

Seguridad de abatacept en pacientes con artritis reumatoidea

Fernando Dal Pra¹, María N. Tamborenea², Eduardo Mysler², Jorge Velasco³, Alberto Berman⁴, Alberto Spindler⁴, Silvia Paz⁴, María J. Papagno³, José L. Velasco Zamora³, Gustavo Citera¹

Secciones de Reumatología

¹Instituto de Rehabilitación Psicosfísica, ²Organización Médica de Investigación (OMI), ³Centro de Enfermedades Reumáticas (CER), Buenos Aires. ⁴Centro Médico Privado de Reumatología, Tucumán.

Este estudio fue financiado por un grant irrestricto de laboratorio Bristol Myers Squibb Argentina.

Resumen

Abatacept (ABA) es una proteína de fusión que inhibe la señal coestimuladora del linfocito T y está indicado en pacientes con artritis reumatoidea (AR) y artritis crónica juvenil moderada a severa sin respuesta a metotrexato (MTX). ABA ha demostrado su eficacia y seguridad en numerosos estudios controlados, doble ciego, randomizados en poblaciones seleccionadas. La incidencia de eventos adversos en estos estudios oscila entre 80 y 400 por 100 pacientes año. El objetivo del presente estudio fue evaluar la seguridad de ABA en pacientes con AR no seleccionados de la vida real.

Material y métodos: Se incluyeron en forma consecutiva todos los pacientes con AR (criterios ACR'87) de 4 centros de reumatología que hubieran recibido al menos 1 dosis de ABA. Se consignaron datos socio-demográficos, características clínicas de la enfermedad, número de infusiones, dosis, y medicación concomitante. Se evaluaron todos los eventos adversos y se determinó la severidad y causalidad. Se consideraron las causas de suspensión del tratamiento.

Análisis estadístico: Se evaluó la incidencia de eventos adversos/100 pacientes año de tratamiento, las variables categóricas fueron comparadas por Chi cuadrado y las continuas por test de Student o ANOVA.

Resultados: Se incluyeron 184 pacientes, 155 (84,2%) eran mujeres con una mediana de edad de 56 años (RIC 48-64) y una mediana de tiempo de evolución de la enfermedad de 13 años (RIC 8-18). El 94,7% de los pacientes eran FR positivo y el 82% presentaron erosiones. El 90% recibían DMARDs concomitantes, siendo MTX la más frecuente (76,5%). En el 67% de los casos ABA fue el primer agente biológico utilizado y 23% habían recibido previamente al menos un anti-TNF. La mediana de tratamiento con ABA fue de 24 meses (RIC 11-34) y la mediana de infusiones de 23 (RIC 10-34). La incidencia de eventos adversos (EA) de cualquier tipo fue de 46,18/100 pacientes (pts) año, siendo los más frecuentes: infecciones 27,3/100 pts año y reacciones a la infusión 8,6/100 pts año. El resto de los EA fueron me-

Summary

Abatacept (ABA) is a fusion protein that inhibits the T cell costimulatory signal and is indicated in patients with moderate to severe Rheumatoid Arthritis (RA) and Juvenile Idiopathic Arthritis, not responding to methotrexate. ABA has demonstrated efficacy and security in several controlled, double-blind, randomized studies in selected populations. The objective of the present study was to evaluate security of ABA in patients with RA in the real life.

Material and Methods: Consecutive patients with RA (ACR'87 classification) from 4 rheumatology centers that received at least one infusion of ABA were included. Socio-demographic data, disease characteristics, number of infusions, dose, and concomitant medications were registered. All Adverse Events (AE) were evaluated and severity and causality were determined. Causes of treatment discontinuation was also considered.

Statistical analysis: Incidence of AE per 100 patient-years was evaluated, categorical variables were compared by Chi² and continuous variables by Student T-test or ANOVA.

Results: 184 patients were included, 155 (84.2%) were female, median age was 56 years (IQR 48-64) and median duration of disease was 13 years (IQR 8-18). 94.7% of the patients were rheumatoid factor-positive and 82% had erosive disease. 90% were treated with concomitant DMARDs, methotrexate being the most frequent (76.5%). In 67% of the patients ABA was the first biologic agent used, and 23% had previously received at least one anti-TNF. Median duration of treatment with ABA was 24 months (IQR 11-34) and median number of infusions was 23 (IQR 10-34). Incidence of all AE was 46.18 per 100 patient-years, being the more frequent: Infections (27.3 per 100 patient-years), and infusion reactions (8.6 per 100 patient-years). The most frequent infection was upper airway disease and no opportunistic infections or tuberculosis were detected. 46 patients stopped treatment with ABA, 18 due to lack of efficacy, 14 for not being provided by the health system, 8 for AE and 6 for

Correspondencia

Gustavo Citera, Jefe de la Sección Reumatología, IREP.
E-mail: gustavocitera@gmail.com

nores a 5/100 pts año. Las infecciones más frecuentes fueron de vías aéreas superiores, no se observaron casos de tuberculosis, ni otras infecciones oportunistas severas. 46 pacientes suspendieron ABA, 18 por falta de eficacia, 14 por falta de suministro relacionado con el pagador, 8 por eventos adversos y 6 por otras causas. La incidencia de EA infecciosos se asoció con mayor edad, pero no con sexo, uso concomitante de esteroides o DMARs.

Conclusión: En esta cohorte de pacientes con AR de la vida real, la incidencia de eventos adversos a abatacept fue menor que la observada en los estudios controlados.

Palabras clave: Abatacept, seguridad, eventos adversos.

other causes. Incidence of infectious AE was associated with increasing age, but not with gender or concomitant use of DMARs or corticosteroids.

Conclusion: In this cohort of rheumatoid arthritis patients of the daily practice, the incidence of adverse events related to abatacept was less than the observed in controlled studies.

Key words: Abatacept, safety, adverse events.

Introducción

La Artritis Reumatoidea (AR) es una enfermedad crónica que afecta principalmente a las articulaciones y que sin tratamiento, librada a su historia natural, puede llevar rápidamente a la discapacidad por daño articular irreversible. Actualmente existen numerosos tratamientos efectivos para controlar la actividad inflamatoria de la AR y evitar así la progresión de la discapacidad. En la última década surgieron dentro de estos tratamientos los modificadores de la respuesta biológica, que han tenido un alto impacto en el control de la enfermedad. Dentro de este grupo se encuentra el abatacept, el cual es una proteína de fusión soluble constituida por el dominio extracelular del antígeno 4 asociado a los linfocitos T citotóxicos humanos (CTLA-4) unido a la porción Fc modificada de la inmunoglobulina G1 (IgG1) humana¹. Esta molécula tiene la capacidad de unirse a los receptores coestimuladores de las células presentadoras de antígenos CD80 y CD86, y de esta manera inhibir la coestimulación necesaria para activar a los linfocitos T CD4 positivos, a los cuales se les conoce su rol patogénico en la AR. El abatacept está indicado en el tratamiento de la AR y Artritis Idiopática Juvenil (AIJ) poliarticular, moderadas a severas. El abatacept se administra mediante infusión endovenosa durante 30 minutos al día 0, 14 y 28, y luego cada 28 días a una dosis de 500 mg para personas con peso menor a 60 kg, 750 mg para personas entre 60 y 100 kg, y 1000 mg para personas con más de 100 kg de peso corporal. El abatacept ha demostrado su eficacia y seguridad en numerosos estudios controlados, doble ciego, randomizados en poblaciones seleccionadas²⁻⁴. Sin embargo, estas poblaciones estrictamente selectas de estudios de investigación no siempre reflejan las características generales de los pacientes en la vida real. Por dicho motivo, el objetivo del

presente estudio fue evaluar la seguridad de abatacept en pacientes con AR no seleccionados de la práctica cotidiana.

Material y métodos

Se incluyeron en forma consecutiva todos los pacientes con Artritis Reumatoidea (según criterios ACR'87) de 4 centros reumatológicos, que por indicación de su reumatólogo iniciaron tratamiento con abatacept. Se consignaron datos socio-demográficos, características clínicas de la enfermedad, número de infusiones, dosis, y uso de Drogas Modificadoras de la AR (DMARs) y corticoides concomitantes. Se evaluaron todos los eventos adversos y se determinó la severidad y causalidad. Los eventos adversos fueron clasificados según las siguientes categorías: reacciones infusionales, trastornos gastroenterológicos, trastornos hematológicos, inmunogenicidad, neoplasias e infecciones. Se consideraron las causas de suspensión del tratamiento. Para el análisis estadístico se evaluó la incidencia de eventos adversos c/100 pacientes año de tratamiento en forma global y para cada categoría de evento adverso. Se evaluaron las variables asociadas a eventos adversos (las categóricas fueron comparadas por Chi cuadrado y las continuas por test de Student o ANOVA). Se estimó la supervivencia acumulada del tratamiento mediante curva de Kaplan-Meier. Se realizó análisis de regresión logística múltiple para determinar factores asociados a desarrollo de infecciones. Se consideró significativa una $p < 0,05$. Se utilizó software SPSS v.15.

Resultados

Se incluyeron en total 184 pacientes de cuatro centros reumatológicos, cuyas características generales se describen

Sexo Femenino, n (%)	155 (84,2%)
Edad, m (RIC) años	56 (48-64)
Tiempo evolución enfermedad, m (RIC) años	13 (8-18)
Factor reumatoideo positivo, n (%)	173 (94%)
Enfermedad erosiva, n (%)	149 (81%)
Tratamiento con corticoides, n (%)	120 (65%)
Tratamiento con DMARs, n (%)	165(90%)
Metotrexato	76,5%
Leflunomida	4,4%
Combinación	6%
Tratamiento biológico previo, n (%)	61(33%)
Un anti-TNF	23,1%
Dos anti-TNF	7,7%
Otros	2%

Tabla 1. Características generales de los pacientes.

en la Tabla 1. La mediana de tiempo de tratamiento con abatacept fue de 24 meses (Rango Inter-Cuartilo (RIC) 11-34), con una mediana de infusiones de 23 por paciente (RIC 10-34). Todos los pacientes recibieron la dosis indicada acorde al peso en cada infusión. El tiempo de seguimiento de la cohorte fue de 443,85 pacientes-años.

Durante este tiempo se registraron 205 eventos adversos probable o posiblemente asociados al abatacept. Estos se desarrollaron en un 50,5% de los pacientes de la cohorte, no habiendo experimentado eventos adversos el porcentaje restante. La incidencia de eventos adversos fue de 46,18 eventos adversos cada 100 pacientes-año de tratamiento. La incidencia de eventos adversos serios fue de 2,77 cada 100 pacientes-año. En la Figura 1 se muestra el porcentaje de eventos adversos según categoría, donde se observa que gran parte de los mismos fueron infecciones. La incidencia de infecciones fue de 27,3 cada 100 pacientes-año. En la Tabla 2 se describen las infecciones más frecuentemente registradas. Las reacciones infusionales

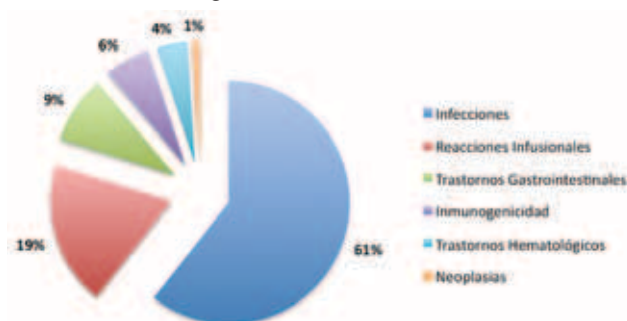


Figura 1. Porcentaje de eventos adversos según tipo de evento.

tuvieron una incidencia de 8,6 cada 100 pacientes-año. En la Tabla 3 se describen las reacciones infusionales más frecuentes.

Bronquitis	20%
Faringitis / Laringitis	19%
Cistitis	13%
Celulitis	9%
Influenza	8%
Herpes simple	5%
Sinusitis	4%
Erisipela	4%
Absceso cutáneo	4%
Otitis	4%
Herpes zoster	3%
Neumonía	3%
Divericulitis	3%
Brote de HPV	1%

Tabla 2. Tipos de infecciones registradas según frecuencia.

Con menor frecuencia se observaron trastornos gastrointestinales (incidencia de 4,3 cada 100 pacientes-año), reacciones de inmunogenicidad (incidencia de 2,9 cada 100 pacientes-año), trastornos hematológicos (incidencia de 1,8 cada 100 pacientes-año) y neoplasias (incidencia de 0,5 cada 100 pacientes-año). Los trastornos gastrointestinales más frecuentes fueron dispepsia, dolor abdominal, úlceras orales y diarrea. Las reacciones de inmunogenicidad más frecuentes fueron psoriasis, dermatitis psoriasiforme y formación de autoanticuerpos. Los trastornos hematológicos más frecuentes fueron leucopenia, neutropenia, linfopenia y anemia. Se observaron 2 casos de neoplasias de los cuales uno fue cáncer de piel no melanoma y otro

Hipertensión arterial	20%
Náuseas	20%
Hipotensión arterial	17%
Urticaria / prurito	17%
Rash cutáneo	10%
Irritación de vías aéreas	7%
Cefalea	3%
Fiebre	3%
Mareos	3%

Tabla 3. Reacciones infusionales registradas según frecuencia.

fue cáncer no clasificado. Durante el seguimiento 3 pacientes murieron por causa no relacionada al tratamiento, según los investigadores.

Durante el período de observación, 46 pacientes (25% de la cohorte) suspendieron el tratamiento con abatacept. En la Figura 2 se muestran las causas de suspensión del tratamiento. Se destaca que solo un 17% de los pacientes

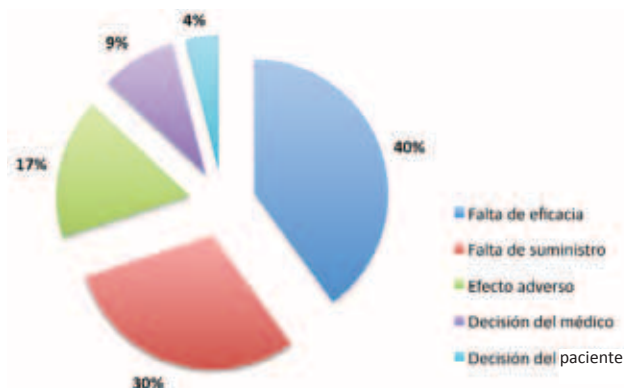


Figura 2. Motivos de suspensión de tratamiento con abatacept sobre 46 pacientes de la cohorte.

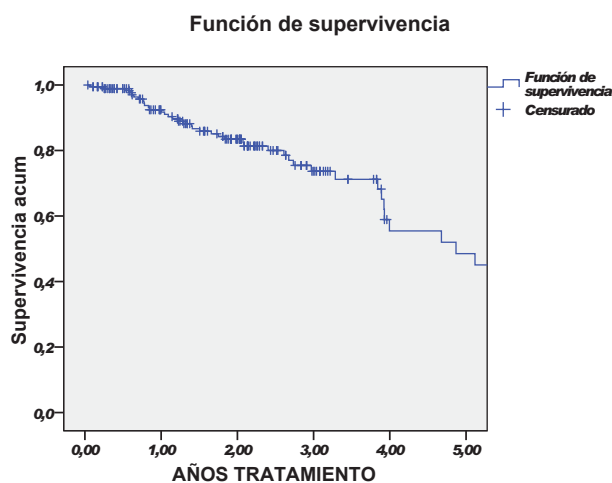


Figura 3. Sobrevida estimada de tratamiento con abatacept.

que discontinuaron el tratamiento lo hicieron por evento adverso (en general reacciones de inmunogenicidad, infecciones o reacciones infusionales).

La sobrevida estimada de tratamiento con abatacept fue de 4,86 años (IC 95%: 3,37-6,35), mostrándose en la Figura 3 la curva de Kaplan-Meier correspondiente.

En el análisis univariado de factores asociados al desarrollo de infecciones solo la duración del tratamiento

	B	Valor p	OR	I.C. 95% para OR	
				Inferior	Superior
Sexo	-,427	,362	,652	,261	1,633
Edad	,038	,008	1,038	1,010	1,068
Tiempo de evolución	-,013	,479	,987	,951	1,024
Dosis de esteroides (mg)	,074	,104	1,077	,985	1,177
DMARs concomitante	-,229	,155	,795	,580	1,090

Tabla 4. Regresión logística múltiple para buscar asociación con desarrollo de infecciones.

($p = 0,014$) y la edad del paciente ($p = 0,024$) mostraron asociación. En el análisis multivariado mediante regresión logística múltiple incluyendo como variables dependientes sexo y edad del paciente, tiempo de evolución de la enfermedad, dosis de esteroides y uso concomitante de DMARs, se observó que la única variable asociada al desarrollo de infecciones fue la mayor edad del paciente (OR: 1,038 (IC 95%: 1,01-1,07)) (Tabla 4).

Discusión

El desarrollo de los medicamentos biológicos ha producido una revolución en el tratamiento de esta enfermedad al demostrar que mejoran los síntomas, la función física e inhiben el daño estructural⁵.

Sin embargo, el costo de este avance en el tratamiento de la AR es el incremento significativo de eventos adversos observados, tales como reacciones infusionales, aumento en la incidencia de tumores (principalmente linfomas) e infecciones⁶. Por este motivo, actualmente un punto fundamental en el desarrollo de este grupo de drogas es mejorar la seguridad de las mismas^{5,6}. La información disponible sobre este aspecto proviene fundamentalmente de ensayos clínicos, estudios de cohorte, análisis de bases de datos, reportes de farmacovigilancia, revisiones sistemáticas y metaanálisis⁷. Los estudios clínicos incluyen una población estrictamente seleccionada, con escasas condiciones comórbidas, ingresan un bajo número de pacientes y no tienen suficiente seguimiento a largo plazo. De este modo, se reduce la validez externa de las conclusiones y la detección de eventos adversos que son poco frecuentes o aparecen luego de un tiempo prolongado de exposición⁸. Las cohortes, si bien permiten conocer los datos de incidencia y riesgo relativo en cuanto a la aparición de un evento, tienen la desventaja de requerir muestras de gran tamaño y un prolongado tiempo de seguimiento para detectar la presentación de los eventos adversos⁹. Las bases de datos en general no tienen una metodología de inclusión obligatoria llevando al sesgo de ingresar solo los pacientes que los médicos desean reportar y, por consiguiente, no captan toda la población disponible en ese centro médico, ciudad o país; la mayoría de las veces la calidad de la información no puede ser corroborada¹⁰. Los datos obtenidos de reportes postcomercialización tienen el inconveniente de la falta de reporte sistemática por la población médica, y la falta de un adecuado grupo control⁷.

Las revisiones sistemáticas y metaanálisis constituyen el más alto nivel de evidencia científica a la hora de generar re-

comendaciones, con un poder estadístico superior al de los ensayos clínicos. Sin embargo, algunas limitaciones afectan también a este tipo de revisiones, fundamentalmente el sesgo de publicación, derivado del hecho de que muchos trabajos científicos, en su mayoría con resultados “negativos”, nunca llegan a publicarse. Junto con el sesgo de selección cuando los criterios de inclusión y exclusión de los estudios en la revisión no son adecuadamente definidos¹¹.

Dentro de los medicamentos biológicos más recientemente lanzados al mercado se encuentra abatacept. Los estudios clínicos en pacientes con AR han demostrado que abatacept mejora significativamente los signos y síntomas en pacientes que no han tenido una respuesta adecuada a las DMARs y a los Inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral alfa (anti-TNF α). También demostraron mejorar la capacidad funcional, calidad de vida y disminuir la progresión radiológica según el score de Sharp modificado²⁻⁴.

La incidencia global de eventos adversos (EA), eventos adversos serios (EAS) y discontinuaciones debido a EA incluyendo infecciones, tuberculosis, neoplasias, autoinmunidad y reacciones infusionales agudas, durante los estudios randomizados doble ciego, fueron generalmente comparables entre abatacept y placebo¹². Un análisis integrado de seguridad sobre cinco estudios clínicos de abatacept en los que se enrolaron 2944 pacientes, reporta que los EA más frecuentes en los grupos abatacept y placebo fueron cefalea (18,3% y 12,7%, respectivamente), infecciones del tracto respiratorio superior (12,7% y 12,1%), náuseas (11,6% y 10,6%), y nasofaringitis (11,6% y 9,1%)¹². En la fase de extensión de los estudios clínicos no se identificó nueva información sobre la seguridad de esta droga en pacientes que la recibieron por hasta siete años^{13,14}. Tampoco se observó un aumento progresivo de los eventos adversos previamente reportados.

En el presente estudio multicéntrico, de una cohorte grande de pacientes con AR de la práctica habitual bajo tratamiento con abatacept, observamos una incidencia de 46,18 eventos adversos cada 100 pacientes-año de tratamiento, con una mediana de seguimiento de 2 años. De estos, un porcentaje importante estuvo dado por infecciones no serias del tracto respiratorio y urinario. Se destaca que no se observaron infecciones oportunistas ni desarrollo de tuberculosis. En segundo lugar de frecuencia luego de las infecciones se observaron reacciones adversas durante la infusión, en general leves y que cedieron con el entolecimiento de la velocidad de la infusión y/o el uso de medicación sintomática. En comparación con estudios controlados de abatacept^{12,15-17} se observó una menor

incidencia de eventos adversos en general y, aunque esta diferencia no fue evaluada para significancia estadística, probablemente se deba a una subestimación de eventos adversos leves en nuestro estudio. Cabe destacar que en nuestro estudio observamos una mayor incidencia de alteraciones inmunológicas principalmente cutáneas y, si bien nuevamente no se compararon estadísticamente con estudios controlados¹⁵, resta determinar si esta mayor proporción de reacciones cutáneas inmunológicas pueda deberse a una predisposición propia de nuestra población. Observamos que la sobrevivencia media del uso de abatacept fue de 4,86 años, con un 25% de los pacientes de nuestra cohorte abandonando el tratamiento y solo un 4,25% de la cohorte debiendo suspender por evento adverso. Finalmente observamos que la única variable asociada al desarrollo de infecciones fue la mayor edad del paciente, no teniendo repercusión el uso o dosis de esteroide y/o DMARs concomitantes, ni el tiempo de evolución de la enfermedad.

Como limitación de nuestro estudio, no tuvimos disponibilidad de medidas de actividad de la enfermedad ni de capacidad funcional para gran parte de nuestros pacientes por lo cual no pudimos determinar como influenciarían estos parámetros en la seguridad del tratamiento. Por otra parte, será de interés el seguimiento longitudinal de esta cohorte para observar la eventual aparición de eventos adversos a más largo plazo.

En conclusión, en esta cohorte de pacientes bajo tratamiento con abatacept, el evento adverso más frecuente fue la infección, y la edad del paciente fue el único factor asociado al desarrollo de la misma.

Bibliografía

1. Goronzy JJ, Weyand CM. T-cell regulation in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16:212-17.
2. Schiff M, Keiserman M, Coddling C, et al. 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.
3. Genant H, Peterfy CG. Abatacept inhibits progression of structural damage in rheumatoid arthritis: results from the long-term extension of the AIM trial. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67:1084-1089.
4. Genovese MC, Schiff M, Luggen M, Becker J-C, Aranda R. 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.
5. Fleischmann R, Yocum D. Does safety make a difference in selecting the right TNF antagonist? *Arthritis Res Ther* 2004; 6 Suppl 2:S12-8.
 6. Singh JA, Christensen R, Wells GA, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA, Tanjong Ghogomu E, Tugwell P. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (4):CD007848.
 7. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295(19):2275-85.
 8. David Grimes, Kenneth F Schulz. An overview of clinical research: the lay of the land. *Lancet* 2002; 359:57-6.
 9. David Grimes, Kenneth F Schulz. Cohort studies: marching towards outcomes. *Lancet* 2002; 359:341-45.
 10. David A Grimes, Kenneth F Schulz. Bias and causal associations in observational research. *Lancet* 2002; 359:248-52.
 11. L'Abbé KA, Detsky AS, O'Rourke K. Meta-analysis in clinical research. *Ann Intern Med.* 1987; 107(2):224-33.
 12. Sibilía J, Westhovens R. Safety of T-cell co-stimulation modulation with abatacept in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2007; 25 (Suppl 46):S46-S56.
 13. Westhovens R, Kremer J, Emery P, et al. Consistent safety and sustained Improvement in disease activity and treatment response over 7 years of abatacept treatment in biologic naive patients with RA. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67(Suppl 2):341.
 14. Weinblatt M, Keystone E, Combe B, et al. Safety and patient-reported outcomes through 2 years of treatment with abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs): The ASSURE trial. *Arthritis Rheum.* 2006; 54(Suppl):248-249.
 15. Kremer JM, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C, Szechinski J, Westhovens R, Li T, Zhou X, Becker JC, Aranda R, Peterfy C, Genant HK. Long-term safety, efficacy and inhibition of radiographic progression with abatacept treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: 3-year results from the AIM trial. *Ann Rheum Dis.* 2011 Oct; 70(10):1826-30.
 16. Maxwell LJ, Singh JA. Abatacept for rheumatoid arthritis: a Cochrane systematic review. *J Rheumatol.* 2010 Feb; 37(2):234-45. Epub 2010 Jan 15.
 17. 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 Apr; 36(4):736-42. Epub 2009 Feb 27.