

**“ ESTUDI OBSERVACIONAL
MULTICÈNTRIC POST-AUTORITZACIÓ
SOBRE L’EFICÀCIA I SEGURETAT DE LA
LEFLUNOMIDA EN EL TRACTAMENT
DE LA ARTRITIS REUMATOIDE:
ANÀLISI DE L’EFECTIVITAT DE LA
DOSI DE CÀRREGA “**



- HOSPITAL DE PALAMÓS: Teresa Clavaguera Poch, Ramon Valls Garcia, M Carmen Rodríguez Gimeno.
- HOSPITAL DE FIGUERES: Oriol Codina, Marta Valls, Miquel Sala.
- HOSPITAL SANTA CATERINA: Patrícia Reyner, Eulàlia de Cendra.
- CLÍNICA BOFILL: Ramon Costa Dalmau.
- CLÍNICA GIRONA: Caroline Ruelle.

Conflictes d'interès:

- Cap



1^{er} Accèssit a la beca de l'ACM de Girona 2010

Agenda...

- ❑ Justificació de l'estudi.
- ❑ Estat actual del tema.
- ❑ Projecte i resultats.
- ❑ Limitacions i fortaleeses de l'estudi.
- ❑ Conclusions.



Justificació estudi:

1. Leflunomida sFAME 1^a línia del tractament de l'AR.
2. Dosi de càrrega:
 1. Estudis inicials del fàrmac.
 2. Aparició a les guies d'AR.
1. Diferents opinions entre reumatòlegs d'utilització de la dosi de càrrega (100 mg/dia x 3 dies).

Review

Leflunomide in rheumatoid arthritis: recommendations through a process of consensus

P. Maddison, P. Kiely¹, B. Kirkham², T. Lawson⁴, R. Moots⁵,
D. Proudfoot⁶, R. Reece⁷, D. Scott³, R. Sword⁸, A. Taggart⁹,
C. Thwaites¹⁰ and E. Williams¹¹

5. *How should leflunomide be given?*

Loading dose. The use of a loading dose of 100 mg daily for 3 days results in steady-state plasma levels within 3–5 days. Omitting the loading dose delays steady-state plasma levels on a daily dose of 20 mg to approximately 2 months. It will take at least 6 months to reach therapeutic drug levels with 10 mg daily without a loading dose and sometimes a therapeutic level is not achieved. Loading doses are associated with a higher incidence of nuisance side-effects, particularly nausea and diarrhoea [3], increased discontinuation [24], and higher chance of adverse events [25]. It is now common UK (but not EU) practice to omit the loading dose (Aventis, personal communication). Whilst further research is required to determine the association between loading dose and adverse events, it may be sensible to omit the loading dose in frail or adverse event-prone patients, reserving it for patients where a rapid clinical effect is required.



Serveis de Salut Integrats
Baix Empordà

PALAMÓS

Les persones,
protagonistes directes de la nostra realitat

THE LANCET

Search for

in

All Fields

GO

Advanced Search

[Home](#) | [Journals](#) | [Content Collections](#) | [Multimedia](#) | [Conferences](#) | [Information for](#) | [Submit a](#)

The Lancet, [Volume 353, Issue 9149](#), Pages 259 - 266, 23 January 1999
doi:10.1016/S0140-6736(98)09403-3 [Cite or Link Using DOI](#)

< [Previous Article](#) | [Next Article](#) >

Copyright © 1999 Elsevier Ltd All rights reserved.

Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial

Prof [Josef S Smolen](#) MD [a](#), Prof [Joachim R Kalden](#) MD [b](#), MD [David L Scott](#) [c](#), Prof [Blaz Rozman](#) MD [d](#), Prof [Tore K Kvien](#) MD [e](#), [Arvi Larsen](#) MD [f](#), [Iris Loew-Friedrich](#) MD [g](#), [Christine Oed](#) MSc [g](#), [Ronald Rosenburg](#) MD [g](#), the European Leflunomide Study Group



HOSPITAL DE PALAMÓS

Les persones,
protagonistes directes de la nostra realitat

Efficacy and Safety of Leflunomide and Predisposing Factors for Treatment Response in Patients with Active Rheumatoid Arthritis: RELIEF 6-Month Data

MAXIME DOUGADOS, PAUL EMERY, ERNST-MARTIN LEMMEL, RODRIGUEZ de la SERNA, CRISTIANO A. ZERBINI, SYLVIE BRIN, and PIET van RIEL

Study design. This was a 24-week, multicenter, international, open-label cohort study, and was the first phase of the RELIEF 48-week study (Figure 1). RELIEF was carried out in 162 centers in 14 countries across Europe, South America, Australia, and New Zealand. After a 1 to 2-week screening period, patients received a **leflunomide loading dose of 100 mg once daily for the first 3 days, followed by a maintenance dose of 20 mg once daily for the remainder of the study** (Figure 1).

(J Rheumatol 2003;30:2572–9)

Camí de ronda S. Agaró



Recomanacions de la utilització de la leflunomida al 2014:

- GUIPCAR
- EULAR
- ACR
- BSR/BHPR





LEFLUNOMIDA^c

- ✓ 20 mg/día, vía oral
- ✓ Se comienza con 100 mg/día durante 3 días y posteriormente 20 mg/día de forma continuada.
- ✓ La eliminación de la dosis de carga mejora notablemente la tolerancia inicial al producto, por lo que es aceptable comenzar directamente con la dosis de 20 mg/día.

ARAVA® Comp.100 mg
ARAVA® Comp.20 mg
ARAVA® Comp.10 mg



OPEN ACCESS

EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update

Josef S Smolen,^{1,2} Robert Landewé,^{3,4} Ferdinand C Breedveld,⁵ Maya Buch,^{6,7}
Gerd Burmester,^{8,9} Maxime Dougados,¹⁰ Paul Emery,^{6,7} Cécile Gaujoux-Viala,¹¹
Laure Gossec,¹² Jackie Nam,^{6,7} Sofia Ramiro,^{13,14} Kevin Winthrop,¹⁵
Maarten de Wit,¹⁶ Daniel Aletaha,¹ Neil Betteridge,¹⁶ Johannes W J Bijlsma,¹⁷
Maarten Boers,¹⁸ Frank Buttgereit,^{8,9} Bernard Combe,¹⁹ Maurizio Cutolo,²⁰
Christine Esdaile,²¹ ... 22 ... 16 ... 23

“ Optimal therapeutic dosing of sulfasalazine is 3–4 g/day as enteric coated tablets; the usual leflunomide dose is 20 mg/day”.



HOSPITAL DE PALAMÓS

Les persones,
protagonistes directes de la nostra realitat

2012 Update of the 2008 American College of Rheumatology Recommendations for the Use of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs and Biologic Agents in the Treatment of Rheumatoid Arthritis

JASVIN
ARTHUR
KEVIN
HAROLD
DINESH
JOHN T.
ELIZABETH
NIVEDI

Leflunomide or methotrexate. The TFP recommended the initiation of methotrexate or leflunomide monotherapy for patients with all disease durations and for all degrees of disease activity, irrespective of poor prognostic features (for methotrexate, level A/B evidence for a poor prognosis, high disease activity; level A evidence for a poor prognosis, moderate disease activity, short duration [38–47]; for leflunomide, level A evidence for a poor prognosis, high disease activity, longer disease duration [48–51]; for all other clinical scenarios in this circumstance, level C or level C* evidence).

Guidelines



BSR/BHPR guideline for disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) therapy in consultation with the British Association of Dermatologists

K. Chakravarty, H. M. Somerville⁸, A. Bos
Health Professionals in
with the British Associ

Key words: DMARD, Guideline

Loading dose: 100mg once daily for 3 days [2, 3] may be used to speed up the onset of effect. Unacceptable gastrointestinal (GI) side effects such as diarrhoea may occur when a loading dose is given and this is often omitted in routine practice [5]. A loading dose is not recommended when used as part of combination therapy.



.... si fem una revisió de la literatura



Rheumatology 2003;42:1123–1124
doi:10.1093/rheumatology/keg292

Is the recommended dose of leflunomide the best regimen to treat rheumatoid arthritis patients?

A. ERRA, C. TOMAS, P. BARCELO, M. VILARDELL¹,
S. MARSAL

Unitat de Reumatologia and ¹Servei de Medicina Interna, Hospital General i Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain.



Update 2011: leflunomide in rheumatoid arthritis – strengths and weaknesses

Frank Behrens, Michaela Koehm and Harald Burkhardt

Division of Rheumatology, University Hospital
Frankfurt/Main, Johann Wolfgang Goethe-University
Hospital, Frankfurt/Main, Germany

Correspondence to Professor Dr med. Harald
Burkhardt, Division of Rheumatology, University
Hospital Frankfurt/Main, Johann Wolfgang Goethe-
University Hospital, Theodor-Stern-Kai 7, 60590
Frankfurt/Main, Germany
Tel: +49 69 6301 7301; fax: +49 69 6301 5929;
e-mail: Harald.Burkhardt@kgu.de

Current Opinion in Rheumatology 2011,
23:282–287

... Accordingly, significant factors contributing to an increased risk to develop LEF-induced injury were: pre-existing ILD (OR 8.17), cigarette smoking (OR 3.12), a low body weight (< 44 vs. > 50 kg, OR 2.91) and **the use of a LEF loading-dose (OR 3.97).**

Benefit-Risk Assessment of Leflunomide

An Appraisal of Leflunomide in Rheumatoid Arthritis 10 Years After Licensing

Nicola Alcorn, Sarah Saunders and Rajan Madhok

The Centre for Rheumatic Diseases, Glasgow Royal Infirmary, Glasgow, UK

“A loading dose of 100 mg once daily for 3 days was administered in many of the earlier trials to reach steady state quickly because of the long half-life. However, this has become less favoured in clinical practice because of gastrointestinal adverse effects and headache. Discontinuation was twice as likely if leflunomide 100 mg was administered over 3 days compared with other dosing regimens.[20] Emerging evidence of variation in pharmacokinetics may explain the differences in dose response between individuals”.



Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)
Vol. 49, No. 6, December 15, 2003, pp 745–751
DOI 10.1002/art.11452
© 2003, American College of Rheumatology

ORIGINAL ARTICLE

Leflunomide Use During the First 33 Months After Food and Drug Administration Approval: Experience With a National Cohort of 3,325 Patients

CHOKKALINGAM SIVA,¹ SETH A. EISEN,¹ REBECCA SHEPHERD,¹ FRANCESCA CUNNINGHAM,² MEIKA A. FANG,³ WILLIAM FINCH,⁴ DON SALISBURY,⁵ JASVINDER A. SINGH,⁶ RICHARD STERN,⁷ AND S. ALIREZA ZARABADI⁸

Results. LEF was initiated with a loading dose of 100 mg daily for 3 days in 61% of patients, and 42% of patients discontinued LEF. LEF was more likely to be discontinued if a 3-day 100-mg loading dose was prescribed, patients were younger than 44 years or older than 75 years, or reported an annual family income <\$60,000. Review of medical records of 291 discontinuers revealed that the most common reasons for discontinuation were inefficacy (30%), gastrointestinal symptoms (29%), medication noncompliance or lost to followup (14%), and elevated liver enzymes (5%).



HOSPITAL DE PALAMÓS

Les persones,
protagonistes directes de la nostra realitat

RHEUMATOLOGY

Original article

Efficacy and safety of leflunomide in DMARD-naïve patients with early rheumatoid arthritis: comparison of a loading and a fixed-dose regimen

Maurizio Cutolo¹, Horatiu Boloşiu² and Gilles Perdriset³ for the LEADER Study Group

Rheumatology 2013;52:1132-1140
doi:10.1093/rheumatology/kes321
Advance Access publication 11 February 2013





Illes Medes

**“ESTUDI OBSERVACIONAL
MULTICÈNTRIC POST-AUTORITZACIÓ
SOBRE L’EFICÀCIA I SEGURETAT DE LA
LEFLUNOMIDA EN PACIENTS AMB
ARTRITIS REUMATOIDE: ANÀLISI DE
L’EFFECTIVITAT DE LA DOSI DE
CÀRREGA”**

Estudis postautorització amb medicaments avaluats a Catalunya

Codi Protocol	Promotor	Títol	Àmbit		Dictamen DGRS	Estat
			Primaria	Hospital		
BAR-PEG-2005-01	Dr. José M. Barrera Sala	"Estudio multicéntrico, observacional, descriptivo del manejo óptimo del tratamiento de los pacientes infectados por el virus de la hepatitis C"	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Favorable	
JRB-VIH-2011-01	Dr. José Ramón Blanco Ramos	"Estudio QALIPO. Impacto de la simplificación del tratamiento antirretroviral sobre la calidad de vida y la adherencia a los tratamientos en pacientes con infección VIH polimedicados por diversas patologías"	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Favorable	
SFN-EPO-2006-01	Dr. Xavier Bonafont Pujol/Dr. Ramón Romero González	"Análisis de la calidad en el tratamiento y manejo de la anemia de los pacientes con Enfermedad Renal Crónica estadios II-IV (no en diálisis)"	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Favorable	
CLA-LEF-2008-01	Dra. M.Teresa Clavaguera Poch	"Estudi observacional multicèntric post-autorització sobre la seguretat i l'efectivitat de la leflunomida en pacients amb artritis reumatoide a la província de Girona"	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Favorable	
JAC-TUB-2011-01	Dra. Neus Altet i Dr. Joan A. Caylà	"TBPANNET/TBNET: Clinical research on tuberculosis drugresistance in Europe"	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Favorable	
MAR-INF-2004-01	Dra. Sara Marsal Barril	"Estudio del componente genético de la artritis reumatoide en base al perfil de expresión génica en pacientes tratados con anti-TNF alfa"	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	No EPA	

Objectius...

- **Principal:**
 - Avaluar l'eficàcia i seguretat del tractament amb LEF (Arava®), administrada en monoteràpia en pacients amb AR activa.
- **Secundari:**
 - Analitzar les diferències existents entre els pacients que van rebre una **dosi inicial de càrrega** (100mg per dia durant 3 dies) i els que inicien directament amb la dosi de 20 mg al dia tant en efectivitat, com en seguretat com en rapidesa de resposta.

Material i Mètode...



Cala Estreta (Palamós)

Disseny estudi i població...

- Estudi observacional, controlat, prospectiu i multicèntric.
- Durada: 24 setmanes de durada.
- Població: AR activa controlades per un reumatòleg de la província de Girona .
- Reclutament: setembre de 2009 i desembre 2010.

criteris inclusió

- Diagnòstic de AR segons los criteris de la ACR 1987.
- **AR activa** definida a partir d' un índex d'activitat DAS 28 $\geq 3,2$.
- Edat superior a 18 anys.
- Pacients en els que prèviament a la visita basal el seu metge decideix iniciar tractament amb leflunomida segons les recomanacions de la SER.
- Pacients que hagin firmat el consentiment informat.
- Pacients en els que l'administració de leflunomida sigui realitzada seguint la seva fitxa tècnica.

criteris exclusió

- Pacients en els que no es preveu un seguiment de 6 mesos.
- Contraindicacions especificades a la seva fitxa tècnica.
- Hipersensibilitat a leflunomida.
- Qualsevol patologia que presenti el pacient i que a criteri mèdic contraindiqui el tractament previst indicat en el protocol, conforme la fitxa tècnica de leflunomida.
- Tractament amb teràpia biològica o leflunomida prèvia.

Registre de dades...

Dades demogràfiques:

1. Edat
2. Gènere
3. Malalties concomitants

Dades relacionades AR:

1. Temps evolució
2. FAME previs
3. GC
4. AINE
5. Erosions
6. FR
7. ACPAs

Avaluació clínica:

1. NAD
2. NAT
3. VGP, VGM
4. RFA: VSG /PCR

Índex d'activitat: DAS 28

Índex de discapacitat: HAQ

Dosi de càrrega: +/-

Efectes adversos:

1. Tipus
2. Grau
3. Relació amb el fàrmac
4. Conseqüència

Material i Mètode...

Variables d'eficàcia

% remissió (DAS $28 \leq 2.6$)

% LDAS (Das $28 \leq 3.2$)

% Responedors
(Criteris de resposta EULAR)

% abandonaments per ineficàcia

Variables de seguretat

% efectes adversos

% abandonaments efectes
adversos*

Anàlisi estadístic...

1. Descriptiva univariada (anàlisi de freqüències i mitjana)
2. Anàlisi d'homogeneïtat.
3. Descriptiva bivariada de contrastos (Chi-quadrat, t-Student).

Paquet SPSS versió 17.0 amb un nivell de confiança del 95%



Ètica i qualitat...

- **Avaluació risc-benefici ples subjectes de la investigació:**
 - Segons pràctica clínica habitual
 - Cap risc diferents d'altres pacients amb AR tractats amb LFN
- **Full d'informació i consentiment**
- **Confidencialitat de dades**
- **Interferència amb els hàbits de prescripció del metge**
 - Criteris segons Consens de la SER
 - Decisió de prescriure LFN abans de decisió incloure en l'estudi.

Resultats....



Taula 1:

Característiques basals dels pacients de la població amb ITT en la visita d'inclusió.

POBLACIÓ	76	100%
Sexe (femení)	64	84,2%
Edat (anys)	54	29-80
DC prèvia	37	48,7%
Tª evolució AR (m.)	24	4-420
Tractaments		
AINE	70	92,1%
Gc:		
< 7,5 mg/d:	44	57,9%
> 7,5 mg/d:	5	6,6%
sFAME:		
Naïve:	30	39,4%
1 sFAME:	39	51,3%
2 sFAME:	7	9,2%
?		
FR	40	52,6%
ACPA+	39	51%
Erosions	24	31,6%
NAD	7	1-25
NAT	5	0-19
VGP	60	10-100
VSG (mm/1 hora)	25	1-66
PCR (mg/l)	6,40	1-25
DAS28	5,21	3,22-6,79
HAQ	1,125	0-2,750



Taula 2:
 Característiques basals dels pacients segons DC:

Variables	Grup DC+ (n=37)	Grup DC- (n=39)
Gènere (fem)	31 (48,4%)	33(51,5%)
Edat (anys)	55,2	54,9
Corticoides	22 (44,9%)	27 (55,1%)
FAME naïve	15 (40,5%)	15 (38,4%)
Erosions	11 (29,7%)	13 (33,3%)
→ NAD	10,1	6,7
→ NAT	6,9	4,7
VGP (mm)	60	57,3
VGM (mm)	59,3	54,5
→ DAS 28	5,5	4,98
VSG	28,4	28,6
PCR	9,5	10,5
FR	14 (37,8%)	26(66,6%)
ACPAs	17 (46%)	22 (56,4%)
HAQ	1,185	1,142

Eficàcia

Anàlisi eficàcia 24 s	Girona et al.	RELIEF¹	Cutolo et al²
Remissió (DAS 28 < 2,6)	22,8%	12,7%	15,2%
LDAS (DAS 28 < 3,2)	7,01%	24,80%	
Críteris resposta EULAR:	71,9%	69,6%	81,7%
No resposta	16 (28,1%)		
Resposta moderada	25 (43,9%)		
Bona resposta	16 (28%)		

1.- Dougados, M., Emery, P., Lemmel, E.-M., de la Serna, et al. Efficacy and safety of leflunomide and predisposing factors for treatment response in patients with active rheumatoid arthritis: **RELIEF 6-month data**. J Rheumatol. 2003; 30(12), 2572-9.
2.- Cutolo M, Bolosiu H, Perdriset G, LEADER Study Group. Efficacy and safety of leflunomide in DMARD-naïve patients with early rheumatoid arthritis: comparison of a loading and a fixed-dose regimen. Rheumatology. 2013 Jun;52(6):1132-40

Eficàcia: Rapidesa d'acció

Basal n= 76	DC+	DC-	Signif
Set 4 n= 70			
NR*	14 (20%)	18 (25,7%)	p=0,294
R**	19 (27,1%)	19 (27,1%)	
Set 8 n= 68			
NR*	9 (13,2%)	13 (19,1%)	p=0,04
R**	25 (36,8%)	21 (30,9%)	
Set 12 n= 63			
NR*	12 (20,6%)	11(17,5%)	p=0,598
R**	9 (14,3%)	21 (33,3%)	
Set 24 n= 57			
NR*	7 (12,3%)	9 (15,8%)	p=0,315
R**	23 (40,4%)	18 (31,6%)	

*NR: no responedors; **R= Responedors segons criteris EULAR

Seguretat....

Total N= 74	Freqüència	%
No EA	44	59,5
Girona 40,5%, Relief 56,1% i Cutolo 53,7%		
Hematològics	3	4,1
Alt hepàtiques	1	1,4
Altres	9	12,2



Efectes adversos...

	Set 4 n=72	Set 8 n= 68	Set 12 n=64	Set 24 n= 59
Totals	EA: 11 AB: 2	EA: 11 AB: 1	EA: 14 AB: 3	EA: 10 AB: 0
<p>DC + 44,1% / DC - 42,1% p= 0,863</p>				
	AB: 1	AB: 0	AB: 2	AB: 0
Signif	p=0,561	p=0,06	p=0,513	p= 0,411

EA: efectes adversos, AB: abandonaments per EA

Seguretat:

	Clav ¹ et al. ²	RELIEF ³	Cut ⁴ et al. ⁵
	N=57 ²	N=969 ³	N=123 ⁵
Abandonaments¹	18,4% ²	19,7% ³	12,1% ⁵
ineficàcia¹	4,1% ²	2,7% ³	⁵
E. adversos¹	4,1% ²	11% ³	12,4% ⁵
Altres¹	9,8% ²	6% ³	⁵

¹

Limitacions de l'estudi....

- ❑ Grandària insuficient de la mostra (previst 110).
- ❑ No randomitzats ni grup control.
- ❑ No valoració radiològica.

Fortaleses de l'estudi....

- ❑ Població similar a la dels assajos clínics
- ❑ Resultats eficàcia/seguretat similar a assajos i estudis de pràctica clínica.
- ❑ Resultats eficàcia inclouen %remissions i LDAS.

Conclusions...



Conclusions....

- ❑ Eficàcia similar als publicats.
- ❑ Menor incidència d'efectes adversos.
- ❑ No diferències significatives entre les dos cohorts.
- ❑ No hi ha evidència de la utilització de la DC en els pacients amb AR aportis al tractament.

Gràcies per la vostra atenció !



Hospital-Clinic
Costa Brava
Palamós

