

AGGIORNAMENTO SCHEDA DI VALUTAZIONE DI ABATACEPT

RICHIESTA DI INSERIMENTO in prima linea DI ABATACEPT ATC L04AA24 ORENCIA®

Presentata da Prof. G. Passiu - U.O.C. di Reumatologia – AOU SS

In data ottobre 2011

Per le seguenti motivazioni (sintesi):

In base alla nuova indicazione approvata dall'AIFA si chiede l'inserimento del farmaco, che è già presente in PTR limitatamente a pazienti non responsivi ai trattamenti con gli anti TNF-alfa, in prima linea dopo risposta insufficiente a un primo DMARD (MTX).

Abatacept è il primo esponente di una nuova classe di agenti biologici il cui meccanismo di azione consiste nella modulazione selettiva del segnale di co-stimolazione dei linfociti T, responsabili delle manifestazioni infiammatorie dell'AR.

Abatacept è una proteina solubile umana di fusione costituita dal dominio extracellulare di CTLA4 legato ad una porzione modificata di un frammento cristallizzabile di immunoglobulina umana IgG1.

1. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Prima indicazioni registrata (Determinazione AIFA del 26 ottobre 2007):

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).

Nuova indicazione terapeutica (Determinazione AIFA 10 febbraio 2011)

Indicato in combinazione con metotrexato per il trattamento dell'artrite reumatoide attiva da moderata a grave in pazienti adulti che hanno avuto una risposta insufficiente alla precedente terapia con uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARDs) incluso metotrexato (MTX) o un inibitore del TNFalfa. Sono stati dimostrati una inibizione della progressione del danno articolare ed un miglioramento della funzione fisica durante il trattamento di combinazione con abatacept o MTX.

In combinazione con MTX è indicato per il trattamento dell'artrite idiomatica giovanile poliarticolare (Juvenile idiopathic arthritis JIA) da moderata a grave in pazienti pediatrici dai 6 anni di età ed oltre che hanno avuto risposta insufficiente agli altri DMARDs, incluso almeno un inibitore del TNF, non è stato studiato in pazienti di età inferiore ai 6 anni.

Classe H - Medicinale soggetto a prescrizione limitativa, prescrivibile a carico del SSN solo dai Centri autorizzati.

Medicinale vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o specialisti Reumatologo, Internista.

Abatacept deve essere somministrato con un'infusione e.v. di 30 minuti alla dose riportata in tabella.

Dopo la prima somministrazione deve essere somministrato alla settimana 2 e 4 e successivamente ogni 4 settimane.

AGGIORNAMENTO SCHEDA DI VALUTAZIONE DI ABATACEPT

PESO CORPOREO DEL PAZIENTE	Dose (circa 10 mg/Kg peso)	Numero flaconcini (1 fl = 250 mg)
<60 kg	500 mg	2
Da ≥60 kg a ≤100 kg	750 mg	3
> 100 kg	1.000 mg	4

2. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA DEL FARMACO

Una review ha valutato efficacia, sicurezza e tollerabilità di Abatacept in pazienti con artrite reumatoide attiva (RA) con risposta inadeguata a metotrexato (MTX) e che erano *naïve* rispetto ai farmaci biologici modificanti la malattia. Per la review sono stati rivisti i dati provenienti da studi randomizzati, doppio cieco, controllati con placebo di fase III (Abatacept Inadequate Responders to Methotrexate (AIM, n= 652); Abatacept or Infliximab versus placebo, a trial for Tolerability, Efficacy and Safety in treating RA (ATTEST, n= 431); e da uno studio di fase IIb di dose finding (Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cellactivation with fusion protein CTLA4IG, n=339) e le loro estensioni nel lungo termine. Tutti i pazienti avevano ricevuto una terapia di fondo con MTX e dosaggi stabili di FANS e corticosteroidi orali. Le estensioni in aperto di questi studi hanno valutato l'efficacia a lungo termine di abatacept + MTX per oltre sette anni.

Nello studio di fase IIb i pazienti hanno ricevuto, in aggiunta a MTX, abatacept 2 o 10 mg/kg di peso corporeo somministrati per infusione endovenosa. Abatacept 10 mg/kg + MTX ha dimostrato essere efficace nel migliorare i segni ed i sintomi e la funzionalità fisica, diminuendo l'attività della malattia e inducendo remissione. L'endpoint primario era la risposta ACR 20 che è stata significativa per Abatacept 10 mg/kg ($p < 0,001$). Anche il tasso di risposta ACR50, ACR70 e la funzionalità fisica sono stati significativi. La maggior parte dei pazienti randomizzati con abatacept 10 mg/kg (73%) ha continuato il trattamento, dei quali il 51,4% dei pazienti ha ottenuto una risposta ACR70, uno stato di bassa attività della malattia era evidente in circa il 70% dei pazienti e il 51,5% ha ottenuto una remissione secondo la scala DAS28 (Disease Activity Score 28) e CRP (C-Reactive Proteine).

Per quanto riguarda lo studio AIM, i pazienti hanno ricevuto e.v. circa 10 mg/kg di abatacept ai giorni 1, 15 e 29 e successivamente ogni 28 giorni. Endpoint comprimari erano il tasso di risposta ACR 20 a 6 mesi e miglioramenti clinicamente significativi del punteggio HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire-Disability Index) ≥ 0.3 unità ad un anno. Una proporzione significativamente maggiore di pazienti che hanno ricevuto Abatacept + MTX (67,9%) hanno ottenuto un miglioramento a 6 mesi rispetto al placebo + MTX (39,7%) $p < 0.001$, così come ad un anno Abatacept + MTX (73,1%) hanno ottenuto un miglioramento a 6 mesi rispetto al placebo + MTX (39,7%) $p < 0.001$. Per quanto riguarda l'ACR50 e ACR70 e la funzionalità fisica sono state registrate le seguenti percentuali:

Abatacept + MTX a 6 mesi ACR50 39,9%, ACR 70 19,8%, a un anno ACR50 48,3%, ACR70 28,8 mentre placebo + MTX hanno avuto risposte a 6 mesi ACR50 16,8%, ACR70 6,5% ad un anno rispettivamente 18,2 e 6,5. Una successiva analisi post-hoc ha suggerito un progressivo miglioramento nella attività della malattia nel braccio trattato con abatacept.

Nello studio ATTEST i pazienti hanno ricevuto:

AGGIORNAMENTO SCHEDA DI VALUTAZIONE DI ABATACEPT

abatacept circa 10 mg/Kg ai giorni 1, 15 e 29 e successivamente ogni 28 giorni o una dose stabile di infliximab 3 mg/kg ai giorni 1, 15, 43 e 85 e poi ogni 56 giorni o placebo + MTX.

Gli stessi autori dello studio ATTEST precisano che lo studio non è stato disegnato per un confronto diretto tra infliximab e abatacept ma solo per pubblicare un trial clinico randomizzato di valutazione degli effetti di due terapie con farmaco biologico nello stesso studio.

L'endpoint primario di efficacia era la riduzione dell'attività della malattia valutata usando il punteggio DAS28 VES a 6 mesi. Dopo 6 mesi di trattamento, abatacept + MTX ha significativamente ridotto i segni ed i sintomi della RA rispetto al placebo + MTX misurato come differenza dal baseline. I risultati sono stati i seguenti:

	ACR20	ACR50	ACR70	DAS28 VES
ABATACEPT + MTX	66,7, p<0,001	40,4, p<0,001	20,5, p<0,05	-2,52, p<0.001
INFLIXIMAB + MTX	59,4, p<0,01	37,0, p<0,01	24,2, p<0,01	-2,25, p<0.001
PLACEBO + MTX	41,8	20,0	9,1	1,48.

Risposta simile si è avuta nel trattamento a 6 mesi quando si è confrontato infliximab + MTX con placebo + MTX. I risultati ottenuti a 6 mesi si sono mantenuti anche a 12 mesi.

Comunque, le proporzioni di pazienti che hanno ottenuto una buona risposta EULAR, LDAS e DAS28 definita remissione con abatacept + MTX ha continuato a crescere mentre la risposta al trattamento con infliximab è stabilizzata. Dopo 12 mesi sono state osservate maggiori riduzioni nel DAS28 con abatacept rispetto a infliximab (-2,88 vs 2,25 CI95%, -0,62, -0,96, -0,29).

Lo studio AIM (83% dei pazienti) è proseguito in aperto (OLE) per i pazienti trattati con abatacept + MTX e oltre il 90% ha completato l'estensione ad 1 anno e il 70% a 5 anni. Anche i pazienti dello studio ATTEST sono entrati (86%) nella fase in aperto (OLE) e di questi il 90% ha completato i due anni di trattamento, i pazienti inizialmente trattati con infliximab sono passati a abatacept.

Le proporzioni di risposta ACR con abatacept + MTX ad 1 anno dello studio AIM sono mantenute dopo 5 anni di trattamento (ACR20, 81,9% ad 1 anno vs 83,6% a 5 anni; ACR50 50,0% vs 61,1%; ACR70 32,4% vs 39,6%).

Anche la fase in aperto di ATTEST ha confermato la riduzione dell'attività della malattia, i tassi di risposta di ACR20, ACR50 e ACR70 sono stati alla fine di un anno di trattamento 72,4%, 45,5% e 26,3% rispettivamente, a due anni 87%, 61% e 41%.

Abatacept è generalmente ben tollerato negli studi clinici in pazienti con RA attiva *naïve* rispetto a farmaci biologici. I più comuni effetti avversi nel braccio abatacept rispetto al gruppo placebo dopo un anno di trattamento nello studio AIM erano mal di testa e nasofaringiti. Nel gruppo abatacept e nel gruppo placebo rispettivamente l'incidenza di neoplasmi è stata 0,9% vs 0,9%, infezioni serie 2,5% vs 0,9%, tubercolosi 0,2% vs 0,5%. Nello studio ATTEST l'incidenza di effetti avversi gravi correlati al trattamento erano due tre volte inferiori

AGGIORNAMENTO SCHEDA DI VALUTAZIONE DI ABATACEPT

in abatacept + MTX rispetto a infliximab + MTX. Anche nell'estensione a lungo termine non sembrano esserci novità rispetto a sicurezza o tollerabilità del trattamento.

3. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSIE INDICAZIONI

Non sono disponibili studi condotti con l'obiettivo primario di confrontare efficacia, sicurezza e tollerabilità di abatacept rispetto agli altri farmaci biologici comunemente utilizzati nella pratica clinica e con rituximab, altro farmaco raccomandato come seconda linea. Dal punto di vista economico per quanto il prezzo per un anno di terapia è in linea con gli altri biologici, si sottolinea che è sempre preferibile, dove non ci sono evidenze di maggior efficacia/sicurezza, la somministrazione per via sottocutanea poiché l'infusione endovenosa, come nel caso di abatacept e infliximab, necessita di accesso alle strutture con un costo aggiuntivo rispetto al costo del farmaco.

4. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

Abatacept si propone come alternativa terapeutica nell'artrite reumatoide moderata grave non responsiva ad altri farmaci in virtù di un diverso meccanismo d'azione (blocco della co-stimolazione delle cellule T). Tuttavia la mancanza di studi di confronto diretto verso terapie con DMARDs alternative, verso farmaci inibitori del TNF- α e verso rituximab rende non chiaro il suo reale valore.

5. VALUTAZIONE DEI COSTI

Il costo del trattamento dipende dal dosaggio utilizzato ed è, quindi, correlato al peso corporeo del paziente.

FARMACO	DOSE (di mantenimento**)	CONFEZIONI	COSTO EX FACTORY*	N°SOMMINISTR. ANNO	COSTO ANNUO
Certolizumab pegol (Cimzia®)	200 mg sc ogni 2 settimane	2 sir 200 mg	€ 929,55	26	€ 12.032
Etanercept (Enbrel®)	25 mg sc due volte alla settimana o 50 mg ogni settimana	4 sir/pen 25 mg sc 4 sir/pen 50 mg sc	€ 484,75 € 969,49	52	€ 12.603
Infliximab (Remicade®)	3 mg/kg ev ogni 8 settimane	Fiala 100 mg	€ 542,15	6,5 la somministrazione necessita di accesso ospedaliero premedicazione	€ 7.048***
Adalimumab (Humira®)	40 mg sc ogni 2 settimane	2 sir/pen 40 mg 4 sir/pen 40 mg	€ 1.015,13 € 2.030,26	26	€ 13.195
Golimumab (Simponi®)	50 mg sc ogni 4 settimane	1 pen 50 mg	€ 1044,19	13	€ 13.574
Abatacept (Orencia®)	750 mg ev ogni 4 settimane (pz di peso 60-100 kg)	3 fl da 250 mg	€ 1.077,30	13 la somministrazione necessita di accesso ospedaliero	€ 14.004
Rituximab (Mabthera®)	Una infusione ev di 1000 mg per infusione e.v., seguita da una seconda infusione e.v. di 1000 mg due settimane dopo	1 fl 50 ml 500 mg	€ 1.318,33	2 la somministrazione necessita di accesso ospedaliero premedicazione	€ 5.273,32
Anakinra (Kineret®)	100 mg/die sc	7 sir 100 mg	€ 199,32	365	€ 10.393

* da CFO aggiornato al 29 settembre 2011.

** sono riportati i dosaggi medi da "Riassunto delle caratteristiche del prodotto" di ciascun farmaco.

*** calcolato su un paziente di circa 67 Kg trattato con 3 mg/Kg ogni 8 settimane.

AGGIORNAMENTO SCHEDA DI VALUTAZIONE DI ABATACEPT

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

☐ proposta di inserimento **accolta**

☐ proposta di inserimento **non accolta**

☒ proposta di inserimento **accolta con restrizioni**

“in seconda linea per pazienti non responders ai farmaci anti TNFalfa a somministrazione sottocutanea”

Per le seguenti motivazioni

Abatacept è un'alternativa terapeutica nell'artrite reumatoide moderata grave non responsiva ad altri farmaci in virtù di un diverso meccanismo d'azione (blocco della co-stimolazione delle cellule T).

Poiché non ci sono evidenze di superiorità rispetto ai farmaci per via sottocutanea si deve preferire la somministrazione sottocutanea poiché l'infusione endovenosa (abatacept, infliximab e rituxumab) determina un accesso alle strutture, per la somministrazione che determina per il SSR un costo aggiuntivo rispetto al costo del farmaco.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Oencia® Riassunto delle Caratteristiche del prodotto (16/03/2011);
2. AIFA – Determinazione 10 febbraio 2011;
3. Schiff M. and Bassette L. – Evaluation of abatacept in biologic-naïve patients with active rheumatoid arthritis – Clin Rheumatol 82(10) 29: 583-591;
4. Linee guida italiane per la diagnosi precoce e terapia della artrite reumatoide;
5. Linee guida British Society of Rheumatology;
6. Scottish Medicines Consortium, 2007;
7. Moreland LW et al. - Costimulatory blockade in patients with rheumatoid arthritis - Arthritis Rheum 2002; 46: 1470-9;
8. Kremer JM et al. - Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4Ig - N Engl J Med 2003; 349: 1907–15;
9. Kremer JM 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: 2263-71;
10. Kremer JM et al. - Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial - Ann Intern Med 2006; 144:865–76.
11. Genant H. et al. – Abatacept inhibits progression of structural damage in rheumatoid arthritis: results from the long term extension of the AIM trial - Ann. Rheum. Dis 2008; 67: 1084-1089;
12. Genovese MC et al – Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition - N Engl J Med 2005; 353:1114-23;

AGGIORNAMENTO SCHEDA DI VALUTAZIONE DI ABATACEPT

13. Genovese MC et al. - Efficacy and safety of the selective co-stimulation modulator adapacept following 2 years of treatment in patients with rheumatoid arthritis ad an inadequate response to anti-tumor necrosis factor therapy - Ann Rheum Dis 2008; 67:547-54,
14. Schiff M, et al. – Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate - Ann. Rheum. Dis 2008; 67:1096-1103;
15. Abatacept. Medical review - US Food and Drug Administration.
16. E Furst, et al. – Update consensus statement on biological agents for the tratment of rheumatic diseases, 2008 Ann Rheum Dis 67 (sup III);iii2-iii25.
17. Linee guida italiane per la diagnosi precoce e terapia della artrite reumatoide.
18. Linee guida British Society of Rheumatology.
19. Abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis. NICE 2008