

SIM EXPRESS
Información dirigida a los profesionales de la salud

Etanercept

Agente inmunológico. Inmunosupresor. Inhibidor del Factor de Necrosis Tumoral (FNT)¹. Código ATC: L04AB01

Mecanismo de acción

El *etanercept* es un receptor del FNT p75 recombinante humano, soluble, dimérico, fusionado al fragmento Fc de la inmunoglobulina humana G1 (IgG1), desarrollado para neutralizar al FNT-alfa. Este dímero se une *in vivo* al FNT y a la linfotóxina alfa (con una afinidad de 50 a 1.000 veces mayor, con vida media más prolongada que la forma monomérica del receptor), reduciendo las actividades biológicas del FNT. El componente Fc del *etanercept* contiene los dominios C(H)2 y C(H)3 de la IgG1, pero no el dominio C(H)1.

El *etanercept* también puede modular las respuestas biológicas inducidas o reguladas por el FNT, incluyendo los niveles séricos de citocinas, metaloproteinasas-3 de la matriz, y la expresión de moléculas de adhesión que "invocan" la migración de leucocitos.

Se han descubierto dos receptores distintos del FNT (receptores 75-kd o p75 y el receptor 55-kd o p55). Estos se encuentran en la superficie celular y en formas solubles, y ambos unidos a FNT y linfotóxina alfa (anteriormente FNT-beta) con aparentemente igual afinidad. Los fragmentos monoméricos de la porción extracelular del receptor pueden salir de la superficie de la célula y convertirse en receptores de FNT solubles (RFNTs). Se encontraron concentraciones elevadas de RFNTs en la circulación de pacientes con Artritis Reumatoidea (AR), al igual que en pacientes con otras condiciones autoinmunes e inflamatorias. Por lo tanto, la AR crónica podría ser consecuencia de un desequilibrio entre las citocinas y sus inhibidores naturales.

Dosificación

Adultos

Psoriasis en placa, crónica, moderada a severa

En pacientes que requieren tratamiento sistémico o fototerapia, la dosis inicial recomendada es de: 50 mg vía subcutánea (SC), dos veces por semana, durante 3 meses. Seguido de una dosis de mantenimiento de: 50 mg SC, una vez a la semana.

Las dosis iniciales de 25 a 50 mg, por semana, también mostraron ser eficaces. En los ensayos clínicos, la proporción de pacientes que respondieron estaba relacionada con la dosis de *etanercept*.

Espondilitis anquilosante

¹ El Factor de Necrosis Tumoral (FNT) es una hormona polipeptídica/citocina, producida por los macrófagos activados y las células T. Luego de la escisión de la superficie celular por proteólisis, la forma soluble de la proteína transmembrana puede circular en el plasma. Aunque el FNT es protector a bajas concentraciones, a concentraciones más altas puede mediar la sepsis grave y estimular la replicación del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), entre otras actividades.

El FNT, un componente esencial de los procesos inflamatorios, está asociado con la inflamación y la destrucción de articulaciones en la Artritis Reumatoidea (AR), su concentración se eleva hasta en un 50% en el líquido sinovial de estos pacientes. Las células sinoviales aumentan la producción de FNT en pacientes con AR activa, pero no en la inactiva.

La dosis recomendada es de: 50 mg SC, una vez por semana. Puede administrarse concomitantemente con metotrexato, glucocorticoides, AINEs, salicilatos o analgésicos. No se recomienda dosis mayores a 50 mg/semana ya que resultados de un estudio mostraron mayor frecuencia de eventos adversos con estas dosis, sin mayor beneficio.

Artritis psoriásica

Idem espondilitis anquilosante

Artritis reumatoidea moderada a severa

Idem espondilitis anquilosante

Niños

Artritis idiopática juvenil moderada a severa

La dosis recomendada para reducir los signos y síntomas de la artritis idiopática juvenil poliarticular activa, moderada a severa, en niños de 2 años o mayores, cuyo peso es menor a 63 Kg es de: 0,8 mg/kg SC, una vez por semana. Para niños de 2 años o mayores con peso mayor a 63 Kg, la dosis es de: 50 mg SC, una vez por semana.

Farmacocinética

Absorción: biodisponibilidad 58% (administración SC).

Distribución: el volumen de distribución promedio es de 12 L.

Metabolismo: los sitios de metabolismo y cinética serían el sistema reticuloendotelial.

Excreción: luego de la administración de una dosis única de 25 mg de *etanercept* SC a 25 pacientes con AR, se observó un clearance de 160 +/- 80 mL/hs.

Datos de estudios clínicos sugieren que el clearance de *etanercept* está ligeramente reducido en niños de 4 a 8 años de edad.

Tiempo de vida media: 102 +/- 30 hs., luego de la administración de una dosis única de 25 mg de *etanercept* SC a pacientes con AR.

Los ensayos citan rangos de tiempo de vida media entre 90 y 300 hs.

Efectos adversos

Efectos cardiovasculares: insuficiencia cardíaca congestiva (\leq a 0,1%). Se reportó: vasculitis leucocitoclástica y prolongación del intervalo QT.

Efectos dermatológicos: eritema (0,8%), prurito (1,5%), rash (3-13%). Reacciones en el sitio de inyección (15% de los pacientes tratados por psoriasis en placa y 37-43% en pacientes tratados por AR). Se notificaron casos de: urticaria, lupus eritematoso discoide, eritema multiforme, dermatitis liquenoide, melanomas, carcinomas de células de Merkel, fascitis necrotizante, vasculitis necrotizante, vasculitis cutánea primaria, psoriasis, nodulosis reumatoide, sarcoidosis, cáncer de piel, carcinoma cutáneo de células escamosas, síndrome de Stevens-Johnson, Necrólisis Epidérmica Tóxica.

Efectos endócrinos/metabólicos: se reportó un caso de diabetes mellitus en una niña de 7 años de edad, con AR juvenil y un caso de hipotiroidismo.

Hipertiroidismo transitorio debe considerarse durante el tratamiento con *etanercept*.

Efectos gastrointestinales: se reportó un caso de colecistitis en una paciente de 15 años. Se notificaron casos de enfermedad inflamatoria crónica durante la farmacovigilancia poscomercialización.

Efectos hematológicos: anemia aplásica ($<$ a 0,01%). Pancitopenia ($<$ a 0,1%).

Durante la farmacovigilancia poscomercialización se ha reportado: anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, leucemia mieloide aguda, síndrome hemofagocítico.

Se han notificado casos de leucemias crónicas y agudas con el tratamiento de los bloqueadores de FNT durante la farmacovigilancia poscomercialización en pacientes con AR. Es de destacar que los pacientes con AR pueden tener un mayor riesgo (aproximadamente 2 veces más) de

desarrollar leucemia que la población general; el rol potencial del tratamiento con estos fármacos en el desarrollo de estas neoplasias se desconoce.

Efectos hepáticos: función hepática anormal (2,4%); recidiva de hepatitis viral B (< a 0,01%).

Efectos inmunológicos: desarrollo de anticuerpos (3-15%), hepatitis autoinmune (< a 1%), herpes zoster (1%), reacción de hipersensibilidad inmune (< a 2%), tuberculosis (0,006-0,02%).

Se notificaron casos de: leucoencefalopatía progresiva multifocal, lupus eritematoso sistémico, linfomas, linfoma de células T hepatoesplénico.

Efectos músculo-esqueléticos: artritis séptica (0,1%). Se presentó un caso de tuberculosis osteoarticular en una niña de 9 años.

Efectos neurológicos: enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, síndrome Guillain-Barré, esclerosis múltiple, convulsiones, mielitis transversa aguda (< a 0,1%).

Se reportó un caso de encefalopatía.

Efectos oftálmicos: se reportó uveítis intermedia en una mujer de 40 años de edad luego de 4 años de tratamiento con *etanercept* por artritis psoriásica.

Neuritis óptica (< a 0,1%).

Durante la farmacovigilancia poscomercialización se reportó escleritis.

Efectos renales: enfermedad infecciosa del tracto urinario (0,1%). Se notificó un caso de glomerulonefritis membranosa.

Efectos respiratorios: bronquitis (0,1%), enfermedad pulmonar intersticial (1,1%), nasofaringitis (2,1%), neumonía (3,4%), rinitis (12-14%), tuberculosis (0,006-0,02%), infecciones respiratorias del tracto superior (17-65%), neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (0,4%).

Se reportaron casos de neumonía por *Legionella* en pacientes que se administraban inhibidores del FNT.

Otros: fiebre (2,2%). Neoplasias (0,2%), se reportó un mayor riesgo de linfomas y otras neoplasias en niños y adolescentes que recibieron inhibidores del FNT.

Sepsis (0,2%); se reportaron infecciones serias incluyendo sepsis que ocasionaron hospitalizaciones o muerte. Las más comunes fueron infecciones oportunistas, tales como: tuberculosis, histoplasmosis, aspergillosis, candidiasis, coccidioidomicosis, listeriosis y neumocistosis. Algunos casos de infecciones ocurrieron con el uso concomitante de inmunosupresores.

Durante la farmacovigilancia poscomercialización se notificó angioedema.

Embarazo

Etanercept atraviesa la placenta.

La **FDA** clasifica a *etanercept* como **categoría B** en el embarazo para todos los trimestres (no se ha demostrado riesgo para el feto en la experimentación animal, no existe información en la mujer embarazada).

Debido a la falta de estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, se recomienda que *etanercept* se utilice durante el embarazo sólo si es claramente necesario.

Lactancia

No se puede descartar el riesgo para la lactancia. Las evidencias disponibles son insuficientes y/o los consensos de expertos no son concluyentes para determinar el riesgo en el bebé cuando se utiliza *etanercept* durante la lactancia.

Según datos limitados, el *etanercept* se excreta en la leche humana en niveles bajos y es mínimamente absorbido por el lactante.

Antes de prescribir el medicamento durante la lactancia, se recomienda evaluar los beneficios potenciales del tratamiento contra los posibles riesgos.

Precauciones

- Pacientes con infecciones crónicas o recurrentes, factores predisponentes de infecciones (por ej., diabetes avanzada o mal controlada) o antecedentes de infecciones oportunistas; evaluar el riesgo/beneficio, se recomienda el monitoreo del paciente y discontinuar la administración de *etanercept*, si se desarrollan infecciones serias.
- Riesgo de infecciones serias (bacterianas, tuberculosis (TBC), infecciones fúngicas invasivas; infecciones virales, parasitarias y otras infecciones oportunistas); no iniciar tratamiento con *etanercept* si hay infecciones activas (incluyendo infecciones crónicas y localizadas), este riesgo se produce especialmente con el uso concomitante de inmunosupresores. Evaluar riesgo/beneficio para viajeros o residentes en áreas endémicas de TBC o micosis; se recomienda el monitoreo del paciente y discontinuar la administración si se desarrollan infecciones serias.
- Puede ocurrir reactivación o nueva aparición de TBC; mayor riesgo en pacientes con exposición potencial debido a los viajes o residencia en áreas endémicas o contacto cercano con personas con TBC activa o con antecedentes de enfermedad latente o activa, independientemente de la vacunación previa con BCG. **Se recomienda evaluar TBC activa o latente antes de iniciar el tratamiento con *etanercept* y periódicamente durante la terapia.**
- Hepatitis alcohólica, moderada a severa; aumenta la mortalidad luego de 6 meses de tratamiento.
- Reacciones alérgicas; puede requerir discontinuar la administración e instaurar tratamiento médico.
- Formación de autoanticuerpo que pueden derivar en síndrome tipo lupus o hepatitis autoinmune; se recomienda discontinuar el tratamiento si ocurren síntomas.
- No está recomendado el uso concomitante de abatacept, anakinra, ciclofosfamida o vacunas con agentes vivos atenuados.
- Se ha notificado insuficiencia cardíaca congestiva, de nueva aparición o empeoramiento de enfermedad pre-existente aún en ausencia de riesgo; se recomienda el monitoreo del paciente y la discontinuación del tratamiento si es necesario.
- En paciente con trastornos desmielinizantes (mielitis transversa, neuritis óptica, esclerosis múltiple, síndrome de Guillain-Barre, trastornos convulsivos, neuropatías periférica desmielinizante), de nueva aparición o empeoramiento de trastornos desmielinizantes periféricos o centrales preexistentes.
- En paciente con diabetes, se ha notificado hipoglucemia.
- Pacientes mayores de 65 años de edad; mayor riesgo de infecciones.
- Anormalidades hematológicas (ej.: pancitopenia, anemia aplásica); mayor riesgo en pacientes con antecedentes de anormalidades hematológicas; puede requerir discontinuar la administración del tratamiento.
- En personas portadoras crónicas de hepatitis B, ocurrió la reactivación incluso varios meses después de finalizado el tratamiento; se recomienda el seguimiento del paciente. Puede requerir discontinuar la administración de *etanercept* e instaurar tratamiento de soporte.
- Sensibilidad al látex, la cubierta de la aguja de la jeringa precargada y el seguro del autoinyector contienen látex.
- Se han reportado casos de melanoma, cáncer de piel no melanoma, cáncer de células de Merkel; se recomienda control en todos los pacientes en situación de riesgo.
- Los pacientes pediátricos deben tener al día todas las vacunas requeridas, siempre que sea posible, antes de comenzar el tratamiento con *etanercept*.
- La exposición al virus de la varicela es muy significativo, se debe interrumpir temporalmente el tratamiento, y considerar tratamiento profiláctico.
- En la Granulomatosis de Wegener tratada con agentes inmunosupresores concomitantes; no se recomienda el tratamiento con *etanercept*.
- Se recomienda el monitoreo cuidadoso de los síntomas de la infección del tracto respiratorio superior en los pacientes con *etanercept* y la suspensión del tratamiento cuando sea apropiado.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al *etanercept* o a alguno de los componentes del producto.
- Sepsis

Indicaciones Terapéuticas

Usos aprobados por la ANMAT²

Indicado para el tratamiento de:

- la artritis reumatoidea activa moderada a severa en adultos en combinación con metotrexato, cuando la respuesta a fármacos antirreumáticos que modifican la enfermedad, incluido metotrexato (a no ser que esté contraindicado), ha sido inadecuada. Puede administrarse como monoterapia en caso de intolerancia a metotrexato o cuando el tratamiento continuo con metotrexato no sea apropiado.
- la poliartritis (con factor reumatoideo positivo o negativo) y la oligoartritis extendida en niños a partir de 2 años y adolescentes que han tenido una respuesta inadecuada, o que tienen una intolerancia probada, al metotrexato.
- la artritis psoriásica en adolescentes a partir de 12 años que han tenido una respuesta inadecuada, o que tienen una intolerancia probada, al metotrexato.
- la artritis relacionada con entesitis en adolescentes a partir de 12 años que han tenido una respuesta inadecuada, o que tienen una intolerancia probada, al tratamiento convencional.
- la artritis psoriásica activa y progresiva en adultos cuando la respuesta a una terapia previa con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, ha sido inadecuada.
- la espondilitis anquilosante activa severa en adultos que no han tenido una respuesta adecuada a la terapia convencional.
- los adultos con psoriasis en placa de moderada a severa que no han respondido o que tienen contraindicada, o no toleran otra terapia sistémica incluyendo ciclosporina, metotrexato o psoraleno y luz ultravioleta A (PUVA)
- psoriasis en placa crónica severa en niños a partir de 6 años y adolescentes que no están controlados adecuadamente o son intolerantes a otras terapias sistémicas o fototerapias.

Usos aprobados por la FDA

Indicado para:

- reducir los signos y síntomas de la artritis idiopática juvenil poliarticular activa moderada a severa, en niños de 2 años de edad o mayores.
- el tratamiento de adultos con psoriasis en placa crónica moderada a severa que tienen indicado terapia sistémica o fototerapia.
- reducir los signos y síntomas, inhibir la progresión del daño estructural de la artritis activa y mejorar la función física en adultos con artritis psoriásica.
- reducir los signos y síntomas, incluyendo respuesta clínica importante, inhibir la progresión del daño estructural, y mejorar la función física en pacientes adultos con artritis reumatoide activa moderada a severa.
- reducir los signos y síntomas en adultos con espondilitis anquilosante activa.

Estudios comparativos

Infliximab

Efectos adversos

Las infecciones granulomatosas luego del tratamiento con infliximab ocurren con una frecuencia mayor (3 veces o más) en comparación con *etanercept*.

² Disposición ANMAT N°: 5507/13.

Metotrexato

Artritis reumatoidea temprana

En un ensayo multicéntrico, doble ciego, randomizado, *etanercept* redujo los signos y síntomas de artritis más rápidamente y proveyó significativamente mayor protección contra la erosión de nuevas articulaciones, y la progresión de la erosión existente en pacientes con artritis reumatoidea activa temprana; respecto del metotrexato.

Todos los tratamientos fueron igualmente efectivos para reducir el grado de estrechamiento del espacio articular. Tanto el *etanercept* como el metotrexato fueron bien tolerados. Significativamente más pacientes que recibieron metotrexato presentaron eventos adversos ($p = 0,02$). Las reacciones en el sitio de la inyección fueron más frecuentes con *etanercept* que con placebo (37% vs 7%). Los valores de laboratorio anormales (concentraciones de aspartato aminotransferasa o de alanina aminotransferasa muy elevadas) se produjeron con una frecuencia mayor (casi dos veces más) con metotrexato que con *etanercept* 25 mg.

Sulfasalazina

Espondilitis anquilosante

El tratamiento con *etanercept* se asoció con una proporción mayor, estadísticamente significativa, de pacientes que experimentaron al menos una mejoría del 20% del basal en la carga de enfermedad (medida según criterio de Evaluación de la Sociedad de Espondilitis Anquilosante (ASAS20, siglas en inglés), comparado con sulfasalazina (75,9% vs 52,9%; $p < 0,0001$) en la semana 16, de un ensayo (Ankylosing Spondylitis Study Comparing Enbrel With Sulfasalazine Dosed Weekly, ASCEND), ($n=566$), multicéntrico, aleatorizado, doble ciego.

Mejoras en la movilidad, actividad de la enfermedad, y en la función física, fueron significativamente mayores en el grupo de *etanercept* comparado con el de sulfasalazina en todos los puntos temporales ($p < 0,0001$).

Los eventos adversos serios ocurrieron en porcentajes similares en ambos grupos *etanercept* y sulfasalazina (1,8% vs 2,1%; respectivamente).

Ustekinumab

Psoriasis en placa

Una proporción significativamente mayor de pacientes con psoriasis en placa logró por lo menos un 75% de mejoría en la escala PASI (Psoriasis Area and Severity Index) cuando fueron tratados con ustekinumab comparado con *etanercept*, según un estudio de fase 3, randomizado, doble ciego (Active Comparator Psoriasis Trial, ACCEPT) ($n = 903$).

La incidencia de infecciones fue similar en todos los grupos de tratamiento: 29,1% para el grupo de *etanercept*, 30,6 % para el grupo de ustekinumab 45 mg, 29,7 % para el grupo de ustekinumab 90 mg. Las reacciones en el sitio de inyección fueron mayores en el grupo del *etanercept* ya que ellos recibieron más inyecciones (24,8%) comparado con el ustekinumab 45 mg y 90 mg (4,3 % y 3,7%, respectivamente).

Nombre comercial: Enbrel® **Laboratorio:** Pfizer SRL

Bibliografía

- ANMAT. Disposición N°: 5507. 30 de Agosto 2013. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/agosto_2013/Dispo_5507-13.pdf
- Micromedex Inc-2013