

Romatoid artrit tedavisinde kullanılan abatasept tedavisinin subkütan ve intravenöz uygulamaları benzer etkinlik sergilemektedir

Subcutaneous and intravenous applications of abatacept therapy used in the treatment of rheumatoid arthritis show similar efficacy

© Ahmet Karataş¹, © Burak Öz¹, © Ahmet Yıldırım², © Servet Yolbaş³, © Süleyman Serdar Koca¹

¹Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Elazığ, Türkiye

²Fethi Sekin Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Elazığ, Türkiye

³İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Malatya, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışmada, romatoid artrit (RA) tedavisinde kullanılan abataseptin intravenöz (İV) ve subkütan (SC) uygulamalarının etkinlik bakımından karşılaştırılması amaçlandı.

Yöntem: Çalışmaya, Fırat Üniversitesi Romatoloji Bölümü'nde 2014-2017 yılları arasında takip edilen, İV ve SC abatasept verilen RA hastaları dahil edildi. Hastaların hastalık aktivite indekslerini [DAS28-CRP (DAS; Disease Activity score), CDAI (Clinical Disease Activity index), fonksiyonel durum [HAQ (Health Assessment Questionnaire), ağrı için Görsel Analog skalası (VAS-ağrı), hasta global değerlendirme (VAS-global), hekim global değerlendirme (VAS-hekim), şiş eklem sayısı ve hassas eklem sayısı] içeren klinik ve laboratuvar verileri, geriye dönük olarak, hasta dosyalarından tarandı.

Bulgular: Abatasept tedavisi alan hasta sayısı 35 idi. Hastaların %57,1'i İV (n=20) ve %42,9'u SC (n=15) abatasept kullanmıştı. Abatasept tedavisine devam etme oranı İV abatasept grubunda (n=12) %60, SC abatasept grubunda (n=8) %53,3 idi (p=0,693). DAS28-CRP, CDAI, VAS-ağrı, VAS-global, VAS-hekim ve HAQ skorlarında iki grup arasında istatistiksel olarak farklılık yoktu.

Sonuç: Çalışmamızda, RA tedavisinde abataseptin İV ve SC uygulamaları arasında etkinlik bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Abatasept, intravenöz, subkutan

Abstract

Objective: The aim of this study was to compare the intravenous (IV) and subcutaneous (SC) applications of abatacept in terms of effectiveness in the treatment of rheumatoid arthritis (RA).

Methods: Patients with RA who received IV or SC abatacept therapies at the Department of Rheumatology, Fırat University, between 2014 and 2017 were enrolled in the study. Laboratory and clinical data of patients including disease activity indices [DAS28-CRP (DAS; Disease Activity score), CDAI (Clinical Disease Activity index), functional status (HAQ; health assessment questionnaire), Visual Analog scale for pain (VAS-pain), patient's global assessment (VAS-global), physician's global assessment (VAS-physician), number of swollen and sensitive joints] were evaluated, retrospectively.

Results: The number of patients receiving abatacept therapy was 35. 57.1% of the patients were using IV (n=20) and 42.9% were using SC (n=15) abatacept. The rate of continuing abatacept treatment was 60% in the IV abatacept group (n=12) and 53.3% in the SC abatacept group (n=8) (p=0.693). There was no statistical difference between the two groups in terms of DAS28-CRP, CDAI, VAS-pain, VAS-global, VAS-physician, and HAQ scores.

Conclusion: In this study, it was found that there was no statistically significant difference in terms of efficacy between the IV and SC applications of the abatacept therapy used in the treatment of RA.

Keywords: Abatacept, intravenous, subcutaneous

İletişim / Correspondence:

Yrd. Doc. Dr. Ahmet Karataş, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Elazığ, Türkiye

Tel.: +90 505 588 16 07 E-posta: drakaratas@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-6725-4182

Geliş Tarihi / Received: 24.01.2020 Kabul Tarihi / Accepted: 06.03.2020

Atıf / Cite this article as: Karataş A, Öz B, Yıldırım A, Yolbaş S, Koca SS. Romatoid artrit tedavisinde kullanılan abatasept tedavisinin subkütan ve intravenöz uygulamaları benzer etkinlik sergilemektedir. Ulus Romatol Derg 2020;12(1):17-21

©Telif Hakkı 2020 Türkiye Romatoloji Derneği / Ulusal Romatoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2020 by the Turkish Society for Rheumatology / Journal of Turkish Society for Rheumatology published by Galenos Publishing House.



Giriş

Romatoid artrit (RA) kronik sistemik enflamatuvar bir hastalıktır. Uygun şekilde tedavi edilmediğinde eklemlerde fonksiyon kaybına yol açabilir.^[1] Tedavide temel amaç enflamatuvar süreci baskılayarak klinik olarak remisyon sağlamaktır. Bu amaçla ilk olarak konvansiyonel temel etkili ilaçlar (cDMARD) geliştirilmiştir. cDMARD tedavisine yanıt alınamayan hastalara yönelik tedavi arayışları sonucunda biyolojik DMARD (bDMARD) ajanları geliştirilmiştir. Birçok faktör RA'da uygun tedavi seçimini etkilemektedir. Güvenlik ve etkinlik ilaç seçiminde en önemli belirleyici faktördür.^[2] Bunun dışında ilacın verilmiş yolu da belirleyici bir faktör olabilir.

Aktive olmuş T hücreleri RA patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır. Antijen sunan hücreler antijenleri T hücrelerine sunarlar. T hücre reseptörü CD3 (cluster of differentiation) kompleksi tarafından iletilen uyarıya birinci uyarı denmektedir. Birinci uyarı aktivasyon için gerekli ancak yeterli değildir. T hücrelerinin tam aktivasyonu için eş zamanlı iki uyarı gerekmektedir. Antijene bağlı olmayan bu ikinci uyarı antijen sunan hücrelerin yüzeyinde bulunan CD80 ve/veya CD86 ile T hücre yüzeyinde bulunan CD28 etkileşimi ile olur. T hücreleri aktive olduktan sonra yapısal olarak CD28 molekülüne benzer olan sitotoksik T-lenfosit-ilişkili protein 4 (CTLA-4) CD80/CD86'ya yüksek afinite ile bağlanarak immün yanıtın sonlanmasına yardımcı olan inhibitör uyarıyı iletmektedir.^[3] Bir bDMARD olan abatasept CTLA-4'ün ekstraselüler bölgesini içeren rekombinan füzyon proteinidir. T hücre yüzeyinde bulunan CD80/CD86'ya bağlanır ve inhibitör sinyal iletimi ile T hücrelerini suprese eder.^[4] Böylece RA tedavisinde güvenli ve etkin bir biçimde kullanılabilir. Günümüzde aylık intravenöz (İV) ve haftalık subkütan (SC) formları bulunmaktadır. İV uygulama dozu kiloya göre ayarlanmaktadır. SC formu, genellikle uygulama açısından hastaya kolaylık sağlar. Ancak, SC formunda enjeksiyon yeri reaksiyonları (ağrı, kızarıklık, enfeksiyon gibi) İV uygulamalara göre daha sık görülebilmektedir. Günümüzde bulunan bDMARD'ların birçoğunun İV ve SC formları üretilmiştir. Ancak, bazı moleküllerin SC formlarında etki kaybı görüldüğünden bu tür moleküllerin SC uygulamaları RA tedavisinde yerini alamamıştır.

Bu çalışmada, RA tedavisinde kullanılan abataseptin İV ve SC uygulamalarının etkinlik bakımından karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma için Fırat Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onay alındı. Çalışmaya

Fırat Üniversitesi Romatoloji Bölümü'nde 2014-2017 yılları arasında takip edilen, 2010 Amerikan Romatoloji Cemiyeti (ACR) kriterlerine göre RA tanısı konulmuş ve abatasept tedavisi almış olan hastalar dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalardan onay alındı. Bu hastalar abatasept tedavisinin uygulama şekline göre İV ve SC abatasept kolu olacak şekilde gruplandırıldı. Hastaların hastalık aktivitesi, fonksiyonel durum, ağrı için Görsel Analog skalası (VAS-ağrı), hasta global değerlendirme (VAS-global), hekim global değerlendirme (VAS-hekim), şiş ve hassas eklem sayısı ve romatoid faktör (RF) ve antisiklik sitrüline peptid (anti-CCP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) düzeyleri gibi laboratuvar incelemelerini içeren klinik ve laboratuvar verileri geriye dönük olarak dosyalarından tarandı.

Ayrıca, hastalık aktivitesi için kullanılan DAS28-CRP (DAS; Disease Activity score), CDAİ (Clinical Disease Activity index) kompozit skorlama indeksleri ve fonksiyonel değerlendirme amacıyla kullanılan HAQ (Health Assessment Questionnaire) skorlaması hasta dosyalarından kayıt edildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 23.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) program kullanıldı. Sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U, bağımlı değişkenlerin karşılaştırılmasında Wilcoxon işaretli sıra testi kullanıldı. P değeri 0,05'in altında olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Ayrıca abatasept tedavisine devam süresi analizi Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplandı.

Bulgular

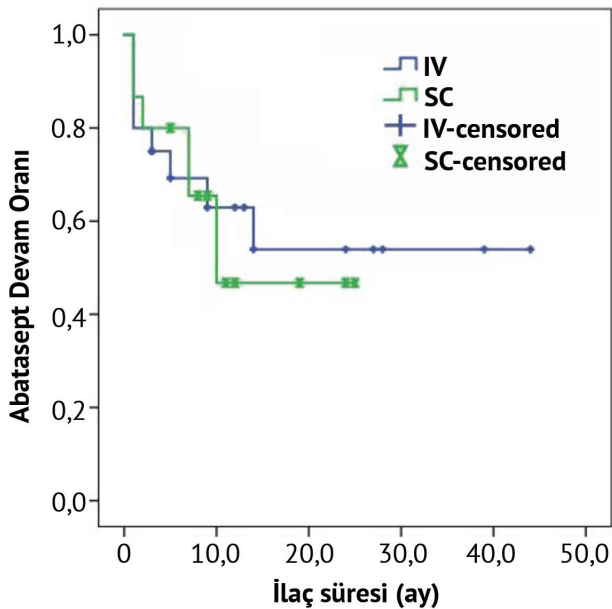
2014-2017 yılları arasında abatasept tedavisi alan hasta sayısı toplam 35 idi. Hastaların ortalama yaşı 51,5 [minimum-maksimum (min-maks): 19-81] yıl ve ortalama hastalık süreleri 7 (min-maks: 1-13) yıldır. Hastalar ortalama 11,6 (min-maks: 1-44) ay abatasept kullanmışlardı. Abatasept tedavisi verilen hastaların %57,1 (n=20) İV abatasept tedavisi, %42,9 (n=15) SC abatasept tedavisi almıştı. Abatasept tedavisine devam eden hasta sayısı toplam %57,1 (n=20) olarak tespit edildi. Bu hastalardan 12'si İV abatasept, 8'i ise SC abatasept tedavisi alıyordu. İV abatasept tedavisi başlanılan toplam 20 hastanın %60'ı (n=12) tedaviye devam ederken, %40 (n=8) hastada tedavi kesilmişti. SC abatasept tedavisi alan toplam 15 hastanın %53,3'ü (n=8) tedaviye devam ederken, %46,7'sinde (n=7) tedavi kesilmişti. Her iki uygulama şekli arasında ilaçta kalım oranları açısından anlamlı fark yoktu (p=0,693). Benzer şekilde, sağkalım analizi yapıldığında ilaca devam oranları açısından zaman içerisinde anlamlı fark oluşmamıştı (Şekil 1) (Log-rank p=0,796). Tedaviyi bırakan 15 hastanın %46,7'si (n=7) ilk

biyolojik ajan olarak abatasept tedavisi kullanmıştı. Tedaviyi bırakan %53,3 (n=8) hastada bDMARD sonrası abatasept tedavisine geçmişti. Yedi hastada etkisizlik nedeniyle, 1 hastada hepatit b reaktivasyonu nedeniyle, 7 hastada ise henüz tedavinin birinci ayında kendi isteğiyle abatasept tedavisi kesilmişti. Tedavisi kesilen İV abatasept alan 4 hasta ve tedavisi kesilen SC abatasept alan 3 hasta ilk biyolojik ajan olarak abatasept tedavisi almıştı.

Birinci biyolojik ajan olarak abatasept kullanımı %74,3 (n=26), bDMARD sonrası abatasept kullanımı %25,7 (n=9) idi. Birinci biyolojik ajan olarak abatasept kullanımı İV abatasept alan hastalarda %75 (n=15), SC abatasept kullanan hastalarda %73,3 (n=11) idi. bDMARD sonrası abatasept kullanımı İV abatasept grubunda %25 (n=5), SC abatasept grubunda %26,7 (n=4) idi. İV ve SC abatasept kullananlarda, abataseptin ilk biyolojik olarak tercih edilmesi açısından fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,9).

İV abatasept kullanan hastaların %15'i (n=3) halen sigara içiyorken, %85'i (n=17) hiç sigara içmemişti. SC abatasept kullanan hastaların %20'si (n=3) halen sigara içiyor, %20'si (n=3) sigarayı bırakmış, %60'ı (n=9) hiç sigara içmemişti.

Abatasept kullanan hastalarda %37,1 (n=13) RF negatifliği, %62,9 (n=22) RF pozitifliği saptandı. RF pozitifliği İV abatasept kullanan hastalarda %60, SC abatasept kullanan hastalarda %66,7 idi. Abatasept kullanan hastaların %34,2'sinde (n=12) anti-CCP negatif, %65,8'sinde (n=23) anti-CCP pozitif olarak saptandı. Anti-CCP pozitifliği İV abatasept kullanan hastalarda %65, SC abatasept kullanan hastalarda %70 idi. İV ve SC abatasept grupları arasında ESH ve CRP düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı



Şekil 1. Abatasept tedavisine devam oranları sağ kalım analizi
İV: İntravenöz, SC: Subkütan

farklılık yoktu (sırasıyla p=0,8, p=0,3). DAS28-CRP, CDAİ, VAS-ağrı, VAS-global, VAS-hekim ve HAQ skorlarında iki grup arasında farklılık istatistiksel anlamlılığa ulaşamamıştı (Tablo 1). İV ve SC abatasept başlanılan hastalarda abatasept tedavisi sonrası VAS-ağrı, VAS-global, VAS-hekim, DAS28-CRP, CDAİ ve HAQ skorlarında azalma saptansa da; İV abatasept grubunda VAS-ağrı, VAS-global, VAS-hekim ve HAQ skorları, SC abatasept grubunda ise VAS-hekim, DAS28-CRP ve HAQ skorlarındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı idi (Tablo 2 ve 3).

Tartışma

RA tedavisinde farklı İV ve SC tedavi seçenekleri bulunmaktadır. T hücre kostimulatör modülatörü olan abataseptin İV ve SC uygulamaları ile ilgili birçok çalışma bulunmaktadır. 2011 yılında yapılan ACQUIRE çift-kör faz IIIb çalışmasında 1457 metotreksat (MTX) dirençli

Tablo 1. Abatasept kullanan hastaların klinik ve laboratuvar verileri

	Intravenöz (n=20)	Subkütan (n=15)	P
Yas, yıl	54,2±12,5	47,9±11,9	0,19
Hastalık süresi, yıl	7±3,5	7±3,5	0,97
Şiş eklem sayısı, n	1,9±3,0	0,3±1,1	0,16
Hassas eklem sayısı, n	7,7±5,6	6,9±7,4	0,50
RF pozitifliği, %	60	66,7	0,68
CCP pozitifliği, %	65	70	0,78
ESH, mm/h	28,5±18,7	29,2±19,1	0,86
CRP, mg/dL	14,6±19,9	25,3±35,9	0,39
DAS28-CRP	3,8±1,0	3,6±1,1	0,65
CDAİ	14,8±9,5	13,9±9,4	0,88
VAS-ağrı	40,9±14,2	38,9±18,9	0,79
VAS-global	39,7±13,0	38,8±18,7	0,91
VAS-hekim	32,0±16,9	30,7±17,6	0,86
HAQ	1,0±0,5	1,2±0,5	0,22

CCP: Siklik sitriline peptid, CDAİ: Clinical disease activity index, CRP: C-reaktif protein, DAS28: Disease activity score, ESH: Eritrosit sedimantasyon hızı, HAQ: Health assessment questionnaires, RF: Romatoid faktör, VAS: Visual analog scale

Tablo 2. İV abatasept alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası durumu

	Tedavi öncesi (ilk ziyaret)	Tedavi sonrası (son ziyaret)	p
VAS-ağrı	40,9±14,2	17,8±20,3	0,02
VAS-global	39,7±13	17,6±20,2	0,02
VAS-hekim	32±16,9	18,7±19	0,06
DAS28-CRP	3,8±1,1	2,7±1,3	0,24
CDAİ	14,8±9,5	9,6±10,2	0,48
HAQ	1±0,5	0,5±0,4	0,001
ESH	28,5±18,6	24,5±13,2	0,59
CRP	14,5±19,9	6,7±10,6	0,02

CDAİ: Clinical disease activity index, CRP: C-reaktif protein, DAS28: Disease activity score, ESH: Eritrosit sedimantasyon hızı, HAQ: Health assessment questionnaires, romatoid faktör, VAS: Visual analog scale, İV: İntravenöz

Tablo 3. SC abatasept alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası durumu

	Tedavi öncesi (ilk vizit)	Tedavi sonrası (son vizit)	p
VAS-ağrı	38,9±18,9	25,2±25	0,15
VAS-global	38,8±18,7	25,1±25	0,17
VAS-hekim	30,7±17,6	16,7±19,6	0,06
DAS28-CRP	3,6±1,1	2,1±0,7	0,03
CDAİ	13,9±9,4	7,4±6,2	0,11
HAQ	1,2±0,5	0,6±0,4	0,002
ESH	29,2±19,1	25,6±25,7	0,12
CRP	25,3±35,9	4,8±2,6	0,01

CDAİ: Clinical disease activity index, CRP: C-reaktif protein, DAS28: Disease activity score, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, HAQ: Health assessment questionnaires, romatoid faktör, VAS: Visual analog scale, SC: Subkütan

RA hastası aylık İV abatasept (n=676/721) ve haftalık SC abatasept (n=693/736) olarak iki kola randomize edilmiştir. Yirmi dördüncü haftanın sonunda SC abatasept uygulanan hastalar ile İV abatasept uygulanan hastaların ACR20/50/70 yanıtları benzer bulunmuştur. HAQ cevabı SC abatasept hastalarında %68,2, İV abatasept hastalarında %63,8 olarak bulunmuştur. DAS28 skorundaki azalma her iki grup için benzer bulunmuştur.^[5] 2012 yılında yapılan ALLOW çalışması 9 ay süren 3 periyotlu bir faz III çalışmasıdır. Yüz altmış yedi RA hastasına tek doz İV ve sonrasında haftalık SC abatasept uygulanmış 12. hafta sonunda DAS28'de en az 0,6 birimlik azalma olanlar 2. periyoda alınmıştır. Bu hastalar (n=120) plasebo ve SC abatasept olarak 2:1 şeklinde randomize edilmiş. Üçüncü periyotta (n=119) SC abatasept alan hastalar tedaviye devam edip, plasebo alan hastalara tekrar SC abatasept uygulandı. Çalışma sonunda SC abatasept ile İV abatasept alan hastalarda benzer olarak immünojenisitenin düşük olduğu, SC abatasept tedavisinin kesilip yeniden başlanılmasının HAQ ve DAS28 skorlarında farklılık oluşturmadığı bulunmuştur.^[6] 2012 yılında yapılan ATTUNE çalışması AIM ve ATTAİN çalışmalarına katılan 123 RA hastası ile yapılan açık etiketli, tek kollu 12 ay süreli bir faz IIIb çalışmasıdır. İV abatasept alan RA hastalarında SC abatasept tedavisine geçiş sonrasında güvenlik, immünojenisite ve etkinlik karşılaştırılmıştır. SC abatasept tedavisine geçilen hastaların DAS28, HAQ skorları, advers olaylar İV abatasept alan hastalara benzer bulunmuş, etki kaybı görülmemiştir.^[7] 2012 yılında yapılan MTX dirençli 118 Japon RA hastası ile yapılan çalışma plasebo kontrolü, çift-kör, çok merkezli 6 ay süreli bir çalışmadır. ACR20 yanıtı, SC ve İV abatasept gruplarında benzer olarak bulunmuştur. HAQ cevabı ve DAS28-CRP remisyon skorları SC abatasept için %69,5 ve %50,9 iken İV abatasept için %50,8 ve %40,4 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada advers olay sıklığı SC abatasept alan hastalarda %52,5,

İV abatasept alan hastalarda %59,3 olarak bulunmuştur.^[8] 2012 yılında yapılan açık etiketli 18 ay süreli çalışmaya AIM çalışmasından 378 İV abatasept+MTX ve ACQUIRE çalışmasından 1372 SC abatasept+MTX alan hasta dahil edildi. ACR20/50/70 yanıtları her iki grup arasında benzer olarak bulunmuştur. Düşük hastalık aktivitesi (DAS28<3,2) ve remisyon (DAS28<2,6) oranları her iki grup için benzer olarak bulunmuştur.^[9] Ayrıca yapılan çalışmalarda malignite potansiyeli, yan etki ve immünojenisite açısından İV ve SC abatasept arasında bir fark olmadığı saptanmıştır.^[10-11]

Hasta sayısının az ve istatistiksel karşılaştırmaların gücünün zayıf olması çalışmamızın kısıtlılıklarıdır.

Sonuç

Sonuç olarak, bir ilacın hem İV hem de SC formlarının etkili olması, şüphesiz RA'da tedavinin sürdürülebilir olmasına katkı sağlamaktadır. RA'lı hastaların tedavi seçeneklerinde aynı molekülün farklı formları olan İV ve SC abatasept benzer etkinlik profiline sahiptir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Fırat Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onay alındı.

Hasta Onayı: Çalışmaya dahil edilen hastalardan onay alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: A.K., B.Ö., A.Y., S.Y., S.S.K., Dizayn: A.K., A.Y., S.Y., S.S.K., Veri Toplama veya İşleme: A.K., B.Ö., S.Y., S.S.K., Analiz veya Yorumlama: A.K., B.Ö., A.Y., S.S.K., Literatür Arama: A.K., S.S.K., Yazan: A.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Yazarlar herhangi bir yerden finansal destek almamışlardır.

Kaynaklar

1. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. Lancet 2016;388:2023-38.
2. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. Annals of the rheumatic diseases 2017;76:960-77.
3. Sandigursky S, Silverman GJ, Mor A. Targeting the programmed cell death-1 pathway in rheumatoid arthritis. Autoimmunity reviews 2017;16:767-73.

4. Blair HA, Deeks ED. Abatacept: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs* 2017;77:1221-33.
5. Genovese MC, Covarrubias A, Leon G, et al. Subcutaneous abatacept versus intravenous abatacept: a phase IIIb noninferiority study in patients with an inadequate response to methotrexate. *Arthritis Rheum* 2011;63:2854-64.
6. Kaine J, Gladstein G, Strusberg I, et al. Evaluation of abatacept administered subcutaneously in adults with active rheumatoid arthritis: impact of withdrawal and reintroduction on immunogenicity, efficacy and safety (phase Iiib ALLOW study). *Ann Rheum Dis* 2012;71:38-44.
7. Keystone EC, Kremer JM, Russell A, et al. Abatacept in subjects who switch from intravenous to subcutaneous therapy: results from the phase IIIb ATTUNE study. *Ann Rheum Dis* 2012;71:857-61.
8. Matsubara T, Inoue H, Iwahashi M, Yamazaki A, Takeuchi T, Japan Abatacept Study Group. A multi-center, double-dummy, double-blind study of subcutaneous (SC) abatacept (ABA) compared with intravenous (iv) ABA in Japanese rheumatoid arthritis patients with inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2012;71 Suppl. 3:197.
9. Genovese MC, Pacheco Tena C, Covarrubias A, et al. SC vs IV abatacept in RA: post-hoc efficacy analysis of long-term ACQUIRE (SC) data with AIM (IV) data. *Ann Rheum Dis*. 2012;71 Suppl. 3:378.
10. Iwahashi M, Inoue H, Matsubara T, et al. Efficacy, safety, pharmacokinetics and immunogenicity of abatacept administered subcutaneously or intravenously in Japanese patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: a Phase II/III, randomized study. *Mod Rheumatol* 2014;24:885-91.
11. Strand V, Balsa A, Al-Saleh J, et al. Immunogenicity of Biologics in Chronic Inflammatory Diseases: A Systematic Review. *BioDrugs* 2017;31:299-316.