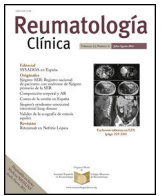




Sociedad Española
de Reumatología -
Colegio Mexicano
de Reumatología

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Original breve

Estudio VARIAR: Valoración de la eficacia y seguridad a corto plazo en artritis reumatoide del uso de Rituximab comparado con Antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa en segunda línea terapéutica en pacientes con artritis reumatoide Refractarios a un primer antagonista del factor de necrosis tumoral alfa



Vicenç Torrente-Segarra^{a,*}, Asunción Acosta Pereira^b, Rosa Morla^c, José Miguel Ruiz^d, Teresa Clavaguera^e, Ramon Figuls^a, Hector Corominas^a, Carme Geli^b, Rosa Roselló^f, Juan José de Agustín^g, Cayetano Alegre^g, Carolina Pérez^h, Angel Garcíaⁱ y Arturo Rodríguez de la Serna^b

^a Hospital General Hospitalet-Moisès Broggi, Sant Joan Despí, Barcelona, España

^b Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

^c Hospital del Vendrell, El Vendrell, Tarragona, España

^d Hospital de Viladecans, Viladecans, Barcelona, España

^e Hospital de Palamós, Palamós, Girona, España

^f Hospital de San Jorge, Huesca, España

^g Hospital de la Vall d'Hebron, Barcelona, España

^h Hospital de Mollet, Mollet del Vallès, Barcelona, España

ⁱ Hospital de Torrevieja, Torrevieja, Alicante, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 6 de julio de 2015

Aceptado el 25 de noviembre de 2015

On-line el 29 de enero de 2016

Palabras clave:

Artritis reumatoide

Rituximab

Anti-TNF-alfa

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la eficacia y la seguridad a corto plazo del tratamiento de pacientes con artritis reumatoide (AR) con rituximab (RTX) comparado con un anti-TNF (2 TNF) tras retirada de un primer anti-TNF. **Métodos:** Estudio multicéntrico prospectivo, observacional, de práctica clínica de pacientes con AR grave refractaria a anti-TNF que recibieron RTX comparados con los que recibieron un 2 TNF. Comparación de las variables de eficacia y respuesta EULAR buena/moderada a los 6 meses.

Resultados: Ciento tres pacientes incluidos; 82 alcanzan seguimiento a 6 meses, 73,7% mujeres. Datos basales grupo RTX y 2 TNF, respectivamente: 8,6 y 6,6 NAD, 8,8 y 7,5 NAI, 5,45 ± 1,28 y 5,18 ± 1,21 en DAS28 (p = 0,048), 41 y 38,7 mmHg de VSG, y 1,2 y 1,0 en HAQ. Mejoría en todos los parámetros en ambos grupos sin diferencias significativas (excepto mayor reducción de VSG con RTX). Ausencia de efectos adversos graves.

Conclusiones: El uso de RTX en segunda línea de terapia biológica tras fallo a un primer anti-TNF en práctica clínica muestra mejoría en las variables de eficacia y funcionalidad a los 6 meses, sin presentar efectos adversos graves. Estos resultados no difieren de los observados tras el uso de un segundo anti-TNF en el mismo escenario clínico.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. y

Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

VARIAR Study: Assessment of short-term efficacy and safety of rituximab compared to an tumor necrosis factor alpha antagonists as second-line drug therapy in patients with rheumatoid arthritis refractory to a first tumor necrosis factor alpha antagonist

ABSTRACT

Objective: to compare the short-term efficacy and safety of rituximab (RTX) therapy versus anti-TNF in rheumatoid arthritis (RA) patients after discontinuation of a first anti-TNF agent.

Keyword:

Rheumatoid arthritis

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: vtorrente@hsjdbcn.org, vicente.torrentesegarra@sanitatintegral.org (V. Torrente-Segarra).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2015.11.019>

1699-258X/© 2015 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

Rituximab
Anti-TNF- α

Methods: prospective observational multicenter study in the clinical practice setting, involving patients with severe RA refractory to a first anti-TNF agent, who received either RTX or a second anti-TNF (2 TNF), comparing the efficacy endpoints, EULAR response (Good/Moderate) and safety at 6 months.

Results: 103 patients enrolled, 82 completed 6-month follow-up, 73.7% women. Baseline data for RTX and 2 TNF groups, respectively: TJC, 8.6 and 6.6; SJC, 8.8 and 7.5; DAS28 score, 5.45 (± 1.28) and 5.18 (± 1.21) ($p = 0.048$), ESR, 41 and 38.7 mmHg; and HAQ, 1.2 and 1.0. Improvement was observed in all parameters, with no significant differences (except for a more marked reduction in ESR with RTX). There were no serious adverse events.

Conclusions: RTX use as second-line therapy after anti-TNF failure led to improvements in the efficacy and functional variables at 6 months, with no serious adverse events. These results were comparable to those observed in patients who used a second anti-TNF agent in the same clinical scenario.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria, autoinmune, que afecta a la población española con una prevalencia estimada de 0,5% siendo superior en mujeres que en hombres. Es una enfermedad crónica incapacitante con unos costes sociales y económicos y unas repercusiones psicológicas considerables, además de la disminución importante en la calidad de vida relacionada con la salud de estos pacientes¹. El tratamiento de la AR, desde la aparición de los fármacos modificadores de la enfermedad biológicos, ha avanzado en el control de la enfermedad, la mejoría de los síntomas y la progresión del daño articular, con un buen perfil de seguridad².

Dada la primera aparición de los anti-TNF como tratamiento biológico (TB), estos han sido los más ampliamente utilizados. Las recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología³ avalan tanto el posible cambio de diana terapéutica como la sustitución de un anti-TNF por otro. Es posible que haya pacientes en los que sea más interesante cambiar de diana terapéutica en lugar de cambiar de inhibidor del TNF alfa en las sucesivas líneas terapéuticas.

Existen datos en la literatura científica que apoyan tanto el cambio (*switching*) de un anti-TNF por otro, de forma consecutiva, como el cambio de diana terapéutica, como rituximab, entre otros, señalando incluso una posible preferencia por este último en pacientes seropositivos⁴⁻⁸. Algunos de estos resultados proceden de grandes registros observacionales, pero no de trabajos prospectivos.

El objetivo de nuestro trabajo es evaluar la eficacia clínica y seguridad a los 6 meses del inicio del tratamiento con rituximab, comparado con un segundo anti-TNF en segunda línea de TB en pacientes diagnosticados de AR, en práctica clínica.

Pacientes, material y métodos

Estudio observacional, prospectivo, en práctica clínica habitual, postautorización en práctica clínica en pacientes con AR (criterios ACR 87⁹) grave en tratamiento de segunda línea de TB, tras presentar respuesta inadecuada o intolerancia a un primer anti-TNF. El estudio fue aprobado por el comité ético de cada centro participante y los pacientes entregaron su consentimiento informado. Un total de 9 centros a nivel nacional y 14 reumatólogos participaron en el estudio, comprendiendo el periodo junio del 2009-septiembre del 2011.

Los pacientes fueron reclutados consecutivamente y recibieron o bien un segundo anti-TNF (2 TNF), o bien rituximab (RTX) a juicio de cada investigador y de acuerdo con las recomendaciones de la Guía de uso de terapias biológicas de la Sociedad Española de Reumatología³.

Variables basales y a los 6 meses (previa a la nueva infusión del segundo ciclo de RTX):

- Edad, género, años de evolución de la enfermedad, causa de retirada de primer anti-TNF (fallo primario o secundario, intolerancia/efecto adverso).
- Número de articulaciones dolorosas, número de articulaciones inflamadas.
- Velocidad de sedimentación globular (VSG) en mmHg, proteína C reactiva (PCR) en mg/dl, factor reumatoide IgM (FR) positivo, si título > 15 U/ml y título mediante nefelometría, anticuerpos anticitrulina positivo si > 20 U/ml, mediante técnica de enzimo-inmunoanálisis.
- Disease Activity Index 28 joints (DAS28) de 3 variables incluyendo VSG¹⁰.
- Efecto adverso leve: no requiere ingreso hospitalario, resuelve con retirada del fármaco; efecto adverso grave: requiere ingreso hospitalario y tratamiento específico.
- Cuestionario validado al castellano del Health Assessment Questionnaire (HAQ)¹¹.

Se pretende comparar la respuesta clínica de RTX y de un 2 TNF como segunda línea de TB en pacientes con AR a los 6 meses mediante respuesta EULAR buena/moderada¹², y mediante la mejoría en los parámetros VSG, PCR, FR y HAQ. Se evalúa el porcentaje de pacientes que presentan retirada del fármaco por efecto adverso.

Análisis estadístico

El análisis estadístico será realizado a partir de los datos introducidos en una base de datos, realizando análisis descriptivos de todas las variables cualitativas y cuantitativas.

Para realizar comparaciones a lo largo del periodo de estudio, en el caso de variables continuas se utilizará el test F de Snedecor (ANOVA) si las variables se distribuyen normalmente, o el test de Friedman si no cumplen los criterios paramétricos. En el caso de variables dicotómicas, se utilizará el test de Cochran.

El valor de significación estadística se establece en $p < 0,05$. Todos los análisis se realizan con el programa estadístico SPSS 19.0.

Resultados

Se incluyó a un total de 103 pacientes, 54 en el grupo RTX y 49 en el grupo 2 TNF (23 etanercept [47%], 16 adalimumab [32%] y 10 infliximab [20%]), las variables sociodemográficas y clínicas principales de los cuales se muestran en la [tabla 1](#).

La evolución de los parámetros clínicos, serológicos y funcionales se representa en la [tabla 2](#). Hubo una reducción significativa de

Tabla 1
Variables sociodemográficas y clínicas basales

	Rituximab (n = 54)	2 TNF (n = 49)	Total (n = 103)
Edad (años)	58,0 ± 14,1	50,9 ± 12,3	57,4 ± 13,0
Género (femenino, %)	77,7%	67,3%	73,7%
Tiempo evolución AR (años)	5,7 ± 3,2	6,1 ± 2,9	5,8 ± 3,6
DAS28	5,45 ± 1,5 ^a	5,18 ± 1,8 ^a	5,37 ± 1,7
HAQ	1,2 ± 0,8	1,0 ± 0,7	1,1 ± 0,7
NAD	8,6 ± 4,5	6,6 ± 4,1	
NAI	8,8 ± 4,1	7,5 ± 3,7	
VSG (mmHg)	41,0 ± 24,1	38,7 ± 22,9	40,5 ± 26,4
PCR (mg/dl)	27,6 ± 18,4	21,4 ± 12,7	24,7 ± 15,0
Factor Reumatoide			
Título (U/ml)	99,6 ± 80,2	82,7 ± 64,7	91,2 ± 73,4
% (positivo)	70,2%	75,7%	72,8%
CCP (positivo)	50,2%	53,1%	51,4%
TNF previo			
Etanercept	31%	32%	33%
Infliximab	25%	22%	26%
Adalimumab	44%	46%	41%
Motivo discontinuación TNF previo			
-Ineficacia primaria	93%	94%	93%
Ineficacia secundaria	5%	0%	4%
Efecto adverso y/o intolerancia	2%	6%	3%
Uso concomitante de metotrexato	92,5%	77,5%	87,3%

Resultados expresados en media ± desviación estándar y en porcentajes. AR: artritis reumatoide; CCP: anticuerpos anticitrulina; DAS28: Disease Activity Score 28 joints; HAQ: Health Assessment Questionnaire; NAD: número articulaciones dolorosas; NAI: número articulaciones inflamadas; PCR: proteína C reactiva; TNF: anti-TNF alfa; VSG: velocidad de sedimentación globular.

^a Sin diferencias significativas ($p > 0,05$) entre todas las variables de los diferentes grupos, excepto en la puntuación DAS28 basal ($p = 0,048$), que fue mayor en el grupo que recibió Rituximab.

todas las variables clínicas, serológicas y funcionales a los 6 meses porcentualmente mayores en el grupo RTX. Estas diferencias no fueron significativas, excepto en cuanto a la reducción de los niveles de VSG (mayor en el grupo RTX [$p = 0,023$]). Las tasas de respuesta EULAR se muestran en la [figura 1](#).

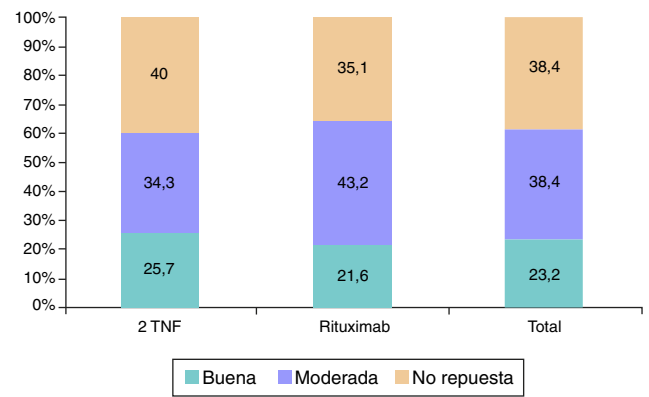
Un total de 21 pacientes precisaron retirada de tratamiento (11 grupo RTX y 10 grupo 2 TNF). En el grupo RTX un total de 3 (27%) pacientes no completaron la evaluación a los 6 meses por presentar un efecto adverso leve y también 3 (30%) en el grupo de 2 TNF, sin evidenciarse diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,457$). No se registraron efectos adversos graves en ningún grupo. El resto de los pacientes que fueron retirados del estudio debido a la presencia de un empeoramiento o persistencia de síntomas que motivó un cambio de estrategia terapéutica por parte de su reumatólogo/a, el 73% en el grupo RTX y el 70% en el grupo 2 TNF.

Tabla 2
Evolución de los parámetros clínicos y serológicos a los 6 meses

Variable	RTX	2 TNF	p valor
NAD	4,4 ± 2,4	5,8 ± 2,8	0,431
NAI	3,8 ± 2,7	4,4 ± 2,6	0,387
DAS28	4,2 ± 2,1	4,76 ± 1,9	0,298
VSG (mmHg)	23,4 ± 17,6	33,2 ± 15,6	0,023 [*]
PCR (mg/dl)	11,1 ± 10,7	9,8 ± 14,8	0,333
HAQ	0,82 ± 0,68	0,59 ± 0,69	0,960

Resultados expresados en media ± desviación estándar y en porcentajes. DAS28: Disease Activity Score 28 joints; HAQ: Health Assessment Questionnaire; NAD: número articulaciones dolorosas; NAI: número articulaciones inflamadas; PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular.

* $p < 0,05$.



Sin diferencias significativas ($p > 0,05$) entre ambos grupos.

Figura 1. Tasa de Respuesta EULAR a los 6 meses. Sin diferencias significativas ($P > 0,05$) entre ambos grupos.

Discusión

Este es un estudio en práctica clínica, prospectivo, que compara la eficacia a corto plazo de RTX con un anti-TNF en segunda línea de TB tras fallo a anti-TNF en pacientes con AR.

Globalmente, la eficacia de RTX fue buena, con elevada proporción de pacientes en respuesta EULAR buena/moderada (64%), comparable con la de un 2 TNF (59%), incluso tras haber únicamente recibido un solo ciclo de RTX, ya que la valoración de la eficacia clínica fue realizada antes de la primera infusión del segundo ciclo correspondiente a los 6 meses. Además, la población que recibió RTX presentaba una elevada actividad medida por la puntuación DAS28, incluso mayor que la del grupo comparativo (5,45 vs. 5,18, respectivamente). Es importante señalar que la mayoría de estos pacientes discontinuaron su anti-TNF previo debido a ineficacia primaria, algo que ya se sugiere en observaciones previas¹³.

A pesar de no haber encontrado diferencias significativas clínicas y funcionales, sí podemos resaltar que RTX se muestra, por lo menos, igual de eficaz que un 2 TNF en práctica clínica en un periodo corto de seguimiento (6 meses). A nivel biológico, sí encontramos una reducción mayor de los niveles de VSG en el grupo RTX, muy similar a lo ya publicado por Finckh et al.⁵. Este grupo encontró mayores diferencias de eficacia en los pacientes tratados con RTX en segunda línea de TB que en los tratados con 2 TNF, con un tamaño de muestra muy similar al de nuestro trabajo, algo también comunicado en subsiguientes exploraciones¹³. Estas observaciones fueron también exploradas en nuestra población por Gomez-Reino et al.¹⁴, en un estudio observacional a 6, 9 y 12 meses en pacientes con fallo a uno o más anti-TNF, sin encontrar diferencias significativas entre ambas estrategias terapéuticas. De todas formas, este último estudio sí encontró diferencias en la reducción del DAS28 en los que habían sido previamente tratados con infliximab y adalimumab. En otro trabajo posterior, se evaluó la respuesta a nivel radiográfico, sin encontrar diferencias entre el uso de RTX o un 2 TNF tras fallo a anti-TNF¹⁵.

Las limitaciones de nuestro estudio son, principalmente, el tamaño de la muestra (que limita el análisis por subgrupos), la mayor actividad basal en grupo RTX, el diseño en práctica clínica, el periodo de seguimiento y la ausencia de evaluaciones radiológicas, pero por otro lado, el carácter prospectivo le otorga mayor valor que el de otros trabajos publicados en esta misma línea.

En conclusión, nuestros datos demuestran que RTX en segunda línea de TB a fallo de un primer anti-TNF utilizado en práctica clínica puede ser, al menos, tan útil como un segundo anti-TNF.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses en la realización de este estudio.

Agradecimientos

Los autores quieren agradecer la inestimable ayuda de la Srta. Montserrat Sospedra.

Bibliografía

1. Carmona L, Villaverde V, Hernández-García C, Ballina J, Gabriel R, Laffon A, EPISER Study Group. The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41:88–95.
2. Furst DE, Keystone EC, Fleischmann R, Mease P, Breedveld FC, Smolen JS, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2009. *Ann Rheum Dis*. 2010;1:2–29.
3. Tornero Molina J, Sanmartí Sala R, Rodríguez Valverde V, Martín Mola E, Marenco de la Fuente JL, González Álvaro I, et al. Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin*. 2010;6:23–36.
4. Salliot C, Finckh A, Katchamart W, Lu Y, Sun Y, Bombardier C, et al. Indirect comparisons of the efficacy of biological antirheumatic agents in rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to conventional disease-modifying antirheumatic drugs or to an anti-tumour necrosis factor agent: A meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:266–71.
5. Finckh A, Ciurea A, Brulhart L, Kyburz D, Möller B, Dehler S, et al. Physicians of the Swiss Clinical Quality Management Program for Rheumatoid Arthritis, B cell depletion may be more effective than switching to an alternative anti-tumor necrosis factor agent in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-tumor necrosis factor agents. *Arthritis Rheum*. 2007;56:1417–23.
6. Favalli EG, Biggioggero M, Marchesoni A, Meroni PL. Survival on treatment with second-line biologic therapy: A cohort study comparing cycling and swap strategies. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53:1664–8.
7. Emery P, Gottenberg JE, Rubbert-Roth A, Sarzi-Puttini P, Choquette D, Taboada VM, et al. Rituximab versus an alternative TNF inhibitor in patients with rheumatoid arthritis who failed to respond to a single previous TNF inhibitor: SWITCH-RA, a global, observational, comparative effectiveness study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:979–84.
8. Soliman MM, Hyrick KL, Lunt M, Watson KD, Symmons DP, Ashcroft DM, British Society for Rheumatology Biologics Register. Rituximab or a second anti-tumor necrosis factor therapy for rheumatoid arthritis patients who have failed their first anti-tumor necrosis factor therapy? Comparative analysis from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:1108–15.
9. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988;31:315–24.
10. Disponible en: http://www.ser.es/wp-content/uploads/2015/09/GUIPCAR-2011_V7_definitiva.pdf [consultado 30 Dic 2015].
11. Esteve-Vives J, Batlle-Gualda E, Reig A. Spanish version of the Health Assessment Questionnaire: Reliability, validity and transcultural equivalency. Grupo para la Adaptación del HAQ a la Población Española. *J Rheumatol*. 1993;20:2116–22.
12. Funovits J, Aletaha D, Bykerk V, Combe B, Dougados M, Emery P, et al. The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis: Methodological report phase I. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1589–95.
13. Finckh A, Ciurea A, Brulhart L, Möller B, Walker UA, Courvoisier D, et al. Arthritis. Which subgroup of patients with rheumatoid arthritis benefits from switching to rituximab versus alternative anti-tumour necrosis factor (TNF) agents after previous failure of an anti-TNF agent? *Ann Rheum Dis*. 2010;69:387–93.
14. Gomez-Reino JJ, Maneiro JR, Ruiz J, Roselló R, Sanmarti R, Romero AB, MIRAR Study Group. Comparative effectiveness of switching to alternative tumour necrosis factor (TNF) antagonists versus switching to rituximab in patients with rheumatoid arthritis who failed previous TNF antagonists: The MIRAR Study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1861–4.
15. Finckh A, Möller B, Dudler J, Walker UA, Kyburz D, Gabay C. Physicians of the Swiss Clinical Quality Management for Rheumatoid Arthritis; physicians of SCQM-RA. Evolution of radiographic joint damage in rituximab-treated versus TNF-treated rheumatoid arthritis cases with inadequate response to TNF antagonists. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1680–5.