

Abatacept. Desarrollo clínico

Emilio Martín Mola

Jefe de Servicio Reumatología. Hospital Universitario La Paz. Universidad Autónoma. Madrid. España.

Las células T requieren, al menos, de dos señales para que se activen de forma plena. La señal 1 es específica del antígeno y la señal 2 es producto de la interacción de un receptor coestimulador en la célula T (CD28) y su ligando (CD80/86) en la célula que presenta el antígeno¹. Al mismo tiempo, y de modo fisiológico, el CTLA4, que tiene efectos contrarios a los efectos agonistas del CD28, se expresa en la superficie del linfocito¹. Abatacept (CTLA4 Ig) es una proteína recombinante que combina la parte extracelular del CTLA4 y un fragmento Fc de una IgG1 humana. Su administración compite con la coestimulación que origina el CD28 e inhibe este proceso² (fig. 1).

En los últimos años se ha desarrollado diferentes estudios clínicos, fundamentalmente en fase II y fase III, con objeto de evaluar la eficacia de este agente biológico en el tratamiento de la artritis reumatoide (AR). En la tabla 1 aparecen los más relevantes.

En este breve repaso nos ceñiremos a la descripción de los estudios AIM y ATTAIN.

Estudio AIM: abatacept en pacientes con respuesta inadecuada a metotrexato

En el estudio AIM³, el objetivo primario fue observar la eficacia clínica (ACR20) a los 6 meses de tratamiento en pacientes con AR que recibieron entre 500 mg y 1 g (en función del peso) de abatacept más metotrexato (MTX) comparado con abatacept más placebo. Se trataba de pacientes resistentes a las dosis convencionales de MTX. Una vez cumplidos los 6 meses, se permitió añadir un fármaco modificador de la enfermedad (DMARD, por sus siglas en inglés). Otros objetivos primarios fueron el grado de mejoría de la discapacidad al año (HAQ) y la capacidad de inhibir el daño estructural utilizando el método modificado de Genant.

A los 6 meses todos los pacientes que recibieron el tratamiento combinado obtuvieron una respuesta clínica supe-

rior y estadísticamente significativa, comparada con la obtenida en los pacientes que recibieron placebo: ACR20 67,9 frente a 39,7; ACR50 39,9 frente a 16,8, y ACR70 19,8 frente a 6,5; $p < 0,001$. Estas diferencias se mantuvieron después de un año de tratamiento (fig. 2).

Asimismo, después de un año de tratamiento los pacientes que recibieron la combinación de MTX y abatacept demostraron una mejoría significativa en el HAQ, ya que el 63,7 frente al 39,9%, $p < 0,001$, obtuvo un descenso medio en esta prueba de $\geq 0,3$.

Con respecto al daño estructural, éste se evaluó mediante el método de Sharp modificado por Genant. Después de un año de tratamiento, los pacientes que recibieron MTX y abatacept tuvieron una progresión menor y estadísticamente significativa cuando se comparó con el daño estructural en los pacientes que sólo recibieron monoterapia con MTX: índice total de Genant 1,21 frente a 2,32; $p < 0,001$.

Una de las características de la respuesta con este agente es que la respuesta clínica se demora entre 4 y 6 semanas, aunque en los pacientes que es eficaz se demuestra un aumento progresivo y mantenido de la eficacia durante meses, y se distancia de modo constante de la respuesta de placebo.

Como resumen de este estudio se puede afirmar que en los pacientes con respuesta parcial a MTX, abatacept combinado con este fármaco es superior a MTX solo, tanto en los parámetros que midieron eficacia como discapacidad y, además, fue capaz de frenar el daño estructural.

Estudio ATTAIN: estudio con abatacept en los pacientes con respuesta inadecuada a los antagonistas del factor de necrosis tumoral

Este estudio^{3,4} fue llevado a cabo en pacientes con AR y respuesta inadecuada a los antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF). Fueron pacientes que estaban recibiendo o habían recibido previamente infliximab o etanercept (adalimumab no se incluyó, por no estar en ese momento en el mercado) y que a pesar de ello persistían signos de actividad clínica importante o que, en el caso de haber abandonado uno de los dos agentes

Correspondencia: E. Martín Mola.
Servicio de Reumatología. Hospital Universitario La Paz.
Paseo de la Castellana, 261. 28046 Madrid. España.
Correo electrónico: emartinmola.hulp@salud.madrid.org

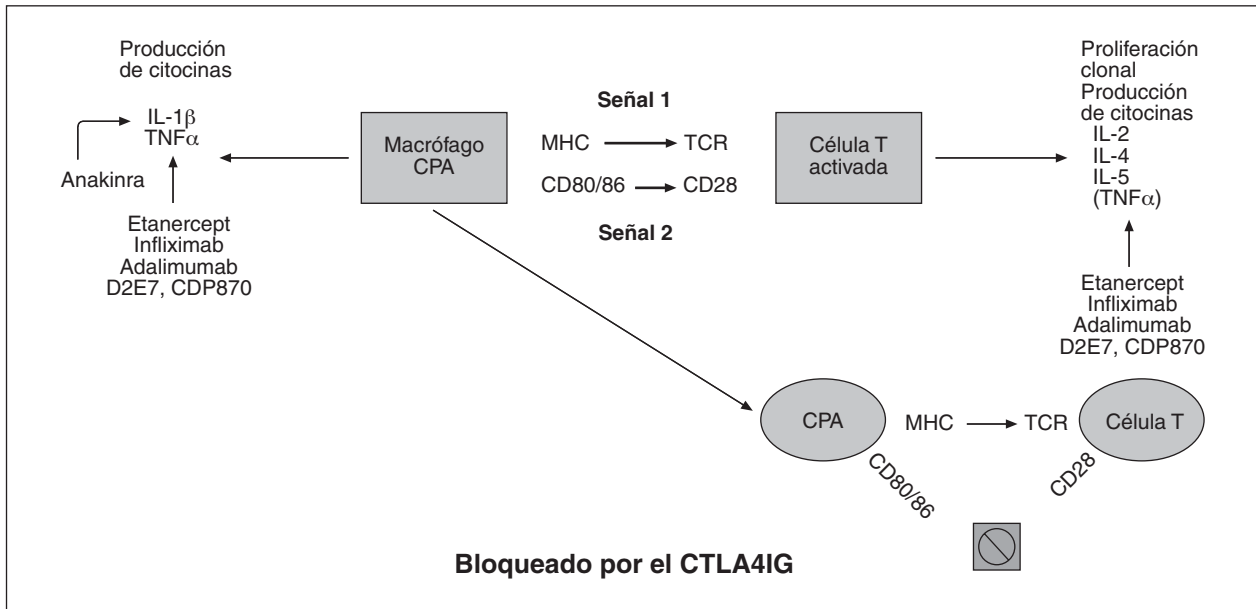


Figura 1. Las células T, una vez que se ponen en contacto con la célula presentadora de antígeno (CPA), requieren la señal 2 para lograr una activación completa. Esta señal aparece cuando el CD28 se une al CD80/86. El CTLA4IG se une al CD80/86 y bloquea la señal coestimuladora del CD28.

mencionados, existía constancia de que este abandono se había debido a ineficacia. Se aleatorizó a los pacientes incluidos en este estudio a doble ciego en dos brazos: los que recibieron placebo además del DMARD que estaban recibiendo en el momento de la aleatorización, y los que en lugar de placebo recibieron abatacept. El objetivo primero fue comparar la eficacia clínica (ACR20) de abatacept frente a placebo, a los 6 meses y la mejoría de la discapacidad en ese mismo período. Los resultados

TABLA 1. Principales estudios del desarrollo clínico de abatacept en fase II y III hasta el momento

Desarrollo clínico	
Fase 2	Fase 3
IM103-002 AR activa con cualquier DMARD Retirada DMARD Monoterapia	IM101-102 (AIM) AR activa con MTX Se mantuvo MTX Combinación con MTX
IM101-100 Enfermedad activa con MTX Se mantuvo MTX Combinación con MTX	IM101-029 (ATTAIN) AR activa con TNF + MTX/DMARD Retirada antagonista TNF Combinación con uno o más DMARD/anakinra
IM101-101 AR activa con ETN +/- MTX Retirada MTX Combinación con ETN	IM101-031 Estudio de seguridad en AR activa y comorbilidad Combinación con uno o más DMARD/biológicos

DMARD: *disease modifying anti-rheumatic drugs*; AR: artritis reumatoide; MTX: metotrexato; ETN: etanercept; AIM: abatacept en pacientes con respuesta inadecuada a metotrexato; TNF: factor de necrosis tumoral.

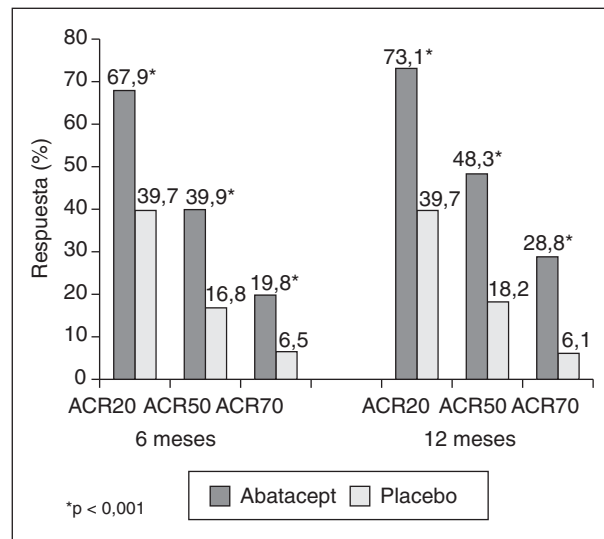


Figura 2. Estudio abatacept en pacientes con respuesta inadecuada a metotrexato (AIM). Respuesta a los 6 y 12 meses. Se obtuvo una respuesta superior y estadísticamente significativa en los pacientes que habían recibido abatacept más metotrexato (MTX) comparados con los que recibieron únicamente MTX y placebo. ACR: magnitud de la respuesta.

obtenidos demostraron una respuesta ACR significativamente superior en los pacientes que recibieron abatacept: ACR20 50,4 frente a 19,5, $p < 0,001$; ACR50 20,3 frente a 3,8, $p < 0,001$, y ACR70 10,2 frente a 1,5, $p = 0,005$ (fig. 3). Cuando se analizó por separado la respuesta ACR20 en las dos poblaciones que estaban o se

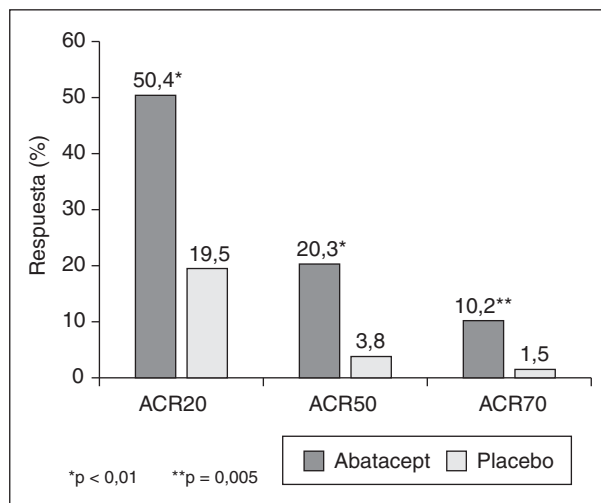


Figura 3. Estudio con abatacept en los pacientes con respuesta inadecuada a los antagonistas del factor de necrosis tumoral (AT-TAIN). Pacientes que habían fracasado al tratamiento con antagonistas del factor de necrosis tumoral. La respuesta fue superior y estadísticamente significativa en los pacientes que recibieron abatacept en lugar de placebo. ACR: magnitud de la respuesta.

había tratado con antagonistas del TNF, se vio que ambas tenían una respuesta significativa ($p < 0,05$) con respecto a placebo, con una respuesta ACR20 ligeramente superior en los pacientes que habían suspendido previamente los agentes biológicos (53,5 frente a 45,4).

Un dato importante fue que la supresión del antagonista del TNF previo a la aleatorización en el período de lavado no indujo un brote de la artritis, como quedó demostrado por la ausencia de incremento en el número de articulaciones dolorosas e inflamadas y en los niveles de proteína C reactiva, lo cual demuestra que se trataba realmente de pacientes resistentes a estos agentes biológicos.

Con respecto al otro objetivo primario, el 47% de los pacientes que recibieron abatacept y DMARD tuvo un descenso del HAQ igual o superior a 0,3, mientras que sólo alcanzó este objetivo el 23% de los pacientes que recibieron placebo, $p < 0,001$.

Seguridad

Respecto a la seguridad del fármaco³, la única evidencia sólida es que la combinación de abatacept con antagonistas del TNF aumenta de forma significativa el número de infecciones graves, por lo que se debe evitar su asociación. En 7 casos hubo algunas reacciones graves con la infusión de abatacept, mientras que esta circunstancia se dio en 2 pacientes que habían recibido placebo. En todas las situaciones el cuadro se resolvió con tratamiento sintomático.

Finalmente, y en lo que respecta a la aparición de tumores³, parece descartado que haya un mayor riesgo de cáncer de mama, y aunque se ha detectado 4 casos de linfoma, se desconoce el verdadero grado de implicación del agente biológico, ya que como es bien conocido la AR *per se* tiene incrementado el riesgo de esta enfermedad tumoral, aunque eso no obvia para que en todos estos pacientes, al igual que todos los que reciben agentes anti-TNF, se deba mantener una especial vigilancia ante la mínima sospecha de desarrollo de una enfermedad de este tipo.

Otra enfermedad que merece una mención especial es el cáncer de pulmón³. Este proceso se ha detectado en 8 pacientes que han recibido el fármaco, bien durante la fase de ensayo clínico o en las extensiones abiertas. Sin embargo, cuando estos datos se extrapolaron a las bases de datos de pacientes con AR, se observó que su incidencia era similar a la previamente observada en esta enfermedad.

Bibliografía

- Harris JR, editor. Rheumatoid Arthritis. Filadelfia: WB Saunders Company; 1997.
- Kremer JM, Westhovens R, Leon M, Di Giorgio E, Alten R, Steinfield S, et al. Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4Ig. N Engl J Med. 2003;349:1907-15.
- Disponible en: www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4170B1_02_01-FDA-Abatacept.pdf
- Genovese MC, Becker JC, Schiff M, Luggen M, Sherrer Y, Kremer J, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor α inhibition. N Engl J Med. 2005;353:1114-23.