

Seguridad con abatacept

FERNÁNDEZ-LLANIO N, ALEGRE SANCHO JJ, BELTRÁN CATALÁN E, CHALMETA I, IVORRA CORTÉS J, ROMÁN IVORRA J

Servicio de Reumatología - Hospital Dr. Peset - Valencia

Correspondencia: Nagore Fernández-Llanío - Servicio de Reumatología. Hospital Dr. Peset - Avda. Gaspar Aguilar 89 - 46017 Valencia

✉ fernandezllanio_nag@gva.es

INTRODUCCIÓN

Los datos de seguridad con abatacept que se describen a continuación se obtienen de la visión integrada del programa de ensayos clínicos. Dicho programa consta de 3 ensayos fase IIb y 5 ensayos fase III^{1,2,3,4,5,6,7} (Figura 1). Se analizan los acontecimientos adversos en un total de 4150 pacientes, con una exposición a abatacept superior a 10.000 pacientes/año, y un tiempo medio de exposición de 2,5 años (mínimo de 2 meses y máximo de 6,9 años de exposición)

En los grupos de tratamiento con abatacept, como en los grupos control, los pacientes tenían características similares (Tabla 1). La mayoría eran mujeres, con edad media de 52 años y una duración

media de la enfermedad de 10 años. Agrupando los pacientes de los 5 estudios principales, se observó que la mayoría (81.9%) recibían tratamiento concomitante con metotrexato (MTX), el 26.9% tomaba otro tratamiento modificador de la enfermedad (FAME) no biológico (principalmente antipalúdicos, leflunomida y/o sulfasalazina), 9.4% recibía tratamiento anti-TNF α concomitante, y un 1.1% recibía tratamiento con anakinra⁸.

En los ensayos clínicos controlados con placebo, se notificaron reacciones adversas al medicamento (RAMs) en un 52,2% de los pacientes tratados con abatacept y en un 46,1% de los pacientes tratados con placebo. Las reacciones adversas al medicamento notificadas con mayor frecuencia ($\geq 5\%$) entre los pacientes tratados con abatacept fueron cefaleas y náuseas. La proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a RAMs fue de 3,4% en el caso de los pacientes tratados con abatacept y de 2,2% en el de los pacientes tratados con placebo.

Tras este breve resumen, describiremos unas características propias de abatacept que tienen relación con la seguridad del fármaco. Posteriormente, basándonos en el programa de ensayos clínicos de abatacept, valoraremos la seguridad que tiene el fármaco en las principales áreas que más nos preocupan a los clínicos cuando se trata de fármacos biológicos (las infecciones, las neoplasias, la autoinmunidad, las reacciones infusionales y la posibilidad de combinación con otros biológicos). Por último, comentaremos aspectos en situaciones clínicas concretas, como por ejemplo en los pacientes con EPOC.

El abatacept es un inhibidor selectivo de una de las vías de co-estimulación de los linfocitos T, dejando intactas el resto de vías. Se podría decir que produce una inmunosupresión "parcial". Además, se trata del dominio extracelular del CTLA-4, unido a un fragmento Fc de la IgG1 humana que se ha modificado con el objetivo de evitar la lisis celular dependiente de anticuerpos y la citotoxicidad mediada por el complemento. El abatacept es una proteína completamente humana, por lo que su inmunogenicidad es baja.

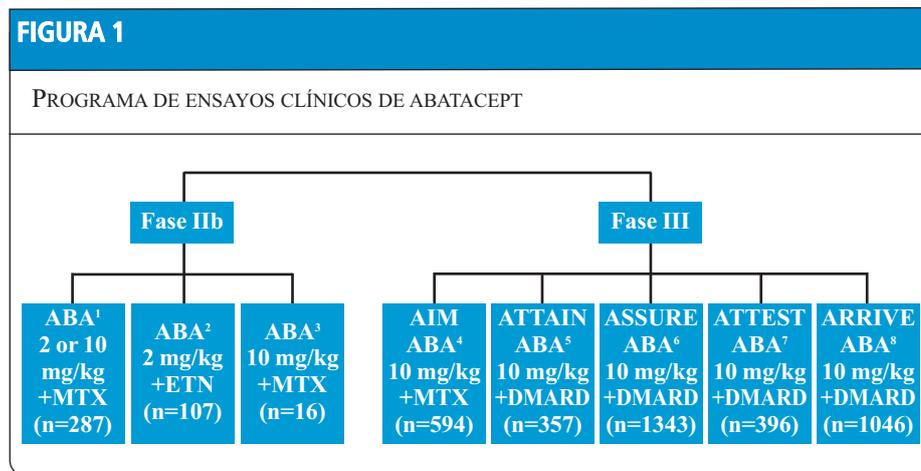


TABLA 1

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES DE LOS ENSAYOS CLÍNICO DOBLE CIEGO CONTROLADOS CON PLACEBO

| | Abatacept n = 1955 | Placebo n = 989 |
|----------------------------------|-----------------------|--------------------|
| Edad media (años) | 53 | 52 |
| % Mujeres | 79 | 80 |
| % Caucásicos | 88 | 87 |
| Duración de la enfermedad (años) | 10 | 10 |
| Medicación concomitante: | | |
| Metotrexato | 81,9 % | 83,3 % |
| Corticoides sistémicos | 74,7 % | 75,8 % |
| AINES | 83,9 % | 85,1 % |
| Biológicos | 10,5 % | 13,9 % |

FIGURA 2

ESTUDIO PRECLÍNICO CON UN MODELO MURINO DE TBC LATENTE

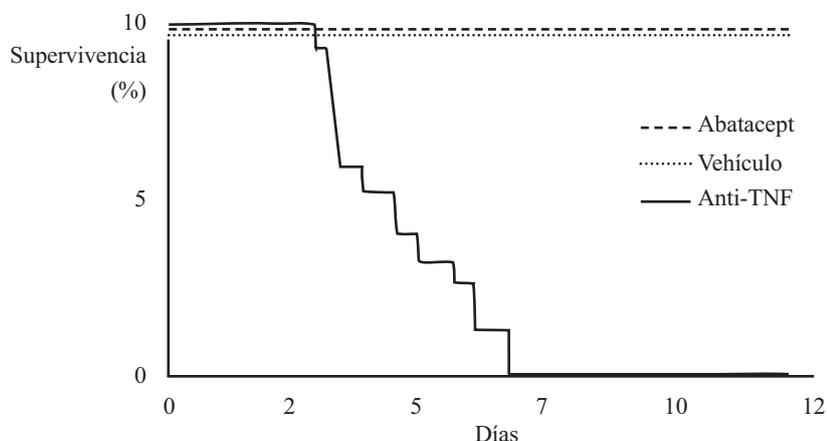


TABLA 2

DESCRIPCIÓN DE INFECCIONES EN LOS PERIODOS DOBLE CIEGO DE LOS ENSAYOS CONTROLADOS CON PLACEBO

| | Abatacept n = 1955 | Placebo n = 989 |
|--------------------------|-----------------------|--------------------|
| Infecciones totales | 58 (3) | 19 (1.9) |
| Neumonía | 9 (0.5) | 5 (0.5) |
| Celulitis | 5 (0.3) | 2 (0.2) |
| Infección urinaria | 4 (0.2) | 1 (0.1) |
| Bronquitis | 4 (0.2) | 0 |
| Diverticulitis | 3 (0.2) | 0 |
| Pielonefritis aguda | 3 (0.2) | 0 |
| Infección localizada | 3 (0.2) | 0 |
| Bronconeumonía | 2 (0.1) | 0 |
| Úlcera cutánea infectada | 2 (0.1) | 0 |
| Sinusitis | 2 (0.1) | 0 |
| Absceso subcutáneo | 2 (0.1) | 0 |

INFECCIONES

En la Tabla 2, se muestran las infecciones observadas en los periodos doble ciego de los estudios controlados con placebo. El número total de infecciones en el grupo tratado con abatacept fue superior al grupo placebo (3% frente a 1,9%). Por este motivo no se debe iniciar el tratamiento con abatacept en pacientes con infecciones activas graves, y se debe realizar cribado de tuberculosis (TBC) y hepatitis viral. La infección registrada con mayor frecuencia tanto en el grupo placebo, como

en el control, fue neumonía (0.5% en ambos grupos de tratamiento)⁸.

Si se incluyen los datos de los periodos de extensión abierta de los ensayos clínicos con un total de 10.365 pacientes/año de exposición a abatacept, se observa que la tasa de incidencia (/100 pacientes-año) de infecciones se mantiene estable a lo largo del tiempo, es similar a la observada en los ensayos clínicos doble ciego controlados con placebo.

Para situar los acontecimientos adversos observados durante el programa de

desarrollo clínico de abatacept en el contexto poblacional, se comparan con 6 cohortes de pacientes con AR y exposición a FAMES: British Columbia RA Cohort (Canada); Norfolk Arthritis Registry (UK); National Data Bank for Rheumatic Diseases (US); Inpatient Register RA cohort (Sweden); Early Arthritis Register cohort (Sweden); Pharmetrics medical and pharmacy claims database (US).

La tasa de incidencia estandarizada (casos observados/casos esperados) de infecciones graves (las que hubieran requerido hospitalización) fue menor en comparación con las cohortes de pacientes con AR establecidas, y en cambio fue superior cuando se comparaba con cohortes de AR de reciente comienzo. En conjunto, agrupando todas las cohortes, el rango esperado de infecciones graves es de 144 a 363, y los casos observados fueron 272.

Respecto a las infecciones oportunistas, se observaron 6 casos de TBC (tasa de incidencia/100 pacientes-año=0.06), 2 casos de aspergilosis, 1 caso de blastomycosis y 1 de candidiasis sistémica. Cabe destacar que en el estudio ARRIVE, se incluyeron 26 pacientes con PPD + y Rx de tórax normal. No se observó ningún caso de TBC. Existe un estudio pre-clínico con un modelo murino de TBC latente que nos llama la atención. A 44 de estos ratones se les administró un vehículo (placebo), a 46 ratones se les administró abatacept 0,5 mg (20 mg/kg)/semana, sc, y finalmente a 44 ratones se les administró anti-TNF murino 0,5 mg/2 semanas, intra-peritoneal. El 100% de los ratones que recibieron el anti-TNF murino murieron antes de la semana 9. Los ratones tratados con abatacept fueron capaces de mantener controlada la TBC latente (Figura 2)¹⁰.

NEOPLASIAS

En la Tabla 3, se muestra el número total de neoplasias observadas en los pacientes tratados con abatacept y con placebo, en los ensayos controlados⁸. De la misma manera que para las infecciones, se analiza la tasa de incidencia de neoplasias con los datos de los periodos de extensión abierta, y se observa que ésta no aumenta a

lo largo del tiempo con el aumento de exposición a abatacept.

La incidencia de neoplasias se sitúa en contexto, comparándola con cohortes de pacientes con AR, pero también con la población general. Se observa que la tasa de incidencia estandarizada (SIR) de las neoplasias observadas en los pacientes con AR tratados con abatacept no fue superior que en las cohortes de pacientes con AR tratados con FAMEs, e incluso no hubo diferencias significativas frente a la población general (neoplasias totales, excluyendo el cáncer de piel no melanoma: 0.82 (IC 95%: 0.61 a 1.08). Cáncer de mama: 0.41 (IC 95%: 0.17 a 0.85). Cáncer colo-rectal: 0.32 (IC 95%: 0.04 a 1.16). Cáncer de pulmón: 1.51 (IC 95%: 0.80 a 2.59). Linfoma: 2.17 (IC 95%: 0.70 a 5.07))¹¹.

AUTOINMUNIDAD

Durante los periodos doble ciego controlados del programa de desarrollo clínico de abatacept se observaron 28 eventos de carácter autoinmune. La mayoría fueron leves o moderados. El acontecimiento más frecuente fue la psoriasis (9 casos), estando presente casi siempre antes de iniciar el tratamiento con abatacept. También se observaron casos de lupus o síndrome lupus-like. Se observó un caso de esclerosis múltiple (EM), pero éste no se relacionó con el abatacept, ya que la clínica sugestiva de EM estaba registrada previamente a la inclusión del paciente en el estudio¹².

Para determinar la presencia de anticuerpos anti-abatacept, se analizó la respuesta humoral en 2.237 pacientes. Se detectaron anticuerpos en el 2,8% de los pacientes, con una exposición a abatacept de hasta 3 años. Apparentemente estos anticuerpos no se correlacionaron con la respuesta clínica, ni con los acontecimientos adversos, y no fueron más frecuentes en los pacientes que hubieran suspendido una o dos dosis del fármaco¹³.

REACCIONES INFUSIONALES

Las reacciones agudas en el momento de la infusión fueron más frecuentes en el grupo de tratamiento con abatacept que en el grupo placebo (9.8% frente a 6.7%). En el programa de desarrollo clínico de abatacept, menos del 1% de los pacientes expe-

TABLA 3

DESCRIPCIÓN DE LAS NEOPLASIAS EN LOS PERIODOS DOBLE CIEGO DE LOS ENSAYOS CONTROLADOS CON PLACEBO

| Tipo de neoplasia | Abatacept n=1955 Núm(%) | Placebo n=989 Núm(%) |
|-----------------------------------|-------------------------------|----------------------------|
| Total | 27 (1.4) | 11 (1.1) |
| Cáncer de piel no melanoma | 16 (1.0) | 6 (0.6) |
| Sólidos | 9 (0.5) | 5 (0.5) |
| Pulmón | 4 (0.2) | 0 |
| Tiroides | 2 (0.1) | 0 |
| Mama | 1 (<0.1) | 2 (0.2) |
| Próstata | 1 (<0.1) | 0 |
| Vejiga | 1 (<0.1) | 0 |
| Renal | 1 (<0.1) | 0 |
| Endometrio/uterino | 0 | 2 (0.2) |
| Melanoma | 0 | 1 (0.1) |
| Hematológico | 2 (0.1) | 0 |
| Linfoma | 1 (<0.1) | 0 |
| Síndrome Mielodisplásico | 1 (<0.1) | 0 |

TABLA 4

ACONTECIMIENTOS ADVERSOS CON LA COMBINACIÓN DE ABATACEPT CON OTROS FÁRMACOS BIOLÓGICOS, EN COMPARACIÓN CON PLACEBO

| Número (%) | Terapia biológica | |
|---------------------|-------------------|-----------------|
| | Abatacept (N=204) | Placebo (N=134) |
| Infecciones totales | 130 (63.7) | 58 (43.3) |
| Infecciones graves | 9 (4.4) | 2 (1.5) |
| Efectos adv. graves | 40 (19.6) | 12 (9.0) |

rimentaron reacciones de hipersensibilidad al fármaco, entre las que se incluye un caso de anafilaxia. Aunque las reacciones infusionales son en general leves y poco frecuentes, se debe administrar abatacept en unidades de infusión adecuadamente equipadas.

COMBINACIÓN DE FÁRMACOS BIOLÓGICOS

No se recomienda la combinación de abatacept con otros fármacos biológicos, puesto que se ha observado un aumento de acontecimientos adversos, en particular infecciones (Tabla 4)^{2,6}. Sin embargo, tras un fracaso con terapia anti-TNF no parece

necesario un periodo de "lavado" del anti-TNF previo, como demuestra el estudio ARRIVE¹⁴. En este estudio, se incluyen 1046 pacientes con AR refractaria a tratamiento anti-TNF. A unos pacientes se les deja un periodo libre de fármaco biológico igual o superior a 2 meses (n=449), y a los otros se les cambia directamente del anti-TNF a abatacept (n=597). Los pacientes se siguen durante 6 meses. En todos los pacientes el nuevo tratamiento demostró una tolerabilidad aceptable, con un perfil de seguridad similar en ambos grupos. El estudio ARRIVE apoya la posibilidad de "switching" directo de un anti-TNF a abatacept en nuestra práctica clínica.

REACCIONES ADVERSAS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (EPOC)

En uno de los ensayos, hubo 37 pacientes con EPOC tratados con abatacept y 17 tratados con placebo. Los pacientes con EPOC tratados con abatacept desarrollaron reacciones adversas al medicamento con más frecuencia que los tratados con placebo (51,4% frente a 47,1%, respectivamente). Los trastornos respiratorios (reagudización de EPOC y disnea entre otros), se produjeron con más frecuencia en los pacientes tratados con abatacept que en los pacientes tratados con placebo (10,8% frente a 5,9%, respectivamente).

PACIENTES ANCIANOS

No se necesita ajuste de dosis.

EMBARAZO, LACTANCIA Y FERTILIDAD

No hay datos suficientes sobre el uso de abatacept en mujeres embarazadas. Durante el tratamiento con abatacept las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces hasta 14 semanas después de la última dosis de tratamiento con abatacept. Se ha demostrado que abatacept se detecta en la leche de la rata. Se desconoce si abatacept se excreta en la leche materna. Las mujeres no deben amamantar a sus hijos mientras estén en tratamiento con abatacept y hasta 14 semanas después de la última dosis. No se han realizado estudios formales del posible efecto de abatacept sobre la fertilidad humana. En ratas, abatacept no tuvo efectos adversos sobre la fertilidad.

CONCLUSIONES

1. Abatacept tiene un perfil de seguridad favorable. Aun así, incrementa ligeramente el riesgo de infecciones por lo que antes de iniciar el tratamiento con abatacept es necesario realizar un cribado para tuberculosis latente y para hepatitis vírica, de acuerdo con las guías locales.

2. Aunque los datos existentes no muestran aumento del riesgo de neoplasias, es necesario disponer de mayor información a largo plazo para conocer el riesgo real de neoplasias con abatacept.

3. Las reacciones infusionales son en general leves y poco frecuentes. No obstante, se debe administrar abatacept en unidades de infusión equipadas adecuadamente.

BIBLIOGRAFÍA

- Westhovens R, Kremer JM, Moreland LW, Emery P, Russell AS, Li T, Aranda R, Becker JC, Qi K, Dougados M. Safety and efficacy of the selective costimulation modulator abatacept in patients with rheumatoid arthritis receiving background methotrexate: a 5-year extended phase IIB study. *J Rheumatol* 2009;36:736-742.
- Weinblatt M, Schiff M, Goldman A, Kremer J, Luggen M, Li T, Chen D, Becker JC. Selective costimulation modulation using abatacept in patients with active rheumatoid arthritis while receiving etanercept: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2007;66:228-234.
- Buch MH, Boyle DL, Rosengren S, Saleem B, Reece RJ, Rhodes LA, Radjenovic A, English A, Tang H, Vratsanos G, O'Connor P, Firestein GS, Emery P. Mode of action of abatacept in rheumatoid arthritis patients having failed tumour necrosis factor blockade: a histological, gene expression and dynamic magnetic resonance imaging pilot study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1220-1227.
- Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C, Szechinski J, Li T, Ge Z, Becker JC, Westhovens R. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;144:865-876.

- Genovese MC, Schiff M, Luggen M, Becker JC, Aranda R, Teng J, Li T, Schmidely N, Le Bars M, Dougados M. Efficacy and safety of the selective co-stimulation modulator abatacept following 2 years of treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-tumour necrosis factor therapy. *Ann Rheum Dis* 2008;67:547-554.
- Weinblatt M, Combe B, Covucci A, Aranda R, Becker JC, Keystone E. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: A one-year randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2006;54:2807-2816.
- Schiff M, Keiserman M, Codding C, Songcharoen S, Berman A, Nayiager S, Saldade C, Li T, Aranda R, Becker JC, Lin C, Cornet PL, Dougados M. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1096-1103.
- Sibilia J, Westhovens R. Safety of T-cell costimulation modulation with abatacept in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:S46-56.
- Linsley PS, Brady W, Urnes M, Grosmaire LS, Damle NK, Ledbetter JA. CTLA-4 is a second receptor for the B cell activation antigen B7. *J Exp Med* 1991;174:561-569.
- Bigbee CL, Gonchoroff DG, Vratsanos G, Nadler SG, Haggerty HG, Flynn JL. Abatacept treatment does not exacerbate chronic Mycobacterium tuberculosis infection in mice. *Arthritis Rheum* 2007;56:2557-2565.
- Simon TA, Smitten AL, Franklin J, Askling J, Lacaille D, Wolfe F, Hochberg MC, Qi K, Suissa S. Malignancies in the rheumatoid arthritis abatacept clinical development programme: an epidemiological assessment. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1819-1826.
- Smitten A. *Arthritis Rheum* 2008;59:S787.
- Hagerty DT. *Ann Rheum Dis* 2006;65(supl 2):319.
- Schiff M, Pritchard C, Huffstutter JE, Rodriguez-Valverde V, Durez P, Zhou X, Li T, Bahrt K, Kelly S, Le Bars M, Genovese MC. The 6-month safety and efficacy of abatacept in patients with rheumatoid arthritis who underwent a washout after anti-tumour necrosis factor therapy or were directly switched to abatacept: the ARRIVE trial. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:1708-1714.