

Commissione Regionale Farmaco
(D.G.R. 1209/2002)

Documento relativo a:

ADALIMUMAB (Humira, Trudexa)

Maggio 2004
Revisione Settembre 2004

Assessorato alla Sanità – Commissione Regionale del Farmaco

Adalimumab (Humira, Trudexa)

Indicazioni registrate

Humira è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da artrite reumatoide attiva di grado da moderato a severo quando la risposta ai farmaci anti-reumatici modificanti la malattia (Disease Modifying Anti-rheumatic Drugs - DMARDs), compreso il metotressato, risulta inadeguata.

Per assicurare la massima efficacia, Humira è somministrato in associazione con metotressato o come monoterapia in caso di intolleranza al metotressato o quando il trattamento continuato con metotressato non è appropriato.

Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

La terapia dell'artrite reumatoide si basa sull'utilizzo combinato di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), corticosteroidi e farmaci modificanti il decorso della malattia (DMARDs). Oltre al metotressato, che rappresenta il cardine della terapia con DMARDs, sono disponibili diversi nuovi farmaci di derivazione biotecnologia diretti contro diversi mediatori del processo infiammatorio. Agenti diretti contro il TNF- α (infliximab, etanercept), inibitori della sintesi delle pirimidine (leflunomide) e antagonisti dell'interleuchina-1 (anakinra), vedi tabella 2 per le indicazioni terapeutiche autorizzate.

Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

L'autorizzazione dell'EMA è stata attribuita sulla base di dati di efficacia clinica derivanti da studi vs placebo, unici studi ad oggi disponibili. I dosaggi utilizzati nei vari studi sono stati di 20, 40, e 80 mg ogni settimana oppure ogni due settimane per via sottocutanea^{1,2,3,4} (la dose raccomandata in scheda tecnica è di 40 mg ogni due settimane nei pazienti adulti, dosaggio che può essere incrementato fino a 40 mg ogni settimana). Tali studi indicano l'efficacia del farmaco verso placebo nel ridurre i segni e i sintomi dell'artrite reumatoide in soggetti in trattamento con altri DMARDs con controllo inadeguato della patologia. Dal punto di vista della tollerabilità e della sicurezza, sembra che l'adalimumab non offra vantaggi rispetto ai congeneri (infliximab ed etanercept).

Conseguenze del nuovo trattamento

In merito al ruolo in terapia dell'adalimumab, va rilevato che:

- I dati di efficacia clinica dell'adalimumab, ottenuti mediante studi clinici verso placebo, non consentono la sua collocazione in terapia;
- Non sono disponibili studi di confronto vs infliximab e congeneri;
- Non c'è alcuna dimostrazione di vantaggi di efficacia e tollerabilità verso analoghi con un ruolo in terapia più consolidato;
- Il costo per l'ospedale dell'adalimumab sensibilmente superiore a quello dell'infliximab (vedi tabella 1);
- Gli unici potenziali vantaggi dell'adalimumab sarebbero rappresentati dalla somministrazione per via sottocutanea e dalla minore antigenicità del farmaco, essendo quest'ultimo un anticorpo monoclonale umano al 100%.

Tabella 1. Confronto dei costi (Euro) dell'adalimumab vs infliximab per 1 e 2 anni di terapia		
	52 settimane	104 settimane
adalimumab	12916,02	25832,04
infliximab	7943,84	14894,7
diff.	4972,18	10937,34

Conclusioni

Allo stato attuale delle conoscenze e dei dati di prezzo disponibili, la CRF non ravvisa significativi elementi di vantaggio terapeutico o economico per l'inclusione dell'adalimumab nel PTR salvo condizioni più favorevoli di cessione all'ospedale. In ogni caso l'uso dell'adalimumab andrebbe riservato a pazienti con artrite reumatoide rispondenti alle caratteristiche cliniche previste nello studio Antares e quindi potenzialmente trattabili con qualsiasi dei farmaci biologici DMARD.

Bibliografia

1. Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, Strand V, Birbara CA, Compagnone D, Fischkoff SA, Chartash EK. *J Rheumatol* 2003 Dec;30(12):2563-71
2. van de Putte LB, Rau R, Breedveld FC, Kalden JR, Malaise MG, van Riel PL, Schattenkirchner M, Emery P, Burmester GR, Zeidler H, Moutsopoulos HM, Beck K, Kupper H. *Ann Rheum Dis* 2003 Dec;62(12):1168-77.
3. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, Teoh LA, Fischkoff SA, Chartash EK. *Arthritis Rheum* 2003 Jan;48(1):35-45.
4. den Broeder A, van de Putte L, Rau R, Schattenkirchner M, Van Riel P, Sander O, Binder C, Fenner H, Bankmann Y, Velagapudi R, Kempeni J, Kupper H. *J Rheumatol* 2002 Nov;29(11):2288-98.

Tabella 2 Indicazioni terapeutiche autorizzate dei DMARDs più recenti	
Adalimumab	Humira è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da artrite reumatoide attiva di grado da moderato a severo quando la risposta ai farmaci anti-reumatici modificanti la malattia (Disease Modifying Anti-rheumatic Drugs - DMARDs), compreso il metotressato, risulta inadeguata. Per assicurare la massima efficacia, Humira è somministrato in associazione con metotressato o come monoterapia in caso di intolleranza al metotressato o quando il trattamento continuato con metotressato non è appropriato.
Infliximab	Artrite reumatoide: indicato per la riduzione dei segni e dei sintomi e il miglioramento della funzionalità in pazienti con malattia in fase attiva quando la risposta ai farmaci che modificano la malattia, incluso il methotrexate, sia stata inadeguata. In questa popolazione di pazienti è stato dimostrato, mediante valutazione radiografica, un rallentamento della progressione del danno articolare (vedere paragrafo 5.1). L'efficacia e la tollerabilità sono state dimostrate solo in associazione con methotrexate. Morbo di Crohn: indicato per il trattamento del morbo di Crohn in fase attiva, di grado grave, in pazienti che non abbiano risposto nonostante un trattamento completo ed adeguato con corticosteroidi e immunosoppressori; o in pazienti che non tollerano o che presentano controindicazioni mediche per le suddette terapie. il trattamento del morbo di Crohn fistolizzante in fase attiva, in pazienti che non abbiano risposto nonostante un corso di terapia completo ed adeguato con trattamento convenzionale (inclusi antibiotici, drenaggio e terapia immunosoppressiva). Spondilite anchilosante: indicato per trattamento della spondilite anchilosante in pazienti che presentano gravi sintomi assiali, elevate concentrazioni sieriche dei marker dell'attività infiammatoria e che non hanno risposto in modo adeguato alle terapie convenzionali.
Etanercept	Trattamento dell'artrite reumatoide in fase attiva negli adulti, quando la risposta ai farmaci antireumatici modificanti la malattia, metotressato incluso (a meno che controindicato), è risultata inadeguata. Enbrel è anche indicato nel trattamento dell'artrite reumatoide grave, attiva e progressiva negli adulti precedentemente non trattati con metotressato. In questa popolazione, Enbrel ha mostrato di rallentare la progressione del danno strutturale associato alla malattia misurato radiologicamente. Trattamento dell'artrite cronica giovanile poliarticolare in fase attiva in bambini di età comprese tra i 4 ed i 17 anni che hanno mostrato una risposta inadeguata, o che sono risultati intolleranti al metotressato. Enbrel non è stato studiato su bambini di età inferiore ai 4 anni. Trattamento dell'artrite psoriasica in fase attiva e progressiva negli adulti, quando la risposta ai farmaci antireumatici modificanti la malattia è risultata inadeguata Trattamento della spondilite anchilosante severa in fase attiva negli adulti che hanno avuto una risposta inadeguata alla terapia convenzionale.
Anakinra	Kineret è indicato per il trattamento dei segni e dei sintomi dell'artrite reumatoide, usato in associazione con metotrexato nei pazienti con risposta inadeguata al solo metotrexato.
Leflunomide	La leflunomide è indicata nel trattamento di pazienti adulti affetti da artrite reumatoide attiva, come farmaco antireumatico in grado di modificare il decorso della malattia (DMARD - Disease-Modifying Antirheumatic Drug). Un recente o concomitante trattamento con DMARD epatotossici o ematotossici (ad esempio, metotrexato) può portare ad un aumentato rischio di reazioni avverse gravi; quindi, prima di iniziare una terapia con leflunomide si deve fare un'attenta valutazione in termini di rischio/beneficio. Inoltre, il passaggio da leflunomide ad altri DMARD senza seguire la procedura di washout (vedi punto 4.4) può anche aumentare il rischio di reazioni avverse gravi anche per un lungo periodo dopo tale passaggio.