



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS
MEDICAMENTOS DE USO HOSPITALARIO



INFORME DE EVALUACIÓN

Principio activo:	ABATACEPT
Nombre comercial y presentaciones:	ORENCIA (Bristol-Myers Squibb) 250mg vial (PVL: 334,80 € + IVA 4%= 348,20 €)
Condiciones de dispensación:	Uso Hospitalario
Procedimiento de autorización:	Centralizado EMEA
Fecha de autorización EMEA:	Mayo de 2007
Código ATC / DDD:	L04AA24: Inmunosupresores selectivos / 27mg.
Excipientes de declaración obligatoria:	Maltosa, fosfato monosódico y cloruro sódico.

INTRODUCCIÓN¹

La artritis reumatoide (AR) es un trastorno inflamatorio crónico y progresivo de las articulaciones, de etiología desconocida y caracterizado por la transformación de la membrana sinovial en un tejido altamente vascularizado llamado pannus. Existe una progresiva erosión ósea y destrucción del cartilago, así como deformaciones articulares.

El objetivo del tratamiento de la AR es inducir la remisión completa de la enfermedad o conseguir la mínima actividad inflamatoria posible, además de controlar el dolor y la inflamación.

Los fármacos disponibles para su tratamiento además de los corticoides y los AINE, son los fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) clásicos y, si fracasan, los biológicos.

- FAME clásicos: Metotrexato (MTX), leflunomida, sulfasalazina, etc.
- Biológicos: Anti-TNF (infliximab, etanercept, adalimumab); inhibidor de la IL-1 (anakinra); anti CD-20 (rituximab) y CTLA-4-Ig (abatacept).

INDICACIONES APROBADAS²

EMEA: Abatacept en combinación con MTX está indicado para el tratamiento de la AR activa de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, incluyendo al menos un inhibidor del factor de necrosis tumoral (anti-TNF).

FDA: AR de moderada a grave, en pacientes que no responden a uno o mas FAME y para el tratamiento de pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil, que han recibido previamente FAME, MTX o anti-TNF.

MECANISMO DE ACCIÓN

El abatacept (CTLA-4-Ig) es una proteína de fusión obtenida por tecnología de ADN recombinante, formada por el dominio extracelular del CTLA-4 humano y el fragmento Fc de la IgG1 humana. Es un inhibidor de la co-estimulación e inhibe directamente la activación de las células T. Para ello, se une de forma competitiva y con gran afinidad a las moléculas CD80 y CD86 de la superficie de la célula presentadora de antígenos, evitando así su unión al receptor CD28 de los linfocitos T, y por tanto su activación.

FARMACOCINÉTICA

La distribución de abatacept se limita al espacio intravascular (0,07 L/kg). Presenta una tendencia hacia un mayor aclaramiento al aumentar el peso corporal; la edad y el sexo, en cambio, no influyeron sobre el aclaramiento. No hay estudios publicados sobre el efecto de la insuficiencia renal en el aclaramiento del fármaco.

La vida media de abatacept fue de 13,1 días (8-25 días). Se observó que el MTX, los AINE, los corticosteroides y los anti-TNF no influían sobre el aclaramiento de abatacept.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN⁶

La dosificación de abatacept depende del peso del paciente (aproximadamente 10 mg/kg). Esta dosis se administra en la semana 0, 2 y 4 y después cada 4 semanas.

Peso del paciente	Dosis	Nº de viales
< 60 kg	500 mg	2
≥ 60 kg hasta ≤ 100 kg	750 mg	3
> 100 kg	1.000 mg	4

Cada vial de 250 mg se reconstituye con 10 ml de agua, utilizando la jeringuilla sin silicona que hay en el envase. Se diluye en 100 ml de cloruro sódico 0,9% y esta mezcla tiene una estabilidad de 24 h en nevera.

Forma de Administración: Se administra como perfusión intravenosa durante 30 minutos, utilizando el kit de perfusión (filtro de baja unión a proteína, y tamaño de poro de 0,2 a 1,2 µm) incluido en el envase.

No se dispone de datos de ajuste de dosis en insuficiencia hepática o renal. No se requiere ajuste de dosis en ancianos.

EFICACIA CLÍNICA

Las variables de resultado que se utilizan en los ensayos clínicos son las siguientes:

- ACR (American College of Rheumatology): El ACR20 se define como una reducción ≥ 20% en el número de articulaciones inflamadas y dolorosas, junto a una mejoría ≥ 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 el paciente y un reactante de fase aguda (velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva (PCR)). Se considera respuesta clínica mayor (RCM) cuando se mantiene un ACR 70 durante un periodo de 6 meses.
- DAS (Disease Activity Score): Normalmente la medida empleada es el DAS28, que valora 28 articulaciones específicas. Se evalúa el número de articulaciones tumefactas, dolorosas, PCR y la valoración global del paciente. Se considera remisión si el DAS28 es <2,6 y actividad baja si < 3,2. Una respuesta adecuada al tratamiento supone una mejoría de 1,2 puntos y alcanzar un valor < 3,2 en el índice DAS28.
- HAQ- DI (Health Assessment Questionnaire Disability Index): Cuestionario que mide la capacidad funcional. Rango 0- 3, a mayor número mayor será la discapacidad.
- SF-36: Cuestionario de calidad de vida validado en AR.
- Evaluación radiológica: existen múltiples métodos de valoración, entre ellos la escala Sharp, modificada por Genant.

La evidencia de la eficacia del abatacept se basa en los siguientes estudios en fase II y III. Las características y resultados de los ensayos más relevantes se exponen en la tabla 1.

Ensayos en pacientes con respuesta inadecuada a MTX (no han recibido previamente anti-TNF)

- IM101100 estudio fase II (Kremer JM et al 2005)⁵
- IM101102 estudio fase III AIM (Kremer JM et al 2006)⁶

Estudios en pacientes con respuesta inadecuada a anti-TNFs

- IM101209 estudio fase III ATTAIN (Genovese M et al 2005)⁸. Estudio de extensión de seguridad (Genovese 2008)⁹
- IM101101 estudio combinado con etanercept (Weinblatt et al. 2007)¹⁰
- IM101031 estudio ASSURE (Weinblatt M, 2006)¹¹

Otros estudios

- IM101043 ensayo en fase III, ATTEST (Schiff et al. 2008)¹²
- IM103002 estudio en fase II, de búsqueda de dosis, evaluación de la seguridad, actividad clínica preliminar e inmunogenicidad de distintas dosis de abatacept intravenoso.

Estudios en pacientes refractarios a MTX

El AIM⁶ es un estudio en fase III, que compara abatacept 10 mg/kg más MTX frente a placebo más MTX en 652 pacientes con AR activa con respuesta inadecuada a MTX. El grupo del abatacept fue superior a placebo en las variables principales: ACR20 a los 6 meses, mejoría en la función física (HAQ) y en progresión radiológica al año.

Al año, los pacientes tratados con abatacept demostraron una diferencia significativa en la progresión del daño estructural (aproximadamente un 50% de reducción en el cambio en relación al basal en la erosión de

la escala de Sharp modificada de Genant, estrechamiento del espacio articular y la puntuación total comparada con placebo).

En el estudio ATTEST¹² en fase III, 431 pacientes con AR activa fueron aleatorizados a recibir abatacept 10 mg/kg, infliximab 3 mg/Kg o placebo; todos combinados con MTX. La duración del tratamiento fue de 6 meses, con continuación a un año, pero pasando los pacientes de placebo a la rama de abatacept.

La variable principal DAS28 a 6 meses para abatacept fue significativamente superior al placebo. La variable secundaria DAS28 a 6 meses para infliximab también fue superior a placebo.

El estudio no se diseñó, ni tenía el poder suficiente, para hacer una comparación directa entre abatacept e infliximab, de hecho, el cálculo del tamaño de muestra se hizo para encontrar diferencias en la variable principal entre abatacept y placebo. El estudio demuestra la superioridad de abatacept más MTX e infliximab más MTX frente a MTX solo a 6 meses. La eficacia parece mantenerse con el tiempo, a 365 días.

En relación a la seguridad, la proporción de EA severos fue similar para abatacept e infliximab. El número de infecciones y eventos relacionados con la infusión fueron inferiores en la rama del abatacept; aunque el número de casos fue bajo en ambos grupos.

Estudios en pacientes refractarios a anti-TNF

La indicación del abatacept en pacientes con AR activa con respuesta inadecuada a un anti-TNF se ha basado en el estudio ATTAIN⁸. Es un ensayo en fase III, randomizado, controlado con placebo, con el objetivo de evaluar la eficacia de abatacept en 391 pacientes con AR activa que no habían respondido al tratamiento con un anti-TNF (etanercept o infliximab). Solo un 2% de los casos habían sido tratados con adalimumab, de hecho se comercializó en EEUU después del inicio del estudio.

La variable principal de este estudio fue el porcentaje de pacientes con respuesta ACR20 y con mejoría superior a 0,3 en la escala HAQ-DI de función física respecto al dato basal. Después de 6 meses, el 50,4% de los pacientes en el grupo de abatacept frente al 19,5% en el grupo placebo, alcanzaron una respuesta ACR20; la diferencia fue estadísticamente significativa. Este beneficio se mantuvo tanto en el grupo de usuarios de anti-TNF al inicio del estudio (45% vs 15%), como en los usuarios en el pasado (53% vs 23%). Igualmente el porcentaje de pacientes con mejoría en la HAQ-DI, fue superior al placebo (47% vs 23%; $p < 0,001$).

Una limitación de este estudio es la no comparación con rituximab en pacientes refractarios a anti-TNF; pero en el momento del diseño y realización del ensayo el rituximab no tenía aprobada la indicación.

En el estudio de Weinblatt¹⁰ se pretendía evaluar la seguridad y eficacia de abatacept (2mg/kg) frente a placebo y combinado con etanercept (25mg dos veces por semana), en 121 pacientes con AR activa y respuesta inadecuada a etanercept. El estudio de 12 meses de duración fue seguido por un estudio abierto de extensión, con 80 pacientes y a una dosis de 10 mg/kg de abatacept, con el objetivo principal de evaluar la seguridad y tolerabilidad de abatacept en combinación con etanercept durante largo tiempo.

No se encontraron diferencias significativas en el porcentaje de pacientes con respuesta ACR 20 y 50 entre los dos grupos de tratamiento a los 6 meses. Sí en cambio en la respuesta ACR 70 en el grupo con abatacept respecto al grupo placebo (10,6% vs 0%; $p=0,042$). Al cabo de un año, no hubo diferencias significativas en ninguna de las respuestas ACR.

La combinación de abatacept a dosis de 2 mg/kg y 10 mg/kg con etanercept, se asoció a un aumento en los efectos adversos graves (16,5% vs 2,8% en la rama placebo) e infecciones graves (3,5% vs ningún caso), con unos efectos clínicos limitados. Este estudio confirma una vez más que la asociación de biológicos presenta problemas de seguridad.

SEGURIDAD^{3, 11}

En los ensayos clínicos, de un total de 2.778 pacientes a los que se administró abatacept, 2.311 recibieron la medicación durante 12 meses y 1.378 durante 24 meses y en general, el abatacept fue bien tolerado. La mayoría de los pacientes (89%) experimentó una reacción adversa, siendo grave en una proporción pequeña (14% vs 13%) y en algunos de estos casos, motivó la suspensión del tratamiento (3 vs 2%).

Las reacciones adversas más frecuentes de abatacept comparado con placebo corresponden a infecciones (54% vs 49%), trastornos gastrointestinales (39% vs 36%) y alteraciones en el sistema nervioso (32% vs 28%). En este último caso, debido principalmente, a la mayor incidencia de cefaleas (18% vs 13%) y mareos (10% vs 7%). Aproximadamente, la mitad de todas las cefaleas y mareos comunicados, eran en el periodo peri-infusional (inicio 24 h después de haber empezado la infusión).

Uno de los efectos adversos comunicados en más del 2% de los pacientes en el grupo abatacept comparado con el placebo fue la dispepsia, grave (0,2% en cada grupo) o muy grave (<0,1% vs 0%). El otro efecto adverso fue la hipertensión (7% vs 5%).

Las úlceras bucales y estomatitis aftosa pudieron estar asociadas con herpes simple, el cual fue más común con abatacept que con placebo (1,9% vs 1,0%).

Infecciones graves: Se han notificado infecciones graves con abatacept (3% vs 2%), siendo las más frecuentes: neumonías, pielonefritis e infecciones herpéticas. Se recomienda suspender el tratamiento en los pacientes que desarrollen una infección grave con abatacept.

La tuberculosis no ha tenido mayor incidencia en el grupo de abatacept, probablemente porque en los protocolos de estudio de este fármaco se han excluido pacientes con TBC activa o latente, sin tratamiento previo. Las guías clínicas publicadas recomiendan la realización de un cribado para tuberculosis latente y hepatitis viral antes de iniciar el tratamiento con abatacept.

Inmunogenicidad: Abatacept se ha asociado a una relativa baja frecuencia de inmunogenicidad (2,8%) en pacientes con AR.

Neoplasias malignas: En los 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 del abatacept en el desarrollo de neoplasias malignas, incluido el linfoma. La duración de los ensayos clínicos es demasiado corta para evaluar el riesgo tanto de neoplasias como de autoinmunidad del abatacept.

Precauciones de empleo

Embarazo: No hay datos suficientes sobre el uso 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 y se desconoce si se excreta en la leche materna. No se recomienda amamantar a sus hijos mientras estén en tratamiento y hasta 14 semanas después de la última dosis.

Uso pediátrico: No está recomendada para uso en menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

Mayores de 65 años: Se debe tener cuidado en esta población, debido a la mayor incidencia de infecciones y neoplasias malignas.

Pacientes con ingesta controlada de sodio: Cada vial de abatacept contiene 0,375 mmol (8,6 mg) de sodio, a tener en cuenta en pacientes con restricción en la ingesta de sodio.

El riesgo de infecciones y efectos adversos graves parece especialmente elevado en pacientes con AR y EPOC.

Interacciones

No se recomienda el uso de abatacept en combinación con anti-TNF. 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.

Los medicamentos de administración parenteral que contienen maltosa, pueden interferir con los resultados de pruebas de glucosa en sangre que emplean tiras de *glucosa deshidrogenasa pirroloquinolinequinona* (GDH PQQ). El abatacept podría dar lecturas de glucosa en sangre falsamente elevadas el día de la perfusión. En estos casos se aconseja utilizar otros métodos que no reaccionen con la maltosa.

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 hay datos sobre la transmisión secundaria de infección de personas que recibieron vacunas vivas a pacientes que recibían abatacept.

Plan de gestión de riesgos

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

Tarjeta de alerta para el paciente en tratamiento con Orencia

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

COSTE DEL TRATAMIENTO

	Etanercept 50 mg	Infliximab 100 mg		Adalimumab 40 mg	Rituximab 500 mg	Abatacept 250mg
Precio unitario (PVL+ IVA)	246,3 €	556, 06 €		524,65 €	1.296,88 €	348,21 €
Posología	50 mg /semana	(Para <65Kg) 3mg/kg 0-2-6 sem. c/ 8 sem	(80-100Kg) 3mg/kg 0-2-6 sem. c/ 8 sem	40 mg/ 2 semanas	Ciclo: 1000 mg /15 días, 2 dosis 1- 2 ciclos /año	(Para 60-100 Kg) 10mg/kg 0-2-4 sem. Seguir / 4 sem.
Coste 1er año (48 semanas)	11.822 €	8.897 €	13.345 €*	12.592 €	5.188- 10.376€	13.580 €**
Coste a partir del 2º año (48 semanas)	11.822 €	6.673 € (6 dosis)	10.009 € (6 dosis)	12.592 €	5.188- 10.376€	12.536 € (12 dosis)
Administración	Sc	Hospital de día iv		Sc	Hospital de día iv	Hospital de día iv

* Dos viales de infliximab (200 mg) para 65 Kg. Total 8 dosis de 200mg = 8.897 €.
 ** Tres viales de infliximab (300 mg) para 80-100 Kg. Total 8 dosis de 300mg = 13.345 €.
 *** Tres viales de abatacept (750 mg) para >60- <100 Kg. 13 dosis en total.

CONCLUSIONES

— Abatacept, en los ensayos clínicos, ha demostrado eficacia y seguridad en AR de moderada a grave en pacientes de larga evolución, con respuesta insuficiente a FAME clásicos o no biológicos tanto en asociación con MTX como en monoterapia.

— No existe comparación directa entre abatacept y anti-TNF, ni tampoco con rituximab. Según la indicación de la EMEA el abatacept se debería utilizar en pacientes con AR moderada a grave que que no hayan respondido a FAME clásicos y al menos, a un anti-TNF.

— No existen ensayos clínicos comparativos entre abatacept y rituximab, aunque presentan unos datos de eficacia y seguridad a corto plazo similares, con un coste del medicamento superior y más visitas al hospital de día para el abatacept.

La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo del Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Uso Hospitalario.

MIEMBROS DEL COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE USO HOSPITALARIO

- José Manuel Agud Aparicio.
- Iñigo Aizpurua Imaz.
- Pedro Aranegi Lasuen.
- M^a José Arrizabalaga Arrizabalo.
- M^a Victoria Egurbide Arberas.
- Julia Fernández Uría.
- Francisco Javier González Mielgo.
- Olatz Ibarra Barrueta.
- Rafael Ilardia Lorentzen.
- Unax Lertxundi Etxebarria
- Gonzalo López Arzoz
- Carlos Martínez Martínez.
- Isabel Porras Arregui.
- M^a Luisa Vilella Ciriza.

Miembros consultores:

- Alberto Alonso Ruiz

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- GUIPCAR. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de la Artritis Reumatoide. 2007. En: http://www.ser.es/ArchivosDESCARGABLES/Proyectos/GUIPCAR_2007/GUIPCAR2007-Completa.pdf
- 2.- Ficha técnica EMEA ORENCIA^R
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/orencia/H-788-PI-es.pdf>
- 3.- EMEA. *European Public Assessment Report. Scientific Discussion. Orencia.* [Accedido 07/11/2008]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/orencia/orencia.htm>
- 4.- EMEA. *European Public Assessment Report. Procedural steps taken and scientific information after cut-off date (8b).* [Accedido 07/11/2008]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/orencia/orencia.htm>
- 5.- Kremer JM, Dougados M, Emery P, Durez P, Sibia J, Shergy W, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: twelve-month results of a phase iib, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005; 52(8):2263-2271.
- 6 - Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C, et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2006; 144(12):865-876.
- 7.- Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C, et al. Results of a two-year followup study of patients with rheumatoid arthritis who received a combination of abatacept and methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2008; 58: 953-63.
- 8.- Genovese MC, Becker JC, Schiff M, Luggen M, Sherrer Y, Kremer J, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N.Engl.J.Med.* 2005; 353(11):1114-1123.
- 9.- Genovese MC, Schiff M, Luggen M, et al. Efficacy and safety of the selective co-stimulation modulator abatacept following 2 years of treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti- tumour necrosis factor therapy. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67: 547- 554.
- 10.- Weinblatt M, Schiff M, Goldman A, Kremer J, Luggen M, Li T, et al. Selective costimulation modulation using abatacept in patients with active rheumatoid arthritis while receiving etanercept: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66(2):228-234.
- 11.- Weinblatt M, Combe B, Covucci A, Aranda R, Becker JC, Keystone E. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: A one-year randomized, placebo controlled study. *Arthritis Rheum.* 2006; 54(9):2807-2816.
- 12.- Schiff M, Keiserman M, Coddling C, et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double- blind, placebo- controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67: 1096- 1103.

Respuesta inadecuada a MTX																																																						
Referencia	Tipo de estudio y objetivo	Población (N, características)	Pauta de tratamiento / seguimiento	Variables de medida	Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / Valores p (grupo estudio vs grupo control)	Calidad del estudio (Jadad)																																																
<p>Kremer JM et al (Ann Intern Med 2006).</p> <p>IM101102 (AIM)</p> <p>Financiado por BMS</p>	<p>EC fase III, doble ciego, multinacional, multicéntrico, aleatorizado, comparativo de ABA frente a placebo, en pacientes con respuesta inadecuada a MTX.</p> <p>Aleatorización 2:1</p> <p><u>Objetivo:</u> Evaluar la eficacia y seguridad de ABA más MTX y valorar el efecto en la progresión radiológica del daño estructural</p>	<p>652 incluidos con intención de tratar modificada (MITT): todos los pacientes randomizados que recibieron una dosis de la medicación a estudio.</p> <p><u>Criterios de inclusión</u> Mayor de 18 años, AR por un año, y criterios de AR de ARA. AR persistente y activa a pesar de MTX (3 meses) >= 10 articulaciones tumefactas, >= 12 articulaciones dolorosas y proteína C reactiva >= 10 mg/L.</p> <p>Duración enfermedad: 8,5- 8,9 años</p>	<ul style="list-style-type: none"> ABA + MTX (n= 433) 10 mg/kg los días 1, 15 y 29; posteriormente cada 4 semanas. Placebo + MTX (n=219). <p>Todos los pacientes recibieron MTX, 15mg o más por semana.</p> <p><u>Flujo de pacientes:</u> De 1250 pacientes iniciales, 656 cumplían los criterios y fueron seleccionados. 652 pacientes recibieron tratamiento. 89% de los pacientes en ABA y 74% de pacientes en placebo completaron el año de seguimiento.</p> <p><u>Motivos de discontinuación:</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>ABA</th> <th>Placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Total</td> <td>48/ 433</td> <td>57/ 219</td> </tr> <tr> <td>EA</td> <td>18 (4%)</td> <td>4 (2%)</td> </tr> <tr> <td>Falta eficacia</td> <td>13 (3%)</td> <td>40 (18%)</td> </tr> <tr> <td>Muerte</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Otros</td> <td>16</td> <td>12</td> </tr> </tbody> </table>		ABA	Placebo	Total	48/ 433	57/ 219	EA	18 (4%)	4 (2%)	Falta eficacia	13 (3%)	40 (18%)	Muerte	1	1	Otros	16	12	<p>Variables principales</p> <ul style="list-style-type: none"> ACR20 a los 6 meses) % pacientes con mejoría clínicamente significativa ($\geq 0,3$) en la escala HAQ-DI a 1 año. Progresión radiológica de la erosión de la articulación (cambios a un año en la escala Sharp, modificada de Genant). <p>Variables secundarias</p> <ul style="list-style-type: none"> ACR50 y ACR70 a 6 meses y todos los ACR al año. % pacientes con RCM a 1 año. Cambios en la actividad de la enfermedad según DAS28. Mejoría física en un año según escala HAQ-DI. Cambios en la calidad de vida: SF-36 	<p>- ACR20 a 6 meses: 67,9% con ABA vs 39,7% placebo; p<0,001; RAR 28,2% (IC 95%: 19,8 a 36,7).</p> <p>- Mejoría en HAQ-DI a 1 año: 63,7% ABA vs 39,3% placebo; p<0,001; RAR 24,4% (IC 95%: 15,9 a 32,9); NNT 5 (4- 7).</p> <p>- Progresión radiológica: el cambio medio respecto el basal: 0,63 ABA vs 1,14 en erosión; 0,58 vs 1,18 en estrechamiento del espacio articular; 1,21 vs 2,32 en puntuación total. Datos del 92% de pacientes.</p> <p>- ACR: RAR (IC 95%)/ NNT</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>6 meses</th> <th>1 año</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ACR 20</td> <td>28% (20- 37)* 4 (3-5)</td> <td>33% (25- 42)* 3 (2-4)</td> </tr> <tr> <td>ACR 50</td> <td>23% (15- 31)*</td> <td>30% (22- 39)*</td> </tr> <tr> <td>ACR 70</td> <td>13% (7- 20)*</td> <td>23%(16- 30)*</td> </tr> </tbody> </table> <p>*p<0,001</p> <p>- % pacientes con RCM a 1 año: 14,2%</p> <p>- DAS28 $\leq 3,2$ a 6 meses y un año: 30,1% y 42,5% en ABA vs 10% y 9,9% en placebo; p <0,001.</p> <p>DAS28 < 2,6 a 6 meses y un año: 14,8% y 23,8% en ABA vs 2,8% y 1,9% en placebo; p <0,001.</p> <p>- SF-36: a 6 meses y un año, diferencia significativa en componente físico y mental.</p> <p>Seguridad:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>ABA + MTX</th> <th>Placebo + MTX</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Muerte</td> <td>1 (0,2%)</td> <td>1 (0,5%)</td> </tr> <tr> <td>% stop por EA</td> <td>4,2%</td> <td>1,8%</td> </tr> <tr> <td>% EA</td> <td>87,3%</td> <td>84%</td> </tr> <tr> <td>% EA grave</td> <td>15%</td> <td>11,9%</td> </tr> <tr> <td>Infecciones graves</td> <td>2,5%</td> <td>0,9%</td> </tr> </tbody> </table>		6 meses	1 año	ACR 20	28% (20- 37)* 4 (3-5)	33% (25- 42)* 3 (2-4)	ACR 50	23% (15- 31)*	30% (22- 39)*	ACR 70	13% (7- 20)*	23%(16- 30)*		ABA + MTX	Placebo + MTX	Muerte	1 (0,2%)	1 (0,5%)	% stop por EA	4,2%	1,8%	% EA	87,3%	84%	% EA grave	15%	11,9%	Infecciones graves	2,5%	0,9%	<p>Aleatorización: 1 Doble ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 0</p> <p>TOTAL: 4 puntos</p>
	ABA	Placebo																																																				
Total	48/ 433	57/ 219																																																				
EA	18 (4%)	4 (2%)																																																				
Falta eficacia	13 (3%)	40 (18%)																																																				
Muerte	1	1																																																				
Otros	16	12																																																				
	6 meses	1 año																																																				
ACR 20	28% (20- 37)* 4 (3-5)	33% (25- 42)* 3 (2-4)																																																				
ACR 50	23% (15- 31)*	30% (22- 39)*																																																				
ACR 70	13% (7- 20)*	23%(16- 30)*																																																				
	ABA + MTX	Placebo + MTX																																																				
Muerte	1 (0,2%)	1 (0,5%)																																																				
% stop por EA	4,2%	1,8%																																																				
% EA	87,3%	84%																																																				
% EA grave	15%	11,9%																																																				
Infecciones graves	2,5%	0,9%																																																				

<p>Schiff M et al (Ann Rheum Dis 2008)</p> <p>IM101043 (ATTEST)</p> <p>Financiad o por BMS</p>	<p>EC fase III, doble ciego, multinacional, multicéntrico, aleatorizado, comparativo de ABA o infliximab en combinación con MTX frente a placebo, en pacientes con AR con respuesta inadecuada a MTX.</p> <p>Aleatorización 3:3:2</p> <p><u>Objetivo:</u> Evaluar la eficacia y seguridad de ABA e infliximab y establecer la magnitud del efecto del ABA o infliximab frente a placebo.</p>	<p>431 pacientes tratados.</p> <p><u>Criterios de inclusión</u> Mayor de 18 años, AR por un año, y criterios de AR de ARA. AR persistente y activa a pesar de MTX. >= 10 articulaciones tumefactas, >= 12 articulaciones dolorosas y proteína C reactiva >= 10 mg/L. No tratamiento anterior con abatacept o antiTNF.</p> <p>Duración enfermedad: 7,9 ABA vs 7,3 Infliximab vs 8,4 años placebo</p>	<p>Aleatorización 3:3:2</p> <ul style="list-style-type: none"> ABA + MTX (n= 156) 10 mg/kg los días 1, 15 y 29; posteriormente cada 4 semanas. Infliximab + MTX (n=165) 3 mg/kg, los días 1, 15, 43 y 85 y cada 56 días. Placebo + MTX (n=110). Limitado a 1- 197 días, después pasan al brazo de ABA. <p>Todos los pacientes recibieron MTX.</p> <p><u>Flujo de pacientes:</u> De 431 pacientes que recibieron tratamiento, 89% en ABA, 86% en infliximab y 95% de pacientes en placebo completaron el año de seguimiento.</p> <p><u>Motivos de discontinuación:</u></p> <table border="1" data-bbox="723 703 1068 906"> <thead> <tr> <th></th> <th>ABA</th> <th>Infliximab</th> <th>Placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Total</td> <td>17/ 156</td> <td>24/ 165</td> <td>6/ 110</td> </tr> <tr> <td>EA</td> <td>4</td> <td>12</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Falta eficacia</td> <td>4</td> <td>6</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Muerte</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Otros</td> <td>8</td> <td>5</td> <td>2</td> </tr> </tbody> </table>		ABA	Infliximab	Placebo	Total	17/ 156	24/ 165	6/ 110	EA	4	12	1	Falta eficacia	4	6	2	Muerte	1	1	1	Otros	8	5	2	<p>Variables principales</p> <ul style="list-style-type: none"> Reducción media del DAS28 con ABA vs placebo a 6 meses. <p>Variables secundarias</p> <ul style="list-style-type: none"> Reducción media del DAS28 con Infliximab vs placebo a 6 meses; Y con ABA vs infliximab a 6 meses y 1 año. % pacientes DAS28 ($\leq 3,2$ y $<2,6$) ACR20, 50 y 70. Cambios en la actividad de la enfermedad según DAS28. Respuesta HAQ-DI. Cambios en la calidad de vida: SF-36 	<table border="1" data-bbox="1464 209 1953 300"> <thead> <tr> <th>Reducción DAS28</th> <th>ABA</th> <th>Infliximab</th> <th>Placebo</th> <th>RAR (IC95%) P</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>6 meses</td> <td>-2,53</td> <td>-2,25</td> <td>-1,48</td> <td><0,001</td> </tr> <tr> <td>1 año</td> <td>-2,88</td> <td>-2,25</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="1464 323 1953 523"> <thead> <tr> <th>ACR % 6 meses 1 año</th> <th>ABA</th> <th>Infliximab</th> <th>Placebo</th> <th>ABA- infliximab RAR (IC95%) P</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ACR20</td> <td>66,7 72,4</td> <td>59,4 55,8</td> <td>41,8</td> <td>16,7 (5,5- 27,8)*</td> </tr> <tr> <td>ACR50</td> <td>40,4 45,5</td> <td>37 36,4</td> <td>20</td> <td>9,1 (-2 a 21) NS</td> </tr> <tr> <td>ACR70</td> <td>20,5 26,3</td> <td>24,2 20,6</td> <td>9,1</td> <td>5,7 (-4 a 16) NS</td> </tr> </tbody> </table> <p>* p<0,001</p> <p>- SF-36: a 6 meses diferencia significativa para ABA e infliximab en componente físico y mental respecto a placebo. Al año superioridad de ABA vs infliximab en componente físico.</p> <p>- HAQ- DI a 6 meses: 61,5% ABA vs 40,9% en placebo; 58,8% en infliximab. En ambos casos la diferencia es significativa. A un año se mantiene la diferencia.</p> <p>Seguridad 6 meses</p> <table border="1" data-bbox="1464 762 1953 1008"> <thead> <tr> <th></th> <th>ABA</th> <th>Infliximab</th> <th>Placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Muerte</td> <td>1 (0,6%)</td> <td>1 (0,6%)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>% stop por EA</td> <td>1,9%</td> <td>4,8%</td> <td>0,9%</td> </tr> <tr> <td>% stop por EA grave</td> <td>1,3%</td> <td>2,4%</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>% EA</td> <td>82,7%</td> <td>84,8%</td> <td>83,6%</td> </tr> <tr> <td>% EA grave</td> <td>5,1%</td> <td>11,5%</td> <td>11,8%</td> </tr> <tr> <td>Infecciones graves</td> <td>1,3%</td> <td>4,2%</td> <td>2,7%</td> </tr> <tr> <td>EA infusión</td> <td>5,1%</td> <td>18,2%</td> <td>10%</td> </tr> </tbody> </table>	Reducción DAS28	ABA	Infliximab	Placebo	RAR (IC95%) P	6 meses	-2,53	-2,25	-1,48	<0,001	1 año	-2,88	-2,25			ACR % 6 meses 1 año	ABA	Infliximab	Placebo	ABA- infliximab RAR (IC95%) P	ACR20	66,7 72,4	59,4 55,8	41,8	16,7 (5,5- 27,8)*	ACR50	40,4 45,5	37 36,4	20	9,1 (-2 a 21) NS	ACR70	20,5 26,3	24,2 20,6	9,1	5,7 (-4 a 16) NS		ABA	Infliximab	Placebo	Muerte	1 (0,6%)	1 (0,6%)	0	% stop por EA	1,9%	4,8%	0,9%	% stop por EA grave	1,3%	2,4%	0	% EA	82,7%	84,8%	83,6%	% EA grave	5,1%	11,5%	11,8%	Infecciones graves	1,3%	4,2%	2,7%	EA infusión	5,1%	18,2%	10%	<p>Aleatorización: 1 Doble ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 1</p> <p>TOTAL: 5 puntos</p>
	ABA	Infliximab	Placebo																																																																																														
Total	17/ 156	24/ 165	6/ 110																																																																																														
EA	4	12	1																																																																																														
Falta eficacia	4	6	2																																																																																														
Muerte	1	1	1																																																																																														
Otros	8	5	2																																																																																														
Reducción DAS28	ABA	Infliximab	Placebo	RAR (IC95%) P																																																																																													
6 meses	-2,53	-2,25	-1,48	<0,001																																																																																													
1 año	-2,88	-2,25																																																																																															
ACR % 6 meses 1 año	ABA	Infliximab	Placebo	ABA- infliximab RAR (IC95%) P																																																																																													
ACR20	66,7 72,4	59,4 55,8	41,8	16,7 (5,5- 27,8)*																																																																																													
ACR50	40,4 45,5	37 36,4	20	9,1 (-2 a 21) NS																																																																																													
ACR70	20,5 26,3	24,2 20,6	9,1	5,7 (-4 a 16) NS																																																																																													
	ABA	Infliximab	Placebo																																																																																														
Muerte	1 (0,6%)	1 (0,6%)	0																																																																																														
% stop por EA	1,9%	4,8%	0,9%																																																																																														
% stop por EA grave	1,3%	2,4%	0																																																																																														
% EA	82,7%	84,8%	83,6%																																																																																														
% EA grave	5,1%	11,5%	11,8%																																																																																														
Infecciones graves	1,3%	4,2%	2,7%																																																																																														
EA infusión	5,1%	18,2%	10%																																																																																														

Respuesta inadecuada a antiTNF																																																											
Referencia	Tipo de estudio y objetivo	Población (N, características)	Pauta de tratamiento / seguimiento	Variables de medida	Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / Valores p (grupo estudio vs grupo control)	Calidad del estudio (Jadad)																																																					
<p>Genovese MC et al (N engl J Med 2005; 353: 1114-23).</p> <p>IM101029 (ATTAIN)</p> <p>Financiad o por BMS</p>	<p>EC fase III, doble ciego, multinacional, multicéntrico, aleatorizado de 6 meses de duración, comparativo de ABA frente a placebo en pacientes con tratamiento de base FAMES y respuesta inadecuada a anti-TNF</p> <p>Aleatorización 2:1</p> <p>Estratificación según uso de anti-TNF: usuarios al inicio del estudio y usuarios en el pasado.</p> <p>Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad de ABA en pacientes con AR activa y respuesta inadecuada a anti-TNF.</p>	<p>391 pacientes. MITT</p> <p><u>Criterios de inclusión</u> Mayor de 18 años, AR por un año, y criterios de AR de ARA. Respuesta inadecuada a anti-TNF (infliximab o etanercept).</p> <p>* adalimumab no se usaba de forma generalizada en ese momento. * Solo el 2-3% de la población está en tratamiento con MTX como tratamiento de base.</p> <p>>= 10 articulaciones tumefactas, >= 12 articulaciones dolorosas y proteína C reactiva >= 1 mg/dL.</p> <p>Duración enfermedad: 11- 12 años</p>	<ul style="list-style-type: none"> ABA (n=258) 10 mg/kg los días 1, 15 y 29; posteriormente cada 4 semanas. Placebo (n= 133). <p><u>Flujo de pacientes:</u> De 738 pacientes iniciales, 393 fueron randomizados. 223 (86%) pacientes en ABA y 99 (74%) en placebo completaron los 6 meses de estudio.</p> <p><u>Motivos de discontinuación:</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>ABA</th> <th>Placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Total</td> <td>35/ 258</td> <td>34/ 133</td> </tr> <tr> <td>EA</td> <td>9</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>Falta eficacia</td> <td>14 (5%)</td> <td>27 (20%)</td> </tr> </tbody> </table>		ABA	Placebo	Total	35/ 258	34/ 133	EA	9	5	Falta eficacia	14 (5%)	27 (20%)	<p>Variables principales</p> <ul style="list-style-type: none"> ACR20 a los 6 meses % pacientes con mejoría clínicamente significativa ($\geq 0,3$) en la escala HAQ-DI a 6 meses. <p>Variables secundarias</p> <ul style="list-style-type: none"> ACR50 y ACR70 a 6 meses. Cambios en la actividad de la enfermedad según DAS28. DAS28 < 2,6 y $\leq 3,2$ Mejoría física en 6 meses según escala HAQ-DI. Cambios en la calidad de vida: SF-36. 	<p>- Resultados a 6 meses</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>%ABA vs placebo</th> <th>Diferencia en % (IC 95%); p</th> <th>NNT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ACR 20</td> <td>50,4 vs 19,5</td> <td>31% (21 a 41)*</td> <td>4 (3 a 5)</td> </tr> <tr> <td>ACR 50</td> <td>20,3 vs 3,8</td> <td>17% (9 a 24)*</td> <td></td> </tr> <tr> <td>ACR 70</td> <td>10,2 vs 1,5</td> <td>8,7% (2,7 a 15); p= 0,003</td> <td></td> </tr> <tr> <td>HAQ-DI</td> <td>47 vs 23</td> <td>24% (14 a 34)*</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>* p<0,001</p> <p>- DAS28 $\leq 3,2$ a 6 meses: 17% en ABA vs 3% en placebo; p <0,001. DAS28 < 2,6 a 6 meses: 10% en ABA vs 0,8% en placebo; p <0,001. - SF-36: a 6 meses, diferencia significativa en componente físico y mental. - Mejoría HAQ-DI a 6 meses $\geq 0,3$: 47,3% vs 23,3 (p < 0,001). Mejoría media respecto basal en HAQ: 0,45 vs 0,11 (p < 0,001)</p> <p>Seguridad 6 meses:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>ABA</th> <th>Placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Muerte</td> <td>1 (0,4%)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>% stop por EA</td> <td>3,5%</td> <td>3,8%</td> </tr> <tr> <td>% stop por EA grave</td> <td>2,7%</td> <td>1,5%</td> </tr> <tr> <td>% EA</td> <td>79,5%</td> <td>71,4%</td> </tr> <tr> <td>% EA grave</td> <td>10,5%</td> <td>11,3%</td> </tr> <tr> <td>Infecciones graves</td> <td>2,3%</td> <td>2,3%</td> </tr> </tbody> </table>		%ABA vs placebo	Diferencia en % (IC 95%); p	NNT	ACR 20	50,4 vs 19,5	31% (21 a 41)*	4 (3 a 5)	ACR 50	20,3 vs 3,8	17% (9 a 24)*		ACR 70	10,2 vs 1,5	8,7% (2,7 a 15); p= 0,003		HAQ-DI	47 vs 23	24% (14 a 34)*			ABA	Placebo	Muerte	1 (0,4%)	0	% stop por EA	3,5%	3,8%	% stop por EA grave	2,7%	1,5%	% EA	79,5%	71,4%	% EA grave	10,5%	11,3%	Infecciones graves	2,3%	2,3%	<p>Aleatorización: 1 Doble ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 0</p> <p>TOTAL: 4 puntos</p>
	ABA	Placebo																																																									
Total	35/ 258	34/ 133																																																									
EA	9	5																																																									
Falta eficacia	14 (5%)	27 (20%)																																																									
	%ABA vs placebo	Diferencia en % (IC 95%); p	NNT																																																								
ACR 20	50,4 vs 19,5	31% (21 a 41)*	4 (3 a 5)																																																								
ACR 50	20,3 vs 3,8	17% (9 a 24)*																																																									
ACR 70	10,2 vs 1,5	8,7% (2,7 a 15); p= 0,003																																																									
HAQ-DI	47 vs 23	24% (14 a 34)*																																																									
	ABA	Placebo																																																									
Muerte	1 (0,4%)	0																																																									
% stop por EA	3,5%	3,8%																																																									
% stop por EA grave	2,7%	1,5%																																																									
% EA	79,5%	71,4%																																																									
% EA grave	10,5%	11,3%																																																									
Infecciones graves	2,3%	2,3%																																																									
<p>Weinblatt et al (Arthritis Rheum 2006).</p> <p>Período de realización 17/12/02 a 21/06/04 ASSURE</p> <p>Financiad o por BMS</p>	<p>EC doble ciego, multicéntrico, aleatorizado, comparativo de abatacept o placebo en combinación con FAME biológicos o no biológicos.</p> <p>1 año doble- ciego; fase de extensión abierta</p> <p>Objetivo: Evaluar la seguridad de abatacept comparado con placebo en combinación con FAMES biológicos o no.</p>	<p>1441 pacientes.</p> <p>Aleatorización 2:1</p> <p><u>Criterios de inclusión</u> Mayor de 18 años, AR por un año, y criterios de AR de ARA. >= 8 articulaciones tumefactas, >= 10 articulaciones dolorosas y proteína C reactiva >= 2 mg/dL.</p> <p>Duración enfermedad: 9,5 – 11,3 años</p>	<ul style="list-style-type: none"> ABA (n=959) 10 mg/kg los días 1,15, 30 y cada 4 semanas FAME no biológico.856 y biológico 103 Placebo (n= 482) FAME no biológico 418 y biológico 64 <p><u>Flujo de pacientes:</u> 1231 completan el año (87% en el grupo ABA y 82% grupo placebo).</p> <p><u>Motivos de discontinuación:</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Nº (%)</th> <th>ABA</th> <th>Placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Total</td> <td>123</td> <td>87</td> </tr> <tr> <td>EA</td> <td>52</td> <td>20</td> </tr> </tbody> </table>	Nº (%)	ABA	Placebo	Total	123	87	EA	52	20	<p>Variable principal: seguridad del ABA en pacientes con AR, incluyendo comorbilidades.</p> <p>- Seguridad en general EA, EA graves, Discontinuación por EA, Muerte, Cambios significativos en signos vitales, anomalías en examen físico y en test laboratorio - EA y EA graves - Incidencias en infusión - Enfermedades autoinmunes</p>	<p>Seguridad</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>ABA + no biológico</th> <th>Placebo + no biológico</th> <th>ABA+ biológico</th> <th>Placebo + biológico</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Muerte</td> <td>5 (0,6%)</td> <td>4 (1%)</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>% stop por EA</td> <td>5%</td> <td>4,3%</td> <td>8,7%</td> <td>3,1%</td> </tr> <tr> <td>% EA</td> <td>89,7%</td> <td>86%</td> <td>95%</td> <td>89%</td> </tr> <tr> <td>% EA grave</td> <td>11,7%</td> <td>12,2%</td> <td>22%</td> <td>12,5%</td> </tr> <tr> <td>Neoplasias</td> <td>3,2%</td> <td>3,8%</td> <td>6,8%</td> <td>1,6%</td> </tr> <tr> <td>Infecciones graves</td> <td>2,6%</td> <td>1,7%</td> <td>5,8%</td> <td>1,6%</td> </tr> </tbody> </table>		ABA + no biológico	Placebo + no biológico	ABA+ biológico	Placebo + biológico	Muerte	5 (0,6%)	4 (1%)	0	0	% stop por EA	5%	4,3%	8,7%	3,1%	% EA	89,7%	86%	95%	89%	% EA grave	11,7%	12,2%	22%	12,5%	Neoplasias	3,2%	3,8%	6,8%	1,6%	Infecciones graves	2,6%	1,7%	5,8%	1,6%	<p>Aleatorización: 1 Doble ciego: 1 Pérdidas: 0 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 0</p> <p>TOTAL: 2 puntos</p>									
Nº (%)	ABA	Placebo																																																									
Total	123	87																																																									
EA	52	20																																																									
	ABA + no biológico	Placebo + no biológico	ABA+ biológico	Placebo + biológico																																																							
Muerte	5 (0,6%)	4 (1%)	0	0																																																							
% stop por EA	5%	4,3%	8,7%	3,1%																																																							
% EA	89,7%	86%	95%	89%																																																							
% EA grave	11,7%	12,2%	22%	12,5%																																																							
Neoplasias	3,2%	3,8%	6,8%	1,6%																																																							
Infecciones graves	2,6%	1,7%	5,8%	1,6%																																																							

ABA: abatacept; ACR: Criterios de respuesta de la American College of Rheumatology; AR: artritis reumatoide; ARA: American Rheumatism Association; BMS: Bristol- Myers Squibb; DAS28: Disease activity score 28; FAME: fármacos modificadores de la enfermedad; HAQ-DI: cuestionario de medida de la salud -índice de discapacidad; LDAS: low disease activity score, $\leq 3,2$; EA: efectos adversos; MTX: metotrexate; NS: no significativo; RAR: reducción absoluta del riesgo; RCM: respuesta clínica mayor; SF-36: Medical Outcomes Study Short Form- 36 Health Survey.