

Commissione Regionale Farmaco
(D.G.R. 1999/2006)

Documento relativo a:

ABATACEPT

Aprile 2008

Abatacept

Meccanismo di azione e indicazioni registrate

Abatacept (CTLA-4 Ig) è una proteina di fusione che comprende il dominio extracellulare del CTLA-4 umano (una proteina regolatoria trans-membrana che non è espressa sulla superficie delle cellule T a riposo ma solo dopo la loro attivazione) e un frammento del dominio Fc delle IgG1 umane. Abatacept agisce come modulatore selettivo della costimolazione dei linfociti T, responsabili della produzione di citochine infiammatorie che sono causa di sinovite e di altre manifestazioni dell'artrite reumatoide. La piena attivazione delle cellule T richiede due segnali: il primo è il riconoscimento di un antigene specifico da parte di un recettore T cellulare e coinvolge il sistema maggiore di istocompatibilità (MHC), il secondo è un segnale di costimolazione la cui via principale è rappresentata dal legame tra i recettori CD80 e CD86 della cellula presentante l'antigene e il recettore CD28 sui linfociti T. Abatacept agisce inibendo selettivamente il segnale di costimolazione attraverso legame specifico al CD80 e CD86.

Abatacept 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). Sono stati dimostrati una inibizione della progressione del danno articolare ed un miglioramento della funzione fisica durante il trattamento di combinazione con abatacept e metotrexato.

Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

I dati di efficacia sono desunti da 5 RCT in doppio cieco, controllati, con placebo per un totale di 1955 pazienti trattati con abatacept e 989 con placebo (numero complessivo dei singoli studi 339, 638, 389, 1441, 431). In 4 RCT erano arruolati pazienti con almeno 12 articolazioni dolorabili e 10 tumefatte (nel quinto il numero di articolazioni colpite non era indicato) che continuavano la loro dose stabile di metotrexato.

Solo in uno dei 5 studi, in 389 pazienti, efficacia e sicurezza di abatacept sono state valutate, per 6 mesi, in pazienti con una risposta inadeguata (anche) ad un anti TNF: 32,2% ad etanercept, 67,8% ad infliximab, 2,3% ad adalimumab; questi pazienti interrompevano l'anti TNF prima della randomizzazione mentre gli altri DMARDs erano consentiti. Dei 391 soggetti randomizzati e trattati il 39% era in cura con anti TNF al momento dello studio e il 61% l'aveva fatto in passato. Per tutti la risposta era definita inadeguata dopo un trattamento di almeno 3 mesi. Ai primi (39%), prima della randomizzazione, veniva chiesto un periodo di sospensione di 28 gg se in trattamento con etanercept e di 60 gg se in trattamento con infliximab; i secondi (61%) erano in una condizione stabile di malattia attiva con 10 articolazioni gonfie e 12 dolenti. 258 pazienti erano randomizzati ad abatacept e 133 a placebo. Ha completato il trattamento l'86% dei pazienti ad abatacept e il 74% di quelli a placebo ed il motivo della sospensione era la inefficacia del trattamento: nel 20% dei soggetti a placebo e nel 5% di quelli ad abatacept.

La dose di abatacept era di 500 mg nei pazienti con peso < 60 kg, 750 mg con peso da 60 a 100 kg, 1 g con peso > 100 kg; in uno studio i pazienti erano randomizzati a ricevere 2 o 10 mg/kg.

Nei pazienti con 'risposta inadeguata ad anti TNF' (unico studio pertinente), abatacept ha indotto un miglioramento statisticamente significativo della risposta ACR 20 rispetto al placebo in termini di percentuale di risposta, già al giorno 15 dopo la prima dose (18% vs 5%; $p < 0.01$), mantenuto a 6 mesi (50,4% vs 19,5%; $p < 0.001$); altrettanto dicasi per l'ACR 50 a 6 mesi (20% vs 4%; $p < 0.001$) e per l'ACR 70, a 6 mesi (10% vs 2%; $p < 0.01$). Dopo i 6 mesi in RCT lo studio è stato esteso, in aperto; a 18 mesi, abatacept induce risposte in ACR 20 nel 70% (118/167), ACR 50 nel 43% (73/168), e ACR 70 nel 22% (37/169).

Anche negli studi di risposta inadeguata al (solo) metotrexato, peraltro abatacept determina percentuali di risposta di ACR 20, ACR 50 e ACR 70 con differenze altamente significative rispetto al placebo, in tutti i tempi di studio (protratti sino a 12 mesi) e anche in questi studi i risultati si confermano nella estensione in aperto sino a 24 e 48 mesi.

I risultati sono confermati nello *score DAS 28* (disease activity score) significativamente migliorato nei trattati con abatacept rispetto ai trattati con placebo.

Nello studio (isolato) di 'risposta inadeguata ad anti TNF' abatacept induceva un miglioramento della funzione fisica, misurata con l'indice HAQ-DI, Health Assessment Questionnaire Disability Index (e definita come miglioramenti di almeno 0,3 unità di HAQ-DI) nettamente superiore al placebo + DMARDs ($p < 0.001$) a 6 mesi; questo, sia come media di miglioramento dal basale (0,45 vs 0,11) che come

proporzione di pazienti con miglioramento significativo (47 % vs 23 %). Nel periodo in aperto il miglioramento di HAQ-DI continuava a 18 mesi. Anche in uno studio di risposta inadeguata al (solo) metotrexato, l'88% dei pazienti che avevano un miglioramento significativo con abatacept a 12 mesi mantenevano il risultato a 18 e a 24 mesi. In uno studio RC abatacept era associato ad un anti-TNF. Pazienti con artrite reumatoide, attiva nonostante etanercept, venivano randomizzati 2:1 al trattamento o con la associazione abatacept + etanercept (rispettivamente a 2 mg/kg 1 volta al mese ev e 25 mg sc 2 volte la settimana) o con la associazione placebo+etanercept; i pazienti che a 6 mesi avevano una riduzione di almeno il 50 % di articolazioni tumefatte o dolenti sospendevano etanercept e continuavano il loro trattamento originario ad abatacept o a placebo per altri 6 mesi. I pazienti trattati con abatacept avevano un miglioramento di mHAQ che era significativo a 6 mesi ma che non si confermava a 12 mesi, cioè nel semestre in cui etanercept era sospeso. Tuttavia i soggetti nel gruppo abatacept avevano alte percentuali di AEs e di SAEs compresi 2 tumori e le infezioni, specie respiratorie erano più frequenti nel gruppo ad abatacept che in quello a placebo; negli asmatici erano più frequenti le reazioni durante la infusione. In complesso la tolleranza della associazione abatacept + etanercept era scarsa e minore di quella con il solo etanercept per cui la associazione con anti TNF non è raccomandata.

In un altro studio complesso abatacept era, di fatto, confrontato con una anti TNF (infiximab) anche se lo studio non era stato disegnato per dimostrare la non inferiorità o la superiorità versus, ma piuttosto a validare le risposte in efficacia e di confrontare direttamente solo i profili di sicurezza di entrambi (abatacept e infiximab) rispetto al placebo. Dei 748 pazienti inizialmente arruolati, 156 erano randomizzati ad abatacept, 165 a infiximab e 110 a placebo. Dopo i primi 197 gg dedicati a valutare la percentuale di risposta clinica nei 2 bracci di trattamento, i pazienti a placebo erano riallocati a seguire uno dei 32 trattamenti attivi per altri 6 mesi. Il calo di DAS 28 (sia > a 1,2 come marcatore di attività di malattia, sia < a 3,2 come marcatore di bassa attività di malattia, sia < a 2,6 come marcatore di remissione, sia infine come DAS28 medio nei 360 giorni) era ottenuto in una percentuale di pazienti del tutto simile con i 2 trattamenti mentre la frequenza di infezioni pre- specificate (micobatteri, herpes virus, infezioni invasive fungine o opportunistiche) era più alta nei trattati con infiximab.

Conclusioni

La conclusione generale degli studi è che abatacept ha un modesto effetto antiinfiammatorio nella artrite reumatoide avanzata che determina un rapido sollievo dei sintomi ed un miglioramento della funzione articolare; oltre a ciò abatacept ha un piccolo ma definito effetto sulla progressione radiologica del danno articolare. La CRF ritiene che il farmaco debba essere inserito nel Prontuario Terapeutico Regionale per il trattamento dell'artrite reumatoide nella stretta osservanza delle indicazioni registrate e con prescrizione solo da parte dei centri già autorizzati dalla Regione per la prescrizione dei farmaci biologici in pazienti adulti con artrite reumatoide.

Bibliografia

1. Kremer et al. *Ann Intern Med* 2006;144:865-876
2. Genovese MC et al *NEJM* 2005;353:1114-23
3. Keystone et al. Abatacept Provides Clinical Benefits in Rheumatoid Arthritis (RA) Patients who previously demonstrated a Lack of Response or No Response to One or More Anti-TNF Therapies *ACR* 2006, OP 933
4. Schiff M, Keiserman M, Codding C, et al. The Efficacy and Safety of Abatacept or Infiximab in RA Patients with an Inadequate response to MTX: Results from a 1-year Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Trial. *ACR* 2006 oral presentation L43
5. Kremer J, Westhovens R, Russell A, et al. Long-term Efficacy Of Abatacept Through 2 Years Of Treatment In Rheumatoid Arthritis Patients In The AIM Trial. *ACR* 2006 Poster number 506
6. Genovese MC, Schiff M, Luggen M, et al. Sustained Efficacy and Safety Through 2 Years in Patients with Rheumatoid Arthritis (RA) in the Long-term Extension of the ATTAIN Trial. *ACR* 2006 Poster number 498
7. Russell AS, Wallenstein GV, Li T, Martin MC, Maclean R, Blaisdell B, Gajria K, Cole JC, Becker JC, Emery P. Abatacept improves both the physical and mental health of patients with rheumatoid arthritis who have inadequate response to methotrexate treatment. *Ann Rheum Dis.* 2007 Feb;66(2):189-94. Epub 2006 Sep 19.
8. Westhovens R, Cole JC, Li T, Martin M, Maclean R, Lin P, Blaisdell B, Wallenstein GV, Aranda R, Sherrer Y. 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 (Oxford).* 2006 Oct;45(10):1238-46. Epub 2006 Mar 27
9. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, O'Fallon WM, Gabriel SE. Patient, disease, and therapy-related factors that influence discontinuation of disease-modifying antirheumatic drugs: a population-based incidence cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2006 Feb;33(2):248-55. Epub 2005 Dec 15
10. Duclos M, Gossec L, Ruysse-Witrand A, Salliot C, Luc M, Guignard S, Dougados M. Retention rates of tumor necrosis factor blockers in daily practice in 770 rheumatic patients. *J Rheumatol.* 2006 Dec;33(12):2433-8. Epub 2006 Oct 1.

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

11. Mancarella L, Bobbio-Pallavicini F, Ceccarelli F, Falappone PC, Ferrante A, Malesci D, Massara A, Nacci F, Secchi ME, Manganelli S, Salaffi F, Bambara ML, Bombardieri S, Cutolo M, Ferri C, Galeazzi M, Gerli R, Giacomelli R, Grassi W, Lapadula G, Cerinic MM, Montecucco C, Trotta F, Triolo G, Valentini G, Valesini G, Ferraccioli GF; GISEA group. Good clinical response, remission, and predictors of remission in rheumatoid arthritis patients treated with tumor necrosis factor- α blockers: the GISEA study. *J Rheumatol.* 2007 Aug;34(8):1670-3.
12. Pincus T., et al., Why are only 50% of courses of Anti-TNFs factor agents continued for only 2 years in some settings? Need for longterm observations in standard care to complement clinical trials, *J. Rheum* 2006;33:12
13. Ariza-Ariza *et al.* Dose escalation of the anti-TNF- α agents in patients with
14. rheumatoid arthritis. A systematic review Dose escalation of the anti-TNF- α agents in patients with
15. rheumatoid arthritis. A systematic review
16. Finckh A, et al., Evidence for differential acquired drug resistance to anti-tumour necrosis factor agents in rheumatoid arthritis, *Ann. Rheum. Dis* 2006;65:746-752
17. Hyrich K, Outcomes After Switching From One Anti-Tumor Necrosis Factor α Agent to a Second Anti-Tumor Necrosis Factor α Agent in Patients with RA, *Arthritis&Rheumatism*, vol.56,1 2007, 12-20

Documento approvato nella seduta della CRF del 17 aprile 2008