

ABATACEPT subcutáneo

Orencia® 125 mg jeringas 1 mL C/4

PVL: 840,72 €

Laboratorio: Bristol-Myers Squibb

Solicitado por: ----- (Reumatología)

Fecha solicitud: 23/01/2015

Para: Uso junto a MTX en artritis reumatoide activa moderada grave com respuesta inadecuada a 1 o más FAMEs o un anti-TNF.

Resolución de la CFyT:

- Aprobado (condiciones de uso según ficha técnica)
 Uso restringido (ver comentario)
 Se desestima para su uso en el HURH
 A valorar por Director Gerente

Fecha presentación: 01/07/2015

Comentario:

GENERALIDADES

Abatacept es una proteína de fusión formada por el dominio extracelular de antígeno 4 (CTLA-4) asociado al linfocito-T citotóxico unido a un fragmento modificado Fc de la IgG1 humana. Se une a los receptores CD80 y CD86 e inhibe de la estimulación de los linfocitos T a través del receptor C28, por lo que supone una diana terapéutica diferente a la de los fármacos anti-TNF para el tratamiento de la artritis reumatoide.

Abatacept ya estaba disponible para su administración intravenosa en hospital de día para el tratamiento de la artritis reumatoide y recientemente se ha comercializado otra especialidad para su administración subcutánea.

Las principales diferencias de las dos especialidades son:

- Indicaciones terapéuticas: Ambas están indicadas, en combinación con metotrexato, para el tratamiento de la artritis reumatoide activa moderada grave en pacientes con respuesta inadecuada a un tratamiento previo con 1 ó más FAMEs o un anti TNF alfa. Sin embargo, la indicación del tratamiento de la artritis idiopática juvenil poliarticular sólo la tiene la presentación IV.
- Dosificación y posología: La dosis de abatacept IV se ajusta por peso (500 mg si <60 Kg, 750 mg si entre 60 y 100 Kg, y 1.000 mg si >100 Kg) y se administra en infusión de 30 minutos las semanas 0, 2 y 4 y posteriormente cada cuatro semanas. Sin embargo la presentación subcutánea es una dosis fija de 125 mg semanal independientemente del peso del paciente (se puede iniciar el tratamiento tras una dosis de carga única IV).
- La biodisponibilidad de abatacept subcutáneo es del 78,6% (IC90%: 64,7% - 95,6%).
- Las concentraciones valle y máxima alcanzadas con abatacept subcutáneo son de 32,5 mcg/mL (6,6-113,8) y de 48,1 mcg/mL (9,8-132,4) respectivamente. Con la administración IV se alcanzan concentraciones valle de 25 mcg/mL y máxima de 290 mcg/mL. Estudios in vivo sugieren que la inhibición de la células T se alcanza con concentraciones de 10 mcg/mL.

Actualmente se utiliza abatacept intravenoso en el hospital para pacientes sin respuesta o fracaso a anti-TNFs.

ALTERNATIVAS DISPONIBLES

Abatacept intravenoso.

Otros fármacos: Anti-TNFs, tocilizumab, rituximab.

ENSAYOS CLINICOS

Eficacia

Para el tratamiento de la artritis reumatoide con abatacept subcutáneo, se han localizado 2 ensayos clínicos de no inferioridad en los que se valora su eficacia, uno frente a abatacept IV (ACQUIRE) y otro frente a adalimumab (AMPLE). Además se han localizados tres ensayos de seguridad, dos ensayos de

inmunogenicidad, uno al reintroducir el fármaco frente a placebo, y otro comparativo con/sin metotrexato y una serie de pacientes en los que se evalúa la seguridad y el mantenimiento de la eficacia en pacientes tras cambiar la vía de administración de abatacept de intravenosa a subcutánea.

Frente a abatacept IV se ha demostrado la no inferioridad de abatacept subcutáneo 125 mg/sem (con una primera dosis de carga IV), ambos administrados junto a MTX, en un ensayo que incluye a 1.457 pacientes con artritis reumatoide y respuesta inadecuada a metotrexato. El porcentaje de pacientes con respuesta ACR20 a los 6 meses fue del 76% y del 75,8% en el grupo subcutáneo e IV respectivamente, con una diferencia del 0,3% (IC95%: -4,2% a 4,8%). Tampoco se observaron diferencias en el ACR50 ó ACR70 ni al analizar la respuesta ACR20 en las tres categorías de peso a las que se administra dosis diferentes de abatacept intravenoso. En un estudio de seguimiento a cuatro años de los pacientes de este ensayo tampoco se observan diferencias entre ambos grupos tras cambiar a la administración subcutánea a los pacientes del grupo IV (ACR20 80,0% vs 80,2% respectivamente).

Frente a adalimumab subcutáneo 40mg c/2 sem se ha demostrado la no inferioridad de abatacept subcutáneo 125 mg/sem (sin dosis de carga IV), ambos junto a MTX, en un ensayo abierto que incluye 646 pacientes con artritis reumatoide naïve a tratamiento con biológicos y respuesta inadecuada a MTX. Al cabo de un año el porcentaje de ACR20 fue del 64,8% en el grupo de abatacept frente al 63,4% en el grupo de adalimumab (diferencia 1,8%, IC95%: -5,6 a 9,2%). En un estudio de seguimiento a dos años continua sin observarse diferencias en el porcentaje de respuesta (ACR20 59,7% vs 60,1% con abatacept y adalimumab respectivamente). La discontinuación del tratamiento por efectos adversos fue superior en el grupo de adalimumab tanto al año (6,1% vs 3,5%) como a los 2 años (9,5% vs 3,8%) de tratamiento.

El ensayo ATTUNE incluye una serie de 123 pacientes que cambian el tratamiento a abatacept subcutáneo, tras al menos 4 años de tratamiento con abatacept IV. La variable principal era seguridad a los 3 meses tras el cambio. Un paciente discontinuó el tratamiento por efectos adversos, otro tuvo un efecto adverso grave y dos, reacciones leves relacionadas con la administración. Se mantuvo la eficacia del tratamiento.

Seguridad

Los datos de seguridad se basan en el uso de abatacept por vía intravenosa y subcutánea. El perfil de seguridad por ambas vías es similar, exceptuando las reacciones específicas relacionadas con la administración. Los efectos adversos notificados más frecuentes son cefaleas, náuseas e infecciones respiratorias.

En el ensayo frente a abatacept IV, a los 6 meses, la proporción de efectos adversos y efectos adversos graves fue del 67% y del 4,2% en el grupo subcutáneo frente al 65,2% y 4,9% en el grupo intravenoso. Las reacciones en el lugar de la inyección fueron del 2,6% con abatacept sc y del 2,5% con placebo subcutáneo (grupo de abatacept IV). La inmunogenicidad global (ELISA) a los 6 meses fue del 1,1% y del 2,3% en los grupos subcutáneo e IV respectivamente. En el estudio de seguimiento a largo plazo, con una técnica más sensible (ECL), la inmunogenicidad global fue del 9,3% tras 29,9 meses de tratamiento con abatacept subcutáneo. Los títulos fueron bajos y no se observó correlación con eficacia o acontecimientos adversos.

El ensayo ALLOW evalúa específicamente la inmunogenicidad al reintroducir abatacept subcutáneo tras la retirada del tratamiento durante 12 semanas. Se incluyen 167 pacientes a los que se inicia el tratamiento con abatacept (con dosis de carga IV) y tras 12 semanas, se aleatorizan 2:1 a placebo o abatacept durante 12 semanas y posteriormente se reintroduce abatacept al grupo placebo. Durante el segundo periodo aparecen anticuerpos en 7/73 pacientes del grupo placebo frente a 0/38 de los que continúan con abatacept. Al reintroducir abatacept revierten la mayoría (inmunogenicidad de 2/73 vs 1/38 en ambos grupos) y no se observaron reacciones a la inyección en el grupo de placebo. En el ensayo ACCOMPANY, a los cuatro meses del inicio del tratamiento con abatacept subcutáneo (sin dosis de carga IV) con ó sin MTX, no se observa formación de anticuerpos en 96 pacientes (salvo un incremento transitorio al inicio). Tras 24 meses, 1/ 90 pacientes desarrolló inmunogenicidad. No se observaron diferencias de eficacia en DAS28 en ambos grupos.

En el ensayo clínico frente a adalimumab, la frecuencia de efectos adversos graves fue similar en ambos grupos (10,1% vs 9,1% con abatacept y adalimumab respectivamente), sin embargo hubo menos discontinuaciones por efectos adversos (3,5% vs 6,1%) y menos reacciones relacionadas con la inyección (3,8% vs 9,1%).

COSTE

Se presenta el coste neto del tratamiento con abatacept subcutáneo frente al tratamiento intravenoso.

	Dosis	Ajuste	Coste neto anual	Diferencia	
Abatacept SC	125 mg/sem	No	----- €	Absoluta	Relativa
Abatacept IV			<u>1º año</u> resto	<u>1º año</u> resto	<u>1º año</u> resto
	500 mg	< 60 Kg	-----	-----	-----
	750 mg	60-100 Kg	-----	-----	-----
	1.000 mg	> 100 Kg	-----	-----	-----

La tabla siguiente presenta el coste de abatacept subcutáneo frente al resto de tratamiento biológicos alternativos

	Dosis	Coste neto anual	Diferencia	
			Absoluta	Relativa
Infliximab IV *	3 mg/Kg (67-100 Kg)	-----	-----	-----
(Biosimilar)	5 mg/Kg (60-80 Kg)	-----	-----	-----
Remicade® IV *	3 mg/Kg (67-100 Kg)	-----	-----	-----
Golimumab SC	50 mg/mes	-----	-----	-----
Abatacept SC	125 mg/sem	-----	---	---
Tocilizumab SC	162 mg/sem	-----	-----	-----
Etanercept SC	50 mg /sem	-----	-----	-----
Remicade® IV*	5 mg/Kg (60-80 Kg)	-----	-----	-----
Adalimumab SC	40 mg/ 2 sem	-----	-----	-----

*Para infliximab se ha calculado el coste medio de los tres primeros años (se incluye inducción), sin aprovechar dosis

Frente a otros tratamientos subcutáneos con anti-TNFs, el coste de abatacept es un ---% superior (---- €) al del coste de golimumab, un --% inferior (---- €) al de adalimumab y --% inferior (----€) al de etanercept. Actualmente no hay en el hospital ningún paciente en tratamiento con abatacept intravenoso, por lo que no sería relevante la diferencia de coste del tratamiento intravenoso frente al subcutáneo.

CONCLUSIONES

- La administración subcutánea de abatacept a dosis fija ha demostrado una eficacia y seguridad similar a la administración IV ajustada por peso. En el ensayo frente a adalimumab subcutáneo su eficacia fue similar y su tolerancia superior.
- El coste del tratamiento es inferior al del tratamiento IV (excepto para pacientes <60Kg) y un --% y un ---% inferior al de etanercept y adalimumab respectivamente. El anti-TNF subcutáneo más eficiente es golimumab.
- Su administración más cómoda, junto con su menor coste hace innecesario mantener en el hospital la presentación IV (salvo para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil).
- El coste anual del tratamiento es superior al de los infliximab biosimilar y golimumab e inferior al de etanercept y adalimumab.

REFERENCIAS

1. Fichas técnicas de Orencia®.
2. Genovese MC, Tena CP, Covarrubias A, Leon G, Mysler E, Keiserman M, Valente R, Nash P, Simon-Campos JA, Box J, Legerton CW 3rd, Nasonov E, Durez P, Delaet I, Teng J, Alten R. Subcutaneous abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis: longterm data from the ACQUIRE trial. J Rheumatol. 2014 Apr;41(4):629-39. doi: 10.3899/jrheum.130112. Epub 2014 Mar 1. PubMed PMID:24584926.
3. Schiff M, Weinblatt ME, Valente R, van der Heijde D, Citera G, Elegbe A, Maldonado M, Fleischmann R. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: two-year efficacy and safety findings from AMPLEx trial. Ann Rheum Dis. 2014 Jan;73(1):86-94. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203843. Epub 2013 Aug 20. PubMed PMID: 23962455; PubMed Central PMCID: PMC3888617.
4. Weinblatt ME, Schiff M, Valente R, van der Heijde D, Citera G, Zhao C, Maldonado M, Fleischmann R. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: findings of a phase

- IIIb, multinational, prospective, randomized study. *Arthritis Rheum.* 2013 Jan;65(1):28-38. doi: 10.1002/art.37711. PubMed PMID: 23169319; PubMed Central PMCID: PMC3572583.
5. Nash P, Nayiager S, Genovese MC, Kivitz AJ, Oelke K, Ludivico C, Palmer W, Rodriguez C, Delaet I, Elegbe A, Corbo M. Immunogenicity, safety, and efficacy of abatacept administered subcutaneously with or without background methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: results from a phase III, international, multicenter, parallel-arm, open-label study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013 May;65(5):718-28. doi: 10.1002/acr.21876. PubMed PMID: 23097311.
6. Keystone EC, Kremer JM, Russell A, Box J, Abud-Mendoza C, Elizondo MG, Luo A, Aranda R, Delaet I, Swanink R, Gujrathi S, Luggen M. Abatacept in subjects who switch from intravenous to subcutaneous therapy: results from the phase IIIb ATTUNE study. *Ann Rheum Dis.* 2012 Jun;71(6):857-61. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200355. Epub 2012 Feb 2. PubMed PMID: 22302417.
7. Kaine J, Gladstein G, Strusberg I, Robles M, Louw I, Gujrathi S, Pappu R, Delaet I, Pans M, Ludivico C. Evaluation of abatacept administered subcutaneously in adults with active rheumatoid arthritis: impact of withdrawal and reintroduction on immunogenicity, efficacy and safety (phase IIb ALLOW study). *Ann Rheum Dis.* 2012 Jan;71(1):38-44. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200344. Epub 2011 Sep 13. PubMed PMID: 21917824; PubMed Central PMCID: PMC3233696.
8. Genovese MC, Covarrubias A, Leon G, Mysler E, Keiserman M, Valente R, Nash P, Simon-Campos JA, Porawska W, Box J, Legerton C 3rd, Nasonov E, Durez P, Aranda R, Pappu R, Delaet I, Teng J, Alten R. Subcutaneous abatacept versus intravenous abatacept: a phase IIIb noninferiority study in patients with an inadequate response to methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2011 Oct;63(10):2854-64. doi: 10.1002/art.30463. PubMed PMID: 21618201; PubMed Central PMCID: PMC3229984.