

INFORME DE EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS  
 PARA LA COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA  
 Fecha: 26/06/08 Acta 4/08

**ABATACEPT**

Artritis reumatoide

**1. SOLICITUD**

**Solicitado por Dr. Miguélez. Servicio de Reumatología**

**Justificación de la solicitud:** Tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada-grave, en pacientes con respuesta inadecuada o intolerancia a inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF).

**Fecha de recepción de la solicitud:** 29-01-08

**Autores:** Cristina Calderón Acedos

**2. DESCRIPCIÓN DEL FÁRMACO**

**Nombre genérico:** Abatacept

**Nombre comercial:** ORENCIA®

**Laboratorio fabricante:** Bristol-Myers Squibb

**Grupo terapéutico:** Inmunosupresores selectivos

**Código ATC:** L04AA24

**Vía de administración:** Intravenosa

**Tipo de dispensación:** USO HOSPITALARIO

**Vía de Registro:**  EMEA 15-06-2007

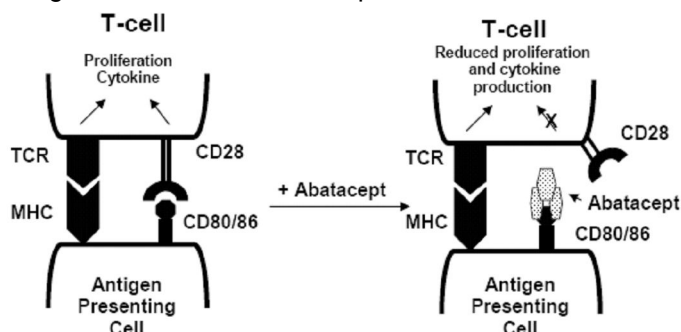
Presentaciones y precio				
Forma farmacéutica y dosis	Envase de unidades	Código	Coste por unidad PVP con IVA	Coste por unidad PVL
Vial con 250 mg de polvo	1	659170	394,91	334,82

**3. ACCIÓN FARMACOLÓGICA COMPARADA**

**3.1 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.

La acción del abatacept consiste en la inhibición de la coestimulación de los linfocitos T que expresan el receptor CD28. Para que se produzca la activación de dichos linfocitos T es precisa la actuación de dos estímulos bioquímicos: uno consistente en un antígeno específico y el otro es una señal coestimuladora. Una de las vías de coestimulación consiste en la presencia de moléculas CD80 y/o CD86 sobre la superficie de las células presentadoras de antígenos, capaces de activar los receptores CD28 de los linfocitos T. El abatacept se une de forma selectiva a las moléculas CD80/CD86 (denominadas moléculas B7) e impide con ello la coestimulación de los linfocitos T. La consecuencia de ello, es una reducción de la proliferación de linfocitos T ante el estímulo reumático, con la consiguiente disminución de la producción de citocinas como el TNF-alfa, interferón-d e IL-2.



TCR = T-cell receptor; MHC = major histocompatibility complex

Estudios in vitro y en modelos en animales demostraron que abatacept modula las respuestas a anticuerpos dependientes de linfocitos T y la inflamación. Se ha demostrado que in vitro, abatacept atenúa la activación de los linfocitos T humanos medida por la disminución de la proliferación y la producción de citocinas.

### 3.2 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<sub>max</sub> y AUC sobre el intervalo de dosis de 2 mg/kg a 10 mg/kg. A la dosis de 10 mg/kg, el promedio de vida media terminal fue de 13,1 días, oscilando desde 8 hasta 25 días. El volumen de distribución medio fue de 0,07 l/kg y osciló desde 0,02 hasta 0,13 l/kg. El aclaramiento sistémico fue de aproximadamente 0,22 ml/h/kg.

Las concentraciones valle medias en estado de equilibrio fueron de aproximadamente 25 microgramos (µg)/ml, y los valores de la C<sub>max</sub> media fueron de aproximadamente 290 µg/ml. 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 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.

### 3.3 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

EMA y AEMPS: 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).

FDA: Igual indicación que la EMA.

### 3.4 Indicación clínica solicitada

La formalmente aprobada.

### 3.5 Posología, forma de preparación y administración

**Adultos:** Administrar como perfusión intravenosa de 30 minutos a la dosis que se especifica en la tabla. Tras la administración inicial, Abatacept se debe administrar 2 y 4 semanas después de la primera perfusión, y a partir de entonces, cada 4 semanas. 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. El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por especialistas en Reumatología.

Peso del paciente	Dosis	Nº de viales
< 60 kg	500 mg	2
≥ 60 kg hasta ≤ 100 kg	750 mg	3
> 100 kg	1000 mg	4

Aproximadamente 10 mg/kg

Cada vial contiene 250 mg de abatacept y tiene que reconstituirse con 10 ml de agua para inyección, utilizando la jeringuilla sin silicona que se proporciona en el envase. Seguidamente, la solución reconstituida tiene que diluirse hasta 100 ml con cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) solución inyectable, antes de su administración mediante perfusión intravenosa.

### 3.6 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital

Características comparadas con otros medicamentos similares					
Nombre	Abatacept	Infliximab	Etanercept	Adalimumab	Rituximab
Presentación	Orencia® Vial 250 mg	Remicade® Vial 100 mg	Enbrel® Jer prec 50 mg	Humira® Pluma 40 mg	MabThera® Vial 500 mg
Posología	< 60 kg ... 500 mg 60 kg-100 kg... 750 mg > 100 kg... 1000 mg Semana 0, 2, 4 posteriormente cada 4 semanas	3 mg/kg Semanas 0, 2 y 6, posteriormente cada 8 semanas	50 mg/semana	40 mg/14 días	1000 mg seguidos de 1000 mg a las 2 semanas
Características	Requiere infusión IV en	Requiere infusión IV	Autoadministrado	Autoadministrado	Requiere infusión IV

diferenciales	Hospital de día	en hospital de día	SC	SC	en hospital de día
---------------	-----------------	--------------------	----	----	--------------------

#### 4. EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

##### 4.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada.

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):

Fase II	Fase III
Estudio IM101100: Kremer JM et al	Estudio IM101102: Kremer JM et al
Estudio IM101101: Weinblatt ME et al	Estudio IM10029: Genovese MC et al
Estudio IM103002: Moreland LW et al	Estudio IM101031: Weinblatt M et al

Además de estos estudios la EMEA consideró un estudio adicional en fase III comparativo con Infliximab presentado posteriormente: Estudio IM101043 (Schiff M et al)

El informe EPAR de la EMEA considera que los estudios que aportan los principales datos de eficacia de abatacept son los estudios IM101100, IM101102 e IM10029. En este informe se van a considerar los estudios en fase III más importantes (IM101102 e IM10029) y el estudio IM101043.

##### 4.1.a. Resultados de los ensayos clínicos.

En los 3 ensayos clínicos que se van a comentar se incluyeron 1474 pacientes con artritis reumatoide.

- El estudio IM101102 incluyó 652 pacientes que no habían presentado una respuesta adecuada al metotrexato.
- El estudio IM10029 se realizó en 391 pacientes que no habían presentado una respuesta adecuada al tratamiento con anti-TNF.
- El estudio IM101043 incluyó 431 pacientes y tiene un brazo comparativo con Infliximab.

Los dos estudios tienen el mismo diseño (randomizado, doble ciego y controlado con placebo) y las dosis de abatacept propuestas fueron similares (aproximadamente 10mg/kg). En un estudio 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 dos 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. Variable principal de eficacia en los dos 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).
- ✓ DAS28: Índice de actividad de la enfermedad.

##### Concepto de ACR20, 50, 70, DAS28 y criterios EULAR

Una respuesta **ACR20** se define 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). Las tasas de respuesta ACR50 y ACR70 corresponden a un 50% y 70% respectivamente de los parámetros definidos.

El ACR es una medida americana utilizada en los ensayos clínicos y en los estudios, mientras que el DAS es una medida europea (es la que usan los reumatólogos en la consulta). Es una medida de la actividad de la enfermedad.

- Alcanzar un ACR20 representa poco para el paciente. En cambio, el ACR50 ya se considera mejoría objetiva y el ACR70 representa para el paciente un estado casi perfecto. La FDA propone el ACR70 como criterio de eficacia principal para valorar "respuesta mayor".

Para obtener un valor de **DAS28** (28 porque se cuentan 28 articulaciones) se considera nº de articulaciones doloridas, nº articulaciones inflamadas, valoración del paciente en una escala de 0 (perfecto) a 100 (fatal) y el VSG. Un DAS28<3.2 se considera objetivo terapéutico y un DAS<1.9 remisión (equivaldría al ACR70).

A continuación se exponen los resultados de los tres ensayos:

#### 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 eficacia y 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 de 60-100 kg, 1000 mg > 100 kg) + MTX
- Placebo + MTX.

**Duración del estudio:** 12 meses

**Criterios de inclusión:** Pacientes >18 años de ambos sexos, que reunieran criterios de la Asociación Americana de Reumatología (criterios ACR) 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:** En el grupo abatacept: un 92,6% completó el estudio hasta el día 169, y un 88,9% hasta el día 365; En el 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).

**Tipo de Análisis:** Análisis por ITT.

#### Resultados

Variable evaluada en el estudio	Abatacept MTX (n=424)	+ Placebo MTX (n=214)	RAR (IC 95%) Diferencia riesgo absoluto	p	NNT (IC 95%)
Resultado principal					
Respuesta ACR20 en el día 169 (6 meses)	288 (67,9%)	85(39,7%)	28,2(20,3-36,6)	<0,001	4(3-5)
Índice HAQ-DI a los 12 meses	270(63,75%)	84(39,3%)	24,4(16,4-32,4)	<0,002	5(4-7)

Tasa de progresión radiológica de las erosiones articulares al año (Evaluado mediante el sistema de puntuación modificado Genent-sharp): Comparadas las puntuaciones basales y al año.

Los sujetos tratados con abatacept tuvieron una menor progresión del daño estructural en comparación con el grupo placebo ( $p<0,029$ ) y sufrieron un cambio en la puntuación media de la erosión de 0,63 u en comparación con placebo 1,4 u. (45% de reducción de la erosión en los tratados con abatacept).

Resultados secundarios de interés					
Respuesta ACR50 a los 169 días (6 meses)	169(39,9%)	36(16,8%)	23,1(16,2-29,2)	<0,001	5(4-7)
Respuesta ACR70 a los 169 días (6 meses)	84(19,8%)	14(6,5%)	13,8(8,2-18,3)	<0,001	8(6-13)

#### 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 >18 años de ambos sexos, que reunieran criterios de la Asociación Americana de Reumatología (criterios ACR) 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% del grupo abatacept y un 74% del grupo placebo completaron el estudio hasta el final (día 169).

**Tipo de análisis:** Se llevó a cabo un análisis ITT.

<b>Resultados</b>					
Variable evaluada en el estudio	Abatacept dosis mixta+ FAME (n=256)	Placebo + FAME (n=133)	RAR (IC 95%)	p	NNT (IC 95%)
Resultado principal					
- Respuesta ACR20 en el día 169 (6 meses)	129 (50,4%)	26(19,5%)	30,8 (21,7-39,9)	<0,001	4 (3 a 5)
- 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 de interés					
- Respuesta ACR50 en el día 169 (6 meses)	52 (20,3%)	5(3,8%)	16,6(10,7-22,4)	<0,001	7(5-10)
- Respuesta ACR70 en el día 169 (6 meses)	26 (10,2%)	2(1,5%)	8,7(4,4-12,9)	<0,001	12(8-23)

Los dos estudios mostraron que abatacept 10 mg/Kg tuvo una respuesta ACR 20, ACR 50 y ACR 70 significativamente mayor (todos con  $p < 0.002$ ) que en el grupo placebo, y la magnitud de la diferencia fue similar en los dos estudios. Así mismo, los 2 estudios 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. En el estudio IM101102 los cambios en las media y la mediana 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.

### Estudio IM10043

**Schiff M 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. 2007 Nov 29. [Epub ahead of print]**

Ensayo clínico fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y control activo (Infliximab).

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

**Nº de pacientes:** 431

Los sujetos del estudio fueron aleatorizados 3:3:2 a recibir hasta el día 365:

- Abatacept en infusión i.v. (500 mg para  $< 60$  kg, 750 mg de 60-100 kg, 1000 mg para  $> 100$  kg) + MTX
- Infliximab en infusión i.v. (3 mg/kg) + MTX
- Placebo + MTX. (solo hasta día 197 para asegurar la validez interna del estudio, posteriormente, días 198-365, los sujetos asignados a placebo comenzaron a recibir abatacept sin romper el ciego y no se cuentan en el análisis posterior).

**Duración del estudio:** 12 meses. Dividido en 2 periodos de 6 meses.

**Criterios de inclusión:** Pacientes  $> 18$  años de ambos sexos, que reunieran criterios ACR 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. 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. No se permitió el uso anterior de anti-TNFs. Se permitió el uso de prednisona a dosis de 10 mg/kg o equivalente, de AINEs y de algunos FAME (hidroxicloroquina, sulfasalazina, sales de oro y azatioprina) durante el estudio.

**Pérdidas:** Grupo abatacept: un 94,2% completó el estudio hasta el día 197, y un 89,1% hasta el día 365; Grupo placebo: un 97,3% completo el estudio hasta el día 197; Grupo infliximab: un 92,1% de los pacientes completó el estudio hasta el día 197 y un 85,4% lo completó hasta el día 365.

**Tipo de análisis:** Se llevo a cabo un análisis por ITT.

<b>Resultados</b>					
Variable evaluada en el estudio	Abatacept + MTX (n=156)	Placebo + MTX (n=110)	Infliximab + MTX (n=165)	RAR (IC 95%)	p
Variables principales					
Día 197 (6 meses y medio)					
Reducción en el índice DAS28	<b>2,53</b>	<b>1,48</b>	<b>2,25</b>		<b>&lt;0,001*</b> <b>&lt;0,001**</b>
DAS28 ( $\geq 1,2$ )	<b>82%</b>	<b>52%</b>	<b>72%</b>		
DAS28 ( $\geq 3,2$ )	<b>26%</b>	<b>11%</b>	<b>26%</b>		
Remisión	<b>13%</b>	<b>3%</b>	<b>13%</b>		
Día 365					
Reducción en el índice DAS28	<b>2,88</b>		<b>2,25</b>	<b>0,62(0,96-0,29)</b> <b>18,7(-2,2-15,2)</b>	
DAS28 ( $\geq 1,2$ )	<b>18,7%</b>		<b>12,2%</b>		
Remisión					

La variable principal del ensayo fue el cambio medio en la actividad de la enfermedad en pacientes tratados con abatacept comparado con los pacientes tratados con placebo a los 6 meses con una



posterior evaluación doble ciego de la seguridad y eficacia de abatacept e infliximab a los 12 meses. No es un ensayo comparativo directo de abatacept con infliximab, sino un ensayo de abatacept frente a placebo y posterior control de la seguridad con infliximab, pero permite observar una eficacia similar de ambos por comparación indirecta.

Se observó una mejoría mayor ( $p < 0,001$ ) en el DAS28 en los grupos de abatacept e infliximab comparado con el grupo placebo a los seis meses en la parte del ensayo controlado con placebo; los resultados entre los grupos de abatacept e infliximab fueron similares. Las respuestas ACR fueron compatibles con la puntuación del DAS28.

Podemos concluir que la administración intravenosa de una dosis de 10mg/Kg de abatacept, reduce de forma significativa los signos y síntomas de la enfermedad (mejora de la respuesta ACR), mejora la función física (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.

#### **4.1.b Evaluación de la validez y de la utilidad practica de los resultados**

Los estudios tienen suficiente validez interna. En cuanto a la utilidad de los resultados: El comparador en los estudios no es el más adecuado, debería ser en vez de placebo otro fármaco que haya demostrado su eficacia en pacientes con fracaso terapéutico a MTX, así como la combinación de un FAME +MTX ó infliximab, etanercept o adalimumab + MTX. Los resultados son clínicamente importantes ya que una mejora en la respuesta ACR del paciente conlleva una clara mejoría de la enfermedad. En cuanto a las variables de medida utilizadas los criterios de mejoría del American College of Rheumatology, son unos criterios ampliamente conocidos y utilizados para evaluar la respuesta terapéutica de los fármacos para la artritis reumatoide. Sin embargo no nos parecen adecuados los criterios de inclusión ya que se debería haber establecido el haber tenido fracaso terapéutico con al menos un agente biológico, que son las condiciones bajo las que se ha autorizado la comercialización del fármaco. Los resultados pueden aplicarse a la práctica clínica pero con un estricto control de las condiciones de uso descritas en la ficha técnica del fármaco.

#### **4.2 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones**

##### **4.3 Evaluación de 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).

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):1-9.

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): 1153-62s.

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.

## 5. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

### 5.1 Descripción de los efectos secundarios más significativos (por su frecuencia o gravedad)

En los ensayos clínicos recibieron abatacept 1.955 pacientes. 258 durante 6 meses y 1697 durante 1 año. La mayoría de los pacientes en estos ensayos estaban tomando metotrexato (81,9%). Otras medicaciones concomitantes incluían: AINEs; corticosteroides sistémicos; FAME no biológicos, especialmente cloroquina/hidroxiclolorquina, leflunomida y/o sulfasalazina; Anti-TNF, principalmente etanercept (9,4%); y anakinra (1,1%).

En los ensayos clínicos se notificaron reacciones adversas al medicamento (RAM) en un 52,2% de los pacientes tratados con abatacept y en un 46,1% de los tratados con placebo. Las RAM notificadas con mayor frecuencia entre los tratados con abatacept 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. Las RAM de mayor gravedad fueron infecciones graves entre las que destacan la neumonía, bronquitis, celulitis, pielonefritis aguda, abscesos intestinales, septicemia y tuberculosis.

Hay que destacar que en un ensayo realizado 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.

### 5.2 Ensayos clínicos comparativos.

A continuación se incluyen los resultados de seguridad de los dos ensayos principales en cuanto a seguridad.

<b>Referencia: 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.</b>				
Efectos adversos con frecuencia mayor del 5%: Detectados desde el día 1 de tratamiento asta 56 días después de finalizar.				
<b>Resultados</b>				
<b>Variable de seguridad evaluada en el estudio</b>	<b>Abatacept MTX (n=433)</b>	<b>Placebo MTX (n=219)</b>	<b>RAR Diferencia riesgo absoluto</b>	<b>NNH</b>
Incidencia global de efectos adversos	87,3%	84%	3,3	30
Incidencia de efectos adversos graves	15%	11,9%	3,1	32
Relacionados con la perfusión (24 h)	24,5%	16,9%	7,6	13
Relacionados con la perfusión (1 h)	8,8%	4,1%	4,7	21
Cefalea	17,6%	11,9%	5,7	18
Nasofaringitis	15,2%	11,4%	3,8	26
Náuseas	12%	11%	1	
Diarrea	10,9%	9,6%	1,3	77
Infección tracto respiratorio superior	10,9%	9,6%	1,3	77
Mareos	9,2%	7,3%	1,9	53
Dolor de espalda	9,2%	5,5%	3,7	27
Gripe	7,2%	5,5%	1,7	59
Tos	6,7%	5,9%	0,8	
Dispepsia	6,2%	4,6%	1,6	
Faringitis	6%	4,6%	1,4	
Hipertensión	5,5%	1,4%	4,1	24
Fatiga	5,3%	6,8%	-1,5	
Infección tracto urinario	5,1%	5%	0,1	
Dolor abdominal	4,4%	5,9%	-1,5	
Sinusitis	4,2%	6,8%	-1,6	
Bronquitis	4,2%	5,5%	-1,3	

\*p no disponible en el estudio

En este estudio la incidencia global de efectos adversos fue ligeramente superior en el grupo de abatacept respecto al grupo placebo. Destacan las reacciones adversas relacionadas con la perfusión, principalmente las producidas en las 24 horas tras la infusión. El porcentaje de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a efectos adversos fue mayor en el grupo de abatacept respecto al placebo (4.2 frente a 1.8%).

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). 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 placebo que murió debido a neumonía por *P. aeruginosa*, sepsis y fallo multiorgánico.

<b>Referencia: Genovese MC et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. N Engl J Med 2005; 353(11): 1114-1123.</b>					
Efectos adversos con frecuencia mayor del 5%:					
<b>Resultados</b>					
<b>Variable de seguridad evaluada en el estudio</b>	<b>Abatacept dosis mixta+ FAME (n=2)</b>	<b>Placebo + FAME (n=133)</b>	<b>RAR</b>	<b>p</b>	<b>NNH (IC 95%)</b>
Incidencia global de ef. adversos	79,5%	71,4%	8,1	0,03	15(8-63)
Relacionados con la perfusión (1 h)	5%	3%	2		
Incidencia de ef. adversos graves	10,5%	11,3%	-0,8		
Cefalea	12,4%	5,3%	7,1(1,6-12,7)		
Nasofaringitis	7,8%	6%	1,8		
Náuseas	6,6%	6,8%	-0,2		
Sinusitis	6,2%	3,8%	2,4		
Infección tracto respiratorio superior	5,8%	7,5%	-1,7		
Diarrea	5,8%	5,3%	0,3		
Bronquitis	5,8%	4,5%	1,3		
Dolor de espalda	5%	5,3%	-0,3		

En este estudio la tasa de efectos adversos fue superior en el grupo de abatacept respecto al grupo placebo. El efecto adverso más frecuente fue cefalea, único que presentó diferencias estadísticamente significativas. El porcentaje de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a efectos adversos fue ligeramente superior en el grupo de abatacept. La incidencia de infecciones fue superior en el grupo de abatacept aunque la de infecciones graves fue similar en ambos grupos.

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.

<b>Schiff M 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. 2007 Nov 29. [Epub ahead of print]</b>					
<b>Variable evaluada en el estudio</b>	<b>Días 1-197</b>			<b>Días 1-365</b>	
<b>Eventos adversos relativos a la Perfusión intravenosa</b>	<b>Abatacept + MTX (n=156) n (%)</b>	<b>Placebo + MTX (n=110) n (%)</b>	<b>Infliximab + MTX (n=165) n (%)</b>	<b>Abatacept + MTX (n=156) n (%)</b>	<b>Infliximab + MTX (n=165) n (%)</b>
Total de pacientes con EA	8 (5,1)	11(10)	30 (18,2)	11 (7,1)	41 (24,8)
Hipotensión	0	0	7 (4,2)	0	8(4,8)
Cefalea	2(1,3)	2(1,8)	7 (4,2)	2(1,3)	7(4,2)
Náuseas	2(1,3)	1(0,9)	6(3,6)	3(1,9)	7(4,2)
Rubor	1(0,6)	0	4(2,4)	1(0,6)	5(3)
Disnea	0	0	4(2,4)	0	5(3)
Urticaria	0	1(0,9)	4(2,4)	0	8(4,8)
Prurito	0	0	2(1,2)	0	5(3)
Mareos	0	0	2(1,2)	1(0,6)	4(2,4)

En el estudio ATTEST los EA fueron notificados en proporciones similares en los pacientes de los 3 grupos: abatacept (82.7%), placebo (83.6%) e infliximab (84.8%) .En general, la frecuencia de EA, los abandonos de tratamiento debido a EA y los EA graves fueron similares para abatacept y placebo. En la tabla anterior aparecen los EA relacionados con la perfusión, los cuales son mayores en general en el grupo de infliximab.

A los 6 meses, la frecuencia de EA por infecciones fue del 48,1% (75), 52,1% (86), y 51,8% (57) y la frecuencia de EA graves por infecciones fue del 1,3% (2), 4,2% (7), y 2,7% (3) para los grupos de abatacept, infliximab y placebo, respectivamente. A los 12 meses, la frecuencia de EA por infecciones fue del 59,6% (93), 68,5% (113), y la frecuencia de EA graves por infecciones fue del 1,9% (3) y 8,5% (14) para los grupos de abatacept e infliximab, respectivamente.

### **5.3 Fuentes secundarias sobre seguridad**

### **5.4 Precauciones de empleo en casos especiales**



### Precauciones

- **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.
- **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.
- **Tuberculosis y Hepatitis B:** Los pacientes deben ser examinados para descartar tuberculosis latente, antes de iniciar el tratamiento con abatacept. Se debe realizar una detección sistemática de la hepatitis viral antes de comenzar el tratamiento.
- **Neoplasias malignas:** 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.
- **Prueba de glucosa en sangre:** Abatacept contiene maltosa y puede interferir con los resultados de pruebas de glucosa en sangre que emplean tiras con glucosa deshidrogenasa pirroloquinolinequinona (GDH PQQ). Cuando se administre, se debe aconsejar a los pacientes que requieren control de glucosa en sangre que tengan en cuenta métodos que no reaccionen con la maltosa, como los basados GDH NAD, la glucosa oxidasa, o la glucosa hexokinasa.
- **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:** 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 existe evidencia suficiente que determine la seguridad y eficacia del fármaco en combinación con anakinra o rituximab.
- No se identificaron problemas de seguridad importantes con el uso de abatacept en combinación con sulfasalazina, hidroxicloroquina, o leflunomida.

### **5.5. Seguridad: prevención de errores de medicación en la selección e introducción de un nuevo fármaco.**

Se debe proporcionar al paciente una tarjeta de alerta con información sobre aspectos de seguridad del fármaco para evitar su uso en casos de infecciones graves o disminuir el riesgo de reactivación de las mismas.

## **6. EVALUACIÓN ECONÓMICA**

### **6.1 Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Comparación con la terapia de referencia a dosis usuales.**

Coste del tratamiento y comparación con la terapia de referencia (terapias de mantenimiento)					
Medicamento	Precio unitario (PVL)	Posología	Coste/día	Coste tratamiento completo (o año)	Diferencia vs referencia
Abatacept	334,82 €	750 *mg/4semanas	35,873	13.093,65 + 2988 =16081,65	+ 3240,21
Etanercept	246,28 €	50 mg/semana	35,182	12.841,43	
Adalimumab	524,65 €	40 mg/14 días	37,475	13.678,38	+ 836,95
Infliximab	556,08 €	*3mg/kg/8 semanas	19,86	7.248,9 +1618,5 =8867,4	- 3974,03
Rituximab	1296,88 €	Ciclo completo: 2000 mg		5.187,52 ( 1 ciclo) + 498	

\*asumiendo un peso de 65 kg Coste incremental respecto a la terapia de referencia: **3240 €**

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. Se aplica a infliximab, rituximab y abatacept.

#### **6.2.a. Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios**

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

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
5	3240	4	16200	1,25

Coste anual adicional para el hospital: 16200 €

Asumiendo que abatacept es un fármaco innovador que será utilizado en aquellos pacientes refractarios al tratamiento convencional se estima que en el hospital con una media de 100 pacientes activos con artritis reumatoide en tratamiento con anti-TNFs podrían darse las condiciones de indicación en aproximadamente unos 5 pacientes con el nuevo fármaco. El coste anual adicional para el hospital será de 16.200 euros. El número estimado de pacientes que obtendrán beneficio (con respuesta ACR 20) durante el periodo de un año será de 1,25 (entre 1 y 2 pacientes).

#### **6.4. Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.**

Dadas las características del fármaco, no se espera que tenga ningún impacto sobre la prescripción de Atención Primaria.

## **7. CONCLUSIONES**

### **7.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.**

**Eficacia:** Según los resultados de los estudios con abatacept, se puede concluir que la administración intravenosa de una dosis de 10mg/Kg de abatacept, es eficaz en pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada a uno o más FAMES,

incluyendo anti-TNF, pero harían falta estudios directos comparativos para ver directamente cuales son los riesgos y beneficios con respecto a las terapias biológicas actuales. Abatacept, podría ser una buena alternativa para pacientes en los que hayan fallado todas las terapias biológicas disponibles actualmente.

**Seguridad:** Los efectos adversos más frecuentes detectados en los ensayos realizados fueron cefaleas, náuseas, aumento de presión arterial, diarrea, 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.

**Coste:** Abatacept parece una alternativa de coste elevado, aunque ha de valorarse su utilización como tratamiento de última línea en pacientes que no responden a los anti-TNFs existentes hasta el momento.

**La propuesta de los autores del informe es que sea clasificado como:**

D-1. El fármaco se incluye en la GFT con recomendaciones específicas (Protocolo)

### **7.2 Lugar en la terapéutica. Condiciones de uso en el hospital. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital.**

- Uso hospitalario, administración en hospital de día.
- Dado su elevado coste, escasa experiencia clínica y ausencia de estudios comparativos frente a las alternativas existentes, se propone que sea utilizado en combinación con metotrexato en pacientes adultos con artritis reumatoide activa de moderada a severa, que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia al menos a un anti-TNF y a rituximab.
- En este tipo de pacientes, se considerará alternativa equivalente el tratamiento con abatacept o cualquiera de los anti-TNF que el paciente no hubiera utilizado.

### **7.3. Indicaciones y servicios aprobados.**

Servicio de Reumatología.

En combinación con metotrexato para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a los anti-TNF disponibles actualmente.

### **Acuerdo de la Comisión de Farmacia**

## **8. BIBLIOGRAFÍA**

1. Ficha técnica Orencia®. Laboratorios Bristol Myers Squibb.
2. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Orencia. DCI: abatacept. EMEA H/C/701; (Rev.1), 2007. Disponible en URL: <http://www.emea.europa.eu/index/indexh1.htm> [consultado el 27-05-2008].
3. 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.
4. 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.
5. Genovese MC et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. N Engl J Med 2005; 353(11): 1114-1123.
6. Schiff M 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. 2007 Nov 29. [Epub ahead of print]
7. National Horizon Scanning Centre. Abatacept (CTLA4Ig) 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.

Presentado en Comisión de Farmacia y Terapéutica con fecha 26-06-08: Acta: 04/08.

RESULTADO: ☐ Propuesta aceptada ☐ Propuesta no aceptada

**Autorización adquisición nuevo medicamento. Vº Bº Dirección Médica:**

Fecha: