

# Rola abataceptu w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów

## *The role of abatacept in the treatment of rheumatoid arthritis*

Piotr Wiland<sup>1</sup>, Bożena Kowalewska<sup>2</sup>, Eliza Roszkowska<sup>2</sup>, Jacek Szechiński<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Zakład Balneologii Akademii Medycznej we Wrocławiu, kierownik Zakładu dr hab. med. Piotr Wiland

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej we Wrocławiu, kierownik Katedry i Kliniki prof. dr hab. Jacek Szechiński

**Słowa kluczowe:** reumatoidalne zapalenie stawów, limfocyt T, abatacept, antygen CD28.

**Key words:** rheumatoid arthritis, lymphocyte T, abatacept, CD28 antigen.

### Streszczenie

W ostatnich latach stosowanie leków modyfikujących przebieg choroby oraz inhibitorów czynnika martwicy nowotworów znacznie poprawiło przebieg i rokowanie reumatoidalnego zapalenia stawów. W pewnej grupie chorych, mimo właściwej terapii, nie uzyskuje się jednak wystarczającej odpowiedzi terapeutycznej. Ponieważ limfocyty T odgrywają bardzo istotną rolę w patogenezie reumatoidalnego zapalenia stawów, mogą stanowić właściwy cel do uzyskania skutecznego leczenia przeciwzapalnego. Abatacept (CTLA-4lg) jest rozpuszczalnym rekombinowanym białkiem fuzyjnym, które wpływa hamująco na interakcje kostymulacyjne między receptorem CD28 i ligandami CD80/CD86, co zapobiega aktywacji limfocytów T. Wyniki wielu prowadzonych badań klinicznych potwierdziły skuteczność tej substancji w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów. W niniejszym artykule został omówiony mechanizm działania i dokonano przeglądu danych pochodzących z dużych prób klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo abataceptu w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów.

Limfocyty T odgrywają istotną rolę w inicjowaniu oraz modulowaniu humoralnej i komórkowej odpowiedzi immunologicznej w reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS). Kostymulacja limfocytów T jest kluczową reakcją w odpowiedzi immunologicznej, która prowadzi do zapalenia i niszczenia błony maziowej stawów w RZS.

Do pełnej aktywacji limfocytów T niezbędne są 2 sygnały płynące z komórek prezentujących antygen – rozpoznanie specyficznego antygeny przez receptor komórki T (sygnał 1.) oraz drugi sygnał kostymulujący. Główna

### Summary

Although the development of disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) and tumour necrosis factor antagonists has improved the clinical outcome of many patients with rheumatoid arthritis (RA), a substantial proportion of patients have an inadequate response. As T cells promote numerous disease pathways in RA, these cells are a logical target for anti-inflammatory therapy. Abatacept (CTLA-4lg) is a soluble recombinant fusion protein which competes with CD28 for CD80 and CD86 binding and thereby can be used to selectively modulate T-cell activation. Several clinical trials have now confirmed the efficacy of this compound in the treatment of RA. This article discusses the mechanism of action and reviews the data from large clinical trials on the efficacy and safety of abatacept in RA.

na droga kostymulacji obejmuje połączenie cząsteczek CD80 i CD86 na powierzchni komórek prezentujących antygen z receptorem CD28 na limfocytach T (sygnał 2.). Abatacept – pierwszy lek z nowej grupy selektywnych modulatorów kostymulacji – poprzez specyficzne wiązanie z CD80 i CD86 wybiórczo hamuje tę drogę kostymulacji. Wyniki badań wskazują, że lek ten wpływa silniej na odpowiedź limfocytów T, które nie zetknęły się dotąd z żadnym bodźcem, niż na odpowiedź limfocytów T pamięci.

---

### Adres do korespondencji:

dr hab. med. Piotr Wiland, Zakład Balneologii, Wydział Zdrowia Publicznego, Akademia Medyczna we Wrocławiu, ul. Bartla 5, 51-618 Wrocław, e-mail: pwiland@provider.pl

Praca wpłynęła: 20.07.2007 r.

Abatacept, określany również jako CTLA4Ig (*cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 immunoglobulin*), jest białkiem fuzyjnym otrzymanym na drodze inżynierii genetycznej. Składa się z zewnątrzkomórkowej domeny ludzkiej cząsteczki CTLA4 i zmodyfikowanego fragmentu Fc ludzkiej immunoglobuliny G1 (IgG1), mającego na celu zapobieżenie wiązaniu dopełniacza. Abatacept, w odróżnieniu od blokerów TNF- $\alpha$ , nie neutralizuje bezpośrednio cytokin prozapalnych, ale swoiście hamuje aktywację limfocytów T; hamuje więc pośrednio reakcję kaskadową odpowiedzi immunologicznej, w tym wytwarzanie cytokin prozapalnych, autoprzeciwciał i enzymów uszkodzających stawy. W latach 90. ubiegłego stulecia wykazano jego skuteczność w badaniach przedklinicznych na doświadczalnych modelach chorób autoimmunologicznych [1, 2] i odrzucania przeszczepu [3]. W badaniu I fazy 26-tygodniowe podawanie CTLA4Ig w postaci 4 wlewów spowodowało ponad 50-procentowe zmniejszenie aktywności zmian tłuszczycowych u 46% chorych [4]. Nie wykazano wpływu abataceptu *in vitro* na wytwarzanie przez aktywowane monocyty TNF- $\alpha$ , co może przemawiać za tym, że lek ten nie zmienia naturalnej odpowiedzi immunologicznej. Davis i wsp. stwierdzili, iż abatacept hamował proliferację limfocytów T inicjowaną przez komórki prezentujące antygen, wywodzące się z linii limfocytów B lub dojrziałych komórek dendrytycznych o podobnym nasyceniu cząsteczkami CD80 i CD86; zauważyli też jednoczesne zmniejszenie stężenia interleukiny 2, TNF- $\alpha$  i interferonu  $\gamma$ . Nie zaobserwowali natomiast zmniejszenia indukowanej przez lipopolisacharydy czy kompleksy immunologiczne syntezy TNF- $\alpha$  w monocytach [5].

## Badania II fazy u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów

Pilotażowe badanie skuteczności i bezpieczeństwa abataceptu w monoterapii opublikowali Moreland i wsp. [6]. Dotyczyło ono 214 chorych z aktywną wczesną postacią RZS (średni czas trwania choroby wynosił 3,4 roku), u których terapia różnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (LMPCh) lub etanerceptem była nieskuteczna. Podawano im CTLA4Ig lub inny preparat LEA29Y w dawkach – 0,5, 2 lub 10 mg/kg m.c. w 1., 15., 29. i 57. dniu, a w 85. dniu oceniano częstość przynajmniej 20% poprawy wg ACR. Wynosiła ona w przypadku grupy chorych leczonych CTLA4Ig 23, 44 i 53%, a w grupie, w której stosowano LEA29Y, 34, 45 i 61%, odpowiednio w dawkach 0,5, 2 i 10 mg/kg m.c., w porównaniu z 31% u chorych biorących placebo. Większa skuteczność badanych preparatów w porównaniu z placebo była wyraźna u chorych leczonych większymi dawkami, tj. 2 i 10 mg/kg m.c.

Sześciomiesięczne badanie kliniczne fazy IIb miało na celu porównanie bezpieczeństwa, skuteczności i im-

munogenności dwóch dawek abataceptu (2 i 10 mg/kg m.c.) w porównaniu z placebo. Do badania zakwalifikowano 339 chorych z aktywną postacią RZS, mimo podawanego przez przynajmniej 6 mies. metotreksatu (MTX) [7]. Przez czas badania chorzy stosowali MTX w stabilnej dawce, dozwolone było także kontynuowanie leczenia stosowanymi wcześniej niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) oraz kortykosteroidami ( $\leq 10$  mg/dobę). Pacjenci otrzymywali abatacept w postaci infuzji w 1., 15. i 30. dniu, a następnie w odstępie miesięcznym przez 6 mies. Abatacept w dawce 10 mg/kg m.c. powodował znacząco częściej odpowiedź kliniczną po 6 mies. w porównaniu z grupą chorych otrzymujących placebo (ACR 20, 50, 70 w grupie większej dawki abataceptu i placebo wynosiło odpowiednio 60, 37 i 17% vs 35, 12 i 2%). Różnica w poprawie klinicznej była zauważalna już po 2 mies. leczenia. Podobną istotną różnicę między obu tymi grupami wykazano we wszystkich 8 domenach kwestionariusza oceny jakości życia SF-36, natomiast wynik ACR20 nie różnił się w czasie badania między chorymi otrzymującymi 2 mg/kg m.c. lub placebo. Chorzy otrzymujący mniejsze dawki leku byli wycofywani z badania z powodu nieskuteczności leczenia.

W przedłużonej rocznej obserwacji tego badania znacząco więcej chorych leczonych abataceptem w dawce 10 mg/kg m.c. i MTX (62,6, 41,7 i 20,9%) uzyskało odpowiednio odpowiedź ACR 20, 50 i 70 w porównaniu z 36,1, 20,2 i 7,6% chorych leczonych wyłącznie MTX ( $p < 0,001$ ) [8]; zarówno po 6 mies., jak i po 360 dniach nie wykazano różnic w odpowiedzi ACR 20, 50 i 70 między placebo i dawką 2 mg/kg m.c. abataceptu. Dlatego jako skuteczną i zalecaną terapeutycznie dawkę przyjęto 10 mg/kg m.c.

Stwierdzono, że im dłużej trwało w tym badaniu podawanie abataceptu w dawce uznanej za leczniczą (10 mg/kg m.c.), tym u większego odsetka chorych obserwowano niską aktywność choroby (DAS 28  $< 3,2$ ) lub remisję (DAS 28  $< 2,6$ ); w 3., 6. i 12. miesiącu mała aktywność występowała odpowiednio u 29,6, 40 i 49,6%, a remisja dotyczyła w tym czasie 17,4, 26,1 i 34,8% chorych. Poprawie klinicznej w tej próbie towarzyszyły również korzystne zmiany we wskaźnikach jakości życia [9].

## Badanie skuteczności i bezpieczeństwa kombinowanego leczenia etanerceptem i abataceptem

W badaniu brali udział chorzy na RZS (121 osób), którzy co najmniej przez 3 mies. stosowali etanercept (25 mg 2 razy w tygodniu). Przydzielono ich do grupy otrzymującej abatacept w dawce 2 mg/kg m.c. lub placebo. Jednocześnie kontynuowano leczenie etanercep-

**Tabela I.** Badania kliniczne II oraz III fazy z abataceptem**Table I.** Phase II and III clinical trials with abatacept

<b>101-100</b> – 339 chorych: porównywano abatacept 10 mg/kg m.c.+ MTX (n=115) vs abatacept 2 mg/kg m.c.+ MTX (n=105) vs MTX (n=119) – badanie II fazy 6-miesięczne [7]
<b>101-101</b> – 121 chorych: porównywano abatacept 2 mg /kg m.c. + etanercept (n=85) vs etanercept (n=36) – badanie II fazy 6-miesięczne [10]
<b>101-102</b> (AIM) – 652 chorych: porównywano abatacept + MTX (n=433) vs MTX (n=219) – badanie 12-miesięczne [11]
<b>101-029</b> (ATTAIN) – 391 chorych: porównywano abatacept + LMPCh (n=258) vs LMPCh (n=133) – badanie 6-miesięczne; do badania kwalifikowano chorych z niedostateczną odpowiedzią terapeutyczną po blokerach TNF- $\alpha$ [12]
<b>101-031</b> (ASSURE) – 1441 chorych: porównywano bezpieczeństwo leczenia chorych, u których podawano abatacept + LMPCh (n=959) vs LMPCh (n=482) – badanie 12-miesięczne; do badania kwalifikowano chorych z niedostateczną odpowiedzią terapeutyczną na dotychczas podawane LMPCh, w tym osoby ze współistniejącymi schorzeniami, np. przewlekłymi chorobami płuc [13, 14]
<b>101-043</b> – 408 chorych: porównywano abatacept + MTX (n=150) vs infliksymab + MTX (n=156) vs MTX (n=102); chorzy uprzednio byli leczeni bez efektu tylko MTX – badanie 12-miesięczne, ale monoterapia MTX trwała tylko przez 6 mies. [15]

tem w standardowej dawce. Przez pierwsze 6 mies. chorzy nie zażywali innych LMPCh [10]. Nie wykazano istotnej różnicy statystycznej między obiema grupami chorych pod względem odpowiedzi ACR 20 i 50 zarówno po 6, jak i 12 mies. Po wejściu do fazy przedłużonej chorzy zmienili dawkowanie abataceptu na 10 mg/kg m.c., ale ta zmiana dawkowania nie przyczyniła się do znaczącego zmniejszenia aktywności w obu analizowanych grupach. Chociaż częstość objawów niepożądanych była niewielka, abatacept w kombinacji z etanerceptem był częściej przyczyną objawów niepożądanych, powodujących wycofanie osób badanych z próby, oraz poważnych objawów związanych z podawaniem leków. Wyniki tego badania sugerują, że kombinacja tych dwóch leków ma znacznie mniej korzystny profil bezpieczeństwa pod względem skuteczności klinicznej w porównaniu z innymi LMPCh, np. MTX.

### Przegląd badań III fazy w reumatoidalnym zapaleniu stawów

Podczas ostatnich 5 lat oceniano skuteczność kliniczną podawanego dożylnie abataceptu w leczeniu chorych na RZS w kluczowych, wieloośrodkowych, randomizowanych badaniach III fazy, które zostały wymienione w tabeli I. Większość z tych badań jest kontynuowana jako faza przedłużona, w której wszyscy chorzy biorą abatacept.

### Badanie ATTAIN

W trwającym przez 6 mies. badaniu ATTAIN randomizacji i leczeniu poddano chorych z bardzo aktywnym RZS (przy obecności przynajmniej 10 obrzęknię-

tych i 12 bolesnych stawów oraz stężeniem CRP >1 mg/dl; DAS 28 OB 6,5 $\pm$ 0,9), u których nie uzyskano odpowiedzi klinicznej po przynajmniej 3-miesięcznym leczeniu infliksymabem lub etanerceptem [12]. Chorzy mieli odstawiane leczenie etanerceptem na co najmniej 28 dni, a infliksymabem na co najmniej 60 dni przed randomizacją. W dniu randomizacji chorzy stosowali LMPCh przez co najmniej 3 wcześniejsze miesiące; dozwolone było podawanie kortykosteroidów w stałych dawkach (<10 mg/kg m.c.) lub NLPZ w stałych dawkach. Następnie podawanie tych leków miało być kontynuowane, a modyfikacja ich dawki była możliwa w razie wystąpienia objawów niepożądanych. Chorzy otrzymywali abatacept w stałej dawce 10 mg/kg m.c.

Nie odnotowano istotnych różnic pod względem aktywności choroby w czasie skryningu i randomizacji, co wskazuje, iż okres wypłukiwania z antagonistów TNF- $\alpha$  nie miał wpływu na stan chorych. Po 24 tyg. badanie ukończyło 322 chorych, w tym 86,4% w grupie leczonej abataceptem i 74,4% otrzymujących placebo i LMPCh; głównym powodem zaprzestania leczenia w obu grupach był brak jego skuteczności (odpowiednio 5,4 i 20,3%). Badanie w aspekcie dwóch pierwotnie założonych punktów końcowych – odpowiedzi ACR 20 i poprawie sprawności fizycznej (o 0,3 we wskaźniku HAQ), wyraźnie udowodniło istotne statystycznie różnice w grupie stosującej abatacept w porównaniu z placebo (tab. II). Istotnie większa była również częstość remisji (DAS 28 <2,6; 10 vs 0,8%) oraz małej aktywności choroby (DAS 28 <3,2; 17,1 vs 3,1%). Po 6 mies. chorzy byli wprowadzani do otwartej fazy badania, w której wszyscy otrzymywali abatacept.

**Tabela II.** Odpowiedzi ACR w badaniach AIM i ATTAIN**Table II.** ACR responses in AIM and ATTAIN trials

Badane parametry	Odsetek pacjentów			
	niewystarczająca odpowiedź na MTX (AIM)		niewystarczająca odpowiedź na inhibitory TNF (ATTAIN)	
współczynnik odpowiedzi	abatacept + MTX	placebo + MTX	abatacept + LMPCh	placebo + LMPCh
<b>ACR 20</b>				
dzień 15.	23%*	14%	18%**	5%
mies. 6.	68%***	40%	50%***	20%
<b>ACR 50</b>				
mies. 6.	40%***	17%	20%***	4%
<b>ACR 70</b>				
mies. 6.	20%***	7%	10%**	2%
Średnia poprawa w odniesieniu do wartości wyjściowej HAQ				
mies. 6.	0,59***	0,40	0,45***	0,11

\* $p < 0,05$ ; abatacept vs placebo\*\* $p < 0,01$ ; abatacept vs placebo\*\*\* $p < 0,001$ ; abatacept vs placebo

## Badanie AIM

W odróżnieniu od badania ATTAIN ta próba kliniczna trwała 12 mies., a leczeniu poddano chorych o wysokiej aktywności choroby, którzy wykazywali niedostateczną odpowiedź na MTX (DAS 28 CRP  $6,4 \pm 0,8$ ) [11].

W ciągu pierwszych 6 mies. leczenia dozwolone było podawanie jedynie MTX. W ciągu następnych 6 mies. dawka MTX mogła ulec modyfikacji lub możliwe było dołączenie innego klasycznego LMPCh.

W obu badaniach – AIM i ATTAIN – zastosowano podobne kryteria aktywności RZS przed zakwalifikowaniem do badania oraz zasady podawania kortykosteroidów i NLPZ. Wyznaczono również te same 2 punkty końcowe, które dotyczyły zarówno 6., jak i 12. mies.; analizie poddano ponadto wynik oceny radiologicznej progresji uszkodzenia strukturalnego w punktowej skali Sharpa w modyfikacji Genanta po 12 mies.

Po 52 tyg. badanie ukończyło 547 chorych, w tym 89% w grupie leczonej abataceptem oraz MTX i 74% otrzymujących placebo i MTX. Głównym powodem zaprzestania leczenia w obu grupach był brak jego skuteczności (odpowiednio 3 oraz 18%). Wyniki badania pod względem odpowiedzi ACR 20 i poprawy o 0,3 we wskaźniku HAQ udowodniły również istotne statystycznie różnice w grupie stosującej abatacept w porównaniu z placebo zarówno po 6 (tab. II), jak i 12 mies. terapii. Istotnie większa była również częstość remisji (DAS 28  $< 2,6$ ; 14,8 vs 2,8% po 6 i odpowiednio 23,8 vs

1,9% po 12 mies.) oraz małej aktywności choroby (DAS 28  $< 3,2$ ; 30,1 vs 10% po 6 i odpowiednio 42,5 vs 9,9% po 12 mies.). Chorzy po 12 mies. byli wprowadzani do otwartej fazy badania, w której wszyscy otrzymywali abatacept.

U 391 chorych leczonych abataceptem (92%) i u 195 chorych otrzymujących placebo (91%) po 52 tyg. wykonano radiogramy rąk i stóp. U chorych leczonych abataceptem progresja zmian radiologicznych była o 50% mniejsza niż w przypadku placebo, choć rzeczywista progresja zmian w obu grupach nie była zbyt duża (tab. III); działanie ochronne zauważono również w grupie chorych z długotrwałą chorobą z zaawansowanymi i nieodwracalnymi zmianami strukturalnymi.

## Badanie ASSURE

Do badania kwalifikowano chorych z aktywną postacią RZS, którzy stosowali przynajmniej jeden lek z grupy LMPCh – klasycznych lub biologicznych – przez ponad 3 mies. [14]. Chorzy kontynuowali ten sposób leczenia przez całe badanie, z tym że przez pierwsze 3 mies. trwania próby lek modyfikujący nie mógł być zmieniany. W badaniu tym mogły uczestniczyć osoby ze współistniejącą stabilną chorobą, taką jak cukrzyca (7%), astma (4%), przewlekła obturacyjna choroba płuc (4%) i zastoinowa niewydolność krążenia (1%), tak aby populacja badanych była zbliżona do osób leczonych w codziennej praktyce klinicznej. Wszyscy chorzy byli

**Tabela III.** Zmiany radiologiczne po 12 mies. w badaniu AIM**Table III.** Radiological changes after 12 months in AIM trial

Parametr	Abatacept/MTX n=391	Placebo/MTX n=195	Wartość p
całkowity wskaźnik Sharpa (TSS)	1,21	2,32	0,012
ocena nadżerek chrząstki stawowej	0,63	1,14	0,029
wynik w skali JSN (zwięźnienie szpary stawowej)	0,58	1,18	0,009

**Tabela IV.** Bezpieczeństwo stosowania abataceptu i leków modyfikujących w badaniu ASSURE**Table IV.** Safety of the treatment with abatacept and disease modifying drugs in ASSURE trial

	Abatacept + LMPCh niebiologiczne	Placebo + LMPCh niebiologiczne	Abatacept + leki biologiczne	Placebo + leki biologiczne
poważne objawy niepożądane	11,7%	12,2%	22,3%	12,5%
poważne zakażenia	2,6%	1,7%	5,8%	1,6%
zaprzestanie leczenia z powodu objawów niepożądanych	5%	4,3%	4,9%	3,1%

badani przesiewowo pod kątem możliwego zakażenia gruźliczego. Randomizację przeprowadzono w proporcji 2:1 do grupy otrzymującej abatacept lub *placebo*.

Po roku obserwowano lepszą skuteczność abataceptu w porównaniu z *placebo*, biorąc pod uwagę poprawę wartości HAQ w grupie leczonej abataceptem i stosującej *placebo* ( $-0,46$  vs  $-0,25$ ;  $p < 0,001$ ). Poważne objawy niepożądane oraz infekcje występowały częściej w podgrupie leczonej abataceptem i lekami biologicznymi niż w pozostałych trzech podgrupach (tab. IV). U żadnego z badanych chorych nie stwierdzono zakażeń związanych z oportunistycznymi mikroorganizmami, w tym gruźlicy.

Uwzględniając to badanie, jak i wcześniejsze obserwacje jednoczesnego podawania etanerceptu, łączenie abataceptu i leków biologicznych nie powinno być zalecane z uwagi na częste objawy niepożądane.

### Badanie porównawcze abataceptu i infliksymabu

Chorych na RZS (408 osób), którzy wcześniej byli leczeni bez efektu MTX, randomizowano do 3 grup, otrzymujących dodatkowo abatacept, infliksymab lub *placebo* [15]. Monoterapia MTX w grupie *placebo* trwała 6 mies., później chorym dołączono abatacept. Po 6 mies. obserwowano większą poprawę ( $p > 0,001$ ) we wskaźniku DAS 28 i poprawie ACR po podaniu abataceptu lub infliksymabu niż *placebo*; wyniki w grupach stosujących abatacept i infliksymab były podobne. Dalszą poprawę

obserwowano po 12 mies. stosowania abataceptu. Częstość ostrych objawów w trakcie infuzji była większa w grupie leczonej infliksymabem niż abataceptem (24,8% vs 7,1%).

Po 6 mies. skuteczność obu badanych leków była podobna, natomiast podczas kolejnych 6 mies. skuteczność abataceptu ulegała zwiększeniu, natomiast infliksymabu pozostawała bez zmian. Roczna obserwacja w tym badaniu sugeruje, iż abatacept ma korzystniejszy profil korzyść/ryzyko w porównaniu z infliksymabem.

### Wpływ abataceptu na markery biologiczne reumatoidalnego zapalenia stawów

W rocznym badaniu 339 chorych stosujących MTX oraz abatacept w dawce 10 lub 2 mg/kg m.c. bądź *placebo* oceniano w 3., 6. i 12. mies. stężenie 7 różnych biomarkerów, tj. białka C-reaktywnego (*C-reactive protein* – CRP), czynnika reumatoidalnego (RF), rozpuszczalnego receptora interleukiny 2 (sIL-2R), interleukiny 6 (IL-6), rozpuszczalnej selektyny E, sICAM-1 oraz czynnika martwicy nowotworów (TNF- $\alpha$ ) [16]. Z wyjątkiem sIL-2R, wartości wszystkich pozostałych markerów były zwiększone ponad górne granice normy przed randomizacją. Po 12 mies. leczenia wartości wszystkich wymienionych markerów, z wyjątkiem TNF- $\alpha$ , uległy znacząco statystycznie zmniejszeniu w grupie chorych stosujących większą dawkę abataceptu w porównaniu z grupą otrzymującą *placebo*. Najbardziej istotne zmniejszenie zaobserwowano po 90 dniach leczenia i taka tendencja spadkowa

utrzymywała się w późniejszym okresie. Nie wykazano natomiast istotnej różnicy po roku leczenia między chorymi leczonymi dawką 2 mg/kg m.c. a *placebo* w stężeniach badanych związków, z wyjątkiem sIL-2R.

Z badanych parametrów zmniejszenie sIL-2R korespondowało z mechanizmem działania leku jako modulatora kostymulacji limfocytów T. Interleukina 6 jest przede wszystkim syntetyzowana przez makrofagi i fibroblasty, co może sugerować, iż abatacept wpływa również na czynność tych komórek. Interleukina ta aktywizuje następnie limfocyty T i B oraz osteoklasty; zmniejszenie jej stężenia przez abatacept może dodatkowo hamować procesy zapalno-niszczące. Z omawianych biomarkerów poziomy TNF- $\alpha$  zmniejszały się wolniej niż pozostałych i nie wykazano różnic między grupą otrzymującą *placebo* i przyjmującą abatacept w dawce 10 mg/kg m.c.

### Stosowanie abataceptu u chorych w podeszłym wieku

Na podstawie dotychczasowych wyników badań kontrolowanych nie wykazano różnicy w skuteczności działania abataceptu u chorych powyżej 65. roku życia i w młodszym przedziale wiekowym. Częstość występowania ciężkich zakażeń oraz nowotworów złośliwych, w stosunku do *placebo*, wśród leczonych abataceptem pacjentów w wieku powyżej 65 lat była natomiast większa niż u osób w młodszym wieku. Ze względu na ogólnie większą częstość występowania zakażeń i nowotworów złośliwych u osób w wieku podeszłym należy zachować ostrożność w trakcie stosowania abataceptu w tej grupie chorych.

### Interakcje z innymi lekami

Jeżeli abatacept jest kojarzony z innymi LMPCh, kortykosteroidami, salicylanami, NLPZ lub lekami przeciwbólowymi, nie jest wymagane dostosowywanie jego dawki. Na podstawie obserwacji 2 prób klinicznych kojarzenie abataceptu z inhibitorami TNF nie jest zalecane, szczególnie ze względu na częstsze poważne objawy niepożądane i zakażenia; nie obserwowano również większej skuteczności, gdy abatacept kojarzony z inhibitorami TNF [10, 14]. W badaniu ASSURE u chorych przyjmujących abatacept w skojarzeniu z leflunomidem poważne objawy niepożądane występowały częściej niż u chorych przyjmujących leflunomid z *placebo* (23,6 vs 15,3%). Nie wykazano jednak wyraźnego zajęcia specyficznego układu, a wielkość grupy była względnie mała (106 chorych stosowało abatacept + leflunomid, a 59 tylko leflunomid) [14]. W przypadku, gdy analizowano w tym badaniu subpopulację osób biorących MTX (dla MTX + abatacept n=691; tylko MTX n=336), częstość poważnych objawów

niepożądanych była zbliżona do częstości takich objawów po *placebo* (10,6% abatacept + MTX vs 11% tylko MTX), a w podgrupie biorących sulfasalazynę wynosiła odpowiednio 10,9 vs 12,5% (odpowiednio abatacept + sulfasalazyna vs tylko sulfasalazyna).

### Zakażenia

Czynne zakażenia są przeciwwskazaniem do podania dożylnego wlewu abataceptu do czasu ich wyleczenia. Należy zachować ostrożność przy rozważaniu rozpoczęcia terapii abataceptem u pacjentów z nawracającymi zakażeniami lub stanami mogącymi predysponować ich do zakażenia w wywiadzie. Jeżeli podczas leczenia abataceptem wystąpi infekcja, należy chorego poddać dodatkowym badaniom lub przełożyć czas podania kolejnego wlewu. W przypadku pojawienia się zakażenia o ciężkim przebiegu, wymagającego hospitalizacji i dożylnego podawania antybiotyków, należy przerwać podawanie abataceptu.

W badaniu porównawczym, w którym u wszystkich chorych stosowano metotreksat w skojarzeniu z abataceptem, infliksymabem lub *placebo*, po 6 mies. terapii częstość występowania infekcji wynosiła odpowiednio 48,1% (n=75), 52,1% (n=86) i 51,8% (n=57), a poważnych infekcji 1,3% (n=2), 4,2% (n=7) i 2,7% (n=3) [14]. Po 12 mies. częstość występowania infekcji wynosiła 59,6% (n=93) i 68,5% (n=113), a poważnych infekcji 1,9% (n=3) i 8,5% (n=14), odpowiednio w grupie otrzymującej abatacept i infliksymab. W tej próbie obserwowano 2 przypadki gruźlicy, ale tylko u chorych leczonych infliksymabem.

W mysim modelu przewlekłej infekcji *Mycobacterium tuberculosis* abatacept nie miał niekorzystnego wpływu na zaburzenie odporności, w przeciwieństwie do infliksymabu, który znacznie pogarszał śmiertelność wśród zakażonych myszy [17].

W dotychczas przeprowadzonych kontrolowanych badaniach klinicznych nie stwierdzono zwiększenia częstości występowania gruźlicy w czasie przyjmowania abataceptu w porównaniu z *placebo*. Wszyscy chorzy kwalifikowani do badań mieli wykonywane przeglądowe zdjęcie klatki piersiowej i odczyn tuberkulinowy. Jeśli stwierdzano u nich duże prawdopodobieństwo czynnego zakażenia gruźliczego, byli oni wykluczani z badania. Takie same zasady bezpieczeństwa należy zachowywać przy kwalifikacji chorych w codziennej praktyce klinicznej. Biorąc pod uwagę stan wszystkich badań klinicznych metodą podwójnie ślepej próby i otwartej fazy, do lutego 2007 r. opisano 3 przypadki możliwej gruźlicy u chorych leczonych abataceptem (zapalenie szyjnych węzłów chłonnych, gruźlica płuc oraz postać choroby Potta, choć wyniki w kierunku gruźlicy nie były jednoznaczne).

W grupie 4134 chorych leczonych abataceptem w ramach badań klinicznych (czas ekspozycji na abatacept wynosił 8392 pacjentów/rok) wykazano 221 zakażeń leczonych szpitalnie, w tym 54 przypadki zapalenia płuc [18]. Analiza porównawcza z danymi 94 tys. chorych, u których podawano jedynie niebiologiczne LMPCh, wykazała, że o ile u wszystkich chorych na RZS częściej obserwowano poważne zakażenia, o tyle nie było istotnych różnic między grupą leczoną abataceptem a LMPCh.

Brak jest natomiast danych, które pozwoliłyby na określenie wpływu abataceptu na przewlekłe zakażenie HCV, wirusowe zapalenie wątroby lub niewydolność wątroby. Leczenie przeciwreumatyczne wiąże się z uaktywnieniem wirusowego zapalenia wątroby typu B. Dlatego, zgodnie z opublikowanymi wytycznymi, przed rozpoczęciem leczenia abataceptem należy wykonać badania w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B i C.

## Nowotwory złośliwe

W badaniach kancerogenności na myszach stwierdzono zwiększenie częstości występowania chłoniaków i nowotworów gruczołu piersiowego, choć nie określono znaczenia klinicznego tej obserwacji u ludzi. Istnieją także doniesienia, które opisują możliwą rolę wpływu zahamowania CTLA-4 w immunoterapii raka [19]. W badaniach klinicznych częstość występowania nowotworów złośliwych u pacjentów leczonych abataceptem oraz *placebo* wynosiła odpowiednio 1,4% oraz 1,1%, choć z oczywistych względów chorzy z rozpoznaniem nowotworem złośliwym nie byli klasyfikowani do tych badań klinicznych. Simon i wsp. analizowali zbiorcze dane obejmujące 4134 chorych (czas ekspozycji na lek wynosił 8400 pacjentów/rok) i pochodzące z badań kontrolowanych, i otwartych z zastosowaniem abataceptu [20]. Porównywano je z wynikami 6 dużych badań epidemiologicznych, obejmujących ponad 94 tys. chorych na RZS niepoddanych terapii biologicznej. Częstość chorób nowotworowych była zbliżona w obu grupach, ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka płuc i chłoniaki u chorych na RZS w porównaniu z ogólną populacją.

## Szczepienia

Nie zaleca się podawania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje w czasie stosowania abataceptu oraz przez 3 mies. od jego odstawienia. Nie ma danych dotyczących wtórnego przeniesienia zakażenia z osób otrzymujących szczepionki z atenuowanymi drobnoustrojami na pacjentów leczonych abataceptem.

Dwudziestu jeden chorym, którzy uczestniczyli w otwartym badaniu ARRIVE, w trakcie leczenia abataceptem podano szczepionkę przeciwko pneumokokom 7 dni przed kolejnym wlewem [21]. Większość z tych

chorych (90%) przyjmowała jednocześnie MTX, który może wpływać na zmniejszenie odpowiedzi na tę szczepionkę. W badanej grupie 81 i 71% chorych uzyskało właściwą odpowiedź immunizacyjną w przynajmniej jednym i dwóch serotypach. Sugeruje to, iż modulacja kostymulacji limfocytów T nie hamuje całkowicie humoralnej odpowiedzi na szczepionkę przeciwko pneumokokom i leczenie abataceptem nie wyklucza skuteczności tej szczepionki.

## Immunogenność abataceptu

W rocznym badaniu u chorych na RZS porównywano efekt podawania abataceptu oraz infliksymabu na powstawanie przeciwciał skierowanych przeciwko cząsteczkom obu leków [15]. W grupie 156 chorych leczonych abataceptem w ciągu 6 mies. nie wykazano u nikogo przeciwciał zarówno przeciwko całej cząsteczce, jak i części antygeny CTLA-4; u 62% chorych otrzymujących infliksymab występowały natomiast przeciwciała przeciwko cząsteczce leku. Kliniczne znaczenie tego zjawiska nie zostało jednak wyjaśnione i z praktycznego punktu widzenia porównywanie poziomów przeciwciał różnych leków nie ma prawdopodobnie istotnego znaczenia.

W tej samej próbie – grupie chorych leczonych abataceptem, *placebo* lub infliksymabem – serokonwersję przeciwciał przeciwjądrowych wykazano po 6 mies. odpowiednio u 1,7, 4,9 oraz 32,2%; podobna tendencja utrzymywała się pod względem przeciwciał przeciwko natywnemu DNA (0,8, 4,3 oraz 38,6%) [15]. Ta istotna różnica nie przekładała się na występowanie objawów klinicznych, ponieważ we wzmiankowanym czasie w każdej grupie pojawił się jeden przypadek choroby autoimmunologicznej; u chorego leczonego abataceptem – zapalenie naczyń, u chorego z grupy *placebo* – leukocytoklastyczne zapalenie naczyń, a u chorego stosującego infliksymab – zespół suchości.

Analiza dużej liczby chorych leczonych abataceptem dowiodła, iż powstawanie przeciwciał wiążących lek dotyczyło 62 spośród 2237 (2,8%) osób. Nie stwierdzono jednak wyraźnej korelacji między powstawaniem przeciwciał a kliniczną odpowiedzią na leczenie lub występowaniem zdarzeń niepożądanych. Liczba pacjentów, u których powstały przeciwciała, była jednak za mała do dokonania wiarygodnej oceny.

Nie zanotowano również znaczącego zwiększenia immunogenności w przypadku opuszczenia comiesięcznej dawki leku (3,7%), choć częstość przeciwciał była większa, gdy abatacept był wycofywany (7,4%). Nie zaobserwowano, aby podawanie MTX wpływało na zapobieganie pojawianiu się przeciwciał przeciwko cząsteczce leku. Jak dotąd nie ma wystarczających danych, które dałyby odpowiedź na pytanie, czy istnieje możliwość znaczącego zredukowania dawki MTX lub

jego całkowitego odstawienia, biorąc pod uwagę dalszą skuteczność i bezpieczeństwo abataceptu.

## Reakcje związane z infuzją abataceptu

W łącznej analizie chorych AIM, ATAIN i ASSURE ostre odczyny związane z infuzją, które pojawiały się w ciągu godziny po rozpoczęciu infuzji, występowały częściej u pacjentów leczonych abataceptem niż w grupie otrzymującej *placebo* (odpowiednio 9,8 vs 6,7%). W przypadku podawania abataceptu najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami (12%) były zawroty głowy, bóle głowy oraz wzrost ciśnienia tętniczego.

Mniej niż 1% chorych leczonych abataceptem doświadczał takich zdarzeń związanych z infuzją, jak niedociśnienie, podwyższone lub obniżone ciśnienie tętnicze krwi oraz duszność; wśród innych objawów wymienić należy nudności, nagłe zaczerwienienie twarzy, pokrzywkę, kaszel, reakcje nadwrażliwości, świąd, wysypkę oraz świszczący oddech. Większość z tych reakcji miała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego. W badaniu ASSURE oceniano ostre objawy związane z infuzją oraz okołoinfuzyjne, które pojawiały się w ciągu 24 godz. od rozpoczęcia infuzji. Zarówno ostre, jak i okołoinfuzyjne objawy występowały z podobną częstością u osób przyjmujących zarówno abatacept (ostre 10%; okołoinfuzyjne 24,3%), jak i *placebo* (ostre 7,1%; okołoinfuzyjne 20,3%) [14]; u niewielkiej liczby chorych były one powodem zaprzestania leczenia (0,6% biorących abatacept oraz 0,2% przyjmujących *placebo*). Z kolei w porównawczym badaniu infliksymabu i abataceptu reakcje poinfuzyjne występowały 3 razy częściej u chorych przyjmujących infliksymab [15].

## Wpływ abataceptu na jakość życia u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów

Według oceny dokonywanej w badaniu AIM po 6 i 12 mies. podawania abataceptu wpływał znacząco na poprawę jakości życia w porównaniu z *placebo* [22]. We wszystkich 8 domenach kwestionariusza SF-36, w części tego kwestionariusza dotyczącej sprawności fizycznej i stanu psychicznego oraz stopnia zmęczenia, działanie abataceptu było istotnie lepsze niż w grupie leczonych *placebo*. Już po 29 dniach stwierdzano istotną poprawę parametrów zmęczenia oraz parametrów w pięciu z ośmiu domen kwestionariusza SF-36. W ciągu 6 mies. istotną poprawę osiągnięto we wszystkich parametrach jakości życia związanych ze zdrowiem i była ona zgodna z kliniczną poprawą wg ACR i niezależna od czasu trwania choroby.

Wyniki badania ATAIN również dowiodły istotnie lepszej poprawy sprawności fizycznej (wskaźnik HAQ)

i zmęczenia, jak również poprawę we wszystkich 8 skalach SF-36 oraz w części kwestionariusza SF-36 dotyczącej sprawności fizycznej i stanu psychicznego po 6 mies. [12, 23].

## Podsumowanie

Początek skutecznego działania abataceptu wypada później niż leków blokujących TNF, ale poprawa utrzymuje się stosunkowo długo (przez 24 mies. podawania leku), o czym świadczy zwiększający się odsetek znaczącej odpowiedzi klinicznej ACR 50/70 i zwiększająca się liczba chorych, u których stwierdzono mały wskaźnik aktywności choroby czy spełniających kryteria remisji w dłuższej perspektywie czasu w fazie przedłużonej badań AIM i ATAIN.

Im dłużej podawano abatacept w dawce leczniczej (10 mg/kg m.c.) w skojarzeniu z MTX, w tym większym odsetku obserwowano u chorych małą aktywność choroby (DAS 28 <3,2) lub remisję (DAS 28 <2,6); odsetek ten wynosił w 3., 6. i 12. mies. odpowiednio 29,6, 40 i 49,6% dla małej aktywności oraz 17,4, 26,1 i 34,8% dla remisji [9]. Z kolei po 2 latach podawania abataceptu w badaniu AIM stwierdzono, iż zmniejsza on progresję zmian radiologicznych u chorych z umiarkowaną i ciężką postacią RZS. U 50% chorych leczonych abataceptem nie wykazano progresji zmian w ciągu 2 lat. Kiedy oceniano grupę chorych pod względem progresji zmian stawowych, 79% (145/183) chorych, którzy nie mieli postępu zmian radiologicznych po roku, nie wykazywało jej również po 2 latach. Gdy analizowano chorych z progresją strukturalną po roku, u 45% (65/145) stwierdzano zahamowanie zmian [24].

Abatacept należy podawać – po rozcieńczeniu w 100 ml 0,9% NaCl – we wlewie dożylnym trwającym 30 min, w dawce zależnej od masy ciała chorego, tj. <60 kg – 500 mg (2 ampułki po 250 mg), od 60 do 100 kg – 750 mg (3 ampułki po 250 mg), >100 kg – 1000 mg (4 ampułki). Po podaniu dawki początkowej, lek należy podać po 2 i 4 tyg. od pierwszego wlewu, a następnie co 4 tyg.

Doświadczenie autorów niniejszej publikacji opiera się na 4-letnim podawaniu abataceptu w ramach 3 badań klinicznych (AIM, ATAIN oraz ASSURE), z początku metodą podwójnie ślepej kontrolowanej próby, a po 6–12 mies. z fazą otwartą. Do fazy przedłużonej, w której wszyscy chorzy otrzymują abatacept, zakwalifikowano 53 chorych (21 w badaniu AIM, 29 w badaniu ASSURE oraz 3 w badaniu ATAIN). Pierwszego lipca 2007 r. w fazie przedłużonej pozostawało 52 chorych, co uwidacznia bardzo duży odsetek chorych dobrze tolerujących stosowanie abataceptu oraz skuteczność leku w porównaniu z innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby podawanymi w RZS. Tylko 1 chora została wykluczo-



na z badania na własną prośbę, gdyż ze względu na dobry stan kliniczny postanowiła nie kontynuować terapii.

Abatacept w postaci dożylniej został zarejestrowany w skojarzonym leczeniu z MTX we wszystkich krajach Unii Europejskiej 21 maja 2007 r.; wskazaniem do jego podawania u dorosłych chorych na aktywne reumatoidalne zapalenie stawów (EU/1/07/389/001-003) o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu jest stwierdzenie niewystarczającej odpowiedzi lub nietolerancji innych leków modyfikujących, w tym co najmniej jednego inhibitora TNF. W USA lek został zarejestrowany zgodnie z decyzją z 22 grudnia 2006 r., uzupełnioną w marcu 2007 r. Podobnie jak w Europie, wskazaniem do podania abataceptu w USA jest umiarkowana i ciężka postać reumatoidalnego zapalenia stawów z niedostateczną odpowiedzią na jeden lub więcej leków modyfikujących, takich jak MTX lub inhibitor TNF. Różnica we wskazaniach europejskich i amerykańskich polega na tym, iż w USA nie jest konieczne wykazanie niewystarczającej odpowiedzi na inhibitory TNF oraz istnieje możliwość podawania abataceptu w monoterapii lub z innymi lekami modyfikującymi; wyraźnie akcentuje się też, że lek nie powinien być podawany jednocześnie z inhibitorami TNF lub anakinrą.

Abatacept jest pierwszym lekiem z nowej klasy selektywnych modulatorów kostymulacji limfocytów T, który – w przeciwieństwie do dostępnych obecnie biologicznych leków modyfikujących przebieg choroby neutralizujących działanie swoistych cytokin prozapalnych (TNF- $\alpha$  lub IL-1) – działa poprzez swoiste hamowanie pełnej aktywacji limfocytów T. Jego skuteczność kliniczna została wykazana w wielu badaniach klinicznych na dużych grupach chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. Lek istotnie spowalnia progresję strukturalnego uszkodzenia stawów, charakteryzuje się bardzo korzystnym profilem korzyść/ryzyko, wywiera istotny wpływ na jakość życia i sprawność fizyczną chorych. Jego stosowanie może w dużym stopniu zmniejszyć koszty pośrednie, związane z częstszymi zwolnieniami lekarskimi i przechodzeniem na rentę inwalidzką, w porównaniu ze stosowaniem tradycyjnych leków modyfikujących.

#### Piśmiennictwo

1. Finck B, Linsley PS, Wofsy D. Treatment of murine lupus with CTLA4Ig. *Science* 1994; 265: 1225-1227.
2. Webb LM, Walmsley MJ, Feldmann M. Prevention and amelioration of collagen-induced arthritis by blockade of the CD28 co-stimulatory pathway: requirement for both B7-1 and B7-2. *Eur J Immunol* 1996; 26: 2320-2328.
3. Lin B, Bolling SF, Linsley PS, et al. Long-term acceptance of major histocompatibility complex mismatched cardiac allografts induced by CTLA4Ig plus donor-specific transfusion. *J Exp Med* 1993; 178: 1801-1806.
4. Abrams JR, Lebwohl MG, Guzzo CA, et al. CTLA4Ig-mediated blockade of T-cell costimulation in patients with psoriasis vulgaris. *J Clin Invest* 1999; 103: 1243-1252.
5. Davis PM, Nadler SG, Suchard SJ. Abatacept differentially modulates human B cell and dendritic cell-stimulated T cell effector function. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 Suppl III: 128-129.
6. Moreland LW, Alten R, van den Bosch F, et al. Costimulatory blockade in patients with rheumatoid arthritis: a pilot, dose-finding, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating CTLA-4Ig and LEA29Y eighty five days after the first infusion. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1470-1479.
7. Kremer JM, Westhovens R, Leon M, 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.
8. Kremer JM, Dougados M, Emery P, 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.
9. Emery P, Kosinski M, Li T, et al. Treatment of rheumatoid arthritis patients with abatacept and methotrexate significantly improved health-related quality of life. *J Rheumatol* 2006; 33: 681-689.
10. Weinblatt M, Schiff M, Goldman A, 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: 228-234.
11. Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 144: 865-876.
12. Genovese MC, Becker JC, Schiff M, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med* 2005; 353: 1114-1123.
13. Weinblatt ME, Combe B, Birbara C, et al. Safety and patient-reported outcomes through 2 years of treatment with abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs): The ASSURE Trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54 (9) Abstract Supplement: S249; 509. November 10-15, 2006 Washington DC.
14. Weinblatt M, Combe B, Covucci A, et al. 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: 2807-2816.
15. Schiff M, Kaiserman M, Codding C, et al. Incidence of anti-nuclear and anti-DNA antibody seropositivity, and immunogenicity, in patients with rheumatoid arthritis treated with abatacept or infliximab. *Ann Rheum Dis* 2007; 66 (Suppl II): 437-438.
16. Weisman MH, Durez P, Hallegua D, et al. Reduction of inflammatory biomarker response by abatacept in treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006; 33: 2162-2166.
17. Haggerty HG, Bigbee C, Gonchoroff DG, et al. Abatacept treatment does not impair host resistance to chronic mycobacterium tuberculosis infection in mice. *Ann Rheum Dis* 2006; 65 (Suppl II): 319.
18. Simon TA, Smitten A, Meng M, et al. Serious infections in the rheumatoid arthritis abatacept clinical development program: an updated epidemiological assessment. *Ann Rheum Dis* 2007; 66 (Suppl II): 438.

19. Egen JG, Kuhns MS, Allison JP. CTLA-4: new insights into its biological function and use in tumor immunotherapy. *Nat Immunol* 2002; 3: 611-618.
20. Simon TA, Smitten A, Meng M, et al. Malignancies in the rheumatoid arthritis (RA) abatacept clinical development program: an updated epidemiological assessment. *Ann Rheum Dis* 2007; 66 (Suppl II): 90.
21. Schiff M, Kaell A, Tay L, et al. Response to pneumococcal vaccine in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to anti-TNF therapy treated with abatacept in the ARRIVE trial. *Ann Rheum Dis* 2007; 66 (Suppl II): 437.
22. Russell AS, Wallenstein GV, Li T, et al. Abatacept improves both the physical and mental health of patients with rheumatoid arthritis who have inadequate response to methotrexate treatment. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 189-194.
23. Westhovens R, Cole JC, Li T, et al. Improved health-related quality of life for rheumatoid arthritis patients treated with abatacept who have inadequate response to anti-TNF therapy in a double-blind, placebo-controlled, multicentre randomized clinical trial. *Rheumatology* 2006; 45: 1238-1246.
24. Genant HK, Peterfy C, Westhovens R, et al. Non-progression of structural damage over 2 years with abatacept in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate in the AIM trial. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 2006 Annual Scientific Meeting; November 10-15, 2006; Washington, DC. Abstract 940.