

Etanercept

J. Tornero Molina

*Jefe de Sección de Reumatología. Hospital General Universitario de Guadalajara.
Profesor Asociado. Departamento de Medicina. Universidad de Alcalá.*

El etanercept (ETN) es una proteína de fusión que contiene dos cadenas idénticas monoméricas recombinantes del receptor humano p75 del factor de necrosis tumoral (TNF), unidas a dominios del fragmento Fc de la IgG1 humana. Cada molécula de ETN puede unirse a dos de TNF alfa y, actuando como transportadora y antagonista, volverlo biológicamente inactivo¹.

El ETN contiene 134 aminoácidos y tiene un peso molecular de 150 kD. Su absorción es lenta tras la administración subcutánea. Su vida media es de 115 h, con una concentración sérica máxima que se alcanza a las 51 ± 14 h. La biodisponibilidad de una dosis subcutánea de ETN es del 58%, comparada con la misma dosis intravenosa (100%). La farmacocinética del compuesto no parece estar afectada por el sexo, la edad ni la raza. Su aclaramiento es lento y no parece alterarse en la insuficiencia hepática o renal. No se han objetivado interacciones farmacológicas, clínicamente significativas, del ETN con la digoxina, la warfarina, el metotrexato (MTX), la aspirina, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) ni con los glucocorticoides².

Eficacia

El ETN ha sido evaluado en numerosos ensayos clínicos aleatorizados, comparativos frente a placebo o MTX, en pacientes con artritis reumatoide (AR), tanto en los EE.UU. como en Europa³⁻⁷. En estos estudios han sido incluidos más de 2.000 pacientes con AR, disponiéndose en la actualidad de datos del seguimiento controlado de la terapia con ETN en estos sujetos, de hasta 51 meses. La conclusión fundamental que se obtiene del examen de este programa de investigación es que el ETN, a la dosis de 25 mg subcutáneos inyectados 2 veces por semana, es un fármaco eficaz, bien tolerado y seguro para el tratamiento de la AR, tanto en pacientes con un comienzo reciente del proceso como en aquellos con enfermedad avanzada y refractaria a

MTX y otros fármacos modificadores de enfermedad (FAME). El inicio de la respuesta terapéutica al ETN es rápido (1-2 semanas). La mejoría clínica puede incrementarse adicionalmente en los 3 o 6 primeros meses de administración del ETN, y se mantiene en el tiempo, hasta más allá de los 4 años. Ensayos específicos realizados en población geriátrica con AR revelan un resultado similar. En el momento de redactar este documento existen, además, estudios en marcha que investigan el uso del ETN en pacientes con AR y comorbilidad (diabetes mellitus).

Un estudio³ comparó 2 dosis de ETN (10 y 25 mg subcutáneos 2 veces en semana) con placebo, durante 6 meses, en pacientes con AR activa a pesar del uso previo de diversos FAME (más de uno y menos de cuatro). Al final del período de tratamiento, el 59% de los pacientes que recibieron 25 mg de ETN y el 51% de los que se inyectaron 10 mg presentaban respuestas ACR 20, frente al 11% en el grupo placebo ($p < 0,001$ para cada grupo que había recibido ETN frente al grupo placebo). A los 6 meses, asimismo, las respuestas ACR 50 y 70 fueron del 40 y el 15% en los pacientes que habían recibido 25 mg de ETN, frente al 5 y el 1% en el grupo placebo, respectivamente ($p < 0,05$ para todas las comparaciones de ETN 25 mg frente a placebo).

En un segundo estudio⁴ se investigó si la adición de ETN a la terapia con MTX podía suponer un beneficio añadido en pacientes con AR activa a pesar de tratamiento con MTX. Se comprobó, efectivamente, que la combinación de 25 mg subcutáneos 2 veces en semana de ETN con un tratamiento con MTX (a dosis estables de 15-25 mg/semana) originaba una mejoría rápida y mantenida, con respuestas ACR 20, 50 y 70, a los 6 meses de este tratamiento combinado, del 71, 39 y 15%, respectivamente, mientras que los pacientes que continuaban recibiendo sólo MTX, tras la aleatorización presentaban, al final del mismo período, respuestas ACR 20, 50 y 70, del 27, 3 y 0% ($p < 0,001$) (fig. 1).

El estudio ERA⁵ (Early Rheumatoid Arthritis) se realizó en pacientes con AR de reciente comienzo (con menos de 3 años de evolución de la enfermedad) que no habían recibido previamente MTX. Se aleatorizaron 632 pacientes para recibir: a) MTX oral,

Correspondencia: Dr. J. Tornero.
Servicio de Reumatología. Hospital General Universitario.
Avda. de Donantes de Sangre, s/n. 19002 Guadalajara.

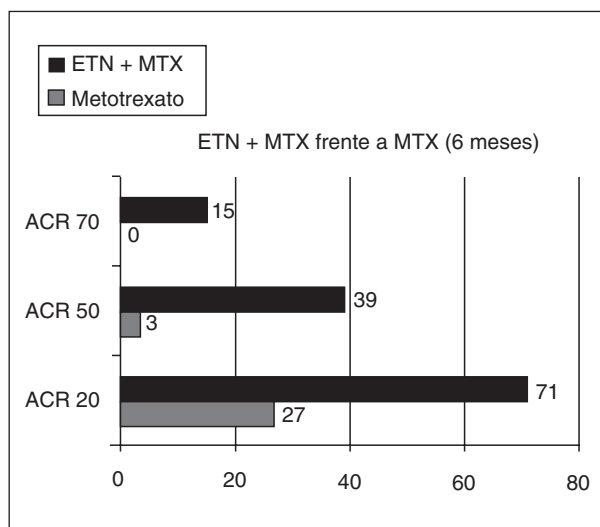


Figura 1. Respuestas ACR en pacientes con artritis reumatoide tratados con metotrexato (MTX) o la combinación de metotrexato + etanercept (ETN).

en escalada rápida de la dosis hasta llegar a 20 mg/semana a los 2 meses de iniciado el tratamiento; *b*) 10 mg subcutáneos 2 veces en semana de ETN, o *c*) 25 mg subcutáneos de ETN 2 veces a la semana. A los 2 años de tratamiento se demostró que: *a*) la respuesta ACR 20 era mejor con ETN 25 mg que con MTX ($p < 0,05$); *b*) las respuestas ACR 50 y 70 fueron similares para ETN 25 mg y MTX, y *c*) se obtuvieron mejores resultados de eficacia con ETN 25 mg que con 10 mg.

El estudio ERA⁵ confirmó por primera vez que el ETN es capaz de inhibir el daño estructural en la AR. Efectivamente, la progresión media, tras 24 meses de observación, del índice total de Sharp fue de 3,16 para el grupo tratado con MTX frente a 1,33 en el grupo que recibió 25 mg de ETN ($p = 0,001$). La progresión media de la puntuación de erosiones fue de 1,86 en los pacientes que recibieron MTX y de 0,66 en los que tomaron 25 mg de ETN ($p = 0,001$). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el cambio de puntuación del pinzamiento articular entre ambos grupos de tratamiento. El porcentaje de pacientes que no presentaban incremento en los anteriores parámetros, tras 2 años de tratamiento, se representa en la figura 2⁵. El ETN ha sido también probado en un ensayo clínico realizado en niños con artritis crónica juvenil (ACJ) de curso poliarticular (independientemente de su forma de comienzo) que no toleraban o presentaban una respuesta inadecuada al MTX⁶. En una primera fase abierta de este estudio, de 3 meses de duración, 69 niños con ACJ con edades comprendidas entre los 4 y los 17 años, recibieron 0,4 mg/kg de ETN en 2 dosis semanales (con un máximo de 25 mg por dosis), presentando el 74%

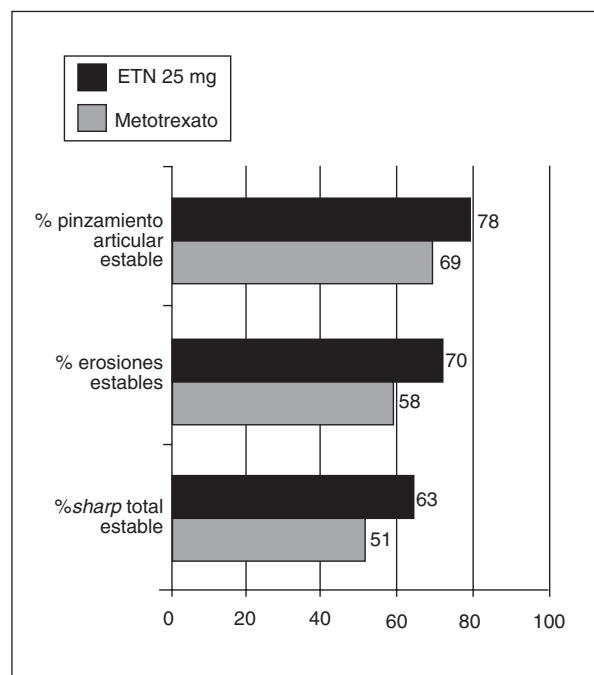


Figura 2. Porcentaje de pacientes con artritis reumatoide de reciente comienzo y que presentan parámetros radiológicos de daño estructural estable, tras 2 años de tratamiento con metotrexato o etanercept (ETN).

de los mismos una mejoría del 30% o superior en al menos 3 de 6 indicadores de actividad de la enfermedad. Tras completar este período, los 51 niños respondedores fueron aleatorizados para recibir, en estudio doble ciego de 4 meses de duración, la misma dosis de ETN o placebo, observándose que el 81% de estos últimos abandonaban el estudio por reactivación de su enfermedad, frente al 28% de los que continuaban con ETN ($p = 0,003$). La mediana de tiempo hasta producirse la recidiva de la actividad de la enfermedad fue de 28 días para el grupo placebo y de más de 116 días en el grupo ETN ($p < 0,001$). Con posterioridad a esta fase, el estudio se ha continuado con una extensión abierta en la que se ha observado una recuperación de la eficacia del ETN en los pacientes que durante el período doble ciego recibieron placebo.

Finalmente, más de 600 pacientes procedentes de estudios de corta duración han continuado siendo evaluados de forma abierta, en un programa de seguimiento a largo plazo de la eficacia y seguridad de ETN⁷. El 17-28% de estos sujetos con AR alcanzan un 100% de mejoría en los parámetros individuales previos de actividad de la enfermedad, al cabo de una mediana de observación de 25 meses.

Seguridad

El ETN puede ser considerado como un fármaco seguro y bien tolerado⁷. En ensayos clínicos con-

TABLA 1. Acontecimientos adversos observados en los ensayos clínicos controlados con placebo, realizados con etanercept

Acontecimiento adverso	Placebo*	Etanercept*
Reacciones sitio inyección	10	37
Infección	32	35
Infección no respiratoria	32	38
Infección respiratoria superior	16	29
Cefalea	13	17
Náusea	10	9
Rinitis	8	12
Vértigo	5	7
Faringitis	5	7
Tos	3	6
Astenia	3	5
Dolor abdominal	3	5
Erupción cutánea	3	5

*Los resultados se expresan en porcentajes. Se recogen sólo aquellos efectos adversos con una frecuencia de aparición $\geq 3\%$.

trolados con placebo, el acontecimiento adverso más frecuente (37%) en los pacientes que recibieron ETN fueron las reacciones locales en el punto de inyección (eritema, prurito, tumefacción)^{8,9} (tabla 1). Las reacciones alérgicas a ETN se han descrito en el 1,7% de los pacientes incluidos en ensayos clínicos. La tasa de infecciones en general y la de infecciones no respiratorias fue similar entre ETN y placebo. Sólo las infecciones del tracto respiratorio superior fueron más frecuentes en los pacientes tratados con ETN (29%) que en los que recibieron placebo (16%). El 4% de los pacientes incluidos en ensayos clínicos abandonaron el tratamiento por efectos adversos, tanto con ETN como con placebo. En los ensayos clínicos el porcentaje de acontecimientos adversos graves fue similar entre los grupos que recibían ETN y los que formaban MTX o placebo. El 6% de los pacientes con AR expuestos a ETN en ensayos clínicos hasta los 51 meses presentaban infecciones serias (requirieron hospitalización o tratamiento con antibióticos por vía intravenosa). La experiencia poscomercialización ha permitido detectar infecciones serias y casos de sepsis en pacientes tratados con ETN que, a veces, recibían otra terapia inmunodepresora acompañante y/o presentaban enfermedades asociadas que predisponían a la infección (p. ej., diabetes mellitus avanzada o mal controlada)^{10,11}. Se han descrito 9 casos de tuberculosis por cada 100.000 pacientes expuestos al fármaco¹². La frecuencia de aparición y el tipo de las neoplasias aparecidas en 1.299 pacientes con AR tratados durante más de 5 años con ETN fueron similares a las esperadas para la población general¹³. Se han detectado anticuerpos anti-ETN, de carácter no neutralizante, en el 3% de los pacientes adultos y pediátricos. No se ha podido establecer una correlación entre el desarrollo de es-

tos anticuerpos y la respuesta clínica o la aparición de efectos secundarios. La inmunogenicidad a largo plazo del ETN es, sin embargo, desconocida. En los ensayos clínicos, el porcentaje de pacientes tratados con ETN que desarrollaron anticuerpos antinucleares (11%) o anti-ADNn (15% por radioinmunoanálisis y 3% por citidia) fue superior a placebo, aunque ningún sujeto presentó datos clínicos sugerentes de lupus. No se conoce, no obstante, el impacto que pueda tener a largo plazo el tratamiento con ETN sobre la inducción de cuadros autoinmunes¹⁰. En la experiencia poscomercialización se han recogido casos de pacientes con inducción de autoanticuerpos que presentaron erupciones cutáneas compatibles con lupus subagudo¹⁴ o lupus discoide.

El tratamiento con ETN y otros agentes inhibidores del TNF se ha relacionado con casos raros de exacerbación o inducción de enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central (esclerosis múltiple, neuritis óptica, mielitis transversa)¹⁵. A finales de 2001 se habían recogido entre 20 y 25 casos de la anterior asociación. Se han sugerido diferentes posibilidades para explicar esta combinación¹⁶: a) asociación por el azar; b) la perturbación del sistema TNF/receptores TNF por los agentes anti-TNF podría potencialmente precipitar o exacerbar un cuadro desmielinizante subyacente, y c) asociación entre enfermedades autoinmunitarias y la esclerosis múltiple. El conocimiento de estos hallazgos obliga a contraindicar el uso de ETN en pacientes con esclerosis múltiple preexistente y otras enfermedades desmielinizantes del SNC y a monitorizar estrechamente a los pacientes con AR tratados con ETN, vigilando el posible desarrollo de síntomas y signos neurológicos e interrumpiendo su utilización ante el más mínimo hallazgo de daño en la sustancia blanca cerebral o medular espinal.

Se han descrito, asimismo, casos infrecuentes de asociación entre la terapia con ETN y cuadros de pancitopenia, incluyendo anemia aplásica¹⁰. No se han podido establecer si existen factores de riesgo para el desarrollo de estas alteraciones hematológicas. No se conoce el efecto del ETN sobre la fertilidad y desarrollo del feto humano. En ratas y conejos el producto no es teratogénico. Recientemente, además, se ha descrito el caso de una paciente con AR tratada con ETN que experimentó una ovulación exitosa, con embarazo y parto normales¹⁷.

En general, los acontecimientos adversos del ETN en niños son similares a los descritos para adultos, aunque la cefalea, las náuseas, los vómitos y el dolor abdominal aparecen con mayor frecuencia en individuos de menos de 17 años que reciben el fármaco. Dado que no se recomienda administrar vacunas con virus vivos en pacientes que reciben ETN, es aconsejable que los pacientes con ACJ hayan completado el programa de inmunizaciones antes de iniciar esta terapia¹⁰.

Otras consideraciones

La información proporcionada por la Base de Datos sobre Terapias Biológicas de la Sociedad Española de Reumatología (BIOBADASER) nos permite afirmar que la tasa de interrupción de estos tratamientos es del 12,4% anual en España, sin que se objetivaran diferencias de ETN frente a infliximab¹⁸. En otros estudios se ha encontrado, tras 51 meses de tratamiento con ETN, una tasa de discontinuación del 29%: un 8% por falta de eficacia y un 9% por efectos secundarios¹³. En un estudio sueco¹⁹ se halló que la eficacia de ETN es similar a la de infliximab. En pacientes con fallo terapéutico a ETN, el infliximab puede ser eficaz y a la inversa también es posible. Queda por saber si tras el control terapéutico óptimo de un paciente con AR con ETN, la terapia de mantenimiento debe plantearse con el mismo esquema de dosificación o éste puede ser reducido. Sería, asimismo, interesante conocer de antemano índices o parámetros aislados de respuesta o resistencia al ETN en pacientes con AR que nos permitieran su selección e indicación terapéutica eficiente. En este sentido, no parece que el polimorfismo simple del nucleótido en el sexto exón del TNFR2 se asocie como predictor de respuesta para el ETN en pacientes con AR²⁰. La combinación de ETN con el antagonista del receptor de la interleucina 1 (anakinra) ha sido probada en pacientes con AR y parece exhibir un buen perfil de seguridad²¹. Datos observacionales sugieren, finalmente, que la combinación de ETN con MTX proporciona un beneficio añadido a los pacientes con AR con respecto al uso exclusivo de ETN²². Un ensayo clínico, actualmente en marcha, intentará confirmar la impresión anterior.

Bibliografía

- Moler KM, Torrance DS, Smith CA. Soluble tumor necrosis factor (TNF) receptors are effective therapeutic agents in lethal endotoxemia and function simultaneously as both TNF carriers and TNF antagonist. *J Immunol* 1993;151:1548-61.
- Kremer JM, Spencer-Green GT, Hanna RK, Korth-Bradley JM. Enbrel® (etanercept) pharmacokinetics in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;34:161-4.
- Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall EA, Fleischman RM, Bulpitt KJ et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;130:478-86.
- Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischman RM, Fox RI, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptors:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999;340:253-9.
- Bathon JM, Martin RW, Fleischman RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1586-93.
- Lovell DJ, Gianninni EH, Reiff A, Cawkwell GD, Silverman ED, Nocton JJ, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;342:763-9.
- Moreland LW, Cohen SB, Baumgartner SW, Tindall EA, Bulpitt K, Martin R, et al. longterm safety and efficacy of etanercept in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001;28:1238-44.
- Zeltser, Valle L, Tannck C, Holyst MM, Ritchin C, Gaspari AA. Clinical, histological and immunophenotypic characteristics of injection site reactions associated with etanercept. *Arch Dermatol* 2001;137:893-9.
- Werth WP, Levinson AI. Etanercept-induced injection site reactions. *Arch Dermatol* 2001;137:953-5.
- Wyeth-Ayerst. Investigator brochure. Etanercept. Abril 2001.
- Wallis WJ, Burge DJ, Holman J, Spencer-Green G, Gradiner M, Radnor PA. Infections reports with etanercept (Enbrel®) therapy. *Arthritis Rheum* 2001;44:S78.
- Wallis WJ, Burge DJ, Sabath D, Gradiner M. Tuberculosis reports with etanercept (Enbrel®) therapy. *Arthritis Rheum* 2001;44:S78.
- Klareskog L, Moreland LM, Cohen SB, Sanda M, Burge DJ. Global safety and efficacy of up to five years of etanercept (Enbrel®) therapy. *Arthritis Rheum* 2001;44:S77.
- Bleumink GS, Ter Burg EJ, Ramselaar CG, Stricker BH. Etanercept-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:1317-9.
- Sicotte NL, Voskuhl RR. Onset of multiple sclerosis associated with anti-TNF therapy. *Neurology* 2001;57:1885-8.
- Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, Oliverio PJ, Sanberg G, Crayton H, et al. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor (therapy for inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44:2862-9.
- Sills ES, Perloe M, Tucker MJ, Kaplan CR, Palermo GD. Successful ovulation induction, conception, and normal delivery after chronic therapy with etanercept: a recombinant fusion anti-cytokine treatment for rheumatoid arthritis. *Am J Reprod Immunol* 2001;46:366-8.
- Comité Científico de la base de datos de terapias biológicas de la Sociedad Española de Reumatología (BIOBADASER). Informe 27/12/01. Disponible en: <http://www.ser.es>
- Van Vollenhoben RF, Harju A, Bratt J, Ernestam S, Branne-mark S, Gullstrom E, et al. Etanercept and infliximab treatment in the Stockholm antagonist registry: a comparison of two TNF antagonists. *Arthritis Rheum* 2001;44:S79.
- Kaiser MJ, Dieude P, Cornelis F, Bozonnat MC, Bardin T, Daures JP, et al. Effect of TNFR2-196M/R polymorphism on the responsiveness to etanercept in patients with rheumatoid arthritis (RA). *Arthritis Rheum* 2001;44:S214.
- Schiff MH, Bulpitt K, Weaver AA, Genovese MC, Cohen S, Furst D, et al. Safety of combination therapy with anakinra and etanercept in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44:S79.
- Van Vollehenven RF, Harju A, Bratt J, Ernestam S, Branne-mark S, Klareskog L. Etanercept plus MTX versus etanercept in the Stockholm TNFα antagonist registry (STURE): the combination is more effective at e to 12 months follow-up. *Arthritis Rheum* 2001;44:S79.