

**RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI ABATACEPT L04AA24  
(ORENCIA®)**

**Presentata da:** Prof. Alessandro Mathieu – Dir. Struttura Complessa Reumatologia AOU Cagliari

Prof. Giuseppe Passiu - Dir. Struttura Complessa Reumatologia AOU Sassari

**In data:** novembre 2013

**Per le seguenti motivazioni (sintesi):**

*Abatacept è già presente in PTR nella formulazione EV, si chiede l'inserimento della formulazione SC*

**1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE**

L'Artrite Reumatoide (AR) è una malattia cronica, ad andamento fluttuante, caratterizzata da un progressivo danno articolare, disabilità, distruzione delle articolazioni e morte prematura. La sua eziologia è ancora sconosciuta, generalmente è considerata come una patologia autoimmune, stimolata da fattori ambientali che agiscono su individui geneticamente predisposti.

L'esordio e il corso dell'Artrite Reumatoide variano da paziente a paziente, rendendone difficile la diagnosi e la gestione. La maggior parte dei pazienti presenta un'attività di malattia persistente ma a fasi alterne, accompagnata da un diverso grado di lesioni articolari e di danno funzionale.

L'aspettativa di vita dei pazienti affetti da AR può diminuire da 3 a 10 anni; la causa principale di questo aumento della mortalità sono le malattie cardiovascolari (es. prematura aterosclerosi).

La malattia ha un impatto negativo sulla qualità della vita e sull'attività lavorativa dei pazienti colpiti, specialmente nelle sue forme moderate-gravi; in Italia il 23% dei pazienti colpiti da tale patologia ha dovuto modificare o cessare il lavoro.

**2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE**

Obiettivo fondamentale della terapia farmacologica dell'Artrite Reumatoide in fase precoce è eliminare la sinovite e l'attività della malattia per prevenire il danno articolare e la disabilità funzionale. Analoga importanza assume il trattamento sintomatico del dolore.

I FANS sono efficaci nel ridurre sia la flogosi che il dolore, ma non hanno alcun effetto sulla progressione della malattia né sono in grado di prevenire il danno articolare.

Il principale componente della terapia dell'AR è un DMARD; DISEASE MODIFYING ANTI-RHEUMATIC DRUGS (DMARDs) si tratta di farmaci in grado di modificare il decorso della malattia e di migliorarne i sintomi; la loro attività comincia a manifestarsi dopo un periodo variabile di latenza (4-16 settimane), molti di essi si sono dimostrati anche in grado di ritardare la progressione radiologica della malattia. I DMARDs si possono dividere in due gruppi: i farmaci sintetici (metotrexato MTX, sulfasalazina, idrocloroquina, leflunomide) che hanno un effetto antinfiammatorio e antiproliferativo generico e i farmaci "biologici" costituiti da un anticorpo monoclonale o da un recettore solubile, che sono in grado di bloccare i mediatori cellulari o le cellule specifiche. Sono farmaci biologici

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

gli anti-TNF alfa (adalimumab, etanercept, infliximab, golimumab e certolizumab pegol), i farmaci che bloccano le cellule B (rituximab), i modulatori della stimolazione dei linfociti (abatacept), gli inibitori dell'IL-1 (anakinra).

Raccomandazioni EULAR 2013

La terapia con DMARDs deve essere iniziata non appena viene fatta la diagnosi di Artrite Reumatoide, il trattamento deve essere volto al raggiungimento di una bassa attività della malattia o della remissione. Il monitoraggio durante la fase attiva della malattia, dovrebbe essere frequente (ogni 1-3 mesi) e la terapia aggiustata se dopo tre mesi non vi è alcun miglioramento o dopo sei mesi non è stato raggiunto l'obiettivo.

Il MTX rimane il DMARDs di prima scelta pazienti con AR attiva, nei casi in cui sia controindicato o si sviluppi intolleranza (precoca), possono essere presi in considerazione sulfasalazina o leflunomide.

In pazienti DMARD-naïve, indipendentemente dall'uso di glucocorticoidi, possono essere utilizzati DMARDs convenzionali-MTX sulfasalazina o leflunomide- (csDMARD) in monoterapia o in combinazione.

I glucocorticoidi a basso dosaggio devono essere presi in considerazione come parte della strategia del trattamento iniziale (in combinazione con uno o più csDMARDs) per un massimo di 6 mesi, ma la dose dovrebbe essere diminuita il più rapidamente possibile.

Se durante il primo trattamento con un csDMARD non si ottengono dei risultati si deve passare ad un'altra strategia o con un altro csDMARD quando non sono presenti fattori prognostici; o con un bDMARD- inibitori del TNF $\alpha$  , abatacept o tocilizumab ,e il rituximab - (dove b sta per biologico) quando sono presenti i fattori prognostici (es. un elevato stato di attività della malattia, positività agli autoanticorpi come il fattore reumatoide o gli anticorpi delle proteine citrullinate e la presenza precoce di danno articolare).

Nei pazienti che rispondono in maniera insufficiente al MTX e/o agli altri csDMARD, con o senza glucocorticoidi, dev'essere iniziata la terapia con un bDMARD in aggiunta al csDMARDs già in uso. Se la prima terapia con un inibitore del TNF $\alpha$  è fallita, i pazienti possono ricevere un altro inibitore del TNF $\alpha$  o un agente biologico con un'altra modalità di azione.

Se un paziente rimane in remissione dopo aver diminuito o sospeso i glucocorticoidi, si può prendere in considerazione la riduzione della terapia con il bDMARD, specialmente se questo trattamento è combinato con un csDMARD. Nei casi di remissione a lungo termine, il medico in accordo con il paziente può decidere di ridurre anche la dose del csDMARD.

Quando dev'essere aggiustata la terapia, i fattori da tenere in considerazione oltre l'attività di malattia, sono anche la progressione del danno strutturale, la comorbidità e i problemi di sicurezza.

### 3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

#### Indicazioni

Abatacept in combinazione con metotressato è indicato 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 metotressato (MTX) o un inibitore del Fattore di Necrosi Tumorale (TNF)-alfa.

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

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

Orencia ai fini della rimborsabilità è classificato in fascia H.

### 4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

L'efficacia di Abatacept SC è stata dimostrata in 3 studi di non inferiorità versus la formulazione EV e in uno studio di comparazione diretta con l'Adalimumab.

Il primo studio ha come obiettivo quello di dimostrare la non inferiorità di Abatacept SC rispetto ad Abatacept EV. E' uno studio di fase IIIb della durata di 6 mesi, multicentrico, randomizzato, doppio cieco, double dummy, con estensione open label in aperto.

Sono entrati a far parte dello studio i pazienti con diagnosi di Artrite Reumatoide in classe funzionale I-II-III, secondo i criteri dell'American College of Rheumatology 1992. I pazienti, al momento della randomizzazione, dovevano aver avuto una risposta inadeguata a una terapia di almeno 3 mesi con MTX (15mg/sett), dovevano presentare almeno 10 tendini gonfi, 12 articolazioni dolenti e i livelli della proteina C reattiva (CRP)  $\geq 0,8$  mg/dl.

I pazienti sono stati sottoposti a screening per la tubercolosi (TB) e sono stati esclusi quelli con un'evidenza clinica, radiologica o di laboratorio di TB attiva o con una storia di TB attiva negli ultimi tre anni, anche se trattati (i pz con una storia di TB attiva nei tre anni precedenti venivano inclusi solo se avevano ricevuto un trattamento appropriato). Sono stati inclusi i pazienti con TB latente se il trattamento con isoniazide (della durata di 9 mesi) era stato iniziato almeno 4 settimane prima di ricevere il farmaco in studio e se la radiografia del torace risulta negativa mostrando quindi una risposta alla terapia.

I pazienti sono stati randomizzati in due gruppi (1:1), con una stratificazione in base al peso corporeo (<60kg, tra 60 e 100kg, >100kg), a ricevere Abatacept 125mg SC al giorno 1, 8 e successivamente una volta alla settimana oppure Abatacept (~10mg/kg in base all'intervallo del peso) al giorno 1, 15 e 29 e successivamente ogni 4 settimane.

I pazienti randomizzati a ricevere Abatacept SC hanno ricevuto una dose di carico endovena (~10mg/kg in base all'intervallo del peso) il giorno 1, al fine di garantire che la concentrazione sierica minima, in modo da ottenere una saturazione completa a livello recettoriale e la massima inibizione delle cellule T (10 $\mu$ g/ml) nel più breve tempo possibile.

Il disegno double-dummy ha garantito la completa cecità sia dei pazienti che del personale sanitario in quanto i pazienti del gruppo SC hanno ricevuto un'infusione EV di placebo al giorno 15, 29 e successivamente ogni 4 settimane; viceversa il gruppo EV ha ricevuto un'iniezione SC al giorno 8 e successivamente una volta alla settimana.

I pazienti hanno continuato la terapia con il MTX allo stesso dosaggio che assumevano prima dell'inizio dello studio (min.15mg/sett.), il dosaggio non poteva essere modificato durante i primi sei mesi dello studio (salvo casi di tossicità). Tutti gli altri DMARDs dovevano essere sospesi almeno 4 settimane prima dell'inizio dello studio (8 sett. per la leflunomide). Erano ammesse basse dosi di corticosteroidi per OS (equivalenti a  $\leq 10$  mg/die prednisone); il dosaggio doveva essere stabile da almeno 25-28 giorni prima dell'ingresso nello studio. Erano

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

ammessi massimo 2 trattamenti con corticosteroidi ad alte dosi: o la somministrazione di corticosteroidi orali ad alte dosi per massimo due settimane; oppure una singola dose intramuscolare (IM), o una singola iniezione intrarticolare (IA).

Endpoint primario era determinare la non inferiorità della formulazione SC rispetto alla EV valutando la risposta ACR20 al sesto mese di trattamento; secondario valutazione della risposta ACR 50 e 70. Le funzioni fisiche valutate con il test HAQ DI; terziario valutazione del DAS 28 CRP.

Gli endpoint primario e secondario sono stati analizzati anche in funzione della stratificazione fatta in funzione del peso corporeo.

Le valutazioni di sicurezza e immunogenicità sono state fatte in base alla classifica del Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA). I prelievi di sangue per valutare l'immunogenicità sono stati eseguiti prima della prima somministrazione, al giorno 1, al 3° e al 6° mese.

Risultati: sono stati randomizzati 1457 pazienti e trattati con Abatacept + MTX, 736 sono stati trattati con Abatacept SC + placebo EV mentre 721 con Abatacept EV + placebo SC (popolazione ITT); di questi 40 del gruppo 1 e 38 del gruppo 2 non hanno rispettato il protocollo (popolazione per-protocol). Nell'endpoint primario è stata tenuta in considerazione solo la popolazione per-protocol, anche se la risposta ACR è stata analizzata sia per la popolazione ITT che per la popolazione PP.

Endpoint primario: è stata dimostrata la non inferiorità di Abatacept SC rispetto alla formulazione EV 76% (IC 95% 72,9-79,2) per il gruppo SC e 75,8% (IC 95% 72,6-79,0) per il gruppo EV (differenza del tasso di risposta dello 0,3% (CI 95% -4,2%, 4,8%) dimostrando la non inferiorità tra i due trattamenti.

Anche l'analisi dei sottogruppi mostra la non inferiorità tra le due formulazioni.

L'endpoint secondario ha mostrato la non inferiorità sia nella popolazione PP che nella popolazione ITT: ACR 50 gruppo 1 51,5%(PP) e 50,2%(ITT), gruppo 2 50,3%(PP) e 48,6%(ITT); ACR 70 gruppo 1 26,4%(PP) e 25,8%(ITT), gruppo 2 25,1%(PP) e 24,2%(ITT).

L'indice HAQ-DI è comparabile tra i due gruppi con una risposta del 68,2% (CI95% 64,8-71,6) per il gruppo1 e del 63,8% (CI95% 60,3-67,3) per il gruppo2.

Anche sotto il profilo di sicurezza i due profili sono comparabili; gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi sono stati del 67% e 4,2% nel gruppo SC, mentre 65,2% e 4,9% nel gruppo EV.

Si sono verificati 7 decessi, 2 nel gruppo SC (uno per sepsi da stafilococco e uno per cause sconosciute) e 5 nel gruppo EV (emorragia subaracnoidea, adenocarcinoma della cistifellea con metastasi, polmonite necrotizzante, infarto intestinale e insufficienza multipla d'organo con shock settico e sepsi del polmone).

Le infezioni più frequenti sono state nasofaringite (5,6% e 5,8%), infezioni delle vie respiratorie superiori (4,8% e 5,1%), bronchite (3,4% e 4,0%), infezione del tratto urinario (2,9% e 2,6%), e faringite (2,6% e 1,8%) nei gruppi SC e IV, rispettivamente.

Infezioni più gravi si sono verificate in 5 pazienti del gruppo SC e in 10 del gruppo EV queste sono state polmonite, gastroenterite e infezioni del tratto urinario. Si sono verificati 8 casi di neoplasie maligne 3 nel gruppo SC (carcinoma a cellule B e carcinoma basocellulare) e 5 nel gruppo EV (carcinoma basocellulare, carcinoma

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

della cervice, neoplasia del colon, cancro metastatico della vescica biliare e carcinoma a cellule squamose della pelle).

Si sono verificati anche dei casi di malattie autoimmuni 7 nel gruppo SC e 6 nel gruppo EV: psoriasi, eritema nodoso, uveite, episclerite, sindrome di Raynaud's e sindrome di Sjögren's nel gruppo 1; ipertiroidismo, e morbo di Crohn's nel gruppo 2.

Immunogenicità in totale 3 pazienti del gruppo SC e 5 del gruppo EV sono risultati positivi agli anticorpi per Abatacept; 5 pazienti del gruppo SC e 11 del gruppo EV sono risultati positivi agli anticorpi anti-CTLA-4T.

Lo scopo di questo studio è stato quello di dimostrare che l'efficacia di Abatacept SC è paragonabile a quella della formulazione EV. Un vantaggio che ha mostrato la formulazione SC rispetto alla EV è che la dose da somministrare è fissa 125mg la SC mentre varia in funzione del peso la EV, questo è stato dimostrato dal paragone delle risposte ACR 20/50/70 dei 3 sottogruppi.

Il secondo studio ha valutato l'efficacia di Abatacept SC in caso di sospensione della terapia.

Studio di fase IIIB costituito da 3 fasi, la prima fase in aperto, della durata di 12 settimane, in cui tutti i pazienti arruolati hanno ricevuto la dose EV iniziale e la prima dose di 125mg di Abatacept SC 30min dopo la fine dell'infusione e successivamente 125mg di Abatacept SC una volta alla settimana fino alla 12esima settimana; al 78°giorno è stata valutata l'attività della malattia attraverso la riduzione del valore del DAS28, i pazienti con una riduzione  $\geq 0,6$  punti potevano entrare nella seconda fase, quelli con una riduzione inferiore passavano direttamente alla terza; la seconda fase, in doppio cieco, della durata di 12 settimane, in cui i pazienti sono stati randomizzati 2:1 a ricevere Abatacept SC o placebo SC, e infine la terza fase in aperto, sempre della durata di 12 settimane, in cui tutti i pazienti ricevevano di nuovo Abatacept SC. I pazienti che nella fase 2 sono stati trattati con placebo in questa fase sono stati randomizzati 1:1 per ricevere o un'infusione di placebo o un'infusione di Abatacept entrambe seguite dopo 30min da 125mg di abatacept SC, per verificare se la dose di carico potesse sviluppare immunogenicità nell'individuo. Per mantenere la cecità della fase 2 anche i pazienti trattati con Abatacept, hanno ricevuto una dose di carico di placebo per via EV nella fase 3.

Sono entrati a far parte dello studio i pazienti con diagnosi di Artrite Reumatoide fatta secondo l'American Rheumatism Association (1987), e in classe funzionale I-II-III, secondo i criteri dell'American College of Rheumatology 1992; che assumevano MTX da almeno 3 mesi e avevano un punteggio DAS28 (CRP) di 3,2-5,1. Sono stati esclusi i pazienti con infezioni batteriche croniche serie o severe, con infezioni batteriche o virali evidenti o latenti, o precedentemente trattati con rituximab, abatacept, vaccini vivi ( $\leq 3$  mesi prima dell'inizio dello studio o previsto durante lo studio) o leflunomide ( $\leq 1$  anno prima dello screening).

I pazienti hanno continuato la terapia con il MTX allo stesso dosaggio stabile che assumevano prima dell'inizio dello studio (min.10mg/sett.), il dosaggio non poteva essere modificato durante lo studio (salvo casi di tossicità). Azatioprina, sali d'oro, etanercept e anakinra dovevano essere sospesi almeno 4 settimane prima dell'inizio dello studio, 8 settimane per infliximab e adalimumab. Erano ammesse basse dosi di corticosteroidi per os (equivalenti a  $\leq 10$  mg/die prednisone); il dosaggio doveva essere stabile da almeno 25-28 giorni prima dell'ingresso nello studio. Erano ammessi massimo 2 trattamenti con corticosteroidi ad alte dosi.

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

L'obiettivo di questo studio è quello di valutare la sicurezza, l'immunogenicità e l'efficacia del farmaco dopo un periodo di sospensione di 12 settimane (periodo sufficiente per lo sviluppo di immunogenicità).

Per la valutazione dell'immunogenicità sono stati eseguiti dei prelievi di sangue prima dell'infusione endovenosa (sia al giorno 1 che al giorno 169) e prima dell'iniezione sottocutanea al giorno 57,78,85,113,141,197,225 e 253. Per valutare la presenza di immunogeni sono stati utilizzati 2 test ELISA: uno che valutava la presenza di anticorpi per l'Abatacept (CTLA4 e porzioni di IgG) e uno che rilevava la presenza di porzioni "tip" nell'anticorpo CTLA-4 (CTLA4-T); per quanto riguarda il profilo di sicurezza sono stati valutati tutti gli eventi avversi e le reazioni nel sito d'iniezione o di infusione. L'efficacia era un endpoint secondario è stata valutata in base ai valori del DAS28 e del questionario HAQ-DI.

Sono entrati a far parte dello studio 167 pazienti, di questi 157 hanno completato la fase I, 120 su 157 hanno avuto un miglioramento riduzione  $\geq 0,6$  punti nel punteggio DAS28 e sono entrati nella fase II dove sono stati randomizzati 40, a ricevere, Abatacept SC e 80 placebo. 40 e 79 pazienti sono poi entrati nella fase III e di questi 40 e 77 hanno completato lo studio. Il tasso di immunogenicità alla fine della fase II era dello 0% nel gruppo che riceveva Abatacept SC e del 9,6% (7/80) nel gruppo placebo (1 positivo all'anticorpo per l'Abatacept e 6 positivi all'anticorpo CTLA4-T). Dei 7 pazienti che sono risultati positivi alla fine della fase II, 3 sono rimasti tali anche dopo la risomministrazione del farmaco. Alla fine della fase III 1 paziente del gruppo Abatacept e 2 pazienti del gruppo placebo sono risultati positivi.

Il 49,1% dei pazienti ha avuto almeno un evento avverso durante le tre fasi. La maggior parte sono stati lievi-moderati, 3 pazienti hanno avuto eventi avversi gravi nella fase I (colelitiasi, affaticamento estremo e embolia polmonare-paziente inseguito deceduto); 2 nella fase II (osteoartrite dell'anca, e frattura pelvica-inseguito a un incidente in moto); 1 nella fase III (mal di schiena con ritenzione urinaria e ipertrofia prostatica benigna). Tutti questi eventi avversi gravi si sono risolti. La percentuale di infezioni è stata uguale nei due gruppi, le più comuni sono state, infezioni vaginali e del tratto urinario, infezioni delle vie respiratorie e laringiti. Le reazioni nel sito d'infezione sono state rare e lievi (ematoma e prurito). Lo sviluppo degli anticorpi non ha influenzato il profilo di efficacia e di sicurezza del farmaco, infatti nessuno di questi pazienti ha sviluppato eventi avversi dopo la reintroduzione del farmaco.

Il profilo di efficacia valutato con i valori del DAS 28 e con il questionario HAQ-DI si è mostrato positivo. I pazienti che hanno ricevuto Abatacept durante tutto lo studio hanno avuto una riduzione dell'attività della malattia, nei pazienti che hanno sospeso il farmaco nel periodo due la riduzione del valore del DAS28 si è attenuata per poi riprendere una volta reintrodotta il farmaco.

Questo studio ha mostrato come inseguito alla sospensione di Abatacept SC e successiva reintroduzione non ci sia uno sviluppo eccessivo di immunogenicità nei pazienti, e che tuttavia questa non influenza il profilo di sicurezza e di efficacia del farmaco. Nel terzo studio sono state valutate l'efficacia e la sicurezza del passaggio dalla formulazione EV alla formulazione SC.

E' uno studio di fase IIb, della durata di 12 mesi, in aperto a singolo braccio condotto su pazienti che avevano ricevuto la formulazione EV per almeno 4 anni. Potevano partecipare allo studio pazienti adulti ( $\geq 18$  anni) con artrite reumatoide attiva, precedentemente refrattari a un trattamento con MTX o un anti-TNF $\alpha$ , che hanno

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

ricevuto per un periodo  $\geq$  a 4 anni infusioni endovenose di Abatacept essi provenivano o dallo studio AIM o dallo studio ATTAIN. La prima dose sottocute è stata somministrata 30 giorni dopo l'ultima infusione endovenosa, variazioni delle terapie antireumatiche concomitanti non erano consentite prima dei 3 mesi successivi allo switch.

Lo studio era articolato in due fasi, nella prima, della durata di 3 mesi, sono stati valutati come obiettivo primario la sicurezza e come secondario l'immunogenicità; nella seconda l'efficacia, la sicurezza e l'immunogenicità nei restanti 9 mesi.

In totale sono stati arruolati 123 pazienti, 71 dallo studio AIM e 52 dallo studio ATTAIN. Di questi pazienti 120 hanno completato la prima fase e 112 hanno continuato a ricevere Abatacept SC fino alla fine dello studio.

Sotto il profilo della sicurezza al 3° mese il 39,8% (49 pazienti) dei pazienti aveva avuto una reazione avversa, solo una, di natura muscolo-scheletrica, ha portato il paziente a lasciare lo studio. Alla fine dei 12 mesi il 75,6% (93 pazienti) aveva avuto una reazione avversa, tre delle quali gravi (sarcoidosi, neoplasia cerebrale e tumore al seno) che hanno portato i pazienti a lasciare lo studio. Non sono stati segnalati decessi durante tutti i 12 mesi.

Infezioni sono state riscontrate nel 16,3% dei pazienti (20 pazienti) nei primi tre mesi, nasofaringiti, infezioni delle vie urinarie, gastroenteriti, sinusiti e infezioni del tratto respiratorio. Dopo i primi tre mesi sono stati segnalati dei casi di infezioni gravi (polmonite, cancro al seno e all'utero, sarcoidosi e eritema nodoso).

8 pazienti sono risultati positivi agli anticorpi dopo i primi 3 mesi dello studio (valutazione effettuata con il metodo ELISA), di questi 8, 6 erano già positivi prima di iniziare lo studio. Tutti e 8 hanno comunque continuato nella fase II. In 6 pazienti l'immunogenicità non ha compromesso l'efficacia del farmaco, solo due hanno avuto un peggioramento del punteggio DAS 28 (CRP)  $> 0,6$ . Le reazioni avverse in questi 8 pazienti erano in linea con quelle dei pazienti in generale, solo un paziente ha sviluppato una reazione avversa grave (la sarcoidosi) e per questo ha lasciato lo studio.

L'efficacia, misurata attraverso la variazione dei valori DAS28 (CRP) o in base al punteggio del questionario HAQ-DI, ha mostrato un miglioramento dei pazienti con una riduzione dell'attività della malattia nel 51,3% dei pazienti, e una remissione del 39,8% dei casi.

I dati presentati in questo studio mostrano come il passaggio dalla somministrazione EV a quella SC è ben tollerata dai pazienti e non porta a un aumento del rischio di sviluppare immunogenicità in aggiunta alla capacità di conservare l'efficacia ottenuta nei 4 anni o più di trattamento precedente. Il limite dello studio sta nella breve durata e nei pochi pazienti arruolati. Tuttavia dimostra che si può passare dalla terapia EV a quella SC senza determinare problemi di sicurezza o di immunogenicità e mantenendo l'efficacia.

Nell'ultimo studio è stata valutata la non inferiorità di Abatacept rispetto a Adalimumab in pazienti mai trattati con DMARDs biologici e che non hanno risposto in maniera adeguata al MTX; è uno studio di fase IIIb, della durata di 2 anni, randomizzato in singolo cieco (la doppia cecità non era possibile in quanto non si poteva mascherare la siringa dell'Adalimumab, quindi i pazienti non potevano essere in cieco; erano in cieco i medici che dovevano valutare i risultati, l'attività della malattia e gli eventi avversi e i radiologi).

Sono entrati a far parte dello studio i pazienti con diagnosi di Artrite Reumatoide secondo i criteri dell'American College of Rheumatology 1987 fatta da meno di 5 anni, che avevano una risposta inadeguata al MTX e che non

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

avevano mai ricevuto un DMARDs biologico. All'inizio dello studio i pazienti dovevano avere un'attività della malattia con un punteggio DAS28 (CRP)  $\geq 3,2$ , essere positivi all' anticorpo del peptide anticiclico citrullinato e/o avere valori elevati della proteina C-reattiva (CRP) o del tasso di sedimentazione eritrocitaria.

I pazienti sono stati randomizzati 1:1 in due gruppi: il primo riceveva 125mg SC di Abatacept una volta alla settimana, il secondo 40mg di Adalimumab SC ogni due settimane, entrambi in associazione con MTX (il dosaggio doveva essere stabile e compreso tra 15 e 25mg alla settimana, oppure  $\geq 7,5$ mg per i pazienti intolleranti), in aggiunta i pazienti potevano ricevere idrossiclorochina o sulfasalazina (gli altri DMARDs non erano ammessi). Erano ammesse basse dosi di corticosteroidi per os (equivalenti a  $\leq 10$  mg/die prednisone) e massimo 2 trattamenti con corticosteroidi ad alte dosi: o la somministrazione di corticosteroidi orali ad alte dosi per massimo due settimane; oppure una singola dose intramuscolare (IM), o una singola iniezione intrarticolare (IA). I pazienti all'interno dei gruppi sono stati stratificati in base ai valori della DAS 28 CRP  $> 5.1$  pazienti attività elevata e tra 3.2 e 5.1 con attività lieve-moderata.

L'endpoint primario era determinare la non inferiorità di Abatacept vs Adalimumab valutando la risposta ACR20 al giorno 1, 15, 29 e ogni 4 settimane durante il primo anno e ogni 3 mesi durante il secondo anno. Sono stati anche valutati gli eventi avversi e la loro gravità, le reazioni nel sito d'iniezione e le reazioni autoimmuni.

In totale sono stati randomizzati 646 pazienti- 318 nel gruppo Abatacept e 328 nel gruppo Adalimumab; di questi 86,2% (274/318) e 82% (269/328) hanno completato il primo anno di studio (l'interruzione era principalmente dovuta o alla mancanza di efficacia o a causa degli eventi avversi). Hanno raggiunto una risposta ACR20 (dopo 12 mesi) il 64,8% (CI95% 59,5-70%) dei pazienti del gruppo Abatacept e il 63,4% (CI95% 58,2-68,6%) dei pazienti del gruppo Adalimumab, con una differenza del tasso di risposta dell'1,8% (CI95% - 5,6%, 9,2%) dimostrando la non inferiorità tra i due trattamenti.

La maggior parte dei dati relativi alla sicurezza del farmaco sono comparabili tra i due gruppi, 88,1% nel gruppo Abatacept e 86,3% nel gruppo Adalimumab hanno avuto un evento avverso, di questi il 10,1% e il 9,1%, rispettivamente, erano gravi; il tasso di abbandono conseguente agli eventi avversi è basso in entrambi i bracci; tuttavia nel braccio 2 questo è doppio rispetto al primo (6,1% vs 3,5% per gli eventi gravi e 3% e 1,3% per i non gravi). Durante il primo anno di studio si è verificato un decesso nel gruppo Abatacept, il paziente di 66 anni aveva una precedente storia di ipertensione, questo evento non è stato considerato correlato al trattamento in studio. Hanno sviluppato un'infezione il 63,2% dei trattati con Abatacept e il 61,3% dei trattati con Adalimumab di queste il 2,2% (polmonite, infezione delle vie urinarie, gastroenterite e elicobacter) e il 2,7% (polmonite, batteri dell'artrite, ascesso, meningite, diverticolite e borsite) erano gravi e nel gruppo 2 hanno portato 5 pazienti a sospendere il trattamento. Spazienti hanno sviluppato una neoplasia, 5 nel gruppo Abatacept (carcinoma a cellule squamose della pelle e del polmone, cancro della prostata e linfoma delle cellule B) e 4 nel gruppo Adalimumab (carcinoma delle cellule basali, microcitoma polmonare e carcinoma a cellule transizionali). Sono stati riportati 14 casi di sviluppo di una malattia autoimmune, 10 nel gruppo 1 e 4 nel gruppo 2.

Alla fine del secondo anno di trattamento il 79,2% (252/318) e il 74,7% (245/328) hanno completato lo studio dimostrando un'efficacia clinica e un profilo di sicurezza paragonabile tra i due farmaci. La risposta ACR 20 è stata del 59,7% nel gruppo Abatacept e del 60,1% nel gruppo Adalimumab.

## **SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR**

La percentuale di eventi avversi è leggermente aumentata al 92,8% per il gruppo 1 e al 91,5% per il gruppo 2, di questi il 13,8% e il 16,5% erano gravi. Gli eventi avversi in generale hanno determinato l'abbandono dello studio nel 3,8% dei casi del gruppo abatacept (1,6% a causa di eventi gravi) e nel 9,5% dei casi nel gruppo adalimumab (4,9% a causa di eventi gravi). Durante il secondo anno dello studio è deceduto un secondo paziente di 75 anni, nel gruppo adalimumab, a causa di una sindrome coronarica acuta con una storia di ipertensione.

Hanno sviluppato un'infezione il 76,1% dei pazienti del gruppo abatacept e il 71,3% del gruppo adalimumab, di queste il 3,8% (12 pz) e il 5,8% (19pz) sono gravi, e hanno portato all'ospedalizzazione per tutti i pazienti del gruppo 1 e di 18 pazienti del gruppo 2, 9 pazienti del gruppo Adalimumab hanno abbandonato lo studio a causa delle infezioni.

Nel corso di 2 anni si sono verificate 8 infezioni opportunistiche (4 per gruppo), nel gruppo Abatacept hanno sviluppato istoplasmosi e candidosi orale, nel gruppo Adalimumab istoplasmosi, candidosi orale e tubercolosi (quest'ultima ha portato i pazienti ad abbandonare lo studio). I pazienti che hanno sviluppato neoplasie in totale sono 14 (7 per gruppo), carcinoma a cellule squamose della pelle e del polmone, cancro della prostata, cancro dell'utero, leucemia mieloide acuta e linfoma delle cellule B nel gruppo trattato con Abatacept, carcinoma delle cellule basali, microcitoma polmonare, melanoma maligno e carcinoma a cellule transizionali nel gruppo Adalimumab.

Le malattie autoimmuni sono aumentate di 2 casi per gruppo, portando 3 pazienti (2 del gruppo Abatacept e 1 del gruppo Adalimumab) a lasciare lo studio.

La percentuale di pazienti che ha avuto una reazione nel sito dell'iniezione già dal primo anno si è dimostrata più bassa per Abatacept rispetto ad Adalimumab (3,8% vs 9,1%  $p=0.006$ ) e la differenza si è mantenuta tale anche nel secondo anno 4,1% rispetto al 10,4% (- 6,3% con un CI95% -10,2, -2,3).

I risultati hanno dimostrato un'efficacia paragonabile tra Abatacept e Adalimumab, anche sotto il profilo della sicurezza i dati sono sovrapponibili ma le percentuali di abbandono dovute a eventi avversi gravi, infezioni e irritazioni nel sito d'iniezione sono inferiori nel gruppo Abatacept.

### **5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI**

L'unico studio diretto è tra Abatacept e Adalimumab. Adalimumab ha dimostrato la non inferiorità sia sotto il profilo dell'efficacia che sotto quello della sicurezza.

### **6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO:**

Rispetto alla formulazione EV ha come vantaggio la somministrazione di una dose fissa settimanale che consente di mantenere costanti i livelli del farmaco nel tempo, e la possibilità da parte del paziente autosomministrarsi la terapia a casa senza il bisogno di andare in ospedale mensilmente per l'infusione.

# SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

## 7. VALUTAZIONE DEI COSTI

Principio attivo e specialità medicinale	dose	COSTO/mg	Costo per somministrazione (paziente 70 kg)	N° somm. anno	Costo annuo
TOCILIZUMAB (Roactemra)	8 mg/kg 560MG	€ 1,79	€ 1.002,93	13	€ 13.038,04
INFLIXIMAB (Remicade)	3 mg/kg seguita da infusioni supplementari di 3 mg/kg alle settimane 2 e 6 dalla prima infusione, quindi ogni 8 settimane	€ 4,43	€ 930,153	Circa 9	€ 8.371,38
ETANERCEPT (Enbrel)	50mg/ settimana	€ 4,79 € 4,89	€ 239,39-244,33	52	€ 12.448,35 € 12.705,28
ADALIMUMAB (Humira)	40mg/2 settiman2	€ 11,65 € 12,26	€ 490,4 - 466,00	26	€ 12.116,00 € 12.750,40
ABATACEPT (Orencia sc)	Dopo dose carico 10mg/kg ev poi 125mg sc/ settimana	€ 1,74	€ 967,5 ev + € 218,03 sc + € 872,10/mese	(52+ev) 52	€ 12.304,8- € 11.337,3
ABATACEPT (Orencia ev)	10MG/KG COMUNQUE 3 FL DA 250 ogni 15gg o ogni mese; poi una volta al mese	€ 1,29		13	€ 12.577,5
RITUXIMAB (Mabthera)	1000 mg alle settimane 0 e 2 poi solo se necessario	€ 2,64	€ 2.636,66	2-4	€ 5.273,32 (2 somm.) € 10.546,64 (4 somm.)
CERTOLIZUMAB (Cimzia)	400mg alle settimane 0,2,4 e 200mg ogni 2 settimane	€ 1,71	€ 341,52	30	€ 10.587,25

## 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 in pazienti non responsivi ai trattamenti con farmaci biologici anti TNFalfa a somministrazione sc ed a infliximab”.*

## MOTIVAZIONI

Il costo di abatacept è allineato al costo di Etanercept e Adalimumab, anti TNF alfa di prima generazione, che a breve perderanno la copertura brevettuale, il Certolizumab è un biologico di seconda generazione ma ha un costo inferiore di circa 2000 euro e pertanto è l'unico tra i biologici di seconda generazione inserito come prima linea.

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

La Commissione ha stabilito che devono essere usati come biologici in prima linea gli anti TNFalfa di prima generazione perché, a fronte di un prezzo sovrapponibile, presentano una maggiore quantità di dati di utilizzo e sicurezza e, in prospettiva una maggiore convenienza, in quanto è ormai prossima la scadenza della copertura brevettuale.

### 9. BIBLIOGRAFIA

1. Orencia - Riassunto delle caratteristiche del prodotto- Scheda EMA aggiornata al 02.07.2013.
2. Jeffrey Kaine, Geoffrey Gladstein, Ingrid Strusberg, Manuel Robles, Ingrid Louw, Sheila Gujrathi, Ramesh Pappu, Ingrid Delaet, Miranda Pans, Charles Ludivico; "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.
3. M. C. Genovese, A. Covarrubias, G. Leon, E. Mysler, M. Keiserman, R. Valente, P. Nash, J. A. Simon-Campos, W. Porawska, J. Box, C. Legerton, III, E. Nasonov, P. Durez, R. Aranda, R. Pappu, I. Delaet, J. Teng and R. Alten; "Subcutaneous Abatacept Versus Intravenous Abatacept"; ARTHRITIS & RHEUMATISM Vol. 63, No. 10, October 2011, pp 2854–2864.
4. Keystone EC, Kremer JM, Russell A, Box J, Abud-Mendoza C, Elizondo MG, Luo A, Aranda R, Delaet I, Swanink R, Gujrathi S, Luggen M; "Abatacept in subjects who switch from intravenous to subcutaneous therapy: results from the phase IIIb ATTUNE study"; Ann Rheum Dis. 2012 Jun;71(6):857-61.
5. Michael E. Weinblatt, Michael Schiff, Robert Valente, Désirée van der Heijde, Gustavo Citera, Cathy Zhao, Michael Maldonado, and Roy Fleischmann; "Head-to-Head Comparison of Subcutaneous Abatacept Versus Adalimumab for Rheumatoid Arthritis" ; ARTHRITIS & RHEUMATISM Vol. 65, No. 1, January 2013, pp 28–38.
6. Michael Schiff, Michael E Weinblatt, Robert Valente, Désirée van der Heijde, Gustavo Citera, Ayanbola Elegbe, Michael Maldonado, Roy Fleischmann; "Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: two-year efficacy and safety findings from AMPLE trial"; Ann Rheum Dis published online August 20, 2013.
7. J.S. Smolen, R. Landewé, F.C. Breedveld, et al.; "EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update"; Ann Rheum Dis 2013;0:1–18.