

ABATACEPT

en artritis reumatoide

Informe para el Comité de Actualización de la
Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía
28/11/2007 – revisado el 25/6/2008

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Abatacept (Orencia®)

Indicación clínica solicitada: Tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave, en combinación con metotrexato 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).

Autores: Rosa M^a Romero Jiménez, Paula Pérez Puente, Víctor González Muñiz. Con la colaboración del CADIME para la búsqueda bibliográfica. Revisado por el Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía en Noviembre del 2007, y de nuevo en Junio de 2008 (correcciones en el apartado de costes).

Declaración Conflicto de Intereses de los autores: Ver declaración en anexo I.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Servicio: Servicio de Reumatología.

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Abatacept

Nombre comercial: Orencia®

Laboratorio: Bristol-Myers Squibb

Grupo terapéutico: Inmunosupresores selectivos **Código ATC:** L04AA24

Vía de administración: Intravenosa

Tipo de dispensación: Uso Hospitalario

Vía de registro: Registro centralizado (EMA) 15-06-2007

Forma farmacéutica y dosis	Envase	Código	Coste por unidad (PVL con IVA)
Vial con 250 mg de polvo	1 vial	659170	334,82 €

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1.- 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.

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.

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. Abatacept disminuye la producción de TNF α específico de antígeno, interferón- γ e interleucina 2 por los linfocitos T.

Se observaron reducciones dependientes de la dosis con abatacept en las concentraciones séricas del receptor de interleucina 2 soluble (marcador de la activación de los linfocitos T), interleucina 6 sérica (producto de macrófagos sinoviales activados y sinoviocitos fibroblastoides en la artritis reumatoide), factor reumatoide (autoanticuerpo producido por las células plasmáticas) y proteína C reactiva. Además, disminuyeron las concentraciones séricas de metaloproteínasa 3 de matriz, que da lugar a la destrucción del cartílago y remodelación tisular. También se observaron reducciones en el TNF α sérico.

4.2.- Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación:

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).

4.3.- Posología, forma de preparación y administración.

4.3.1.- 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.

4.3.2.- Forma de preparación:

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.

Estabilidad:

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.

4.3.3.- Forma de administración:

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.

4.4.- Farmacocinética:

Según la ficha técnica¹, 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. 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_{max} 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 (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.

4.5.- Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación

disponibles en el Hospital:

Características comparadas con fármacos similares					
Nombre	Abatacept	Infliximab	Etanercept	Adalimumab	Rituximab
Posología	10 mg/Kg: < 60 kg → 500 mg 60-100 Kg → 750 mg >100 kg → 1000 mg Semana 0, 2, 4, posteriormente cada 4 semanas	3 mg/Kg Semana 0, 2, 6, posteriormente cada 8 semanas	50 mg/ semana	40 mg/14 d	1000 mg seguidos de 1000 mg dos semanas más tarde
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 Debe ser reconstituido por el paciente	Autoadministrado SC	Requiere infusión IV en unidades de hospital de día

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 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):

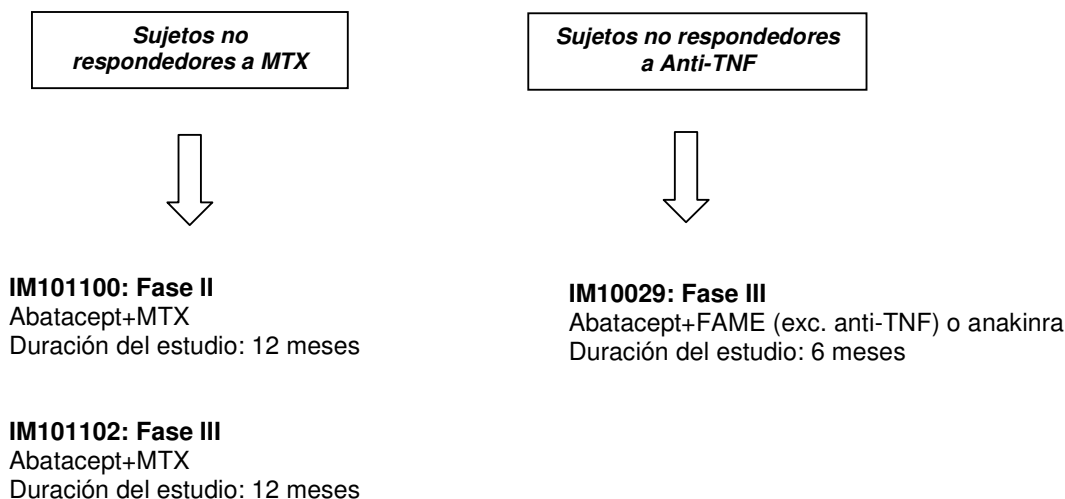
- 1. Estudio IM101100²:** Kremer JM et al. Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: twelvemonth results of a phase iib, double-blind, randomized, placebocontrolled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2263-71.
- 2. Estudio IM101102³:** Kremer JM et al. Effects 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.
- 4. Estudio IM101101:** 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. Estudio IM101031:** 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. Estudio 103002:** Moreland LW et al. Costimulatory blockade in patients with rheumatoid arthritis: a pilot,dose-finding, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating CTLA-4Ig andLEA29Y eighty-five days after the first infusion. *Arthritis Rheum* 2002;46:1470-9.

Tanto el informe EPAR⁵ de la EMEA, como el informe de la FDA⁶ consideran que los estudios que aportan los principales datos de eficacia de abatacept son los tres primeros (Estudio IM101100, IM101102 y IM10029) y son los que se van a considerar en este informe.

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

En los 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:

Tabla 1.- Referencia: 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.

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): un 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	
Respuesta ACR 20 en el día 180 (6 meses).	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 ACR 50 en el día 180 (6 meses)	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 ACR 70 en el día 180 (6 meses)	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:

Tabla 2.- 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.

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 en el día 169 (6 meses)	288(67.9)	85(39.7)	28.2(20.3-36.6)	<0.001	4(3-5)
2. Índice HAQ-DI a los 12 meses	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 en el día 169 (6 meses)	169(39.9)	36(16.8)	23.1(16.2-29.2)	<0.001	5(4-7)
Respuesta ACR 70 en el día 169 (6 meses)	84(19.8)	14(6.5)	13.3(8.2-18.3)	<0,001	8(6-13)

3. Estudio IM10029:

Tabla 3.- 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.

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.

5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

Ver Anexo II.

5.3 Evaluación de fuentes secundarias

- **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)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.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

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.

6.2. 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 (tablas 2 y 3).

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.

Tabla 4.- 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.				
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
-Nauseas	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 cardiaca 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 cardiaca.

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:

Tabla 5.- 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.					
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 (1 ^ª h)	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

6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad

- **Abatacept as add-on therapy for rheumatoid arthritis. Issues Emerg Health Technol 2005; (73)¹¹.**

Los autores inciden en que no se debe utilizar este fármaco de forma concomitante con otros anti-TNF dado el aumento de efectos adversos que se ha detectado (destacando las infecciones graves) por este uso. También destacan que harían falta estudios de seguridad a largo plazo.

6.4. Precauciones de empleo

Según la ficha técnica¹, se deben tener precauciones especiales en los siguientes casos:

6.4.1.- 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.

6.4.2.- Insuficiencia renal y hepática:

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

6.4.3.- 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.

6.4.4.- 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.

6.4.5.- 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.

6.4.6.- Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

6.4.7.- 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.

6.4.6.- 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.

6.4.7.- 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.

6.4.8.- 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.

6.4.9.- Prueba de glucosa en sangre:

Los medicamentos de administración parenteral que contienen maltosa (entre los que se encuentra abatacept) pueden interferir con los resultados de pruebas de glucosa en sangre que emplean tiras con glucosa deshidrogenasa pirroloquinolinequinona (GDH PQQ). Por tanto abatacept podría dar lugar a falsas lecturas de glucosa elevada en sangre el día de la perfusión. 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 en la prueba de la glucosa deshidrogenasa nicotina adenina dinucleótido (GDH NAD), la glucosa oxidasa, o la glucosa hexokinasa.

6.4.10.- 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.

6.5.- 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.

6.6.- Interacciones:

6.6.1.- Combinación con anti-TNF:

Según la ficha técnica¹, 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.

6.6.2.- 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, hidroxicloroquina, o leflunomida.

6.5. Seguridad: prevención de errores de medicación en la selección e introducción de un nuevo fármaco

Según la ficha técnica¹, 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. Esta tarjeta se expone al final del informe (Anexo III).

7. AREA ECONÓMICA

7.1.- Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental.

Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

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	334,82 vial 250 mg	246,27 jer. 50 mg	515,09 jer. 40 mg	556,06 vial 100 mg	1.283,9 vial 500 mg
Posología*	750 mg semanas 0,2,4 y luego c/4 semanas	50 mg/semana	40 mg/14d	3 mg/kg(*)/semanas 0,2,6 y luego c/8 semanas	Ciclo completo: 2000 mg, con posibilidad de segundo ciclo.
Coste día (€) en pauta de mantenimiento	35,87 € para 75 Kg	35,18 €	36,85 €	22,34 € (44,68) para 75 Kg con máximo aprovechamiento de viales	14,06€ con 1 ciclo/año
Coste tratamiento/año en pauta de mantenimiento (€)	13.092€	12.840€	13.450€	8.154€ (16.308)	5.136-10.272€ (uno ó 2 ciclos)
Coste incremental (€) (diferencial) respecto a la terapia de referencia	252€		610	- 5.296€ (+3.468)	-7.704 a -2.568€ (1 o 2 ciclos)

No se estiman los costes de la terapia concomitante con metotrexato dada su baja relevancia (20.52 €)
A estos datos habría que añadir el coste de cada infusión intravenosa en hospital de día, para abatacept, infliximab y rituximab.
En el caso de infliximab, los costes aumentarían al doble si se aumenta la dosis a 3 mg/4semanas (datos entre paréntesis).

Coste incremental respecto a la terapia de referencia: 252€.

7.2.a-Coste Eficacia Incremental (CEI). Datos propios.

Dado que carecemos de datos de eficacia frente a anti-TNF y rituximab, consignamos el coste/eficacia incremental frente a no usar ningún tratamiento (a título meramente orientativo).

Coste Eficacia Incremental (CEI) Variables binarias						
Referencia	Tipo de resultado	Variable evaluada	Medicamento con que se compara	NNT (IC 95%)	Coste incremental	CEI (IC95%)
Kremer et al 2006	Principal	Respuesta ACR 20 en el día 169	Placebo	4 (3-5)	13.092 €	52.368 € (39.276-65.460)
	Principal	Respuesta HAQ-DI a los 12 meses	Placebo	5 (4-7)	13.092€	65.460 € (52.368-91.644)
	Subgrupo 1	Respuesta ACR 50 en el día 169	Placebo	5 (4-7)	13.092 €	65.460 € (52.368-91.644)
	Subgrupo 2	Respuesta ACR 70 en el día 169	Placebo	8 (6-13)	13.092 €	104.736 € (78.552-170.196)
Genovese et al 2005	Principal	Respuesta ACR 20 en el día 169	Placebo	4 (3-5)	13.092 €	52.368 € (39.276-65.460)
	Principal	Índice HAQ-DI en el día 169	Placebo	5 (3-7)	13.092 €	65.460 € (39.276-91.644)
	Secundario	Respuesta ACR 50 en el día 169	Placebo	7 (5-10)	13.092 €	91.644 € (65.460-130.920)
	Secundario	Respuesta ACR 70 en el día 169	Placebo	12 (8-23)	13.092 €	157.104 € (104.736-301.116)

El coste eficacia incremental para una mejora del ACR20 sobrepasa ligeramente los 50.000 € (52.368 € anuales). Para ACR 50 y 70, los costes prácticamente se duplican y triplican, respectivamente. Teniendo en cuenta una referencia de 50.000 €/QALY, y puesto que el tratamiento es mantenido en el tiempo, parece claro que se excede el umbral de eficiencia.

7.3.- 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
6	13.092€	4	78.552 €	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 78.552 euros (1.512 € más que con etanercept). 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).

7.4.- 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

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

- **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, pero harían falta estudios directos comparativos con otros agentes biológicos, para ver directamente cuales son los riesgos y beneficios con respecto a las terapias biológicas actuales. 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 abatacept parece una alternativa de elevado coste, que excede el umbral de eficiencia. Ha de valorarse su utilización como tratamiento de última línea en pacientes que no responden a los anti-TNFs existentes hasta el momento. Sin embargo, dado el elevado consumo de recursos económicos que requieren estas terapias el coste oportunidad debe ser muy bien considerado a la hora de tomar decisiones.

EVALUACIÓN: Conclusiones finales

Fecha de evaluación por el Comité: 28.11.2007 – revisado el 25/6/2008 (se modifican las condiciones de aprobación).

Decisión adoptada por el Comité : **D-1. El fármaco se incluye en la GFT con recomendaciones específicas**

8.2 Lugar en terapéutica. Condiciones de uso en el hospital. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital.

Dado su elevado coste y ausencia de estudios comparativos frente a las alternativas existentes, y de acuerdo con el protocolo establecido en 2008 por la “Comisión Asesora Central para el Uso Racional de los Medicamentos utilizados en la artritis reumatoidea en el ámbito del Servicio andaluz de Salud”, la indicación establecida para iniciar un tratamiento con abatacept es: **Abatacept, en combinación con metotrexato, sólo está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide activa de moderada a severa, que hayan presentado fracaso terapéutico o efectos adversos al menos a dos fármacos anti-TNF.**

8.3 Indicaciones y servicios aprobados.

Ver punto anterior. Es de uso hospitalario y se administrará en unidades hospitalarias de día.

9.- 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: twelvemonth 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).

ANEXO I

**DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS
AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN**

Los autores/revisores de este informe:

- Rosa M^a Romero Jiménez
- Paula Pérez Puente
- Víctor González Muñiz

declaran:

-No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.

-No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.

-No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento.

07-11-07

ANEXO II

Referencia del ensayo evaluado:

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. (556.076)

a) Análisis de validez interna del ensayo de superioridad:

ESCALA DE VALIDACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS DE SUPERIORIDAD (A. JADAD)	Puntuación
¿Se describe el estudio como aleatorizado? (*)	1
¿Se describe el estudio como doble ciego? (*)	1
¿Se describen los abandonos y exclusiones del estudio? (*)	1
¿Es adecuado el método de aleatorización? (**)	1
¿Es adecuado el método de doble ciego? (**)	0
TOTAL	4
(*) Sí= 1 / NO= 0	
(**) Sí= 1 / NO= -1	
Rango de puntuación: 0-5	
Estudio de baja calidad: Puntuación < 3	

b) Análisis de Aplicabilidad:

CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO		
	SI/NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	no	No, 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
¿Son importantes clínicamente los resultados?	si	Si, una mejora en la respuesta ACR del paciente conlleva una clara mejoría de la enfermedad
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	si	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
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	no	No, como criterio de inclusión 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
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	si	Si, pero con un estricto control de las condiciones de uso descritas en la ficha técnica del fármaco

ANEXO III

TARJETA DE ALERTA PARA EL PACIENTE

Tarjeta de alerta para el paciente en tratamiento con Orenzia

Esta tarjeta de alerta contiene información importante de seguridad que necesita conocer antes de administrarle ORENCIA y durante el tratamiento con ORENCIA.

- Muestre esta tarjeta a los médicos que le estén llevando el tratamiento.

Infecciones

ORENCIA aumenta el riesgo de contraer infecciones.

- No debe ser tratado con ORENCIA si tiene una infección grave.
- Se deben descartar determinadas infecciones antes del tratamiento con ORENCIA, de acuerdo a las guidelines pertinentes.

Tuberculosis (TB): Se desconoce la seguridad de ORENCIA en pacientes con TB latente. Debe someterse a las pruebas de TB antes del tratamiento con ORENCIA. Es muy importante que le diga a su médico si tuvo alguna vez TB, o si ha estado en contacto con alguien que haya tenido TB.

Hepatitis: Los tratamientos antirreumáticos se han asociado con la reactivación de hepatitis B. Debe someterse a las pruebas de hepatitis viral de acuerdo a las guidelines publicadas.

Infecciones

- Si tiene síntomas que sugieren infecciones, como fiebre, tos persistente, pérdida de peso, o cansancio, debe ponerse en contacto con su médico inmediatamente.

Fechas del tratamiento con ORENCIA:

Inicio:

Último tratamiento:

- Para más información, lea el prospecto de ORENCIA.
- Cuando vaya al médico, asegúrese de llevar anotados todos los demás medicamentos que esté tomando.

Nombre del paciente: _____

Nombre del médico: _____

Teléfono del médico: _____

Guarde esta tarjeta durante 3 meses desde la última dosis de ORENCIA, ya que las reacciones adversas pueden aparecer un tiempo después de la última dosis de ORENCIA.