

Taxas de retenção de infliximabe e tocilizumabe no período de 3 anos em um hospital brasileiro

Retention rates of infliximab and tocilizumab during a 3-year period in a Brazilian hospital

Ricardo Prado Golmia¹, Morton Aaron Scheinberg¹

RESUMO

Objetivo: Comparar a eficácia e período de uso de tocilizumabe e infliximabe no tratamento de pacientes com artrite reumatoide. **Métodos:** Foi comparado o tempo de uso de dois biológicos com diferentes mecanismos de ação no tratamento de pacientes com artrite reumatoide. **Resultados:** Ambos os biológicos se mostraram eficazes, mas o tempo de uso sem perda de eficácia foi maior com tocilizumabe quando comparado ao infliximabe. **Conclusão:** Tocilizumabe mantém um período de uso significativamente maior do que infliximabe em pacientes com artrite reumatoide tratados em uma única instituição.

Descritores: Agentes biológicos; Artrite reumatoide/quimioterapia; Anticorpos monoclonais/uso terapêutico

ABSTRACT

Objective: To compare the efficacy and the period of use of tocilizumab and infliximab during treatment of rheumatoid arthritis patients. **Methods:** The period of use of two biologics with different mechanisms of action were compared in treatment of rheumatoid arthritis patients. **Results:** Both medications showed efficacy, but the period of use with no loss of efficacy was longer in patients receiving tocilizumab when compared to infliximab. **Conclusion:** Tocilizumab maintains a period of use significantly longer as compared with infliximab in patients with rheumatoid arthritis treated at a single organization.

Keywords: Biological agents; Arthritis, rheumatoid/drug therapy; Antibodies, monoclonal/therapeutic use

INTRODUÇÃO

As drogas antirreumáticas modificadoras de doença ou biológicos (agentes biológicos) constituem o tratamen-

to padrão para artrite reumatoide (AR). Hoje, há muitos dados disponíveis que mostram melhora nos sinais e sintomas de pacientes com AR, tanto na doença inicial como naquela já estabelecida⁽¹⁾. Alguns pacientes com AR e em uso de agentes biológicos são forçados a interromper a administração desses fármacos ou a trocar para outro medicamento por falta de eficácia e desenvolvimento de eventos adversos⁽²⁾. Na prática, ficou claro para um dos autores (MS) que a interrupção ou a troca de terapia biológica foi mais frequente em pacientes em uso de infliximabe em comparação com tocilizumabe. Desse modo, durante 3 anos, foi avaliada, retrospectivamente, a taxa de retenção de pacientes que receberam infliximabe ou tocilizumabe no Hospital Israelita Albert Einstein; os resultados observados são descritos neste artigo. Como esta parte não era integrante de um protocolo em andamento, as métricas específicas de atividade da doença não foram registradas como rotina para quase metade dos pacientes incluídos neste artigo.

OBJETIVO

Comparar a eficácia e período de uso de tocilizumabe e infliximabe no tratamento de pacientes com artrite reumatoide.

MÉTODOS

Pacientes com diagnóstico de AR foram examinados por dois reumatologistas, em suas respectivas clínicas, no Hospital Israelita Albert Einstein, na cidade de São Paulo (SP).

Estudo realizado no Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil.

¹ Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil.

Autor correspondente: Morton Aaron Scheinberg – Avenida Albert Einstein, 627/701 – Morumbi – CEP: 05652-900 – São Paulo, SP, Brasil – Tel.: (11) 3257-9066 – E-mail: morton@osite.com.br

Data de submissão: 26/11/2012 – Data de aceite: 27/5/2013

Conflito de interesse: não há.

Foram incluídos neste estudo pacientes com resposta inadequada às drogas modificadoras da doença distribuídos para receber infliximabe ou tocilizumabe, no período de setembro de 2009 a setembro de 2012. A falha no tratamento foi determinada quando os pacientes não apresentaram melhora nos sinais e sintomas, ou nenhuma redução em DAS28 >1,0. Os eventos adversos foram definidos como manifestações clínicas que levaram à interrupção do tratamento, apesar de demonstrar eficácia. Já o tratamento secundário foi definido como pacientes submetidos a tratamento biológico prévio.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Associação de Assistência à Criança Deficiente de São Paulo, protocolo # 72/2011.

Análise estatística

As comparações entre variáveis qualitativas foram realizadas com o teste Khi2.

RESULTADOS

A tabela 1 mostra os resultados obtidos com uso de tocilizumabe. Do total de 61 pacientes, aproximadamente um terço (31%) interrompeu a medicação por falta de eficácia e 8% em razão de eventos adversos. A taxa de interrupção foi de 40% durante o período do estudo. A falha de tratamento foi mais frequente no tratamento secundário do que na resposta primária. A tabela 2 apresenta os resultados com infliximabe durante o período de 3 anos. Sessenta e oito pacientes receberam infliximabe e 36% interromperam a medicação por falta de eficácia, após variados períodos de administração. Nove pacientes tiveram que interromper o infliximabe por eventos adversos. Neste grupo, a titulação de dose, definida por menor período de administração ou maior dosagem, foi também incluída quando nenhuma resposta foi observada. Dos 61 pacientes que receberam tocilizumabe, 51 tinham já tomado anti-fator de necrose tumoral (TNF). A diferença nas taxas de sobrevivência entre tocilizumabe e infliximabe foi estatisticamente significativa ($p < 0,01$). Embora 129 pacientes tenham sido incluídos neste artigo, é possível que pacientes, examinados por outros reumatologistas na instituição, tenham recebido os dois agentes biológicos, mas esses dados não constaram desta avaliação.

Tabela 1. Taxas de retenção durante o tratamento (2009-2012)

Número de pacientes	Perda de eficácia	Eventos adversos
61 (tocilizumabe)	18	8
68 (infliximabe)	36*	9

* A taxa de retenção de infliximabe foi significativamente maior do que a de tocilizumabe ($p < 0,01$).

Tabela 2. Eventos adversos

Eventos adversos (tocilizumabe)	Número de pacientes
Urticária após infusão	2
Cefaleia por hipertensão	2
Hipotensão após infusão (grave)	2
Doença de pele (desenvolveu reação liquenoide)	1
Doença de pele (herpes-zóster)	1
Eventos adversos (infliximabe)	Número de pacientes
Dor torácica	1
Reação infusional	3
Infecção cutânea (herpes-zóster)	2
Infecção urinária de repetição	1
Infecção fúngica profunda	1
Tuberculose	1

DISCUSSÃO

Os biológicos são um importante acréscimo à terapêutica de pacientes com AR. Entretanto, sabe-se cada vez mais que a adesão ao primeiro biológico varia muito e não há métodos padronizados disponíveis para verificar persistência e aderência ao tratamento biológico inicial⁽³⁾. Até onde se sabe, este é o primeiro estudo que compara taxas de retenção de droga em um grupo único e que combina falha de eficácia primária e secundária; além de verificar os eventos adversos em dois biológicos com diferentes mecanismos de ação.

As taxas de retenção diferiram de modo significativo entre pacientes em uso de infliximabe quando comparados àqueles em uso de tocilizumabe ($p < 0,01$). A ocorrência de eventos adversos que levaram à interrupção do tratamento não teve diferença significativa entre os dois agentes, apesar dos eventos serem variados. Os pacientes em uso de infliximabe tiveram uma taxa de interrupção maior devido à falta de eficácia. Há relatos semelhantes ao deste estudo, mas, ao contrário, foram baseados em registros. Contudo, os resultados dessas investigações não foram muito diferentes dos encontrados neste estudo e mostraram uma taxa bem elevada de interrupção em pacientes em uso de infliximabe após um certo intervalo^(4,5). As empresas seguradoras de saúde no hospital não autorizam o pagamento para titulação da dose; mas sabe-se que quando há perda de eficácia, aumentar a dose pode levar à reversão da resistência^(6,7). Não foi feita comparação das taxas de retenção entre os usuários de bloqueadores de TNF, porém descreveu-se que infliximabe também está associado a menores taxas de retenção, devido a reações infusionais ou alérgicas⁽⁸⁾. Uma das limitações do presente estudo é o fato de todos os pacientes terem acesso a seus agentes biológicos pelos planos privados de seguro saúde, que não autorizaram o

uso de bloqueadores subcutâneos anti-TNF em hospitais. Assim, o acesso a informações sobre outros bloqueadores anti-TNF na mesma instituição é impedido.

Os presentes resultados observados nas taxas de retenção com tocilizumabe após uso prolongado foram semelhantes às taxas descritas no Japão⁽⁶⁾ na prática clínica real, quando avaliadas retrospectivamente ou comparadas às do infliximabe.

Relatos recentes do registro suíço⁽⁵⁾ também apresentaram dados semelhantes aos deste estudo. Após resposta inadequada ao bloqueador de TNF-alfa e, particularmente, após a falha primária, os pacientes em uso de agente biológico diferente de TNF-alfa tiveram taxas de retenção de droga significativamente maiores.

Embora os mecanismos de ação dos dois agentes sejam diferentes, a comparação direta do uso de tocilizumabe e infliximabe mostrou que as taxas de retenção para infliximabe foram significativamente menores em relação às de tocilizumabe.

CONCLUSÃO

Em conclusão, apresentou-se uma comparação direta do uso de tocilizumabe e infliximabe em uma única instituição. As taxas de retenção para infliximabe foram significativamente menores em relação às de tocilizumabe; ambos os agentes foram eficazes para tratar a AR, apesar dos diferentes mecanismos de ação.

REFERÊNCIAS

1. Pisetsky DS, Ward MM. Advances in the treatment of inflammatory arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2012;26(2):251-61.
2. Conti F, Scivo R, Spinelli FR, Truglia S, Magrini L, Di Franco M, et al. Outcome in patients with rheumatoid arthritis switching TNF-alpha antagonists: a single center, observational study over an 8-year period. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27(3):540-1.
3. Scheinberg M, Goldenberg J, Feldman DP, Nóbrega JL. Retrospective study evaluating dose standards for infliximab in patients with rheumatoid arthritis at Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, Brazil. *Clin Rheumatol*. 2008;27(8):1049-52.
4. Blum MA, Koo D, Doshi JA. Measurement and rates of persistence with and adherence to biologics for rheumatoid arthritis: a systematic review. *Clin Ther*. 2011;33(7):901-13.
5. Du Pan SM, Dehler S, Ciurea A, Ziswiler HR, Gabay C, Finckh A; Swiss Clinical Quality Management Physicians. Comparison of drug retention rates and causes of drug discontinuation between anti-tumor necrosis factor agents in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;61(5):560-8.
6. Sakai R, Tanaka M, Nanki T, Watanabe K, Yamazaki H, Koike R, Nagasawa H, Amano K, Saito K, Tanaka Y, Ito S, Sumida T, Ihata A, Ishigatsubo Y, Atsumi T, Koike T, Nakajima A, Tamura N, Fujii T, Dobashi H, Tohma S, Sugihara T, Ueki Y, Hashiramoto A, Kawakami A, Hagino N, Miyasaka N, Harigai M; REAL Study Group. Drug retention rates and relevant risk factors for drug discontinuation due to adverse events in rheumatoid arthritis patients receiving anticytokine therapy with different target molecules. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(11):1820-6.
7. Du Pan SM, Scherer A, Gabay C, Finckh A. Differential drug retention between anti-TNF agents and alternative biological agents after inadequate response to an anti-TNF agent in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(6):997-9.
8. Blum MA, Koo D, Doshi JA. Measurement and rates of persistence with and adherence to biologics for rheumatoid arthritis: a systematic review. *Clin Ther*. 2011;33(7):901-13.