

Abatacept

Tractament de l'artritis reumatoide refractària o intolerant a altres fàrmacs

Informe d'avaluació per a la Comissió Farmacoterapèutica de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron
Data 09/10/2008 Codi 22/08

1.- SOL·LICITUD I DADES DEL PROCÉS D'AVALUACIÓ

Facultatiu que efectua la sol·licitud: Dr XXXX

Servei: Reumatologia

Justificació de la sol·licitud: Tractament de l'Artritis Reumatoide (AR) en pacients amb manca de resposta als antagonistes del TNF.

Data recepció de la sol·licitud: Maig 2008

Autors: Miriam Maroto, Juan Carlos Juárez , Lourdes Girona

2.- ÀREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT

Nom genèric: Abatacept

Nom comercial: Orenia ®

Laboratori: Bristol-Myers Squibb

Grup terapèutic. Denominació: Immunosupressors selectius

Codi ATC: L04AA24

Via d'administració: Intravenosa

Dispensació: Ús hospitalari

Via de registre: Registre centralitzat (EMA). Registrat a Espanya: 15-06-2007

Presentacions i preu			
Forma farmacèutica i dosis	Envàs de x unitats	Codi	Cost per unitat PVL amb IVA (€)
Vial amb 250 mg de pols	1 vial	659170	348,21

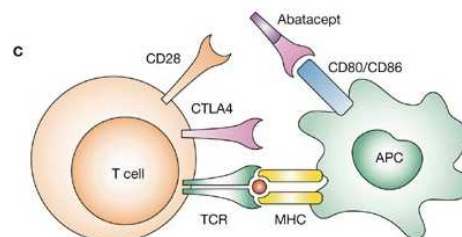
Taula I

3.- ÀREA D'ACCIÓ FARMACOLÒGICA

3.1 Introducció i mecanisme d'acció

Abatacept és un modulador selectiu d'un senyal de coestimulació necessari per a l'activació completa dels limfòcits T que expressen CD28. El fàrmac s'uneix als lligands CD80 i CD86 de la molècula presentadora d'antigen (APC), evitant que aquestes molècules s'uneixin a CD28 del limfòcit T. D'aquesta manera es produeix l'inhibició selectiva de l'activació dels limfòcits T. També s'inhibeix la producció d'autoanticossos, citocines i altres mediadors inflamatoris, que són la causa de l'inflamació i la destrucció característiques de l'AR.

Alguns estudis indiquen que abatacept afecta més a las respostes dels limfòcits T verges que a les respostes dels limfòcits T de memòria.



3.2 Indicacions clíniques formalment aprovades i data d'aprovació

EMEA i AEMiPS (21 Maig 2007): Abatacept està indicat en combinació amb metotrexat en el tractament de l'AR activa de moderada a greu, en pacients adults que hagin presentat una resposta inadequada o intolerant a altres fàrmacs antireumàtics modificadors de la malaltia (FAMES), incloent al menys un antagonista del factor de necrosis tumoral (TNF).

FDA: (1) Tractament de l'artritis idiopàtica activa juvenil, poliarticular (de moderada a severa). (2) Tractament de l'AR (de moderada a severa) en pacients que hagin presentat una resposta inadequada o intolerant a altres FAMES.

3.3 Posologia, forma de preparació i administració

Adults: La dosificació depèn del pes del pacient (aproximadament 10 mg/kg):

Pes del pacient (kg)	Dosi d'abatacept	Número de vials
< 60 kg	500 mg	2
60-100 kg	750 mg	3
> 100 kg	1000 mg	4

Taula II

Després de l'administració inicial s'ha d'administrar a les 2 i 4 setmanes i a partir d'aquest moment cada 4 setmanes. No cal ajustar la dosi quan s'utilitza en combinació amb altres FAMES, corticosteroids, salicilats, AINEs o analgèsics.

Cada vial d'abatacept de 250 mg es reconstitueix amb 10 ml d'API, utilitzant la xeringa sense silicona de l'envàs. Aquesta solució reconstituïda es dilueix amb clorur sòdic al 0,9% fins arribar a un volum final de 100 ml. La reconstitució i dilució s'ha de realitzar en condicions asèptiques, d'aquesta manera és pot utilitzar immediatament o en un període de 24h si es conserva en nevera a 2-8 °C.

S'administra com a perfusió intravenosa durant 30 minuts, utilitzant un kit de perfusió i un filtre estèril apirògen de baixa unió a proteïnes (mida de porus de 0,2 a 1,2 µm). No s'ha d'administrar simultàniament amb altres medicaments en la mateixa via intravenosa. No s'han d'utilitzar per a l'administració xeringues siliconades.

3.4 Farmacocinètica

Segons la fitxa tècnica, després de múltiples perfusions intravenoses d'abatacept (dies 1, 15, 30 i posteriorment cada 4 setmanes), s'aprecien increments proporcionals de C_{màx} i AUC sobre l'interval de dosi de 2 mg/kg a 10 mg/kg.

Administant el fàrmac a 10mg/kg, els paràmetres són¹:

$t_{1/2} = 13,1$ dies (8-25)

V_d ss = 0,07 L/kg (0,02-0,13)

Cl_{pl} = 0,22 mL/h/kg. Major aclariment a mesura que augmenta el pes corporal. L'aclariment no es veu influenciat per l'edat ni el sexe. Tampoc pels fàrmacs com els AINEs, els corticosteroids i els anti-TNF.

C_{mín} ss = 25 µg/mL

C_{màx} ss = 290 µg/mL

3.5 Característiques comparades amb altres medicaments amb la mateixa indicació disponibles a l'hospital

Característiques comparades amb altres medicaments semblants					
Fàrmac	Mecanisme d'acció	Diana biològica	Estructura	Presentació	Posologia / Via d'adm.
Etanercept (Enbrel®)	Receptor soluble antagonista	TNF	Proteïna P75 del TNF fusionada al Fc de una IgG1 humana	Xeringa precarregada 25 i 50 mg	50 mg/setmana Via SC
Adalimumab (Humira®)	Bloqueig del TNF soluble i fixat a cèl·lules	TNF	Anticòs monoclonal (IgG humanitzada)	Xeringa precarregada 40 mg	40 mg/14dies Via SC
Infliximab (Remicade®)	Bloqueig del TNF soluble i fixat a cèl·lules	TNF	Anticòs monoclonal (IgG quimèric)	Vial 100 mg	3 mg/kg/setmanes 0,2,6 i després c/8 setmanes Via IV en Hsp Dia
Rituximab (Mabthera®)	Anti CD20. Provoca depleció de limfòcits B	CD20	Anticòs monoclonal (IgG)	Vial 100 i 500 mg	Cicle complet: 2000 mg, amb possibilitat d'un segon cicle. Via IV en Hsp Dia
Abatacept (Orencia®)	Anti CD28. Bloqueig de l'activació dels limfòcits T	CD28	Proteïna de fusió soluble CTLA-4 unida al Fc d'una IgG1	Vial 250 mg	500-1000 mg setmanes 0,2,4 i després c/4 setmanes Via IV en Hsp Dia
Anakinra* (Kineret®)	Inhibició de la Interleukina I (IL-1)	Receptor antagonista de l'IL-1 (IL-1RA)	IL-1RA recombinant humana	Xeringa precarregada 100 mg	100 mg/setmana Via SC

Taula III

* No inclòs en la Guia Farmacoterapèutica de l'hospital

4.- AVALUACIÓ DE L'EFICÀCIA

4.1 Assaigs clínics disponibles per a la indicació clínica avaluada

L'eficàcia clínica d'abatacept ha sigut contrastada amb assaigs clínics aleatoritzats, doble cec i controlats amb placebo, en pacients amb AR activa. El desenvolupament clínic del fàrmac s'ha basat en 6 assaigs clínics: 3 en fase II i 3 en fase III, on es va evaluar l'eficàcia del fàrmac en un total de 3.066 pacients, que van ser aleatoritzats a rebre abatacept (n=2.045) o placebo (n=1.021):

1. Estudi IM101100²: Kremer JM et al. Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: twelve month results of a phase iib, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2263-71.

2. Estudi IM101102³ (Estudi AIM: Abatacept in Inadequate responders to Methotrexate): 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. Estudi IM10029⁴ (Estudi ATTAIN: Abatacept Trial in Treatment of Antitumor necrosis factor (TNF) Inadequate responders): Genovese MC et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med* 2005; 353(11): 1114-1123.

4. Estudi IM101101⁵: Weinblatt ME et al. Selective co-stimulation modulation using abatacept in patients with active rheumatoid arthritis while receiving etanercept: a randomized clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2007;66:228-34.

5. Estudi IM101031⁶: 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.

6. Estudi 103002⁷: Moreland LW et al. Costimulatory blockade in patients with rheumatoid arthritis: a pilot, dose-finding, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating CTLA-4Ig and LEA29Y eighty-five days after the first infusion. *Arthritis Rheum* 2002; 46:1470-9.

Tant l'informe EPAR⁸ de l'EMEA, com l'informe de la FDA consideren que els estudis que aporten les principals dades d'eficàcia són els tres primers²⁻⁴.

4.2 Resultats dels assaigs clínics

Els criteris principals de valoració de l'eficàcia van ser:

- Millora dels signes i símptomes de l'AR: la reducció dels símptomes d'artritis mitjançant el criteri de resposta de l'American College of Rheumatology (ACR), **resposta ACR**. Es tracta d'una mesura formada per set paràmetres: número d'articulacions dolorides (a la palpació), número d'articulacions inflamades, valoració global del clínic, valoració global del pacient, valoració del dolor del pacient, valoració de la funció física per part del pacient i reactants de fase aguda (VSG (mm/h) o PCR (mg/dL)). Les definicions de resposta **ACR 20**, **ACR 50** i **ACR 70**, als 6 o 12 mesos, corresponen respectivament a una millora del 20%, 50% i 70% dels dos primers paràmetres i d'almenys tres dels cinc restants. Variable principal d'eficàcia en els tres estudis.

- Millora de la funció física i capacitat funcional: avaluat amb l'**índex HAQ-DI** als 12 mesos. Variable principal d'eficàcia en dos dels estudis.

- Reducció de la progressió del dany estructural: reducció de les erosions articulars avaluat radiològicament als 12 mesos (avaluat amb el sistema **de puntuació modificat Genant-sharp**). Variable principal d'eficàcia en un dels estudis.

A continuació es presenten, en forma de taula resumida, els resultats dels tres assaigs²⁻⁴:

Principals assaigs clínics de fase II i III														
Estudi	Kremer, J.M. et al 2005{{401 Kremer,J.M. 2005}} (pacients amb fracàs a MTX)						Genovese, M.C{{400 Genovese,M.C. 2005}} (pacients amb fracàs previ a infliximab i/o etanercept)				Kremer, J.M. et al 2006{{399 Kremer,J.M. 2006}} (pacients amb fracàs a MTX)			
Durada	12 mesos						6 mesos				12 mesos			
Aleatorització	1:1:1						2:1				2:1			
Branca de tractament	Abatacept 10 mg/kg + MTX		Abatacept 2 mg/kg + MTX		Placebo + MTX		Abatacept (aprox. 10 mg/kg) + FAMES o anakinra		Placebo + FAMES o anakinra		Abatacept (aprox. 10 mg/kg) + MTX		Placebo + MTX	
Número de pacients	115		105		119		256		133		424		214	
Variables principals	N(%)	NNT	N(%)	NNT	N(%)	NNT	N(%)	NNT	N(%)	NNT	N(%)	NNT	N(%)	NNT
Resposta ACR 20 als 6 mesos (dia 180)	70 (60,9)	4 (3-8)	44* (41,9)	16 (6-17)	42 (35,3)	--	129 (50,4)	4 (3-5)	26 (19,5)	--	288 (67,9)	4 (3-5)	85 (39,7)	--
Índex HAQ-DI als 6 mesos (dia 169)							121 (47,3)	5 (3-7)	31 (23,3)	--				
Índex HAQ-DI als 12 mesos											270 (63,7)	5 (4-7)	84 (39,3)	--
Tassa de progressió radiològica (sistema Genant-sharp)											Els pacients amb abatacept van patir un canvi en la puntuació mitjana de l'erosió respecte a la puntuació basal de 0,63 u, mentre que els tractats amb placebo, va ser de 1,4 u (p<0,029)			
Variables secundàries	N(%)	NNT	N(%)	NNT	N(%)	NNT	N(%)	NNT	N(%)	NNT	N(%)	NNT	N(%)	NNT
Resposta ACR 50 als 6 mesos (dia 180)	42 (36,5)	5 (3-8)	24 (22,9)	10 (5-84)	14 (11,8)	--	52 (20,3)	7 (5-10)	5 (3,8)	--	169 (39,9)	5 (4-7)	36 (16,8)	--
Resposta ACR 70 als 6 mesos (dia 180)	19 (16,5)	7 (5-13)	11 (10,5)	12 (7-41)	2 (1,7)	--	26 (10,2)	12 (8-23)	2 (1,5)	--	84 (19,8)	8 (6-13)	14 (6,5)	--

Taula IV

*Tots els resultats són estadísticament significatius (p<0,05), excepte en la resposta ACR 20 en la branca de tractament abatacept 2 mg/kg + MTX de l'assaig Kremer, J.M. et al 2005{{401 Kremer,J.M. 2005}}, on la p=0,31.

Els tres estudis van mostrar que abatacept 10 mg/kg va tenir una **resposta ACR 20, ACR 50 i ACR 70** significativament major (tots amb una p<0.003) que en el grup placebo, i la magnitud de la diferència va ser similar en els tres estudis. No va haver diferències estadísticament significatives en la resposta ACR 20 entre el grup abatacept 2mg/kg i el grup placebo (p=0,31), sí va haver diferències entre aquests dos grups en la respostes ACR 50 i ACR 70 (p=0,027 i 0,005, respectivament).

Alhora, els tres estudis principals van demostrar que la **resposta HAQ-DI** als 6 i als 12 mesos va ser significativament major en el grup abatacept 10 mg/kg que en el grup placebo, però no en el grup abatacept 2 mg/kg.

Tant en l'estudi Kremer, J.M. 2005 et al. com Kremer, J.M. 2006 et al. els canvis en les mitges i les mitjanes a l'any de tractament amb abatacept dels **paràmetres radiològics** respecte a la situació basal dels pacients, demostraren una reducció en la progressió radiològica comparades amb placebo. Els canvis van ser similars en ambdós estudis.

Amb els resultats d'aquests tres estudis, podem concloure que l'administració intravenosa d'una dosis d'aproximadament 10mg/kg d'abatacept, redueix significativament els signes i símptomes de la malaltia (basat en una millora de la resposta ACR), millora la funció física (evidenciat per una millora en l'índex HAQ-DI) i inhibeix la progressió del dany estructural (evaluat amb el sistema de puntuació modificat Genant-sharp), en adults amb AR activa moderada-severa, i que han tingut una resposta inadequada a un o més FAMES, incloent agents anti-TNF.

Recentment, Genant et al. ha publicat l'extensió de l'estudi AIM (IM101102) on s'avalua la reducció de la progressió del dany estructural, mitjançant radiografies de mans i peus, passats 1 i 2 anys de començar el tractament amb abatacept + MTX o placebo + MTX.

Es van incloure 539 pacients (abatacept n= 433 pac. ; placebo n= 219 pac.). Els resultats més importants van ser:

	Dia 365 (1er any)	Dia 729 (2on any)	Observacions
Reducció de la progressió del dany estructural (Sistema de puntuació modificat Genant-sharp)	1,07	0,46	
Percentatge de pacients tractats amb abatacept sense progressió de dany estructural respecte el nivell basal	56%	50%	En el grup de placebo, durant el primer any, va ser de 45%
Percentatge de pacients tractats amb abatacept sense progressió de dany estructural (per any)	56%	66%	

Taula V

Els resultats demostren que la reducció en la progressió del dany estructural el tractament amb abatacept és més accentuada i significativa als 2 anys de tractament, que no pas durant el primer any. Això suggereix que el benefici d'abatacept sobre la reducció del dany estructural es pot incrementar amb la durada de tractament.

4.3 Revisions sistemàtiques publicades i conclusions

- La revisió publicada l'any 2007 a la revista *Pharmacotherapy*⁹, conclou que abatacept sembla ser una opció terapèutica efectiva i ben tolerada per a millorar els signes i símptomes en adults amb AR moderada-severa. Els resultats dels assaigs clínics, tenen suficient evidència clínica per avaluar que abatacept millora les funcions físiques i la qualitat de vida en aquells pacients que no tinguin una resposta adequada a altres FAMEs.

Consideren que ha de ser FAME biològic de **primera línia** si ha fallat MTX i el pacient no pot rebre un anti-TNF. (exemple: pacients amb Esclerosis Múltiple, o fallida cardíaca); o bé com a FAME biològic de **segona línia** si ha fallat un anti-TNF.

4.4 Avaluació de fonts secundàries

• **National Horizon Scanning Centre. Abatacept (CTLA4Ig) for rheumatoid arthritis unresponsive to current therapies. Birmingham: National Horizon Scanning Centre (NHSC). 2004. 1. (NHSC)¹⁰.**

Els autors opinen que abans d'establir el seu lloc en la terapèutica actual es requereix més evidència de la seva eficàcia. Però, en qualsevol cas, l'ús s'hauria de restringir als pacients en els que no han sigut efectives les teràpies biològiques actualment disponibles i que cursen amb una forma severa. Remarca l'aspecte del cost addicional associat a la via d'administració endovenosa.

• **Pollard LC. Inhibiting costimulatory activation of T cells: a viable treatment option for rheumatoid arthritis? *Drugs* 2007; 67(1):1-9¹¹.**

L'autor suggereix que al ser un fàrmac amb un mecanisme d'acció diferent al de les altres teràpies biològiques i tenint en compte els resultats dels assaigs clínics, els pacients en els que no han respost a altres teràpies biològiques podrien beneficiar-se d'aquest nou fàrmac.

• **Bruce SP et al. Update on abatacept: a selective costimulation modulator for rheumatoid arthritis. *Ann Pharmacother*. 2007; 41(7): 1153-62¹².**

Els autors opinen que encara que no se sap molt bé el seu lloc en terapèutica, abatacept ha demostrat la seva eficàcia i seguretat en pacients amb AR severa, però que l'ús d'aquest nou fàrmac pot ser molt costós. Diuen que farien falta més estudis de seguretat a llarg termini, estudis directes comparatius amb altres agents biològics i estudis per a determinar en quin moment de la malaltia s'hauria d'iniciar el tractament amb aquest nou agent biològic.

• **Abatacept (Orencia®). Polyarthrite rhumatoïde: Après Échec des anti-TNF alpha et du Rituximab. La revue Prescrire. 2008; 295(8): 333-36.** Indica que pels pacients que pateixen AR i han fracassat amb un anti-TNF, abatacept associat a metotrexat aporta una millora en aquests pacients, però a costa de notables episodis d'infecció, i de risc desconegut a llarg termini. Afirmen que no saben per falta d'assaigs comparatius, si abatacept aporta alguna millora respecte a rituximab.

5. AVALUACIÓ DE LA SEURETAT

5.1. Descripció dels efectes adversos més significatius (per la seva freqüència o gravetat)

En els estudis realitzats fins a la comercialització¹, els efectes adversos més freqüents van ser: mal de cap, nàusees, marejos, augment de pressió arterial, dolor abdominal, diarrea, erupcions cutànies, infeccions de las vies respiratòries, fatiga, astènia i reaccions relacionades amb la perfusió.

Els de major gravetat van ser infeccions greus, que cal destacar casos de pneumònia, bronquitis, cel·lulitis, pielonefritis aguda, abscessos intestinals, septicèmia i tuberculosi; També es van notificar casos de reaccions al·lèrgiques i neoplàsies malignes.

Cal destacar que en un assaig realitzat per avaluar la seguretat del fàrmac⁶, el grup de pacients que van rebre la combinació d'abatacept amb un anti-TNF van experimentar un augment de la incidència d'infeccions en comparació amb els pacients tractats amb anti-TNF i placebo, pel que està totalment desaconsellat l'ús conjunt amb anti-TNF.

5.2. Seguretat. Assaigs clínics comparatius

El perfil de seguretat i tolerància d'abatacept s'ha avaluat amb les dades obtingudes de cinc assaigs randomitzats, doble-cec, controlats amb placebo en pacients que prèviament prenién altres fàrmacs antirreumàtics^{9,13} (Taula VI) Un total de 1955 pacients amb AR activa van rebre tractament amb abatacept i 989 placebo. Els assaigs van tenir una durada de 6 mesos (258 pacients amb abatacept i 133 amb placebo) o 12 mesos (1697 pacients amb abatacept i 856 amb placebo).

Dels pacients que van rebre abatacept, 1736 dels 1955 (88,8%) van tenir efectes secundaris, enfront de 840 dels 989 (84,9%) que van rebre placebo. El tractament es va interrompre degut als efectes adversos en el 2,7% dels pacients que van rebre abatacept i en l'1,6% dels pacients amb placebo.

Safety and Tolerability of Abatacept During Five Placebo-Controlled Rheumatoid Arthritis Studies

Variable	No. (%) of Patients	
	Abatacept Group (n=1955)	Placebo Group (n=989)
Death	9 (0.5)	6 (0.6)
Serious adverse event	266 (13.6)	122 (12.3)
Any adverse event	1736 (88.8)	840 (84.9)
Discontinuation due to serious adverse event	53 (2.7)	16 (1.6)
Discontinuation due to any adverse event	107 (5.5)	39 (3.9)
Most commonly reported adverse events		
Headache	356 (18.2)	125 (12.6)
Upper respiratory tract infection	248 (12.7)	119 (12.0)
Nausea	224 (11.5)	105 (10.6)
Nasopharyngitis	225 (11.5)	90 (9.1)
Infection	1051 (53.8)	478 (48.3)
Serious infection	58 (3.0)	19 (1.9)
Malignant neoplasm	24 (1.2)	10 (1.0)

Taula VI. Seguretat i tolerància d'abatacept en cinc assajos amb pacients afectes d'AR, amb un grup control de placebo^{9,13}

Com es pot veure en la **Taula VII**, el **percentatge de reaccions adverses total** va ser lleugerament superior en els pacients tractats amb abatacept + teràpia no biològica, respecte als pacients que van rebre placebo + teràpia no biològica, tot i que el **percentatge de reaccions adverses greus** va ser similar en els dos grups.

La **tassa d'infeccions i infeccions greus** va ser lleugerament superior amb abatacept que amb placebo. Dintre de les infeccions greus, es van donar casos d'infeccions del tracte respiratori superior (pneumònia, broncopneumònia, sinusitis, faringitis, aspergilosis broncopulmonar), infeccions dermatològiques (cel·lulitis, abscessos), sepsis, artritis bacteriana i pielonefritis aguda.

El resultat global de **morts** va ser molt similar en el grup d'abatacept (0,5%) i placebo (0,6%).

Safety of Abatacept in Combination with Nonbiologic Background DMARD Therapy

Condition	No. (%) of Patients	
	Abatacept + DMARD Group (n=1755)	Placebo + DMARD Group (n=855)
Adverse event		
Serious	226 (12.9)	110 (12.9)
Any	1544 (88.0)	727 (85.0)
Infection		
Serious	49 (2.8)	17 (2.0)
Any	921 (52.5)	420 (49.1)

DMARD = disease-modifying antirheumatic drug.

Taula VII

5.3. Precaucions d'ús en casos especials

Pacients pediàtrics i adolescents: No es recomana l'ús. No hi ha experiència.

Pacients geriàtrics: No cal ajustar la dosi.

Pacients amb insuficiència renal i/o hepàtica: No es recomana l'ús. No hi ha experiència.

Embaràs: Categoria C. No es recomana l'ús, ja que no hi han dades suficients. Administrar només si és estrictament necessari. Les dones en estat fèrtil han d'utilitzar mètodes anticonceptius fins 14 setmanes després de la última dosi d'abatacept.

Lactància: Es desconeix si el fàrmac s'excreta en la llet materna. No alletar als fills fins a les 14 setmanes de l'última dosi de fàrmac.

Pacients amb ingesta controlada de sodi: Cada vial d'abatacept conté 0,375 mmol (8,625 mg) de sodi. Cal tenir-ho present en aquells pacients amb un consum controlat.

Contraindicacions:

- Hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients.
- Infeccions greus i no controlades com sepsis i infeccions oportunistes.
- No s'han d'administrar vacunes vives simultàniament amb abatacept o abans de 3 mesos des de la seva interrupció.

Interaccions:

- Combinació amb anti-TNF:

Segons la fitxa tècnica, no es recomana l'ús d'abatacept en combinació amb anti-TNF (experiència limitada). En assaigs clínics controlats amb placebo, aquesta combinació va donar lloc a un augment d'infeccions en general i d'infeccions greus en comparació amb els pacients tractats amb anti-TNF i placebo. Durant el canvi de tractament d'un anti-TNF a abatacept, els pacients han d'estar sota vigilància per controlar possibles signes d'infecció.

- Combinació amb altres medicaments:

En anàlisis farmacocinètics poblacionals no s'ha vist cap efecte del metotrexat, AINEs i corticosteroids sobre l'aclariment d'abatacept. No s'han identificat problemes de seguretat importants amb abatacept i sulfasalazina, hidroxicloroquina o leflunomida.

5.4. Seguretat: prevenció d'errors de medicació en la selecció i introducció d'un nou fàrmac

Segons la fitxa tècnica¹, s'ha de proporcionar al pacient una targeta d'alerta amb informació sobre aspectes de seguretat del fàrmac per evitar el seu ús en casos d'infeccions greus o disminuir el risc de reactivació de les mateixes.

6. AREA ECONÓMICA

6.1-Cost tractament / dia i cost del tractament complet. Cost incremental. Comparació amb la teràpia de referència o alternativa a dosis usuals.

Comparació de costos del tractament avaluat front a altres alternatives (TERÀPIA DE MANTENIMENT)					
	Abatacept ^(A) (Orencia®)	Etanercept (Enbrel®)	Adalimumab (Humira®)	Infliximab (Remicade®)	Rituximab (Mabthera®)
Preu unitari (PVL+IVA) Vial/xeringa	348,21 € vial 250 mg	246,27 € xeringa 50 mg	524,64 € xeringa 40 mg	556,06 € vial 100 mg	1.296,88 € vial 500 mg
Posologia*	10 mg/kg (≈ 750 mg) c/4 setmanes	50 mg/setmana	40 mg/14dies	3 mg/kg (≈ 225 mg) c/8 setmanes	Cicle complet: 2000 mg, amb possibilitat d'un segon cicle
Cost diari **(€)	34,32	35,18	37,47	22,34	
Cost tractament/any (€)	12.535	12.849	13.686	8.160	5.187-10.375 (un o dos cicles)
Cost hospital de dia/any (€)***	2.777			1.389	426 - 852
Cost incremental (€) d'abatacept, respecte a les altres teràpies:	Només medicament Abatacept vs Etanercept: - 314 Abatacept vs Adalimumab: -1.151 Abatacept vs Infliximab: 4.375 Abatacept vs Rituximab: 7.348 (1 cicle) 2.160 (2 cicles)			Incloent el cost d'hospital de dia Abatacept vs Etanercept: 2.463 Abatacept vs Adalimumab: 1.626 Abatacept vs Infliximab: 5.763 Abatacept vs Rituximab: 9.699 (1 cicle) 4.085 (2 cicles)	
* Considerem pes pacient: 75 kg					
** Considerant les diferents pautes, aquest seria el cost diari					
*** En el cost de tractament/any s'afegeix el cost de la sessió d'hospital de dia (213,06€). Aplicat a abatacept, infliximab i rituximab.					
^(A) No s'estimen els costos de la teràpia concomitant amb metotrexato (10-30 mg/setmana) degut a la seva baixa rellevància (20,52 €/setmana)					

L'abatacept i els anti-TNF i rituximab amb els que s'ha comparat, són medicaments d'ús hospitalari, per la qual cosa són de dispensació ambulatoria. La utilització d'abatacept suposaria un increment del cost, considerant la utilització de l'hospital de dia, en tots els casos, i només amb infliximab i rituximab, considerant només el cost del medicament.

Segons les dades econòmiques, el rituximab, utilitzant un cicle, seria el tractament més eficient, amb igualtat d'eficàcia amb les altres alternatives comparades.

7.- AREA DE CONCLUSIONS

7.1 Lloc en terapèutica. Condicions d'utilització a l'hospital. Aplicacions de les dades i conclusions a l'hospital

Actualment s'han tractat 6 pacients amb aquest fàrmac al nostre hospital. A tot el país s'han registrat fins ara 42 tractaments amb abatacept (font: BIODABASER), el que suposa un 0,34% del total de tractaments (12.295). Amb aquestes dades, després de més d'un any de la seva comercialització, la seva utilització ha sigut molt restringida a la seva indicació com un biològic de segona línia, quan l'AR de caràcter moderada-greu és refractaria a un o més FAMEs, incloent agents anti-TNF. Abatacept es pot incloure a la GFT en el marc d'un protocol presentat pel servei de Reumatologia, indicant tant el numero de pacients candidats a l'any, com presentant els resultats de la seva utilització als sis mesos, segons indica la fitxa tècnica.

7.2 Indicacions i serveis aprovats

Reumatologia, pacients adults (pendent de presentar protocol).

8.- BIBLIOGRAFIA

- (1) Fitxa tècnica Orenzia®. Laboratoris Bristol Myers Squibb Pharma.
- (2) Kremer JM, Dougados M, Emery P, Durez P, Sibilia J, Shergy W, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: twelve-month results of a phase iib, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005 Aug;52(8):2263-2271.
- (3) Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C, et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann.Intern.Med.* 2006 Jun 20;144(12):865-876.
- (4) Genovese MC, Becker JC, Schiff M, Luggen M, Sherrer Y, Kremer J, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N.Engl.J.Med.* 2005 Sep 15;353(11):1114-1123.
- (5) Weinblatt M, Schiff M, Goldman A, Kremer J, Luggen M, Li T, et al. Selective costimulation modulation using abatacept in patients with active rheumatoid arthritis while receiving etanercept: a randomised clinical trial. *Ann.Rheum.Dis.* 2007 Feb;66(2):228-234.
- (6) 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 Sep;54(9):2807-2816.
- (7) Moreland LW, Alten R, Van den Bosch F, Appelboom T, Leon M, Emery P, et al. Costimulatory blockade in patients with rheumatoid arthritis: a pilot, dose-finding, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating CTLA-4lg and LEA29Y eighty-five days after the first infusion. *Arthritis Rheum.* 2002 Jun;46(6):1470-1479.
- (8) 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> [consultat el 16-09-2008].
- (9) Reynolds J, Shojania K, Marra CA. Abatacept: a novel treatment for moderate-to-severe rheumatoid arthritis. *Pharmacotherapy* 2007 Dec;27(12):1693-1701.
- (10) 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).
- (11) Pollard LC. Inhibiting costimulatory activation of T cells : a viable treatment option for rheumatoid arthritis? *Drugs* 2007;67(1):1-9.
- (12) Bruce SP, Boyce EG. Update on abatacept: a selective costimulation modulator for rheumatoid arthritis. *Ann.Pharmacother.* 2007 Jul;41(7):1153-1162.
- (13) Moreland LW, Kaine J, Espinoze L. Safety of abatacept in rheumatoid arthritis patients in five double-blind, placebo controlled trials. Presented at the 70th annual scientific meeting of the American College of Rheumatology, San Diego,CA, November 12–17, 2005.