

► En este número:

p 9/1: Evaluación de la seguridad de fármacos anti-TNF (Infliximab, Etanercept, Adalimumab)

Evaluación de la seguridad de fármacos anti-TNF (Infliximab, Etanercept, Adalimumab)

Infliximab (IN), etanercept (ET) y adalimumab (AD) son fármacos anti-TNF muy eficaces en el tratamiento de la artritis reumatoide que pueden asociarse a una amplia variedad de efectos adversos graves. Recientemente adalimumab (al igual que ya ocurría con IN y con ET) también puede utilizarse en el tratamiento de la artritis psoriásica. Por este motivo y por disponer ya de una cierta experiencia de uso, hemos considerado oportuno efectuar una revisión sobre el perfil de seguridad comparado de estos fármacos.

En los datos globales de seguridad (% RAM graves, % abandono por RAM, % de infección de vías aéreas altas) de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) pivotales sobre artritis psoriásica realizados con IN, ET y AD (1-3), no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en ninguna de estas RAM cuando se ha comparado cada uno de estos fármacos con el placebo. No existen ECA que nos permitan comparar de forma directa el perfil de seguridad de los fármacos anti-TNF.

Aunque existe una amplia lista de posibles efectos adversos de los anti-TNF, se revisan a continuación aquellas RAM que se consideran más determinantes a la hora de establecer la relación beneficio-riesgo de los anti-TNF, según diversos artículos de revisión publicados (4-9) y el criterio de la Agencia Europea del Medicamento (10): infecciones graves (incluida tuberculosis), insuficiencia cardíaca, reacciones hematológicas y neurológicas, desarrollo de anticuerpos y autoinmunidad, así como el riesgo de neoplasias (en particular, de linfomas).

► Infecciones graves y oportunistas

Los anti-TNF pueden asociarse a una amplia variedad de infecciones graves y oportunistas: abscesos, sepsis, micosis, tuberculosis, neumonía, artritis séptica, celulitis, aspergilosis, candidiasis, criptococosis, histoplasmosis, listeriosis, nocardiosis, pneumocystis jiroveci, micobacterias atípicas, entre otras (4,11-13). Las infecciones graves y oportunistas constan con una frecuencia similar en la ficha técnica de IN, ET y AD como un posible efecto adverso poco frecuente o raro según la información de seguridad registrada en los ECA y/o en la experiencia postcomercialización (11-13). Por otra parte, la incidencia de infecciones graves (causa de ingreso o antibioterapia parenteral) observada en los ECA publicados se situaría en torno a 0,04-0,06 pacientes-año para los tres anti-TNF, existiendo un incremento del riesgo para el

grupo anti-TNF respecto a la población general pero no respecto a la población de pacientes con artritis reumatoide, ya que la incidencia en esta población en la etapa anterior a la comercialización de los anti-TNF era similar: 0,03-0,09 pacientes-año (4).

En un estudio de cohortes realizado con base de datos sanitarios de ámbito nacional realizado en Suecia, se observó para etanercept que el 19,6% de las RAM de tipo infeccioso eran graves y una incidencia de sepsis de 3,0/1000 pacientes-año (14). En el estudio de cohortes BIOBADASER (15) que se está llevando a cabo en nuestro país, se ha observado que las infecciones son el acontecimiento adverso más frecuente (n=909; 36%), siendo además la causa más frecuente de muerte (38%).

En la tabla 1 se muestran los resultados de un análisis efectuado a partir de los casos notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV), en el que se comparan las proporciones de infecciones graves notificadas para IN, ET y AD.

Resumen

- No pueden extraerse resultados concluyentes en cuanto a que exista una diferencia en la incidencia de infecciones graves entre IN, ET y AD.
- No se encuentran diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la incidencia de infecciones graves, ni en cuanto a la proporción de notificaciones de infecciones graves [con/sin tuberculosis (TBC) cuando se analiza el período post-Nota Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMyPS) (1-2-2002)] que es la situación que se corresponde mejor con la práctica clínica actual.

► Tuberculosis

En las fichas técnicas de IN, ET y AD se incluyen recomendaciones oficiales en cuanto a screening y profilaxis de (TBC), constando como un efecto adverso poco frecuentes o raro según la información de seguridad registrada en los ECA y/o en la experiencia postcomercialización (11-13). Por otra parte, en los ensayos clínicos publicados se ha observado que la incidencia de TBC en Europa ha pasado a ser de 1,3/100 pacientes-año en la etapa anterior al establecimiento de las recomendaciones oficiales sobre screening y profilaxis al 0,33/100 pacientes-año después de su implantación. Desde que se

empieza a aplicar quimioprofilaxis la proporción de pacientes que desarrollan TBC descendería al 0,6% (16).

En un estudio de cohortes realizado con base de datos sanitarios de ámbito nacional realizado en Suecia, se observó para IN una tasa de incidencia de TBC de 145/10⁵ pacientes-año (IC_{95%}:58-299) y para ET de 80/10⁵ pacientes-año (IC_{95%}:16-232), no existiendo entre ambas tasas de incidencia diferencias estadísticamente significativas (17). En el estudio de cohortes BIOBADASER que se está llevando a cabo en nuestro país, se ha observado una clara diferencia entre el período anterior (Pre-RO) y posterior (Post-RO) a las recomendaciones oficiales recogidas en la nota informativa de la AEMyPS (17). Así, en el período Pre-RO se observó un incremento significativo en la tasa de incidencia de TBC en la cohorte de pacientes expuestos a fármacos anti-TNF respecto a la cohorte EMECAR (cohorte de pacientes con artritis reumatoide no expuestos a anti-TNF y seguidos durante 5 años): Tasa Relativa de Incidencia = 5,8 (2,5-15,4) (15). Dicho incremento del riesgo, era fundamentalmente a expensas de IN; si bien cabe señalar que era escaso o nulo el número de pacientes expuestos a ET y AD (19,20). Por el contrario, en el período post-RO la comparación de incidencias entre ambas cohortes dejó de ser significativa cuando se analiza globalmente anti-TNF frente EMECAR: TRI=2,4 (0,8-7,2) (15). Además, también se constató un descenso del 74% en cuanto al riesgo de la incidencia de TBC activa para IN que dejó de ser significativo: RR=6,7 (0,2-41,1) respecto a EMECAR (20).

La tasa de TBC en pacientes con artritis reumatoide notificada a la *Food and Drug Administration* (FDA) hasta agosto 2002 era de 6,2/10⁵ pacientes-año, no observándose diferencias significativas entre IN y ET. En un análisis posterior en el que se incluyeron casos notificados hasta octubre de 2003 (21), las estimaciones de tasa de TBC notificadas fueron superiores para IN respecto a ET 3,9 (2,1-7,1) y respecto a AD 2,5 (1,5-4,2), si bien hay que tener en cuenta que las estimaciones de incidencia se efectuaron haciendo extrapolaciones arriesgadas (por ejemplo, que el 64% del total de pacientes residían en EEUU); además los datos probablemente no están lo suficientemente actualizados como para poder valorar el impacto de las medidas de screening y profilaxis.

En la tabla 1 se muestran los resultados de un análisis efectuado a partir de los casos notificados al SEFV,

LA ALERTA DE FARMACOVIGILANCIA es una publicación gratuita destinada a los profesionales sanitarios de Andalucía con el fin de informar sobre las actividades del Centro Andaluz de Farmacovigilancia y los resultados obtenidos en el Programa de Notificación Voluntaria de Reacciones Adversas a los Medicamentos en la Comunidad Autónoma Andaluza. La alerta de Farmacovigilancia es una publicación gratuita destinada a los profesionales sanitarios. Toda la correspondencia relativa a la publicación ALERTA DE FARMACOVIGILANCIA se dirigirá al Centro Andaluz de Farmacovigilancia, Avda. M. Siurot, s/n H.U. "Virgen del Rocío", 41013, Sevilla. Tfno. y Fax: 955 013 176. Email: cafv.hvrsppa@juntadeandalucia.es.

Los artículos y las notas publicadas en el boletín no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso.

puede observarse una mayor proporción de notificaciones de TBC para IN y para AD respecto a ET que pierde su significación estadística cuando el análisis se limita a las notificaciones de los profesionales sanitarios y se excluyen las procedentes de la industria.

Resumen

- Aunque en algunos análisis se han encontrado más casos notificados de TBC en proporción al número total de pacientes tratados con AD e IN que con ET, ello puede ser en parte debido a que la población tratada con diversos anti-TNF difiere y a que los datos proceden en unos casos de registros y en otros de sistemas de notificación voluntaria (8).
- No existen comparaciones 'head to head' entre los anti-TNF y por lo tanto no se dispone de datos comparativos que resulten definitivos en cuanto a la incidencia de reactivación de TBC latente (8).
- En cualquier caso, la valoración de este riesgo ha cambiado favorablemente, al constatarse una importante disminución de la incidencia de TBC tras la adopción de las recomendaciones oficiales sobre screening y profilaxis (15,20). Desde entonces, según los datos de BIOBADASER, no existen diferencias estadísticamente significativas entre la incidencia de TBC en los pacientes expuestos a anti-TNF y la incidencia de la cohorte EMECAR (pacientes AR sin tratamiento anti-TNF) (15).

► Insuficiencia cardíaca

Aunque se pensó inicialmente que los anti-TNF podrían tener un papel beneficioso en los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC), en el ensayo clínico ATTACH realizado en pacientes con IC grado III/IV de la NYHA y fracción de eyección $\leq 35\%$, se identificó un incremento del riesgo de la variable combinada (mortalidad global + ingresos por IC) en el grupo de pacientes en tratamiento con 10 mg de IN (doble de la dosis máxima aprobada) respecto al grupo de pacientes con IN 5 mg y al grupo placebo: Hazard Ratio=2,84 (1,01-7,97) (22). En el estudio RENEWAL (23) realizado en pacientes con IC grado II/IV y fracción de eyección $\leq 30\%$, no se observaron diferencias significativas en cuanto a (mortalidad global + ingresos por IC) en el grupo de pacientes en tratamiento con ET respecto al grupo placebo. El estudio RENEWAL combina dos EC (RECOVER + RENAISSANCE). En RENAISSANCE se observó un

aumento de la mortalidad dosis dependiente: placebo (n=309) 14,2%; ET 25mg 2 veces a la semana (n=308) 17,9% y ET 25mg 3 veces a la semana (n=308) 19,8%. Por el contrario, en RECOVER no se observó dicha tendencia: placebo (n=373) 8,8%; ET 25mg 4 veces a la semana (n=375) 5,9% y ET 25mg 2 veces a la semana (n=375) 7,2%. En cuanto a AD los datos globales de los ECA en artritis reumatoide indican que la tasa de incidencia de IC en los pacientes sin antecedentes patológicos de IC se situaría en torno a 0,3/100 pacientes-año (16). Debido a este problema tuvieron que suspenderse los ensayos clínicos de IN y ET sobre IC y se modificaron las fichas técnicas (que son comunes a IN, ET y AD), en el sentido de contraindicar su uso en pacientes con IC III/IV, utilizarlos con precaución en IC (I/II), siendo motivo también de una nota informativa por parte de la AEM (24).

En un estudio de cohortes realizado en Suecia, se observó para ET una tasa de incidencia de IC de 0,4/1000 pacientes-año y que las RAM cardiovasculares supusieron el 14,7% de las RAM graves (14). En el estudio de cohortes BIOBADASER (15), se ha observado que la IC supone el 1,1% de los acontecimientos adversos, afectando al 0,4% de los pacientes. También se observó que la TRI de IC/10⁵ personas-año de la cohorte BIOBADASER respecto a la cohorte EMECAR fue de 0,22 (0,1-0,51) y que el 27% de las muertes fueron por eventos cardiovasculares.

En la tabla 2 se muestran los resultados de un análisis efectuado a partir de los casos notificados al SEFV después de la nota informativa específica sobre IC por anti-TNF (24), en el que se comparan la proporciones de RAM cardiovasculares graves notificadas para IN, ET y AD, no hallándose diferencias estadísticamente significativas.

Otro posible efecto adverso cardiovascular asociado a los anti-TNF es la cardiopatía isquémica para la que existiría cierta plausibilidad biológica.

Resumen

- La IC es una RAM que se identificó en los EC, por lo que estos fármacos están formalmente contraindicados en la ICC grado III/IV.
- En las condiciones de uso actuales, según los datos de BIOBADASER, la tasa de incidencia de IC

asociada a los anti-TNF es menor que la encontrada en la cohorte EMECAR (15).

- No se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los tres fármacos, cuando se analizan los casos de RAM cardiovasculares graves registrados en Base de Datos del SEFV, a partir de la Nota de la AEM sobre IC. Se recomienda que en caso de utilizar los anti-TNF en IC I/II, se compruebe que la Fracción de Eyección $> 50\%$ (4).

► Hematológicas

Según la información de seguridad registrada en los ECA y/o en la experiencia postcomercialización que figura en sus fichas técnicas, IN, ET y AD pueden asociarse a diversos efectos adversos hematológicos: poco frecuentes como anemia, leucopenia, plaquetopenia; o raros o muy raros como agranulocitosis, pancitopenia, anemia aplásica, anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica idiopática o púrpura trombótica trombocitopénica. La pancitopenia está referida con una frecuencia similar para IN y ET, no constando en la ficha técnica de AD (11-13).

En un estudio de cohortes realizado con base de datos sanitarios de ámbito nacional realizado en Suecia, se observó para ET una tasa de incidencia de leucopenia de 1,5/1000 pacientes-año y de pancitopenia de 0,4/1000 pacientes-año. Los efectos adversos hematológicos supusieron el 8,8% de las RAM graves (14). En el estudio de cohortes BIOBADASER, se ha observado que las RAM hematológicas constituyeron el 2,4% de los acontecimientos adversos (AA), afectando al 0,9% de los pacientes. La leucopenia el 1,04% de AA, en el 0,4% de los pacientes y la pancitopenia el 0,20% de AA, en el 0,07% de los pacientes (15).

En la tabla 2 se muestran los resultados de un análisis efectuado a partir de los casos notificados al SEFV, en el que se comparan la proporciones de RAM hematológicas graves notificadas para IN, ET y AD.

Resumen

- No existe información fiable que permita efectuar una comparación entre los tres anti-TNF, en cuanto a la incidencia de sus posibles efectos adversos hematológicos.
- En términos generales, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre ellos, cuando se analizan los casos de RAM hematológicas graves registrados en la Base de Datos del SEFV.

► Neurológicas

Según la información de seguridad registrada en los ECA y/o en la experiencia postcomercialización que figura en sus fichas técnicas, IN, ET y AD pueden asociarse a diversos efectos adversos neurológicos: esclerosis múltiple o exacerbación de la misma, neuritis óptica, Síndrome de Guillain Barre, mielitis transversa, convulsiones, meningitis, entre otras. Las enfermedades desmielinizantes están referidas con una frecuencia similar para IN y ET, constando en la ficha técnica de AD como conocidas para el grupo de fármacos anti-TNF (11-13). Por otra parte, en los ECA publicados se ha encontrado para IN una incidencia de esclerosis múltiple + neuritis óptica de 7,6/10⁵ pacientes y de convulsiones de 29/170.000 pacientes;

Análisis* de las infecciones graves y de las tuberculosis notificadas al SEFV

Tipo de RAM	IN	ET	AD	ROR (IC95%)
(%) notificaciones de infecciones graves vs total RAM	90/424 (21,2%)	27/133 (20,3%)	9/34 (26,5%)	ROR(A/E): 1,4 (0,5-3,6) ROR(I/E): 1,3 (0,6-3,1)
(%) notificaciones de infecciones graves (no TBC) vs total RAM	67/424 (15,8%)	25/133 (18,8%)	6/34 (17,6%)	ROR(E/I): 1,2 (0,7-2,1) ROR(E/A): 1,0 (0,3-2,9)
(%) notificaciones de TBC vs total RAM	43/424 (10,1%)	3/133 (2,3%)	7/34 (20,6%)	ROR(A/E): 11,2 (2,4-59,2) ROR(I/E): 4,9 (1,4-20,1) ROR(A/I): 2,3 (0,9-6,0)
(%) notificaciones de TBC vs total RAM (excluidas las procedentes de la industria)	9/159 (5,7%)	1/40 (2,5%)	2/21 (9,5%)	ROR(A/E): 4,1 (0,3-122,7) ROR(I/E): 2,3 (0,3-50,8)

* Análisis de las notificaciones espontáneas procedentes de los profesionales sanitarios y/o industria farmacéutica registradas desde la nota informativa de la AEM sobre TBC (1-2-2002) hasta el 27-2-2006 asociadas a IN, ET y AD.
ROR: reporting odds ratio

Tabla 1

para ET una incidencia de esclerosis múltiple + neuritis óptica de $17/10^5$ pacientes y de convulsiones de $26/104.000$ pacientes y se han identificado 13 casos de enfermedades desmielinizantes por AD (4). La incidencia en la población general, tanto para la esclerosis múltiple como para la neuritis óptica es de $4/10^5$ personas-año (4).

En un estudio de cohortes realizado con base de datos sanitarios de ámbito nacional realizado en Suecia, se observó para ET que las RAM neurológicas supusieron el 8,8% de las RAM graves (14). En el estudio de cohortes BIOBADASER, se ha observado una tasa de incidencia de enfermedades desmielinizantes de $46/10^5$ pacientes-año ($IC_{95\%}$: 19-109) para IN y de $21/10^5$ pacientes-año ($IC_{95\%}$: 3-149) para ET, no habiendo datos disponibles para AD. En cualquier caso, dado que en la cohorte EMECAR no se identificó ningún caso, parece que los anti-TNF se asociarían a un riesgo relativo elevado (15).

En la tabla 2 se muestran los resultados de un análisis efectuado a partir de los casos notificados al SEFV, en el que se comparan las proporciones de RAM neurológicas graves notificadas para IN, ET y AD.

Resumen

- Aunque parece existir un incremento del riesgo de enfermedades desmielinizantes (por ejemplo, esclerosis múltiple, neuritis óptica), no se dispone de información fiable que permita efectuar una comparación entre los tres anti-TNF, en cuanto a la incidencia de sus posibles efectos adversos neurológicos graves.
- No se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre ellos, cuando se analizan los casos de RAM neurológicas graves registrados en la Base de Datos del SEFV.

► Formación de anticuerpos y autoinmunidad

Todos los anti-TNF tienen capacidad de desarrollar autoanticuerpos y excepcionalmente producir cuadros similares al lupus. Según la información procedente de los ECA que consta en las fichas técnicas la frecuencia de este tipo de RAM es la siguiente: IN (57% positivos a anticuerpos anti-DNA de doble cadena; lupus y pseudolupus poco frecuentes); ET (15% positivos a anticuerpos anti-DNA de doble cadena; lupus y pseudolupus raros); AD (13% positivos a anticuerpos anti-DNA de doble cadena; 1/2334 lupus like) (11-13).

En los ECA publicados sobre desarrollo de autoanticuerpos y lupus (4) la incidencia encontrada en el ensayo ATTRACT sobre infliximab fue: IN: 62% anti-ANA +; placebo: 27% anti-ANA +; IN: 15% anti-DNA doble cadena +; placebo: 0% anti-DNA doble cadena +; identificándose 6 casos de *lupus like*. En ECA sobre etanercept la incidencia fue: ET: 11% anti-ANA +; placebo: 5% anti-ANA +; ET: 15% anti-DNA doble cadena +; placebo: 4% anti-DNA doble cadena; no se diagnosticó ningún caso clínico de *lupus like*. En ECA sobre adalimumab la incidencia fue: AD: 12% anti-ANA+; placebo: 7% anti-ANA +; no se aportan datos sobre anti-DNA doble cadena y se diagnosticó un caso de *lupus like*.

En ensayos clínicos publicados sobre inmunogenicidad (4) se detectó un 10% de pacientes con anti-

cuerpos antiquméricos a IN que se asoció a un incremento de reacciones infusionales (11% versus 3% en el grupo placebo) pero la eficacia clínica fue igual en el grupo con anticuerpos quméricos positivos que en el grupo que los tenía negativos. En los pacientes con enfermedad de Crohn tratados con IN la proporción de anticuerpos quméricos positivos se eleva al 47%.

Sin embargo, para ET menos del 5% desarrollan anticuerpos, todos fueron no neutralizantes, encontrándose datos similares en los ECA sobre artritis psoriásica. En cuanto al AD, el 5% de los pacientes con artritis reumatoide desarrollan anticuerpos a AD, observándose en algunos estudios que este porcentaje disminuye al 1% cuando se asocia a metotrexato, mientras que puede llegar al 12% en los que toman AD. La eficacia en el grupo de pacientes con anticuerpos específicos a AD fue del 30%, mientras que en los pacientes sin anticuerpos específicos a AD fue del 50% (diferencias no significativas).

Si bien IN tienen una mayor incidencia de anticuerpo antiqumérico, su implicación en cuanto a eficacia no está bien aclarada, pues la respuesta inmunogénica disminuye tanto al añadir metotrexato (4) como al añadir hidrocortisona i.v. pasando del 63% al 24% (25).

Tal como se muestra en la tabla 2 durante el período de tiempo analizado, tan solo se han notificado 4 casos de lupus/lupus like (2 IN, 2 ET), no habiéndose registrado ningún caso de RAM 'anticuerpos específicos a fármacos' para ninguno de los tres fármacos en la Base de Datos del SEFV.

Recientemente se ha publicado una revisión sobre los diferentes estudios de incidencia de anticuerpos anti-infliximab y de estudios de incidencia de autoinmunidad asociada a IN y AD (26).

Resumen

- Los anti-TNF se asocian a un incremento de autoanticuerpos pero los casos de lupus eritematoso sistémico (LES) o *lupus like* son muy excepcionales.
- Si bien IN y AD presentan una mayor incidencia de desarrollar anticuerpos específicos a fármacos respecto a ET, no está bien establecida la potencial relevancia que ello podría tener en términos de eficacia clínica.
- En condiciones de práctica clínica, tanto IN como AD, se utilizan en terapia combinada con metotrexato, lo que disminuye la incidencia de desarrollar anticuerpos específicos a fármacos, por lo que teóricamente el potencial beneficio que ET tendría en este sentido sería más discreto.

► Linfomas y otras neoplasias

Según la información procedente de los ECA y/o experiencia postcomercialización recogida en las fichas técnicas (11-13) se ha encontrado una mayor incidencia de linfomas en el grupo de pacientes en tratamiento con IN o con AD que en los del grupo placebo; para ET se afirma que la incidencia sería similar a la esperada para la población estudiada. Sin embargo, los resultados de los ECA no son concluyentes pues el seguimiento de los pacientes fue asimétrico, siendo mayor en el grupo experimental. Por otra parte, al comparar los datos de los ECA (21,27) con los de la base de datos de la cohorte

Surveillance Epidemiology and End Results (SEER), que contiene datos de la población general (no de pacientes con AR), tomando como medida de estimación la tasa de incidencia estandarizada (TIE) que se calcula a partir de los casos incidentes en los ECA dividido por la incidencia esperada en la población general apareada por edad, sexo y raza en la cohorte SEER, se obtuvieron los siguientes datos: para IN TIE de linfomas: 6,35 (1,7-16,3) y TIE de neoplasias: 1,1; para ET TIE de linfomas: 3,47 (1,6-6,6) y TIE de neoplasias: 0,98; para AD TIE de linfomas: 5,42 (2,6-10) y TIE de neoplasias: 1,0. En cualquier caso debe tenerse en cuenta que la artritis reumatoide severa activa (que es precisamente la tributaria de tratamiento con anti-TNF) tienen per se muy aumentado el RR de linfomas (LSIC95%: 26) por lo que este potencial sesgo por indicación podría sobreestimar dicho riesgo.

En un estudio de cohortes realizado con base de datos sanitarios de ámbito nacional realizado en Suecia, se observó para ET una tasa de incidencia de linfomas de 1,1/1000 pacientes-año, representando las neoplasias el 10,8% de las RAM graves (14). En un estudio de cohortes realizado con base de datos sanitarios de ámbito nacional realizado en Kansas, se observó una TIE de linfomas de 2,6 (1,4-4,5) para IN, de 3,8 (1,9-7,5) para ET, de 1,7 (0,9-3,2) para metotrexato y de 1,0 (0,4-2,5) para pacientes con AR sin tratamiento con metotrexato ni anti-TNF (28).

En el estudio de cohortes BIOBADASER (15), se ha observado una menor tasa relativa de incidencias respecto a la cohorte EMECAR tanto para neoplasias en general: TRI= 0,43 (0,2-0,9) como para linfomas: TRI= 0,4 (0,08-3,8).

Según datos de la FDA no existirían diferencias en cuanto a la incidencia de linfomas entre IN (0,017/100 pacientes-año), ET (0,03/100 pacientes-año) estimaciones hasta marzo 2003; ni tampoco entre AD (0,04/100 pacientes-año) en estimaciones realizadas en 2005 (16) respecto a la tasa de linfoma en la población general (0,03/100 personas-año) según un análisis correspondiente a marzo de 2003.

En la tabla 2 se muestran los resultados de un análisis efectuado a partir de los casos notificados al SEFV, no se observan diferencias en cuanto a la proporción de notificaciones de neoplasias ni de linfomas asociadas a IN y a ET. En el caso de AD (de más reciente comercialización) no se había todavía registrado ningún caso cuando se efectuó el análisis que se presenta en este boletín.

Resumen

- No existe evidencia de que la exposición a los anti-TNF aumente el riesgo de neoplasias.
- El posible incremento del riesgo de linfomas encontrado en algunos estudios es controvertido, dado que los pacientes con AR tienen mayor riesgo que la población general. Como además, dicho riesgo es mucho mayor en caso de AR severa activa, no puede descartarse que exista un sesgo por indicación.
- En todo caso, en la información disponible no se advierte diferencia de riesgos entre infliximab, etanercept y adalimumab.

Análisis* de las otras RAM incluidas en esta revisión notificadas al SEFV

Tipo de RAM	IN	ET	AD	ROR (IC95%)
(%) notificaciones de RAM cardiovasculares graves vs total RAM	41/468 (8,8%)	7/136 (5,1%)	2/35 (5,7%)	ROR(I/E): 1,8 (0,7-4,4) ROR(I/A): 1,6 (0,4-9,9)
(%) notificaciones de RAM hematológicas graves vs total RAM	18/424 (4,2%)	13/133 (9,8%)	3/34 (8,8%)	ROR(E/I): 2,4 (1,1-5,4) ROR(A/I): 2,2 (0,5-8,5) ROR(E/A): 1,1 (0,3-5,3)
(%) notificaciones de RAM neurológicas graves vs total RAM	29/424 (6,8%)	12/133 (9%)	0/34	ROR(E/I): 1,4 (0,6-2,9)
(%) notificaciones de RAM="Ac específicos a fármacos" vs total RAM	0/424	0/133	0/34	No procede
(%) notificaciones de <i>lupus/lupus like</i> / empeoramiento de <i>lupus</i> vs total RAM	2/424 (0,47%)	2/133 (1,5%)	0/34	ROR(E/I): 3,2 (0,3-32,3)
(%) notificaciones de RAM 'neoplasias' vs total RAM	23/424 (5,4%)	7/133 (5,3%)	0/34	ROR(I/E): 1,0 (0,4-2,7)
(%) notificaciones de linfomas malignos o alteraciones tipo linfoma vs total RAM	7/424 (1,65%)	4/133 (3,0%)	0/34	ROR(E/I): 1,85 (0,45-7,2)

* Análisis de las notificaciones espontáneas procedentes de los profesionales sanitarios y/o industria farmacéutica registradas desde la nota informativa de la AEM sobre TBC (1-2-2002) hasta el 27-2-2006 asociadas a IN, ET y AD. En el caso de las RAM cardiovasculares graves se tomó como punto de corte la fecha de la nota informativa de la AEM sobre IC (26-10-2001)
ROR: reporting odds ratio

Tabla 2

► **Conclusión**

No existen datos suficientemente concluyentes que permitan sostener que alguno de estos fármacos tenga un mejor perfil de seguridad respecto a los demás, ni en términos globales, ni en términos de aplicabilidad a subgrupos de pacientes.

► **Referencias bibliográficas**

1. Antoni C et al. *Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial.* Ann Rheum Dis 2005; 64: 1150-7.
2. Mease PJ et al. *Etanercept treatment of psoriatic arthritis. Safety, efficacy, and effect on disease progression.* Arthritis Rheum 2004; 50: 2264-72.
3. Mease PJ et al. *Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis.* Arthritis Rheum 2005; 52: 3279-89.
4. Khanna D et al. *Safety of tumor necrosis factor-α antagonists.* Drug Safety 2004; 27 (5): 307-24.
5. Anónimo. *Toxicidad de los fármacos biológicos en la artritis reumatoide y la psoriasis.* Butlletí Groc 2005; 18(3): 9-12.
6. Shear NH. *Fulfilling an unmet need in psoriasis. Do biologics hold the key to improved tolerability?* Drug Safety 2006; 29: 49-66.
7. Botsios C. *Safety of tumour necrosis factor and interleukin-1 blocking agents in Rheumatic diseases.* Autoimmunity Rev 2005; 4: 162-70.

8. Furst DE et al. *Updated consensus statement on biological agents, specifically tumor necrosis factor-α blocking agents and interleukin-1 receptor antagonist for the treatment of rheumatic disease, 2004.* Ann Rheum Dis 2004; 63 (Suppl II): II2-12.
9. Fleischman R et al. *Does safety make a difference in selecting the right TNF antagonist?* Arthritis Res Ther 2004; 6(Suppl 2): S12-18.
10. *Discusión científica de la EMEA (2005) sobre Remicade.* Disponible en: <http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/Remicade/190199en6.pdf>
11. *Ficha Técnica de Remicade.* Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <https://sinaem4.agedmed.es/consaem/fichasTécnicas.do?metodo=detalleForm>
12. *Ficha Técnica de Enbrel.* Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <https://sinaem4.agedmed.es/consaem/fichasTécnicas.do?metodo=detalleForm>
13. *Ficha Técnica de Humira.* Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <https://sinaem4.agedmed.es/consaem/fichasTécnicas.do?metodo=detalleForm>
14. Feltelius N et al. *Results from a nationwide postmarketing cohort study of patients in Sweden treated with etanercept.* Ann Rheum Dis 2005;64:246-52
15. *BIOBADASER: Registro español de acontecimientos adversos de terapias biológicas en enfermedades reumáticas.* Informe 26/1/2006.

Disponible en: http://biobadaser.ser.es/descargas/informes/esp/informe_0106corrLC_NC.pdf

16. Schiff MH et al. *Safety analyses of adalimumab in global clinical trials and US postmarketing surveillance of patients with rheumatoid arthritis.* Ann Rheum Dis 2006 (published on line 26 January 2006).
17. Askling J et al. *Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden.* Arthritis Rheum 2005; 52: 1986-92.
18. *Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios sobre tuberculosis (1-2-2002).* Disponible en: http://www.agedmed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/Infliximab_feb02_ps.htm
19. Gómez Reino JJ et al. *and BIOBADASER Group. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk.* Arthritis Rheum 2003; 48: 2122-7.
20. Carmona L et al. *and BIOBADASER Group. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists.* Arthritis Rheum 2005; 52: 1766-72.
21. Keystone EC. *Safety of biologic therapies- An Update.* J Rheumatol 2005; 32 (Suppl 74): 8-12.
22. Chung ES et al. *Randomized, double-blind, placebo controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha, in patients with moderate to severe heart failure (ATTACH trial).* Circulation 2003;107:3133-40.
23. Mann DL et al. *Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure. (RENEWAL).* Circulation 2004; 109: 1594-602.
24. *Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios sobre insuficiencia cardíaca (26-10-2001).* Disponible en: <http://www.agedmed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/Ninfluximab.htm>
25. Farrell RJ et al. *Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohn disease: a randomized controlled trial.* Gastroenterology 2003; 124: 917-24.
26. Rott S et al. *Recent developments in the use of biologics in psoriasis and autoimmune disorders. The role of autoantibodies.* BMJ 2005; 330: 716-20.
27. *American College of Rheumatology Hotline. FDA: Update on the safety of new drugs for rheumatoid arthritis (2003).* Disponible en: <http://www.rheumatology.org/publications/hotline/0303TNFL.asp?aud=mem>
28. Wolfe F et al. *Lymphoma in rheumatoid arthritis: the effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18,572 patients.* Arthritis Rheum 2004; 50: 1703-6.

Agradecemos la colaboración en la revisión de este boletín a:

Jaime Torelló Iserte. *Facultativo Especialista de Área. Servicio de Farmacología Clínica. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla*
Diego Rangel Sousa. *Médico Interno Residente (R4). Servicio de Farmacología Clínica. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla*

Consejo de redacción: Comité Andaluz de Farmacovigilancia. Presidente: Juan Ramón Castillo Ferrando. Secretaria: Nieves Merino Kolly. Vocales: María Dolores Bejarano Rojas, Juan Carlos Domínguez Camacho, Guadalupe Fernández Martínez, Javier García Alegría, José María Recalde Manrique, José Manuel Santos Lozano. Centro Andaluz de Farmacovigilancia: Carmen María Jiménez Martín, Asunción Mengibar García, Mercedes Ruiz Pérez. Edición: EASP, CADIME.

El Centro Andaluz de Farmacovigilancia quiere expresar su agradecimiento a todos los profesionales que con su colaboración permiten seguir evaluando la seguridad de los medicamentos.