

El etanercept, hoy

Pere Benito-Ruiz

Servicio de Reumatología. Hospital del Mar. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona. España.

Introducción

El etanercept es una proteína de fusión del receptor p75Fc del factor de necrosis tumoral (TNF), producida por ingeniería genética en células ováricas de hámster chino. El etanercept es un inhibidor competitivo del TNF que se combina y produce TNF biológicamente no activo, lo que evita la combinación de éste a sus receptores celulares.

El 3 de febrero de 2000, la Comisión Europea expidió una autorización de comercialización, válida en toda la Unión Europea, para el medicamento Enbrel®, que contiene etanercept.

En la actualidad el etanercept está indicado en el tratamiento de la artritis reumatoide, la artritis idiopática juvenil, la espondilitis anquilosante, la artritis psoriásica y la psoriasis cutánea. La dosis autorizada es de 50 mg a la semana, y para la psoriasis cutánea, con una dosis de inducción de 100 mg. Hasta la fecha su administración subcutánea exigía 2 inyecciones semanales de 25 mg, separadas en el tiempo, aunque se ha demostrado la eficacia de una única dosis semanal de 50 mg por la misma vía, y se la ha autorizado.

Los avances más importantes en el conocimiento de este fármaco, que se han producido en el último año, hacen referencia a su mecanismo de acción, distinto del de los anticuerpos monoclonales, el mantenimiento de su eficacia y perfil de seguridad a largo plazo, la reducción de las lesiones articulares en estas enfermedades inflamatorias crónicas (se favorece incluso su regresión), el aumento de su eficacia cuando se lo combina con metotrexato, y la posibilidad de administrarlo en una única dosis semanal.

En cuanto a su mecanismo de acción, sabemos que los anticuerpos monoclonales forman grandes complejos que precipitan y causan la lisis celular, a diferencia del etanercept. Esta diferencia podría justificar, comparado con etanercept¹, la mayor incidencia de enfermedades

granulomatosas, por ejemplo, con infliximab. Por otro lado, los anticuerpos monoclonales inducen anticuerpos neutralizantes en algunos pacientes, ya sean humanos o quiméricos. Ello puede afectar a la eficacia y/o la tolerabilidad a largo plazo². El mantenimiento de su eficacia a largo plazo se ha demostrado en el último año con la publicación de los estudios ERA³ y TEMPO⁴, a 5 y 3 años respectivamente, además de la presentación, en el último Meeting del American College for Rheumatology, del seguimiento de más de 600 pacientes, durante 8 años⁵.

En la figura 1 se observa el mantenimiento del efecto a los 5 años, en el estudio ERA, en el que se estudiaba el resultado de etanercept en monoterapia frente a metotrexato, en pacientes con artritis reumatoide de reciente inicio. En el estudio TEMPO, se estudió a 682 pacientes con artritis reumatoide activa, de 6 meses a 20 años de evolución, que no habían respondido a fármacos inductores de remisión, distintos del metotrexato. Se los dividió de forma aleatoria en 3 grupos, y se los trató con 25 mg de etanercept, 2 veces por semana; con 20 mg semanales de metotrexato, y con la combinación de ambos fármacos, respectivamente. Se obtuvieron resultados a 6 meses, 1 y 2 años. En el último Meeting del

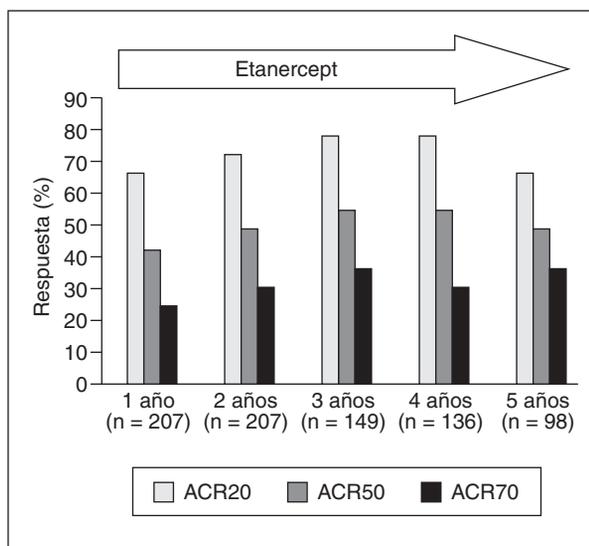


Figura 1. Tasa de respuestas ACR a 5 años. Estudio ERA.

Correspondencia: Dr. P. Benito Ruiz.
Servicio de Reumatología. Hospital del Mar. Universitat Autònoma de Barcelona.
Passeig Marítim, 25-29. 08003 Barcelona. España.
Correo electrónico: pbenito@imas.imim.es

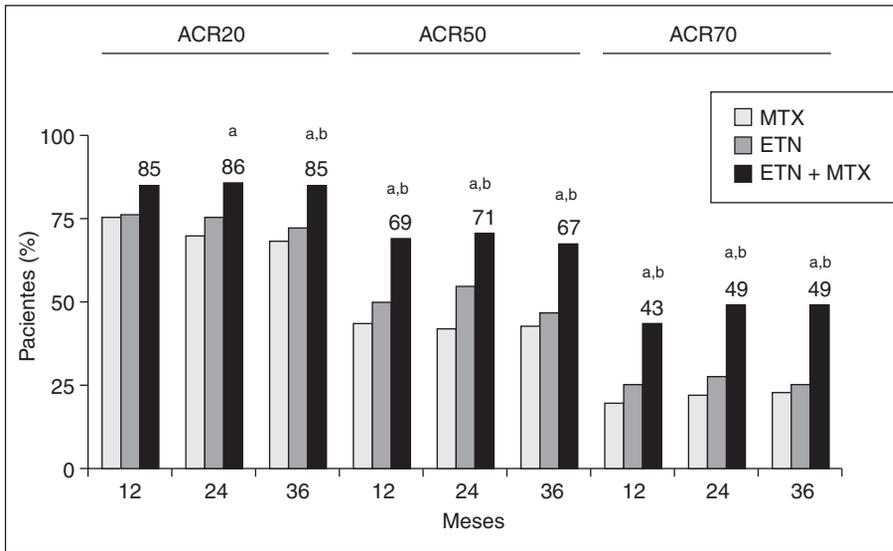


Figura 2. Respuesta a 3 años en el estudio TEMPO. MTX: metotrexato; ETN: etanercept. ^a $p < 0,05$, combinación frente a MTX. ^b $p < 0,05$, combinación frente a ETN. ^c $p < 0,05$, ETN frente a MTX. Tomado de Klareskog⁷.

American College for Rheumatology se presentaron, a su vez, los resultados a 3 años^{6,7}. En la figura 2 se muestran los resultados de eficacia ACR, a los 3 años. Los pacientes que entraron en remisión, en ese estudio, respecto a los que obtuvieron un DAS 44 < 1,6, fueron el 18% del grupo tratado con metotrexato, el 22% del grupo con etanercept en monoterapia y el 41% del grupo con la combinación. En estos grupos, el HAQ < 0,5 representaron el 33, el 44 y el 50%, respectivamente⁸. En Estados Unidos, la eficacia en el seguimiento durante 8 años de 644 pacientes de larga evolución en los que había fallado como mínimo un fármaco inductor de remisión mostró una proporción de ACR50 del 52% y ACR70 del 24%⁵.

La progresión radiológica, en el estudio TEMPO, a 3 años, se presenta en la figura 3. El índice total de Sharp es menor, de forma estadísticamente significativa, en el grupo en tratamiento con etanercept en monoterapia que para los que recibieron metotrexato. Observamos que la combinación de etanercept con metotrexato muestra un índice total de cambio negativo, es decir, que no aparecieron nuevas destrucciones óseas. Por otro lado, Genovese et al³ muestran la regresión y corticación de las erosiones óseas, a nivel de las articulaciones interfalángicas proximales, a los 4 años. En el mismo trabajo se demuestra que, al comparar el grupo de metotrexato con el de etanercept, tras 2 años de estudio a doble ciego y 3 años más de seguimiento en régimen abierto, el abandono del tratamiento por cualquier razón no muestra diferencias estadísticamente significativas. En cuanto a las infecciones graves, calculadas por paciente/año, a 7 años, en la extensión del estudio ERA (artritis reumatoide precoz) y los estudios de pacientes con artritis reumatoide de larga evolución, en Estados Unidos y la Unión Europea, durante el mismo tiempo, tampoco muestran

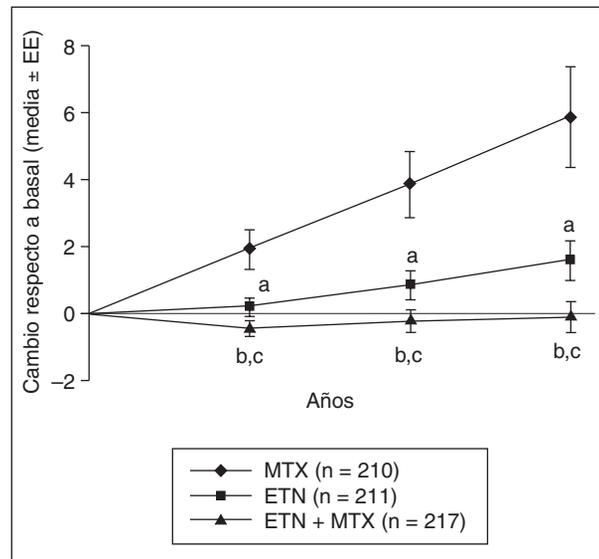


Figura 3. Cambio en el índice total de Sharp. MTX: metotrexato; ETN: etanercept. ^a $p < 0,05$, ETN frente a MTX. ^b $p < 0,05$, combinación frente a ETN. ^c $p < 0,05$, combinación frente a MTX. Tomado de Van der Heijde D. ACR Meeting. 2005;485.

significación estadística⁹. Weinblatt et al⁵, en el seguimiento a 8 años, observan que el 11% de los pacientes, en ambos grupos, abandona el estudio por acontecimientos adversos. Se registraron 38 fallecimientos (la tasa esperada era de 61: 9 en el estudio ERA y 27 en los de larga evolución). En 17 casos (6 en el ERA y 11 en los de larga evolución) se produjeron bacteriemias. Se registraron, en más de 8 años de seguimiento, 11 casos de linfoma (ERA, 4; LRA, 7) –tasa esperada, 1,9– (SIR, 5,8). Las conclusiones del estudio ERA pueden resumirse en que, en la artritis precoz, el etanercept mejora los signos

y síntomas de la enfermedad, que se mantienen durante 5 años. Inhibe la progresión radiológica, mantenida durante el mismo tiempo. El etanercept consigue reducir e incluso retirar el tratamiento con corticoides, mantiene la seguridad y la tolerancia y no se detecta toxicidad acumulativa.

En el seguimiento a 8 años, se demuestra el mantenimiento de esa eficacia, y no presenta cambios en su perfil de seguridad.

El estudio TEMPO, a su vez, demuestra que los 3 tratamientos (metotrexato, etanercept y su combinación) en general son todos ellos bien tolerados, sin acontecimientos adversos inesperados, aunque con mayores tasas de permanencia de los pacientes con la combinación. El 41% de los pacientes consiguen la remisión en la actividad de la enfermedad.

Por último, Keystone et al¹⁰ demuestran la eficacia de una sola administración semanal de 50 mg, frente a la tradicional de 25 mg 2 veces a la semana, en pacientes con artritis reumatoide activa. En ese estudio se incluyó a 420 pacientes con artritis reumatoide, con el objetivo de evaluar la seguridad, la eficacia y la farmacocinética de la administración subcutánea de 50 mg de etanercept 1 vez a la semana. Los pacientes se dividieron en 3 grupos, de los que en el primero se administró 25 mg del fármaco 2 veces a la semana; en el segundo, 50 mg en una única inyección semanal, y un tercer grupo placebo durante 8 semanas, seguido de la administración, las 8 semanas siguientes, de etanercept 25 mg 2 veces semanales, hasta el final del estudio, que es de 16 semanas.

En cuanto a los resultados, es de destacar una farmacocinética similar en ambas dosis, con concentraciones en suero de 300 mg/h/l. La eficacia –ACR20– y la seguridad comparadas de ambas administraciones no se diferencian. No se registran, a los 4 meses, infecciones oportunistas, ni se producen muertes ni un aumento

de los efectos adversos graves. Tampoco se detecta ningún caso de anticuerpos anti-etanercept en este estudio. En conclusión, podemos decir que, según ese estudio, existe una bioequivalencia entre las dosis semanales de etanercept 50 mg 1 vez por semana y la tradicional de 25 mg 2 veces por semana por vía subcutánea.

Bibliografía

1. Kohno T, Tam LT, Bass RB, Stevens SR, Louie JS. Amgen Inc., Thousand Oaks, CA. Adalimumab and infliximab bind to Fc-receptor and C1q and generate immunoprecipitation: a different mechanism from etanercept. ACR Meeting. 2005;05-A-1454.
2. Anderson PJ. Tumor necrosis factor inhibitors: clinical implications of their different immunogenicity profiles. *Semin Arthritis Rheum.* 2005;34 Suppl 1:19-22.
3. Genovese MC, Bathon JM, Fleischmann RM, Moreland LW, Martín RW, Withmore JB, et al. Longterm safety, efficacy, and radiographic outcome with etanercept treatment in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2005;32:7.
4. Van der Heijde D, Landewé R, Klareskog L, Rodríguez-Valverde V, Settas L, Pedersen R, et al. Presentation and analysis of data on radiographic outcome in clinical trials. Experience from TEMPO study. *Arthritis Rheum.* 2005;52:49-60.
5. Weinblatt ME, Genovese MC, Moreland LW, Bathon JM, Kremer JM. Efficacy and safety of over 8 years of etanercept therapy in North American patients with early and long-standing rheumatoid arthritis. ACR Meeting. 2005;1703.
6. Singh A, Klareskog L, Pedersen, Fatenejad S. Results of patient-reported outcomes in A 3-year double-blind study of etanercept (Enbrel[®]) and methotrexate, alone and combined, in patients with active rheumatoid arthritis: TEMPO. ACR Meeting. 2005;551.
7. Klareskog L. Comparison of etanercept and methotrexate. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:50.
8. Van der Heijde D. Aspects of the radiological evaluation of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:408.
9. Weinblatt ME, Genovese MC, Moreland LW, Bathon JM, Kremer JM, Fleischmann RM, et al. Efficacy and safety of over 7 years of etanercept (Enbrel[®]) therapy in North American patients with early and long-standing rheumatoid arthritis. ACR Meeting. 2004;356.
10. Keystone EC, Shiff SH, Kremer JM, Kafka F, Lovy M, De Vries T, et al. Once-weekly administration of 50 mg etanercept in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50:353-63.