

Orencia[®] (abatacept) en artritis reumatoide

¿Qué es Orencia[®]?

- Orencia (abatacept) es el primer medicamento biológico disponible como infusión intravenosa y como inyección subcutánea¹.
- Abatacept es, en cualquiera de sus formulaciones, un tratamiento diseñado para reducir los signos y síntomas de la artritis reumatoide en pacientes adultos, reducir la progresión del daño en las articulaciones y mejorar la función física¹. En Europa está indicado en combinación con metotrexato (MTX) para tratar a pacientes adultos con artritis reumatoide moderada o grave que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), incluyendo al menos un inhibidor del factor de necrosis tumoral (antiTNF)¹.
- Además, la formulación intravenosa de abatacept está indicada para el tratamiento de pacientes a partir de seis años con artritis idiopática juvenil poliarticular que presentan una respuesta insuficiente a los FAME, incluyendo al menos un antiTNF¹.

¿Cómo actúa abatacept?

- Abatacept es un FAME biológico (también conocido como medicamento biológico).
- Los FAME sintéticos o convencionales y los biológicos están diseñados para reducir el daño en las articulaciones provocado por enfermedades como la artritis reumatoide al actuar sobre determinadas moléculas de las células del sistema inmunológico, de las articulaciones y de los fluidos secretados por las articulaciones que causan inflamación².
- El mecanismo de acción de Abatacept actúa en el sistema inmunológico, al comienzo de la cascada inflamatoria. Para ello, modula de forma selectiva la activación de los linfocitos T¹.
- En concreto, abatacept modula de forma selectiva la segunda señal de coestimulación, que es necesaria para que los linfocitos que expresan el marcador molecular CD28 estén completamente activados¹.
- Los linfocitos T pertenecen a un grupo de glóbulos blanco, conocido como linfocitos, que desempeñan un papel importante en la respuesta inmune del organismo. Se diferencian de otros linfocitos por la presencia de receptores de células T (TCR) en su superficie. Se cree que los linfocitos T tienen un papel destacado en el desarrollo de la artritis reumatoide³.

Existen muchos tipos de medicamentos biológicos empleados en la artritis reumatoide. Los hay que inhiben citocinas específicas, como el factor de necrosis tumoral, la interleucina-1 o la interleucina-6. También están los que actúan sobre moléculas presentes en la superficie de determinadas células, como los linfocitos T y B.

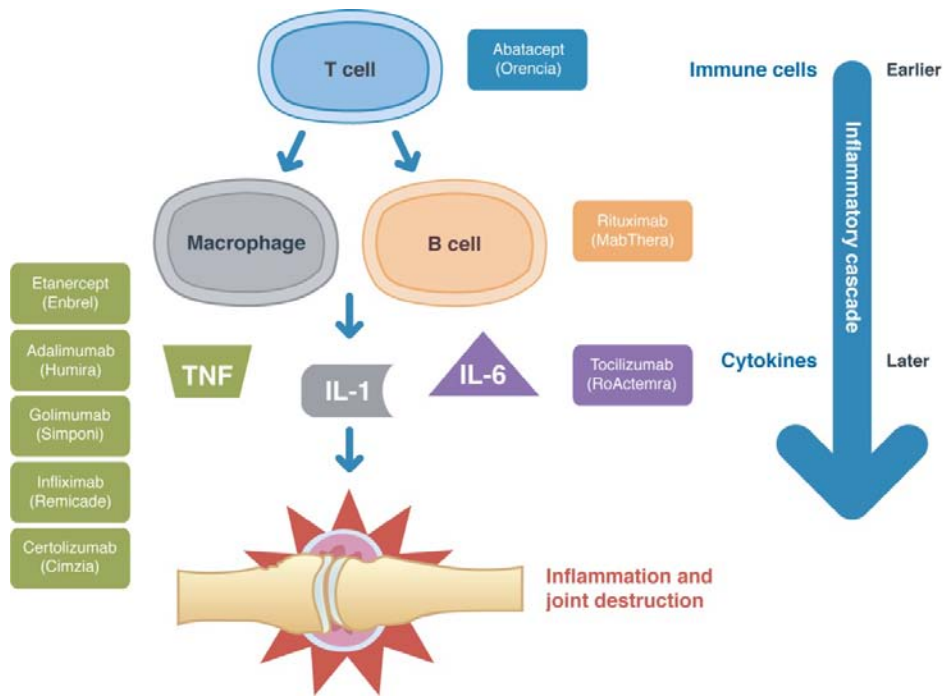


Fig 1. Adaptado de Choy et al.⁴

Abatacept ejerce su efecto sobre el funcionamiento anómalo del sistema inmunológico al actuar sobre componentes específicos de la cascada inflamatoria.

¿Cómo se administra abatacept?

- Abatacept está disponible en forma de inyección subcutánea y de infusión intravenosa.
- Abatacept subcutáneo:
 - La formulación subcutánea de abatacept contiene una dosis fija de 125 mg que se administra una vez a la semana mediante una inyección en la piel. Antes de iniciar el tratamiento con la formulación subcutánea se debe administrar una dosis de 10 mg/kg mediante infusión intravenosa¹. Los pacientes que no pueden recibir la dosis de inicio mediante infusión intravenosa pueden comenzar el tratamiento con las inyecciones subcutáneas semanales sin dicha dosis inicial. Los pacientes que quieren cambiar desde la formulación intravenosa a la subcutánea solo tienen que inyectarse la siguiente dosis subcutánea en lugar de la dosis intravenosa prevista¹.

- Abatacept intravenoso:
 - La formulación intravenosa de abatacept se administra en forma de infusión de 30 minutos de duración con una dosis ajustada según el peso del paciente, teniendo en cuenta que se administran aproximadamente 10 mg por cada kilogramo de peso. La dosis inicial se administra el primer día de tratamiento, tras lo cual se dejan transcurrir dos semanas antes de la segunda dosis. La tercera dosis se administra en la cuarta semana y, a partir de ahí, el resto de dosis se dan cada cuatro semanas¹.

Ventajas de abatacept

- Según el estudio AMPLEⁱ, la formulación subcutánea de abatacept demostró, en comparación con adalimumab:
 - Rápido inicio de acción terapéutica y respuesta sostenida durante 12 meses⁵
 - Reducción eficaz de la progresión radiográfica de la artritis reumatoide durante 12 meses⁵
 - Tratamiento efectivo de la artritis reumatoide sin comprometer la tolerabilidad⁵
- Abatacept es un tratamiento eficaz para la artritis reumatoide con un perfil de seguridad favorable^{5,6}
- Abatacept es el único fármaco biológico para la artritis reumatoide aprobado para administración intravenosa y subcutánea, proporcionando a los reumatólogos y sus pacientes más alternativas de tratamiento.

Evidencia clínica de abatacept

- La eficacia y el perfil de seguridad de abatacept han sido estudiados mediante un riguroso programa de ensayos clínicos en el que han participado más de 5.000 pacientes.
- El programa de desarrollo clínico de abatacept intravenoso incluyó seis estudios:
 - Un ensayo de fase IIb que comparó la seguridad y la eficacia de abatacept 2mg/kgⁱⁱ y 10mg/kg en combinación con MTX frente a placebo en combinación con MTX en pacientes con artritis reumatoide y respuesta previa insuficiente a metotrexato⁷.
 - AIM, que comparó la eficacia clínica y la seguridad de abatacept (10mg/kg) en

ⁱ Please note that the AMPLE study was not part of the regulatory filing. No IV loading dose was used in AMPLE, which is different from the currently approved posology. AMPLE stands for “Abatacept Versus Adalimumab Comparison in Biologic-Naïve rheumatoid arthritis (RA) Subjects With Background Methotrexate”.

ⁱⁱ Please note that the 2mg/kg dose is not an approved dose.

- combinación con MTX frente a MTX en combinación con placebo en pacientes que habían presentado previamente respuesta insuficiente a metotrexato⁸.
- ATTEST, un ensayo clínico doble ciego diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de abatacept o infliximab frente a placebo en pacientes con respuesta inadecuada a MTX⁹.
 - ATTAIN, que comparó la eficacia y la seguridad de abatacept en combinación con un FAME no biológico frente a un FAME no biológico solo en pacientes con respuesta inadecuada a los antiTNF¹⁰.
 - AGREE: estudio para evaluar la capacidad de abatacept para inducir remisión y detener la progresión del daño en las articulaciones en pacientes con artritis reumatoide erosiva precoz previamente no tratados con MTXⁱⁱⁱ. Este estudio evaluó la capacidad de abatacept más MTX frente a MTX solo para alcanzar la remisión y ralentizar la progresión del daño en las articulaciones en pacientes que no habían sido tratados con MTX¹¹.
 - ASSURE, que estudió la seguridad de abatacept frente a placebo usado en combinación con diferentes FAME biológicos y convencionales¹².
- La eficacia y la seguridad de abatacept subcutáneo fue investigada mediante un amplio programa de desarrollo que incluyó seis ensayos clínicos en los que participaron más de 2.500 pacientes. Estos ensayos fueron:
 - Un estudio farmacocinético de fase II de definición de dosis que investigó diferentes regímenes de abatacept subcutáneo para evaluar su farmacocinética, seguridad e inmunogenicidad¹³.
 - ACQUIRE, un amplio estudio de fase III que demostró la no inferioridad de abatacept subcutáneo comparado con abatacept intravenoso a la hora de conseguir respuestas ACR 20 tras 6 meses de tratamiento, en ambos casos en combinación con MTX¹⁴.
 - ATTUNE, un ensayo clínico que investigó la seguridad, tolerabilidad y eficacia en pacientes que cambiaron el tratamiento a largo plazo con abatacept intravenoso por abatacept subcutáneo¹⁵.
 - ALLOW evaluó el efecto de la retirada temporal y la reintroducción de abatacept subcutáneo sobre la inmunogenicidad, seguridad y eficacia en pacientes con artritis reumatoide que respondieron satisfactoriamente al tratamiento¹⁶.
 - ACCOMPANY evaluó la inmunogenicidad, **steady state trough level** y seguridad de abatacept subcutáneo administrado con o sin MTX en pacientes con artritis reumatoide¹⁷.

ⁱⁱⁱ Please note that abatacept is not approved in MTX-naïve patients.

Los resultados de estos ensayos clínicos constituyeron la base de la información remitida a la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para solicitar la aprobación de la formulación subcutánea de abatacept.

Abatacept es el primer medicamento biológico disponible en forma intravenosa y subcutánea, ofreciendo un modo de acción alternativo al de los agentes antiTNF en pacientes que presentan una respuesta inadecuada al metotrexato o a los inhibidores del factor de necrosis tumoral.

Referencias:

- ¹ Orenzia SMPC. Available at: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/19714/SPC/ORENCIA+250+mg+powder+for+concentrate+for+solution+for+infusion/> Last accessed: 26 September 2012
- ² Arthritis Research UK, What is arthritis? Available at: <http://www.arthritisresearchuk.org/~media/Files/Arthritis-information/Conditions/2020-What-is-arthritis.ashx> Accessed 17 July 2012
- ³ Gutter I, et al. *J Clin Invest*. 2007;117(5):1119–1127
- ⁴ Choy E and Panatyi G. *N. Engl. J. Med.* 2001;344: 907-916
- ⁵ Schiff M, Fleischmann R, Weinblatt M, et al. EULAR; 6-9 June 2012; Berlin, Germany. Abstract 3409
- ⁶ Moore LA, Kaufman MD, Algozzine R, et al. *Rehabil Nurs* 2007;32(6):227–232
- ⁷ Kremer J, et al. *Arthritis Rheum*. 2005 Aug;52(8):2263-71
- ⁸ Kremer J, et al. *Ann Intern Med*. 2006 Jun 20;144(12):865-76
- ⁹ Schiff M, et al. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1096–103
- ¹⁰ Genovese MC, et al. *Ann Rheum Dis*. 2008 Apr;67(4):547-54
- ¹¹ Bathon J, et al. *Ann Rheum Dis*. 2011 Nov;70(11):1949-56
- ¹² Weinblatt M, et al. *Arth & Rheum* 2006;54(9): 2807-16
- ¹³ Corbo M, et al. *Ann Rheum Dis* 2009;68(Suppl3):574. Abstract SAT0101
- ¹⁴ Genovese M, et al. *Arthritis & Rheumatism*, 2011;63(10): 2854-64
- ¹⁵ Keystone E, et al. *Ann Rheum Dis*, 2012;71: 857-861
- ¹⁶ Kaine J, et al. *Ann Rheum Dis*, 2012;71: 38-44
- ¹⁷ Nash P, et al. *Arthritis & Rheumatism*, 2009;60(Suppl 10). Abstract 1692