

HOSPITAL UNIVERSITARIO REINA SOFÍA

Informe de la Comisión de Farmacia y Terapéutica

Abatacept

Basado en el Informe para el Comité de Actualización de la
Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía

1.- Identificación del fármaco:

Nombre Comercial: Orencia[®]
Presentaciones: Vial 250mg E/1. Uso Hospitalario.
Laboratorio: Bristol-Myers-Squib
Precio adquisición: PVL+IVA: 347 €
Grupo Terapéutico: L04AA2A: Inmunosupresores selectivos

2.- Solicitud:

Dr. Collantes Director UGC Reumatología Fecha solicitud: 27/03/2007
Petición a título: Individual Consenso Servicio **Consenso + Jefe de Servicio**

3.- Farmacología

Indicaciones

EMA - AEMyPS: Abatacept está indicado en combinación con metotrexato en el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs), incluyendo al menos un inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF)

Mecanismo de acción:

Abatacept se obtiene mediante tecnología de ADN recombinante en células de ovario de hámster chino y es una proteína de fusión formada por el dominio extracelular del antígeno 4 (CTLA-4) asociado al linfocito-T citotóxico humano unido a un fragmento modificado Fc de la inmunoglobulina humana G1.

Este fármaco modula selectivamente una señal coestimuladora clave necesaria para la activación completa de los linfocitos T que expresan CD28. La activación completa de los linfocitos T requiere dos señales proporcionadas por las células presentadoras de antígeno: el reconocimiento de un antígeno específico por un receptor del linfocito T y una segunda señal coestimuladora que implica la unión de moléculas CD80 y CD86 sobre la superficie del antígeno presentador de células al receptor de CD28 en los linfocitos T. Abatacept inhibe selectivamente esta segunda vía de coestimulación mediante su unión específica a CD80 y CD86. Algunos estudios indican que abatacept afecta más a las respuestas de los linfocitos T vírgenes que a las de los linfocitos T memoria.

Posología: La dosis depende del peso del paciente. Aproximadamente 10 mg/kg de peso:

Peso del paciente	Dosis	Número de viales
< 60 kg	500 mg	2
60 - 100 kg	750 mg	3
>100 kg	1000 mg	4

Después de la administración inicial debe administrarse a las 2 y 4 semanas y a partir de entonces cada 4 semanas.

No es necesario ajustar la dosis cuando se utiliza en combinación con otros FAMEs, corticosteroides, salicilatos, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) o analgésicos.

Si no se produce respuesta a abatacept durante 6 meses de tratamiento, se deben considerar los posibles beneficios de continuar el tratamiento, los riesgos conocidos y potenciales, y las alternativas terapéuticas.

No se necesita ajuste de dosis en pacientes ancianos. En pacientes con insuficiencia renal o hepática no se ha estudiado el uso de abatacept por lo que no se pueden hacer recomendaciones de dosis en estas poblaciones de pacientes.

No hay experiencia de uso en niños ni adolescentes por lo que no se recomienda su uso hasta que se disponga de más datos.

Preparación y Administración:

Cada vial de abatacept de 250 mg se reconstituye con 10 ml de agua para preparaciones inyectables, utilizando la jeringuilla sin silicona que se proporciona en el envase. Esta solución reconstituida se diluye con cloruro sódico al 0,9% solución inyectable hasta llegar a un volumen final de 100 ml. La reconstitución y dilución se deben realizar en condiciones asépticas. Cuando la reconstitución y la dilución se realizan en condiciones asépticas, la solución de perfusión de abatacept puede usarse inmediatamente o en el plazo de 24 horas si se conserva en nevera entre 2°C y 8°C.

Antes de la administración, la solución debe inspeccionarse visualmente para detectar la presencia de partículas y cambios de color. Eliminar la solución si se observan partículas o cambios de color. Se administra como perfusión intravenosa durante 30 minutos, utilizando un kit de perfusión y un filtro estéril apirógeno de baja unión a proteínas (tamaño de poro de 0,2 a 1,2 µm). No se debe administrar simultáneamente con otros medicamentos en la misma vía intravenosa. No deben utilizarse para la administración jeringas siliconizadas.

Farmacocinética:

Según la ficha técnica, después de múltiples perfusiones intravenosas (días 1, 15, 30 y posteriormente cada 4 semanas), la farmacocinética de abatacept en pacientes con artritis reumatoide mostró incrementos proporcionales de C_{max} y AUC sobre el intervalo de dosis de 2 mg/kg a 10 mg/kg. No se produjo acumulación sistémica de abatacept al continuar con el tratamiento repetido con 10 mg/kg a intervalos mensuales en pacientes con artritis reumatoide.

Los análisis poblacionales farmacocinéticos revelaron una tendencia hacia un mayor aclaramiento de abatacept a medida que se incrementa el peso corporal. La edad y el sexo (después de la corrección por peso corporal), no influyeron sobre el aclaramiento. Se observó que el metotrexato, los AINEs, los corticosteroides y los agentes bloqueantes del TNF no influían sobre el aclaramiento de abatacept.

La farmacocinética de abatacept no se ha estudiado en niños ni adolescentes. No se han realizado ensayos para examinar los efectos del deterioro renal o hepático sobre la farmacocinética de abatacept.

Características comparadas con fármacos similares					
Nombre	Abatacept	Infliximab	Etanercept	Adalimumab	Rituximab
Posología	<p>10 mg/Kg: < 60 kg → 500 mg 60-100 Kg → 750 mg >100 kg → 1000 mg</p> <p>Semana 0, 2, 4, posteriormente cada 4 semanas</p>	<p>3 mg/Kg</p> <p>Semana 0, 2, 6, posteriormente cada 8 semanas</p>	50 mg/ semana	40 mg/14 d	1g/15 días (sólo 2 dosis)
Características diferenciales	Requiere infusión IV en unidades de hospital de día. Experiencia clínica limitada.	Requiere infusión IV en unidades de hospital de día	Autoadministrado SC	Autoadministrado SC	Requiere infusión IV en unidades de hospital de día

4.- Evaluación de la eficacia

4.1. Justificación de la solicitud

-Mecanismo de acción: actuación sobre las células T y la producción de citoquinas

-Mayor eficacia que Infliximab tras un año en reducir la actividad de la artritis, conseguir respuestas en los pacientes y mejorar aspectos físicos relativos a la calidad de vida.

-Respuesta más duradera que Infliximab tras un año de tratamiento.

-Mejor seguridad que Infliximab (50% mesno interrupciones por efectos adversos, 50% menos efectos adversos graves, 4 veces menos incidencia de infecciones graves y 3 veces menos reacciones agudas a la infusión).

4.2 Ensayos clínicos

El desarrollo clínico de abatacept se basa fundamentalmente en 6 ensayos: 3 en fase II y 3 en fase III. En estos estudios se evaluó la eficacia de abatacept en un total de 3066 pacientes con artritis reumatoide que fueron asignados aleatoriamente a recibir abatacept (n=2045) o placebo (n=1021). Los siguientes son los estudios más relevantes:

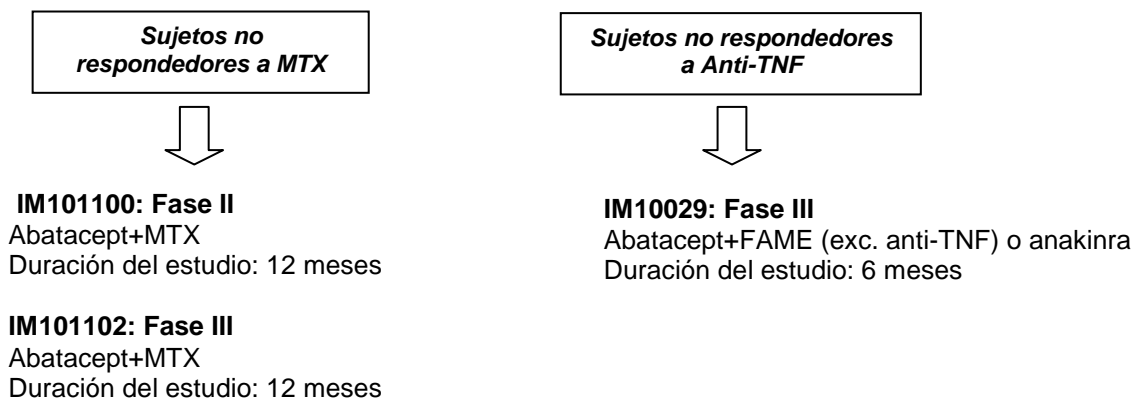
1. Estudio IM101100²: Kremer JM et al. Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: twelvemonth results of a phase iib, double-blind, randomized, placebocontrolled trial. Arthritis Rheum 2005; 52: 2263-71.

2. Estudio IM101102³: Kremer JM et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. Ann Intern Med 2006; 144(12): 865-876.

3. Estudio IM10029⁴: Genovese MC et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. N Engl J Med 2005; 353(11): 1114-1123.

En estos tres ensayos clínicos que se van a comentar se incluyeron 1382 pacientes con artritis reumatoide. Los dos primeros estudios (IM101100, IM101102) incluyeron 991 pacientes que no habían presentado una respuesta adecuada al metotrexato. El tercero (IM10029) se realizó en 391 pacientes que no habían presentado una respuesta adecuada al tratamiento con anti-TNF.

Los tres estudios tienen el mismo diseño (randomizado, doble ciego y controlado con placebo) y las dosis de abatacept propuestas fueron similares (aproximadamente 10mg/kg). En dos de los estudios se combinó abatacept con MTX y en el otro con FAMES (excepto anti-TNF) o anakinra.



La medicación concomitante de los pacientes del estudio fue estrechamente controlada en los tres estudios y se permitieron dosis bajas de corticoides y/o AINEs.

Los criterios principales de valoración de la eficacia fueron:

- La reducción de los síntomas de artritis al cabo de **6 meses** de tratamiento, mediante la **respuesta ACR 20** (definida como una reducción $\geq 20\%$ en el número de articulaciones doloridas e inflamadas + una mejora $\geq 20\%$ en al menos 3 de los 5 criterios siguientes: valoración global del clínico, valoración global del paciente, valoración del dolor del paciente, valoración de la función física por parte del paciente y VSG (mm/h) o PCR (mg/dL). Variable principal de eficacia en los tres estudios.
- Mejora en la respuesta de la capacidad funcional de los pacientes, evaluado mediante **índice HAQ-DI** a los 12 meses. Variable principal de eficacia en dos de los estudios.
- **Reducción de la tasa de progresión radiológica** de las erosiones articulares a los 12 meses (evaluado mediante el sistema de puntuación modificado Genent-sharp). Variable principal de eficacia en uno de los estudios.

A continuación se exponen los resultados de los tres ensayos:

1. Estudio IM101101:

Kremer JM et al. Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: twelvemonth results of a phase IIB, multicentric, randomized, placebocontrolled trial. Arthritis Rheum 2005; 52:2263-71.

Ensayo clínico fase IIB, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.

Objetivo: evaluar la seguridad y la eficacia de dos dosis diferentes de abatacept i.v., administrado conjuntamente con MTX en sujetos con artritis reumatoide activa en los que ha fallado la terapia con MTX.

Nº de pacientes: 339

Los pacientes fueron aleatorizados 1:1:1 a recibir:

- abatacept 10 mg/kg en infusión i.v.+ MTX
- abatacept 2 mg/kg en infusión i.v.+ MTX
- placebo en infusión i.v.+ MTX

Duración del estudio: 12 meses

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años de ambos sexos, que reunieran criterios de la Asociación Americana de Reumatología (Criterios ACR, 1987) para el diagnóstico de la AR desde hacía más de un año.
- Pacientes en tratamiento con MTX durante al menos 6 meses con dosis semanales de 10-30 mg/Kg, y con dosis estables durante 28 días antes del reclutamiento.
- Pacientes con una actividad de la enfermedad (a pesar de la terapia con MTX) de 10 articulaciones inflamadas y 12 articulaciones dolorosas, así como unos niveles de PCR >1 mg/dL.
- Se requirió un periodo de lavado de FAMES (a excepción de MTX) de 28 días antes de comenzar con la medicación del estudio (leflunomida 60 días, infliximab 90 días). Se permitió el uso de prednisona a dosis de 10 mg/kg o equivalente y de AINEs durante el estudio.

Pérdidas:

- Grupo abatacept (10mg/kg): 85,2% de los pacientes completó al estudio hasta el día 180 y un 78,3% lo hizo hasta el día 360.
- Grupo abatacept (2mg/kg): un 76,2% de los pacientes completó el estudio hasta el día 180 y un 70,5% hasta el día 360.
- Grupo placebo: un 65,5% completó el estudio hasta el día 180 y un 59,7% hasta el día 360.

Se llevo a cabo un análisis por intención de tratar (ITT).

Para el análisis de la respuesta ACR 20, ACR 50, ACR 70 tanto a los 6 como a los 12 meses en el grupo de abatacept y en el placebo se utilizó el test corregido de Chi-cuadrado.

Resultados de eficacia:

Variable principal:	Abatacept 10 mg/kg+ MTX (n=115)				Abatacept 2 mg/kg+ MTX (n=105)				Placebo+ MTX (n=119)
	N (%)	RAR (IC95%)	p	NNT	N (%)	RAR (IC95%)	p	NNT	N
Respuesta ACR 20 d. 180	70(60,9)	25,6 (13,2-38)	<0,001	4(3-8)	44(41,9)	6,6 (-6,2-19,4)	0,31	16(6-17)	42(35,3)
Variables secundarias:									
Respuesta ACR50 día 180	42(36,5)	24,8 (14,2-35,3)	<0,001	5(3-8)	24(22,9)	11,1 (1,2-21)	0,027	10(5-84)	14(11,8)
Respuesta ACR70 día 180	19 (16,5)	14,8 (7,5-22,2)	<0,001	7(5-13)	11 (10,5)	8,8 (2,7-14,9)	0,005	12(7-41)	2(1,7)

2. Estudio IM101102:

Kremer JM et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. Ann Intern Med 2006; 144(12): 865-876.

Ensayo clínico fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.

Objetivo: evaluar la eficacia y la seguridad de abatacept en combinación con MTX en sujetos con AR activa y una respuesta inadecuada al MTX.

Nº de pacientes: 652

Los sujetos del estudio fueron aleatorizados 2:1 a recibir:

- Abatacept en infusión i.v. (500 mg para sujetos < 60 kg, 750 mg para sujetos de 60-100 kg, 1000 mg para sujetos > 100 kg) + MTX
- Placebo + MTX.

Duración del estudio: 12 meses

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años de ambos sexos, que reunieran criterios de la Asociación Americana de Reumatología (criterios ACR,1987) para el diagnóstico de AR desde hacía más de un año.
- Pacientes en tratamiento con MTX durante al menos 3 meses con dosis semanales >15 mg, y con dosis estables durante 28

días antes del reclutamiento. Se permitieron dosis de MTX de 10 mg/kg en pacientes que no toleraran dosis superiores.

- Pacientes con una actividad de la enfermedad (a pesar del tratamiento con MTX) de: 10 articulaciones inflamadas y 12 articulaciones dolorosas, así como unos niveles de PCR > 1 mg/dl.
- Se requirió un periodo de lavado de FAMES (a excepción de MTX) durante al menos los 28 días anteriores a la aleatorización. Se permitió el uso de prednisona a dosis de 10 mg/kg o equivalente y de AINEs durante el estudio.
- No haber sufrido infecciones graves durante al menos los tres meses anteriores al estudio

Pérdidas:

- Grupo abatacept: un 92,6% completó el estudio hasta el día 169, y un 88,9% hasta el día 365.
- Grupo placebo: un 79,5% de los pacientes completó el estudio hasta el día 169 y un 74% lo completó hasta el final (día 365).

Se llevo a cabo un análisis por ITT.
Para el análisis de la respuesta ACR 20, ACR 50, ACR 70 tanto a los 6 como a los 12 meses en el grupo abatacept y en el placebo se utilizó el test corregido de Chi-cuadrado.

Resultados de eficacia:

Variables principales de eficacia:	Abatacept + MTX (n=424) N(%)	Placebo + MTX (n=214) N(%)	RAR (IC 95%)	p	NNT
1. Respuesta ACR 20 d. 169	288(67.9)	85(39.7)	28.2(20.3-36.6)	<0.001	4(3-5)
2. Índice HAQ-DI a 1 año	270(63.7)	84(39.3)	24.4(16,4-32.4)	<0,002	5(4-7)
3. Tasa de progresión radiológica de las erosiones articulares el año (evaluado mediante el sistema de puntuación modificado Genent-sharp): se compararon las puntuaciones basales al principio del estudio y al año: los sujetos tratados con abatacept tuvieron una significativa menor progresión del daño estructural en comparación con el grupo placebo (p<0,029). Los pacientes tratados con abatacept sufrieron un cambio en la puntuación media de la erosión con respecto a la puntuación basal de 0,63 u, los tratados con placebo 1,4 u. Esto representa aproximadamente un 45% de reducción en la erosión en los pacientes tratados con abatacept.					
Resultados secundarios de interés	N(%)	N(%)	RAR(IC 95%)	p	NNT
Respuesta ACR 50 día 169	169(39.9)	36(16.8)	23.1(16.2-29.2)	<0.001	5(4-7)
Respuesta ACR 70 día 169	84(19.8)	14(6.5)	13.3(8.2-18.3)	<0,001	8(6-13)

3. Estudio IM10029:

Genovese MC et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. N Engl J Med 2005; 353(11): 1114-1123.

Ensayo clínico en fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo

Objetivo: evaluar la eficacia y la seguridad de abatacept en sujetos con AR activa y una respuesta inadecuada a fármacos anti-TNF.

Nº de pacientes: 391

Los pacientes fueron aleatorizados 2:1 a recibir:

- Abatacept en dosis fijas (500mg para sujetos < 60 kg, 750 mg para 60-100 kg y 1000 mg para > 100 kg) + FAMES* o anakinra
- Placebo + FAMES o anakinra.

*(entendiéndose por FAMES los clásicos, no las terapias biológicas)

Duración del estudio: 6 meses

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años de ambos sexos, que reunieran criterios de la Asociación Americana de Reumatología (criterios ACR,1987) para el diagnóstico de AR desde hacía más de un año.
- Respuesta inadecuada a terapia anti-TNF (etanercept, infliximab o ambos) después de haber estado en tratamiento a las dosis aprobadas durante al menos 3 meses. Sólo se incluyeron pacientes que abandonaran la terapia con anti-TNF por falta de eficacia, no se incluyeron aquellos que lo abandonaran debido a los efectos adversos.
- Actividad de la enfermedad de: 10 articulaciones inflamadas y 12 articulaciones dolorosas, así como unos niveles de PCR >1 mg/dl. Debían haber estado recibiendo tratamiento con FAMES o anakinra durante al menos tres meses y las dosis debían haber sido estables durante 28 días.
- Periodo de lavado: los sujetos debían haber dejado el tratamiento con etanercept o infliximab, 28 o 60 días antes (respectivamente) de la aleatorización.

Se distinguieron dos grupos de pacientes: los que en el momento del screening estaban en tratamiento con anti-TNF, y los que habían estado previamente en tratamiento, y se hizo un análisis estratificado por subgrupos.

Los sujetos del estudio debían continuar recibiendo FAMES o anakinra durante el estudio en la misma dosis y régimen de administración que en el momento de la aleatorización.

-Pérdidas:
Un 86% de los pacientes del grupo abatacept y un 74% del grupo placebo completaron el estudio hasta el final (día 169).

Se llevo a cabo un análisis ITT.

Para el análisis de la respuesta ACR 20, ACR 50, ACR 70 a los 6 meses en el grupo abatacept y en el placebo se utilizó el test corregido de Chi-cuadrado.

El análisis estratificado por subgrupos, según la terapia anti-TNF(en tratamiento con anti-TNF en el momento del screening o anteriormente) se utilizó el test de Cochran-Mantel Heanzen.

Resultados

Variables principales:	Abatacept dosis mixta + FAME (n=256) N(%)	Placebo + FAME (n=133) N(%)	RAR(IC 95%)	P	NNT
1. Respuesta ACR 20 en el día 169 (6 meses)	129(50.4)	26(19.5)	30.8(21.7-39.9)	<0.001	4 (3-5)
2. Índice HAQ-DI en el día 169 (6 meses)	121(47.3)	31(23.3)	24(14,5-33.4)	<0,001	5 (3-7)
Resultados secundarios:					
Respuesta ACR 50 en el día 169 (6 meses).	52(20.3)	5(3.8)	16.6(10.7-22.4)	<0,001	7 (5-10)
Respuesta ACR 70 en el día 169 (6 meses).	26(10.2)	2(1.5)	8.7 (4,4-12.9)	0,003	12 (8-23)

Los tres estudios mostraron que abatacept 10 mg/Kg tuvo una respuesta ACR 20, ACR 50 y ACR 70 significativamente mayor (todos con una $p < 0.003$) que en el grupo placebo, y la magnitud de la diferencia fue similar en los tres estudios. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la respuesta ACR 20 entre el grupo Abatacept 2mg/kg y el grupo placebo, si hubo diferencias entre estos dos grupos en la respuestas ACR 50 y ACR 70. Así mismo, los tres estudios principales demostraron que la respuesta HAQ a los 6 y a los 12 meses fue significativamente mayor en el grupo abatacept 10 mg/kg que en el grupo placebo, pero no en el grupo abatacept 2 mg/kg.

Tanto en el estudio IM101100 como IM101102 los cambios en las medias y las medianas al año de tratamiento con abatacept de los parámetros radiológicos con respecto a la situación basal de los pacientes, demostraron una reducción en la progresión radiológica comparadas con placebo. Los cambios fueron similares en ambos estudios.

Por lo tanto, y basándonos en los resultados de estos tres estudios, podemos concluir que la administración intravenosa de una dosis de aproximadamente 10mg/Kg de abatacept, reduce significativamente los signos y síntomas de la enfermedad (basado en una mejora de la respuesta ACR), mejora la función física (evidenciado por una mejora en el índice HAQ) e inhibe la progresión del daño estructural (evaluado mediante el sistema de puntuación modificado Genent-sharp), en adultos con AR activa moderada-severa, y que han tenido una respuesta inadecuada uno o más FAMEs, incluyendo agentes anti-TNF.

Comparación indirecta con Rituximab en pacientes con fracaso a un antiTNF

Estudio REFLEX (Estudio Fase III WA 17042):Cohen Sb et al: Arthritis Reum 2006; 54,9: 2793-2806

Estudia la eficacia y seguridad de Rituximab + Metotrexate versus Placebo + Metotrexate.

Tipo de análisis: ITT.

Resultados a las 24 semanas

Variable	Rituximab (n=298)	Placebo (n=201)	RAR (IC95%)	p	NNT (IC95%)
Resultado principal -ACR20	51%	18%	33% (25-41)	<0.0001	3 (2.5-4.0)
Resultado secundario -ACR50	27%	5%	22% (16-28)	<0.0001	4.5 (3.6-6.2)
-ACR70	12%	1%	11% (7-15)	<0.0001	9.1 (6.7-14.2)
EULAR (Mod/bueno)	65%	22%	43% (35-51)	<0.0001	2.3 (2.0-2.8)
Subgrupos:					
FR+	54%	19%	35%	<0.0001	2.8
FR -	41%	12%	29%	<0.0009	3.4

Nota: En el protocolo se contempla que a las 16 sem y en caso de no respuesta, se produce un rescate con Rituximab en los pacientes que reciben placebo. En el ITT estos pacientes fueron considerados no respondedores. Las pérdidas por este motivo fueron muy altas en el grupo placebo (47.4%), frente a un 18.8% en Rituximab

Los resultados, dado el solapamiento de sus intervalos de confianza se consideran similares. Por tanto **Rituximab y Abatacept podrían considerarse equivalentes como alternativa en 2ª línea.**

▪ **Estudios en primera línea como biológicos (Indicación NO APROBADA)**

Efficacy and safety of abatacept or infliximab versus placebo in ATTEST: a phase III, multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. Schiff M, Keiserman M, Codding C et al. Ann Rheum Dis published online 29 Nov 2007: doi:10.1136/ARD.2007.080002.

Diseño:

Ensayo randomizado, multicéntrico, doble ciego

431 pacientes adultos con AR con respuesta inadecuada a MTX, se randomizaron a recibir abatacept, infliximab o placebo (ratio: 3.3.2) durante 1 año. El brazo placebo a los 197 días se re-aleatorizaron a recibir abatacept o infliximab.

Dosis: Abatacept: 500mg (<60kg), 750mg (60-100kg), 1g (>100kg). Días 1,5,29 y cada 4 semanas

Infliximab: 3mg/kg días 1,15, 43, 85 y cada 8 semanas.

Los pacientes entraron en el ensayo con una puntuación media en el DAS28 de 6.8-6.9, un recuento de articulaciones dolorosas de 30.3-31.7, inflamadas 20.1-21.3 y una puntuación de evaluación global de la enfermedad de 1.7-1.8)

Objetivos:

Objetivo principal: Evaluar la reducción de la actividad de la enfermedad a través del DAS28 Abatacept vs placebo a los 6 meses.

Objetivos secundarios: Reducción del DAS28 de Infliximab vs placebo a los 6 meses, reducción media del DAS28 al año de Abatacept vs Infliximab, cuestionarios de funcionalidad física y de calidad de vida.

Variable:

V. principal: Buena respuesta EULAR: % pacientes con DAS28<3.2 y reducción de >1.2 puntos en el DAS desde la visita basal.

Como secundarias: %pacientes que alcanzan DAS28<3.2, DAS28<2.6, ACR20, ACR50 y ACR70. Además se evalúa la seguridad de los tratamientos

Resultados de eficacia:

Variable	Días 1-197		
	Abatacept+MTX (n=156)	Placebo+MTX (n=110)	Infliximab+MTX (n=165)
Reducción DAS 28	-2.53*	-1.48	-2.25*
Buena Resp. EULAR	20.0%*	10.8%	22.9%*
%pac. DAS28<3.2	20.7%*	10.8%	25.6%*
%pac. DAS28<2.6	11.3%*	2.9%	12.8%*
ACR20	66.7%*	41.8%	59.4%*
ACR50	40.4%*	20.0%	37%*
ACR70	20.5%*	9.1%	24.2%*
Mejora signif. HAQ-DI	61.5%*	40.9%	58.8%*

*Significativo frente a placebo

Variable	Días 1-365		Diferencia (IC95%)
	Abatacept+MTX (n=156)	Abatacept+MTX (n=165)	
Reducción DAS 28	-2.88	-2.25	-0.62 (-0.96, -0.29)
Buena Resp.EULAR	32%	18.5%	13.5 (3.6, 23.3)
%pac. DAS28<3.2	35.3%	22.4%	12.9 (2.1, 23.7)
%pac. DAS28<2.6	18.7%	12.2%	18.7 (-2.2, 15.2)
ACR20	72.4%	55.8%	16.7 (5.5, 27.8)
ACR50	45.5%	36.4%	9.1 (-2.2, 20.5)
ACR70	26.3%	20.6%	5.7 (-4.2, 15.6)
Mejora signif. HAQ-DI	57.7%	52.7%	5.0 (-6.5, 16.5)

La inmediatez de la respuesta, medida a través del ACR20 se conseguía antes con Infliximab, igualándose el nivel de respuesta en el día 85, manteniéndose similares hasta los 6 meses. Entre los meses 6 y 12, Abatacept conseguía mejor respuesta que Infliximab.

Resultados de seguridad:

Variable	Días 1-197			Días 1-365	
	Abatacept+MTX (n=156)	Placebo+MTX (n=110)	Infliximab+MTX (n=165)	Infliximab+MTX (n=165)	Infliximab+MTX (n=165)
% pacientes con EA	82.7%	83.6%	84.8%	89.1%	93.3%
% pac EA relacionados	41%	41.8%	44.8%	46.2%	58.2%
% pac EA graves	5.1%*	11.8%	11.5%	9.6%	18.2%
% pac EA graves relac.	1.9%	2.7%	4.8%	3.2%	8.5%
% abandonos por EA	1.9%	0.9%	4.8%	3.2%	7.3%
% abandonos por EAG	1.3%	0%	2.4%	2.6%	3.6%
% abandonos total	5.8%	2.7%	7.9%	5.1%	6.7%
Infecciones graves	1.3%	2.7%	4.2%	1.9%	8.5%
EA durante la infusión				7.1%	24.8%

Conclusiones: Abatacept es al menos tan eficaz y seguro como Infliximab en el tratamiento de AR de pacientes con fracaso a MTX. En algunas variables de eficacia es superior al año de tratamiento y numéricamente es mejor tolerado.

4.3. Fuentes secundarias

- **National Horizon Scanning Centre. Abatacept (CTLA4lg) for rheumatoid arthritis unresponsive to current therapies. Birmingham: National Horizon Scanning Centre (NHSC). 2004. 1. National Horizon Scanning Centre (NHSC)⁷.**

Los autores opinan que antes de establecer el lugar en la terapéutica de este nuevo agente biológico se requiere más evidencia de su eficacia que será aportada por los ensayos clínicos que actualmente se están llevando a cabo. Pero, en cualquier caso, el uso de abatacept se debería restringir a unos determinados pacientes, aquellos en los que han fallado las terapias biológicas actualmente disponibles y que cursan con una enfermedad severa. Hace hincapié en los costes adicionales de abatacept asociados a su vía de administración.

- **Pollard LC. Inhibiting costimulatory activation of T cells: a viable treatment option for rheumatoid arthritis? Drugs 2007; 67(1):1-9⁸.**

El autor sugiere que al tratarse de un fármaco con un mecanismo de acción distinto al de las otras terapias biológicas y teniendo en cuenta los resultados de los ensayos clínicos, habría determinados pacientes en los que hayan fallado las terapias biológicas que podrían beneficiarse de este nuevo fármaco.

- **Bruce SP et al. Update on abatacept: a selective costimulation modulator for rheumatoid arthritis. Ann Pharmacother. 2007; 41(7): 1153-62⁹.**

Los autores opinan que a pesar de no tener un lugar claro en la terapéutica, abatacept ha demostrado eficacia y seguridad en pacientes con AR severa, pero que el uso de este nuevo agente puede resultar muy costoso. Creen que harían falta estudios de seguridad a largo plazo, estudios directos comparativos con otros agentes biológicos y estudios, para ver en que momento de la enfermedad debería iniciarse el tratamiento con este nuevo agente biológico.

5. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

En los estudios realizados hasta la comercialización¹, los efectos adversos que se detectaron más frecuentemente fueron cefaleas, náuseas, mareos, aumento de presión arterial, dolor abdominal, diarrea, erupciones cutáneas, infecciones de las vías respiratorias, fatiga, astenia y reacciones relacionadas con la perfusión.

Los de mayor gravedad fueron infecciones graves entre las que destacan la neumonía, bronquitis, celulitis, pielonefritis aguda, abscesos intestinales, septicemia y tuberculosis; También se notificaron casos de reacciones alérgicas y neoplasias malignas aunque, según la ficha técnica¹, fue lo esperado en la población con artritis reumatoide ajustada por edad y sexo.

Hay que destacar que en un ensayo realizado¹⁰ para evaluar la seguridad del fármaco, el grupo de pacientes que recibieron la combinación de abatacept con un anti-TNF experimentaron un aumento de la incidencia de infecciones en comparación con los pacientes tratados con anti-TNF y placebo por lo que se desaconseja el uso concomitante con anti-TNF.

En cuanto a la formación de anticuerpos contra el fármaco, no se ha detectado correlación aparente con la respuesta clínica o las reacciones adversas, aunque según la ficha técnica¹, el número de pacientes que desarrollaron anticuerpos fue demasiado limitado para hacer una valoración definitiva.

5.1 Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos

A continuación se incluyen los resultados de seguridad de los dos ensayos principales en cuanto a seguridad. Las características de cada uno de ellos se han explicado anteriormente.

1.- Kremer JM et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 144(12): 865-876.

En este estudio la incidencia global de efectos adversos fue ligeramente superior en el grupo de abatacept respecto al grupo placebo (87.3% frente a 84.0%). Destacan las reacciones adversas relacionadas con la infusión, principalmente las que se produjeron en las 24 horas siguientes a la infusión (24.5% frente a 16.9%). Otros efectos adversos que se detectaron frecuentemente fueron cefalea, nasofaringitis y náuseas.

El porcentaje de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a los efectos adversos también fue mayor en el grupo de abatacept respecto al placebo (4.2 frente a 1.8%). En el grupo de abatacept hubo 2 pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas graves que se produjeron en la 1ª hora de infusión (uno debido a reacción de hipersensibilidad que se produjo después de la 2ª infusión y el otro debido a hipotensión severa en la 4ª infusión). Los dos casos se resolvieron poco después de cortar la infusión.

Los efectos adversos más graves fueron los trastornos musculoesqueléticos (4.6% en grupo tratado y placebo) y las infecciones (3.9 vs 2.3) entre las que destacó la neumonía (0.9 frente a 0.5). La incidencia de neoplasias (benignas y malignas) fue igual en los dos grupos (0.9%). Se detectaron anticuerpos frente a abatacept en 6 pacientes (1.4%) aunque no se relacionó con la respuesta clínica ni hubo reacciones de hipersensibilidad en estos pacientes. Se produjeron dos muertes debido a infecciones, una en un paciente tratado con abatacept (que murió por bronconeumonía, aspergilosis pulmonar y sepsis por *Pseudomonas aeruginosa*) y la otra en un paciente del grupo de placebo que murió debido a neumonía por *P. aeruginosa*, sepsis y fallo multiorgánico.

A continuación se exponen los efectos adversos más frecuentes (frecuencia > 5%) detectados desde el día 1 de tratamiento hasta 56 días después de finalizar el tratamiento.

Kremer JM et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 144(12): 865-876.

Efectos adversos con frecuencia mayor del 5%

Resultados de seguridad

Variable de seguridad evaluada en el estudio	Abatacept (10 mg/kg) + MTX 433 pacientes N(%)	Placebo + MTX 219 pacientes N(%)	RAR (Diferencia Riesgo Absoluto)* (%)	NNH o NND*
-Incidencia global de ef. adversos	387(87.3)	184(84.0)	3.3	30
-Relacionados con la perfusión (24 h después)	106(24.5)	37(16.9)	7.6	13
-Incidencia de ef. adversos graves	65(15.0)	26(11.9)	3.1	32
-Cefalea	76 (17.6)	26(11.9)	5.7	18
-Nasofaringitis	66(15.2)	25(11.4)	3.8	26
-Náuseas	52(12.0)	24(11.0)	1	
-Diarrea	47(10.9)	21(9.6)	1.3	77
-Infección tracto respiratorio superior	47(10.9)	21(9.6)	1.3	77
-Mareos	40(9.2)	16(7.3)	1.9	53
-Dolor de espalda	40(9.2)	12(5.5)	3.7	27
-Relacionados con la perfusión (1ª h)	38(8.8)	9(4.1)	4.7	21
-Gripe	31(7.2)	12(5.5)	1.7	59
-Tos	29(6.7)	13(5.9)	0.8	
-Dispepsia	27(6.2)	10(4.6)	1.6	
-Faringitis	26(6.0)	10(4.6)	1.4	
-Hipertensión	24(5.5)	3(1.4)	4.1	24
-Fatiga	23(5.3)	15(6.8)	-1.5	
-Infección tracto urinario	22(5.1)	11(5.0)	0.1	
-Dolor abdominal (superior)	19(4.4)	13(5.9)	-1.5	
-Sinusitis	18(4.2)	15(6.8)	-2.6	
-Bronquitis	18(4.2)	12(5.5)	-1.3	

(*) p no disponible en el ensayo

2.- Genovese MC et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. N Engl J Med 2005; 353(11): 1114-1123.

En este estudio la tasa de efectos adversos fue superior en el grupo experimental respecto al grupo control (79.5 vs 71.4%). El efecto adverso más frecuentemente detectado fue cefalea, que fue el único que presentó diferencias estadísticamente significativas. El porcentaje de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a los efectos adversos fue ligeramente superior en el grupo de abatacept respecto al placebo (6.2 frente a 5.3%). La incidencia de infecciones fue superior en el grupo de abatacept aunque la de infecciones graves fue similar en ambos grupos.

Las reacciones adversas relacionadas con la infusión producidas en la 1ª hora de infusión fueron más frecuentes en el grupo de abatacept (5% vs 3%, p=0.35), destacando los mareos y la cefalea. Estas reacciones fueron de intensidad leve a moderada y, a diferencia del estudio anterior, no se detectaron reacciones de intensidad grave relacionadas con la infusión. Un paciente perteneciente al grupo de abatacept murió de infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca congestiva, aunque según el investigador no se relacionaba con el fármaco ya que había abandonado el estudio anteriormente para someterse a un bypass y un cambio de válvula cardíaca.

Hay que destacar que en este estudio no todos los pacientes recibieron tratamiento concomitante con metotrexato, sino con un FAME que hubieran estado recibiendo antes de empezar el estudio. El porcentaje de pacientes que recibían MTX fue menor en el grupo de abatacept que en el de placebo (75.6% vs 82%) y esta podría ser la razón por la que se detecta una menor diferencia en la tasa de efectos adversos entre los dos grupos de estudio y una incidencia global menor de efectos adversos que en el estudio anterior.

Los efectos adversos que se detectaron con una frecuencia > 5% durante el estudio se exponen a continuación:

Genovese MC et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. N Engl J Med 2005; 353(11): 1114-1123.					
Efectos adversos con frecuencia mayor del 5%					
Resultados de seguridad					
Variable de seguridad evaluada en el estudio	Abatacept (10 mg/kg) + FAME 258 pacientes N(%)	Placebo + FAME 133 pacientes N(%)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto*	P	NNH o NND (IC 95%)*
- Incidencia global de ef. adversos	205(79.5)	95(71.4)	8.1		
- Relacionados con la perfusión (1ªh)	13(5.0)	4(3.0)	2.0		
- Incidencia de ef. adversos graves	27(10.5)	15(11.3)	-0.8		
- Cefalea	32 (12.4)	7(5.3)	7.1(1.6-12.7)	0.03	15(8-63)
- Nasofaringitis	20(7.8)	8(6.0)	1.8		
- Nauseas	17(6.6)	9(6.8)	-0.2		
- Sinusitis	16(6.2)	5(3.8)	2.4		
- Infección tracto respiratorio superior	15(5.8)	10(7.5)	-1.7		
- Diarrea	15(5.8)	7(5.3)	0.3		
- Bronquitis	15(5.8)	6(4.5)	1.3		
- Dolor de espalda	13(5.0)	7(5.3)	-0.3		

(*) RAR y NNT con IC 95 % se exponen en la tabla solo si p<0,05

5.2.- Precauciones

Pacientes pediátricos:

No hay experiencia de uso en niños ni adolescentes. Por lo tanto, no se recomienda el uso de abatacept en este tipo de pacientes hasta que se disponga de más datos.

Insuficiencia renal y hepática:

No se ha estudiado en estas poblaciones por lo que no pueden hacerse recomendaciones de dosis.

Pacientes ancianos:

No se necesita ajuste de dosis. Un total de 323 pacientes mayores de 65 años, entre los que había 53 pacientes mayores de 75 años, recibieron abatacept en ensayos clínicos controlados con placebo. La eficacia observada fue similar en estos pacientes y en pacientes más jóvenes. En comparación con el placebo, la frecuencia de infecciones graves y neoplasias malignas entre los pacientes tratados con abatacept mayores de 65 años fue mayor que entre los menores de 65 años. Debido a la mayor incidencia de infecciones y neoplasias malignas en la población anciana en general, se debe tener precaución al tratar a los ancianos.

Embarazo:

No hay datos suficientes sobre el uso de abatacept en mujeres embarazadas y no se recomienda el uso a menos que sea estrictamente necesario. 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.

Lactancia:

Abatacept se ha detectado 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 hasta 14 semanas después de la última dosis de tratamiento con abatacept.

Reacciones alérgicas:

En los ensayos clínicos en los que no se requirió que los pacientes fueran pretratados para prevenir las reacciones alérgicas debidas a la administración de abatacept, estas fueron poco frecuentes. Se debe tener especial cuidado en pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas a abatacept o a cualquiera de los excipientes. Si se produce cualquier reacción alérgica o anafiláctica grave, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento e iniciar un tratamiento apropiado.

Efectos sobre el sistema inmunitario:

Los medicamentos que afectan al sistema inmunitario, incluido abatacept, pueden afectar a las defensas del huésped frente a infecciones y neoplasias malignas, así como a las respuestas a las vacunas.

No deben administrarse vacunas vivas simultáneamente con abatacept o antes de 3 meses desde su interrupción. No se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de infección de personas que recibieron vacunas vivas a pacientes que recibían abatacept. No hay datos disponibles suficientes sobre los efectos de las vacunas en pacientes que reciben abatacept.

La administración conjunta de abatacept con agentes biológicos inmunodepresores o inmunomoduladores podría potenciar los efectos de abatacept sobre el sistema inmunitario. No existe evidencia suficiente que determine la seguridad y eficacia del fármaco en combinación con anakinra o rituximab.

Infecciones:

Se han notificado infecciones graves con abatacept. No debe iniciarse el tratamiento en pacientes con infecciones activas hasta que no estén controladas. Se debe tener precaución al considerar el uso del fármaco en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o afecciones que puedan predisponerles a las infecciones. Los pacientes que desarrollen una infección nueva mientras reciben tratamiento con abatacept deben ser monitorizados estrechamente. Si un paciente desarrolla una infección grave, debe interrumpirse la administración del fármaco.

En los ensayos pivotaes controlados con placebo no se observó aumento de tuberculosis. Sin embargo, los pacientes deben ser examinados para descartar tuberculosis latente, antes de iniciar el tratamiento con abatacept.

Los tratamientos antirreumáticos se han asociado con la reactivación de hepatitis B. Por lo que se debe realizar una detección sistemática de la hepatitis viral antes de comenzar el tratamiento.

Neoplasias malignas:

En los ensayos clínicos controlados con placebo, las frecuencias de neoplasias malignas en los pacientes tratados con abatacept y con placebo fue de 1,4% y 1,1%, respectivamente. En estos ensayos clínicos no se incluyeron pacientes con neoplasias malignas conocidas.

En estudios de carcinogenicidad en ratones, se observó un aumento de linfomas y tumores mamarios pero de momento se desconoce la importancia clínica de esta observación y el posible papel de abatacept en el desarrollo de neoplasias malignas, incluido el linfoma, en seres humanos.

Pacientes con ingesta controlada de sodio:

Cada vial de abatacept contiene 0,375 mmol (8,625 mg) de sodio por lo que hay que tenerlo en cuenta cuando se trate a pacientes con una ingesta controlada de sodio.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Infecciones graves y no controladas como septicemia e infecciones oportunistas.
- No deben administrarse vacunas vivas simultáneamente con abatacept o antes de 3 meses desde su interrupción. No se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de infección de personas que recibieron vacunas vivas a pacientes que recibían abatacept.

Interacciones:

- Combinación con anti-TNF:

Según la ficha técnica, no se recomienda el uso de abatacept en combinación con anti-TNF. La experiencia de uso de abatacept en combinación con anti-TNF es limitada. En ensayos clínicos controlados con placebo, los pacientes que recibieron la combinación de un anti-TNF con abatacept experimentaron un aumento de infecciones en general y de infecciones graves en comparación con los pacientes tratados con anti-TNF y placebo. Mientras se realiza el cambio de tratamiento de un anti-TNF a abatacept, los pacientes deben estar bajo vigilancia por si hubiera signos de infección. No se ha observado influencia en el aclaramiento de abatacept al combinarlo con anti-TNF.

- Combinación con otros medicamentos:

En los análisis farmacocinéticos poblacionales no se detectó ningún efecto del metotrexato, los AINEs y los corticosteroides sobre el aclaramiento de abatacept.

No se identificaron problemas de seguridad importantes con el uso de abatacept en combinación con sulfasalazina, hidroxcloroquina, o leflunomida.

6. Evaluación Económica

6.1.- Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

Hemos de tener en cuenta que Abatacept está aprobado en 2ª línea de tratamiento, tras fracaso a un primer biológico. En este escenario no hay comparaciones directas con los otros fármacos. La comparación indirecta ofrece unos datos de eficacia similar, con solapamiento en los IC95% en las variables evaluadas.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otras alternativas (terapia de mantenimiento)					
	Abatacept	Etanercept (terapia de referencia)	Adalimumab	Infliximab	Rituximab
Precio unitario (€) (PVL+IVA) Vial/jeringa	347 (precio estimado)	246,27	515,09	556,06	1.283,9
Posología*	750 mg/4 semanas	50 mg/semana	40 mg/14d	3 mg/kg/8 semanas	Ciclo completo: 2000 mg
Coste día (€)	37,07	35,18	36,85	19,85	
Coste tratamiento/año (€)	16.770	12.840	13.450	8864-13.344 (según peso <65 ó >65kg)	5.136-10.272 (uno ó 2 ciclos)
Coste incremental (€) (diferencial) respecto a la terapia de referencia	3.930		610	- 707- +504	-7.704- -

En el cálculo del coste tratamiento/año se añaden 249 € por infusión, que es el coste que la base de datos SOIKOS estima por estancia en un servicio médico. Aplicado en infliximab, rituximab y abatacept.
No se estiman los costes de la terapia concomitante con metotrexato dada su baja relevancia (20.52 €)

Coste incremental respecto a la terapia de referencia: 3930 €

6.2. Estimación del impacto económico estimado.

Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales

Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente	NNT	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
6	3.930€	4	23.580 €	1.5

Asumiendo que abatacept es un fármaco innovador que será utilizado en aquellos pacientes refractarios al tratamiento convencional se estima que en un hospital de tercer nivel, con una media de 180 pacientes activos con artritis reumatoide en tratamiento con anti-TNFs podrían darse las condiciones de indicación en aproximadamente unos 6 pacientes con el nuevo fármaco. El coste anual adicional para el hospital será de 23.580 euros. El número estimado de pacientes que obtendrán beneficio (con respuesta ACR 20) durante el periodo de un año será de 1,5 (entre 1 y 2 pacientes).

7.- AREA DE CONCLUSIONES.

- **Eficacia:** Basándonos en los resultados los estudios con abatacept, podemos concluir que la administración intravenosa de una dosis de aproximadamente 10mg/Kg de abatacept, ha resultado eficaz en pacientes con artritis reumatoide activa moderada-severa, y que han tenido una respuesta inadecuada a uno o más FAMES, incluyendo agentes anti-TNF. Abatacept, dado su nuevo mecanismo de acción podría ser una buena herramienta para pacientes en los que hayan fallado todas las terapias biológicas disponibles actualmente.
- **Seguridad:** los efectos adversos que se detectaron más frecuentemente en los ensayos realizados fueron cefaleas, náuseas, mareos, aumento de presión arterial, diarrea, erupciones cutáneas, infecciones de las vías respiratorias, fatiga y reacciones relacionadas con la perfusión, destacando las que se produjeron en las 24 horas siguientes a la infusión. Las infecciones graves fueron los efectos de mayor gravedad por lo que se debe evitar el uso de abatacept en casos de infecciones graves o en pacientes con un alto riesgo de reactivación de las mismas. No deben administrarse vacunas vivas simultáneamente o antes de 3 meses de su interrupción. Mientras se realiza el cambio de tratamiento de un anti-TNF a abatacept, los pacientes deben estar bajo vigilancia por si hubiera signos de infección. Serían necesarios estudios comparativos de seguridad a largo plazo.
- **Coste:** A la vista de las estimaciones del coste por unidad de eficacia en la indicación autorizada, abatacept es una alternativa de elevado coste que aporta datos de eficacia similar en pacientes refractarios a un primer tratamiento, por lo que ha de valorarse su utilización como tratamiento de última línea en pacientes que no responden a los anti-TNFs existentes hasta el momento.

La CFT acuerda su inclusión en la Guía del Hospital clasificándolo como D1: con recomendaciones específicas: utilización como rescate en pacientes con AR que han fracasado a los fármacos actualmente disponibles, incluyendo Rituximab.

8.- BIBLIOGRAFÍA.

- 1.- Ficha técnica Orenzia®. Laboratorios Bristol Myers Squibb Pharma.
- 2.- Kremer JM et al. Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: twelve-month results of a phase iib, double-blind, randomized, placebocontrolled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2263-71.
- 3.- Kremer JM et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 144(12): 865-876.
- 4.- Genovese MC et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med* 2005; 353(11): 1114-1123.
- 5.- Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Orenzia. DCI: abatacept. EMEA H/C/701; (Rev.1), 2007. Disponible en URL: <http://www.emea.europa.eu/index/indexh1.htm> [consultado el 27-08-2007].
- 6.- FDA Clinical pharmacology and biopharmaceutics review(s). Abatacept, Orenzia, FDA approval package. FDA Approval Package 2005.
- 7.- National Horizon Scanning Centre. Abatacept (CTLA4lg) for rheumatoid arthritis unresponsive to current therapies. Birmingham: National Horizon Scanning Centre (NHSC). 2004. 1. National Horizon Scanning Centre (NHSC).
- 8.- Pollard LC. Inhibiting costimulatory activation of T cells: a viable treatment option for rheumatoid arthritis? *Drugs* 2007; 67(1):1-9.
- 9.- Bruce SP et al. Update on abatacept: a selective costimulation modulator for rheumatoid arthritis. *Ann Pharmacother*. 2007; 41(7): 1153-62.
- 10.- Weinblatt M et al. Safety of 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(9): 2807-2816.
- 11.- Abatacept as add-on therapy for rheumatoid arthritis. *Issues Emerg Health Technol* 2005; (73).
- 12.- Schiff M, Keiserman M, Codding C et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab versus placebo in ATTEST: a phase III, multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis* published online 29 Nov 2007; doi:10.1136/ARD.2007.080002.