

Document downloaded from:

<http://hdl.handle.net/10251/85644>

This paper must be cited as:

Senabre-Gallego, JM.; Rosas, J.; Santos-Soler, G.; Santos Ramirez, C.; Sánchez-Barioluengo, M.; Salas, E.; Barber, X.... (2011). Duración del tratamiento con etanercept y razones de discontinuación en una cohorte de pacientes con patología reumática. *Reumatología Clínica*. 7(6):385-388. doi:10.1016/j.reuma.2011.06.005.



The final publication is available at

<https://doi.org/10.1016/j.reuma.2011.06.005>

Copyright Elsevier España (Elsevier Doyma)

Additional Information

## **Duración del tratamiento con etanercept y razones de discontinuación en una cohorte de pacientes con patología reumática.**

JM Senabre-Gallego<sup>1</sup>, J Rosas-Gómez<sup>1</sup>, G Santos-Soler<sup>1</sup>, C Santos-Ramírez<sup>2</sup>, X Barber-Vallés<sup>3</sup>, M Sánchez-Barrioluengo<sup>4</sup>, E Salas-Heredia<sup>1</sup>, C Cano-Pérez<sup>5</sup>, R Riestra-Juán<sup>5</sup>, N Llahí-Vidal<sup>5</sup>.

1. Reumatología, Hospital Marina Baixa, Villajoyosa (Alicante).
2. Hospital Marina Salud, Denia (Alicante).
3. CIO-UMH de Elche (Alicante).
4. INGENIO (CSIC-UPV) (Valencia).
5. Enfermería de Reumatología, Hospital Marina Baixa, Villajoyosa (Alicante)

Correspondencia:

José Miguel Senabre Gallego.

Reumatología. Hospital Marina Baixa.

C\ Alcalde Jaume Botella nº 7, 03570 Villajoyosa, Alicante.

Tlf: 966859800 Fax: 966899800

senabre@hotmail.es

### **AGRADECIMIENTOS**

Gracias a la Dra Loreto Carmona por su colaboración para la redacción del artículo, sin su entusiasmo no haríamos públicos los resultados de nuestras modestas investigaciones.

## **Duración del tratamiento con etanercept y razones de discontinuación en una cohorte de pacientes con patología reumática.**

### **RESUMEN**

**Objetivos.** Evaluar la supervivencia del tratamiento con etanercept (ETN) y las causas de discontinuación en nuestra cohorte de pacientes en tratamiento biológico. Comparar con la supervivencia general del resto de terapia biológica.

**Pacientes y métodos.** Estudio observacional prospectivo de cohortes. Se han analizado los datos de diagnóstico, fecha de inicio y fin de tratamiento, así como la causa de interrupción de nuestro registro de terapia biológica. Mediante el método de Kaplan-Meier se estimó la supervivencia al año, a los dos años y a los 5 años.

**Resultados.** En total 87 pacientes iniciaron tratamiento con ETN. El 46% fueron artritis reumatoide, 33% espondilitis anquilosante, 12% artritis psoriásica y 9% otros diagnósticos (artritis idiopática juvenil, espondiloartritis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal y síndrome SAPHO). En la actualidad continúan 47 tratamientos (54 %). Las causas de discontinuación fueron: ineficacia (25 pacientes; 62 %), acontecimiento adverso (14; 35 %) y pérdida de seguimiento (1; 2,5 %). Los acontecimientos adversos fueron: infección (3 pacientes), reacción anafiláctica postratamiento (3), uveítis en (3), neoplasia en (2), y otros (3). La supervivencia estimada de ETN al año de tratamiento es 65,7% (IC<sub>95%</sub> 55-76), a los dos años 60,4% (50-71) y a los 5 años 45,3% (33-58), y la del resto de terapia biológica es 61% (55-68), 46,4% (39-54) y 23,1% (13-33) respectivamente. Los tests estadísticos de comparación entre ambos grupos revelan diferencias significativas (Long-Rank:  $p=0,013$ ; Breslow:  $p=0,053$ ; Tarone-Ware:  $p=0,028$ ).

**Conclusiones.** En nuestra cohorte de pacientes la supervivencia estimada de etanercept a los 5 años es de 45,3%.

### **ABSTRACT**

**Objective.** To evaluate the duration of etanercept (ETN) use and reasons of discontinuation in our cohort of patients with rheumatic pathology. To compare with the group of other biological treatment.

**Methods.** Prospective observational cohort study. Disease type, start and end date and reason of discontinuation were recorded. Survival estimation was explored using Kaplan-Meier analysis with remaining patients censored at 1-year, 2-year and 5-year follow-up.

**Results.** 87 patients started ETN treatment. Diseases recorded were: 46% rheumatoid arthritis, 33% ankylosing spondylitis, 12% psoriatic arthritis, 9% others (juvenile idiopathic arthritis, inflammatory bowel disease related spondylitis, SAPHO syndrome). 47 patients remain on the drug by now. The reasons of discontinuation were: inefficacy (25 patients; 62 %), adverse events (14; 35 %) and lack of adherence (1; 2,5 %). The adverse events were: infection (3 patients), post-injection anaphylactic reaction (3), uveitis (3), neoplasia (2) and other (3). Using Kaplan–Meier analysis, at 1-year 65,7% (IC<sub>95%</sub> 55-76) of ETN treatments had not experienced treatment failure, at 2-year 60,4% (50-71) and at 5-year 45,3% (33-58). With the rest of biological therapy the survival was 61% (55-68), 46,4% (39-54) and 23,1% (13-33) respectively. The statistical analysis revealed significant differences (Long-Rank: p=0,013; Breslow: p=0,053; Tarone-Ware: p=0,028).

**Conclusions.** In our cohort of patients treated with etanercept the estimated survival at 5-year was 45,3%.

**Palabras clave:** etanercept, artritis, acontecimiento adverso, discontinuación, supervivencia.

**Key words:** etanercept, arthritis, adverse event, drug discontinuations, survival.

## **INTRODUCCIÓN:**

La terapia biológica, iniciada con los inhibidores del TNF- $\alpha$  (*tumor necrosis factor  $\alpha$* ) infliximab (INF), adalimumab (ADA) y etanercept (ETN), ha cambiado radicalmente el tratamiento de ciertas enfermedades reumáticas como la artritis reumatoide (AR) o la espondilitis anquilosante (EA). La eficacia de estos fármacos anti-TNF ha sido demostrada en numerosos ensayos clínicos, pero ninguno de los tres es superior a los demás según los metaanálisis existentes y no existen ensayos clínicos comparativos<sup>1</sup>.

Recientes estudios basados en los registros nacionales de terapia biológica de Dinamarca, Suecia y Alemania han comunicado menores tasas de discontinuación con ETN que con ADA e INF<sup>2,3,4</sup>.

El objetivo de nuestro estudio es comparar los resultados de los registros nacionales con nuestra cohorte de pacientes en tratamiento con ETN.

## **MÉTODOS**

Estudio observacional prospectivo de cohortes. Los datos se han obtenido del registro de pacientes con terapia biológica de la sección de reumatología del Hospital Marina Baixa. Este registro se inició con el fin de valorar la seguridad y el manejo a largo plazo de estos fármacos en la práctica clínica real y compararlo con registros de otras poblaciones. Incluye a cualquier paciente al que se le pautó tratamiento biológico por la sección de reumatología, previa obtención del consentimiento informado para acceder a su historia clínica.

Las variables “diagnóstico”, “fármaco administrado”, “fecha de inicio de tratamiento”, “fecha de fin de tratamiento” y “causa de discontinuación” se introducen en una hoja de cálculo informática (Excel 2003®) por los propios reumatólogos de la unidad. Su acceso está restringido para cumplir con la Ley de protección de datos vigente en la actualidad.

Los diferentes tratamientos son introducidos por orden, para cada paciente, desde el inicio de la terapia, por tanto retrospectivamente en aquellos pacientes que habían iniciado previamente el tratamiento. Posteriormente se ha realizado un seguimiento prospectivo incluyendo todos los tratamientos nuevos.

Se trata de un estudio observacional y no se interviene en la elección, inicio o discontinuación del tratamiento biológico.

Las causas de discontinuación se clasifican en ineficacia o complicación. Asimismo se registra a los pacientes con falta de adherencia o pérdida de seguimiento.

Mediante el método de Kaplan-Meier se ha estimado la función de supervivencia y se han trazado las curvas para los tratamientos con ETN y para el resto de biológicos en conjunto. Para comprobar si existen diferencias entre ambos grupos se han utilizado

diferentes test (Log-Rank, Breslow, Tarone-Ware) mediante el paquete estadístico SPSS®.

## RESULTADOS

Desde febrero de 2002 se han incluido un total de 87 pacientes que iniciaron tratamiento con ETN (52% como 1er fármaco, 39% como 2º fármaco, 7% como 3er fármaco y 2% como 4º fármaco) y 303 iniciaron tratamiento con otros biológicos (INF, ADA, abatacept, tocilizumab, rituximab y golimumab).

Los diagnósticos de los pacientes que han recibido ETN son los siguientes: artritis reumatoide 46%, espondilitis anquilosante 33%, artritis psoriásica 12%, otros 9% (artritis idiopática juvenil, espondiloartritis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal y síndrome SAPHO).

En la actualidad continúan 47 tratamientos con ETN (54 %). Las causas de discontinuación de ETN son las siguientes:

- Ineficacia en 25 pacientes (62 %).
- Acontecimiento adverso en 14 pacientes (35 %) de los cuales:
  - Infección en 3 pacientes: neumonía en 1 paciente y gastroenteritis en 2 pacientes.
  - Reacción anafiláctica postratamiento en 3 pacientes.
  - Neoplasia en 2 pacientes: carcinoma de próstata en 1 paciente y melanoma en 1 paciente.
  - Otros en 6 pacientes: uveítis en 3 pacientes, psoriasis en 1 paciente, vómitos postratamiento en 1 paciente, dolor dermatoma en 1 paciente.
- Pérdida de seguimiento en 1 paciente (2,5 %).

En dos de los pacientes el tratamiento se interrumpió y se reinició en menos de 4 meses, uno por complicación (infarto agudo de miocardio) y otro por motivos desconocidos. Se ha registrado la complicación pero no se ha contabilizado como discontinuación.

La duración media del tratamiento con ETN es de 54,11 meses (mediana 45 meses) y la del resto de biológicos es de 48,34 meses (mediana 25 meses). Se ha estimado la supervivencia a 1, 2 y 5 años (Tabla 1). Las funciones de Kaplan-Meier muestran mayor supervivencia para ETN que para el resto de tratamientos biológicos en conjunto (figura 1). Los tests estadísticos de comparación entre ambos grupos revelan diferencias significativas (Long-Rank:  $p=0,013$ ; Breslow:  $p=0,053$ ; Tarone-Ware:  $p=0,028$ ).

## DISCUSIÓN

En nuestros pacientes el tratamiento con ETN muestra mayor supervivencia que el resto de terapia biológica considerada en conjunto. Esta diferencia es relevante a partir del 2º año de tratamiento. Estos datos son comparables con los comunicados por los registros alemán<sup>4</sup> (70% de supervivencia el 1er año) y danés<sup>2</sup> (56% el 2º año) y difieren del registro sueco<sup>3</sup> (70% el 5º año).

Los ensayos clínicos son el “gold standard” de la evidencia clínica, pero tienen ciertas limitaciones. Suelen incluir a un número limitado de pacientes, con rigurosos criterios de selección como la exclusión de enfermedades concomitantes, y su período de seguimiento es corto<sup>5</sup>. Los registros observacionales son amplias bases de datos clínicos que ofrecen una valoración continua y real de los fármacos biológicos, y permiten obtener un conocimiento mayor sobre la eficacia y seguridad a largo plazo.

ETN es un receptor soluble del TNF completamente humano mientras que INF y ADA son anticuerpos frente al TNF. Su farmacocinética es diferente en algunos aspectos, en concreto su semivida de eliminación es menor y la formación de anticuerpos neutralizantes es rara<sup>6</sup>. Asimismo ETN no ha demostrado eficacia en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal donde los anticuerpos sí lo han hecho<sup>7,8</sup>. Todo ello hace probable que los datos de eficacia y seguridad no sean idénticos en los tres anti-TNF.

En conclusión nuestro estudio, en concordancia con el resto de registros, muestra una menor tasa de discontinuación de ETN que el resto de biológicos. Esto se debe a una menor frecuencia de acontecimientos adversos y/o mayor eficacia clínica. Sin embargo

el diseño del estudio no es adecuado para comparar la eficacia clínica, sólo permite el planteamiento de hipótesis que debe ser comprobada con ensayos clínicos aleatorizados.



Tabla 1. Supervivencia estimada en diferentes puntos temporales:

Tiempo	Estimación ETN	IC <sub>95%</sub> ETN	Estimación Otros	IC <sub>95%</sub> Otros
<b>1 año de tratamiento</b>	65,7%	55%-76%	61%	55%-68%
<b>2 años de tratamiento</b>	60,4%	50%-71%	46,4%	39%-54%
<b>5 años de tratamiento</b>	45,3%	33%-58%	23,1%	13%-33%

## REFERENCIAS

<sup>1</sup> Gartlehner G, Hansen RA, Jonas BL, Thieda P, Lohr KN. The comparative efficacy and safety of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol.* 2006;33:2398-408.

<sup>2</sup> Hetland ML, Christensen IJ, Tarp U, Dreyer L, Hansen A, Hansen IT, Kollerup G, Linde L, Lindegaard HM, Poulsen UE, Schlemmer A, Jensen DV, Jensen S, Hostenkamp G, Østergaard M. Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum.* 2010 Jan;62(1):22-32.

<sup>3</sup> Kristensen LE, Saxne T, Geborek P. The LUNDEX, a new index of drug efficacy in clinical practice: results of a five-year observational study of treatment with infliximab and etanercept among rheumatoid arthritis patients in southern Sweden. *Arthritis Rheum.* 2006 Feb;54(2):600-6.

<sup>4</sup> Strangfeld A, Hiese F, Kekow J, von Hinueber U, Tony HP, Dockhorn R, Listing J, Zink A. Comparative effectiveness of tumour necrosis factor alpha inhibitors in combination with either methotrexate or leflunomide. *Ann Rheum Dis.* 2009 Dec;68(12):1856-62.

<sup>5</sup> Zink A, Askling J, Dixon WG, et al. European biologicals registers: methodology, selected results and perspectives. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(8):1240-46.

<sup>6</sup> Ficha técnica de Enbrel® (Pfizer).

<sup>7</sup> Ficha técnica de Remicade® (MSD).

<sup>8</sup> Ficha técnica de Humira® (Abbott).

Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier para comparar tratamientos con ETA y otros biológicos en conjunto:

