 2016²³ se amplió el intervalo posológico de ADA a 40 mg al mes, con dosis estables de MTX concomitante (≥ 10 mg a la semana). A las 24 semanas, 23 de los 25 pacientes (92%) que inicialmente presentaban remisión mantuvieron un índice DAS-28 $< 2,6$ (C_{\min} ADA $> 6,4$ mg/L antes de la desintensificación). Dos pacientes (8%) en remisión al inicio del estudio pasaron a presentar una baja actividad de la enfermedad (índice DAS-28 entre 2,6 y 3,2), y de los 39 que presentaban una baja actividad antes de la disminución de dosis, 24 (62%) mantuvieron la misma puntuación DAS-28 (todos ellos con C_{\min} ADA antes de la desintensificación $> 1,9$ mg/L). Quince pacientes (39%) desarrollaron un brote de la enfermedad (índice DAS-28 $\geq 3,2$), quienes presentaban una C_{\min} ADA < 1 mg/L antes de la desintensificación. Varios factores podrían haber influenciado en la respuesta de los pacientes en remisión o con baja actividad de la enfermedad tras la desintensificación: a) una dosificación de ADA según ficha técnica durante periodos significativamente más largos (> 3 años en el 95,7% de los casos); b) unas C_{\min} ADA basales superiores, de 10,55 mg/L (8,1-11,8), 4,5 mg/L (2,9-5,9) y 0,9 mg/L (0,7-1) en los pacientes

en remisión, baja actividad y brote, respectivamente; c) un valor DAS-28 basal menor, y d) un valor de PCR inferior en comparación con los pacientes que desarrollaron un brote de AR.

Etanercept

La mayoría de los datos sugieren una correlación positiva entre las concentraciones predosis de etanercept (C_{\min} ETN) y mejores resultados clínicos^{19,20,27,30,31} (tabla 4). Con respecto a la inmunogenicidad, aunque se han descrito anticuerpos anti-ETN, el porcentaje de pacientes que los desarrollan es muy bajo y de naturaleza transitoria^{19,20,26,27,30,31}.

Jamnitski et al.³⁰ describieron que las C_{\min} ETN fueron significativamente más altas en pacientes con buena respuesta EULAR frente a los pacientes con una respuesta moderada y sin respuesta (3,78 mg/L [2,53-5,17], 3,10 mg/L [2,12-4,47] y 2,80 mg/L [1,27-3,93], respectivamente; $p < 0,05$). Sin embargo, un estudio prospectivo que investigó la utilidad clínica de la TDM de ADA, ETN y anticuerpos antifármaco en la respuesta al tratamiento a largo plazo mostró que, a diferencia de ADA, una concentración aleatoria (no C_{\min}) de ETN a los 3 meses de tratamiento no era buen predictor de ausencia de respuesta al tratamiento a los 12 meses después del ajuste por posibles factores de confusión²⁷. Los niveles de ETN se asociaron con una buena respuesta EULAR a los 12 meses (coeficiente de regresión: 0,088 [0,019-0,16]; $p = 0,012$), pero esta diferencia no fue significativa después del ajuste por posibles factores de confusión. Un índice de masa corporal de ≥ 30 kg/m² y una adherencia deficiente se asociaron con niveles más bajos de fármaco. Tras 12 meses de seguimiento, no se detectaron anticuerpos anti-ETN en ninguno de los pacientes que recibieron ETN.

Tampoco se detectaron anticuerpos anti-ETN en ningún paciente de los 200 tratados con ETN del estudio multicéntrico observacional cruzado durante 24 meses¹⁹ ni en ningún paciente de los 34 que se trataron con ETN 25 mg 2 veces por semana durante 12 meses en un estudio de 2014²⁰. Las C_{\min} ETN se asociaron positivamente con la disminución del índice DAS-28 ($p < 0,001$). Unas C_{\min} ETN de 1,242 y 0,800 mg/L a los 6 y 12 meses, respectivamente, se asociaron a una buena respuesta EULAR (DAS-28 $\leq 3,2$, con una mejoría de la puntuación

DAS-28 $>1,2$), valores similares a los que proponen Sanmarti et al.²⁶, de 1,046 mg/L. C_{\min} ETN fueron significativamente mayores en los respondedores EULAR (C_{\min} = 2,3 y 1,3 mg/L) respecto a los que presentaban una actividad moderada (C_{\min} = 1 y 0,5 mg/L; $p < 0,001$) o los no respondedores (C_{\min} = 0,2 y 0,1 mg/L; $p < 0,001$) a los 6 y 12 meses, respectivamente. Cinco pacientes (14,7%) con C_{\min} detectables y una buena respuesta a los 6 meses presentaron una pérdida de respuesta y una disminución significativa en las C_{\min} ETN tras desintensificar a 25 mg 1 vez por semana o 25 mg en semanas alternas.

Otros biológicos

Certolizumab pegol

Con respecto a certolizumab pegol, un estudio de cohortes prospectivo de 115 pacientes mostró que unas concentraciones de fármaco entre administraciones (no C_{\min}) >40 mg/L se asociaron a una mejor respuesta a los 12 meses. La presencia de anticuerpos anti-certolizumab se asoció con concentraciones entre administraciones (no C_{\min}) más bajas de certolizumab pegol durante 12 meses de tratamiento, pero no se observó una peor respuesta al mismo³².

Golimumab

En un estudio prospectivo observacional, que incluyó a 37 pacientes tratados con golimumab 50 mg s.c. mensual, las C_{\min} de este fármaco en la semana 52 fueron significativamente más altas en los 15 pacientes (40,5%) respondedores frente a los 22 pacientes (59,5%) no respondedores (1,36 mg/L [0,5-1,82] frente a 0,43 mg/L [0,23-0,84]; $p = 0,023$). Tanto la VSG como la PCR se asociaron significativamente a las C_{\min} de golimumab³³. Tres pacientes con C_{\min} de golimumab $<0,1$ mg/mL presentaron títulos altos de anticuerpos antigolimumab (>12 AU/mL), con una respuesta clínica menor y un mayor porcentaje de discontinuidad del tratamiento.

Tocilizumab

En un estudio observacional, una C_{\min} de tocilizumab (TCZ) (C_{\min} TCZ) >1 mg/L fue suficiente para reducir las concentraciones de PCR hasta valores ≤ 10 mg/L en la semana 24. Además, hubo una asociación significativa entre las C_{\min} TCZ y la mejoría clínica (disminución del índice DAS-28 VSG $\geq 1,2$ respecto al basal en

la semana 24). En este estudio, sólo se detectaron anticuerpos anti-TCZ en un paciente³⁴.

Conclusiones

Numerosos estudios sugieren que las concentraciones séricas más altas de fármacos biológicos están asociadas con una mayor tasa de resultados terapéuticos favorables en IMID.

A pesar de la evidencia de la asociación entre las concentraciones séricas de fármacos biológicos y el resultado clínico en AR, se requieren más datos PK y de coste-efectividad que permitan obtener más información para consolidar la TDM como una intervención en reumatología. ■

Bibliografía

1. Katsanos KH, Papamichael K, Feuerstein JD, Christodoulou DK, Cheifetz AS. Biological therapies in inflammatory bowel disease: beyond anti-TNF therapies. *Clin Immunol*. 2019; 206: 9-14.
2. Baker KF, Isaacs JD. Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: What can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis? *Ann Rheum Dis*. 2018; 77(2): 175-187.
3. Kalden JR, Schulze-Koops H. Immunogenicity and loss of response to TNF inhibitors: implications for rheumatoid arthritis treatment. *Nat Rev Rheumatol*. 2017; 13(12): 707-718.
4. Papamichael K, Vande Casteele N, Ferrante M, Gils A, Cheifetz AS. Therapeutic drug monitoring during induction of anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease: defining a therapeutic drug window. *Inflamm Bowel Dis*. 2017; 23(9): 1.510-1.515.
5. Gottenberg JE, Brocq O, Perdriger A, Lassoued S, Berthelot JM, Wendling D, et al. Non-TNF-targeted biologic vs a second anti-TNF drug to treat rheumatoid arthritis in patients with insufficient response to a first anti-TNF drug: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016; 316(11): 1.172-1.180.
6. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76(6): 960-977.
7. Bandres Ciga S, Salvatierra J, López-Sidro M, García-Sánchez A, Durán R, Vives F, et al. An examination of the mechanisms involved in secondary clinical failure to adalimumab or etanercept in inflammatory arthropathies. *J Clin Rheumatol*. 2015; 21(3): 1.159.
8. Dreesen E, Gils A. Pharmacodynamic monitoring of biological therapies in chronic inflammatory diseases. *Ther Drug Monit*. 2019; 41(2): 131-141.
9. Paintaud G, Passot C, Ternant D. Rationale for therapeutic drug monitoring of biopharmaceuticals in inflammatory diseases. *Ther Drug Monit*. 2017; 39(4): 339-343.
10. Casellas Gibert M, Padullés Zamora N, Santacana Juncosa E, Padullés Zamora A, Colom Codina H. Farmacocinética de los

- anticuerpos monoclonales. *El Farmacéutico Hospitalares*. 2019; 215: 15-21.
11. Dreesen E, Bossuyt P, Mulleman D. Practical recommendations for the use of therapeutic drug monitoring of biopharmaceuticals in inflammatory diseases. *Clin Pharmacol*. 2017; 3(9): 101-111.
 12. Takeuchi T, Miyasaka N, Inoue K, Abe T, Koike T. Impact of trough serum level on radiographic and clinical response to infliximab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: results from the RISING study. *Mod Rheumatol*. 2009; 19(5): 478-487.
 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 (Oxford)*. 2011; 50(8): 1.445-1.452.
 14. Van den Bemt BJ, Den Broeder AA, Wolbink GJ, Van den Maas A, Hekster YA, Van Riel PL, et al. The combined use of disease activity and infliximab serum trough concentrations for early prediction of non-response to infliximab in rheumatoid arthritis. *Br J Clin Pharmacol*. 2013; 76(6): 939-945.
 15. Teresa J, Chamaida PR, Ana MF, Victoria NC, Theo R, Annick V, et al. Predictive value of serum infliximab levels at induction phase in rheumatoid arthritis patients. *Open Rheumatol J*. 2017; 11: 75-87.
 16. Mulleman D, Chu Miow Lin D, Ducourau E, Emond P, Ternant D, Magdelaine-Beuzelin C, et al. Trough infliximab concentrations predict efficacy and sustained control of disease activity in rheumatoid arthritis. *Ther. Drug Monit*. 2010; 32(2): 232-236.
 17. St Clair EW, Wagner CL, Fasanmade AA, Wang B, Schaible T, Kavanaugh A, et al. The relationship of serum infliximab concentrations to clinical improvement in rheumatoid arthritis: results from ATTRACT, a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2002; 46(6): 1.451-1.459.
 18. Wolbink GJ, Voskuyl AE, Lems WF, De Groot E, Nurmohamed M, Tak P, et al. Relationship between serum trough infliximab levels, pretreatment C reactive protein levels, and clinical response to infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64(5): 704-707.
 19. Moots RJ, Xavier RM, Mok CC, Rahman MU, Tsai WC, Al-Maini MH, et al. The impact of anti-drug antibodies on drug concentrations and clinical outcomes in rheumatoid arthritis patients treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: results from a multinational, real-world clinical practice, noninterventional study. *PLoS One*. 2017; 12(6): e0175207.
 20. Chen DY, Chen YM, Tsai WC, Tseng JC, Chen YC, Hsieh CW, et al. Significant associations of antidrug antibody levels with serum drug trough levels and therapeutic response of adalimumab and etanercept treatment in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74: e16.
 21. Bartelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohamed MT, Stapel S, Lems WF, Aarden L, et al. Clinical response to adalimumab: relationship to anti-adalimumab antibodies and serum adalimumab concentrations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007; 66(7): 921-926.
 22. Radstake TRDJ, Svenson M, Eijsbouts AM, van den Hoogen FH, Enevold C, van Riel PL, et al. Formation of antibodies against infliximab and adalimumab strongly correlates with functional drug levels and clinical responses in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68(11): 1.739-1.745.
 23. Chen DY, Chen YM, Hsieh TY, Hung WT, Hsieh CW, Chen HH, et al. Drug trough levels predict therapeutic responses to dose reduction of adalimumab for rheumatoid arthritis patients during 24 weeks of follow-up. *Rheumatology (Oxford)*. 2016; 55(1): 143-148.
 24. Pouw MF, Krieckaert CL, Nurmohamed MT, van der Kleij D, Aarden L, Rispens T, et al. Key findings towards optimizing adalimumab treatment: the concentration-effect curve. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74(3): 513-518.
 25. Goss SL, Klein CE, Jin Z, Locke Cs, Rodila RC, Kupper H, et al. Methotrexate dose in patients with early rheumatoid arthritis impacts methotrexate polyglutamate pharmacokinetics, adalimumab pharmacokinetics, and efficacy: pharmacokinetic and exposure-response analysis of the CONCERTO Trial. *Clin Ther*. 2018; 40(2): 309-319.
 26. Sanmarti R, Inciarte-Mundo J, Estrada-Alarcón P, García-Manrique M, Narváez J, Rodríguez-Moreno J, et al. Towards optimal cut-off trough levels of adalimumab and etanercept for a good therapeutic response in rheumatoid arthritis. Results of the INMUNOREMAR study [abstract]. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74(8): e42.
 27. Jani M, Chinoy H, Warren RB, Griffiths CE, Plant D, Fu B, et al. Clinical utility of random anti-tumor necrosis factor drug-level testing and measurement of antidrug antibodies on the long-term treatment response in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2015; 67: 2.011-2.019.
 28. L'Ami MJ, Krieckaert CL, Nurmohamed MT, Van Vollenhoren RF, Rispens T, Boers M, et al. Successful reduction of overexposure in patients with rheumatoid arthritis with high serum adalimumab concentrations: an open-label, non-inferiority, randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2018; 77(4): 484-487.
 29. Bartelds GM, Krieckaert C, Nurmohamed M, van Schouwenburg PA, Lems WF, Twisk JW, et al. Development of antidrug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow-up. *JAMA*. 2011; 305(14): 1.460-1.468.
 30. Jamnitski A, Krieckaert CL, Nurmohamed MT, Hart MH, Dijkmans BA, Aarden L, et al. Patients non-responding to etanercept obtain lower etanercept concentrations compared with responding patients. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71(1): 88-91.
 31. Balsa A, Sanmarti R, Rosas J, Martin V, Cabeza A, Gómez S, et al. Drug immunogenicity in patients with inflammatory arthritis and secondary failure to tumour necrosis factor inhibitor therapies: the REASON study. *Rheumatology (Oxford)*. 2018; 57(4): 688-693.
 32. Jani M, Issacs JD, Morgan AW, Wilson AG, Plant D, Hyrich KL, et al. High frequency of antidrug antibodies and association of random drug levels with efficacy in certolizumab pegol-treated patients with rheumatoid arthritis: results from the BRAGGSS cohort. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76(1): 208-213.
 33. Kneepkens EL, Plasencia C, Krieckaert CL, Pascual-Salcedo D, van der Kleij D, Nurmohamed MT, et al. Golimumab trough levels, antidrug antibodies and clinical response in patients with rheumatoid arthritis treated in daily clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73(12): 2.217-2.219.
 34. Kneepkens EL, Van den Dever I, Plasencia CH, Pascual-Salcedo D, de Vries A, Hart M, et al. Serum tocilizumab trough concentration can be used to monitor systemic IL-6 receptor blockade in patients with rheumatoid arthritis: a prospective observational cohort study. *Scand J Rheumatol*. 2017; 46(2): 87-94.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Xtandi 40 mg comprimidos recubiertos con película. Xtandi 80 mg comprimidos recubiertos con película. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Xtandi 40 mg comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido recubierto con película contiene 40 mg de enzalutamida. Xtandi 80 mg comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido recubierto con película contiene 80 mg de enzalutamida. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 5.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido recubierto con película. Xtandi 40 mg comprimidos recubiertos con película. Comprimidos recubiertos con película, redondos, de color amarillo, con el grabado "E 40". Xtandi 80 mg comprimidos recubiertos con película. Comprimidos recubiertos con película, ovalados, de color amarillo, con el grabado "E 40". **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Xtandi está indicado para: • El tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) no metastásico de alto riesgo; • El tratamiento de hombres adultos con CPRC metastásico que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de privación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aún clínicamente indicada. • El tratamiento de hombres adultos con CPRC metastásico cuya enfermedad ha progresado durante o tras el tratamiento con docetaxel. **4.2 Posología y forma de administración.** El tratamiento con enzalutamida debe ser iniciado y supervisado por un médico especialista con experiencia en el tratamiento de cáncer de próstata. Posología. La dosis recomendada es de 160 mg de enzalutamida (cuatro comprimidos recubiertos con película de 40 mg o dos comprimidos recubiertos con película de 80 mg) en una sola dosis diaria oral. Se debe mantener la castración mediante con un análogo de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH, por sus siglas en inglés) durante el tratamiento en los pacientes no sometidos a castración quirúrgica. Si un paciente olvida tomar Xtandi a la hora habitual, la dosis prescrita se debe tomar lo más cerca posible a la hora habitual. Si un paciente olvida la dosis durante un día entero, el tratamiento se debe reanudar al día siguiente con la dosis diaria habitual. Si un paciente presenta toxicidad de grado 3 o una reacción adversa intolerable, se debe suspender la administración durante una semana o hasta que los síntomas mejoren a grado 2, y posteriormente restablecer la misma dosis o una dosis reducida (120 mg o 80 mg), siempre que esté justificado. **Uso concomitante con inhibidores potentes del CYP2C8.** Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP2C8 siempre que sea posible. Si se debe administrar simultáneamente a los pacientes un inhibidor potente del CYP2C8, la dosis de enzalutamida se debe reducir a 80 mg una vez al día. Si se suspende la administración simultánea del inhibidor potente del CYP2C8, se debe volver a la dosis de enzalutamida utilizada antes de empezar a administrar el inhibidor del CYP2C8 (ver sección 4.5). **Personas de edad avanzada.** No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada. **Insuficiencia hepática.** No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (clase A, B o C de Child-Pugh, respectivamente). Sin embargo, se ha observado un aumento de la semivida de enzalutamida en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver la sección 4.4). **Insuficiencia renal.** No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se recomienda precaución en los pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal (ver sección 4.4). **Población pediátrica.** El uso de enzalutamida en la población pediátrica para la indicación de tratamiento de hombres adultos con CPRC no es relevante. **Forma de administración.** Xtandi se administra por vía oral. Los comprimidos recubiertos con película no se deben partir, triturar ni machucar; se deben tragar enteros con agua y se pueden tomar con o sin alimentos. **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 5.1. Mujeres embarazadas o que puedan quedarse embarazadas (ver las secciones 4.6 y 5.6). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Riesgo de crisis epilépticas. El uso de enzalutamida se ha asociado con crisis epilépticas (ver sección 4.8). La decisión de continuar el tratamiento en pacientes que desarrollen crisis epilépticas se debe considerar caso por caso. Síndrome de encefalopatía posterior reversible. Se han notificado casos raros de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes que estaban recibiendo Xtandi (ver sección 4.8). SEPR es un trastorno neurológico, raro, reversible, que se puede presentar con síntomas que evolucionan rápidamente, incluyendo crisis epiléptica, cefalea, confusión, ceguera, y otras alteraciones visuales y neurológicas, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico de SEPR requiere confirmación mediante técnicas de imagen cerebral, preferiblemente resonancia magnética (RM). Se recomienda interrumpir el tratamiento con Xtandi en los pacientes que desarrollen SEPR. **Uso concomitante con otros medicamentos.** Enzalutamida es un inductor enzimático potente y puede dar lugar a una pérdida de eficacia de muchos medicamentos de uso común (ver ejemplos en sección 4.5). Por lo tanto, cuando se inicia el tratamiento con enzalutamida se debe realizar una revisión de los medicamentos concomitantes. Generalmente, se debe evitar el uso concomitante de enzalutamida con medicamentos que sean sustratos sensibles de muchos enzimas o transportadores metabólicos (ver sección 4.5), si su efecto terapéutico es de gran importancia para el paciente, y si no se pueden realizar fácilmente ajustes de dosis basados en un seguimiento de la eficacia o de las concentraciones plasmáticas. Se debe evitar la administración simultánea con warfarina y anticoagulantes cumarínicos. En caso de que Xtandi se administre simultáneamente con un anticoagulante metabolizado por el CYP2C9 (tales como warfarina o acenocumarol), se deben realizar controles adicionales del Cociente Normalizado Internacional (INR, por sus siglas en inglés) (ver sección 4.5). **Insuficiencia renal.** Se debe administrar con precaución a pacientes con insuficiencia renal grave ya que enzalutamida no se ha estudiado en esta población de pacientes. **Insuficiencia hepática grave.** Se ha observado un aumento de la semivida de enzalutamida en pacientes con insuficiencia hepática grave, posiblemente relacionado con un aumento de la distribución tisular. Se desconoce la relevancia clínica de esta observación. Sin embargo, se prevé una prolongación del tiempo para alcanzar las concentraciones en estado estacionario, y se puede aumentar el tiempo para el efecto farmacológico máximo, así como el tiempo de inicio y la disminución de la inducción enzimática (ver sección 4.5). **Enfermedad cardiovascular reciente.** En los ensayos de fase 3 se excluyó a los pacientes con infarto de miocardio reciente (en los últimos 6 meses) o angina inestable reciente (en los últimos 3 meses), insuficiencia cardíaca de clase II o IV según la New York Heart Association (NYHA) excepto si la Fracción de Eyectión Ventricular (FEV) y la presión arterial (PA) \geq 45%; bradicardia o hipertensión incontrolada. Esto se debe tener en cuenta si se prescribe Xtandi a estos pacientes. El tratamiento de privación androgénica puede producir una prolongación del intervalo QT. En pacientes con antecedentes o factores de riesgo de prolongación del intervalo QT, y en pacientes tratados con medicación concomitante que pueda producir una prolongación del intervalo QT (ver sección 4.5), los médicos deben evaluar la relación beneficio riesgo, incluyendo el riesgo potencial de torsade de pointes, antes de iniciar el tratamiento con Xtandi. **Uso con quimioterapia.** No se ha establecido la seguridad ni la eficacia del uso concomitante de Xtandi con quimioterapia citotóxica. La administración simultánea de enzalutamida no muestra un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de docetaxel intravenoso (ver sección 4.5); sin embargo, no se puede descartar un aumento de la aparición de neutropenia inducida por docetaxel. **Reacciones de hipersensibilidad.** Se han observado reacciones de hipersensibilidad con el tratamiento con enzalutamida (ver sección 4.8), que se manifiestan por síntomas que incluyen, aunque no exclusivamente, erupción o edema de cara, lengua, labio o faringeo. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Posibilidad de que otros medicamentos modifiquen la exposición a enzalutamida. **Inhibidores del CYP2C8.** El CYP2C8 desempeña una función importante en la eliminación de enzalutamida y en la formación de su metabolito activo. Tras la administración oral a hombres sanos de gemfibrozil (600 mg dos veces al día), un inhibidor potente del CYP2C8, el AUC de enzalutamida aumentó un 326%, mientras que la C_{max} de enzalutamida disminuyó un 18%. Para la suma de enzalutamida libre más el metabolito activo libre, el AUC aumentó un 77%, mientras que la C_{max} disminuyó un 19%. Se recomienda evitar o usar con precaución los inhibidores potentes del CYP2C8 (p. ej. gemfibrozil) durante el tratamiento con enzalutamida. Si se debe administrar simultáneamente a los pacientes un inhibidor potente del CYP2C8, la dosis de enzalutamida se debe reducir a 80 mg una vez al día (ver sección 4.2). **Inhibidores del CYP3A4.** El CYP3A4 desempeña un papel secundario en el metabolismo de enzalutamida. Tras la administración oral a hombres sanos de itraconazol (200 mg una vez al día), un inhibidor potente del CYP3A4, el AUC de enzalutamida aumentó un 41%, mientras que la C_{max} se mantuvo. Para la suma de enzalutamida libre más el metabolito activo libre, el AUC aumentó un 27%, mientras que la C_{max} se mantuvo nuevamente. No es necesario ajustar la dosis al administrar Xtandi simultáneamente con inhibidores del CYP3A4. **Inductores del CYP2C8 y CYP3A4.** Tras la administración oral a hombres sanos de rifampicina (600 mg una vez al día), un inductor moderado del CYP2C8 y un inductor potente del CYP3A4, el AUC de enzalutamida más el metabolito activo disminuyó un 37%, mientras que la C_{max} no varió. No es necesario ajustar la dosis al administrar Xtandi simultáneamente con inductores del CYP2C8 o CYP3A4. **Posibilidad de que enzalutamida modifique las exposiciones a otros medicamentos.** **Inducción enzimática.** Enzalutamida es un inductor enzimático potente y aumenta la síntesis de muchos enzimas y transportadores; por lo tanto, se espera que haya interacción con muchos medicamentos comunes que sean sustratos de enzimas o transportadores. La reducción de las concentraciones plasmáticas puede ser sustancial, y puede dar lugar a una pérdida o reducción del efecto clínico. También hay un riesgo de que la formación de metabolitos activos aumente. Las enzimas que pueden ser inducidas incluyen el CYP3A en el hígado e intestino, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 y la urobilina 5-alfa-glucuronosiltransferasa (UGTs - enzimas de conjugación glucurónica). La proteína transportadora gp-P también puede ser inducida, y probablemente otros transportadores también, como por ejemplo la proteína 2 asociada a resistencia a múltiples drogas (MRP2, por sus siglas en inglés), la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés) y el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1). Los estudios *in vivo* han mostrado que enzalutamida es un inductor potente del CYP3A4 y un inductor moderado del CYP2C8 y CYP2C19. La administración simultánea de enzalutamida (160 mg una vez al día) con dosis orales únicas de sustratos sensibles del CYP a pacientes con cáncer de próstata dio como resultado una disminución de un 86% del AUC de midazolam (sustrato del CYP3A4), de un 56% del AUC de S-warfarina (sustrato del CYP2C9) y de un 70% del AUC de omeprazol (sustrato del CYP2C19). También pudo producirse una inducción de la UGT1A1. En un ensayo clínico en pacientes con CPRC metastásico, Xtandi (160 mg una vez al día) no mostró un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de docetaxel administrado por vía intravenosa (75 mg/m² mediante perfusión cada 3 semanas). El AUC de docetaxel disminuyó un 12% [razón media geométrica (GMR, por sus siglas en inglés) = 0.882 (IC 90%: 0.767, 1.02)], mientras que la C_{max} disminuyó un 4% [GMR = 0.963 (IC 90%: 0.834, 1.11)]. Se esperan interacciones con determinados medicamentos que se eliminan a través del metabolismo o del transporte activo. Se recomienda evitar o usar con precaución estos medicamentos, si su efecto terapéutico es de gran importancia para el paciente, y no se pueden realizar fácilmente ajustes de dosis basados en un seguimiento de la eficacia o de las concentraciones plasmáticas. Se sospecha que el riesgo de lesión hepática después de la administración de paracetamol es mayor en pacientes tratados concomitantemente con inductores enzimáticos. Entre los grupos de medicamentos que se pueden ver afectados figuran, entre otros, los siguientes: • Analgésicos (p. ej. fentanilo, tramadol). • Antibióticos (p. ej. claritromicina, doxiciclina). • Agentes anticancerosos (p. ej. cabazitaxel). • Antiépilépticos (p. ej. carbamazepina, clonazepam, fenitoína, primidona, ácido valproico). • Antipsicóticos (p. ej. haloperidol). • Antirretrovirales (p. ej. acenocumarol, warfarina, doloipregrel). • Betabloqueantes (p. ej. bisoprolol, propranolol). • Antagonistas del canal del calcio (p. ej. diltiazem, felodipino, nifedipino, verapamilo). • Glucosídeos cardíacos (p. ej. digoxina). • Corticoides (p. ej. dexametasona, prednisona). • Antivirales frente al VIH (p. ej. indinavir, ritonavir). • Hipnóticos (p. ej. diazepam, midazolam, zolpidem). • Inmunosupresores (p. ej. tacrolimus). • Inhibidores de la bomba de protones (p. ej. omeprazol). • Estatinas metabolizadas por el CYP3A4 (p. ej. atorvastatina, simvastatina). • Medicamentos tiroideos (p. ej. levotiroxina). Puede que todo el potencial de inducción de enzalutamida no se manifieste hasta aproximadamente un mes después del inicio del tratamiento, al alcanzarse las concentraciones plasmáticas en estado estacionario de enzalutamida, aunque ciertos efectos inductores pueden ser evidentes antes. Durante el primer mes de tratamiento con enzalutamida se debe evaluar la posible pérdida de los efectos farmacológicos (o el aumento de los efectos en los casos en que se formen metabolitos activos) en los pacientes que están tomando medicamentos que sean sustratos del CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 o UGT1A1 y considerar si es necesario un ajuste de la dosis. Teniendo en cuenta la semivida prolongada de enzalutamida (5,8 días), los efectos sobre las enzimas pueden persistir durante un mes o más después de interrumpir la administración de enzalutamida. Cuando se interrumpe el tratamiento con enzalutamida, puede ser necesaria una reducción gradual de la dosis del medicamento concomitante. **Sustratos del CYP1A2 y CYP2C8.** Enzalutamida (160 mg una vez al día) no provocó una variación clínicamente significativa del AUC o de la C_{max} de cafeína (sustrato del CYP1A2) o pioglitazona (sustrato del CYP2C8). El AUC de pioglitazona aumentó un 20%, mientras que la C_{max} disminuyó un 18%. El AUC y la C_{max} de cafeína disminuyeron un 11% y un 4% respectivamente. No está indicado realizar un ajuste de la dosis al administrar un sustrato del CYP1A2 o CYP2C8 simultáneamente con Xtandi. **Sustratos del gp-P.** Los datos *in vitro* indican que enzalutamida puede ser un inhibidor del transportador de sales gp-P. El efecto de enzalutamida sobre sustratos del gp-P no se ha evaluado *in vivo*; sin embargo, en condiciones de uso clínico, enzalutamida puede ser un inductor del gp-P mediante activación del receptor nuclear de pregnano (PXR). Los medicamentos con un estrecho margen terapéutico que sean sustratos del gp-P (p. ej. colchicina, dabigatran etexilato o digoxina) se deben usar con precaución cuando se administran simultáneamente con Xtandi y puede ser necesario ajustar la dosis para mantener unas concentraciones plasmáticas óptimas. **Sustratos de BCRP, MRP2, OAT3 y OCT1.** Según los datos obtenidos *in vitro*, no se puede descartar la inhibición de BCRP y MRP2 (en el intestino), así como la del transportador de aniones orgánicos 3 (OAT3) y la del transportador de cationes orgánicos 1 (OCT1) (sistémicamente). Teóricamente, la inducción de estos transportadores también es posible, y actualmente el efecto neto se desconoce. **Medicamentos que producen una prolongación del intervalo QT.** Debido a que el tratamiento de privación androgénica puede producir una prolongación del intervalo QT, el uso concomitante de Xtandi con medicamentos que producen una prolongación del intervalo QT o de medicamentos capaces de inducir Torsades de pointes, tales como antiarrítmicos de clase IA (p. ej. quinidina, disipiramida) o de clase III (p. ej. amiodarona, sotalol, dofetilida, butilida), metadona, mofloxicaxo, antipsicóticos, etc., deben ser cuidadosamente evaluados (ver sección 4.4). **Efecto de los alimentos sobre la exposición a enzalutamida.** Los alimentos no tienen efectos clínicamente significativos sobre el grado de exposición a enzalutamida. En los ensayos clínicos, Xtandi se ha administrado sin tener en cuenta la ingesta de alimentos. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.** Mujeres en edad fértil. No hay datos relativos al uso de Xtandi en mujeres embarazadas, por lo que no se debe utilizar este medicamento en mujeres en edad fértil. Este medicamento puede ser perjudicial para el feto o puede provocar un aborto si lo toma una mujer embarazada (ver las secciones 4.3 y 5.6). **Anticoncepción en hombres y mujeres.** Se desconoce si enzalutamida o sus metabolitos están presentes en el semen. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer embarazada, debe utilizar un preservativo durante el tratamiento con enzalutamida y en los 3 meses posteriores al mismo. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer en edad fértil, debe utilizar un preservativo u otro método anticonceptivo durante el tratamiento con enzalutamida y en los 3 meses posteriores al mismo. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. **Embarazo.** Enzalutamida no está indicado en mujeres. Enzalutamida está contraindicado en mujeres embarazadas o que puedan quedarse embarazadas (ver las secciones 4.3 y 5.6). **Lactancia.** Enzalutamida no está indicado en mujeres. Se desconoce si enzalutamida está presente en la leche materna. Enzalutamida y/o sus metabolitos se excretan en la leche de rata. **Fertilidad.** Los estudios realizados en animales mostraron que enzalutamida afectaba al sistema reproductor de ratas y perros machos. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de Xtandi sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada, ya que se han notificado acontecimientos psiquiátricos y neurológicos, que incluyen crisis epilépticas (ver sección 4.8). Los pacientes deben ser advertidos del riesgo potencial de sufrir un acontecimiento psiquiátrico o neurológico mientras conducen o utilizan máquinas. No se han realizado estudios para evaluar los efectos de enzalutamida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. **4.8 Reacciones adversas.** Resumen del perfil de seguridad. Las reacciones adversas más frecuentes son astenia/fatiga, sofocos, fracturas e hipertensión. Otras reacciones adversas importantes incluyen caídas, trastorno cognoscitivo y neutropenia. Las crisis epilépticas se presentaron en el 0,4% de los pacientes tratados con enzalutamida, en el 0,1% de los pacientes tratados con placebo y en el 0,3% de los pacientes tratados con bicalutamida. Se han notificado casos raros de síndrome de encefalopatía posterior reversible en pacientes tratados con enzalutamida (ver sección 4.4). **Tabla de reacciones adversas.** Las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos se enumeran a continuación en orden de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy frecuentes (\geq 1/10); frecuentes (\geq 1/100 a $<$ 1/10); poco frecuentes (\geq 1/1.000 a $<$ 1/100); raras (\geq 1/10.000 a $<$ 1/1.000); muy raras ($<$ 1/10.000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. **Tabla 1: Reacciones adversas identificadas en ensayos clínicos controlados y poscomercialización.**

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacción adversa y frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes: leucopenia, neutropenia No conocida: trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	No conocida: edema de cara, edema de la lengua, edema de labio y edema faringeo
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes: ansiedad Poco frecuentes: alucinaciones visuales
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: cefalea, alteración de la memoria, amnesia, alteración de la atención, síndrome de piernas inquietas Poco frecuentes: trastorno cognoscitivo, crisis epiléptica ^a No conocida: síndrome de encefalopatía posterior reversible
Trastornos cardíacos	Frecuentes: cardiopatía isquémica ¹ No conocida: prolongación del intervalo QT (ver las secciones 4.4 y 4.5)
Trastornos vasculares	Muy frecuentes: sofocos, hipertensión
Trastornos gastrointestinales	No conocida: náuseas, vómitos, diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes: piel seca, prurito No conocida: erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes: fracturas ^a No conocida: mialgia, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor de espalda
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes: ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Muy frecuentes: astenia, fatiga
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Frecuentes: caídas

Descripción de reacciones adversas seleccionadas. **Crisis epiléptica.** En los ensayos clínicos controlados hubo 13 (0,4%) de los 3.179 pacientes tratados con una dosis diaria de 160 mg de enzalutamida que presentaron una crisis epiléptica, mientras que un paciente (0,1%) que recibía placebo y un paciente (0,3%) que recibía bicalutamida tuvieron una crisis epiléptica. Parece que la dosis es un factor predictivo importante del riesgo de crisis epilépticas, como indican los datos preclínicos, y los datos de un estudio de escalado de dosis. En los ensayos clínicos controlados, se excluyeron a los pacientes con crisis epilépticas previas o factores de riesgo de padecerlas. En el ensayo 9785-CL-0403 (UPWARD) de un único brazo para evaluar la incidencia de crisis epilépticas en pacientes con factores de predisposición a padecer crisis epilépticas (de los cuales el 1,6% tenía antecedentes de crisis epilépticas), 8 (2,2%) de los 366 pacientes tratados con enzalutamida presentaron una crisis epiléptica. La mediana de duración del tratamiento fue de 9,3 meses. Se desconoce el mecanismo mediante el cual enzalutamida puede reducir el umbral epiléptico, aunque podría estar relacionado con los datos obtenidos en estudios *in vitro* que indican que enzalutamida y su metabolito activo pueden unirse e inhibir la actividad del canal de cloro activado por GABA. **Cardiopatía isquémica.** En ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo, presentaron cardiopatía isquémica el 2,5% de los pacientes tratados con enzalutamida más TDA, frente al 1,3% de los pacientes tratados con placebo más TDA. **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es. **4.8 Sobredosis.** No existe ningún antídoto para enzalutamida. En caso de sobredosis, se debe interrumpir el tratamiento con enzalutamida e iniciar medidas de apoyo general teniendo en cuenta su semivida de 5,8 días. Los pacientes pueden tener un mayor riesgo de sufrir crisis epilépticas tras una sobredosis. **5. DATOS FARMACÉUTICOS. 5.1 Lista de excipientes.** Núcleo del comprimido: Acetato succinato de hipromelosa, Celulosa microcristalina, Sílice coloidal anhidra, Croscarmellose sódica, Estearato de magnesio, Recubrimiento del comprimido: Hipromelosa, Talco, Macrogol (8000), Dioxidio de titanio (E171), Óxido de hierro amarillo (E172). **5.2 Incompatibilidades.** No procede. **5.3 Período de validez:** 3 años. **5.4 Precauciones especiales de conservación.** No requiere condiciones especiales de conservación. **5.5 Naturaleza y contenido del envase.** Comprimidos recubiertos con película de 40 mg. Estuche de bolsillo de cartón que incorpora un blister de PVC/PCTFE/aluminio con 28 comprimidos recubiertos con película. Cada envase contiene 112 comprimidos recubiertos con película (4 estuches).

Comprimidos recubiertos con película de 80 mg. Estuche de bolsillo de cartón que incorpora un blister de PVC/PCTFE/aluminio con 14 comprimidos recubiertos con película. Cada envase contiene 56 comprimidos recubiertos con película (4 estuches). **5.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Xtandi no debe manipularse otras personas que no sean el paciente o sus cuidadores, y en especial mujeres embarazadas o que puedan quedarse embarazadas. Los comprimidos recubiertos con película no se deben partir ni machucar. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **6. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Astellas Pharma Europe B.V. Svluisweg 62, 2333 BE Leiden, Países Bajos. **7. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/13/846/003 (comprimidos recubiertos con película 40 mg). EU/1/13/846/003 (comprimidos recubiertos con película 80 mg). **8. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 21/Noviembre/2013. Fecha de la última renovación: 08/Febrero/2018. **9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 10/2018. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>. **10. PRESENTACIONES Y PRECIO.** Xtandi 40 mg, 112 comprimidos recubiertos con película. PVL: 3.173,33 €. PVP: 3.229,24 €. PVP: IVA (4%): 3.358,41 €. Medicamento sujeto a prescripción médica. Diagnóstico Hospitalario. Financiado por el Sistema Nacional de Salud. Dispensación hospitalaria sin cupón preinito. Xtandi 80 mg, 56 comprimidos recubiertos con película no está comercializado en España. **OTRAS PRESENTACIONES:** Xtandi 40 mg, 112 cápsulas blandas. PVL: 3.173,33 €. PVP: 3.229,24 €. PVP: IVA (4%): 3.358,41 €. Medicamento sujeto a prescripción médica. Diagnóstico Hospitalario. Financiado por el Sistema Nacional de Salud. Dispensación hospitalaria sin cupón preinito. Para más información consulte la Ficha Técnica completa en la página web de la AEMPS www.aemps.gob.es/cima. **Indicación pendiente de Precio y Financiación por el Sistema Nacional de Salud.** V3, Octubre 2018