

**Trabajo Fin de Grado Experimental**

*Grado en Farmacia*

***Optimización posológica en pacientes con  
tratamiento biológico en enfermedades  
reumáticas***



Universidad de Sevilla



Facultad de Farmacia

Autor: Manuel Jerónimo López Muñoz



Universidad de Sevilla



## *Trabajo Fin de Grado*

*(Facultad de Farmacia)*

### *Grado en Farmacia*

# *Optimización posológica en pacientes con tratamiento biológico en enfermedades reumáticas*

Trabajo Fin de Grado Experimental

Departamento: Prácticas Tuteladas

Tutores: Javier Bautista y María Soriano

Autor: Manuel Jerónimo López Muñoz

Facultad de Farmacia: Aula 2.2

7 Julio de 2017

## Resumen:

**Objetivo:** Revisar las bases del tratamiento de las enfermedades reumáticas (artritis reumática, artritis psoriásica y espondiloartritis) con medicamentos biológicos, las estrategias de optimización basadas en la reducción de dosis/ampliación del intervalo posológico en pacientes con buen control y evaluar el nivel de implementación de esta estrategia en pacientes del Hospital Universitario Virgen del Rocío (HUVR), y los resultados obtenidos. Determinar el impacto económico que supone la implementación de la estrategia.

**Materiales y métodos:** Estudio observacional retrospectivo de 840 pacientes con enfermedades reumáticas que estuvieran en tratamiento con fármacos biológicos en el HUVR de Sevilla durante el año 2016. Se recogieron las variables necesarias para caracterizar a los pacientes y su tratamiento a través de Diraya® y APD® (Athos Pharma) en el servicio de farmacia hospitalaria del hospital.

**Resultados:** Se incluyeron 840 pacientes. El 46,5% presentaba optimización de dosis. Optimización según diagnóstico: artritis reumatoide (46%), artritis psoriásica (55,4%) y espondiloartritis (39,8%). Optimización según fármaco: Etanercept (66,1%), Adalimumab (37,1%), Golimumab (36,8%), Tocilizumab (72,2%), Certolizumab pegol (24,4%), Abatacept (16,7%), Secukinumab (0%), Infliximab (8,5%). Las pautas más empleadas fueron 25mg de Etanercept una vez por semana y 40 mg de Adalimumab cada 3 semanas. El impacto económico de la estrategia generó un ahorro de 1.568.086€ durante el año 2016.

**Conclusiones:** La optimización terapéutica fue llevada a cabo en el 46,5% de los pacientes, hecho que supera a otros estudios similares con los que se compararon resultados. Se consiguió una alta efectividad en la estrategia ya que el 82,2% de los pacientes optimizados continuaron con la terapia con éxito. Además del beneficio económico para la sostenibilidad el sistema sanitario, dicha reducción posológica genera una mejor adherencia al tratamiento por parte de los pacientes e incrementa en ellos una mejor calidad de vida.

**Palabras claves:** Optimización posológica, fármacos biológicos, artropatías.

## Índice

Introducción .....	5
Antecedentes del tema .....	5
Enfermedades reumáticas inflamatorias .....	7
Diagnóstico de las enfermedades reumáticas .....	10
Terapias Biológicas .....	10
Fármacos incluidos en el estudio .....	11
Etanercept .....	11
Adalimumab .....	11
Infliximab .....	12
Golimumab .....	12
Tocilizumab .....	12
Certolizumab pegol: .....	13
Abatacept .....	13
Secukinumab .....	13
Mecanismo de acción .....	13
Reacciones adversas generales de todos los biológicos incluidos .....	16
Optimización posológica .....	16
Objetivos .....	18
Justificación del estudio .....	17
Materiales y métodos .....	18
Resultados y Discusión .....	20
Análisis por fármaco .....	22
Análisis de pacientes a los que se les ha implementado la estrategia de optimización posológica por patología .....	28
Cambios terapéuticos .....	29
Impacto económico .....	30
Comparación de resultados con otros estudios similares .....	34
Conclusiones .....	35
Bibliografía .....	37

## Introducción

### Antecedentes del tema

Las enfermedades osteoarticulares suponen en nuestro país la primera causa de discapacidad mayor del 33% en hombres y mujeres (28,05% de 2.998.639). (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2015).

Dentro de este grupo heterogéneo de enfermedades destacan las enfermedades reumáticas, que cursan de manera crónica con dolor e incapacidad funcional, deteriorando la calidad de vida de los pacientes desde edades relativamente tempranas. Estas enfermedades generan un importante impacto económico al cursar de manera crónica y tener una prevalencia tan elevada. (Rozman Borstnar et al., 2016)

En España, el estudio EPISER realizado por la Sociedad Española de Reumatología se encarga de analizar la epidemiología de las enfermedades reumáticas. Este estudio se realizó en el año 2000 y gracias a él conocemos que el 22,6% de los sujetos mayores de 20 años padece alguna enfermedad reumática en nuestro país. (Carmona et al., 2001)

El tratamiento para estas enfermedades actualmente se basa en las terapias biológicas, que atenúan las manifestaciones clínicas e incluso permite la remisión en algunos casos. (Rozman Borstnar et al., 2016) Este tratamiento que ha sido revolucionario para el curso de dichas patologías, poseen graves efectos secundarios para los pacientes ya que pertenecen a la categoría de inmunosupresores. La mayoría de ellos se incluyen en la categoría de Fármacos para el Diagnóstico Hospitalario, exceptuando el Infliximab, que es de Uso Hospitalario por lo que precisan una prescripción especial, tal y como se recoge en el *Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente*. (RD 1345/2007 de 11 de Octubre).

La inclusión de estas terapias resulta relativamente novedosa, ya que los fármacos se autorizaron entre 1999 y 2015 (AEMPS, 2017) por lo que existen escasos estudios sobre la optimización terapéutica de dichos fármacos y dada la importancia de los mismos citada anteriormente, queda justificado la realización de un análisis de la optimización terapéutica en pacientes en tratamiento con fármacos biológicos.

Anterior a la inclusión de los fármacos biológicos, las enfermedades reumáticas eran tratadas con una variedad de fármacos, dirigidos principalmente a paliar las manifestaciones clínicas. Estos fármacos se agrupan en los siguientes:

1. Analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos

- a. Paracetamol
- b. AINEs: Ibuprofeno, Diclofenaco, Meloxicam.
- c. Coxib: Celecoxib

La elección de un fármaco u otro se hacía en función de las patologías coadyuvantes de cada paciente debido a las reacciones adversas a la medicación que alguno de ellos suponen y eran incluidos en el tratamiento para tratar la sintomatología.

2. Glucocorticoides: Cortisol, Deflazacort, Prednisona, Metilprednisolona, Dexametasona, entre otros. Eran usados por sus efectos antiinflamatorios e inmunosupresores.

Los glucocorticoides son un grupo de fármacos eficaces a corto plazo pero este beneficio no se ha encontrado a largo plazo y los efectos secundarios pueden ser importantes, justificando por tanto la necesidad de la implementación de las terapias biológicas.

Actualmente no se sabe con claridad el tiempo y la dosis exacta y se recomienda tratar a los pacientes con las dosis mínimas eficaces durante el menor tiempo posible. Los glucocorticoides retrasan la progresión del daño estructural a diferencia de los AINEs. Además el tratamiento combinado de glucocorticoide y un FAME es más eficaz que el uso de algún FAME en monoterapia. (Gorter et al., 2010.)

3. Opiáceos y coadyuvantes: Estos fármacos eran usados principalmente para reducir el dolor crónico no maligno (DCNM) que se cursa en las patologías reumáticas.

4. Fármacos moduladores de enfermedad (FAME): Inmunosupresores

Estos fármacos constituyen la base del tratamiento de las enfermedades inflamatorias crónicas con base inmunológica, debido a su actuación sobre los mecanismos patogénicos de estas enfermedades.

El nombre de FAME se usa para definir a los fármacos con capacidad de cambiar la evolución de la enfermedad. Son por tanto inmunomoduladores a diferencia de los fármacos que actúan sobre los síntomas, como los antiinflamatorios y los analgésicos. Dentro de este grupo encontramos los siguientes, se describe también su mecanismo de acción de forma individual:

- ✚ Metrotexato: Tiene efecto antiinflamatorio, inhibe la síntesis de citocinas y también inhibe de forma parcial la función de linfocitos T y B.
- ✚ Leflunomida: Inhibidor de la síntesis de pirimidinas y proliferación de linfocitos T.

- ✚ Sulfasalacina: inhibidor parcial de la función de linfocitos T y B, fosfolipasa C y segundos mensajeros.
- ✚ Antimaláricos: inhiben la función de monocitos y macrófagos actuando sobre la membrana lisosómica, fosfolipasas A2 y C.
- ✚ Azatriopina: inhibe la proliferación y función de los linfocitos T y B
- ✚ Ciclofosfamida: Produce la alquilación del ADN interfiriendo en su síntesis. Inhibe además la proliferación y activación de linfocitos T y B.
- ✚ Micofenolato: inhibe la proliferación de linfocitos T y B.
- ✚ Ciclosporina: Inhibe la producción de IL-2 y la función de células T al inhibir la calcineurina.

De todos los fármacos anteriores, Metotrexato es el más usado debido a su eficacia, tolerancia, seguridad y la capacidad de aumentar la eficacia de otros FAMEs usados en combinación. Dicho fármaco se empezó a utilizar en el año 1950 y sigue siendo una de las bases fundamentales de terapia para estas enfermedades.

Actualmente estos fármacos siguen siendo de primera línea de uso tras el diagnóstico de estas patologías y en función de la gravedad y estado de la enfermedad se le prescribe por parte del reumatólogo el mantenimiento, cambio o introducción de algún FAME biológico. Sólo los fármacos anti TNF- $\alpha$  están indicados como primera opción sin tratamiento previo con FAME sintéticos.

La terapia combinada (Metotrexato con FAME biológico) como inicio, ha demostrado ser más eficaz que la monoterapia, pero debido a riesgos de toxicidad, cumplimiento terapéutico y criterios coste-efectivos, se recomienda solo en casos de enfermedad grave. (Alonso et al., 2014)

### Enfermedades reumáticas inflamatorias

Las artropatías inflamatorias crónicas son un conjunto de enfermedades sistémicas con capacidad destructiva articular y por tanto incapacitante por presentar dolor muscular, óseo, en tendones y en las articulaciones acompañado de impotencia funcional. Entre todas las que se incluyen, en el estudio vamos a analizar las siguientes: artritis reumatoide (AR), artritis psoriásica (APs) y las espondiloartritis (EA).

## Artritis Reumatoide

La artritis reumatoide es una enfermedad autoinmune crónica en la que se produce una inflamación en las articulaciones y en las vainas tendinosas de la membrana sinovial debido a procesos implicados con una excesiva respuesta inmune defensiva. Esta enfermedad cursa con dolor, rigidez, hinchazón y disminución de la movilidad además de afectar a otros órganos.

La sinovitis o inflamación de las vainas sinoviales consiste en un proceso de infiltración celular y crecimiento hiperplásico de la membrana sinovial por infiltración de células mononucleares mieloides y linfoides. Los linfocitos T y B, mastocitos, células dendríticas y los macrófagos con sus citocinas IL-1B y TNF-  $\alpha$  son las células que en forma de sinoviocitos sintetizan enzimas que llevan a la destrucción del hueso y cartílagos adyacentes. (Alonso et al., 2014)

### Epidemiología:

Cada año se diagnostican 20.000 casos nuevos de artritis reumatoide y se estima que hay más de 200.000 personas con la enfermedad en España (Según el estudio EPISER). La AR tiene una prevalencia entre el 0,2 y el 1%, siendo más presente en las mujeres que en los hombres en una proporción 3:1. El comienzo frecuente es a los 40-60 años de edad. Tiene una incidencia aumentada en familiares y 1,5-2 veces mayor riesgo en fumadores.

Entre los factores que relacionan la enfermedad con una mayor posibilidad de mortalidad en la artritis reumatoide se encuentran: la edad de comienzo, discapacidad coadyuvante, la presencia de factor reumatoide, factores socioeconómicos y la gravedad de la enfermedad. (Carmona et al., 2001)

## Espondiloartritis

Las espondiloartritis son un conjunto de enfermedades que comparten bases genéticas pero con diferentes manifestaciones sintomáticas. De todas las existentes, nos vamos a centrar en la más frecuente en nuestros pacientes que es la Espondilitis Anquilosante. La artritis psoriásica también pertenece a este grupo pero se define más adelante ya que se diferenció y se analizó de forma independiente.

### Epidemiología:

Este grupo de enfermedades tienen una prevalencia del 1,9% con diferencias entre razas, presentando una incidencia anual estimada de 62,5 casos por 100.000 habitantes. A diferencia de la artritis reumatoide, las espondiloartritis son más comunes en hombres que en mujeres y



representan el 13% de los pacientes en los servicios de reumatología españoles. (Juanola Roura et al., 2011)

### Espondilitis anquilosante

La espondilitis anquilosante es una enfermedad autoinmune inflamatoria crónica que se caracteriza por presentar como síntoma prematuro la lumbalgia y continúa con la afectación de las articulaciones de la columna vertebral que tienden a soldarse entre sí. Esta soldadura produce en el paciente una disminución de la movilidad, pérdida de flexibilidad de la columna y rigidez. Su etiología está relacionada con el gen HLA-B27. (Andreu et al., 2011)

El proceso inflamatorio (macrófagos, células T y osteoclastos) va erosionando el fibrocartilago, el cartilago hialino y el hueso que produce la osificación y anquilosis fibrosa. El tejido inflamatorio va reemplazándose progresivamente por tejido granulomatoso que va fibrosándose y sufriendo el proceso de osificación, produciéndose así la anquilosis completa que da la apariencia de fusión vertebral de las sacroilíacas.

#### Epidemiología:

La espondilitis anquilosante es más frecuente en varones que en mujeres en una proporción 2-3:1, con una prevalencia entre el 0,1 y al 1-4%. Se establece entre los 24 y los 26 años. Esta enfermedad está marcada por la frecuencia del antígeno leucocitario humano (HLA) B27. El 84% de los pacientes son B27 positivos. (Alonso et al., 2014)

### Artritis psoriásica

La artritis psoriásica es una enfermedad inflamatoria que pertenece al grupo de las espondiloartritis, dicha patología es seronegativa para el factor reumatoide y está estrechamente relacionada con la psoriasis. Está asociada al antígeno de histocompatibilidad (HLA) B27, afecta de la misma forma a hombres y mujeres, presenta distribución asimétrica de la artritis y se manifiesta con las típicas reacciones extraarticulares.

#### Epidemiología

La asociación entre psoriasis y artritis psoriásica se evidencia porque la psoriasis es más frecuente en pacientes con artritis y la artritis es también más frecuente en pacientes con psoriasis, esto se intensifica cuando los pacientes son seronegativos al factor reumatoide. La prevalencia de psoriasis en pacientes con artritis seronegativa es del 20% frente al 1-3% en población general (Reina, 2009)

Es complicado establecer la prevalencia de la APs debido a la falta de unificación de los criterios de diagnóstico de la enfermedad, así como la dificultad de diagnosticar de forma correcta esta enfermedad. La prevalencia esta entre el 0,04% y el 0,1% en la población general. (Belmonte et al., 2013)

#### Diagnóstico de las enfermedades reumáticas

Para el diagnóstico de las enfermedades reumáticas estudiadas se lleva a cabo un estudio analítico con pruebas de laboratorio, aunque no existen pruebas exactas para confirmar un diagnóstico u otro.

En la práctica clínica se realizan pruebas generales como hemogramas para detectar alteraciones hematológicas como anemias, leucopenias, trombocitopenias, etc. Pruebas bioquímicas sanguíneas para la detección de alteraciones renales, hepáticas y de enzimas musculares y también análisis de orina y sedimento.

Se analiza la velocidad de sedimentación glomerular y la proteína C reactivas en las pruebas reactantes de fase aguda y como pruebas especiales se mide el factor reumatoide, anticuerpos anticitoplasmáticos y antinucleares además del estudio del líquido sinovial. (Aguirre et al., 2014)

#### Terapias Biológicas

Los fármacos biológicos son proteínas de fusión o anticuerpos monoclonales elaborados con técnicas de ingeniería genética y son producidos por cultivo celular. La función principal de ellos es neutralizar los efectos proinflamatorios que ocurren en las enfermedades articulares en estudio.

La diferencia principal entre los FAME biológicos y los FAME sintéticos es que han sido diseñados específicamente para la neutralización de la acción de diversas moléculas o funciones celulares presentes en la patogenia de las enfermedades. (Alonso et al., 2014)

Como consecuencia de la poca información de estudios que comparen todos los fármacos disponibles no hay evidencia clara para establecer una preferencia determinada de un fármaco sobre otro, por lo que su elección se basa en factores individuales como: modo de administración, tratamiento concomitante, comorbilidades, farmacocinética, experiencia personal, contraindicaciones y preferencias del paciente.

La introducción de la terapia biológica en el transcurso de la enfermedad se considera adecuada cuando el objetivo terapéutico no se alcanza o hay factores de mal pronóstico de la enfermedad, entonces se añade un fármaco biológico en función de las características del paciente (Recomendación 9 Consenso SER 2014), se puede indicar comenzar la terapia biológica en combinación con Metotrexato u otro FAME sintético fármacos anti TNF- $\alpha$ , Abatacept, Tocilizumab o en determinados casos, Rituximab (Recomendación 10 Consenso SER 2014) (Sanmartí et al., 2015)

En el estudio de los fármacos disponibles en el HUVR encontramos que para dichas patologías se usaron ocho. Cinco de ellos pertenecen al grupo de inhibidores del factor de necrosis tumoral (Terapia anti TNF- $\alpha$ ), es el caso de Etanercept, Adalimumab, Infliximab, Golimumab y Certolizumab pegol. Los fármacos restantes toman diferentes mecanismos de acción los cuales se describen más adelante, es el caso de Tocilizumab, Abatacept y Secukinumab.

El inconveniente principal consecuente del uso de terapias biológicas es el aumento de la probabilidad de infecciones graves, el cual es moderado con respecto a las terapias convencionales. Dicho riesgo puede disminuir con el uso de medidas preventivas para la infección (vacunaciones, no usar glucocorticoides, prevención tuberculosis,...). Pese a ello no parece existir un mayor riesgo de mortalidad ni de cáncer. (Rodríguez Lozano, 2011)

#### Fármacos incluidos en el estudio

##### Etanercept

Proteína humana compuesta por el receptor p75 del factor de necrosis tumoral y la porción Fc de la IgG1 humana, obtenida por tecnología de ADN recombinante a partir de un cultivo de células de ovario de hámster chino (CHO).

Dicho fármaco tiene indicación para: Artritis reumatoide, Artritis idiopática juvenil, Artritis psoriásica, Espondilitis anquilosante y Psoriasis cuando la respuesta a FAME sintéticos incluido Metotrexato ha sido inadecuada.

En cuanto a la posología, Etanercept tiene dos presentaciones, una de ellas es 25 mg de administrados dos veces a la semana como dosis recomendada o una dosis de 50 mg administrada una vez a la semana. (AEMPS CIMA, 2010)

##### Adalimumab

Adalimumab es un anticuerpo monoclonal humano recombinante expresado en células de Ovario de Hámster Chino. Tiene indicación para Artritis reumatoide, Espondiloartritis axial,

Artritis psoriásica, Psoriasis, Enfermedad de Crohn, Colitis ulcerosa y Uveítis para aquellos pacientes que hayan fracaso o sido intolerantes a las terapias convencionales para dichas patologías.

Su pauta posológica recomendada para las patologías en estudio es 40 mg administrados en semanas alternas como dosis única en inyección por vía subcutánea. (AEPMS CIMA, 2008)

#### Infliximab

Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico (humano murino) IgG1 muy usado en clínica para otras patologías además de las osteoarticulares del estudio como son: Artritis reumatoide, Enfermedad de Crohn, Colitis ulcerosa, Espondilitis anquilosante, Artritis psoriásica y Psoriasis tras fracaso a terapias convencionales. (Cao et al., 2017)

Su posología varía según el diagnóstico, para artritis reumatoide se administra 3 mg/kg en perfusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 3 mg/kg en perfusión, a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera y posteriormente una cada 8 semanas. Para artritis psoriásica y espondiloartritis su pauta es 5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera y posteriormente cada 6 a 8 semanas. (AEMPS CIMA, 2009)

#### Golimumab

Anticuerpo monoclonal IgG1k humano producido en una línea celular de hibridoma murino mediante tecnología de DNA recombinante.

Golimumab está indicado para Artritis reumatoide, Artritis psoriásica, Espondiloartritis axial y Colitis ulcerosa tras fracaso a tratamiento convencional Su pauta posológica: 50 mg una vez al mes, el mismo día de cada mes. (AEMPS CIMA, 2014)

#### Tocilizumab

Anticuerpo monoclonal IgG1 recombinante humanizado anti receptor de interleucina-6 (IL-6) humana, producido en células de ovario de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante.

Su indicación es para Artritis reumatoide con pauta posológica recomendada de 162 mg vía subcutánea una vez por semana como monoterapia en caso de intolerancia a MTX o cuando el tratamiento continuado con MTX es inadecuado. (AEMPS CIMA, 2013)

### Certolizumab pegol:

Es un fragmento Fab' de un anticuerpo humanizado recombinante contra el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) expresado en Escherichia coli y conjugado con polietilenglicol (PEG). Tiene indicación para Artritis reumatoide, Artritis psoriásica (APs) y Espondiloartritis axial.

La dosis inicial recomendada de para pacientes adultos es de 400 mg (administrado como 2 inyecciones subcutáneas de 200 mg cada una) en las semanas 0, 2 y 4. En artritis reumatoide y artritis psoriásica, durante el tratamiento se recomienda utilizar Metotrexato cuando sea apropiado. La dosis de mantenimiento recomendada para los pacientes adultos con artritis reumatoide es de 200 mg cada 2 semanas. (AEMPS CIMA, 2014)

### Abatacept

Es una proteína de fusión que se obtiene mediante tecnología de ADN recombinante en células de ovario de hámster chino. Esta indicado exclusivamente para Artritis reumatoide en pacientes con respuesta inadecuada a un tratamiento previo con uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs) incluyendo metotrexato (MTX) o un inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ).

Se debe administrar semanalmente a una dosis de 125 mg mediante inyección subcutánea independientemente del peso. (AEMPS CIMA, 2012)

### Secukinumab

Anticuerpo monoclonal recombinante, íntegramente humano, selectivo a la interleucina 17A, es un anticuerpo de tipo IgG1/ $\kappa$  producido en células ováricas de hámster chino. Su indicación principal es Artritis psoriásica y Espondilitis anquilosante tras fallo con terapia convencional con algún FAME.

La dosis recomendada es de 150 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente en la semana 0, 1, 2 y 3 y, luego durante la fase de mantenimiento, mensualmente comenzando en la semana 4. (AEMPS CIMA, 2015)

### Mecanismo de acción:

#### **Fármacos anti TNF- $\alpha$**

Estos fármacos son inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) y son los más ampliamente conocidos por su gran utilización. La citosina TNF- $\alpha$  es secretada por células del sistema inmunitario, principalmente por macrófagos en procesos de inflamación y destrucción articular. Esta citosina se expresa en mayor medida en la sinovial de pacientes con artropatías

inflamatorias e induce la activación de macrófagos y citocinas proinflamatorias como las interleucinas 1, 6 y 8, así como la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales. Dichas citosinas producen la maduración de osteoclastos que están involucrados en la destrucción de hueso y cartílago articular

En el estudio hay cinco agentes biológicos neutralizantes del TNF (antagonistas del TNF), cuatro anticuerpos monoclonales: Infliximab, Adalimumab, Golimumab y Certolizumab, y una proteína de fusión del receptor soluble del TNF (Etanercept). Todos ellos tienen actividad antagonizando a la citosina TNF- $\alpha$ , impidiendo que se una al receptor. (Alonso et al., 2014)

#### **Inhibidor de la Interleucina 6 (IL-6)**

De los fármacos estudiados pertenece a este grupo Tocilizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido frente al receptor de la IL-6, una citosina proinflamatoria presente en la membrana sinovial y líquido sinovial en pacientes con dichas patologías. Esta citosina induce la síntesis de la proteína C reactiva (PCR), induce además la osteoclastogénesis, activación de linfocitos T y la diferenciación de los linfocitos B. (Gabay et al., 2013)

Tocilizumab está indicado en pacientes con respuesta insuficiente a FAME y/o agentes biológicos. Este fármaco ha demostrado eficacia comparable a la de los antagonistas del TNF- $\alpha$ . Produce un importante efecto sobre los reactantes de fase aguda (PCR) superior al de los anti TNF- $\alpha$ . Es el fármaco biológico del que se dispone de mayor evidencia científica sobre su eficacia en monoterapia (sin combinación con FAME sintéticos) en la AR. (Martínez-morillo et al., 2011)

#### **Inhibidor de la interleucina 17 (IL-17)**

Secukinumab es un anticuerpo monoclonal recombinante selectivo a la IL-17. Dicha interleucina es una citosina proinflamatoria responsable de la respuesta inmune contra infecciones extracelulares y del reclutamiento de monocitos y neutrófilos. La IL-17 está anormalmente elevada en estas patologías, implicado en este proceso las células Th17, linfocitos T CD4 en presencia de TGF (Factor de crecimiento tumoral) y de otras citocinas como la IL-6, IL-21 y la IL-23. La IL-17 elevada produce la estimulación de linfocitos B y, por lo tanto, una mayor producción de autoanticuerpos. Estas acciones aumentan el reclutamiento de células del sistema inmune innato, y ello da lugar a una síntesis mayor de inmunocomplejos en los órganos afectados. (Sifuentes et al., 2012)

Secukinumab inhibiría todo este proceso, es el fármaco más novedoso y sobre el que menos experiencia clínica se tiene. Este fármaco es de los últimos agentes comercializados para tratar estas enfermedades, debido a esto es el fármaco que menos paciente acoge en el estudio.

#### **Inhibidor de la coestimulación de células T**

Abatacept es el primer fármaco aprobado para el tratamiento de estas enfermedades que actúa bloqueando la activación de células T mediante el bloqueo de la señal estimuladora. Dicha activación de las células T necesita dos señales: La primera señal es la del antígeno y la segunda la forman CD80 y CD86 que son moléculas necesarias en la unión a CD28 en la célula T. Esta unión produce la proliferación de las células T y producción de citocinas.

CTLA-4 es expresado en la superficie de la célula T de forma fisiológica y compite con CD28 en la unión a CD80 y CD86 y por tanto suprimir la activación de la célula T. Por tanto, Abatacept al ser una proteína de fusión formada por el dominio extracelular del CTLA-4 humano unido a un fragmento FC de la IgG1 humana, inhibe de forma selectiva a la segunda señal, bloqueando así la unión de CD80/CD86 a CD28.

Aunque este fármaco lleva poco tiempo en práctica clínica, se sabe que Abatacept disminuye los componentes inflamatorios de la sinovial y la expresión de genes implicados en la destrucción ósea. Además, existe un efecto antireabsortivo al unirse CTLA-4 a los precursores de los osteoclastos inhibiendo su diferenciación. (Herrero-Beaumont et al., 2012)

#### Reacciones adversas generales de todos los biológicos incluidos:

Todos estos fármacos son usados para reducir la respuesta inmunológica defensiva excesiva que genera el organismo y que produce la sintomatología y el avance de las enfermedades reumáticas en estudio, por tanto como reacción adversa principal se produce una reducción de la respuesta inmunológica del paciente que recibe la terapia, traduciéndose en una mayor probabilidad de contraer patologías tales como: infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, bronquitis, nasofaringitis, reactivación del VHB, infecciones graves (como septicemia, infecciones oportunistas y tuberculosis), infecciones víricas (como influenza y herpes) e infecciones fúngicas.

Es por ello que para la introducción de la terapia con fármacos biológicos se recomienda descartar infecciones activas, alteraciones hematológicas, insuficiencia cardíaca y enfermedad desmielinizante. También se recomienda valorar los antecedentes de infecciones graves u comorbilidades, contactos recientes con pacientes afectados de tuberculosis y desaconsejar la gestación. (AEMPS, 2017)

Para ello se realiza una analítica completa con serología para el virus de la hepatitis B y C, radiografía de tórax, test de tuberculina o Mantoux para descartar infección tuberculosa latente, vacunación antigripal, antineumocócica y de la hepatitis B si procede. (Servicio de Reumatología del Hospital Reina Sofía, 2009)

### Optimización posológica

La optimización posológica se basa en obtener para cada paciente de forma individualizada, una pauta de dosificación menor a la recomendada por la ficha técnica mediante un aumento del intervalo de tiempo de administración, con el objetivo de obtener los beneficios terapéuticos con la menor dosis posible. Esto se traduce en un mayor beneficio para el paciente, que experimenta una reducción de efectos adversos, además de suponer una reducción del gasto sanitario.

Una vez que el paciente ha sido tratado con fármacos de terapia biológica y se consigue la mejoría clínica, estabilizándose durante un periodo de tiempo variable, se somete al paciente candidato al proceso de optimización posológica. La justificación de este proceso radica en el hecho de que una disminución de la dosis produce en el paciente menos recidivas que la retirada absoluta de la medicación y, según estudios recientes, en la posibilidad de obtención de iguales beneficios con dosis inferiores a la estándar. (Sangrador et al., 2014)

La unidad de Farmacia Hospitalaria del Hospital Virgen del Rocío de Sevilla se acoge al consenso entre la Sociedad Española de Reumatología (SER) y la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) en el que se exponen las recomendaciones sobre el uso de la estrategia de optimización posológica.

- El inicio de la optimización debe hacerse en aquellos pacientes que hayan mantenido el objetivo terapéutico durante al menos 6 meses.
- La reducción de dosis debe hacerse entre un 20-50% de la dosis inicial o espaciando el periodo entre dosis.
- El seguimiento de los pacientes debe realizarse por primera vez a las 8 semanas, y si mantiene el objetivo terapéutico cada 12-16 semanas.
- Ante una recaída del paciente se tomarán las siguientes actitudes:
  - En Artritis reumatoide o artritis psoriásica poliarticular, deberá ajustarse la dosis o el intervalo de la terapia biológica.
  - En espondilitis Anquilosante o artritis psoriásica, si la recaída es leve se prescribirán AINES a dosis plena durante al menos 4 semanas y en recaídas



graves se regresará a la dosis de terapia biológica recomendada por la ficha técnica.

- La suspensión de la terapia biológica se llevaría a cabo si recibe dosis de optimización mínima, permanece en objetivo terapéutico tras 6-12 semanas desde la última disminución de dosis y no hay evidencia de progresión radiológica significativa desde el inicio de la optimización. (González-Álvaro, 2013)

## Objetivos

### Objetivo general

Revisar las bases del tratamiento de las enfermedades reumáticas con medicamentos biológicos, las estrategias de optimización basadas en la reducción de dosis/ampliación del intervalo posológico en pacientes con buen control y evaluar el nivel de implementación de esta estrategia en los pacientes del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla.

### Objetivos específicos

- ❖ Obtener el porcentaje de pacientes en los que se ha implementado la estrategia, analizándolos por patología y fármaco.
- ❖ Describir el grado de reducción de dosis (pautas optimizadas) para cada fármaco.
- ❖ Determinar el porcentaje de pacientes en los que ha fracasado la estrategia por necesidad de reversión de la pauta y/o por cambio de fármaco.
- ❖ Comparar los resultados obtenidos con otros estudios similares.
- ❖ Evaluar el impacto económico de la estrategia.

### Justificación del estudio

Dicho estudio ha sido realizado con la intención de obtener los datos más actualizados posibles sobre la implementación de la optimización terapéutica para servir de ayuda y evidencia científica de que dicha estrategia obtiene resultados beneficiosos para el paciente, relacionados con las reacciones adversas al tratamiento, el número de dosis administradas y a las molestias generadas por la administración parenteral del tratamiento.

Esta estrategia supone además una reducción del gasto sanitario público muy importante, ya que se trata de fármacos que poseen un coste muy elevado.

La presencia de una muestra de pacientes muy numerosa y la amplia variedad de fármacos biológicos utilizados por la unidad de Farmacia Hospitalaria del Virgen del Rocío nos otorga la

oportunidad de ofrecer una actualización importante de conocimiento sobre los resultados de la implementación de dicha estrategia.

## Materiales y métodos

Estudio observacional retrospectivo de una muestra de 840 pacientes del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla en tratamiento con fármacos biológicos durante el año 2016. El análisis fue realizado en el Servicio de Farmacia Hospitalaria de dicho centro durante el periodo Febrero-Abril de 2017.

El objetivo del estudio fue analizar el número de pacientes que recibían una dosis reducida de fármaco biológico en el momento del análisis frente a aquellos cuya posología era la recomendada en la ficha técnica, aquellos que recibieron dosis optimizada y fracasaron y aquellos que sufrieron algún cambio de fármaco. En este análisis se incluye el impacto económico que supone dicha reducción posológica en cada uno de los fármacos estudiados.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes mayores de edad de ambos sexos, diagnosticados de Artritis Reumatoide, Artritis Psoriásica y Espondiloartritis en tratamiento con fármacos biológicos durante el año 2016.

Los criterios de exclusión fueron: pacientes mayores de edad de ambos sexos, diagnosticados de otras patologías en tratamiento con fármacos biológicos durante el año 2016 y pacientes diagnosticados de las enfermedades anteriores en tratamiento con fármacos no biológicos (FAME sintéticos).

Para la selección de pacientes y el análisis de su pauta posológica se utilizaron las herramientas informáticas Athos™ Pharma (APD®), una solución software dirigida al control y gestión del Servicio de Farmacia Hospitalaria así como la asistencia en la prescripción a médicos y enfermeras, además de Diraya®, el sistema que utiliza el Sistema Sanitario Público de Andalucía como soporte de la historia clínica electrónica. Esta última integra toda la información de las personas atendidas en centros sanitarios, y sirve también para la gestión del sistema sanitario. (Servicio Andaluz de Salud, 2010)

Las variables recogidas con las que se caracterizó a los pacientes y cada tratamiento fueron:

- ✚ Diagnóstico
- ✚ Terapia biológica prescrita
- ✚ Dosis
- ✚ Pauta posológica
- ✚ Optimización de la dosis (ampliación intervalo posológico)
- ✚ Mantenimiento o no del agente biológico a dosis reducida
- ✚ Cambio de fármaco por fracaso terapéutico
- ✚ Coste económico de los tratamientos

Tras el cribado se obtuvieron un total de 419 pacientes diagnosticados de artritis reumatoide (49,9%), 195 de artritis psoriásica (23,2%) y 226 de espondiliartritis (26,9%) en tratamiento con biológicos en el periodo de estudio.

Se realizó una comparación de los resultados obtenidos tras el análisis con otros estudios similares sobre optimización en tratamiento con fármacos biológicos en enfermedades reumáticas. Para la realización de la búsqueda bibliográfica utilicé el catálogo plus de Fama, siendo la mayoría de los artículos escogidos del proveedor ScienceDirect.

Se utilizaron los descriptores definidos en la tabla de abajo, unidos por “AND” y “OR” y se excluyeron los artículos con fecha anterior a 2007, acotando la búsqueda a los últimos 10 años:

- Terapia biológica
- Optimización Posológica
- Psoriasi\*
- Espondil\*

Finalmente se escogieron los siguientes 2 artículos por utilizar las mayores muestras encontradas. Ambos se encuentran citados en el apartado “Bibliografía” de este trabajo.

1. Optimización de la terapia biológica en patologías reumáticas: grado de adecuación a las recomendaciones actuales. (Sangrador et al., 2014)
2. Reducción de dosis de terapias biológicas en enfermedades reumáticas: análisis descriptivo de 153 pacientes en condiciones de práctica clínica (Inciarte-Mundo et al., 2014)

## Resultados y Discusión

Se incluyeron un total de 840 pacientes tratados con terapias biológicas en el periodo de tiempo e indicaciones descritas en el apartado de materiales y métodos. 391 pacientes (46,5%) se encontraban con terapia reducida, 449 (53,5%) pacientes con pauta según ficha técnica.

68 pacientes tuvieron fracaso terapéutico con dicha terapia (17,4%). 46 de ellos, en tratamiento con fármacos biológicos fracasaron en la optimización terapéutica. 20 pacientes tratados con Infliximab en el momento de estudio tenían un intervalo posológico superior al recomendado por ficha técnica y dos pacientes tratados con Secukinumab aumentaron la dosis de administración.

Del total de pacientes, 30 cambiaron de tratamiento debido a 17 casos de ineficacia y 13 de reacción adversa.

En la (tabla 1) se desglosa el número de pacientes tratados con los diferentes fármacos biológicos que se dispensan en la unidad y el porcentaje de ellos que se le implementó la optimización terapéutica. Destacan por su alta tasa de optimización del tratamiento los fármacos Etanercept (66,13%), Tocilizumab (72,2%) y Golimumab (36,8%) y por su tasa nula el fármaco Secukinumab, un fármaco incorporado recientemente en el servicio que aumenta notablemente el número de pacientes tratados con dicho fármaco.

Fármaco	Nº de Pacientes	Terapia reducida	% Pacientes con TR
Etanercept	372	246	66,13%
Adalimumab	205	76	37,1%
Infliximab	82	7	8,5%
Golimumab	57	21	36,8%
Certolizumab pegol	41	10	24,3%
Tocilizumab	36	26	72,2%
Abatacept	30	5	16,7%
Secukinumab	17	0	0%
<b>Total</b>	<b>840</b>	<b>391</b>	<b>46,6%</b>

Tabla 1: Número de pacientes en tratamiento con cada fármaco y cantidad en terapia reducida (TR)

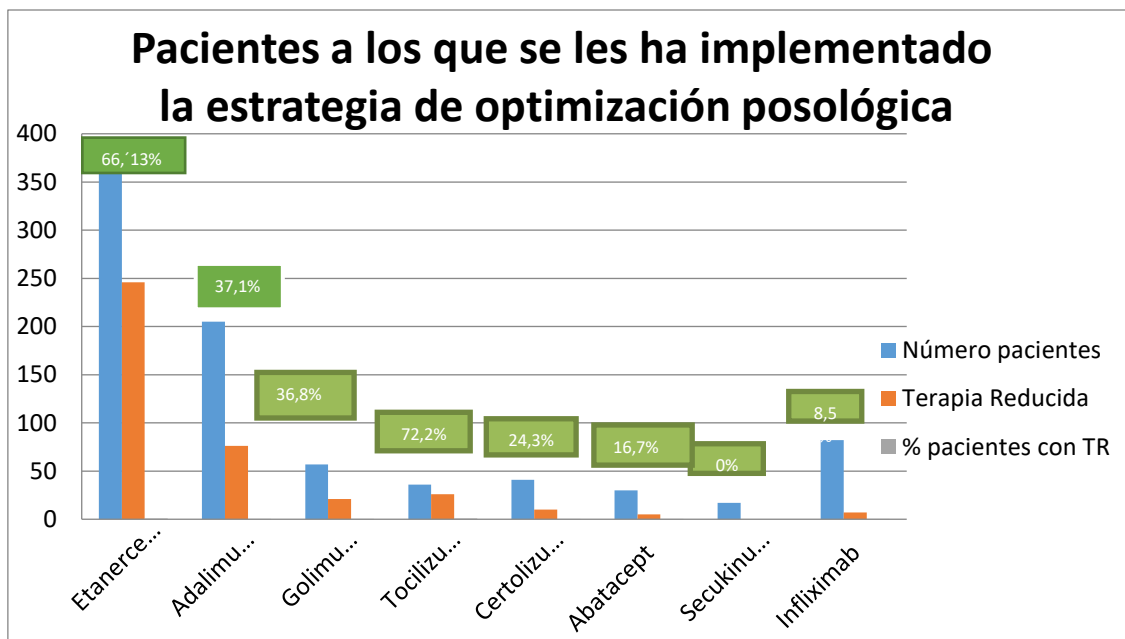


Gráfico 1: Representación en diagrama de barras de la tabla 1

## Análisis por fármaco

### Etanercept (Enbrel®)

Se procedió al análisis del fármaco más dispensado y sobre el que mayor uso de estrategia de optimización se realiza en las patologías seleccionadas. Este fármaco es el Etanercept (Enbrel®) y supone la primera opción en la línea de actuación recomendada por la SER para pacientes con enfermedades reumáticas activas en los que se considere indicado la terapia biológica. (Sanmartí et al., 2015)

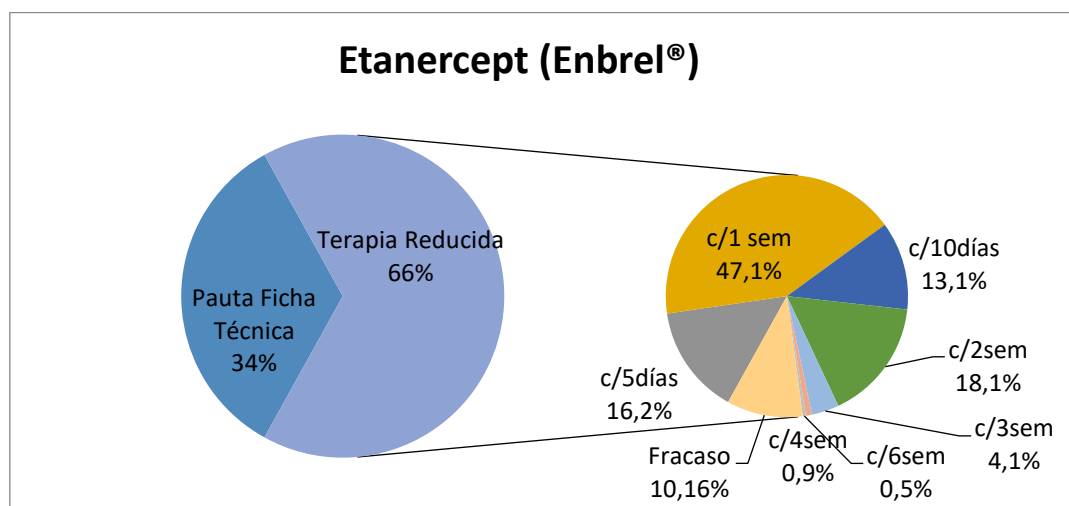


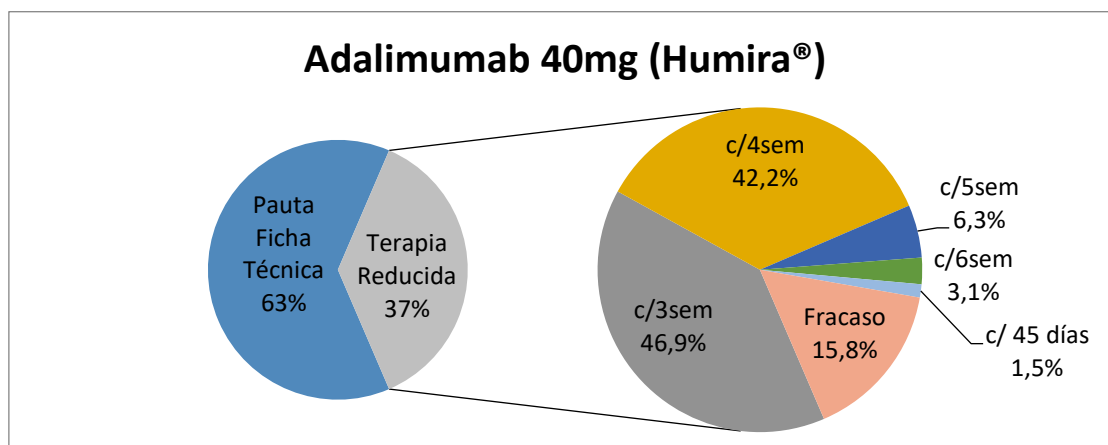
Gráfico 2: Pacientes en tratamiento con Etanercept (Enbrel)

De los 372 pacientes estudiados, 246 (66%) tienen reducción de dosis, 126 (34%) pacientes usaron pauta según ficha técnica (25 mg 2 veces por semana). De los 246 pacientes con terapia

reducida, 25 de ellos (10,16%) tuvieron que volver de optimización a pauta estándar. Como se observa en el (gráfico 2), la pauta optimizada más empleada es una dosis semanal de 25mg, seguida de una dosis cada 2 semanas. El intervalo más amplio de administración se consiguió en una dosis cada 6 semanas en el 0,45% de los pacientes.

### Adalimumab (Humira®)

Este fármaco cuenta con 205 pacientes en tratamiento para las patologías descritas, de los cuales, 129 (63%) tienen pauta estándar (1 dosis cada 2 semanas) y 76 (37%) poseen pauta reducida concentrando el grueso de pacientes en la pauta de cada 3 y 4 semanas. Sólo 12 pacientes (15,8%) fracasaron en la optimización, retomando a pauta estándar. Cabe destacar que el mayor intervalo de administración conseguido es el de una dosis cada 45 días.



Gráfica 3: Pacientes en tratamiento con Adalimumab 40mg

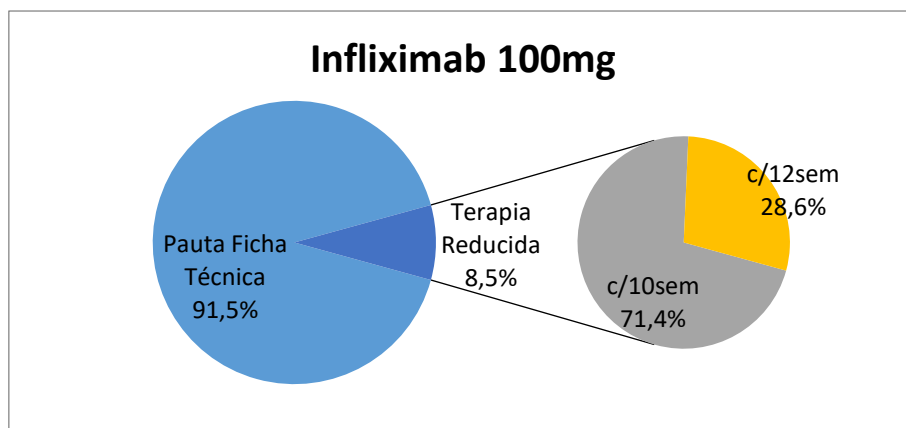
### Infliximab

Infliximab es el único fármaco biológico usado como biosimilar en el servicio de Farmacia Hospitalaria del Hospital Virgen del Rocío para estas patologías.

Un biosimilar es un medicamento equivalente en calidad, eficacia y seguridad al medicamento de referencia. El comité de medicamentos de uso humano (CHMO) de la Agencia Europea del Medicamento aprobó en 2013 la autorización de Remsima © e Inflectra ©, que son fármacos biosimilares de Infliximab.

Aunque la diferencia económica entre un medicamento de referencia y un biosimilar no es la conseguida con los medicamentos genéricos, los biosimilares pueden ofrecer una alternativa en los próximos años y generar una reducción clara del coste de las terapias biológicas, mejorando la accesibilidad de dichos a fármacos a más pacientes y contribuyendo a la sostenibilidad financiera de los sistemas sanitarios. (Serra et al., 2016)

Dicho fármaco cuenta con 82 pacientes de los cuales han sido optimizados 7 (8,5%). Este fármaco es el único de los estudiados administrado vía intravenosa y posee una dosificación diferente según la patología, para artritis reumatoide se utiliza 3mg/kg y para artritis psoriásica y espondiloartritis 5mg/kg, dificultando el análisis de los datos.



Gráfica 4: Pacientes en tratamiento con Infliximab 100mg

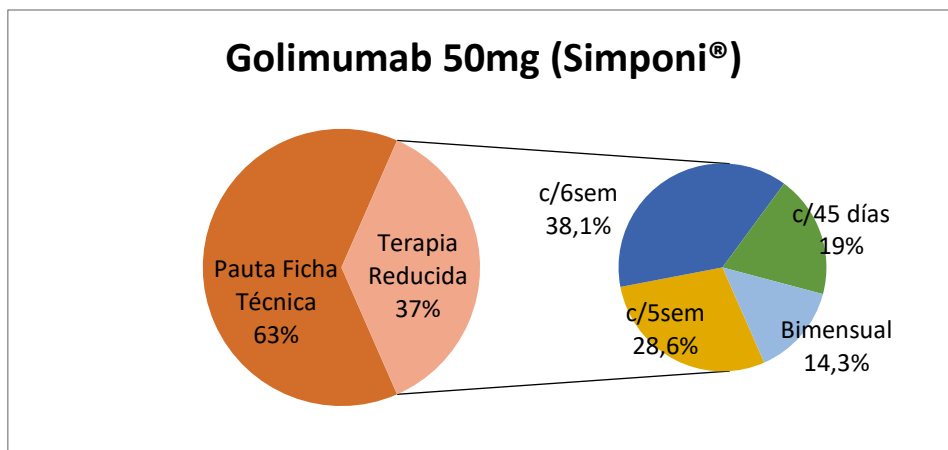
El 91,5% de los pacientes reciben pauta estándar (cada 8 semanas). De los pacientes optimizados se diferenciaron dos pautas, una c/10 semanas (71,4%) y otra c/12 semanas (28,6%). El 8,5% de los pacientes tienen pauta reducida.

75 pacientes tratados con Infliximab tienen pauta según ficha técnica, 20 de ellos tuvieron que disminuir el intervalo terapéutico para obtener los beneficios del tratamiento (se incluyeron en pauta según ficha técnica en el análisis de datos debido a que no fue un fracaso en optimización durante 2016, objetivo del estudio).

#### Golimumab (Simponi®)

Golimumab es uno de los fármacos que mejor ha respondido a la implementación de la optimización ya que aunque no posea un gran número de pacientes en tratamiento (57 pacientes), este fármaco ha logrado un alto porcentaje de pacientes con terapia reducida (37%), además ninguno de ellos ha sufrido fracaso.

El 63% de los pacientes totales (36 pacientes) reciben pauta según ficha técnica (cada 4 semanas o mensualmente), el 37% restante (21 pacientes) se distribuyen de forma igualitaria en las diferentes pautas como se refleja en la (gráfica 5):

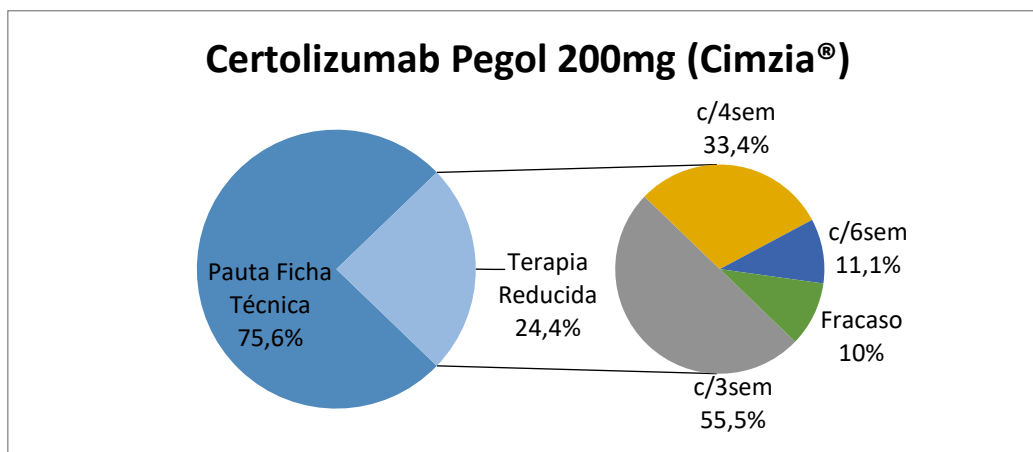


Gráfica 5: Pacientes en tratamiento con Golimumab 50mg

#### Certolizumab Pegol (Orencia®)

Certolizumab pegol cuenta en el estudio con 41 pacientes de los cuales 31 recibieron pauta estándar (cada dos semanas), 10 pacientes (24,4%) con terapia reducida de los cuales únicamente 1 paciente (10%) sufrió fracaso en optimización.

Con respecto al grado de reducción de dosis podemos observar en la (gráfica 6) que la pauta más usada es cada 3 semanas en un 55,5% de los pacientes optimizados. El grado de reducción de dosis se distribuye de la siguiente forma:



Gráfica 6: Pacientes en tratamiento con Certolizumab Pegol 200mg

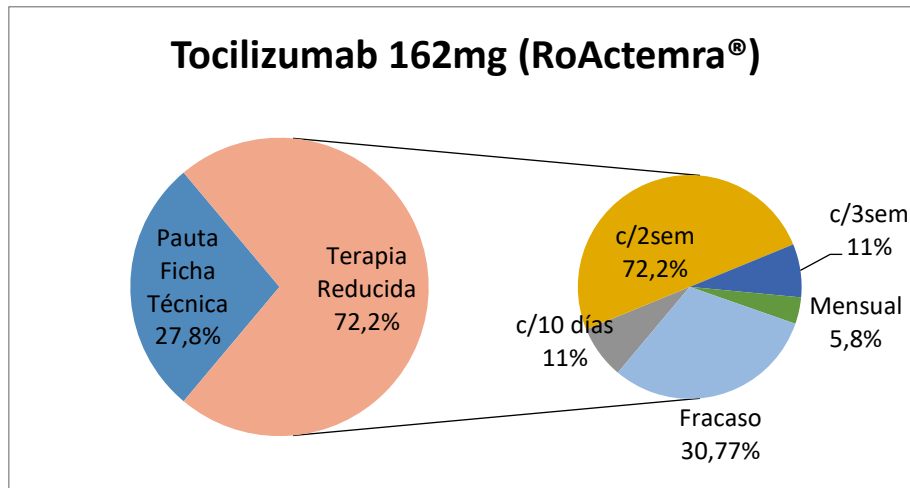
#### Tocilizumab (RoActemra®)

Tocilizumab cuenta con 36 pacientes, 26 de los cuales (72,2%) se le ha implementado la optimización terapéutica, aunque se obtuvo un porcentaje alto de fracaso en la optimización (8 pacientes, 30,77%). El 27,8% restante usan pauta según ficha técnica (1 vez por semana).



De los pacientes con terapia reducida se engloban la mayoría de ellos en pauta cada dos semanas, con un grado de reducción de dosis distribuido de la siguiente manera como se ve en la (gráfica 7).

Tocilizumab es además uno de los fármacos más usados tras fracaso por ineficacia o reacción adversa a terapia anti TNF- $\alpha$  como veremos más adelante en el apartado de cambios de tratamiento.

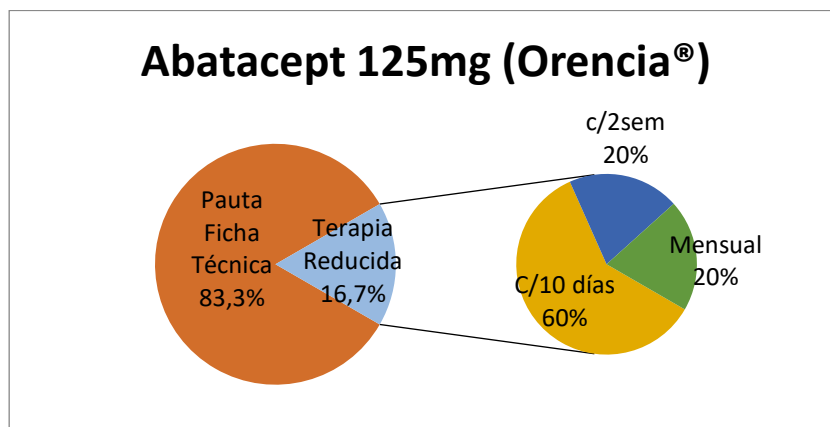


Gráfica 7: Pacientes en tratamiento con Tocilizumab 162mg

#### Abatacept (Orencia®)

Se identificaron 30 pacientes tratados con Abatacept, 25 de ellos con dosificación según ficha técnica (1 vez por semana) y 5 pacientes con terapia reducida (16,7%). No se encontraron fracasos en optimización con esta terapia.

El grado de reducción de dosis de mayor éxito en los pacientes es la toma cada 10 días con 3 pacientes (60%), un paciente con pauta cada dos semanas y un paciente tratado mensualmente, tal y como recoge la (gráfica 8).



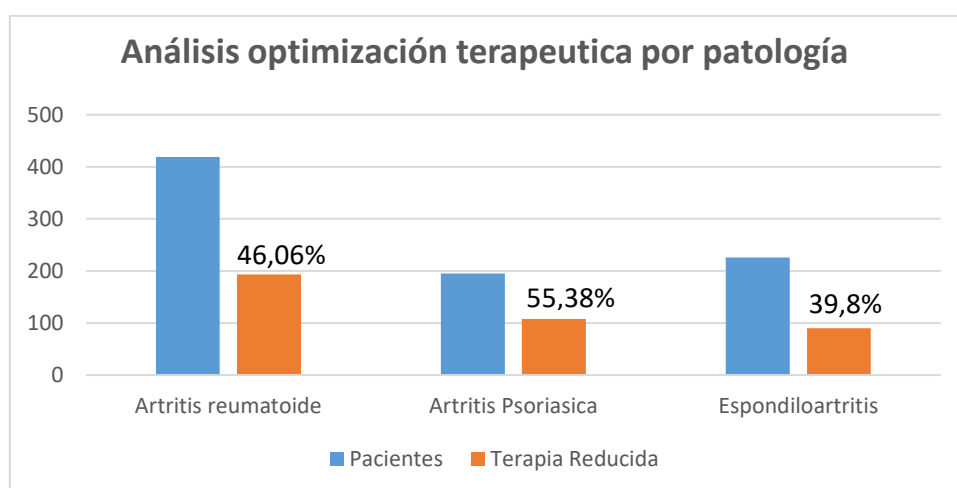
Gráfica 8: Pacientes en tratamiento con Abatacept 125mg

### Secukinumab (Cosentyx®)

Secukinumab es el único fármaco del estudio del que no se dispone optimización terapéutica, todos reciben pauta según ficha técnica (mensual). Esto se debe al poco tiempo de uso en pacientes de este fármaco en el servicio y del que no se conocen suficientes datos para implementar dicha estrategia, además de que los pacientes con este fármaco no llevan el tiempo suficiente en tratamiento para la implementación de la estrategia.

En el estudio se analizaron 17 pacientes de los cuales, dos necesitaron aumento de dosis para obtener los beneficios de la terapia biológica, pasando de una administración de 150mg a 300mg. Como ocurre con Tocilizumab, este fármaco biológico es una de las herramientas más usadas para tratar fracasos terapéuticos con terapia anti TNF- $\alpha$  como veremos a continuación.

### Análisis de pacientes a los que se les ha implementado la estrategia de optimización posológica por patología:



Gráfica 9: Distribución de pacientes por patología y con terapia reducida

Como ya ha sido descrito, el estudio cuenta con un total de 840 pacientes distribuidos en tres enfermedades, la patología de mayor número de pacientes es la Artritis Reumatoide con 419 pacientes a los que se les ha optimizado su tratamiento a 193 (46,06%).

La siguiente patología por número de pacientes es la espondiloartritis con la Espondilitis Anquilosante como principal diagnóstico, formada por 226 pacientes de los cuales han sido optimizados 90 (39,8%).

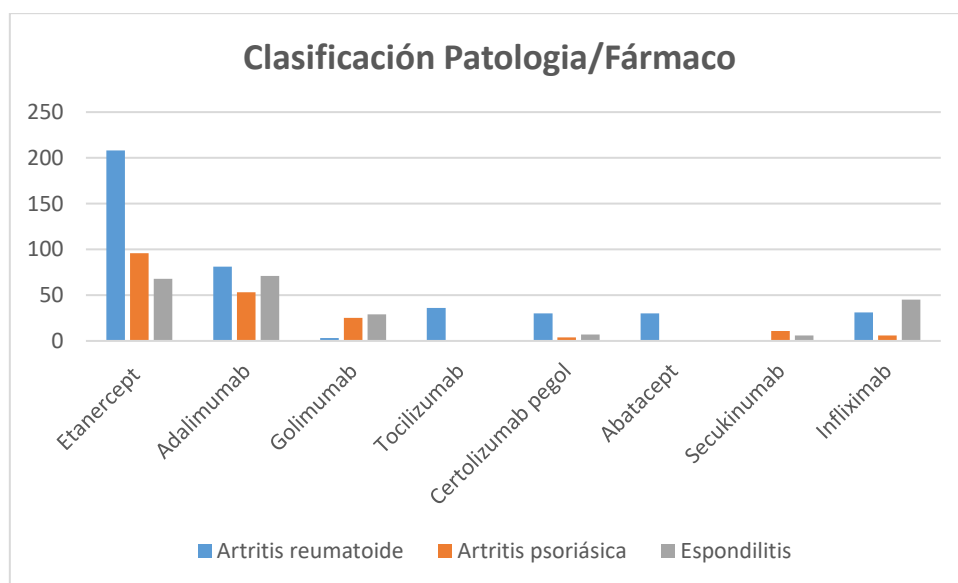
Por último, la Artritis Psoriásica es la patología que menos paciente acoge, cuenta con 195 pacientes, 108 (55,38%) de ellos han recibido terapia reducida en el transcurso del estudio.

Podemos concluir tras el análisis que la patología con mayor capacidad de adaptación a la optimización, con beneficios tanto para el paciente como para sistema sanitario es la artritis psoriásica, ya que más de la mitad de los pacientes están optimizados terapéuticamente, seguido de la artritis reumatoide.

Tras la recolección de los datos necesarios para la obtención de los resultados anteriores, se diferenciaron los pacientes según fármaco utilizado y según patología dando como resultado la (gráfica 10) en la que podemos ver a grandes rasgos cómo están distribuidos el total de pacientes incluidos en el estudio en cada uno de los biológicos en análisis.

Se puede observar que la patología y el fármaco más usado por los pacientes es Etanercept para artritis reumatoide y en segundo lugar está Adalimumab usada de manera similar para las tres patologías estudiadas.

Tras el análisis del resto de fármacos destacamos que Golimumab apenas tiene uso para artritis reumatoide y sí para artritis psoriásica y espondiloartritis, que Tocilizumab al igual que Abatacept solo tienen indicación para artritis reumatoide, y en el caso contrario Secukinumab es usado para Artritis psoriásica y Espondiloartritis y no para artritis reumatoide. Por último, Certolizumab pegol es usado principalmente para artritis reumatoide, y en menor medida para espondilitis y artritis psoriásica.



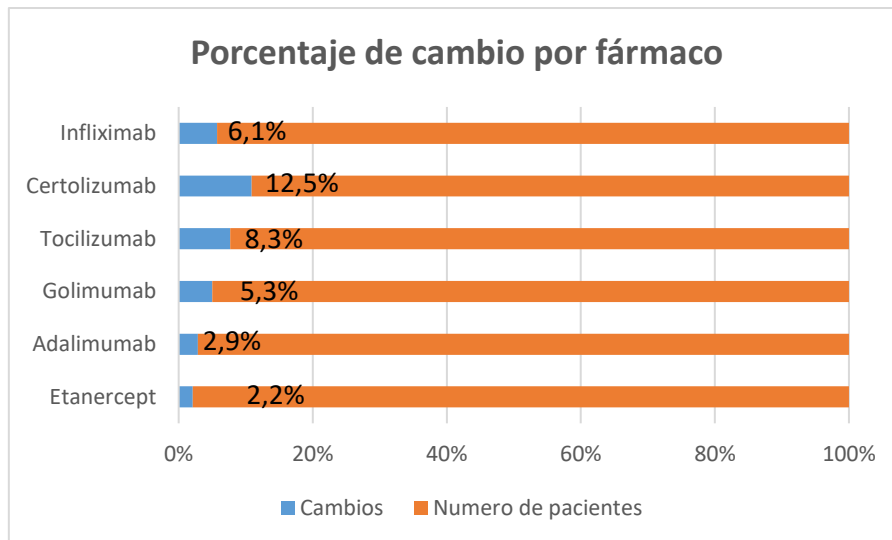
Gráfica 10: Distribución de pacientes por patología y fármaco

## Cambios terapéuticos

En aquellos pacientes que cambiaron de fármaco en el momento del análisis se estudió la causa por la que se produjo dicho cambio, el fármaco que fue cambiado y el fármaco biológico por el que fue sustituido. En la (gráfica 11) podemos ver el porcentaje de pacientes que han sufrido dichos cambios por fármaco.

Tras el estudio de pacientes que han sufrido fracaso terapéutico y que han tenido que cambiar de fármaco biológico por ineficacia y/o reacción adversa se obtienen los siguientes resultados:

- El fármaco que más cambios ha producido debido principalmente al mayor número de pacientes que lo usan (372 pacientes), es Etanercept con 8 cambios, 4 de ellos por ineficacia y 4 por reacción adversa. Este hecho realmente supone que solo el 2,2% de los pacientes con Etanercept han cambiado de fármaco.
- De los pacientes tratados con Adalimumab, 6 de ellos han cambiado de biológico, contando con 4 casos de ineficacia y 2 de reacción adversa. Esto supone que un 2,9% de los pacientes han cambiado la terapia.
- Golimumab ha tenido fracaso por cambio en 3 pacientes (5,5%), teniendo dos casos de ineficacia y otro de reacción adversa.
- Tocilizumab ha producido fracaso en 3 pacientes debido a ineficacia en dos casos y a reacción adversa en otro, es decir, en el 8,3% de los pacientes.
- Certolizumab pegol ha producido fracaso en 5 pacientes siendo tras Adalimumab y Etanercept los fármacos que más lo han producido, debe tenerse en cuenta debido a que en este estudio los pacientes tratados con Certolizumab son mucho menores que con Adalimumab, 41 y 205 respectivamente. De los 5 casos, 4 sufrieron ineficacia y el restante reacción adversa, esto supone que el 12,5% de los pacientes han tenido que cambiar de fármaco, es el porcentaje más alto y por tanto el biológico por número de pacientes que más ha fallado terapéuticamente.
- Por último, Infliximab ha producido fracaso en 5 pacientes (6,1%) debido en 4 de ellos a reacción adversa y en el restante a ineficacia.



Gráfica 11: Distribución porcentual de los cambios terapéuticos

Una vez analizados los fármacos que más fracaso han producido se procede a analizar los fármacos elegidos tras dicho fracaso. Tras el recuento total se obtiene que el fármaco más usado para reemplazar una ineficacia o una reacción adversa es Adalimumab, seguido de Etanercept, Secukinumab y Tocilizumab, como veremos en el (gráfico 12).

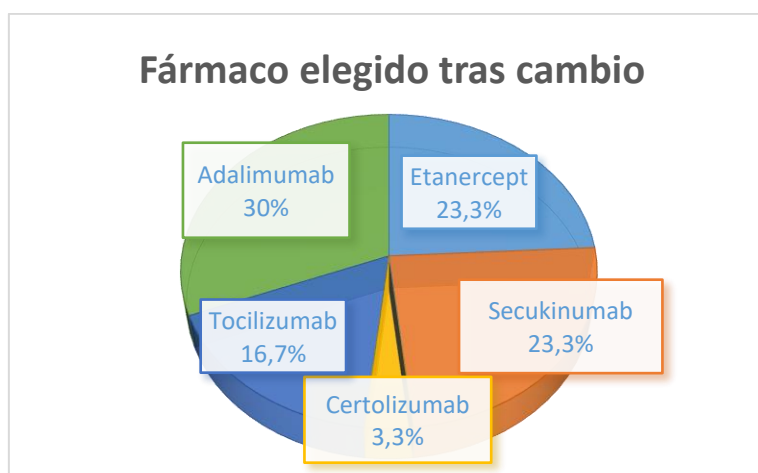
Teniendo en cuenta las recomendaciones 11a y 11 b de la SER para estas enfermedades reumáticas podemos corroborar que se cumplieron en la mayoría de los casos. Dichas recomendaciones nos indica que después del fracaso a un primer FAME biológico, el paciente sea tratado con otro FAME biológico y que si el primero ha sido un anti TNF- $\alpha$ , el paciente puede recibir otro anti TNF- $\alpha$  u otro FAME biológico con un mecanismo de acción diferente. (Sanmartí et al., 2015)

Dichas recomendaciones se cumplen ya que los cambios fueron de fármacos con mecanismo de acción anti TNF- $\alpha$  alfa a fármacos con otro mecanismo de acción como Secukinumab y Tocilizumab y viceversa.

Además un estudio reciente de Cantini et al., indica que se consideran varias alternativas para la elección del fármaco en función de la causa del fracaso: Se indica que Golimumab es el fármaco de segunda línea que tiene el mayor nivel de evidencia en el fracaso a anti TNF- $\alpha$  (aunque en nuestro estudio Golimumab solo ha sido indicado como primera opción de biológico en los pacientes durante el periodo de estudio) y que cuando se produce un efecto adverso grave o específico por un grupo de fármacos se tiende a cambiar a otro grupo de diferente

actividad, como se indicó anteriormente. También se concluye que la respuesta inadecuada secundaria a Etanercept debe ser tratada por un fármaco de orientación diferente a anti TNF- $\alpha$ , y que después de dos o más fallos a terapia anti TNF- $\alpha$  se recomienda cambiar de grupo.

Entre los fármacos biológicos no anti TNF- $\alpha$ , Tocilizumab tiene la mayor evidencia de eficacia, hecho que podemos ver reflejado en nuestro estudio ya que cuenta con un número elevado de cambios a dicho fármaco. (Cantini et al., 2017)



Gráfica 12: Fármacos elegidos tras cambio

Tras el análisis de los cambios terapéuticos se procede a analizar el coste económico de la estrategia que como se predecía iba suponer un ahorro importante. En la (tabla 2) podemos ver:

1. El coste del tratamiento de cada fármaco por paciente y año, este dato engloba el tratamiento según ficha técnica para un paciente durante un periodo de 52 semanas.
2. El coste teórico de la estrategia que sería el coste de todos los pacientes que usan ese fármaco en el estudio sin terapia reducida durante un año.
3. El coste real (optimización aplicada) que supuso para el HUVR el tratamiento con biológicos para los pacientes incluidos en el estudio.
4. El ahorro económico, siendo la diferencia entre el coste sin terapia reducida y el coste con terapia reducida, además del ahorro por paciente.

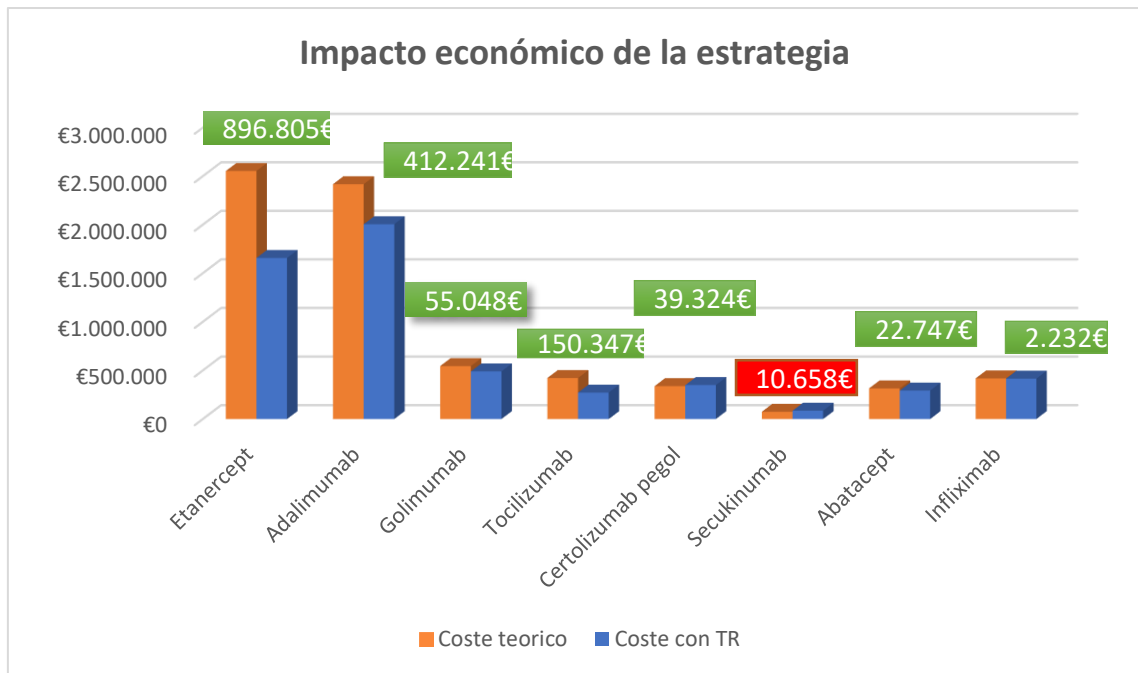
## Impacto económico:

Fármaco	Coste/año/p	Coste teórico	Coste real (TR)	Ahorro	Ahorro por paciente
<b>Etanercept</b>	6.864€	2.553.408€	1.656.252€	896.805	<b>2.410€</b>
<b>Adalimumab</b>	11.791€	2.417.155€	2.004.914€	412.241€	<b>2.010€</b>
<b>Golimumab</b>	9.560€	544.922€	489.874€	55.048€	<b>966€</b>
<b>Tocilizumab</b>	11.732€	422.352€	272.005€	150.347€	<b>4.176€</b>
<b>Certolizumab</b>	9.485€	388.866€	349.542€	39.324€	<b>959€</b>
<b>Secukinumab</b>	4.410€	74.970€	85.627,5€	<b>-10.658€</b>	-
<b>Abatacept</b>	10.514€	315.420€	292.673€	22.747€	<b>758€</b>
<b>Infliximab</b>	AR:4.224€	AR:130.944€	AR:137.559€	-	-
	APyE: 5.632€	APyE:287.232€	APyE:278.385€	2.232€	<b>27€</b>
<b>Total (840)</b>	-	<b>7.135.269€</b>	<b>5.567.183€</b>	<b>1.568.086€</b>	<b>1.867€</b>

Tabla 2: Impacto económico de la estrategia

✚ Ahorro al año para SAS: 1.568.086€

✚ Ahorro por paciente y año: 1.867€



**Gráfica 13: Ahorro económico de la estrategia**

Como se observa en la (gráfica 13), Etanercept produce el mayor ahorro económico con 896.805€ a pesar de ser el fármaco más económico por dosis administradas debido a que es el que más pacientes acoge y uno de los que más se implementó la estrategia en sus pacientes, este hecho nos indica que si el resto de fármacos se les implementara la estrategia de la misma forma se obtendría un ahorro cada vez más elevado.

Seguidamente, Adalimumab genera un ahorro de 412.241€ como consecuencia de que es uno de los fármacos más costosos y de los que más pacientes tiene con reducción de dosis.

Con Tocilizumab se ahorran 150.347€, sigue a estos dos fármacos ya que es costoso aunque inferior a Adalimumab pero tiene un número importante de pacientes optimizados.

Los restantes fármacos son de elevado coste pero no tienen un número tan importante de implementación de la reducción posológica por lo que el ahorro aunque es importante es inferior a los fármacos mencionados, es el caso de:

- Golimumab: 55.048€
- Certolizumab pegol: 39.324€
- Abatacept: 22.747€
- Infliximab: 2.232€

Secukinumab no supone ahorro pues como se vio anteriormente, no se ha logrado la optimización de la terapia con este fármaco. Genera un coste negativo de 10.658€ en el estudio



debido a que dos pacientes necesitaron el doble de dosis para obtener los beneficios de la terapia en sus respectivas patologías.

### Comparación de resultados con otros estudios similares

- ✚ Estudio A: Reducción de dosis de terapias biológicas en enfermedades reumáticas: análisis descriptivo de 153 pacientes en condiciones de práctica clínica. (Inciarte-Mundo et al., 2014)
- ✚ Estudio B: Optimización de la terapia biológica en patologías reumáticas: grado de adecuación a las recomendaciones actuales. (Sangrador et al., 2014)

	Número de pacientes	Pacientes por patologías	Pacientes con TR	Pacientes con Pauta estándar	Fármacos optimizados	Pautas mayormente empleadas en optimización
<b>Estudio A</b>	153	AR: 82 EA: 29 APs: 20 Otros: 22	70 (45,7%)	83 (54,3%)	Etanercept (54,9%) Adalimumab (57,6%) Tocilizumab (40%) Infliximab (14,3%)	Etanercept 25 mg/5 días (27,1%) Adalimumab 40 mg/3 semanas (21,4%) Tocilizumab 162mg c/4 semanas (10%) Infliximab c/9 semanas (2,9%)
<b>Estudio B</b>	99	AR: 46 EA: 22 APs: 31	23 (23,2%)	76 (76,8%)	Adalimumab (36%), Etanercept (22,2%) Golimumab (11,1%)	Adalimumab: 40 mg/3 semanas (34,8%) Etanercept: 25 mg/5 días (34,8%). Golimumab 50 mg/6 semanas (8,7%)
<b>Estudio actual propio</b>	840	AR: 419 EA: 226 APs 195	391 (46,5%)	449 (53,5%)	Etanercept (66,1%) Adalimumab (37,1%) Tocilizumab (72,2%)	Etanercept 25mg/7días (26,6%) Adalimumab 40mg c/3 semanas (7,7%) Tocilizumab 162mg c/2semanas (3,3%)

					Infliximab (8,5%)	Infliximab c/10 semanas (1,3%)
					Golimumab (36,8%)	Golimumab 50mg c/6semanas (2%)

Tabla 3: Comparación con estudios similares

En primer lugar como podemos ver en la (tabla 3), los dos estudios comparativos cuentan con número inferior de pacientes incluidos. Los estudios A y B cuentan con 153 y 99 pacientes respectivamente a diferencia del nuestro en el que se incluyeron 840.

En ambos estudios el mayor número de pacientes eran diagnosticados de AR seguido de EA y de APs, este hecho es similar a nuestro estudio.

En cuanto a la implementación de la terapia biología (objetivo principal del estudio), obtenemos un resultado similar al estudio A. En el Hospital Universitario Virgen del Rocío se ha logrado una implantación en el 46,5% de los pacientes, en el estudio A se consiguió en el 45,7%. El estudio B obtuvo una optimización en el 23,2% de los pacientes, por tanto es en nuestro estudio en el que el uso de esta estrategia ha tenido mejores resultados.

Con respecto a los fármacos que mejor han respondido a la terapia reducida encontramos lo siguiente: En el estudio A el fármaco más optimizado es Adalimumab (57,6%) seguido de Etanercept (54,9%) y Tocilizumab (40%). En el estudio B el fármaco más optimizado es Adalimumab (36%) seguido de Etanercept (23,2%).

En nuestro estudio el fármaco mayormente optimizado es Tocilizumab (72%), seguido de Etanercept (61,7%), Adalimumab (37,1%) y Golimumab (36,8%). Contemplando ambos estudios, solo en el estudio A se supera un resultado y es en la optimización de Adalimumab con respecto a nuestro estudio. Por lo que podemos concluir que la optimización posológica en los fármacos usados en el HUVR han superado a estos estudios.

Finalmente se desglosó para los tres estudios las pautas que tenían mayor éxito en el total de pacientes. Se obtienen resultados prácticamente iguales para los estudios A y B, obteniéndose diferencias con nuestro estudio en los fármacos Tocilizumab, Golimumab e Infliximab en la pauta de reducción de dosis con mayor éxito. Con respecto al dato del porcentaje de los pacientes que tienen prescrita dicha terapia se obtienen porcentajes inferiores en nuestro estudio debido al hecho de que en el Hospital Universitario Virgen del Rocío hay un mayor número de pacientes, repartidos a su vez en un mayor número de fármacos que tienen una amplia gama de pautas optimizadas.

## Conclusiones

- De los 840 pacientes incluidos en el estudio, 391 (46,6%) usaron terapia reducida y los 449 restantes estuvieron tratados con pauta según ficha técnica.
- 68 (17,4%) pacientes con terapia reducida fracasaron en la optimización terapéutica teniendo que volver a pauta estándar.
- 30 pacientes (3,5%) necesitaron cambio de fármaco por 17 casos de ineficacia y 13 de reacción adversa al tratamiento. Los fármacos que más fracasaron en función del número de pacientes fueron: Certolizumab pegol (12%), Tocilizumab (8,3%) y Golimumab (5,3%).
- Los fármacos a los que se les aplicó la optimización terapéutica en mayor medida fueron: Tocilizumab con un 72,2% de los pacientes optimizados, Etanercept con un 66,1% y Adalimumab con un 37,5%.
- Las pautas con ampliación de intervalo posológico más empleada según cada fármaco fueron las siguientes:
  - ❖ Etanercept 25 mg 1 vez por semana (28%)
  - ❖ Adalimumab 40 mg cada 3 semanas (15%)
  - ❖ Infliximab 100 mg cada 10 semanas (72,4%)
  - ❖ Golimumab 50 mg cada 6 semanas (38,1%)
  - ❖ Certolizumab pegol 200 mg cada 3 semanas (12%)
  - ❖ Tocilizumab 162 mg cada 2 semanas (72,2%)
  - ❖ Abatacept 125 mg cada 10 días (60%)
  - ❖ Secukinumab no fue optimizado para ningún paciente
- La enfermedad que mejor se prestó a la optimización posológica fue la Artritis psoriásica con un 55,4% de los pacientes optimizados, en segundo lugar la Artritis reumatoide con un 46% de optimización y en tercer lugar las Espondiloartritis con un 39,8% de optimización.
- Del impacto económico de la estrategia se concluye que con su implementación se obtuvo un ahorro de 1.568.086€ para los 840 pacientes en estudio, supondría un ahorro de 1.867€ por paciente y año para el Servicio Andaluz de Salud (SAS).

La optimización posológica de fármacos biológicos en pacientes con enfermedades reumáticas pertenecientes al HUVR ha tenido éxito en el 82,2% de los casos. Hecho que demuestra la gran efectividad que genera la implementación de dicha estrategia.

Podemos concluir por tanto, que la estrategia de optimización posológica de terapias biológicas es actualmente una oportunidad de avance en el sector de la reumatología clínica, donde supone una alternativa eficaz para los pacientes con buen control de su enfermedad.

Además dicha implementación contribuye a la sostenibilidad de los sistemas sanitarios y produce en el paciente una mejor adherencia al tratamiento junto con una mejora en su calidad de vida.

## Bibliografía

- AEMPS CIMA. (2014). Ficha Técnica Cimzia 200mg Solución inyectable en pluma precargada. [en línea]. [Consultado en Febrero 2017]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001037/WC500069763.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001037/WC500069763.pdf)
- AEMPS CIMA. (2015). Ficha Técnica Consentyx 150mg Solución inyectable en jeringa precargada. [en línea]. [Consultado en Febrero 2017]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003729/WC500183129.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003729/WC500183129.pdf)
- AEMPS CIMA. (2010). Ficha Técnica Enbrel 25mg Solución inyectable en jeringas precargadas. [en línea]. [Consultado en Febrero 2017]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000262/WC500027361.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf)
- AEMPS CIMA. (2008). Ficha Técnica Humira 40mg Solución inyectable en jeringas precargadas. [en línea]. [Consultado en Febrero 2017]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000481/WC500050870.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf)
- AEMPS CIMA. (2012). Ficha Técnica Orencia 125mg Solución inyectable en jeringa precargada. [en línea]. [Consultado en Febrero 2017]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000701/WC500048935.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000701/WC500048935.pdf)
- AEMPS CIMA. (2009). Ficha Técnica Remicade 100mg polvo para concentrado para solución para perfusión. [en línea]. [Consultado en Febrero 2017]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000240/WC500050888.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf)
- AEMPS CIMA. (2013). Ficha Técnica Roactemra 162mg Solución inyectable en jeringa precargada. [en línea]. [Consultado en Febrero 2017]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000955/WC500054890.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000955/WC500054890.pdf)
- AEMPS CIMA. (2014). Ficha Técnica Simponi 50mg Solución inyectable en plumas precargadas. [en línea]. [Consultado en Febrero 2017]. Disponible en:

[http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR -  
\\_Product\\_Information/human/000992/WC500052368.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000992/WC500052368.pdf)

Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [en línea]. [Consultado en Febrero 2017]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>

Aguirre Zamorano MA, S. Alarcon G, Alegre Sancho JJ, Alperi Lopez M, Andreu Sanchez JL, Aróstegui Gorospe JI et al. Manual SER de diagnóstico y tratamiento de las enfermedades autoinmunes sistémicas. 1ª ed. Barcelona. Elsevier España; 2014.

Alonso Ruiz A, Alperi Lopez M, Alvaro-Gracia Alvaro JM, Andreu Sanchez JL, Arboleya Rodriguez L, Balsa Criado A et al. Manual SER de enfermedades Reumáticas. 6ª ed. Barcelona. Elsevier España; 2014.

Andreu JL, Otón J, Sanz J. Terapia anti-TNF en espondilitis anquilosante: control sintomático del daño estructural. Reumatol Clin. 2011; 7(1): 51-55

Belmonte MA, Castellano JA, Román JA, Rosas JC. Enfermedades Reumáticas: Actualización SVR. 2ªed. Valencia. Sociedad Valenciana de Reumatología. 2013

Cantini F, Niccoli L, Nannini C, Cassarà E, Kaloudi O, Giulio Favalli E, et al. Second-line biologic therapy optimization in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. Semin Arthritis Rheum. 2017 Mar;

Cao F, Cao H, Cao X. A review of six methods for monitoring infliximab concentrations and antibodies to infliximab. Int J Clin Pharmacol Ther. 2017 May 17;

Carmona L, Gabriel R, Ballina J, Laffon A, Grupo de Estudio EPISER. Proyecto EPISER 2000: prevalencia de enfermedades reumáticas en la población española. Rev Española Reumatol. 2001; 28(1):18–25.

Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, Dikranian A, Alten R, Pavelka K, et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. Lancet. 2013 May 4;381(9877):1541–50

González-Álvaro I. Consenso para la optimización del uso de Terapias Biológicas en artritis reumatoide, espondilitis anquilopoyética y artritis psoriásica. Comunicación presentada en la Jornada de Sostenibilidad del Sistema Sanitario Español. Madrid, 10 de octubre 2013

Gorter SL, Bijlsma JW, Cutolo M, Gomez-Reino J, Kouloumas M, Smolen JS, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with glucocorticoids: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jun 1; 69(6):1010–4.

Herrero-Beaumont G, Martínez Calatrava MJ, Castañeda S. Mecanismo de acción de abatacept: concordancia con su perfil clínico. *Reumatol Clínica*. 2012 Mar;8(2):78–83.

Inciarte-Mundo J, Hernández MV, Rosario V, Ruiz-Esquide V, Cabrera-Villalba S, Ramírez J, et al. Reducción de dosis de terapias biológicas en enfermedades reumáticas: análisis descriptivo de 153 pacientes en condiciones de práctica clínica. *Reumatol Clínica*. 2014 Jan;10(1):10–6

Juanola Roura X, Zarco Montejó P, Sanz Sanz J, noz Fernández SM, Mulero Mendoza J, Francisco Linares Ferrando L, et al. Documento Ser de consenso sobre el uso de terapias biológicas en la espondilitis anquilosante y otras espondiloartritis, excepto la artritis psoriasica. *Reum Clin*. 2011;7(2):113–23.

Martínez-Morillo M, Grados D, Tejera B, Olivé Marqués A. Inhibidor del receptor de la interleucina 6 en el tratamiento de la artritis reumatoide: seguridad y dosificación del Tocilizumab. *Semin Fund Esp Reumatol*. 2011. 12(2). 57-60

Ministerio de sanidad servicios sociales e igualdad. Base estatal de datos de personas con valoración del grado de discapacidad. 2016 [en línea]. [Consultado en Febrero de 2017] (Informe a 31/12/2015). Disponible en: [http://imserso.es/InterPresent2/groups/imserso/documents/binario/bdepcd\\_2015.pdf](http://imserso.es/InterPresent2/groups/imserso/documents/binario/bdepcd_2015.pdf)

Real Decreto 1345/2007, de 11 de Octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. *Boletín Oficial del Estado*, nº267 (7 de Noviembre de 2007).

Reina D. Clasificación de la artritis psoriásica. *Semin la Fund Española Reumatol*. Elsevier; 2009 Jun;10(2):64–8.

Rodríguez Lozano C. Seguridad de las terapias biológicas: nuevos datos de BIOBADASER. *Reumatol Clínica*. 2011 Mar;6:1–6

Rozman Borstnar C, Cardellach F. Farreras Rozman. *Medicina interna*. 17ª ed. Barcelona. Elsevier; 2016.

Sangrador Pelluz C, Soler Company E, Fernández Matilla M, Fernández-Llanio Cornella N, Maiques Yacer FJ, Castellano Cuesta JA. Optimización de la terapia biológica en patologías reumáticas: grado de adecuación a las recomendaciones actuales. Rev de la O.F.I.L. 2014, 24; 1: 10-16.

Sanmartí R, García-Rodríguez S, Álvaro-Gracia JM, Andreu JL, Balsa A, Cáliz R, et al. Actualización 2014 del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. Reumatol Clínica. Elsevier; 2015 Sep;11(5):279–94

Serra López-Matencio JM, Morell Baladrón A, Castañeda S. Fármacos biosimilares: un nuevo escenario en las terapias biológicas. Reumatol Clínica. 2016

Servicio Andaluz de Salud. Diraya: Sistema Integrado de Gestión e Información para la atención Sanitaria. Junta de Andalucía, Consejería de Salud. 2010 [en línea]. [Consultado en Marzo de 2017] Disponible en: [http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/library/plantillas/externa.asp?pag=c/ontenidos/gestioncalidad/diraya/DossierDiraya2010\\_Es.pdf](http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/library/plantillas/externa.asp?pag=c/ontenidos/gestioncalidad/diraya/DossierDiraya2010_Es.pdf)

Servicio de Reumatología del Hospital Reina Sofía. Guía de utilización de terapias biológicas en pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias. 2009 [en línea]. [Consultado en Marzo de 2017] Disponible en: [https://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/hrs3/fileadmin/user\\_upload/area\\_a\\_tencion\\_profesional/comision\\_farmacia/consenso\\_terapia\\_biologica\\_09.pdf](https://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/hrs3/fileadmin/user_upload/area_a_tencion_profesional/comision_farmacia/consenso_terapia_biologica_09.pdf)

Sifuentes Giraldo WA, García Villanueva MJ, Boteanu AL, Lois Iglesias A, Zea Mendoza AC. Nuevas dianas terapéuticas en el lupus sistémico (parte 2/2). Reumatol Clínica. 2012 Sep;8(5):263–9.