

Eficacia de abatacept en la artritis reumatoide.

Actualización

TRÉNOR LARRAZ P, MARTÍNEZ CRISTÓBALA

Servicio Reumatología - Hospital Universitario La Ribera - Alzira - Valencia

Correspondencia: Pilar Trénor Larraz - Jefe de Servicio Reumatología - Hospital Universitario La Ribera - Carretera de Corbera s/n - 46600 Alzira (Valencia)

✉ PTrenor@hospital-ribera.com

INTRODUCCIÓN

La Artritis Reumatoide (AR) es la enfermedad reumática en la que más avances terapéuticos se han desarrollado a lo largo de los últimos 10 años, con la aparición de las Terapias Biológicas con distintos mecanismos de acción. Estos tratamientos no sólo deben demostrar eficacia en el control y evolución de la sinovitis y del daño articular, sino que deben ser seguros y bien tolerados por el paciente. Asimismo, dado que se trata de una enfermedad crónica, y

deben mantenerse en el tiempo, uno de los requisitos que deben cumplir, es el mantener la eficacia y la seguridad a lo largo de los años.

Todo ello ha sido posible gracias a los avances en el conocimiento del complejo sistema inmunológico de la AR. Dentro de la gran cantidad de células inflamatorias y de citoquinas implicadas, parece ser que la respuesta inflamatoria tendría su origen a nivel de la célula presentadora de antígeno (células dendríticas), que al ser reconocidas por células T, actuarían como desencadenantes.

Por tanto, asumiendo el importante rol de las células T como directores de orquesta de la respuesta inmune en la AR, se puede entender fácilmente la importancia de encontrar terapias que tengan como diana evitar la iniciación de la respuesta inmunitaria^{1,2}.

El abatacept (Orencia®), es el primer tratamiento dentro de las terapias biológicas, orientado a la célula que modula de manera precoz la respuesta inmunitaria (Figura 1). El objetivo del presente artículo es realizar una revisión actualizada sobre la eficacia de abatacept en el tratamiento de la AR y el mantenimiento o mejoría de la misma a lo largo del tiempo, con datos publicados a 7 años.

MECANISMO DE ACCIÓN DE ABATACEPT

Las células T requieren de dos señales para activarse. La señal 1 es específica del antígeno, y la señal 2 es producto de la interacción de un receptor coestimulador (CD28) que se une al ligando CD80/86 en la célula presentadora de antígeno. Al mismo tiempo, y de modo fisiológico, el CTLA4, que tiene efectos contrarios al CD28, se expresa también en la superficie del linfocito T^{3,4}.

El abatacept, es una proteína de fusión recombinante humana formada a partir de la fracción extracelular del receptor CTLA4 y un dominio Fc modificado de IgG-1 (Figura 2). El receptor CTLA-4 tiene una gran afinidad para unirse al receptor CD80/86 de la célula presentadora de antígeno. De manera práctica, lo que se consigue es que se una al receptor CD80/86 de la célula presentadora de antígeno de forma que ésta no pueda unirse al receptor CD28 del linfocito T, impidiendo así su activación (Figura 3), por tanto el mecanismo de acción se denominaría “modulador de la coestimulación del linfocito T^{3,4,5,8}”.

INDICACIÓN TERAPÉUTICA SEGÚN FICHA TÉCNICA

- Abatacept en combinación con metotrexato.

TABLA 1

PRINCIPALES ESTUDIOS DE EFICACIA DEL ABATACEPT EN LA ARTRITIS REUMATOIDE

Principales estudios	Año	Duración	Características Población
Fase IIa	2002	3 meses	Aba en monoterapia vs placebo (dosis)
Fase IIb	2003	6 meses	Respuesta inadecuada a MTX
ATTAIN	2005	6 meses	Respuesta inadecuada a antiTNF
AIM	2006	12 meses	Respuesta inadecuada a MTX
ARRIVE	2008	6 meses	Respuesta inadecuada a antiTNF
ATTEST	2008	6 meses	Respuesta inadecuada a MTX
AGREE	2009	2 años	AR precoz, MTX naïve

AR- artritis reumatoide, Aba - Abatacept, MTX- metotrexato, anti TNF-anti Factor de Necrosis Tumoral. Fase IIa,IIb - Bloqueo de la vía de la coestimulación del linfocito T en pacientes con AR: ensayo doble ciego, controlado con placebo, para evaluar dosis.

ATTAIN - ensayo fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, para evaluar la eficacia y seguridad de Orencia en pacientes con Artritis Reumatoide activa y respuesta inadecuada al tratamiento frente a fármacos anti TNF.

ARRIVE - ensayo fase IIIb, multicéntrico, abierto, para evaluar la eficacia y seguridad de abatacept en pacientes con Artritis Reumatoide activa y respuesta inadecuada a fármacos antiTNF. (Evalúa un grupo sin periodo de lavado del anti TNF frente a otro en el que se realiza periodo de lavado)

AIM - Ensayo fase III, multicéntrico, aleatorizado doble ciego, controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de Orencia en pacientes con Artritis Reumatoide activa y respuesta inadecuada al tratamiento frente a metotrexato.

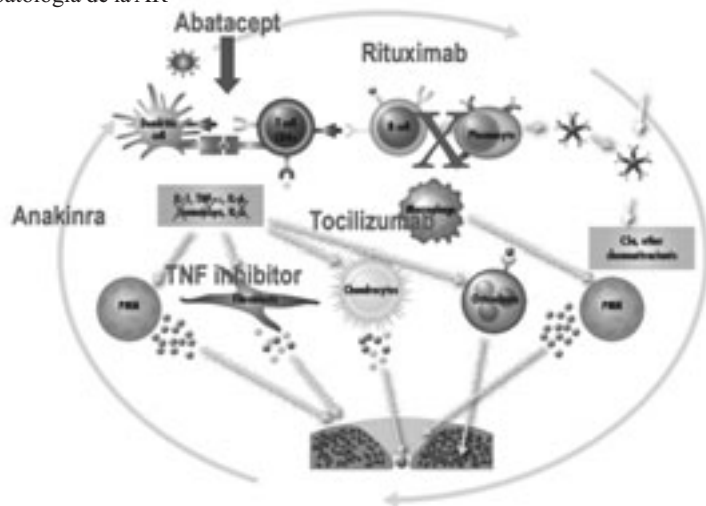
ATTEST - Ensayo fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de abatacept o infliximab en combinación con metotrexato en pacientes con artritis reumatoide y respuesta inadecuada al metotrexato.

AGREE - Ensayo fase IIIb, en pacientes con AR de menos de 2 años de duración, doble ciego, controlado con placebo, en pacientes que no habían recibido metotrexato.

FIGURA 1

ACTUACIÓN DE LOS FÁRMACOS BIOLÓGICOS SOBRE LAS DIVERSAS DIANAS TERAPÉUTICAS EN LA ARTRITIS REUMATOIDE

Fisiopatología de la AR

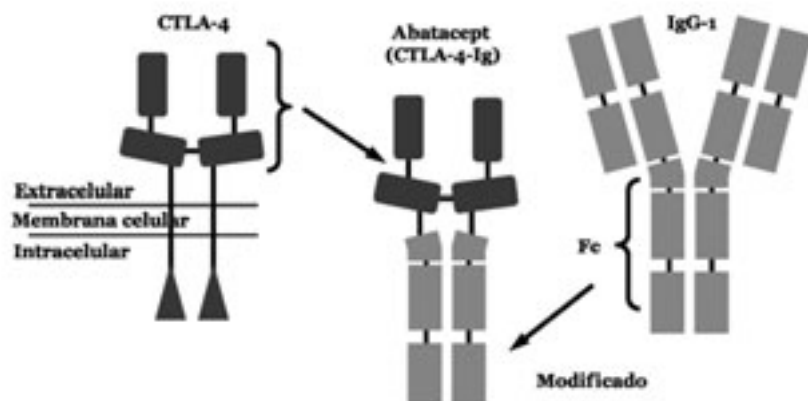


TCR: receptor de las células T; IL: interleucina; IgM: inmunoglobulina M; RF: factor reumatoide; TNF: factor de necrosis tumoral; PMN: leucocito polimorfonuclear; LT: leucotrienos; MMP: metaloproteinasas de la matriz
 Adaptado de Voulgari PV. *Expert Opin Emerging Drugs* 2008;13:175-96

FIGURA 2

COMPONENTES DE LA MOLÉCULA DE ABATACEPT

Abatacept es una proteína de fusión recombinante humana formada por CTLA-4 y un dominio Fc modificado de IgG-1



IgG: inmunoglobulina G
 Linsley PS, et al. *J Exp Med* 1991;174:561-9

xato (MTX) está indicado para el tratamiento de la AR activa moderada a grave en pacientes adultos que hayan mostrado una respuesta inadecuada o intolerancia a otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs) inclu-

yendo al menos un inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF). Durante el tratamiento de combinación con abatacept y MTX se ha demostrado una reducción de la progresión del daño articular y la mejora de la función física.

• La Comisión Europea ha autorizado con fecha 1 de Julio 2010 (aprobación europea) la extensión de la indicación en adultos con AR: Abatacept en combinación con MTX, está indicado para el tratamiento de la AR activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada a un tratamiento previo con uno o más FAME incluyendo MTX o un inhibidor del TNF-alfa. En España esta indicación se encuentra pendiente de la resolución administrativa sobre precio y reembolso⁶.

• Abatacept en combinación con MTX también está indicado para el tratamiento de la Artritis Idiopática Juvenil (AIJ) poliarticular activa moderada a grave, en pacientes pediátricos de 6 años o más que han presentado una respuesta inadecuada a otros FAME incluyendo al menos un inhibidor del TNF. Orenca no se ha estudiado en niños menores de 6 años⁶.

EFICACIA DE ABATACEPT

En la AR, el abatacept se ha estudiado en 3 estudios principales o pivotaes (Fase IIb, AIM, y ATTAIN)^{7,9,12} en los que participaron un total de 1.382 adultos (Tabla 1). Los dos primeros incluyeron un total de 991 pacientes que no habían presentado una respuesta adecuada al MTX y el tercero (Estudio ATTAIN) se realizó en 391 pacientes que no habían presentado una respuesta adecuada a los inhibidores del TNF. En los 3 estudios se compararon los efectos de combinar abatacept o placebo a los FAME convencionales no biológicos que los pacientes ya estuvieran tomando. Los criterios principales de valoración de la eficacia fueron la reducción de los síntomas de la AR al cabo de 6 meses de tratamiento, así como de la función física y la reducción de la progresión del daño articular (evaluado mediante radiografía simple, utilizando el método Sharp modificado por Genant)¹³.

La primera publicación sobre el abatacept -en monoterapia- en la AR, Fase IIa (Moreland et al. 2002) tenía como objetivo principal evaluar la dosis eficaz del fármaco. Desde entonces, se han publicado muchos estudios que demuestran el potencial del fármaco en pacientes con AR y respuesta inadecuada o fracaso al metot-

xato (y frente a otros FAMEs no Biológicos) (Schiff et al 2008, Weinblatt et al 2006, Kremer et al 2003, 2006) y también su eficacia en pacientes refractarios a anti-TNF (Schiff et al 2009, Genovese et al 2005)]. Destacar publicaciones posteriores donde se demuestra la eficacia en pacientes naïve a FAMEs con AR de reciente comienzo o precoz (Westhovens et al 2009: estudio AGREE), donde se vuelve a demostrar una reducción estadísticamente significativa de la progresión radiológica, comparando las puntuaciones entre el primer año y el segundo (método Sharp modificado por Genant: 0.18 vs 0.66; $p < 0.00001$)¹⁹. Todo ello, junto con la elevada tasa de pacientes que se mantienen con el tratamiento en los estudios de extensión, avalan la eficacia a largo plazo del abatacept (Westhovens et al 2009).

Abatacept fue más eficaz que el placebo en la mejora de los síntomas de AR en todos los estudios: en el primer estudio 101-100, de Fase IIb^{7,11}, el 61% de los pacientes que añadían la dosis aprobada de abatacept al MTX presentaban una reducción de los síntomas (70 de 115) en comparación con el 35% de los pacientes que añadían placebo (42 de 119), y un creciente porcentaje de pacientes tratados con abatacept alcanzó LDAS o remisión, medidas según DAS28, a los 7 años (Figura 4).

En el estudio AIM⁹, se registró un efecto similar de abatacept sobre los síntomas de AR, además de una mejoría de la función física y una menor tasa de daño articular al cabo de un año de tratamiento que se mantenía a lo largo de 5 años de tratamiento durante la Extensión a Largo Plazo del estudio, con una elevada tasa de permanencia en el estudio del 70,4% (266 de 378 pacientes)^{9,10}. Además, se mantenía a lo largo de 5 años el % de pacientes que lograron LDAS y Remisión (Figura 5).

En el tercer estudio principal (estudio ATTAIN¹²), realizado en pacientes con respuesta inadecuada a los inhibidores del TNF, la adición de abatacept al tratamiento existente dió lugar a una reducción de los síntomas en el 50% de los pacientes (129 de 256), frente a un 20% en el caso de los

FIGURA 3

MECANISMO DE ACTUACIÓN DEL ABATACEPT SOBRE LA CÉLULA PRESENTADORA DE ANTÍGENO Y LOS LINFOCITOS T

Abatacept: El único tratamiento orientado a la célula que modula de manera precoz la respuesta inmunitaria en la cascada inmunitaria.

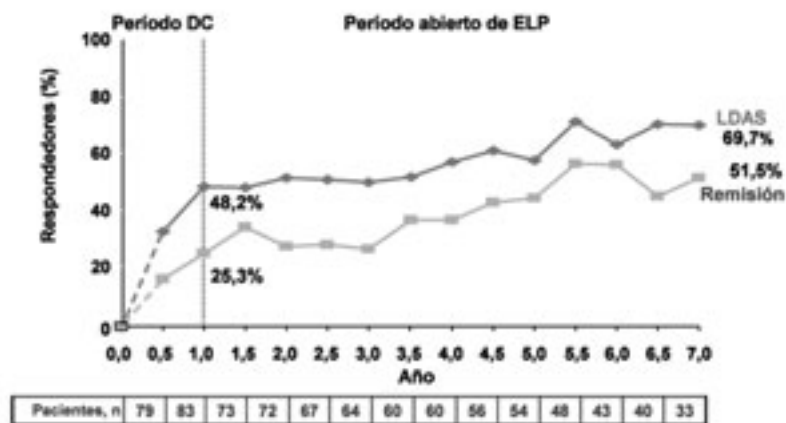


APC: célula presentadora de antígenos; MHC: complejo mayor de histocompatibilidad; TCR: receptor de las células T; Mφ: macrófago. Adaptado de Choy EH, et al. *N EJM* 2001:344:907-17; and Linsley PS, et al. *J Exp Med* 1991:174:561-9

FIGURA 4

ESTUDIO 100-101 FASE IIb. PERÍODO ABIERTO DE EXTENSIÓN A LARGO PLAZO

Un creciente porcentaje de pacientes tratados con abatacept alcanzó LDAS o remisión según DAS28 a los 7 años



Los datos están basados en todos los pacientes originalmente aleatorizados a abatacept 10 mg/kg que entraron en la ELP, con datos disponibles en la visita de interés (análisis "casos observados"); Remisión definida según DAS28 (PCR)=DAS28<2,6; LDAS=DAS28 (PCR)≤3,2; DAS28=Puntuación de actividad de la enfermedad; DC=doble ciego; LDAS=Estado de la actividad de la enfermedad bajo; IC=intervalo de confianza; ELP Westhovens R, et al. *Ann Rheum Dis* 2009;68(Suppl 3):577. Póster n° SAT0108

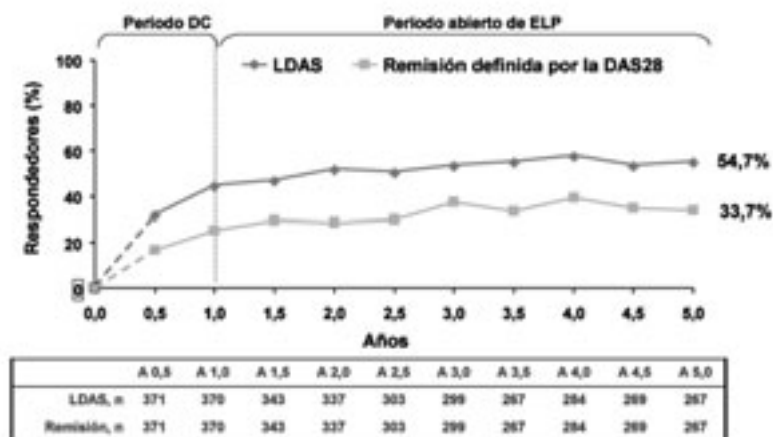
pacientes a los que se añadió placebo (26 de 133), con una elevada tasa de permanencia en el estudio ya que el 60.9% de todos los pacientes que se incluyeron en la Extensión a Largo Plazo se mantenían en

el estudio a los 3 años y 139 de 218 pacientes (64%) del grupo inicial de abatacept que entraron en la ELP estaban aún en tratamiento a los 3 años. Los pacientes tratados con abatacept presentaron también una

FIGURA 5

ESTUDIO AIM: PACIENTES NAÍVE A BIOLÓGICOS CON RESPUESTA INADECUADA A MTX, RESULTADOS A LARGO PLAZO

El porcentaje de pacientes que alcanzaron LDAS y remisión se mantuvo a lo largo de 5 años

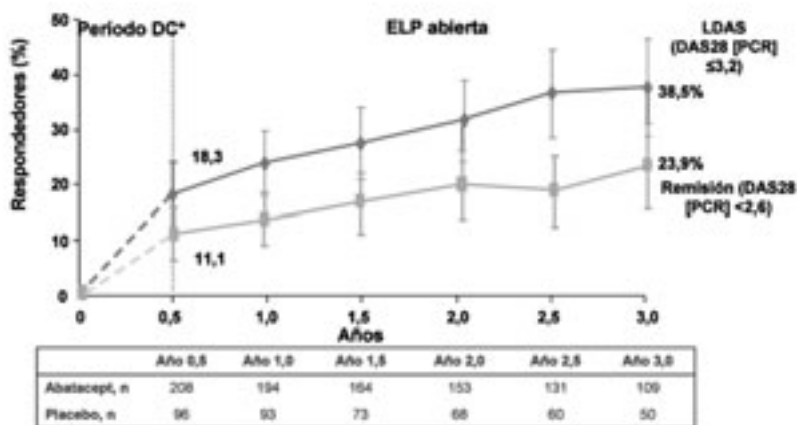


DAS: puntuación de actividad de la enfermedad
 Kremer JM, et al. Ann Rheum Dis 2009;68(Suppl 3):444. Póster FRI0263

FIGURA 6

RESULTADOS ESTUDIO ATTAIN (PACIENTES CON AR Y RESPUESTA INADECUADA A ANTI-TNF)

El porcentaje de pacientes tratados con abatacept que alcanzó LDAS y remisión fue creciendo a lo largo de 3 años



*No se muestran las tasas de respuesta de 0-6 meses; Población de "intención de tratar": datos según "casos observados" basados en todos los pacientes aleatorizados a abatacept que entraron en la ELP y de los que se poseían datos en la visita de interés. Las barras de error representan el IC 95%; DC: doble ciego; ELP: extensión a largo plazo; LDAS: estado de la actividad de la enfermedad bajo; IC: intervalo de confianza
 Westhovens R, et al. Rheumatology 2008;47(Suppl II):ii46. Abstract number 155

mayor mejoría de la función física al cabo de 6 meses y este porcentaje de respondedores según el HAQ se mantiene, analizando los datos presentados en la extensión a lo largo de 3 años del estudio (Figura 6)^{11,12}.

En el estudio ATTEST, se evaluaron abatacept o infliximab versus placebo. Se trata de un ensayo doble ciego, aleatorizado, cuyo objetivo era la seguridad y eficacia de abatacept o infliximab respecto a

placebo en pacientes con respuesta insuficiente a metotrexato. El objetivo principal era el cambio medio en la actividad de la enfermedad a los 6 meses con una posterior evaluación doble ciego de la seguridad y eficacia de abatacept e infliximab a los 12 meses^{14,15}. Los resultados del estudio muestran una mejoría en el DAS28 mayor a los seis meses en los grupos de abatacept e infliximab comparado con el grupo placebo ($p < 0,001$); los resultados entre los grupos de abatacept e infliximab fueron similares. Los resultados en la respuesta ACR fueron similares y se observó una mejoría mayor a los 12 meses en los pacientes tratados con abatacept^{14,15}. En el periodo abierto del ensayo se evaluó la eficacia de los pacientes que cambiaron a abatacept después de ser tratados con infliximab durante 1 año. En los pacientes que recibieron inicialmente infliximab y después fueron cambiados a abatacept, la reducción desde la basal en la puntuación media DAS28 fue de 2,48 en el primer año y de 3,29 a los 2 años. En el año 2 se observó que la disminución en la puntuación media DAS28 en el año 1 (3,06), se mantuvo hasta el año 2 (3,34) en aquellos pacientes que continuaron con abatacept (Figura 7)^{14,15}.

En el estudio ARRIVE se evaluó la seguridad de abatacept en pacientes con o sin periodo de lavado previo al tratamiento con agente antagonista del TNF. Se trataba de un estudio abierto de abatacept con terapia de base con FAMES no biológicos en pacientes con AR activa con respuesta inadecuada al tratamiento previo y dos brazos, el primero con $n=449$ y periodo de lavado de al menos 2 meses y el segundo de 597 pacientes sin periodo de lavado. A pesar de que el objetivo primario era valorar seguridad, abatacept demostró beneficios de eficacia, independientemente del número de tratamientos anti-TNF previos y eficacia similar, independientemente de la razón del fracaso al tratamiento anti-TNF²¹.

Tras realizar una búsqueda en la literatura para valorar la eficacia a Largo Plazo de abatacept, en comparación con el resto de biológicos actualmente aprobados para el tratamiento de la AR en pacientes con respuesta inadecuada al menos a un

FAME, la tasa de retención tras 4 años de terapia a largo plazo era al menos similar o mayor en los estudios con abatacept (73%) que en los 3 antagonistas del TNF (56% a 74%). Además, las tasas de respuesta ACR50 y DAS28 eran comparables en los estudios con abatacept²⁴. Existen también estudios de coste eficacia que lo sitúan al mismo nivel que otros biológicos²³.

CONCLUSIONES

- Abatacept ha sido estudiado en pacientes con Artritis Reumatoide con respuesta inadecuada a Metotrexato y a otros FAMEs no Biológicos^{9,10,14,20}, en pacientes con respuesta inadecuada a inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral^{12,21}, y también en pacientes con Artritis Reumatoide precoz de menos de 2 años de duración y en poblaciones naïve a Metotrexato^{19,20}, demostrando eficacia y seguridad en todos ellos. Se observaron mejorías significativas en las respuestas ACR el Día 15, y cambios en DAS28 (PCR) clínicamente importantes (≥ 1.2) incluso en el Mes 27^{9,11,14}. Las mejorías en la actividad de la enfermedad fueron similares, independientemente de la razón del fracaso del tratamiento anti-TNF previo^{14,15,17}.

- En el estudio ATTAÏN (ensayo fase III, en pacientes con Artritis Reumatoide activa y respuesta inadecuada al tratamiento frente a fármacos anti TNF) se observó una elevada tasa de permanencia en el estudio. El 63.8% de los pacientes seguía en el estudio tras 3 años de ELP, con mejorías mantenidas de la sintomatología, la actividad de la enfermedad y la función física a lo largo de los 3 años¹².

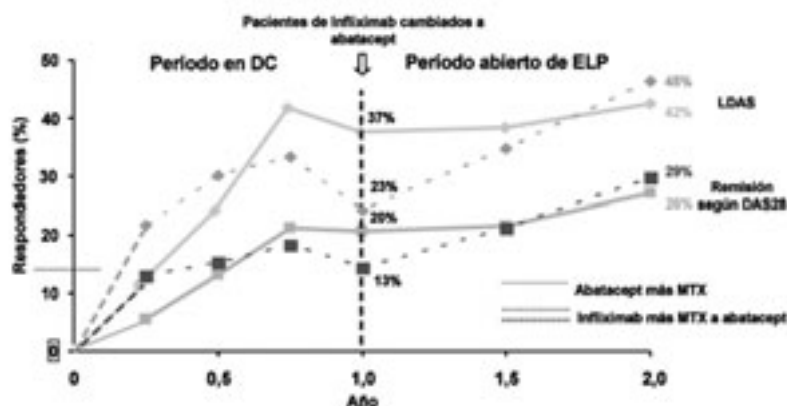
Además de las tasas de permanencia favorables con este fármaco, también hay evidencia del creciente porcentaje de pacientes que alcanza LDAS o remisión según DAS 28 a los 7 años de tratamiento²².

- Una comparación indirecta (meta-análisis Cochrane) sobre la eficacia de abatacept con otros Biológicos, indica que los beneficios relativos de abatacept son comparables a los anti-TNF en la población de pacientes que no han recibido nunca MTX, así como en la población de pacientes que no respondieron al MTX a corto plazo²⁴. Tras 4 años de terapia con abatacept, en la

FIGURA 7

RESULTADOS ESTUDIO ATTEST (ABATACEPT O INFLIXIMAB EN COMBINACIÓN CON METOTREXATO EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE Y RESPUESTA INADECUADA AL METOTREXATO)

Abatacept consigue mejorías mantenidas en la actividad de la enfermedad a los 2 años



Los datos son para los pacientes que entraron en el periodo abierto que tenían datos disponibles en el punto temporal considerado (análisis de "casos observados"); los grupos de tratamiento representan el tratamiento recibido durante el periodo DC; *intervalos de confianza del 95%; LDAS: estado de la actividad de la enfermedad bajo se define como DAS28 (VSG) $\leq 3,2$; la remisión se define como DAS28 (VSG) $< 2,6$; DC: doble ciego; ELP; extensión a largo plazo; LDAS: estado de la actividad de la enfermedad bajo; DAS28: puntuación de actividad de la enfermedad 28; VSG: velocidad de sedimentación globular Schiff M, et al. Ann Rheum Dis 2009;68(Suppl 3):575. Póster nº SAT0103

población de pacientes no respondedores a MTX, abatacept demostró un mantenimiento más favorable de la eficacia a largo plazo, como evidencian tanto la mayor magnitud de la respuesta absoluta como las tasas de retención^{16,17,18,24}.

- El abatacept en combinación con MTX debe ser considerado como una Terapia Biológica de primera línea en pacientes con AR activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada a un tratamiento previo con uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs) incluyendo metotrexato⁶.

BIBLIOGRAFÍA

- Posadas A., Lisse J. and Sakar S. Expert review of Clinical Immunology 2009 5:1 (9-17).
- European Medicines Agency (EMA). ORENCIA Scientific Discussion. 2007:1-36
- Abatacept (Orencia) for rheumatoid arthritis. Med Lett Drugs Ther 2006; 48:17
- Moreland LW, Alten R, Van den Bosch F, Appelboom T, Leon M, Emery P et al. Costimulatory blockade in patients with rheumatoid arthritis: a pilot, dose-finding, double-blind, placebo-controlled clinical evaluating CTLA-4Ig and

- LEA29Y eighty-five days after the first infusion. Arthritis Rheum 2002;46:1470-1479
- Davis P. Gene profiling studies reveal that abatacept does not directly induce transcriptional changes in antigen-presenting cells. Abstract submitted to ACR/ARHP meeting, San Francisco, Oct 24-29th 2008; 08-A-2321.
- ORENCIA® EU Summary of product characteristics, 2010.
- Kremer JM, Dougados M, Emery P, Durez P, Sibilia 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;52:2263-2271.
- Kremer JM, Westhovens R, Leon M, Di Giorgio E, Alten R, Steinfeld S, et al. Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4Ig. N Engl J Med 2003;349:1907-1915.
- 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 (Estudio AIM). Ann Intern Med 2006;144:865-876.
- 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;58:953-963.

11. Westhovens R, Kremer JM, Moreland LW, Emery P, Russell AS, Aranda R et al. Safety and efficacy of the selective co-stimulation modulator abatacept in patients with rheumatoid arthritis receiving background methotrexate: a 5-year extended phase IIB study. *The Journal of Rheumatol* 2009; 36:736-742.
12. 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 (ATTAIN). *N Engl J Med* 2005;353:1114-1123.
13. Genant HK, Peterfy CG, Westhovens R, Becker JC, Aranda R, Vratsanos G et al. Abatacept inhibits progression of structural damage in rheumatoid arthritis: results from the long term extension of the AIM trial. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(Suppl II)1084-1089.
14. Schiff M, Pritchard C, Huffstutter JE, Rodriguez-Valverde V, Durez P, Zhou X et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab versus placebo in ATTEST; a phase III, multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1096-1103.
15. Schiff M, Keiserman M, Codding C, Songcharoen S, Berman A, Nayiager S et al. An increasing proportion of patients achieve a low disease activity state or remission when switched from infliximab to abatacept regardless of initial treatment response: results from the ATTEST trial. *Arthritis Rheum* 2009;60 (suppl):S619.
16. Dougados M, Wells G, Schmidely N, Le Bars M, van Riel P, Aletaha D, et al. Evaluation of disease activity assessments in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-TNF therapy: analyses of abatacept clinical trial data. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28:259-260.
17. Maxwell LJ, Singh JA. Abatacept for rheumatoid arthritis: a Cochrane systematic review. *J Rheumatol* 2010;37:234-245.
18. Westhovens R, Verschuereen P. The efficacy and safety of abatacept in rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskel Dis* 2010;2:89-94.
19. Westhovens R, Robles M, Ximenes AC, Nayiager S, Wollenhaupt J, Durez P, et al. Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate-naïve patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors. *Ann Rheum Dis* 2009; 69:1870-1877.
20. Schiff M. and Basette L. Evaluation of abatacept in biologic-naïve patients with active rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology* 2010;29:583-591.
21. Schiff M, Pritchard C, Huffstutter JE, Rodriguez-Valverde V, Durez P, Zhou X et al. The 6-month safety and efficacy of abatacept in patients with rheumatoid arthritis who underwent a washout after anti-TNF therapy or were directly switched to abatacept: the ARRIVE trial. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1708-1714
22. Westhovens R. *Ann Rheum Dis* 2009;68 (suppl 3)577 Poster n° SAT0108.
23. Vera-Llonch M, Vera-Llonch M, Massarotti E, Wolfe F, Shadick N, Westhovens R, Sofrygin O et al. Cost-effectiveness of abatacept in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis and inadequate response to tumor necrosis factor-alpha antagonists. *J Rheumatol* 2008;35:1745-53.
24. Singh JA, Christensen R, Wells GA, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA et al. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD007848.