

Adalimumab: nuevas evidencias de eficacia y seguridad en artritis reumatoide

Raimon Sanmartí Sala

Unidad de Artritis. Servicio de Reumatología. Hospital Clínic. Barcelona. España.

Introducción

Adalimumab es un anticuerpo monoclonal totalmente humano contra el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α). Está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) y recientemente ha recibido su aprobación para el tratamiento de la artritis psoriásica. Diferentes ensayos clínicos han demostrado también su eficacia en la enfermedad de Crohn y la espondilitis anquilosante.

Adalimumab ha demostrado en diferentes ensayos clínicos y estudios observacionales su eficacia en la AR, con un buen perfil de seguridad. En fechas recientes, una revisión Cochrane¹ sobre el adalimumab en la AR, que recoge 6 ensayos clínicos publicados hasta el año 2004 que incluyen a un total de 2.381 pacientes para comparar adalimumab solo o en combinación con metotrexato u otros fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad (FAME) con placebo u otros FAME, ha llegado a las siguientes conclusiones: *a*) la combinación de adalimumab con metotrexato es eficaz y segura en la AR; *b*) el adalimumab detiene la progresión radiológica a un año de seguimiento; *c*) la combinación de adalimumab con FAME distintos del metotrexato también es eficaz y segura, aunque los datos disponibles hasta la fecha sólo provienen de un único estudio en que el número de pacientes de cada grupo tratados con distintos FAME era relativamente bajo para sacar conclusiones definitivas; y *d*) el adalimumab en monoterapia también es eficaz y seguro en la AR, aunque la eficacia sería algo menor que cuando se lo utiliza en combinación con metotrexato.

Desde entonces se han producido nuevos avances en el conocimiento del perfil de eficacia y seguridad del adalimumab en la AR, y se han publicado los datos de la extensión a 4 años del estudio ARMADA². En dicho

estudio aleatorizado, controlado y a doble ciego, sobre pacientes con AR evolucionada y respuesta insatisfactoria al metotrexato, adalimumab + metotrexato resultó en mayores índices de respuesta terapéutica que placebo + metotrexato a los 6 meses de seguimiento³. En el mencionado estudio de extensión a 4 años, los índices de respuesta terapéutica se mantuvieron hasta el final del seguimiento². También se ha dado a conocer recientemente los resultados del estudio REACT⁴, un estudio observacional de práctica clínica en pacientes con AR activa resistente a los FAME y otros agentes antagonistas del TNF. Se administró el adalimumab en monoterapia, en combinación con metotrexato u otros FAME. Dicho estudio, realizado en diferentes centros de Europa y Australia, reunió a 6.610 pacientes. Se comprobó que el adalimumab se administraba en combinación con FAME en la mayoría de los casos (75%), mayoritariamente con metotrexato, aunque en un grupo no despreciable de pacientes el clínico lo combinó con otros FAME, especialmente leflunomida. Las tasas de respuesta terapéutica ACR20 a las 52 semanas de seguimiento fue superior al 60%, y no se observó diferencia en función del FAME utilizado en combinación. No obstante, cabe recordar, como bien veremos a continuación con el estudio PREMIER⁵, que la evidencia científica incuestionable (por el diseño de los estudios realizados) de la superioridad del tratamiento combinado respecto a la monoterapia con adalimumab es cuando el FAME en combinación es el metotrexato. Dado que escapa a los objetivos de la presente revisión, el análisis exhaustivo de todos los datos disponibles hasta la actualidad del adalimumab en la AR, nos centraremos en 3 aspectos concretos: *a*) eficacia del adalimumab en la AR de inicio; *b*) eficacia del adalimumab en pacientes con AR previamente tratados con otros antagonistas del TNF, y *c*) nuevos datos de la seguridad del adalimumab en la AR.

Adalimumab en artritis reumatoide de inicio

Los datos disponibles de la eficacia y la seguridad del adalimumab en la AR de reciente comienzo provienen del estudio PREMIER, publicado hace poco⁵. Se trata

Correspondencia: Dr. R. Sanmartí Sala.
Unidad de Artritis. Servicio de Reumatología. Hospital Clínic.
C/ Villarroel, 170, escalera 6, planta 4.^a. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: sanmarti@clinic.ub.es

de un estudio a doble ciego y aleatorizado, con 1 y 2 años de seguimiento, que comparó la eficacia del adalimumab en monoterapia, el metotrexato en monoterapia y la combinación de ambos en pacientes con AR de inicio reciente. Se trata del único estudio realizado hasta la fecha con este diseño en pacientes con AR de inicio (el estudio TEMPO⁶ con etanercept tiene un diseño parecido con 3 ramas de tratamiento, pero se realizó con pacientes con AR establecida con un promedio de 6 años de enfermedad). Se incluyó en este estudio a 799 pacientes con AR activa, con una duración de la enfermedad menor de 3 años, que no hubieran recibido metotrexato y fueran seropositivas para el factor reumatoide o tuvieran erosiones en la radiografía de manos y/o pies. Adalimumab se administró tanto en el grupo con monoterapia como en el grupo con combinación en la dosis inicial de 40 mg cada 2 semanas, aunque se pudo administrarlo a intervalos más cortos (semanal) en caso de que no se obtuviera una respuesta ACR20 a partir de la semana 16. El metotrexato se utilizó con la típica escalada de dosis hasta un máximo de 20 mg/semana a los 2 meses. Se analizaron las tasas de respuesta terapéutica al año (ACR50 como medida de desenlace principal) y a los 2 años, así como la tasa de progresión radiológica a 1 y 2 años, mediante el método de Sharp-Van der Heijde. Los principales resultados del estudio fueron los siguientes:

- El grupo de pacientes en tratamiento combinado mostró una tasa de respuesta terapéutica superior que la de los grupos en monoterapia, pero no se observó diferencias entre los grupos en monoterapia con adalimumab y metotrexato (fig. 1). Son especialmente relevantes los altos índices de remisión (DAS28 < 2,6) alcanzados a los 2 años con el tratamiento combinado (49%), muy superiores a los alcanzados con adalimumab en monoterapia o metotrexato en monoterapia (el 25 y el 25%, respectivamente).

- La tasa de progresión radiológica a 1 y 2 años de seguimiento fue claramente inferior en el grupo de tratamiento combinado que en los 2 grupos en monoterapia (fig. 2). No obstante, y a diferencia de lo que se observó en la tasa de respuesta clínica, los pacientes adscritos al tratamiento con adalimumab en monoterapia mostraron menor progresión que los tratados con metotrexato.

- No se observó ningún beneficio clínico en los pacientes que pasaron de la dosis de adalimumab cada 15 días a la dosis semanal, tanto en el grupo en combinación como en el grupo en monoterapia.

- No se observó diferencias significativas entre los tres grupos de tratamiento en el número y las características de los efectos secundarios graves.

En el reciente congreso americano de reumatología se presentaron nuevos subanálisis del estudio PREMIER, y es especialmente relevante el que confirma que los pacientes que alcanzaron la remisión con tratamiento

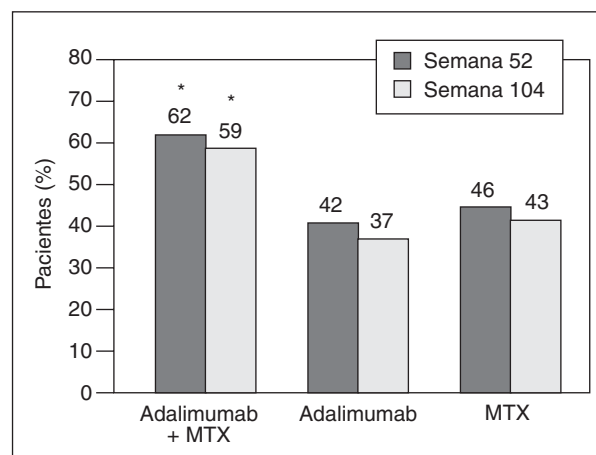


Figura 1. Respuesta ACR50 a las 52 y 104 semanas. * $p < 0,001$ para adalimumab + metotrexato (MTX) frente a MTX solo y adalimumab solo; sin diferencias significativas entre adalimumab y MTX.

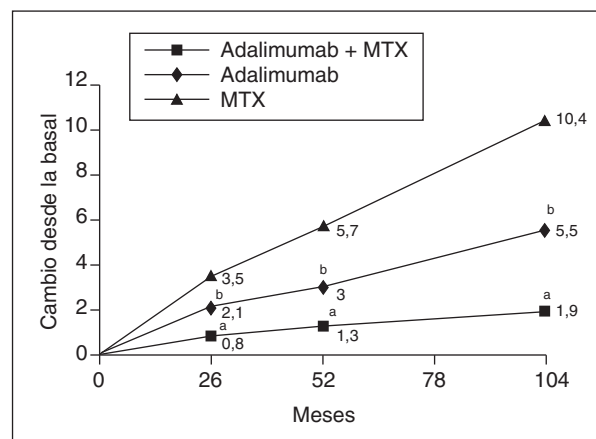


Figura 2. Cambios en la puntuación de Sharp total. ^a $p < 0,001$ para adalimumab + metotrexato (MTX) frente a MTX solo y adalimumab solo. ^b $p < 0,001$ para adalimumab frente a MTX solo.

combinado no mostraron progresión radiológica, mientras que una proporción no despreciable de pacientes en remisión con metotrexato en monoterapia sí experimentó progresión⁷.

El estudio PREMIER, pues, confirma la alta eficacia de la combinación adalimumab + metotrexato, tanto clínica como radiológica. Las altas tasas de remisión (con el añadido de la ausencia de progresión radiológica) son muy relevantes si tenemos en cuenta que los pacientes incluidos en el estudio PREMIER eran enfermos especialmente graves (más del 90% con erosiones a pesar de que en más de la mitad la duración de la artritis era de menos de 6 meses), con marcada actividad de la enfermedad (media de DAS28, 6,3) y gran discapacidad (media de HAQ, 1,5).

TABLA 1. Tasas de respuesta terapéutica a adalimumab a las 12 semanas en el estudio REACT

	Sin anti-TNF	Con anti-TNF	ETN, ineficacia primaria	INF, ineficacia primaria	ETN, ineficacia secundaria	INF, ineficacia secundaria	ETN, efectos adversos	INF, efectos adversos
ACR20	70	61	33	60	72	72	67	67
ACR50	41	33	17	29	32	40	44	38
Δ DAS28	-2,2	-1,9	-1,7	-1,9	-2	-2	-2,2	-2,3

TNF: factor de necrosis tumoral; ETN: etanercept; INF: infliximab

Adalimumab en pacientes previamente tratados con otros antagonistas del TNF α

Algunos pacientes con AR tratados con antagonistas del TNF α (infliximab, etanercept, adalimumab) deben abandonar la terapia biológica por ineficacia o aparición de efectos adversos⁸. En BIOBADASER, la base de datos sobre fármacos biológicos de la Sociedad Española de Reumatología, la tasa de mantenimiento del tratamiento con biológicos a los 2 años se sitúa alrededor del 70%⁹. En diversos registros de bases de datos de pacientes tratados con biológicos se puede observar que una notable proporción de ellos (el 16% en BIOBADASER⁹ y el 33% en la base americana CORRONA¹⁰) ha recibido 2 o más antagonistas del TNF α . Por tanto, es especialmente relevante conocer con detalle si el fracaso con un agente anti-TNF α es indicativo de que un segundo agente anti-TNF α es ineficaz o no.

A pesar de que sobre el cambio de un agente anti-TNF α a otro no hay estudios aleatorizados y controlados como en el caso del abatacept¹¹ y el rituximab¹², donde ambos han demostrado su eficacia en pacientes con AR, los datos de los diferentes estudios observacionales y la experiencia clínica son contundentes: la mayoría de los pacientes que han abandonado un anti-TNF α por ineficacia o efectos adversos responden favorablemente a un segundo anti-TNF α ¹³. Parece existir, no obstante, un cierto grado de redundancia (los que abandonan el primer anti-TNF α por ineficacia tienen mayor riesgo de abandonar el segundo por igual causa y lo mismo sucede en caso de efectos adversos¹⁴) y hay evidencias de que la tasa de mantenimiento de este segundo anti-TNF α suele ser algo inferior que con el primero¹⁵.

En el caso concreto del adalimumab, se ha publicado en fechas recientes 3 estudios observacionales¹⁶⁻¹⁸ sobre la eficacia de este agente en pacientes en que previamente habían fallado el etanercept o el infliximab. Nikas et al¹⁶ comprobaron que el porcentaje de pacientes que han obtenido una respuesta ACR50 a los 12 meses de iniciar adalimumab es similar entre quienes han recibido terapia previa con antagonistas del TNF α (etanercept o infliximab) y aquellos en que el adalimumab era el primer biológico administrado (el 50 frente al 56%). Bennett et al¹⁷ analizaron la respuesta EULAR después

de la introducción del adalimumab en 70 pacientes con AR, y observaron un 77% de pacientes respondedores, tasa que en quienes no habían recibido previamente biológicos fue algo superior que en los que habían fallado a 1 o más biológicos (el 85 frente al 65%). Esos autores analizaron también si hay un efecto del tipo de respuesta ineficaz al primer anti-TNF α , diferenciando si es una ineficacia primaria (nunca se obtuvo respuesta) o secundaria (eficacia inicial que se perdió durante el seguimiento). Comprobaron que la tasa de respuesta al adalimumab en pacientes con ineficacia secundaria fue superior que en ineficacia primaria (el 77 frente al 37%) al primer anti-TNF α . Wick et al¹⁸ analizaron específicamente a los pacientes del registro sueco STURE que habían recibido adalimumab después de un fracaso secundario con etanercept o infliximab y los compararon con los que recibieron adalimumab como primer anti-TNF α . Observaron unas tasas de respuesta similares (ACR20 a los 6 meses del 70-78%), ya fuera que los pacientes hubieran recibido previamente etanercept, infliximab o ningún anti-TNF α . Finalmente, los datos del estudio REACT¹⁹ apuntan claramente en la misma dirección. Habían recibido otros antagonistas del TNF α 819 (12,4%) de los pacientes incluidos en dicho estudio observacional. En la tabla 1 se puede apreciar que la mayoría de los pacientes de ese estudio obtuvo una mejoría clínica tras la introducción del adalimumab (evaluada por la ACR o el cambio en el índice DAS), independientemente de que el anti-TNF α (infliximab o etanercept) hubiera sido retirado por los efectos adversos o por ineficacia, con una leve tendencia a una menor respuesta terapéutica en casos de ineficacia primaria.

Nuevos datos de seguridad de adalimumab en la artritis reumatoide

Estudios recientes ponen nuevamente de manifiesto el buen perfil de seguridad del adalimumab que ya se había evidenciado en los primeros ensayos clínicos, incluido el estudio STAR dirigido específicamente a analizar la seguridad a los 6 meses en pacientes tratados con adalimumab²⁰. En dicho estudio no se observó un incremento de los efectos adversos graves entre los pa-

cientes tratados con adalimumab (solo o en combinación con metotrexato u otros FAME) y quienes recibieron placebo después de un seguimiento de 6 meses. La extensión a 4 años del estudio ARMADA² confirmó la ausencia de efectos secundarios no observados en la fase inicial de 6 meses a doble ciego.

Un estudio reciente ha analizado la seguridad en todos los pacientes incluidos en los ensayos clínicos (ensayos controlados y extensiones abiertas y estudios abiertos en fase IIIb) con adalimumab en Europa y América, junto con los datos de vigilancia tras la comercialización en Estados Unidos, después de la aprobación de adalimumab por la Food and Drug Administration para el tratamiento de la AR en diciembre de 2002²¹. Hasta abril de 2005, las bases de datos sobre la seguridad del adalimumab en ensayos clínicos en AR incluían a más de 10.000 pacientes (12.506 pacientes-año de exposición). Los casos de enfermedad desmielinizante, insuficiencia cardíaca, linfoma y discrasia sanguínea fueron muy poco frecuentes, algo similar a lo observado en las fases iniciales del desarrollo del producto, sin diferencias entre lo observado en los ensayos clínicos y en la práctica diaria tras la comercialización. Como con otros antagonistas del TNF α , se ha observado casos de infecciones oportunistas y tuberculosis. No obstante se comprobó un descenso significativo del número de casos de tuberculosis con adalimumab después de los programas de cribado y tratamiento de la infección tuberculosa latente. En Europa, antes de los programas de prevención se había observado un total de 1,3 casos/100 pacientes-año de exposición. Esta cifra descendió a 0,3 casos/100 pacientes-año después de la aplicación del protocolo de prevención de la tuberculosis. Cabe resaltar, no obstante, que un pequeño grupo de pacientes (el 0,6%) con infección tuberculosa latente que habían recibido tratamiento contra esa infección desarrollaron una tuberculosis activa después de iniciar el tratamiento con adalimumab. Según los autores, los datos sobre infecciones graves tendrían una prevalencia similar a la observada en la población con AR sin tratamiento biológico.

Conclusiones

Se confirma con los nuevos estudios que el adalimumab es un fármaco seguro y eficaz en la AR. La combinación de adalimumab con metotrexato consigue altos índices de remisión en la AR grave de inicio reciente y tiene efectos notables en la progresión radiológica de la enfermedad. Adalimumab es eficaz en la mayoría de los pacientes en que han fallado otros antagonistas del TNF α , ya sea por ineficacia o por efectos secundarios. Finalmente, los nuevos datos sobre seguridad confirman que el adalimumab es un agente con un buen perfil de tolerabilidad y seguridad en la AR.

Bibliografía

1. Navarro-Sarabia F, Ariza-Ariza R, Hernandez-Cruz B, Villanueva I. Adalimumab for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;20:CD005113.
2. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Kavanaugh AF, Chartash EK, Segurado OG. Long-term efficacy and safety of adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: ARMADA 4-year extended study. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:753-9.
3. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum.* 2003;48:35-45.
4. Burmester GR, Monteagudo I, Malaise MG, Kary S, Kupper H. Adalimumab (HUMIRA) is effective and safe in treating rheumatoid arthritis in real-life clinical practice. *Arthritis Rheum.* 2005;52:S541.
5. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, Van Vollenhoven R, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum.* 2006;54:26-37.
6. Klareskog L, Van der Heijde D, De Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;363:675-81.
7. Genovese MC, Kavanaugh AF, Cohen SB, Emery P, Sasso EH, Spencer-Green GT, et al. The relationship of radiographic progression to clinical response in patients with early RA treated with adalimumab (HUMIRA) plus MTX or MTX alone. *Arthritis Rheum.* 2005;52:S451.
8. Flendrie M, Creemers MC, Welsing PM, Den Broeder AA, Van Riel PL. Survival during treatment with tumour necrosis factor blocking agents in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:ii30-3.
9. BIOBADASER website Disponible en: <http://biobadaser.ser.es>
10. Kishimoto M, Greenberg J, Abramson SB, Harrington T, Oleginski T, Kafka SP, et al. Drug survival time on anti-TNF agents: does prior anti-TNF use influence RA outcomes? *Arthritis Rheum.* 2005;52:S347.
11. Genovese MC, Becker JC, Schiff M, Luggen M, Sherrer Y, Kremer J, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med.* 2005;353:1114-23.
12. Cohen SB, Greenwald M, Dougados MR, Emery P, Furie R, Shaw TM, et al. Efficacy and safety of rituximab in active RA patients who experienced an inadequate response to one or more anti-TNF- α therapies (RE-FLEX study). *Arthritis Rheum.* 2005;52:S677.
13. Haraoui B. Is there a rationale for switching from one anti-tumor necrosis factor agent to another? *J Rheumatol.* 2004;31:1021-2.
14. Hyrich KL, Silman AJ, Lunt M, Watson K, Smmons D. Influence of response and adverse events rates to a first anti-TNF alpha agent on the outcome from switching to a second agent: results from British Society of Rheumatology biologics register. *Arthritis Rheum.* 2005;52:S339-40.
15. Gómez-Reino JJ, Carmona L, and the BIOBADASER group. Switching TNF antagonists in patients with chronic arthritis: an observational study of 488 patients over a four-year period. *Arthritis Res Ther.* 2006;8:R29.
16. Nikas SN, Voulgari PV, Alamanos Y, Papadopoulos CG, Venetsanopoulou AI, Georgiadis AN, et al. Efficacy and safety of switching from infliximab to adalimumab: a comparative controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:257-60.
17. Bennett AN, Peterson P, Zain A, Grumley J, Panayi G, Kirkham B. Adalimumab in clinical practice. Outcome in 70 rheumatoid arthritis patients, including comparison of patients with and without previous anti-TNF exposure. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44:1026-31.
18. Wick MC, Ernestam S, Lindblad S, Bratt J, Klareskog L, Van Vollenhoven RF. Adalimumab (Humira) restores clinical response in patients with secondary loss of efficacy from infliximab (Remicade) or etanercept (Enbrel): results from the STURE registry at Karolinska University Hospital. *Scand J Rheumatol.* 2005;34:353-8.
19. Bombardieri S, Tzioufas AG, McKenna F, Ozer U, Kupper H. Adalimumab (Humira) is effective in treating patients with rheumatoid arthritis who previously failed etanercept and/or infliximab in real-life settings. *Arthritis Rheum.* 2005;52:S144.
20. Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, Strand V, Birbara CA, Compagnone D, et al. Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J Rheumatol.* 2003;30:2563-71.
21. Schiff MH, Burmester GR, Kent JM, Pangan AL, Kupper H, Fitzpatrick SB, et al. Safety analyses of adalimumab (HUMIRA(R)) in global clinical trials and US postmarketing surveillance of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006;10.1136/ard.2005.043166.