

RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI ABATACEPT ATC L04AA24

ORENCIA®

Presentata da Commissione Terapeutiche della Provincia di SASSARI

In data gennaio 2009

Per le seguenti motivazioni (sintesi):

Trattamento dell'artrite reumatoide medio-severa non responsiva o parzialmente responsiva alle terapie convenzionali.

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE CON TIGECICLINA:

L'artrite reumatoide (AR) è una malattia infiammatoria autoimmune cronica e progressiva, causa di flogosi e dolore prevalentemente a livello articolare. La sua incidenza in Europa si attesta su 0,25anni/persona (NICE 2007). E' riportata una prevalenza maggiore nel genere femminile con un rapporto uomo/donna di circa 1:4.

Gli obiettivi del trattamento dell'AR consistono non solo nel controllo della sintomatologia ma anche nella soppressione della malattia in fase attiva al fine di prevenire il danno articolare permanente.

Le linee guida internazionali indicano come prima linea dell'AR la monoterapia con un principio attivo della classe dei DMARDS (disease modifying antirheumatic drugs), il cui gold standard è il methotrexate. Oltre ai DMARDS, i farmaci biologici inibitori del TNF- α e dell'interleuchina 1 rappresentano un'importante opzione per il trattamento di questa patologia, avendo una notevole capacità di ridurre i sintomi e i segni dell'AR nonché di arrestare la progressione del danno strutturale. Tuttavia, dai dati di letteratura emerge che circa il 30-50% dei pazienti in trattamento con inibitori del TNF- α sospende la terapia per mancanza di risposta o per comparsa di tossicità.

Abatacept è il primo esponente di una nuova classe di agenti biologici il cui meccanismo di azione consiste nella modulazione selettiva del segnale di co-stimolazione dei linfociti T, responsabili delle manifestazioni infiammatorie dell'AR. In particolare, abatacept come proteina di fusione tra il dominio extracellulare dell'antigene 4 associato al linfocita T citotossico umano (CTLA-4) e la porzione Fc modificata della immunoglobulina G1 umana (IgG1) agisce modulando selettivamente un segnale chiave di co-stimolazione necessario per la piena attivazione dei linfociti T che esprimono il CD28, attraverso il legame specifico al CD80 ed al CD86.

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

La strategia terapeutica si basa sulla valutazione degli indicatori prognostici. Nel caso di fattori prognostici non severi è indicato iniziare la terapia con antimalarici di sintesi (preferibilmente idrossiclorochina o, in alternativa clorochina) in associazione agli steroidi a basso dosaggio (< 7.5 mg/die di equivalente prednisonico).

Nel caso di fattori prognostici negativi (in particolare presenza di erosioni alla valutazione basale) è indicato iniziare la terapia di fondo con il farmaco di riferimento methotrexate in monoterapia. In casi selezionati di AR aggressiva può essere considerata una terapia di combinazione con due o più DMARDs come "starting therapy".

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Se dopo 3 mesi di terapia di combinazione non si osserva una soddisfacente risposta è indicato l'utilizzo dei nuovi farmaci biologici (in alternativa o in associazione al Methotrexate, o in un prossimo futuro ad un altro DMARD) la cui azione principale è caratterizzata dal blocco selettivo di citochine ritenute importanti nella sequenza patogenetica della malattia.

Le linee guida della British Society of Rheumatology raccomandano la prescrizione degli inibitori del TNF- α ai pazienti con AR attiva che hanno avuto una risposta insufficiente o una intolleranza a metotrexato e almeno un altro DMARD. Le linee guida della British Society of Rheumatology raccomandano di sospendere la terapia dopo tre mesi nel caso in cui non si raggiunga una risposta (definita come un miglioramento del punteggio DAS28 >1.2 oppure il raggiungimento di un punteggio DAS28 \leq 3.2).

Nel recentissimo Consensus statement sui farmaci biologici per il trattamento di patologie reumatiche abatacept viene raccomandato per il trattamento della AR attiva come seconda linea una volta impiegato, per un periodo ragionevole, metotrexato, un altro DMARD o un inibitore del TNF α (grado di evidenza A).

Il NICE non raccomanda abatacept per il trattamento dell'artrite reumatoide attiva da moderata a grave in pazienti adulti che hanno avuto una risposta insufficiente o una intolleranza ad altri farmaci antireumatici modificanti la malattia incluso almeno un inibitore del fattore di necrosi tumorale in quanto il rapporto costo-efficace non ritenuto vantaggioso per le risorse dell'NHS britannico. Il NICE sottolinea la mancanza di studi di confronto diretto verso terapie con DMARDs alternative, verso farmaci inibitori del TNF- α ma soprattutto verso rituximab.

Lo Scottish Medicines Consortium non ha raccomandato l'impiego di abatacept per l'indicazione approvata dall'EMA [Scottish Medicines Consortium 2007].

3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Indicazioni:

In combinazione con metotrexato è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide attiva da moderata a grave in pazienti adulti che hanno avuto una risposta insufficiente o una intolleranza ad altri farmaci antireumatici modificanti la malattia incluso almeno un inibitore del fattore di necrosi tumorale (TNF).

Orencia , 250 mg polvere per soluzione e.v. 3 flaconcini + 3 siringhe € 1.023,44 (-6%)

(prezzo ex-factory, IVA esclusa)

classe H - OSP2. Medicinale soggetto a prescrizione limitativa, utilizzabile in ambiente ospedaliero o in struttura assimilabile o in ambiente extra-ospedaliero, secondo le disposizioni delle Regioni o delle Province Autonome. Abatacept viene somministrato con un'infusione e.v. di 30'.

EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA DEL FARMACO

Gli studi registrativi con cui EMA ha valutato efficacia e tollerabilità di abatacept sono sei RCT, in doppio-cieco (tre studi di fase III [Genovese MC et al N Engl J Med 2005; Kremer JM et al. Ann Intern Med. 2006; Weinblatt M

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

et al. Arthritis&Rheumatism 2006] e tre studi di fase II [Kremer JM et al. Arthritis&Rheumatism 2005; Weinblatt M, et al. Ann Rheum Dis.2007; Moreland LW. et al. Arthritis & Rheumatism 2002]).

In tutti gli studi abatacept è stato confrontato con placebo; uno solo ha arruolato anche una popolazione trattata con infliximab ma poiché l'obiettivo primario non era il confronto diretto tra i due farmaci, la potenza dello studio non era settata per stabilire la non inferiorità o superiorità di uno dei due principi attivi [Schiff M, et al. Ann. Rheum. Dis 2008]. Per lo più i pazienti arruolati erano non-responder al trattamento con methotrexate, (indicazione non ancora approvata dall'EMA ma già registrata negli Stati Uniti) (Kremer JM et al. *N Engl J Med* 2003; Kremer JM et al. *Arthritis Rheum* 2005; Kremer JM et al. *Ann Intern Med* 2006; Schiff M, et al. Ann. Rheum. Dis 2008). Solo lo studio principale di fase III (studio ATTAIN: Abatacept Trial in Treatment of Anti-TNF INadequate responders) è stato condotto su pazienti che non avevano risposto adeguatamente al trattamento con infliximab o etanercept o entrambi, ai quali è stato chiesto di interrompere l'assunzione dell'inibitore del TNF prima di iniziare la sperimentazione (Genovese MC et al *N Engl J Med* 2005).

I principali parametri presi in considerazione nei vari studi come END POINT PRINCIPALI sono stati i seguenti:

ACR20	HAQ	TSS	DAS 28 VES
Tasso di risposta misurato con il criterio della American College of Rheumatology 20	Health Assessment Questionnaire	Punteggio totale Sharp	Disease activity score 28
<p>20% di miglioramento in 5 dei 7 seguenti criteri (i primi due obbligatori):</p> <ul style="list-style-type: none"> -numero di articolazioni dolenti (68 articolazioni), -numero di articolazioni tumefatte (66 articolazioni), -Autovalutazione globale dell'attività di malattia (scala analogica visiva, numerica, o Likert scale) -Valutazione globale (medico) dell'attività di malattia (scala analogica visiva, numerica o Likert scale), -Autovalutazione del dolore (scala analogica visiva, numerica o Likert scale), -Autovalutazione della disabilità fisica (HAQ, AIMS, MACTAR, ecc), - Reattanti della fase acuta (VES o PCR). <p>Le risposte ACR 50 e 70 vengono definite utilizzando gli stessi criteri, con un miglioramento rispettivamente del 50% o del 70%.</p>	<p>Health Assessment Questionnaire (HAQ) esprime con un punteggio da 0 a 3 il grado di disabilità del paziente nello svolgimento di comuni attività quotidiane, raccolte in otto items esploranti la funzionalità dell'intero apparato osteoarticolare; 0 = migliore, 3 = peggiore; 20 domande; 8 categorie: vestirsi e prepararsi, alzarsi, mangiare, camminare, igiene, raggiungere, afferrare, e attività.</p>	<p>L'indice di Sharp modificato rappresenta un metodo utilizzato per la valutazione quantitativa del danno anatomico, soprattutto nelle fasi precoci della malattia.</p>	<p>Misura continua della malattia composta da quattro variabili:</p> <ul style="list-style-type: none"> -n. di articolazioni dolenti e tumefatte -livelli di CPR -autovalutaz. attività malattia con scala analogica visiva VAS 0-100. <p>DAS28>5,1 malattia alta attività DAS28<3,2 malattia bassa attività DAS28<2,6 remissione DAS28>1,2 risposta clinicamente significativa</p>

Nel primo studio di fase II, preliminare e dose-finding, 214 pazienti con fallimento terapeutico con almeno 1 DMARD o con etanercept, sono stati randomizzati per 85 giorni ad abatacept in monoterapia in 3 dosi (0,5, 2 o

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

10 mg/kg) o a placebo. Pur non raggiungendo la significatività statistica, le dosi da 2 e 10 mg/kg di abatacept hanno determinato un miglioramento dello score ACR20 rispetto a placebo (44% e 53% vs 31%) (Moreland LW et al. 2002). La somministrazione di abatacept in monoterapia, comunque, non è tra le indicazioni autorizzate dall'EMA.

Un altro studio di fase II in doppio cieco, 339 pazienti con artrite reumatoide attiva (di cui 93% sieropositivi e 3,5% già trattati con un inibitore del TNF) in trattamento con metotrexato (10-30 mg/settimana) sono stati randomizzati a ricevere abatacept (2 mg/kg o 10 mg/kg) o placebo nei giorni 1, 15 e 30, e in seguito volta al mese per 6 mesi (Kremer JM et al. *N Engl J Med* 2003). Dopo 6 mesi, un maggior numero di pazienti trattati con abatacept ha ottenuto una risposta ACR20: 60,0% (10 mg/kg) e 41,9% (2 mg/kg) vs. 35,3% con placebo. A 12 mesi solo col dosaggio più alto di abatacept si sono ottenute differenze significative rispetto al placebo: ACR20 62,6% (10 mg/kg) vs. 36,1% con placebo (studio fase II) (Kremer JM et al. *Arthritis Rheum* 2005)

Nello studio AIM (l'Abatacept in Inadequate responders to Methotrexate, AIM), di fase III, in doppio cieco, 652 pazienti con artrite reumatoide attiva (81% sieropositivi per il fattore reumatoide) in trattamento con metotrexato (15 mg/settimana), sono stati randomizzati a ricevere abatacept (10 mg/kg) o placebo, nei giorni 1, 15 e 29, in seguito mensilmente fino a 1 anno⁴. Soltanto uno dei pazienti arruolati era stato trattato in precedenza con un inibitore del TNF. A 6 mesi, le risposte ACR20 sono state statisticamente a favore dell'abatacept (67,9% vs. 39,7%). Dopo 12 mesi, sul braccio in trattamento con abatacept si è rivelato:

- un miglioramento clinicamente significativo della funzionalità motoria (di almeno 0,3 unità dell'indice HAQ-DI) rispetto al placebo (63,7% vs. 39,3%);
- un rallentamento della progressione radiografica del danno (misurata come variazione mediana del punteggio modificato secondo Genant relativo all'erosione articolare, un terzo end point primario; 0,0 vs. 0,27) (Kremer JM et al. *Ann Intern Med* 2006).

Dopo 12 mesi, 539 pazienti hanno preso parte all'estensione dello studio in aperto. A 24 mesi, la variazione del punteggio relativo all'erosione articolare rispetto al valore iniziale è risultata minore nei pazienti che hanno proseguito il trattamento con abatacept rispetto a quelli spostati da placebo ad abatacept (0,84 vs. 1,48 unità; non riportato il valore di p) (Genant H et al. *Ann. Rheum.* 2007).

Nello studio principale ATTAIn, in doppio cieco (ATTAIn: Abatacept Trial in Treatment of Anti-TNF INadequate responders), 393 pazienti con artrite reumatoide attiva (73% sieropositivi) nonostante il trattamento orale con un DMARD e con risposta inadeguata ad etanercept o infliximab somministrati per almeno 3 mesi, sono stati randomizzati a ricevere abatacept (10 mg/kg) o placebo nei giorni 1, 15 e 29, e successivamente una volta/mese per 6 mesi. A 6 mesi, abatacept si è dimostrato statisticamente superiore al placebo nelle due misure di esito primarie:

- risposta ACR20 (50,4% vs. 19,5%)
- miglioramento dell'indice HAQ-DI (47,3% vs. 23,3%).

Dei 317 pazienti (218 del gruppo abatacept e 99 del gruppo placebo) che avevano partecipato all'estensione di 18 mesi dello studio, 222 (70%) lo hanno portato a termine (Genovese et al, 2008). Dopo 2 anni:

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

- la risposta ACR20 è stata del 59,4% nei pazienti trattati con abatacept e del 56,2% in quelli spostati da placebo ad abatacept,
- la risposta HAQ-DI pari rispettivamente a 54,4% e 47,9% (Genovese et al, 2008)

In un altro studio in doppio cieco, 431 pazienti con risposta insufficiente al metotrexato non trattati in precedenza con un inibitore del TNF, sono stati randomizzati ad abatacept (10 mg/kg ogni 4 settimane), infliximab (3 mg/kg ogni 8 settimane) o a placebo (ogni 4 settimane) per 6 mesi (continuando ad assumere metotrexato). L'obiettivo dello studio era quello di confrontare abatacept con placebo sull'attività della malattia valutata usando il punteggio DAS28 VES (Disease Activity Score 28); il miglioramento del DAS28 è risultato significativo rispetto al placebo (-2,53 vs. -1,48). L'infliximab ha indotto una riduzione del DAS28 superiore al placebo, analoga quella ottenuta con abatacept (-2,25). Lo studio non era abbastanza potente per dimostrare una superiorità o non-inferiorità di abatacept rispetto a infliximab (Genovese MC et al., 2008).

Dei vari studi, l'unico condotto in pazienti con risposta insufficiente agli inibitori del TNF (in conformità con le indicazioni registrate) è stato l'ATTAIN ; gli altri studi non hanno arruolato nessun paziente con tali caratteristiche o ne hanno arruolato un numero estremamente esiguo.

In nessuno degli studi, sono stati riportati separatamente i risultati ottenuti nei pazienti sieronegativi per il fattore reumatoide.

Negli studi clinici, gli effetti indesiderati hanno interessato complessivamente il 52,2% dei pazienti trattati con abatacept e il 46,1% di quelli trattati con placebo. La scheda tecnica riporta che sono state segnalate infezioni gravi con l'uso di abatacept e che il trattamento non deve essere iniziato in pazienti con infezioni attive. Secondo la scheda tecnica, il 2,8% dei pazienti trattati fino a 3 anni con abatacept ha sviluppato anticorpi contro il farmaco. Non vi era alcuna apparente correlazione con la risposta clinica o gli effetti indesiderati, ma il numero dei pazienti era troppo limitato per consentire valutazioni definitive.

Con abatacept, gli effetti indesiderati più frequenti sono il mal di testa (10% dei pazienti) e la nausea (1-10%). Altri effetti indesiderati aventi una incidenza compresa tra l'1% e il 10% comprendono ipertensione, alterazioni dei test di funzionalità epatica (incluso aumento delle transaminasi), capogiri, tosse, dolore addominale, diarrea, nausea, affaticamento, astenia e rash cutanei (scheda tecnica). Eventi avversi non comuni (0,1-1%) sono ipotensione, tachicardia, trombocitopenia, parestesia, congiuntivite, vertigini, gastrite, artralgia, carcinoma basocellulare e depressione (scheda tecnica).

Nello studio di Schiff et al (2008) abatacept ha mostrato un profilo di tollerabilità migliore rispetto ad infliximab con una percentuale minore di eventi avversi (89.1 vs 93.3%), di eventi avversi gravi (9.6 vs 18.2%) e di sospensioni dello studio a causa di eventi avversi (3.2 vs 7.3%) e di eventi avversi gravi (2.6 vs 3.6%) (Schiff et al, 2008).

I pazienti trattati con abatacept associato ad un inibitore del TNF hanno presentato un'incidenza di infezioni gravi più elevata rispetto a quelli che assumevano solo un inibitore del TNF (4.4% vs 1.5%) per cui l'impiego concomitante dei due farmaci biologici non è raccomandato (grado di evidenza A).

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSIE INDICAZIONI

Non sono disponibili studi condotti con l'obiettivo primario di confrontare abatacept con gli inibitori del TNF comunemente utilizzati nella pratica clinica o con rituximab, altro farmaco raccomandato come seconda linea. Si sottolinea, comunque, che abatacept (classificato H OSP 2) viene somministrato con una infusione della durata di 30 minuti per cui è ipotizzabile l'erogazione in regime ambulatoriale. Rituximab (classificato H OSP 1) invece, richiede una durata maggiore di infusione per cui è ipotizzabile l'erogazione in regime di day-hospital. Per quanto riguarda i farmaci anti-TNF alfa, infliximab necessita di infusione endovenosa mentre etanercept e adalimumab presentano il vantaggio della somministrazione sottocute a domicilio.

6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO:

Abatacept si propone come alternativa terapeutica nell'artrite reumatoide moderata grave non responsiva ad altri farmaci in virtù di un diverso meccanismo d'azione (blocco della co-stimolazione delle cellule T). Tuttavia la mancanza di studi di confronto diretto verso terapie con DMARDs alternative, verso farmaci inibitori del TNF- α e verso rituximab rende non chiaro il suo reale valore.

Inoltre il NICE non raccomanda abatacept per il trattamento dell'artrite reumatoide attiva da moderata a grave in pazienti adulti che hanno avuto una risposta insufficiente o una intolleranza ad altri farmaci antireumatici modificanti la malattia incluso almeno un inibitore del fattore di necrosi tumorale in quanto non ritenuto costo-efficace per le risorse dell'NHS britannico [NICE 2008].

7. VALUTAZIONE DEI COSTI:

Il costo del trattamento dipende dal dosaggio utilizzato ed è, quindi, correlato al peso corporeo del paziente. La prima infusione endovenosa della durata di 30 minuti è di 500 mg (paziente con peso corporeo < 60kg), 750 mg (> 60kg) e 1.000 mg (> 100Kg), ripetuta dopo 2 e 4 settimane, successivamente ogni 4 settimane. Pertanto il costo annuo di una terapia con abatacept in un paziente con peso >60 kg (14 infusioni da 750 mg) è di 15.876 euro, rispetto ad un costo di 10.546 euro con rituximab (2 infusioni da 1.000 mg).

Abatacept (Orencia®)	< 60 kg à 500mg 60-100 kg à 750 mg >100 kg à 1000 mg alle settimane 0,2 4 e poi ogni 4 settimane	8.979€ 13.468€ 17.958€	La somministrazione di abatacept necessita di accesso ospedaliero (ambulatoriale). Nessun spreco di farmaco.
-------------------------	--	------------------------------	--

*prezzo fornito dalla ditta (ottobre 2008)

Rituximab (Mabthera®)	Una infusione ev di 1000 mg per infusione e.v., seguita da una seconda infusione e.v. di 1000 mg due settimane dopo.	5.273-10.546€ (1-2 cicli)	La somministrazione di rituximab necessita di accesso ospedaliero. Nessun spreco di farmaco.
--------------------------	--	------------------------------	---

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Adalimumab (Humira®)	40 mg ogni 2 settimane sc	13.197€	Nessun spreco di farmaco.
Infliximab (Remicade®)	Una infusione ev di 3 mg/kg seguita da infusioni supplementari di 3 mg/kg alle settimane 2 e 6 dalla prima infusione, quindi ogni 8 settimane. Se un paziente ha una risposta inadeguata o perde la risposta dopo 12 settimane 3 mg/kg ogni 4 settimane.	Paziente di 70 kg: 12.123€ arrotondando per difetto a 200 mg [18.184€ arrotondando per eccesso, con uno spreco di farmaco pari a 419,63€] Paziente di 100 kg: 18.184€	La somministrazione di infliximab necessita di accesso ospedaliero. La dose dipende dal peso del paziente. Per un paziente di 70 kg arrotondando in eccesso, lo spreco di farmaco è pari a 419,63€
Etanercept (Enbrel®)	25 mg due volte a settimana sc	12.604€	Nessun spreco di farmaco.
Anakinra	100 mg/die sc	10.106 €	Nessun spreco di farmaco.
Leflunomide	Dose d'attacco: 100 mg/die per 3 gg os Dose di mantenimento: 10-20 mg/die os	491-683€	Nessun spreco di farmaco.
Metotrexato	7.5 – 15 mg/settimana	€ 14– 28	Nessun spreco di farmaco.

Espressione circa l'inserimento in PTR :

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

☐ proposta di inserimento **accolta**

☐ proposta di inserimento **non accolta**

☒ proposta di inserimento **accolta con restrizioni**

“limitatamente a pazienti non responsivi ai trattamenti con farmaci biologici anti-TNF alfa attualmente in uso per questa popolazione di pazienti”

Per le seguenti motivazioni:

Abatacept è un'alternativa terapeutica nell'artrite reumatoide moderata grave non responsiva ad altri farmaci in virtù di un diverso meccanismo d'azione (blocco della co-stimolazione delle cellule T).

9. Bibliografia:

1. Abatacept(Orencia®) EMEA Scientific Discussion
2. Orencia® Riassunto delle Caratteristiche del prodotto.
3. Linee guida italiane per la diagnosi precoce e terapia della artrite reumatoide.
4. Linee guida British Society of Rheumatology.
5. NICE 2007
6. Scottish Medicines Consortium,2007
7. Moreland LW et al. Costimulatory blockade in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1470-9.
8. Kremer JM et al. Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4Ig. *N Engl J Med* 2003; 349: 1907–15.
9. Kremer JM 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: 2263-71.
10. Kremer JM et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 144:865–76.
11. Genant H; et al. *Ann. Rheum.* 2007; doi:10.1136/ard.2007.085084
12. Genovese MC et al *N Engl J Med* 2005;353:1114-23.
13. Genovese MC et al. Efficacy and safety of the selective co-stimulation modulator adapacept following 2 years of treatment in patients with rheumatoid arthritis ad an inadequate response to anti-tumor necrosis factor therapy. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:547-54
14. Schiff M, et al. *Ann. Rheum. Dis* 2008;67:1096-103
15. Abatacept. Medical review - US Food and Drug Administration.
16. E Furst, et al. *Ann Rheum Dis* , 2007;66 (sup III);iii2-iii22.
17. Linee guida italiane per la diagnosi precoce e terapia della artrite reumatoide.
18. Linee guida British Society of Rheumatology.
19. Abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis.NICE 2008