

Trattamento Sistemico dell'Artrite Reumatoide nell'Adulto

con particolare riferimento ai farmaci biologici

Gruppo Multidisciplinare sui
Farmaci Biologici in Reumatologia
Regione Emilia Romagna

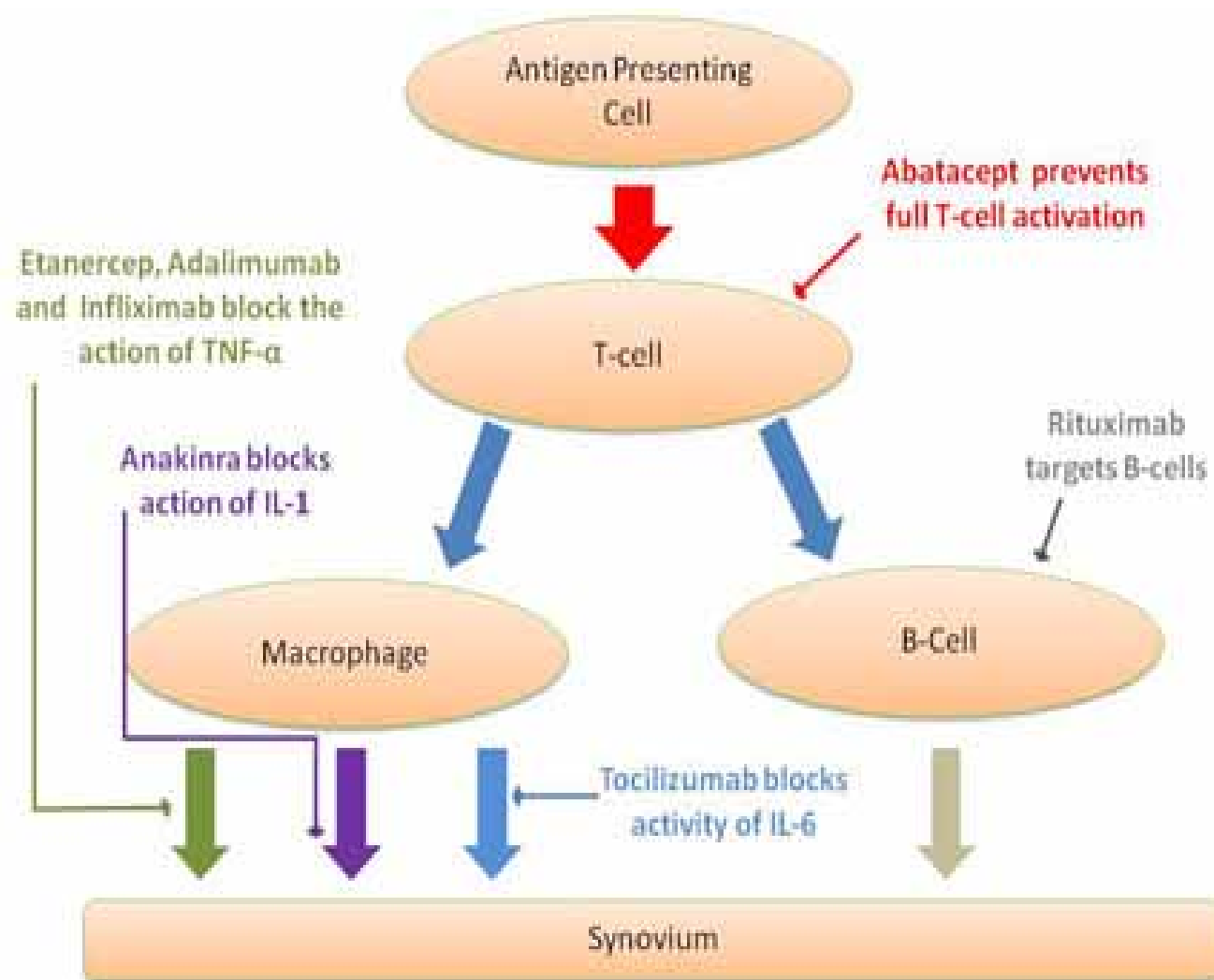
C. Salvarani,
Struttura Complessa di Reumatologia,
Ospedale di Reggio Emilia

Farmaci Biologici per il Trattamento della Artrite Reumatoide

- Agenti con bersaglio le citochine:
 - bloccanti il TNF-alfa: adalimumab, infliximab, etanercept
 - bloccanti l'IL-1: anakinra
- Agenti con bersaglio le cellule:
 - anti-CD20(deplezione B cellule): rituximab
- Agenti bloccanti la costimolazione:
 - abatacept

Farmaci Biologici per il Trattamento della Artrite Reumatoide

- Agenti bloccanti il TNF-alfa:
 - Infliximab: Ab monoclonale chimerico, umano-murino
 - Adalimumab: Ab monoclonale ricombinante umano
 - Etanercept: proteina di fusione costituita dalla porzione extracellulare del recettore p75 per il TNF-alfa associato al frammento Fc di una IgG1 umana
- Agenti bloccanti la IL-1:
 - Anakinra: antagonista del recettore per l'IL-1
- Agenti anti-CD20(deplezione B cellule):
 - Rituximab: Ab monoclonale chimerico umano-murino diretto contro CD20 (proteina di membrana specifica per i linfociti B)
- Agenti bloccanti la costimolazione:
 - Abatacept: proteina umana ricombinate e solubile costituita dal dominio extracellulare dell'Ag4 associato al linfocita T citotossico umano (CTLA-4) legato alla porzione Fc modificata della IgG1 umana



Efficacia della Terapia anti-TNF alfa

- Infliximab, adalimumab, etanercept sono efficaci nei pazienti non-responders ai DMARDs tradizionali:
 - nel ridurre l'infiammazione clinica
 - nel migliorare la funzione
 - nel ridurre la progressione radiologica
 - nel migliorare la qualità della vita

Numero dei RCTs in cui è stata valutata l'efficacia e tollerabilità degli anti-TNF alfa

- **Infliximab: 9 RCTs**
- **Adalimumab: 6 RCTs**
- **Etanercept: 10 RCTs**

Efficacia degli anti-TNF alfa nella “early” AR aggressiva “naive” alla terapia con MTX

- Infliximab: in 2 RCTs infliximab + MTX era superiore a MTX nel ridurre la progressione radiologica
- Adalimumab: in 1 RCT adalimumab era superiore al MTX nel ridurre la progressione radiologica
- Etanercept: in 1 RCT etanercept era superiore a MTX, e etanercept + MTX era superiore a etanercept nel ridurre la progressione radiologica

Esistono differenze di efficacia tra i farmaci anti-TNF alfa?

- non ci sono studi di confronto fra adalimumab, etanercept ed infliximab che consentano di definire la superiorità di un farmaco rispetto all'altro in termini di efficacia
- un secondo anti-TNF alfa può essere efficace in caso di inefficacia del primo anti-TNF alfa

RHEUMATOLOGY
DECEMBER 2009

Original article

Differential effects of anti-TNF- α drugs on fibroblast-like synoviocyte apoptosis

Laura Pattacini, Luigi Boiardi, Bruno Casali and Carlo Salvarani

Conclusions. Etanercept is more effective in inducing FLS apoptosis compared with the other drugs tested

Effetti Collaterali-Controindicazioni degli anti-TNF alfa

- Infezioni
- Infezioni opportunistiche (riattivazione di una TBC latente)
- Tumori solidi e ematologici
- Scompenso cardiaco congestizio (NYHA III o IV)
- Malattie demielinizzanti

QUESITO 4

- **Esistono differenze di efficacia fra i farmaci anti-TNF alfa?**
- **Quali i criteri di scelta nella pratica clinica?**
- **Quale ruolo esercitano nella scelta del trattamento, a parità di efficacia, la comodità di somministrazione, la compliance e la preferenza del paziente?**

RACCOMANDAZIONE

Non ci sono criteri forti per guidare la scelta fra i tre anti-TNF alfa disponibili

Il gruppo di lavoro ha identificato alcuni elementi clinici di cui tenere conto nella scelta del farmaco nel singolo paziente:

- **rischio di riattivazione di malattia tubercolare:** il farmaco anti TNF-alfa che si è dimostrato più sicuro è l'etanercept seguito da adalimumab o infliximab
- **interstiziopatia polmonare:** è preferibile utilizzare un anti-TNF alfa che non deve essere obbligatoriamente associato al MTX
- **malattia infiammatoria intestinale:** saranno da preferire gli anti-TNF alfa che si sono dimostrati efficaci e che presentano l'indicazione registrata per entrambe le patologie (infliximab ed adalimumab)

RACCOMANDAZIONE

- **manifestazioni sistemiche e/o oculari** (uveiti, scleriti):
infliximab ed adalimumab sono i farmaci con prove di efficacia in presenza di tali complicanze
- possibile utilizzo in **monoterapia** (da scheda tecnica: etanercept può essere somministrato senza associarlo al MTX, adalimumab può essere somministrato in monoterapia in caso di intolleranza o controindicazione al MTX)
- **via di somministrazione:** la via di somministrazione e.v. sortisce una maggiore rapidità d'azione

Quesito 5

- Esistono criteri per associare un farmaco biologico a un DMARDs (metotressato, leflunomide, ciclosporina ecc.)?

RACCOMANDAZIONE

- L'efficacia degli anti TNF (su sintomi, limitazioni funzionali e progressione radiologica) è maggiore se associati al MTX senza un rilevante aumento degli eventi avversi
- l'associazione con MTX sembra inoltre ridurre l'incidenza dei casi di sospensione del trattamento (studi osservazionali)

RACCOMANDAZIONE

- Non sono attualmente disponibili dati conclusivi rispetto all'efficacia dell'associazione fra anti-TNF alfa e gli altri DMARDs
- Il farmaco anti TNF alfa potrà comunque essere associato al DMARDs in corso al momento in cui si rendesse necessaria l'associazione

Quesito 6

- **Esistono indicazioni all'associazione di due farmaci biologici?**

RACCOMANDAZIONE

- Il panel raccomanda di **NON** associare fra loro i farmaci biologici attualmente disponibili
- gli studi eseguiti dimostrano infatti una maggiore incidenza di eventi avversi in assenza di maggiore efficacia clinica.

Quesito 7

- **Quanti anti-TNF alfa si possono fare in successione?**

RACCOMANDAZIONE

- Il gruppo di lavoro concorda che in caso di mancata risposta clinica (fallimento del primo anti-TNF alfa) si potrà procedere alla somministrazione di un secondo anti-TNF alfa
- Non ci sono criteri per la scelta del 2° anti-TNF alfa
- Si concorda inoltre che in caso di insuccesso non è giustificato un ulteriore switch

Quesito 8

- **Ci sono criteri per definire la durata del trattamento con anti-TNF alfa in caso di risposta positiva?**

RACCOMANDAZIONE

- La valutazione di efficacia del trattamento con anti-TNF alfa deve essere eseguita entro 6 mesi dall'inizio dello stesso
- In caso di risposta positiva il trattamento sarà continuato

RACCOMANDAZIONE

- In caso di remissione prolungata (paziente clinicamente stabile a due controlli successivi a distanza di 6 mesi e in terapia stabile) la riduzione della dose (all'interno delle dosi registrate) o la sospensione del trattamento potranno essere considerate
- Non esistono ad oggi criteri condivisi per decidere la modalità di sospensione del trattamento in caso di remissione prolungata

Quesito 9

- **Quale posto in terapia per il rituximab?**

RACCOMANDAZIONE

- Il gruppo di lavoro, concorda che il rituximab, in combinazione col MTX, rappresenta l'opzione terapeutica in presenza di **tutte** le seguenti condizioni:
 - AR attiva
 - fallimento o intolleranza ad almeno un DMARDs
 - fallimento per inefficacia/intolleranza ad almeno un anti-TNF alfa

**Alcuni dati depongono per una maggiore efficacia del rituximab in presenza di positività del fattore reumatoide*

Quesito 10

- **Quale posto in terapia per l'abatacept?**

RACCOMANDAZIONE

- Il Panel concorda che l'Abatacept, in combinazione col MTX rappresenta una opzione terapeutica in presenza di tutte le seguenti condizioni:
 - AR attiva
 - Fallimento o intolleranza ad almeno un DMARDs
 - Fallimento per inefficacia/intolleranza ad almeno un anti TNF alfa

RACCOMANDAZIONE

- Non essendo disponibili studi di confronto fra abatacept e rituximab o fra abatacept e anti-TNF alfa, il confronto con tali farmaci può avvenire solo in modo indiretto
- Analogamente a quanto raccomandato dal TA del NICE nella definizione del suo posto in terapia nel singolo caso clinico si dovrà considerare anche il rapporto costo beneficio

Quesito 11

- **Quali sono le aree di incertezza e le priorità per la ricerca clinica?**

RACCOMANDAZIONE

Il gruppo di lavoro raccomanda l'esecuzione, in particolare nell'ambito di programmi di ricerca indipendente, di diversi studi, quali ad esempio:

- studi di confronto testa-testa tra differenti trattamenti impiegati nell'induzione della remissione clinica e del mantenimento della remissione a breve-medio termine (valutazioni a 6 mesi-1 anno);
- studi di strategie terapeutiche a più lungo termine (valutazioni a 2-3 anni) per mantenere la remissione e ridurre i rischi ed i costi connessi ai trattamenti

RACCOMANDAZIONE

- studi per valutare la persistenza della risposta terapeutica/remissione nei pazienti dopo la sospensione del biologico, in corso della sola terapia di mantenimento con DMARDs
- studi predittivi della risposta clinica ed individuazione di fattori prognostici e biomarkers
- studi di efficacia in varianti cliniche escluse dalla sperimentazione clinica
- studi che valutino strategie di comunicazione, rivolti sia ai medici sia ai pazienti, per una maggiore consapevolezza circa l'efficacia ed i rischi dei trattamenti