

# ACR/ARHP ANNUAL MEETING **American College of Rheumatology**

Washington, 3-8 novembre 2016

[WWW.PHARMASTAR.IT](http://WWW.PHARMASTAR.IT)

PDF INTERATTIVO



**88 PAGINE  
5 ESPERTI  
26 ARTICOLI**



# INDICE

→ <b>ARTRITE PSORIASICA</b>	3
4 articoli - 2 pareri degli esperti	
→ <b>ARTRITE REUMATOIDE</b>	17
8 articoli - 2 pareri degli esperti	
→ <b>ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE</b>	42
1 articolo	
→ <b>VASCULITI</b>	45
3 articoli - 1 parere degli esperti	
→ <b>GOTTA</b>	55
1 articolo	
→ <b>LUPUS</b>	58
3 articoli	
→ <b>OSTEOPOROSI</b>	67
2 articoli	
→ <b>SINDROMI AUTOIMMUNITARIE DA FEBBRE PERIODICA</b>	74
1 articolo	
→ <b>SPONDILITI</b>	78
3 articoli	

# ARTRITE PSORIASICA

- Artrite psoriasica, secukinumab mantiene l'efficacia a tre anni 4
- IL PARERE DEGLI ESPERTI  
IL-17A: che ruolo gioca nella patogenesi dell'artrite psoriasica e della spondilite anchilosante? 6
- IL PARERE DEGLI ESPERTI  
Secukinumab: come funziona e quando utilizzarlo? 8
- Artrite psoriasica, bene abatacept in fase 3 10
- Guselkumab efficace in fase 2 nell'artrite psoriasica 12
- Artrite psoriasica, tofacitinib raggiunge gli obiettivi in Fase 3 in pazienti con risposta insufficiente ai farmaci anti-TNF 15



# ARTRITE PSORIASICA, SECUKINUMAB MANTIENE L'EFFICACIA A TRE ANNI

Nuovi dati sull'anticorpo monoclonale secukinumab dimostrano miglioramenti prolungati dei segni e dei sintomi dell'artrite psoriasica (PsA) nel corso di tre anni, anche in termini di dolore riferito dal paziente. Tali risultati sono stati resi noti in occasione dell'incontro annuale dell'American College of Rheumatology (ACR) a Washington DC (Stati Uniti).

Il secukinumab è il primo inibitore approvato dell'interleuchina-17A (IL-17A) interamente umano in grado di dimostrare un'efficacia mantenuta per tre anni in pazienti con PsA, una patologia cronica che colpisce la cute e le articolazioni. Il secukinumab è inoltre l'unico inibitore dell'IL-17A indicato per la spondilite anchilosante (SA), la PsA e la psoriasi, un dato significativo in quanto fino a otto pazienti su 10 affetti da PsA manifestano già la psoriasi.

Durante il primo anno dello studio di estensione in aperto della durata di tre anni, che è una continuazione dello studio in doppio cieco di due anni descritto precedentemente, il 77% dei pazienti con PsA ha raggiunto una risposta ACR 20 (criteri di risposta American College of Rheumatology) con secukinumab. Si sono registrati tassi di completamento dello studio di estensione elevati, in quanto il 95% dei pazienti ha completato il primo anno dello studio di estensione<sup>1</sup>. Questi nuovi dati dimostrano che i tassi di risposta sono stati coerenti dall'anno 1 (69,4%) all'anno 3 (76,8%), indipendentemente dal fatto che i pazienti avessero o meno ricevuto un anti-TNF prima di secukinumab. È importante sottolineare che una componente di tale valutazione comprende il dolore riferito dal paziente. Il secukinumab ha dimostrato precedentemente che il 79% dei pazienti con SA ha raggiunto una risposta ASAS 20 (Assessment of Spondyloarthritis Interna-

tional Society) a due anni. Inoltre, dati precedenti indicano che fino all'80% dei pazienti con SA e fino all'84% dei pazienti con PsA trattati con il secukinumab non hanno mostrato a due anni alcuna progressione radiografica della patologia a livello della colonna vertebrale e delle articolazioni, rispettivamente, come dimostrato dalla valutazione radiografica. Il secukinumab continua ad avere un profilo di sicurezza favorevole, il che è coerente con quanto dimostrato negli studi di fase III.

## Informazioni sul secukinumab e sull'interleuchina-17A (IL-17A)

Il secukinumab è un anticorpo monoclonale interamente umano che neutralizza in modo selettivo l'IL-17A. La ricerca suggerisce che l'IL-17A può svolgere un ruolo importante nello sviluppo di condizioni autoinfiammatorie nelle entesi e, infine, nella risposta immunitaria dell'organismo nella psoriasi, nell'SA e nella PsA.

Il secukinumab è il primo inibitore dell'IL-17A approvato per il trattamento dell'SA e della PsA in fase attiva in oltre 55 Paesi, inclusi i Paesi dell'Unione Europea, la Svizzera e gli Stati Uniti. È inoltre approvato per il trattamento della PsA e della psoriasi pustolosa in Giappone.

Il farmaco è approvato per il trattamento della psoriasi a placche da moderata a grave in 65 Paesi, tra cui i Paesi dell'Unione Europea, il Giappone, la Svizzera, l'Australia, gli Stati Uniti e il Canada. In Europa, il secukinumab è approvato per il trattamento sistemico di prima linea della psoriasi a placche da moderata a grave in pazienti adulti. Negli Stati Uniti, il secukinumab è approvato per il trattamento della psoriasi a placche di grado





da moderato a grave in pazienti adulti che sono candidati alla terapia sistemica o alla fototerapia<sup>17</sup>.

Oltre 10.000 pazienti sono stati trattati con il secukinumab nel contesto di studi clinici per diverse indicazioni e oltre 50.000 pazienti sono stati trattati in un contesto post-marketing.

### **Informazioni sullo studio FUTURE 1**

FUTURE 1 è uno studio registrativo di fase III, controllato verso placebo, randomizzato, multicentrico, della durata di due anni volto a valutare l'efficacia del secukinumab in pazienti con PsA

in fase attiva. FUTURE 1 ha arruolato 606 pazienti con PsA in fase attiva e ha valutato il secukinumab con dosi di carico per via endovenosa (10 mg/kg) e dosi di mantenimento sottocutanee (75 mg e 150 mg). L'endpoint primario ha valutato la superiorità del secukinumab rispetto al placebo nella percentuale di pazienti che hanno raggiunto la risposta ACR 20 alla settimana 24. Dalla settimana 16, i pazienti del braccio placebo sono stati nuovamente randomizzati al trattamento con il secukinumab 75 mg o 150 mg alla settimana 16 o alla settimana 24, sulla base della risposta clinica. Alla settimana 104, i pazienti potevano accedere alla fase di estensione dello studio.

## IL-17A: CHE RUOLO GIOCA NELLA PATOGENESI DELL'ARTRITE PSORIASICA E DELLA SPONDILITE ANCHILOSANTE?

*Intervista al dott. Francesco Ciccìa, Unità Operativa Complessa (UOC) di Reumatologia, Policlinico Azienda Ospedaliera Universitaria "Paolo Giaccone", Palermo*

Con oltre 2 milioni di pazienti in Europa, l'artrite psoriasica colpisce i soggetti di entrambi i sessi di età compresa tra i 40 e i 50 anni, mentre di spondilite anchilosante soffrono soprattutto i giovani di sesso maschile, di età superiore ai 25 anni.

Spondilite anchilosante e artrite psoriasica sono patologie infiammatorie croniche che, se non trattate in modo efficace, possono provocare un danno osseo irreversibile alle articolazioni e/o alla colonna vertebrale.

Accanto ai consolidati farmaci anti-TNF, si stanno affacciando farmaci con dei bersagli terapeutici differenti, uno dei quali è l'IL-17A.

Abbiamo rivolto alcune domande al dott. Francesco Ciccìa per comprendere meglio il razionale clinico alla base di questo nuovo target farmacologico.

### **Dottor Ciccìa, innanzi tutto, che cosa è IL-17A?**

IL-17A è una citochina, cioè una piccola molecola che viene utilizzata dalle cellule per comunicare tra di loro. Nello specifico,

IL-17A è una citochina pro-infiammatoria, in quanto il segnale che trasmette alle cellule è un segnale di attivazione dei processi infiammatori.

La presenza di questa citochina è documentata nell'organismo in condizioni fisiologiche, e il suo ruolo sembra essere sostanzialmente correlato con una attività di protezione nei confronti di agenti infettivi, soprattutto a livello intestinale, laddove IL-17A regola il livello e la composizione della flora microbica intestinale. È quando si innalzano livelli di questa citochina che iniziano i problemi e si passa dalla fisiologia alla patologia.



## Quali condizioni si associano ad un innalzamento dei livelli di IL-17A?

I livelli di IL-17A aumentano in presenza di molte patologie infiammatorie umane, dalle patologie reumatologiche (ad esempio le spondiloartriti) alle malattie infiammatorie croniche dell'intestino, dalle malattie demielinizzanti alla psoriasi.

Questa citochina, pertanto, risulta essere molto rilevante nella patogenesi di un ampio spettro di patologie umane.

## Che ruolo gioca IL-17A nella risposta immunitaria?

IL-17A attiva sia le cellule della cosiddetta "immunità innata" che quelle della cosiddetta "immunità adattativa". Visto il ruolo rilevante di IL-17A nel determinismo, a livelli elevati, dell'infiammazione a carico di diversi organi, il blocco di questa citochina rappresenta, pertanto, una strategia terapeutica efficace per portare almeno in remissione molte delle malattie infiammatorie sopramenzionate, in particolar modo l'artrite psoriasica, la spondilite anchilosante e la psoriasi (v. box).

Queste considerazioni, corroborate dagli studi clinici, sono state alla base della recente approvazione, anche nel nostro Paese, di secukinumab, un inibitore di IL-17A indicato nel trattamento della spondilite anchilosante e dell'artrite psoriasica.

## Box – Il ruolo di IL-17A nell'artrite psoriasica e nella spondilite anchilosante

### Artrite psoriasica

I maggiori livelli di IL-17A presenti nel rivestimento delle articolazioni possono innescare una risposta immunitaria che determina l'infiammazione associata a dolore, la tumefazione e l'indolenzimento delle articolazioni. Il ruolo centrale dell'IL-17A nello sviluppo delle malattie artritiche infiammatorie la rende un promettente bersaglio di intervento terapeutico (Van Baarsen LGM et al. IL-17 levels in synovium of patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and osteoarthritis: Target validation in various forms of arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:A79)

### Spondilite anchilosante

- Maggiori concentrazioni di IL-17A sono state osservate nelle aree circostanti le ossa e le articolazioni dei pazienti con spondilite anchilosante, in particolare nel liquido e nel rivestimento delle articolazioni (Noordembos T et al. *Arthritis Rheum* 2012; 64(1):99-109; Taylan A et al. *Rheumatol Int* 2012; 32(8):2511-2515; Mei Y et al. *Clin Rheumatol* 2011; 30(2):269-273)
- Le cellule che combattono le infezioni producono IL-17A, causando l'infiammazione e la formazione di nuovo osso (Onishi RM et al. *Immunology* 2010; 129(3):311-21)

## SECUKINUMAB: COME FUNZIONA E QUANDO UTILIZZARLO?

*Intervista al dott. Antonio Marchesoni, Responsabile della Struttura semplice per la Diagnosi e la terapia delle Artropatie Infiammatorie Croniche, Azienda Ospedaliera Istituto Ortopedico Gaetano Pini, Milano*

Il trattamento dell'artrite psoriasica ha a disposizione diverse opzioni di trattamento (FANS, steroidi, DMARDs e DMARDb). La terapia standard è attualmente costituita dagli inibitori del TNF-alfa (Gossec C et al. Ann Rheum Dis 2015; 0:1-12), ma il 30-40% dei pazienti non risponde a questo trattamento e nei pazienti che invece rispondono l'efficacia può diminuire con il passare del tempo (Jani M et al. Curr Rheumatol Rep 2015; 17(7):44; Graces S et al. Ann Rheum Dis 2016;72(12):1947-55).

Nel caso della spondilite anchilosante, invece, le opzioni terapeutiche sono molto scarse: per i pazienti che non rispondono ai FANS, l'attuale terapia standard prevede la somministrazione degli inibitori del TNF-alfa che, tuttavia, risultano inefficaci in molto soggetti. Il 20-40% dei pazienti, circa, non riesce, infatti, ad ottenere un adeguato miglioramento clinico con la terapia a base di anti-TNF (Dougados M et al. Lancet 2011; 377(9783):2127-37).

Di recente, è disponibile anche nel nostro paese secukinumab, una nuova opzione terapeutica per i pazienti affetti da artrite psoriasica e spondilite anchilosante.

Abbiamo rivolto alcune domande al dott. Antonio Marchesoni per approfondire alcuni aspetti legati all'efficacia e alla tollerabilità del trattamento, nonché sul suo impiego appropriato nel contesto delle opzioni terapeutiche attualmente disponibili.

### **Dottor Marchesoni, cosa è il secukinumab e come agisce?**

Secukinumab è un anticorpo monoclonale umanizzato che agisce bloccando la citochina IL-17A che, come è noto, rappresenta uno dei principali mediatori della maggior parte delle manifestazioni cliniche che vediamo in pazienti affetti da artrite psoriasica e spondilite anchilosante.



## Quali sono i dati di efficacia che ne suffragano l'impiego nei pazienti affetti da artrite psoriasica e da spondilite anchilosante?

I dati attualmente disponibili provengono dai soli trial clinici registrati, in quanto ancora non esistono dati relativi a casistiche di pazienti nella vita reale.

Ciò premesso, i risultati di questi studi, condotti su casistiche molto robuste dal punto di vista numerico, sono decisamente incoraggianti: per quanto riguarda l'artrite psoriasica, considerando la risposta ACR20, il raggiungimento di questo outcome è stato soddisfatto nel 60% dei pazienti trattati con secukinumab (un valore percentuale paragonabile a quello osservato con i farmaci anti-TNF).

Nei pazienti con spondilite anchilosante, considerando un altro outcome specifico per questa condizione, la risposta ASAS40, il 40-45% dei pazienti trattati con l'inibitore di IL-17A ha raggiunto l'obiettivo (anche in questo caso con valori percentuali sovrapponibili con quelli osservati con il trattamento con inibitori di TNF-alfa).

## Passando alla safety, cosa si può dire a riguardo?

Dal punto di vista della sicurezza, tutti i dati provenienti dai trial, attualmente gli unici disponibili (stiamo comunque parlando di una casistica pari a circa un migliaio di pazienti) ci dicono che il profilo di sicurezza è ottimale, con eventi avversi molto rari e sostanzialmente mai pericolosi.

## Qual è il vantaggio principale derivante dall'introduzione nell'arsenale terapeutico di questa nuova opzione per il trattamento dell'artrite psoriasica e della spondilite anchilosante?

Senza'altro quella di disporre di un farmaco che ha un bersaglio diverso rispetto al TNF-alfa e che, pertanto, amplia il bacino di

trattamento dell'artrite psoriasica e della spondilite anchilosante in quei pazienti che non rispondono al trattamento o presentano risposta non adeguata al trattamento con gli inibitori del TNF-alfa.

## Dal punto di vista del confronto con gli anti-TNF, come va posizionato il trattamento con secukinumab rispetto a questi farmaci? Verrà utilizzato prima, dopo il fallimento dell'anti-TNF oppure a seconda delle caratteristiche individuali del paziente?

La scelta del trattamento in base alle caratteristiche individuali del paziente rappresenta, senza dubbio, la strategia ideale da seguire anche perchè, disponendo di più opzioni terapeutiche con profili di sicurezza sovrapponibili, non esistono ragioni per motivare la scelta di utilizzo di un farmaco al posto di un altro (escludendo le motivazioni economiche).

Sarà senz'altro fondamentale per il reumatologo, nel prossimo futuro, moltiplicare gli sforzi per arrivare a determinare quale sia il farmaco più adatto per le caratteristiche specifiche del singolo paziente (inibitore di IL-17A o inibitore di TNF-alfa).

Infine, se si introduce nei criteri di valutazione della scelta anche il fattore economico, va comunque tenuto presente che il ricorso al trattamento con secukinumab sembra avere costi decisamente inferiori rispetto al trattamento con inibitori del TNF-alfa.

Ciò può avere una sua valenza soprattutto in tempi di restrizione dei budget sanitari, nei quali si impone la necessità di trovare un compromesso tra sostenibilità economica e le risorse finanziarie per la sanità effettivamente disponibili (e costantemente sottoposte a tagli).

# ARTRITE PSORIASICA, BENE ABATACEPT IN FASE 3

Il trattamento con abatacept è in grado di migliorare gli outcome legati all'artrite psoriasica (PsA) ed è ben tollerato in pazienti con malattia attiva, indipendentemente dall'esposizione pregressa ai farmaci anti-TNF.

Queste le conclusioni di ASTRAEA (Active pSoriaTic aRthritis rAndomizEd triAl), un trial di Fase 3 presentato in occasione dell'ultimo congresso dell'American College of Rheumatology, che ha tenuto quest'anno i suoi lavori a Washington (USA) (1). Abatacept è una proteina di fusione costituita dalla porzione Fc della immunoglobulina G1 e dal dominio extracellulare dell'antigene 4 del linfocita T citotossico.

La molecola, disponibile in Italia per il trattamento dell'AR dal 2007, è un modulatore selettivo della co-stimolazione delle cellule T, che previene l'attivazione di queste cellule mediante blocco dei segnali di co-stimolazione richiesti per generare una risposta immunitaria alle proteine e agli antigeni peptidici.

La presenza di risultati lusinghieri in Fase 2 relativi all'impiego di questo farmaco nella PsA (2) ha sollecitato la messa a punto di ASTREA, un trial di Fase 3 internazionale e multicentrico, in doppio cieco, nel corso del quale pazienti con PsA sono stati randomizzati (secondo uno schema 1:1) al trattamento settimanale con abatacept sottocute 125 mg/settimana o con placebo per 24 settimane, per poi essere trattati, in aperto, con il farmaco sottocute per 24 mesi.

I pazienti reclutati nello studio erano caratterizzati dal riscontro di malattia attiva ( $\geq 3$  articolazioni dolenti e  $\geq 3$  tumefatte), lesioni

da placca psoriasica  $\geq 2$  cm e risposta inadeguata o intolleranza a  $\geq 1$  DMARD non biologici.

La randomizzazione è stata effettuata previa stratificazione dei pazienti in base all'impiego di MTX, uso pregresso di farmaci anti-TNF e coinvolgimento cutaneo  $\geq 3\%$  dell'area di superficie corporea (BSA).

I pazienti che non raggiungevano un miglioramento  $\geq 20\%$  della conta delle articolazioni dolenti e tumefatte a 113 giorni dall'inizio dello studio sono stati sottoposti a switch terapeutico "in aperto" con abatacept.

L'endpoint primario dello studio era rappresentato dalla risposta ACR20 a 24 settimane, mentre endpoint secondari chiave a 24 settimane erano dati dalla risposta HAQ (variazione rispetto al basale  $\geq 0,35$ ), dalla risposta ACR20 nei sottogruppi naive e a quelli esposti ai farmaci anti-TNF, nonché dalla mancata progressione radiografica di malattia (PsA-modified total Sharp/van der Heijde score - variazione rispetto al basale  $\leq 0$ ).

Tra gli altri endpoint secondari considerati, inoltre, vi era il soddisfacimento della risposta PASI50 in pazienti con BSA  $\geq 3\%$ , la variazione del punteggio HAQ e la sicurezza.

Su 424 pazienti reclutati, 213 erano stati trattati con abatacept e 211 con placebo; 76 sono andati incontro a switch terapeutico mentre 89 sono rimasti nel gruppo placebo nella fase in aperto dello studio.

Hanno abbandonato precocemente il trattamento loro assegnato 12 pazienti del gruppo abatacept e 12 del gruppo placebo. Inoltre, più del 60% dei pazienti dello studio era stato sottoposto a trattamento pregresso con farmaci anti-TNF.

I risultati hanno documentato il raggiungimento della risposta ACR20 a 24 settimane (endpoint primario) in una proporzione significativamente più ampia di pazienti trattati con abatacept rispetto al gruppo placebo ( $p < 0,001$ ).

Anche la proporzione di pazienti con risposta HAQ è risultata numericamente superiore nel gruppo trattato con il modulatore selettivo della co-stimolazione delle cellule T ( $p = 0,097$ ).

I ricercatori hanno documentato che la proporzione maggiore di pazienti che ha raggiunto l'endpoint primario era indipendente dal trattamento pregresso con farmaci anti-TNF.

Inoltre, i pazienti trattati con abatacept mostravano una tendenza ad andare meno incontro a progressione radiografica di malattia, mentre il raggiungimento della risposta PASI50 è risultato più contenuto.

L'efficacia del trattamento si è mantenuta per un anno; inoltre, per quanto riguarda la safety, il profilo di sicurezza di abatacept è risultato sovrapponibile con quello del gruppo placebo, senza emersione di nuove tipologie di eventi avversi rispetto a quanto conosciuto.

Alla luce di questi dati Bristol Myers Squibb, azienda produttrice del farmaco, ha istruito, presso la FDA statunitense, una sBLA (Supplemental Biologics License Application) e, all'ente regolatorio europeo (EMA), una domanda di VA (Variation Application), entrambe finalizzate all'estensione dell'impiego di abatacept nel trattamento della PsA nell'adulto.

**Nicola Casella**

## Bibliografia

- 1) Mease P et al. Abatacept in the Treatment of Active Psoriatic Arthritis: 24-Week Results from a Phase III Study [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68 (suppl 10). [Leggi](#)
- 2) Mease P, et al. *Arthritis Rheum* 2011;63:939-48.



# GUSELKUMAB EFFICACE IN FASE 2 NELL'ARTRITE PSORIASICA

Il trattamento con guselkumab, anticorpo monoclonale anti IL-23 è in grado di migliorare in modo significativo la sintomatologia articolare, la funzione fisica, la psoriasi, l'entesite, la dattilite e la qualità della vita nei pazienti con artrite psoriasica attiva (PsA), stando ai risultati di uno studio di fase 2 recentemente presentato al congresso annuale dell'American College of Rheumatology (ACR).

## Cosa è guselkumab?

Come è noto, la PsA è una malattia infiammatoria cronica che presenta un ampio spettro di manifestazioni cliniche e un decorso variabile e spesso complesso, tale da richiedere, in alcuni casi, un approccio multidisciplinare.

Oltre alla componente articolare e cutanea (la PsA colpisce circa il 30% dei pazienti con psoriasi), il decorso del paziente può essere complicato anche da altre manifestazioni extra-articolari e da comorbidità.

Guselkumab (messo a punto dalla biotech tedesca Morphsys che ne ha poi ceduto i diritti a Janssen, che ne sta curando lo sviluppo clinico) è un anticorpo monoclonale che agisce selettivamente come anti-interleuchina 23 (IL-23). Attualmente il farmaco è il primo farmaco biologico selettivo anti IL-23 in fase avanzata di sviluppo per il trattamento di pazienti adulti con psoriasi a placche da moderata a grave.

## Quale è stato il disegno dello studio?

Lo studio noto come "Guselkumab Psoriatic Arthritis Trial" è un trial multicentrico di fase 2, randomizzato, in doppio cieco, controllato vs placebo, finalizzato a valutare l'efficacia e la sicurezza del farmaco vs placebo in pazienti adulti con PsA attiva e un'area di superficie corporea (BSA) - un parametro antropometrico utilizzato in dermatologia per determinare l'estensione dell'area cutanea colpita da psoriasi - uguale o superiore al 3%, nonostante il trattamento con lo standard di cura, compresi anche i pazienti refrattari ai farmaci anti-TNF.

I pazienti (n=149) sono stati randomizzati, secondo uno schema 2:1, al trattamento con guselkumab 100 mg o con placebo mediante iniezione sottocutanea a 0, 4 e, successivamente, a cadenza bimestrale, per un periodo superiore alle 24 settimane di trattamento attivo.





Non solo: alla sedicesima settimana, i pazienti di entrambi i gruppi che mostravano un miglioramento della conta delle cellule tumefatte o dolenti  $<5\%$  sono stati sottoposti ad uno switch terapeutico “in aperto” con ustekinumab (inibitore IL12/IL23).

Alla 24esima settimana, tutti i pazienti rimasti nel gruppo placebo sono stati sottoposti a switch terapeutico con guselkumab 100 mg, somministrato ancora alla 28esima settimana e da qui a cadenza bimestrale fino alla 44esima settimana dall’inizio dello studio.

### **Quali sono stati i risultati principali dello studio?**

Lo studio ha soddisfatto sia l’endpoint primario che tutti gli endpoint secondari.

Considerando l’endpoint primario (risposta ACR 20 a 24 settimane), questo è stato raggiunto dal 58% dei pazienti trattati con guselkumab rispetto al 18,4% dei pazienti trattati con placebo ( $p<0,001$ ).

Quanto ai numerosi endpoint secondari (risposta ACR50 e ACR70 a 24 settimane), anche in questi casi le migliori risposte si sono osservate nel gruppo trattato con guselkumab rispetto al gruppo trattato con placebo.

Nello specifico, la risposta ACR50 a 24 settimane è stata raggiunta dal 34% dei pazienti trattati con guselkumab vs. 10,2% di quelli trattati con placebo ( $p=0,002$ ), mentre la risposta ACR70 è stata raggiunta, rispettivamente, dal 2% e dal 14% dei pazienti afferenti ai due gruppi.

Non solo: un effetto significativo sulla risposta ACR20 è stato osservato già alla quarta settimana dall'inizio del trattamento con l'inibitore di IL-23 (21% vs 0%,  $p < 0,001$ ), per raggiungere un massimo a 16 settimane (60% vs 16,3%,  $p < 0,001$ ) vs placebo.

Da ultimo, il vantaggio del trattamento attivo sul placebo è stato acclarato anche per altri endpoint secondari a 24 settimane quali la risposta PASI75 (78,6% vs 12,5%), la variazione rispetto al basale dell'indice per la disabilità (HAQ-DI), dello stato di salute fisica e mentale rilevati dalle risposte al questionario SF-36, dell'indice per l'entesite (Leeds Enthesitis Index), la dattilite e, da ultimo, la proporzione di pazienti con attività di malattia minima MDA a 24 settimane – la MDA per la PsA è una misura composita che tiene conto dei molteplici aspetti clinici rilevanti della malattia, quali l'artrite, la psoriasi, l'entesite, il dolore, la valutazione globale di malattia valutata dal paziente e la funzione fisica.

Passando alla safety, i ricercatori hanno documentato, nel corso delle prime 24 settimane dall'inizio del trattamento assegnato con la randomizzazione, un'incidenza di eventi avversi (AE) pari al 36% nei pazienti trattati con guselkumab vs, 32,7% dei pazienti del gruppo placebo.

Le infezioni sono risultate gli AE più comuni. Inoltre, sono stati riportati due AE seri, ma non sono stati registrati tumori, infezioni serie o decessi entro le prime 24 settimane dall'inizio del trattamento.

## Riassumendo

I risultati dello studio hanno mostrato che, nei pazienti con PsA e con BSA  $\geq 3\%$  colpita da psoriasi, guselkumab è in grado di migliorare in modo significativo la sintomatologia articolare, la funzione fisica, la psoriasi, l'entesite, la dattilite e la qualità della vita. Il trattamento è risultato ben tollerato e dallo studio non sono emersi nuovi problemi di safety.

Tali risultati sono molto incoraggianti e, se saranno confermati nei successivi studi di Fase 3, aprono prospettive nuove nel trattamento della PsA.

## Bibliografia

Deodhar AA et al. Efficacy and Safety Results of Guselkumab, an Anti-IL23 Monoclonal Antibody, in Patients with Active Psoriatic Arthritis over 24 Weeks: A Phase 2a, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68 (suppl 10). [Leggi](#)

# ARTRITE PSORIASICA, TOFACITINIB RAGGIUNGE GLI OBIETTIVI IN FASE 3 IN PAZIENTI CON RISPOSTA INSUFFICIENTE AI FARMACI ANTI-TNF

Risultati positivi per tofacitinib nell'artrite psoriasica attiva (PsA): i dati di uno studio di Fase 3, presentati nel corso dell'ultima edizione del congresso dell'American College of Rheumatology hanno dimostrato che il trattamento di pazienti con risposta non adeguata al trattamento con farmaci anti-TNF è più efficace del placebo, e non ha dato luogo a nuovi segnali di safety rispetto a quanto già noto dai trial sull'impiego di tofacitinib nell'artrite reumatoide (AR) e nella psoriasi (1).

## Che cosa è tofacitinib?

Tofacitinib è un inibitore delle Janus chinasi (JAK), una famiglia di tirosin chinasi che trasducono segnali mediati da citochine attraverso la via metabolica JAK-STAT.

Il farmaco è già disponibile negli USA dalla fine del 2012 per la terapia dell'AR mentre in Europa non è ancora disponibile per alcune riserve dell'ente regolatorio europeo (EMA) in merito alla sicurezza d'impiego.

Il compito finale delle JAK è quello di fosforilare i fattori di trascrizione STAT che dal citosol migrano nel nucleo cellulare. Lì, una volta interagito con sequenze specifiche di DNA, danno il via all'espressione di batterie di geni specifici, che a loro volta daranno origine a delle risposte biologiche in funzione dal contesto cellulare o tissutale. Esempi di ormoni che attivano le JAK attraverso i recettori delle Jak chinasi sono l'angiotensina II, la bradichinina, le endorfine e la colecistochinina.



## Qual è il razionale di questo studio?

La PsA è una condizione clinica caratterizzata da sinovite e distruzione progressiva della cartilagine articolare e dell'osso.

La vascolarizzazione a livello articolare si caratterizza per la presenza di vasi allungati, tortuosi, che si associano con l'incremento di espressione di citochine, fattori di crescita angiogenica e con la riduzione dell'apoptosi. Ciò facilita il processo di invasione della cartilagine adiacente e dell'osso da parte dei fibroblasti sinoviali, con conseguente distruzione dell'area articolare. Molte sono le citochine proinfiammatorie e i fattori di

crescita che interagiscono a livello sinoviale. Di queste alcune citochine, tra cui IL-6 e Interferone gamma, sono Jak 1 dipendenti e tofacitinib è un inibitore di Jak 1 e Jak 3.

Obiettivo del trial OPAL Beyond, uno studio clinico di fase 3, randomizzato, in doppio cieco e multicentrico, è stato quello di valutare per la prima volta, in pazienti con PsA attiva e risposta inadeguata ai farmaci anti-TNF, l'efficacia e la sicurezza di tofacitinib vs placebo.

### Quale è il disegno dello studio?

I ricercatori hanno incluso nello studio pazienti con diagnosi di PsA da almeno 6 mesi, che soddisfacevano i criteri CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis), con malattia attiva (almeno 3 articolazioni tumefatte e 3 articolazioni dolenti) allo screening e all'inizio del trial, presenza di placche psoriatriche allo screening, e risposta inadeguata ad almeno 1 farmaco anti-TNF (sospensione del trattamento per efficacia inadeguata o insorgenza di eventi avversi).

Questi sono stati randomizzati al trattamento con 5 mg di tofacitinib bis die (n=107), 10 mg di tofacitinib bis die (n=104) e a iniezione sottocutanea quindicinale con adalimumab (n=106).

Dopo 2 mesi di trattamento con placebo, i rimanenti 105 pazienti hanno iniziato un trattamento con tofacitinib a 5 mg (n=51) o a 10 mg (n=53) bis die in cieco.

I ricercatori hanno seguito i pazienti per 12 mesi e tutti hanno ricevuto una dose stabile di un DMARD convenzionale.

Gli endpoint primari dello studio erano rappresentati dalla risposta ACR20 e dalla variazione, rispetto al basale, dell'indice HAQ-DI a 3 mesi.

### Quali sono stati i risultati principali dello studio?

Lo studio ha documentato tassi superiori di raggiungimento della risposta ACR20 e di miglioramento delle variazioni dei punteggi HAQ-DI nei pazienti che iniziavano il trattamento con tofacitinib da subito, rispetto a quelli inizialmente allocati al gruppo placebo che poi andavano incontro a switch terapeutico al terzo mese, anche se mantenuti a trattamento attivo fino a 12 mesi.

Non solo: il raggiungimento della risposta ACR20 è stato documentato in una proporzione più ampia di pazienti trattati da subito con tofacitinib, indipendentemente dal dosaggio, rispetto ai gruppi placebo già a partire dalla seconda settimana di trattamento (22,4% nel gruppo trattato con tofacitinib 5 mg, 31,7% in quello trattato con tofacitinib 10 mg e 5,7% nel gruppo placebo).

Infine, passando alla safety, i ricercatori hanno sostanzialmente dimostrato la sovrapponibilità del numero di eventi avversi in tutti i gruppi in studio, con documentazione di infezioni a carico del tratto respiratorio superiore, nasofaringite e cefalea.

### Riassumendo

I risultati del trial OPAL Beyond hanno dimostrato i benefici derivanti dal trattamento con un inibitore orale di Jak chinasi nella PsA e aprono nuove prospettive nel trattamento dei pazienti affetti dalla malattia che presentano risposta non adeguata al trattamento con farmaci anti-TNF.

### Bibliografia

Gladman DD et al. Efficacy and Safety of Tofacitinib, an Oral Janus Kinase Inhibitor, in Patients with Active Psoriatic Arthritis and an Inadequate Response to Tumor Necrosis Factor Inhibitors: OPAL Beyond, a Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68 (suppl 10). [Leggi](#)



# ARTRITE REUMATOIDE

- Artrite reumatoide: sarilumab meglio dell'anti TNF nello studio di fase 3 MONARCH 18
- IL PARERE DEGLI ESPERTI  
Sarilumab in monoterapia nell'artrite reumatoide: rationale d'impiego e di utilizzo 20
- IL PARERE DEGLI ESPERTI  
Farmaci biologici in monoterapia: quando possono essere efficaci? 22
- Artrite reumatoide, il profilo di espressione genica condiziona la risposta al trattamento 24
- Artrite reumatoide all'esordio, quali sono i predittori di outcome funzionali e radiografici? 26
- Artrite reumatoide e influenza, stop al trattamento con MTX per un mese dal vaccino anti-influenzale? 28
- Sirukumab, due studi di Fase 3 non soddisfano pienamente le attese 30
- Rituximab OK in pazienti con artrite reumatoide e coinvolgimento polmonare 34
- Artrite reumatoide, finisce pari il confronto fra certolizumab e adalimumab. Studio su The Lancet 37
- Celltrion Healthcare presenta dati a supporto dell'efficacia e della sicurezza dei biosimilari CT-P10 e CT-P13 40



# ARTRITE REUMATOIDE: SARILUMAB MEGLIO DELL'ANTI TNF NELLO STUDIO DI FASE 3 MONARCH

Al Congresso annuale dell'American College of Rheumatology che si è appena concluso a Washington sono stati presentati i risultati dello studio di Fase 3 SARIL-RA-MONARCH che ha dimostrato la superiorità in monoterapia di sarilumab rispetto ad adalimumab nel migliorare i segni e i sintomi clinici negli adulti con artrite reumatoide attiva.

Sarilumab è un anticorpo monoclonale umano diretto contro il recettore dell'IL-6 che inibisce l'attività infiammatoria mediata dalla via di segnalazione dell'interleuchina 6 (IL-6) nell'artrite reumatoide. L'IL-6 è la citochina più abbondante nel siero e nel fluido sinoviale dei pazienti affetti da artrite reumatoide (AR) e i livelli di questa citochina correlano sia con l'attività di malattia che con la distruzione articolare.

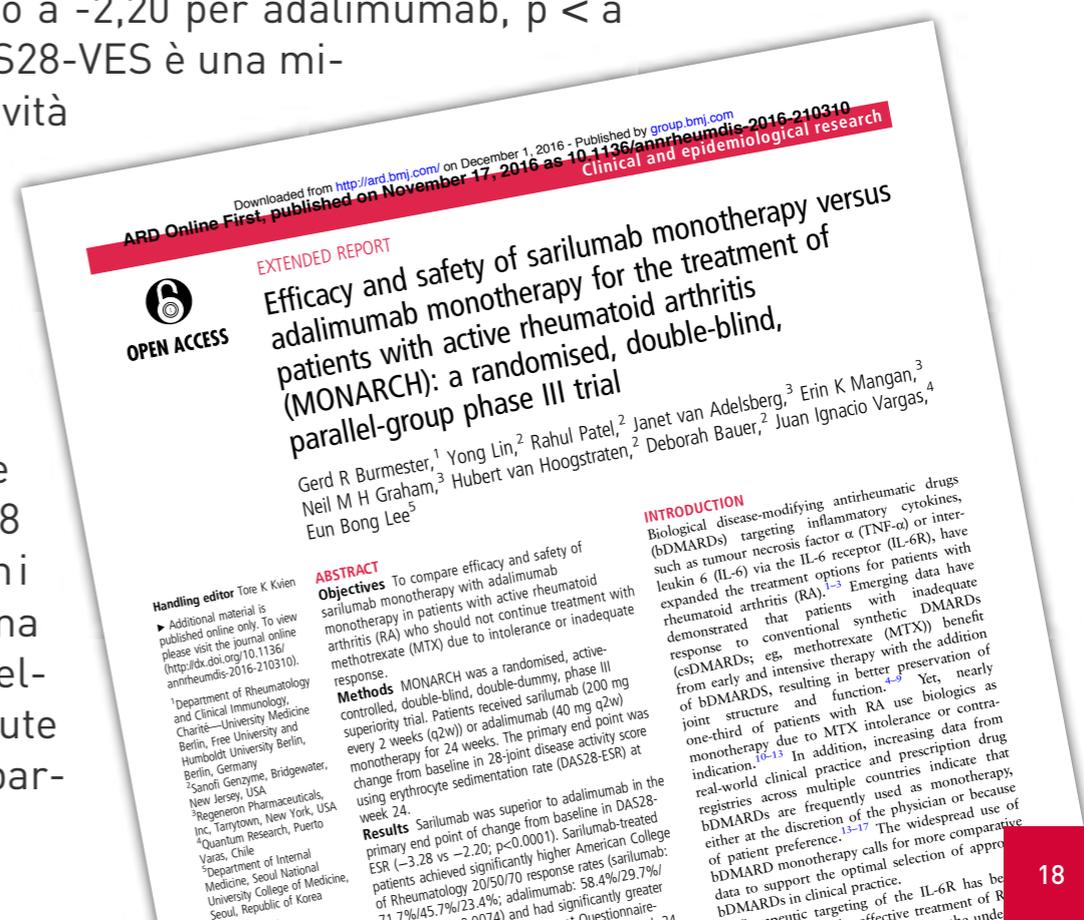
“Il 30 per cento circa delle persone con artrite reumatoide è attualmente in trattamento con biologici in monoterapia, per lo più a seguito di problemi di intolleranza al metotressato” ha dichiarato il Gerd Burmester della Charité, Università di Medicina di Berlino e autore principale dello Studio. “Nello studio MONARCH sarilumab in monoterapia è risultato più efficace di adalimumab, che è uno dei farmaci biologici più comunemente utilizzati oggi.”

## I risultati dello studio SARIL-RA-MONARCH

Lo studio SARIL-RA-MONARCH ha arruolato 369 adulti con artrite reumatoide attiva, una storia di risposta inadeguata o intol-

ranza al metotrexato (MTX) oppure in cui la terapia con MTX era ritenuta non appropriata. I pazienti sono stati randomizzati per essere trattati per via sottocutanea con sarilumab in monoterapia (200 mg ogni 2 settimane) o adalimumab in monoterapia (40 mg ogni 2 settimane); i pazienti che non rispondevano adeguatamente ad adalimumab potevano aumentare il dosaggio settimanale. I risultati preliminari erano stati annunciati a marzo 2016.

L'endpoint primario era la variazione dal basale del DAS28-VES a 24 settimane; il dato ha dimostrato una differenza statisticamente significativa a favore di sarilumab (-3,28 per sarilumab rispetto a -2,20 per adalimumab,  $p < 0.0001$ ). Il DAS28-VES è una misura dell'attività di malattia nell'AR e comprende la valutazione dello stato di indolenzimento e gonfiore di 28 articolazioni del corpo, una valutazione dello stato di salute generale da par-



te del paziente e la valutazione della VES (o ESR), esame di laboratorio che valuta l'infiammazione.

Lo studio ha inoltre raggiunto altri importanti endpoint rispetto ai criteri dell'American College of Rheumatology (ACR) e riguardo all'Health Assessment Questionnaire - Disability Index (HAQ-DI).

I risultati principali del trial sono i seguenti:

- un miglioramento più marcato dei segni e dei sintomi di AR con sarilumab, come evidenziato dalla proporzione di pazienti che hanno raggiunto un miglioramento del 20% dei criteri ACR (ACR20 raggiunto dal 72% dei pazienti con sarilumab contro il 58% dei pazienti con adalimumab,  $p < 0.01$ ). La proporzione di pazienti che ha raggiunto l'ACR50 è stata anch'essa maggiore per sarilumab (45% dei pazienti trattati con sarilumab vs 29% dei pazienti trattati con adalimumab,  $p = 0.0017$ ); lo stesso per l'ACR70 (raggiunto dal 23% dei pazienti trattati con sarilumab vs 11% dei pazienti trattati con adalimumab,  $p = 0.0036$ ).
- anche la proporzione di pazienti che ha raggiunto la remissione valutata con il criterio DAS28-ESR (score  $< 2.6$ ) è stata più elevata per i pazienti trattati con sarilumab che per i pazienti trattati con adalimumab (26% dei pazienti trattati con sarilumab vs 7% dei pazienti trattati con adalimumab,  $p < 0.0001$ ).
- sono stati osservati anche miglioramenti significativi nella valutazione dell'HAQ-DI con sarilumab rispetto ad adalimumab. Il cambiamento alla settimana 24, rispetto al basale, è risultato essere -0.61 per sarilumab contro -0.43 per adalimumab ( $p = 0.0037$ ).

Lo studio ha inoltre rilevato una risposta numerica maggiore in termini di Clinical Disease Activity Index (CDAI). Il cambiamento dal basale alla settimana

24 è stato -28.9 per sarilumab vs -25.2 per adalimumab. Inoltre una maggiore proporzione di pazienti trattata con sarilumab ha raggiunto la remissione CDAI (7% vs 2% con adalimumab).

I pazienti trattati con sarilumab hanno inoltre riportato, rispetto ai pazienti trattati con adalimumab, un miglioramento più marcato dell'invalidità funzionale, del dolore e dell'affaticamento. Questi miglioramenti sono stati rilevati mediante l'uso di questionari compilati dai pazienti (Patient reported outcomes-PRO), come il Medical Outcomes Short Form 36 Health Survey, il Physician component summary score (PCS), il Mental component summary score (MCS) e, infine, il Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F).

L'incidenza di eventi avversi (64% per entrambi i bracci di trattamento), di eventi avversi seri (5% per sarilumab vs 7% per adalimumab), infezioni (29% per sarilumab vs 28% per adalimumab), e infezioni serie (1% per entrambi i gruppi) è stata simile tra i due trattamenti. L'incidenza di neutropenia, non correlata a infezione, è stata maggiore per sarilumab (14% per sarilumab vs 1% per adalimumab), coerentemente con quanto osservato nei precedenti studi con anti IL-6. Anche l'incidenza di eventi di eritema nel sito di iniezione è stata maggiore tra i pazienti trattati con sarilumab (8% con sarilumab vs 3% con adalimumab).



## SARILUMAB IN MONOTERAPIA NELL'ARTRITE REUMATOIDE: RAZIONALE D'IMPIEGO E MODALITÀ DI UTILIZZO

*Intervista al prof. Roberto Caporali, professore di Reumatologia, Università di Pavia.*

Si stima che circa un terzo dei pazienti con artrite reumatoide che utilizza un farmaco biologico lo utilizzi in monoterapia, cioè senza associazione con MTX, che dovrebbe essere lo standard di cura.

È quindi importante che il farmaco biologico utilizzato sia il migliore possibile per avere i migliori risultati per ciascun paziente.

Sarilumab è un anticorpo monoclonale umano diretto contro il recettore dell'IL-6 che inibisce l'attività infiammatoria mediata dalla via di segnalazione dell'interleuchina 6 (IL-6) nell'artrite reumatoide. L'IL-6 è la citochina più abbondante nel siero e nel fluido sinoviale dei pazienti affetti da artrite reumatoide (AR) e i livelli di questa citochina correlano sia con l'attività di malattia che con la distruzione articolare.

Abbiamo approfondito il razionale d'impiego di questo farmaco e le possibili modalità di utilizzo in monoterapia, alla luce della presentazione dei risultati dello studio MONARCH in occasione del recente congresso dell'American College of Rheumatology, con il prof. Roberto Caporali.

**Professore, le prime release relative alle prossime Linee Guida EULAR sul trattamento dell'artrite reumatoide suggeriscono il possibile impiego degli inibitori di IL-6 in monoterapia, cioè senza MTX? Cosa ci può dire al riguardo?**

Dalle prime indicazioni fornite da EULAR su queste nuove Linee Guida, attualmente in fase di revisione, viene riconfermato un dato già esistente: esistono dei farmaci che, in monoterapia, hanno maggiori possibilità di efficacia rispetto a farmaci standard che, invece, vanno meglio con il MTX.

Quello che si sapeva fino a qualche tempo fa era che il tocilizumab fosse il farmaco che, più degli altri, poteva essere utilizzato in monoterapia.



Alla luce delle prime indicazioni sulle nuove Linee Guida, si ribadisce che è importante il meccanismo d'azione: l'inibizione di IL-6, una citochina molto importante nella patogenesi dell'artrite reumatoide, permette il raggiungimento di risultati di efficacia analoghi, sia in associazione con MTX che in monoterapia.

### **In occasione dell'ultimo congresso ACR è stato presentato in anteprima uno studio molto importante, lo studio MONARCH, che confronta sarilumab (nuovo anti IL-6) con un altro farmaco. Ce lo commenta?**

Lo studio MONARCH era uno studio testa-a-testa di superiorità tra questo nuovo farmaco che si chiama sarilumab, che è un inibitore del recettore di IL-6, confrontato con quello che viene riconosciuto come il farmaco più utilizzato nell'artrite reumatoide (adalimumab, un inibitore del TNF-alfa).

In estrema sintesi, i risultati di questo studio hanno dimostrato la superiorità in monoterapia dell'inibizione di IL-6 rispetto all'inibizione del TNF-alfa su tutti gli items clinici considerati - risposta ACR20, 50, 70, DAS28 - nonché sulla disabilità fisica.

### **Alla luce di questi risultati, quando può tornare utile allo specialista, e soprattutto al paziente, la monoterapia con il farmaco biologico?**

Bisogna ricordare che circa il 30% dei pazienti, nella vita reale, indipendentemente dalle raccomandazioni delle linee guida attuali, viene già trattato in monoterapia. I motivi principali sono

l'intolleranza nei confronti del MTX, lo sviluppo di qualche effetto collaterale (alcuni non gravi ma fastidiosi, altri - come l'innalzamento delle transaminasi epatiche - più importanti). Per questi motivi, il paziente tende a non assumere più il farmaco prescritto.

Si possono presentare casi in cui il paziente non è in grado di assumere MTX *ab initio* (e quindi debba essere trattato obbligatoriamente con la monoterapia) oppure che sia costretto a sospenderlo in corso di terapia, perchè gli effetti avversi diventano sempre più fastidiosi e, sostanzialmente, impediscono al paziente di avere una buona qualità di vita (non legata alla malattia ma al farmaco che sta assumendo).

### **Non è un vantaggio anche la semplificazione della terapia?**

Lo è sicuramente, anche se, in linea di principio non bisogna perseguire tanto la semplificazione quanto, soprattutto, una corretta compliance e il massimo dell'efficacia terapeutica.

In conclusione, la terapia di combinazione è pur sempre la terapia ideale da perseguire, come raccomandano le Linee Guida vigenti per la gestione dell'artrite reumatoide.

Quando, però, il paziente non tollera il MTX o sviluppa intolleranza a questo farmaco, è possibile prendere in considerazione il ricorso a monoterapia con inibitore di IL-6.

## FARMACI BIOLOGICI IN MONOTERAPIA: QUANDO POSSONO ESSERE EFFICACI?

*Intervista al prof. Giovanni Lapadula, ordinario di Reumatologia all'Università degli Studi di Bari*

Come è noto, le Linee Guida (LG) vigenti sul trattamento dell'artrite reumatoide (AR) suggeriscono di iniziare la terapia con DMARDs – soprattutto MTX – avviando i pazienti con risposta inadeguata a questo trattamento all'aggiunta di farmaci biologici come i farmaci anti-TNF o altri DMARDb con meccanismi d'azione diversi dall'inibizione di TNF-alfa.

Tuttavia, una parte significativa dei pazienti in terapia con farmaci biologici non rispetta tali indicazioni, utilizzando questi ultimi in monoterapia anziché in associazione con MTX.

Abbiamo approfondito le ragioni di questo fenomeno e le sue possibilità di gestione nei pazienti in cui questa monoterapia si renda necessaria, o addirittura indispensabile, con il prof. Giovanni Lapadula.

**Allora professore, che numeri abbiamo sull'impiego inappropriato dei farmaci biologici in monoterapia in luogo della terapia di combinazione con MTX?**

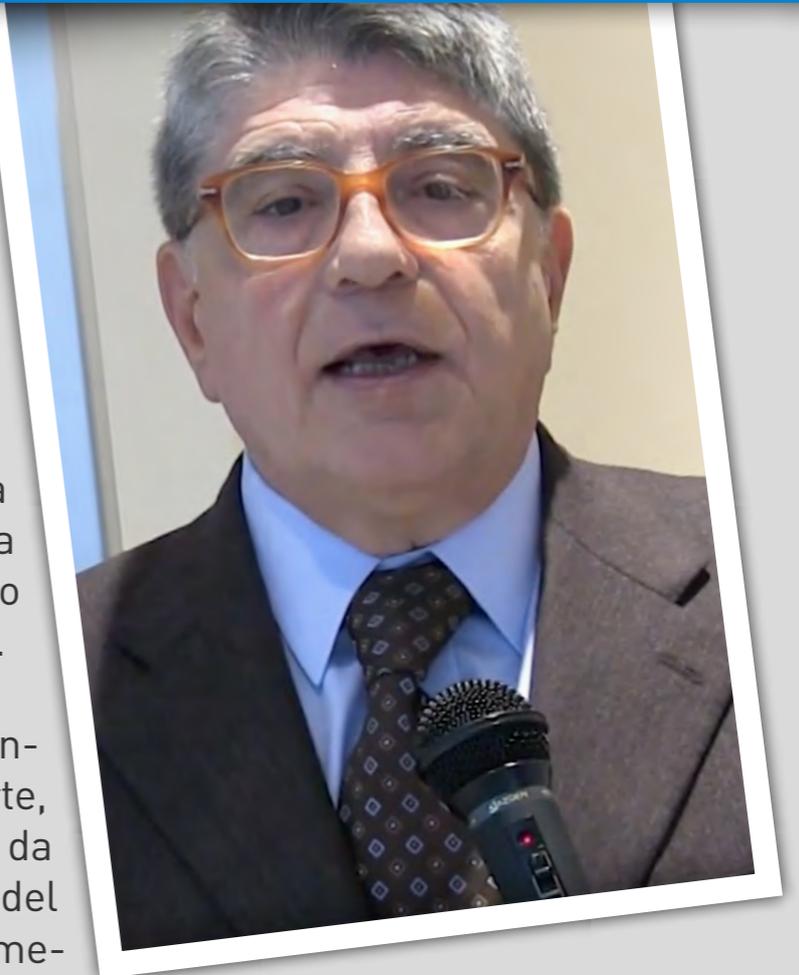
Il fenomeno della monoterapia impropriamente utilizzata come tale (lì dove si dovrebbe utilizzare una terapia di combinazione) riguarda circa il 30-33% dei pazienti globalmente in trattamento con farmaci biotecnologici.

Il dato proviene dal Registro Italiano GISEA, ma è assolutamente in linea con i dati che provengono da tutti i registri nazionali europei e anche dai registri americani.

Il problema della cattiva aderenza alle Linee Guida sopra indicate è pertanto globale e non trascurabile.

Comprenderne esattamente i motivi è difficile: in parte, quanto osservato dipende da un vero e proprio rifiuto del paziente (manifestato al medico curante) di volersi sottoporre al trattamento con il farmaco tradizionale – MTX – perchè avverte una serie di eventi avversi fastidiosi; ciò spinge il medico ad accontentarlo.

Esiste, poi, una serie di altre problematiche tipicamente legate al grado di conoscenza che ha il medico che gestisce la terapia dell'AR.



Stando ai risultati di un casistica, presentata come poster in occasione di un congresso dell'American College of Rheumatology, la prescrizione di DMARD convenzionali (MTX in particolare) sarebbe meno frequente da parte dei medici con maggior anzianità di laurea, probabilmente perché l'impiego di questo farmaco, utilizzato prevalentemente negli anni '80 e '90 come farmaco per la terapia dei tumori solidi a dosi elevatissime, è stato associato nel tempo a problemi di entità tale da condizionarne l'uso anche a dosi ridotte, oggettivamente sicure.

Esiste, inoltre, anche un problema che mi piace definire come "analfabetismo di ritorno", cioè una dimenticanza di quelle che sono le corrette Linee Guida di trattamento di questi pazienti. Succede, pertanto che, piuttosto che aggiungere il farmaco biotecnologico alla terapia con MTX già in atto, si preferisce sostituire al MTX un farmaco biotecnologico, sbagliando profondamente e determinando un aumento dei fallimenti terapeutici, con conseguente incremento del numero di farmaci mal utilizzati nel tempo.

**Premesso, allora, che una quota di pazienti con AR pari al 30-35% utilizza per ragioni varie il biologico in monoterapia, quali sono i biologici più studiati e quali si sono rivelati più efficaci in monoterapia?**

È chiaro che la constatazione del dato di fatto che esistono larghe fette di popolazione di pazienti che utilizzano in monoterapia i farmaci biotecnologici, insieme con la consapevolezza che esiste una quota occulta, non dichiarata, di pazienti che, pur di non contraddire il medico, accettano la prescrizione ma non assumono il DMARD tradizionale, hanno stimolato la ricerca ad individuare dei farmaci in grado di controllare la malattia senza l'ausilio del DMARD convenzionale (MTX).

I farmaci che hanno la migliore documentazione in questo senso sono i farmaci anti IL-6, in particolare tocilizumab e sarilumab, che sono dei farmaci diretti contro il recettore di IL-6 e che sono in grado di agire da soli più e meglio dei farmaci anti-TNF in monoterapia.

Ci sono dei lavori di confronto diretto (head-to-head) che documentano come la monoterapia anti IL-6 sia decisamente più efficace della monoterapia con un anti-TNF.

**Sono stati anticipati alcuni elementi delle nuovissime LG EULAR che usciranno a breve, nelle quali l'inibizione di IL-6 viene vista come strategia di prima scelta nel caso si voglia fare terapia biologica in monosomministrazione. Può dirci qualcosa al riguardo e come mai IL-6 potrebbe rappresentare il target privilegiato per questo tipo di scelta terapeutica?**

Vorrei premettere che il suggerimento emerso dalle prime anticipazioni relative alle nuove Linee Guida sembra essere, in realtà, una sorta di via di fuga (escape) qualora non si sia in grado di effettuare la terapia di combinazione.

Ciò detto, ritengo che, molto probabilmente, l'osservazione dell'esistenza di farmaci (gli inibitori di IL-6) in grado di dominare la malattia in maniera pressoché completa in monoterapia derivi dal fatto che l'inibizione di questa citochina sembra avere effetti a cascata sull'intera sequenza dell'attivazione delle citochine della flogosi, rendendo inutile la necessità di ricorrere a supplementi di terapia per dare quel "burst" necessario al controllo della malattia.

# ARTRITE REUMATOIDE, IL PROFILO DI ESPRESSIONE GENICA CONDIZIONA LA RISPOSTA AL TRATTAMENTO

L'identificazione di tre pattern di espressione genica relativi a 3 cluster di geni potrebbe aiutare i reumatologi a predire i pazienti con maggiori probabilità di risposta ai farmaci inibitori del TNF-alfa o a quelli che provocano la deplezione di cellule B in pazienti con artrite reumatoide (AR) moderata-severa.

Ciò è quanto sembra suggerire uno studio presentato nel corso dei lavori dell'ultima edizione del congresso dell'American College of Rheumatology, tenutosi quest'anno a Washington (1).

## Razionale dello studio

I risultati dello studio ORBIT (2) avevano dimostrato la non inferiorità del rituximab (RTX) rispetto ad una strategia di trattamento con un farmaco anti-TNF in prima battuta in pazienti con AR attiva, sieropositivi, naive ai farmaci biologici.

Tuttavia, gli autori di quello studio avevano notato come una proporzione significativa di pazienti non fosse in grado di rispondere al primo farmaco biologico somministrato (qualunque fosse), passando ad un trattamento alternativo.

È chiaro che qualunque procedimento in grado di migliorare la capacità di identificare e stratificare i pazienti prima del trattamento potrebbe migliorare l'esito della terapia farmacologica e ottimizzare le risorse economiche disponibili per i sistemi sanitari, sempre più scarse.



Obiettivo dello studio presentato al Congresso è stato quello, pertanto, di identificare i marker biologici di trascrizione genica presenti nel sangue periferico che fossero in grado di predire la successiva risposta al trattamento biologico somministrato (farmaco anti-TNF o rituximab).

## Disegno dello studio e risultati principali

Utilizzando i dati provenienti dallo studio ORBIT, i ricercatori hanno sequenziato l'RNA estratto dal sangue periferico di 241 pazienti con AR, previa deplezione di RNA ribosomiale e delle globine.

Nel fare ciò, gli autori dello studio hanno utilizzato il 70% dei campioni estratti per sviluppare dei modelli di predizione della risposta, riservando il 30% alla loro validazione.

La risposta clinica alle terapie utilizzate era definita da un decremento del punteggio DAS28-ESR di 1,2 unità dal basale a tre mesi.

Mediante complessi sistemi di biologia molecolare, i ricercatori hanno identificato tre pattern di espressione genica che sembrano essere in grado di prevedere il successo (o l'insuccesso) della terapia biologica utilizzata.

Nello specifico, 8 geni erano in grado di predire la risposta generale al farmaco biologico (inibitore del TNF o RTX), 23 la risposta specifica agli inibitori del TNF-alfa e 23 al RTX.

Successivamente, questi tre modelli sono stati testati per la validazione: il risultato è stato l'ottenimento di una curva ROC con una AUC pari al 91,6% per la risposta generale al trattamento, dell'89,7% per la risposta specifica ad un farmaco anti-TNF e dell'85,7% per la risposta specifica al rituximab (RTX).

## Riassumendo

Lo studio suffraga l'esistenza di marker di espressione genica che sembrano in grado di predire una risposta farmaco-specifica. Se i risultati saranno confermati, l'utilizzo di questi marker potrà consentire la stratificazione dei pazienti in gruppo che hanno probabilità maggiori di rispondere ad un farmaco anziché ad un altro. Ciò dovrebbe migliorare i tassi di risposta farmacologica e ridurre la necessità di andar per tentativi alla ricerca del farmaco efficace per il singolo paziente.

Non è poco, se si pensa che un trattamento inefficace per l'AR si associa a dolore, rigidità articolare, disabilità e riduzione della qualità della vita.

**Nicola Casella**

## Bibliografia

1) Porter D et al. Predicting the Response to TNF Inhibition or B Cell Depletion Therapy from Peripheral Whole Blood Gene Expression Profiles in Patients with Rheumatoid Arthritis [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68 (suppl 10). [Leggi](#)

2) Porter D et al. Tumour necrosis factor inhibition versus rituximab for patients with rheumatoid arthritis who require biological treatment (ORBIT): an open-label, randomised controlled, non-inferiority, trial. *Lancet* (2016) Volume 388, No. 10041, p239-247 [Leggi](#)

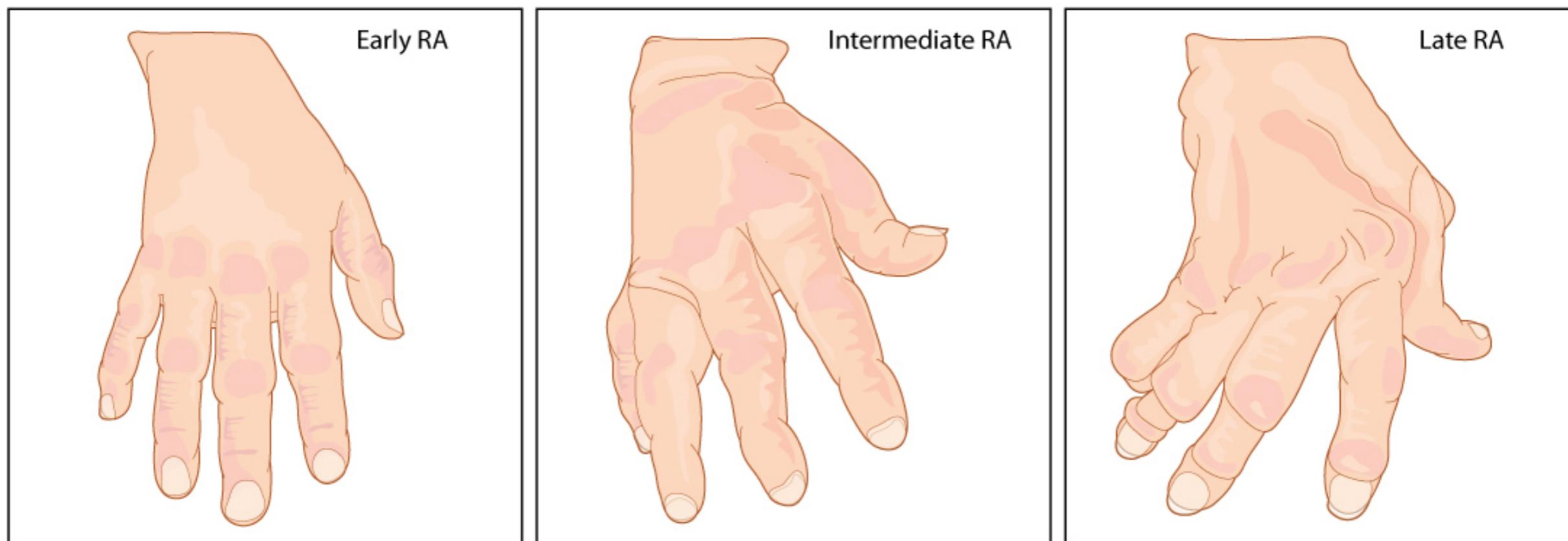


# ARTRITE REUMATOIDE ALL'ESORDIO, QUALI SONO I PREDITTORI DI OUTCOME FUNZIONALI E RADIOGRAFICI?

È possibile predire gli outcome funzionali e radiografici a più di 10 anni in pazienti con AR all'esordio, sottoposti a trattamento aggressivo (T2T) con DMARDcs? Sembra di sì, stando alle conclusioni provenienti da un follow-up a lungo termine di un trial clinico randomizzato sull'adozione di un approccio T2T in pazienti con artrite reumatoide all'esordio, presentati a Washington in occasione dell'ultimo Congresso dell'American College of Rheumatology.

Fino ad ora, pochi trial clinici randomizzati avevano studiato gli outcome a lungo termine (>10 anni) legati alla soppressione della sinovite in pazienti con AR all'esordio.

Lo studio CIMESTRA è un trial danese multicentrico della durata di 2 anni, in doppio cieco, che ha messo a confronto il trattamento aggressivo dell'AR con MTX con quello basato sulla combinazione MTX e ciclosporina in associazione ad infiltrazioni di glucorticoidi.



I risultati hanno mostrato che il controllo della malattia dopo 2 anni era eccellente, con un tasso di remissione che si è attestato intorno al 50% e l'arresto della progressione radiografica di malattia in entrambi i gruppi di trattamento.

Nel nuovo studio presentato al congresso, i ricercatori hanno cercato di indagare, dopo 10 anni di follow-up, lo status clinico e radiografico e di identificare i predittori basali dello status funzionale e dalla progressione delle erosioni.

In sintesi, i risultati dell'analisi hanno mostrato un tasso di remissione DAS28 pari al 76%, mentre il tasso di remissione di malattia ACR/EULAR è stato pari al 21,9%. Anche i punteggi HAQ (Health Assessment questionnaire) sono risultati nella norma, in base ai risultati di questo studio.



Quasi la metà della coorte rimanente di pazienti (45%) era ancora sotto trattamento con MTX, mentre l'8,3% era sottoposto a terapia tripla; il 20% era in terapia con farmaci biologici mentre il 26,7% era in condizione di remissione libera da trattamento farmacologico.

I risultati dell'analisi multivariata hanno individuato due variabili in grado di predire gli outcome: il punteggio DAS28 e la positività agli anticorpi ACPA.

I ricercatori hanno calcolato anche i predittori della variazione del TSS (Total Sharp Score), individuando nell'edema del midollo osseo e nella positività agli anticorpi ACPA i fattori predittivi di progressione radiografica di malattia.

In conclusione, i risultati dello studio sono positivi ai fini dell'efficacia di un approccio aggressivo (T2T) dell'AR all'esordio con DMARDcs, in quanto documentano, a più di 10 anni dalla diagnosi, la remissione di malattia (indicata dal punteggio DAS28) nel 76% dei pazienti sottoposti ad una delle due opzioni di trattamento disponibili. Non solo: il punteggio HAQ-score è risultato basso, mentre la progressione radiografica di malattia è stata <1 TSS/anno.

Inoltre, dallo studio è emerso come il riscontro di punteggi elevati DAS28 al basale e la positività agli anticorpi ACPA siano predittori, a 10 anni, di uno stato funzionale deteriorato e come il riscontro al basale di edema midollare osseo (mediante imaging a risonanza magnetica) e la positività agli anticorpi ACPA siano predittori indipendenti, a 10 anni, di progressione radiografica di malattia.

## Bibliografia

Lund Hetland M et al. 10+ Years' Follow-up of a Danish 2-Year Treat-to-Target RCT in Patients with Early Rheumatoid Arthritis: Baseline Predictors of Functional and Radiographic Outcomes [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68 [suppl 10].

# ARTRITE REUMATOIDE E INFLUENZA, STOP AL TRATTAMENTO CON MTX PER UN MESE DAL VACCINO ANTI-INFLUENZALE?

Interrompere (se prescritto) il trattamento con MTX per un mese dal vaccino anti-influenzale potrebbe migliorare l'efficacia del vaccino in pazienti con artrite reumatoide (AR).

È quanto sembrano dimostrare i risultati di uno studio coreano, presentati nel corso dell'ultimo congresso dell'American College of Rheumatology, tenutosi a Washington.

## Razionale dello studio

I pazienti affetti da AR si caratterizzano per un rischio più elevato di infezioni a causa delle disfunzioni e della soppressione della risposta immunitaria associate al trattamento, spiegano gli autori nell'abstract dello studio presentato al Congresso.

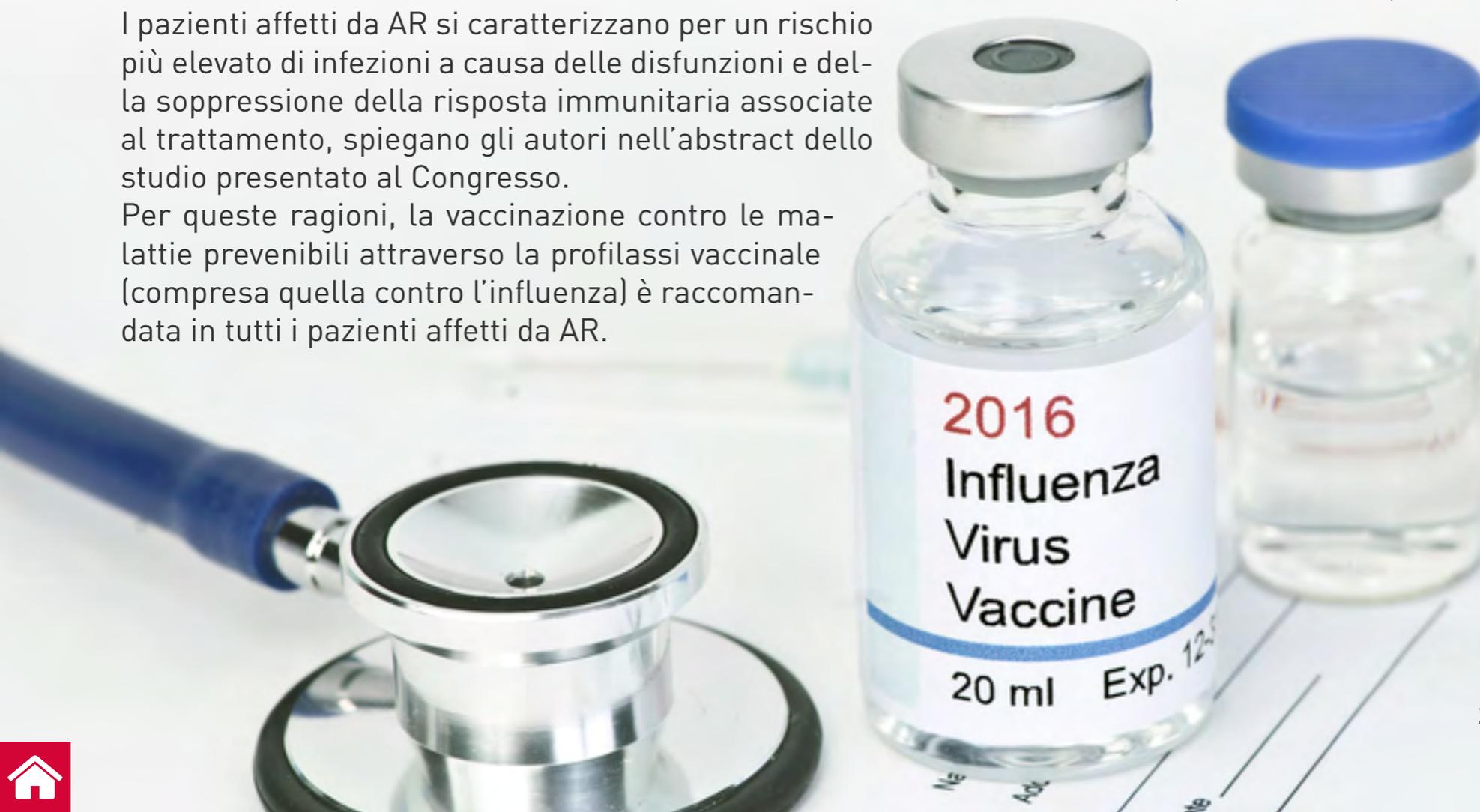
Per queste ragioni, la vaccinazione contro le malattie prevenibili attraverso la profilassi vaccinale (compresa quella contro l'influenza) è raccomandata in tutti i pazienti affetti da AR.

MTX, il caposaldo della terapia farmacologica dell'AR, è stato associato ad una riduzione della risposta alla vaccinazione influenzale. Obiettivo dello studio, pertanto, è stato quello di studiare se una sospensione temporanea di MTX potesse essere in grado di migliorare l'efficacia del vaccino contro l'influenza stagionale.

## Disegno dello studio e risultati principali

Lo studio, monocentrico, randomizzato, in singolo cieco, open label, prospettico, per gruppo paralleli, è stato condotto su una coorte di 219 pazienti con AR, divisi in 4 gruppi: il primo continuava ad assumere MTX sia prima che dopo la vaccinazione (n=69); il secondo sospendeva il trattamento 4 settimane prima del vaccino (n=68); il terzo lo sospendeva 2 settimane prima e 2 dopo il vaccino (n=71) mentre il quarto gruppo ha sospeso il trattamento farmacologico per un mese dall'intervento di profilassi vaccinale (n=69).

L'outcome primario dello studio era rappresentato dalla proporzione di pazienti che mostravano



una risposta soddisfacente al vaccino, definita dall'incremento pari ad almeno 4 volte del titolo anticorpale post-vaccinazione. Analizzando i risultati, è emerso che i tassi di risposta vaccinale al virus H1N1 erano prossimi al 52% nei gruppi 1 e 2 e >60% nei gruppi 3 e 4.

Considerando i tassi di risposta vaccinale al virus H3N2, questi non sono stati >72,2% nei gruppi 1 e 2, mentre quelli relativi ai gruppi 3 e 4 sono stati pari, rispettivamente, all'85,7% e al 76,9%. Inoltre, i tassi di risposta vaccinale al virus B-Yamagata sono stati <40% nei gruppi uno e due rispetto al 60% nei gruppi 3 e 4. Facendo un confronto, i risultati hanno documentato una risposta migliore al virus H1N1 nei gruppi 3 e 4 rispetto a quelli che continuavano il trattamento con MTX nel primo gruppo.

Le risposte al virus H3N2 sono risultate significativamente più elevate nei terzo e quarto gruppo rispetto a quelle osservate nel primo e secondo gruppo e un trend simile è stato documentato per le risposte al virus B-Yamagata.

Inoltre, i tassi di sieroprotezione sono risultati più elevati nei gruppi 3 e 4.

## Riassumendo

La sospensione temporanea di MTX dopo vaccinazione per l'influenza stagionale è in grado di migliorare la risposta al vaccino in pazienti con AR sottoposti a trattamento con dose stabile di MTX. Un intervallo di sospensione mensile di questo trattamento non inferiore a 4 settimane dall'esecuzione della vaccinazione rappresenta il periodo critico per lo sviluppo di anticorpi e l'incremento dell'efficacia vaccinale.

## Bibliografia

Park JK et al. *Effect of Temporary Methotrexate Discontinuation on Efficacy of Seasonal Influenza Vaccination in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Randomized Clinical Trial [abstract]*. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68 (suppl 10). [Leggi](#)

# SIRUKUMAB, DUE STUDI DI FASE 3 NON SODDISFANO PIENAMENTE LE ATTESE

Risultati positivi, ma in parte inferiori alle aspettative, sono venuti da due trial di fase 3 sull'impiego di sirukumab nell'artrite reumatoide (AR) in popolazioni di pazienti differenti, presentati nel corso del recente congresso annuale dell'American College of Rheumatology.

Lo studio SIRROUND-H (1), condotto in pazienti sottoposti a monoterapia con sirukumab a due dosaggi differenti (vs. anti-TNF di confronto) ha documentato un miglioramento più significativo del punteggio DAS28 di attività di malattia con l'inibitore sperimentale di IL-6 (il primo dei due endpoint primari dello studio) rispetto alla monoterapia con adalimumab. Le percentuali di raggiungimento della risposta ACR50 a 24 settimane, tuttavia, sono risultate pressochè sovrapponibile in tutti i gruppi in studio.

Lo studio SIRROUND-T (2), invece, condotto in pazienti refrattari o intolleranti al trattamento con uno o più farmaci anti-TNF, ha documentato un vantaggio netto derivante dall'impiego dell'inibitore sperimentale di IL-6 vs placebo per tutti gli endpoint dello studio, sia quello primario (risposta ACR 20 a 16 settimane) che quelli secondari.

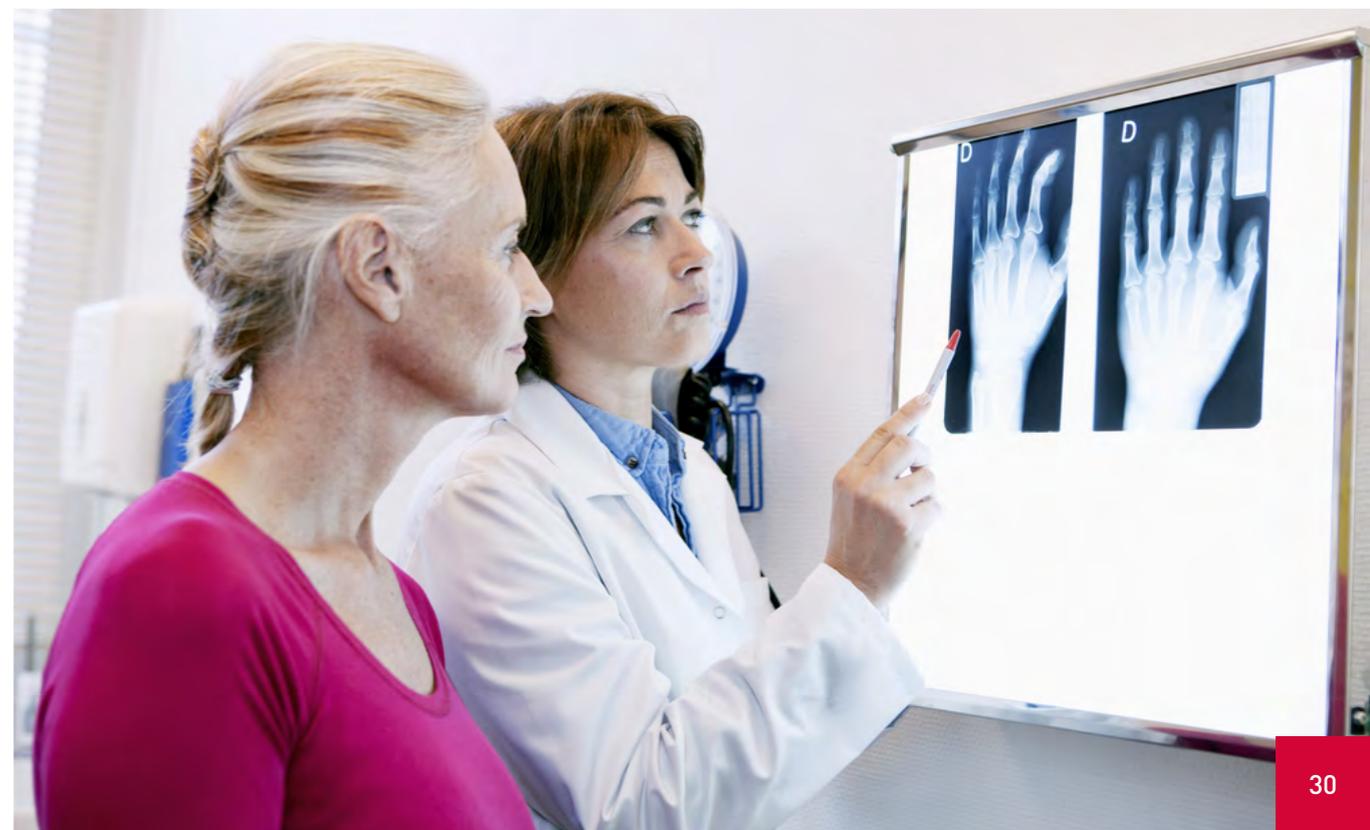
## Cosa è sirukumab?

Dal punto di vista farmacologico, sirukumab è un inibitore di IL-6 che, a differenza di tocilizumab, attualmente in commercio, non inibisce il recettore della citochina ma la citochina stessa. Come è noto, il pathway dell'IL-6 ha un ruolo chiave nell'infiammazione associata all'AR e la citochina è presente in grande quantità nella sinovia degli individui affetti dallamalattia.

## SIRROUND-H: Disegno dello studio e risultati principali

Lo studio SIRROUND-H è un trial multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, per gruppi paralleli, nel corso del quale 559 pazienti con AR attiva, con problemi di tollerabilità al MTX, sono stati randomizzati al trattamento mensile con sirukumab 50 mg, quindicinale con sirukumab 100 mg o quindicinale con adalimumab (anti-TNF di confronto).

Endpoint co-primari dello studio erano rappresentati dalla variazione del punteggio DAS28 (ESR) a 24 settimane e dalla proporzione di pazienti in grado di raggiungere la risposta AC50 a 24 settimane, nonché dalla riduzione dei segni e dei sintomi di AR, misurati come raggiungimento della risposta ACR20 a 16 settimane.





Analizzando i risultati principali, i ricercatori hanno documentato un miglioramento statisticamente significativo del punteggio DAS28(ESR) a 24 settimane: questo si è ridotto di 2,96 unità al dosaggio superiore di sirukumab (100 mg quindicinale) a fronte di una riduzione di 2,19 unità nel gruppo sottoposto a trattamento con adalimumab ( $p < 0,001$ ) (primo co-endpoint primario dello studio).

Quanto al secondo co-endpoint primario (risposta ACR50 a 24 settimane), la proporzione di pazienti, appartenenti a tutti i 3 gruppi di trattamento è risultata pressochè sovrapponibile (differenze di risposta ACR50 tra gruppi non statisticamente significative (a suggerire il mancato soddisfacimento di questo endpoint).

Passando agli endpoint secondari, è stata documentata, ancora una volta, la sovrapponibilità tra gruppi di trattamento in termini di raggiungimento della remissione di malattia (in base al punteggio DAS28) e della risposta ACR20 a 24 settimane, come pure per altri endpoint secondari (CDAI, SDAI, HAQ-DI, SF-36 e FACIT-Fatigue) relativi all'attività di malattia, alla disabilità fisica e alla qualità di vita percepita.

Quanto alla safety, i ricercatori hanno osservato che una proporzione più ampia di pazienti trattati con sirukumab al dosaggio maggiore mostrava, a 24 settimane, più di un evento avverso rispetto ai pazienti trattati con sirukumab al dosaggio più basso e ad adalimumab (63,6% vs 57% vs 55,4%, rispettivamente). I tassi di AE seri sono stati pari, rispettivamente, al 2,7%, al 7% e al 4,3%, senza documentazione di decessi.

## SIRROUND-T: Disegno dello studio e risultati principali

Lo studio SIRROUND-T è un trial multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato vs placebo, per gruppi paralleli, nel corso del quale 878 pazienti con AR attiva, di grado moderato-severo, con problemi documentati di assenza di beneficio a seguito del trattamento con almeno un farmaco anti-TNF, o con problemi di intolleranza ad almeno 2 farmaci appartenenti a questa classe di farmaci biologici, sono stati randomizzati al trattamento mensile con sirukumab 50 mg, quindicinale con sirukumab 100 mg o quindicinale con placebo.

I pazienti randomizzati inizialmente a placebo che raggiungevano un miglioramento di almeno il 20% del numero di articolazioni dolenti/tumefatte a 18 settimane e quelli rimasti nel gruppo placebo a 24 settimane erano nuovamente randomizzati a trattamento con sirukumab (ad uno dei due dosaggi testati) fino ad un anno.

L'endpoint primario dello studio era rappresentato dalla proporzione di pazienti in grado di raggiungere la risposta ACR20 a 16 settimane. Tra gli endpoint secondari principali vi erano la variazione, rispetto al basale, del punteggio HAQ-DI sulla disabilità fisica, la proporzione di pazienti in grado di raggiungere la risposta ACR50 e quella dei pazienti in grado di raggiungere la remissione di malattia (in base al punteggio DAS28) a 24 settimane.

Analizzando i risultati principali, è emerso che i pazienti trattati con entrambe le dosi di sirukumab hanno raggiunto la risposta ACR20 a 16 settimane (endpoint primario) in percentuali di pazienti maggiori vs placebo (40,1% nel gruppo sirukumab a dosaggio inferiore, 45,2% nel gruppo sirukumab a dosaggio superiore, 24,1% nel gruppo placebo) ( $p < 0,001$ ).

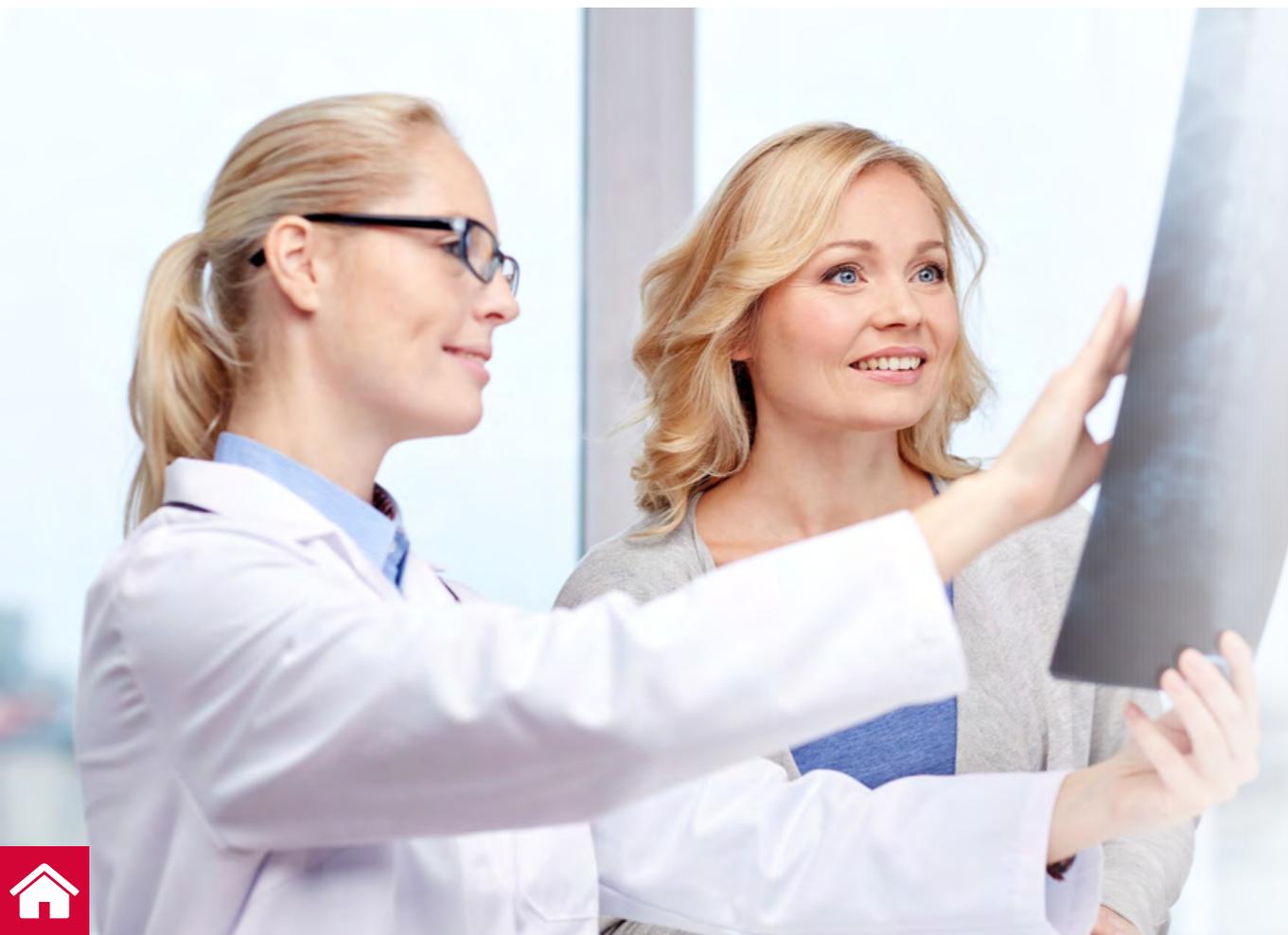
Risultati molto lusinghieri si sono avuti, a seguito del trattamento con sirukumab su tutti i principali endpoint secondari (risposte ACR, tassi di remissione di malattia in base al punteggio DAS28, miglioramento dei punteggi HAQ-DI, indipendentemente dal dosaggio).

Per fare un esempio, in pazienti con trattamento pregresso con almeno 2 farmaci biologici (compresi i farmaci anti-TNF), l'inibitore sperimentale di IL-6 ha migliorato la percentuale di pazienti che avevano raggiunto la risposta ACR20 (42,4% vs 42,4% vs 20,9%, rispettivamente).

Anche in questo trial, come nel precedente, l'incidenza di AE è risultata numericamente più elevata nel gruppo trattato con sirukumab al dosaggio superiore (68,2%) rispetto a quello al dosaggio minore (61,5%) e al placebo (61,9%).

I tassi di AE seri sono stati pari, rispettivamente, al 7,6%, all'8,3% e al 5,1%.

Con il trattamento con sirukumab ad un anno, invece, l'incidenza di AE è stata pari all'81,3% per il dosaggio di sirukumab più



elevato e al 79,6% per il dosaggio di sirukumab meno elevato, mentre l'incidenza di AE seri è stata pari, rispettivamente, al 13,2% e al 14,2%.

## Informazioni sul programma di sviluppo clinico di sirukumab

Il programma di sviluppo clinico di Fase III di sirukumab in pazienti con AR attiva coinvolge più di 3.000 pazienti, e rappresenta il più ampio programma di studi clinici che abbia studiato l'efficacia di un farmaco biologico anti IL-6.

Oltre agli studi SURROUND H e T, i cui risultati sono stati appena descritti, gli altri studi del programma di sviluppo clinico di sirukumab sono i seguenti:

- SIRROUND-D study: in pazienti con AR attiva di grado moderato-severo e con risposta insufficiente ai DMARDs (studio completato)
- SIRROUND-M study: in pazienti giapponesi con risposta inadeguata a MTX o sulfasalazina (studio completato)
- SIRROUND-LTE study: studi di estensione a lungo termine, prosecuzione degli studi SIRROUND-D e SIRROUND-T. (stima conclusione studio nel 2020).

## Informazioni sulla collaborazione Janssen-GSK

A dicembre 2011, Janssen e GSK hanno stabilito un accordo di licenza e di sviluppo in comune di sirukumab. Prima di questo accordo, Janssen aveva già avviato il programma di sviluppo dell'anticorpo monoclonale anti IL-6.

## Bibliografia

- 1) Taylor PC et al. Efficacy and Safety of Monotherapy with Sirukumab, an Anti-IL-6 Cytokine Monoclonal Antibody, Compared with Adalimumab Monotherapy in Biologic-Naive Patients with Active Rheumatoid Arthritis: Results of a Global, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Phase 3 Study. [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68 (suppl 10). [Leggi](#)
- 2) Aletaha D et al. Efficacy and Safety of Sirukumab, an Anti-IL-6 Cytokine Monoclonal Antibody, in Patients with Active Rheumatoid Arthritis Despite Anti-TNF Therapy: Results from a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Global, Phase 3 Study [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68 (suppl 10). [Leggi](#)



# RITUXIMAB OK IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE E COINVOLGIMENTO POLMONARE

I pazienti affetti da artrite reumatoide (AR) e malattia polmonare interstiziale si caratterizzano frequentemente per un incremento della mortalità, ma il trattamento di prima linea con rituximab, anziché con farmaci anti-TNF, sembra migliorarne la sopravvivenza, pur in assenza di differenze statisticamente significative.

È quanto dimostrano i risultati di uno studio, presentato in occasione del congresso annuale dell'American College of Rheumatology (ACR), attualmente in corso di svolgimento a Washington (USA).

## Razionale d'impiego di rituximab in pazienti con artrite reumatoide e coinvolgimento polmonare

Per quanto non comune, la compresenza di malattia polmonare interstiziale è un evento documentato nei pazienti affetti da AR. Il suo riscontro, peraltro, risulta essere associato ad un incremento della mortalità, ricordano gli autori nell'abstract di presentazione dello studio al Congresso.

In letteratura, peraltro, sono presenti anche studi che suggeriscono come il trattamento con farmaci anti-TNF, comunemente utilizzati per la cura dell'AR, possa essere associato a sviluppo di malattia polmonare interstiziale (ILD) o a peggioramento di questa condizione nei pazienti affetti da AR.

La presenza di questi dati ha portato nel 2005 la Società Britannica di Reumatologia (BSR) a pronunciarsi a sfavore dell'impiego di questa classe di farmaci nei pazienti con AR e coinvolgimento polmonare.

Rituximab (RTX) è un anticorpo monoclonale che agisce sulle cellule B del sistema immunitario e che viene utilizzato per il trattamento di diversi disordini autoimmuni.

Il farmaco si lega in modo specifico all'antigene CD20, una proteina che si ritrova normalmente sulla superficie dei linfociti B. Il bersaglio terapeutico di questo farmaco è dunque diverso da quello tipico dei farmaci anti-TNF.



L'assenza di studi su un effetto di questo farmaco sulla mortalità di questi pazienti paragonabile a quello osservato con i farmaci anti-TNF ha sollecitato la messa a punto di questo studio, che si è proposto di dirimere la questione, valutando la mortalità a 5 anni di pazienti con AR e ILD che avevano iniziato il trattamento per l'AR con RTX o con farmaci anti-TNF.

### **Disegno dello studio e risultati principali**

I ricercatori hanno esaminato i dati sulla mortalità (calcolata per 1.000 persone-anno) relativa ai partecipanti al “BSR Biologics Register” per l'AR. Nel fare ciò, i ricercatori hanno incluso nella valutazione i pazienti con RA e ILD al basale, che avevano iniziato un primo trattamento biologico con un farmaco anti-TNF o con RTX, registrando data e causa del decesso per ciascun paziente nel corso del follow-up e mettendo a confronto questi dati con quelli della mortalità nella popolazione generale (UK National Death Register).

Inoltre, è stata condotta una valutazione della frequenza di ILD nei certificati di morte.

Lo step successivo perseguito dagli autori dello studio è stato quello di generare delle curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier, mettendo a confronto il rischio osservato nei pazienti trattati, rispettivamente, con farmaci anti-TNF o con RTX, mediante modello di regressione di Cox, aggiustato in base a fattori confondenti potenziali.

Lo studio ha reclutato 353 pazienti con RA e ILD. Di questi, 310 erano stati trattati con farmaci anti-TNF e 43 con RTX. Tutti i pazienti inclusi erano stati reclutati prima del 2008.

Passando ai risultati, nel corso dei primi 5 anni di follow-up, sono stati documentati 76 decessi in 804,9 persone-anno trattate con farmaci anti-TNF e 8 decessi in 156,7 persone-anno



trattate con RTX. La mortalità totale nei due gruppi è risultata pari, rispettivamente, a 94,4 (74,4-118,1) persone-anno trattate con farmaci anti-TNF e a 51 (22-100,5) persone-anno trattate con RTX.

Alla luce di tali risultati, i ricercatori hanno concluso che la mortalità grezza osservata nei pazienti trattati con RTX era numericamente pari alla metà di quella rilevata nel gruppo di pazienti trattati con farmaci anti-TNF (HR=0,51; IC95%=0,25-1,06).

L'aggiustamento dei dati in base all'età al basale, al sesso di appartenenza, alla condizione di disabilità, all'attività e alla durata di malattia non ha sostanzialmente modificato le stime sopra enunciate (HR=0,50; IC95%= 0,23-1,08).

In entrambi i casi, tuttavia, le differenze relative al rischio di mortalità tra i 2 gruppi di trattamento non hanno raggiunto la significatività statistica.

### Quali sono le implicazioni di questo studio?

I dati provenienti dai registri, utilizzati per lo studio in questione, non sono stati in grado di fornire informazioni sufficienti sulla severità di malattia o il fenotipo di ILD tra questi pazienti. Di conseguenza, commentano i ricercatori, è difficile trarre conclusioni sull'esistenza di differenze di safety tra i 2 regimi di trattamento considerati.

Pertanto, è necessario che, nel prossimo futuro, vengano condotti studi di dimensioni numeriche e di disegno più dettagliato per comprendere meglio i problemi di safety relativi ai due trattamenti testati in questa popolazione di pazienti ad alto rischio.

Ciò detto, "il messaggio principale che viene da questo studio è che i tassi di mortalità nei pazienti trattati con RTX come prima opzione di trattamento con farmaci biologici sono inferiori rispetto a quanto osservato nei pazienti trattati con farmaci anti-TNF (anche dopo aggiustamento per i fattori confondenti sopramenzionati – spiegano i ricercatori nelle conclusioni".

"Purtroppo – aggiungono – l'assenza di dati sulla severità *per se* della malattia polmonare, che rappresenta anch'essa un importante fattore di rischio di mortalità, rende difficile asserire con certezza che RTX rappresenti una opzione di trattamento migliore per questi pazienti con AR e ILD in assenza di dati provenienti dai trial clinici".

"Di qui la necessità – concludono – di provvedere, nel prossimo futuro, ad una raccolta più massiccia di dati provenienti da pazienti con questa storia di malattia, o separati o all'interno dei registri nazionali. L'AR con coinvolgimento polmonare, infatti, è una condizione rara e senza studi robusti dal punto di vista numerico statistico, la guida alla miglior scelta terapeutica in questo contesto resterà confinata all'evidenza aneddotica".

**Nicola Casella**

### Bibliografia

Druce K et al. Mortality in Patients with Rheumatoid Arthritis and Interstitial Lung Disease Treated with First Line TNFi or Rituximab Therapies [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68 (suppl 10). [Leggi](#)

# ARTRITE REUMATOIDE, FINISCE PARI IL CONFRONTO FRA CERTOLIZUMAB E ADALIMUMAB. STUDIO SU THE LANCET

Il prestigioso The Lancet ha pubblicato i risultati completi di EXXELERATE, il primo studio di superiorità testa a testa fra due trattamenti con farmaci anti-TNF. Lo studio ha messo a confronto certolizumab pegol più metotrexato (MTX) vs adalimumab più MTX in pazienti adulti con artrite reumatoide (AR) da moderata a grave con risposta inadeguata al MTX.

Lo studio non ha raggiunto gli endpoint primari per la superiorità, non dimostrando una differenza statisticamente significativa tra l'efficacia terapeutica tra due farmaci biologici in combinazione con MTX, sia nelle valutazioni a breve termine (12 settimane) che a lungo termine (2 anni).

I dati dello studio hanno dimostrato che in caso di fallimento il passaggio immediato da una terapia anti-TNF all'altra, senza un periodo di wash-out, è stato vantaggioso per alcuni pazienti

“Siamo molto lieti che questo studio sia stato accettato da The Lancet. Prima di EXXELERATE le evidenze a supporto dell'uso di un anti-TNF dopo una mancata risposta ad un primo trattamento con anti-TNF era limitata poiché nessuno studio aveva valutato l'efficacia di un passaggio immediato da un anti-TNF all'altro. EXXELERATE, tra le altre informazioni importanti, fornisce prove a sostegno dell'approccio treat-to-target, sottolineando l'importanza di decisioni cliniche a tre mesi dall'inizio della terapia. I medici, seguendo questo approccio e passando ad un secondo anti-TNF alla settimana 12 in caso di inadeguata rispo-

sta, possono massimizzare il potenziale beneficio della terapia con anti-TNF. Questo permette anche la precoce identificazione, entro sei mesi, dei pazienti che non hanno una risposta adeguata alla terapia anti-TNF e che quindi potrebbero beneficiare di una terapia con un diverso meccanismo d'azione”, ha detto il professor Dr. Josef S. Smolen, Department of Medicine 3, Division of Rheumatology, Medical University of Vienna, Austria.

La percentuale di pazienti che ha raggiunto una risposta ACR20 a tre mesi è stata del 69,2% vs il 71,4% rispettivamente per certolizumab e per adalimumab e la percentuale di pazienti che ha raggiunto uno stato di bassa attività di malattia (LDA: Low Disease Activity) a due anni è stata rispettivamente del 35,5% vs il 33,5%.

Nello studio, il 14,7% dei pazienti che ha ricevuto certolizumab [n = 67] e il 12,9% dei pazienti che ha ricevuto adalimumab [n = 59] non ha risposto alla terapia iniziale a tre mesi, con una risposta alla 12a settimana di LDA o DAS28 (VES)  $\geq 1.2$ . A tre mesi, 65 pazienti trattati con certolizumab e 57 pazienti trattati con adalimumab sono passati immediatamente al trattamento con l'altro farmaco senza un periodo di wash-out (i pazienti che passavano da adalimumab a certolizumab hanno ricevuto la dose di carico di certolizumab). Di questi pazienti, il 57,9% trattati con certolizumab (n = 33/57) e il 61,5% trattati con adalimumab (n = 40/65) ha risposto nelle 12 settimane successive, raggiungendo uno stato di LDA o di riduzione DAS28 (VES) dalla settimana 12  $\geq 1.2$ .

Gli endpoint secondari di efficacia tra certolizumab e adalimumab evidenziano la percentuale di pazienti che ha raggiunto rispettivamente la LDA alle settimane 6 (20,5% e 18,1%), 12 (30,4% e 29,7%) e 52 (41,6% e 38,3%).<sup>1</sup> La variazione rispetto al basale dell'indice HAQ-DI alla settimana 104 era - 0.62 e - 0.72 e la funzione fisica nominale (HAQ-DI  $\leq$  0,2522) è stata raggiunta rispettivamente dal 20,3% e dal 22,2% dei pazienti (certolizumab vs adalimumab).

Per la popolazione arruolata nello studio (n = 915), il profilo di sicurezza complessivo è risultato simile tra i due farmaci inclusa l'incidenza per 100 anni-paziente degli eventi avversi emersi durante il trattamento (TEAEs, 139,9 e 134,8), degli eventi avversi seri emersi durante il trattamento (SAE, 9.4 e 7.7), delle infezioni gravi e delle infestazioni (2.2 e 2.0), rispettivamente per certolizumab e adalimumab (definita dal trattamento al momento dell'insorgenza dell'evento avverso). Per quei pazienti che sono passati da un inibitore del TNF all'altro, non sono state segnalate gravi infezioni o infestazioni nel periodo di 70 giorni dopo il passaggio immediato al trattamento con l'altro farmaco.

Oltre ad essere pubblicati su The Lancet, questi risultati sono stati presentati nella sessione plenaria al congresso annuale dell'American College of Rheumatology.

## Lo studio Exxelerate

Exxelerate (NCT01500278) è uno studio testa a testa, di superiorità di Fase 4, della durata di 24 mesi (104 settimane), randomizzato, a gruppi paralleli e in singolo cieco. Lo studio è stato disegnato per valutare l'efficacia a breve e a lungo termine di certolizumab pegol (CZP) rispetto ad adalimumab (ADA), entrambi in associazione con metotrexato (MTX), per il trattamento di pazienti affetti da artrite reumatoide (AR) da moderata a grave che non hanno risposto in modo adeguato al MTX.

Gli endpoint primari dello studio sono stati la percentuale di pa-



zienti con risposta ACR20 alla settimana 12 (il 20% di miglioramento della conta delle articolazioni gonfie e tumefatte, un miglioramento del 20% in almeno tre dei seguenti cinque criteri: valutazione del paziente, valutazione del medico, scala del dolore, questionario su disabilità / funzionalità e proteine della fase acuta) e percentuale di pazienti che ha raggiunto una bassa attività di malattia (DAS28 [VES]  $\leq$  3.2) alla settimana 104.

Pazienti naïve ai biologici (n = 915) con AR da moderata a grave e una risposta inadeguata al MTX, sono stati assegnati in modo casuale al basale (settimana 0) a ricevere, in un rapporto 1:1:

- una dose di carico standard di CZP 400 mg alle settimane 0, 2 e 4 + MTX, seguita da CZP 200 mg Q2W + MTX.
- ADA 40 mg Q2W + MTX con placebo somministrato anche alle settimane 0, 2 e 4 per mantenere lo studio in cieco.

Il dosaggio di MTX è stato mantenuto tra 15-25 mg / settimana per via orale o per via sottocutanea, un solo aggiustamento della dose è stato consentito tra la settimana 12 e la settimana 52,

e tra la settimana 52 e la settimana 104. Per i pazienti che non tolleravano questi dosaggi di MTX, la dose poteva essere ridotta a 10 mg / settimana dopo la settimana 12.

Alla settimana 12, i pazienti sono stati classificati come responder se raggiungevano una bassa attività di malattia [DAS28 (VES)  $\leq 3.2$ ] oppure se avevano una riduzione di DAS28 rispetto al basale  $\geq 1.2$ .

La risposta dei pazienti alla settimana 12 ha determinato il tipo di trattamento che i pazienti hanno ricevuto da questo momento in poi. I pazienti responder alla settimana 12 hanno continuato con il loro trattamento iniziale fino alla settimana 104. I pazienti non-responder alla settimana 12 hanno cambiato trattamento, sia da CZP ad ADA che viceversa, a seconda del trattamento iniziale durante la fase di randomizzazione. Alla settimana 24 i soggetti che avevano raggiunto una bassa attività di malattia, definita come DAS28 (VES)  $\leq 3.2$  oppure una riduzione di DAS28 (VES)  $\geq 1.2$  rispetto alla settimana 12, hanno continuato il trattamento fino alla settimana 104, quelli invece che non hanno raggiunto uno di questi obiettivi sono usciti dallo studio.

I pazienti e gli sperimentatori erano in cieco fino alla settimana 12, dopo solo gli sperimentatori erano in cieco fino alla settimana 104.

## Bibliografia

Smolen JS et al. Head-to-head comparison of certolizumab pegol versus adalimumab in rheumatoid arthritis: 2-year efficacy and safety results from the randomised EXXELERATE study. [Leggi](#)



# CELLTRION HEALTHCARE PRESENTA DATI A SUPPORTO DELL'EFFICACIA E DELLA SICUREZZA DEI BIOSIMILARI CT-P10 E CT-P13

I nuovi dati presentati oggi al meeting annuale 2016 dell'American College of Rheumatology (ACR) dimostrano che il profilo di efficacia e sicurezza di CT-P10 (biosimilare rituximab) nei pazienti affetti da artrite reumatoide (AR) è paragonabile a quello rilevato per i pazienti trattati con rituximab originale in un periodo di 24 settimane.<sup>1,2</sup>

In totale, 372 pazienti affetti da artrite reumatoide (161 pazienti trattati con CT-P10 e 211 pazienti trattati con rituximab originale) sono stati arruolati in uno studio che aveva come obiettivo lo studio della pari efficacia e farmacocinetica (PK) e il confronto tra la farmacodinamica (PD) e la sicurezza. I risultati dello studio clinico di fase III, randomizzato e controllato, hanno di-

mostrato che i profili di efficacia, farmacodinamica e sicurezza erano estremamente simili tra CT-P10 e i rituximab originali (di produzione sia statunitense che europea).<sup>1</sup>

Ulteriori dati presentati durante il congresso hanno rilevato che è possibile dimostrare anche profili equivalenti per quanto riguarda la farmacocinetica e la sicurezza tra CT-P10 e i due rituximab originali di produttori diversi.<sup>2</sup>

## **Dati effettivi a sostegno del biosimilare CT-P13**

Celltrion Healthcare ha già ottenuto l'approvazione per CT-P13, il primo anticorpo monoclonale biosimilare approvato dall'Agenzia europea per i medicinali (EMA) e dalla Food and Drug Ad-



ministration (FDA) statunitense.<sup>3</sup> I dati presentati alla riunione annuale dell'ACR, frutto dell'atteso studio clinico NOR-SWITCH, hanno rivelato che l'efficacia e la sicurezza restavano invariate nei pazienti passati al trattamento con CT-P13 da infliximab originale e che tali valori non erano inferiori rispetto ai pazienti che proseguivano con il trattamento a base del prodotto originale. I risultati indicano che i pazienti possono passare da una terapia all'altra in tutta sicurezza.<sup>4</sup> Questi risultati in precedenza erano stati presentati in occasione della 2016 United European Gastroenterology (UEG) Week nel mese di ottobre.

Il professor Tore Kvien, del dipartimento di reumatologia del Diakonhjemmet Hospital di Oslo, in Norvegia, e responsabile dello studio NOR-SWITCH, ha dichiarato: "I risultati sono risultati uniformi per gli endpoint di efficacia primario e secondario e hanno dimostrato che il passaggio a CT-P13 non dava risultati inferiori a quelli ottenuti proseguendo il trattamento con infliximab originale. I livelli del profilo di sicurezza, della formazione di anticorpi anti-farmaco e di concentrazione minima del farmaco erano simili. Ciò significa che i medici possono fidarsi del fatto che CT-P13 è veramente paragonabile al biologico originale. Va tuttavia ricordato che questi dati si riferiscono specificamente a CT-P13 e non sono trasferibili ad altri biosimilari."

"Un passaggio di terapia di questo genere può portare a importanti risparmi per i sistemi sanitari e migliorare l'accesso dei pazienti a questo trattamento che cambia la vita per chi soffre di malattie croniche come l'artrite reumatoide".

# ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE

→ Artrite idiopatica giovanile, smentito rischio oncologico legato a impiego farmaci anti-TNF XX

43



# ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE, SMENTITO RISCHIO ONCOLOGICO LEGATO A IMPIEGO FARMACI ANTI-TNF

L'impiego di farmaci inibitori del TNF-alfa nel trattamento dell'artrite idiopatica giovanile (JIA) non sembra essere associato ad un incremento significativo del rischio oncologico, stando ai risultati di uno studio USA presentato nel corso dell'edizione annuale del congresso dell'American College of Rheumatology (ACR) (1). Tali risultati sono molto confortanti perchè si affiancano ad altri studi condotti in pazienti affetti da artrite reumatoide (AR), che hanno smentito il rischio di cancro legato all'impiego di questa classe di farmaci biologici.

## Razionale dello studio

La JIA è una malattia cronica sistemica causa di infiammazione articolare, spesso associata anche ad insorgenza di episodi febbrili, rash ed episodi di infiammazione oculare.

I bambini e gli adolescenti affetti da JIA necessitano delle cure di un reumatologo pediatrico per trattare la sintomatologia, controllare l'infiammazione e prevenire sia il danno articolare che quello d'organo.

In letteratura i dati relativi alla possibile associazione tra l'impiego di farmaci anti-TNF e l'aumento del rischio oncologico sono contraddittori, soprattutto se si considera il set di pazienti affetti da JIA.

Di qui l'implementazione del nuovo studio USA, che si è prefisso lo scopo di analizzare i tassi di incidenza di neoplasie in pazienti con JIA trattati con questa classe di farmaci biologici rispetto a pazienti sottoposti ad opzioni terapeutiche differenti.

## Disegno dello studio e risultati principali

I ricercatori si sono avvalsi dei codici abbinati alle diagnosi mediche e alle prescrizioni di farmaci presenti in due database amministrativi USA sull'erogazione di prestazioni sanitarie (U.S Medicaid – dal 2000 al 2010 – e U.S MarketScan – dal 2010-2014).

L'interrogazione di questi 2 database ha portato all'identificazione dei pazienti con JIA.

Inoltre, sono stati esaminati nello studio anche pazienti pediatrici con ADHD (disturbo da deficit di attenzione/iperattività) come controllo della capacità di identificare in maniera accurata le diagnosi di tumore (studi di letteratura hanno dimostrato che alcuni tumori rari, come feocromocitomi e paragangliomi possono dare sintomatologia simile all'ADHD). Sono stati esclusi dallo studio, invece, i pazienti pediatrici con una diagnosi oncologica prima del follow-up.

L'utilizzo dei farmaci impiegati per il trattamento delle JIA è stato classificato in 3 categorie: MTX, farmaci anti-TNF ed altri.

Le neoplasie di nuova insorgenza sono state identificate mediante codici di diagnosi e di trattamento. Nello specifico, i ricercatori hanno calcolato il tasso di neoplasie atteso, avvalendosi dei dati di sorveglianza oncologica USA SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results), stratificati in base all'età, al

sesso e all'etnia di appartenenza delle coorti di pazienti. Inoltre hanno calcolato i rapporti di incidenza standardizzata (SIR) degli outcome oncologici considerati rispetto a quelli stimati sulla base dei dati SEER.

Sono stati identificati 27.621 bambini con JIA. Su questo campione in toto, i ricercatori hanno individuato 20 forme tumorali diverse, con un SIR corrispondente pari a 2,4 [1,5-3,7].

Considerando i pazienti pediatrici non trattati con MTX, farmaci anti-TNF o altri farmaci, il SIR è stato pari a 2,4 [1.1-4.5].

Sette le tipologie di patologia tumorali e di nuova insorgenza identificate in 15.220 persone-anno di osservazione dopo impiego di farmaci anti-TNF, con un SIR corrispondente pari a 2,9 [1,2-6,0].

I ricercatori hanno dimostrato l'accuratezza dell'approccio da loro utilizzato nell'identificare le neoplasie, dal momento che il SIR nella popolazione pediatrica affetta da ADHD era pari a 1,03 [n 96-1 11]

## Riassumendo

L'impiego di farmaci anti-TNF non è risultato associato ad un incremento statisticamente significativo del rischio oncologico in pazienti pediatrici con JIA.

Risultati simili sono stati documentati anche in ampi studi condotti in pazienti adulti affetti da artrite reumatoide (AR).

**Nicola Casella**

## Bibliografia

Beukelman T, Xie F, Chen L, Horton D, Lewis JD, Mamtani R, Mannion M, Saag KG, Zhang J, Curtis JR. Tumor Necrosis Factor Inhibitors and the Risk of Malignancy in the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68 (suppl 10). [Leggi](#)



# VASCULITI

- Arterite a cellule giganti, tocilizumab batte steroidi nella remissione di malattia 45
- IL PARERE DEGLI ESPERTI  
Tocilizumab nell'arterite a cellule giganti, razionale d'impiego e nuove prospettive terapeutiche 48
- Vasculiti ANCA-associate, rituximab "gold standard" nella terapia di mantenimento? 50
- Vasculopatia digitale sclerodermica, il trattamento con epoprostenolo funziona 53



# ARTERITE A CELLULE GIGANTI, TOCILIZUMAB BATTE STEROIDI NELLA REMISSIONE DI MALATTIA

Al congresso annuale 2016 dell'American College of Rheumatology sono stati presentati i risultati positivi emersi dallo studio di fase III GiACTA, che ha valutato tocilizumab in pazienti affetti da arterite a cellule giganti (ACG).

Lo studio GiACTA ha soddisfatto l'endpoint primario e il principale endpoint secondario, dimostrando che tocilizumab, inizialmente associato a sei mesi di regime steroideo con riduzione progressiva della dose, ha consentito di mantenere la remissione della malattia in un numero significativamente più elevato di pazienti, riducendo al contempo in misura significativa l'esposizione agli steroidi rispetto al trattamento a base di questi soli agenti.

L'endpoint primario dello studio è stato soddisfatto: tocilizumab, inizialmente associato a sei mesi di regime a base di steroidi con riduzione progressiva della dose, ha prodotto un aumento significativo della percentuale di pazienti che hanno mantenuto la remissione a distanza di un anno (56% [una volta a settimana;  $p < 0,0001$ ] e 53,1% [due volte a settimana;  $p < 0,0001$ ]) rispetto al 14% dei soggetti sottoposti a sei mesi di regime esclusivamente steroideo con riduzione progressiva della dose.

Lo studio ha soddisfatto anche il secondo endpoint principale, dimostrando che tocilizumab, inizialmente associato a sei mesi di regime a base di steroidi con riduzione progressiva della dose, ha determinato un incremento significativo della percentuale di



pazienti che hanno mantenuto la remissione a distanza di un anno (56% [una volta a settimana;  $p < 0,0001$ ] e 53,1% [due volte a settimana;  $p = 0,0002$ ]) rispetto al 17,6% dei soggetti sottoposti a 12 mesi di regime esclusivamente steroideo con riduzione progressiva della dose.

Non sono stati osservati nuovi segnali sulla sicurezza e i risultati si sono rivelati compatibili con quelli del profilo di sicurezza documentato di tocilizumab nell'artrite reumatoide (AR).

Uno studio di estensione in aperto di 104 settimane successivo allo studio GiACTA è tuttora in corso. I dati di quest'analisi consentiranno di quantificare la sicurezza a lungo termine e il mantenimento dell'efficacia di tocilizumab dopo un anno, nonché possibili effetti sul risparmio di steroidi sul lungo periodo.

### Lo studio GiACTA

Lo studio GiACTA (NCT01791153) consiste in una sperimentazione di fase III, internazionale, randomizzata, in doppio cieco e controllata con placebo volta a valutare l'efficacia e la sicurezza di tocilizumab come nuovo trattamento per l'ACG. Si tratta della più ampia sperimentazione mai condotta sull'ACG e della prima ad avvalersi di regimi steroidei in cieco a dosi e di durata variabili. Lo studio multicentrico è stato condotto su 251 pazienti presso 76 centri dislocati in 14 Paesi. L'endpoint primario e i principali endpoint secondari sono stati valutati a 52 settimane.

### Arterite a cellule giganti

L'arterite a cellule giganti (ACG), anche nota come arterite temporale (AT), è una malattia autoimmune potenzialmente letale. L'ACG esercita un impatto globale e colpisce in genere le persone di età superiore ai 50 anni. La malattia interessa con una

probabilità di due/tre volte superiore le donne rispetto agli uomini[2] ed è spesso difficile da diagnosticare a causa dell'ampia varietà di segni e sintomi. L'ACG può causare severi mal di testa, dolore alla mandibola e sintomi visivi. Inoltre, quando non viene trattata, può indurre cecità, aneurisma aortico o ictus.

Ad oggi, il trattamento dei soggetti affetti da ACG si è limitato all'uso di steroidi ad alte dosi, che rappresentano un'opzione terapeutica "d'emergenza" efficace per prevenire danni quali la perdita della vista. Tuttavia, gli steroidi non consentono sempre di mantenere il controllo della malattia a lungo termine (remissione libera da riacutizzazioni) e possono essere associati a effetti indesiderati severi. A causa della varietà dei sintomi, della complessità della patologia e delle sue complicanze, i soggetti affetti da ACG vengono spesso visitati da diversi medici, tra cui reumatologi, neurologi e oftalmologi.

### Bibliografia

Stone, J et al. *Efficacy and Safety of Tocilizumab in Patients with Giant Cell Arteritis: Primary and Secondary Outcomes from a Phase 3, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Presentazione domenica 13 novembre al congresso annuale 2016 dell'American College of Rheumatology (ACR) e dell'Association for Rheumatology Health Professionals (ARHP), codice identificativo dell'abstract: 911. [Leggi](#)*

## TOCILIZUMAB NELL'ARTERITE A CELLULE GIGANTI, RAZIONALE D'IMPIEGO E NUOVE PROSPETTIVE TERAPEUTICHE

*Intervista al prof. Carlo Salvarani, Direttore Unità di Reumatologia, Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia)*

L'arterite a cellule giganti è una patologia per fortuna rara ma che espone il paziente a gravi effetti collaterali che, in certi casi, possono arrivare anche alla cecità.

Questa patologia viene tenuta abbastanza bene sotto controllo attraverso l'utilizzo cronico del cortisone, che, però, è un farmaco che espone il paziente a tutta una serie di effetti collaterali.

Nel corso dell'ultimo congresso dell'American College of Rheumatology è stato presentato uno studio molto importante che, per la prima volta, dimostra come un farmaco biologico sia in grado di contenere al massimo l'utilizzo del cortisone, tenendo sotto controllo la malattia.

Abbiamo condotto alcune domande di approfondimento al prof. Carlo Salvarani, esperto di fama mondiale nel campo delle vasculiti.

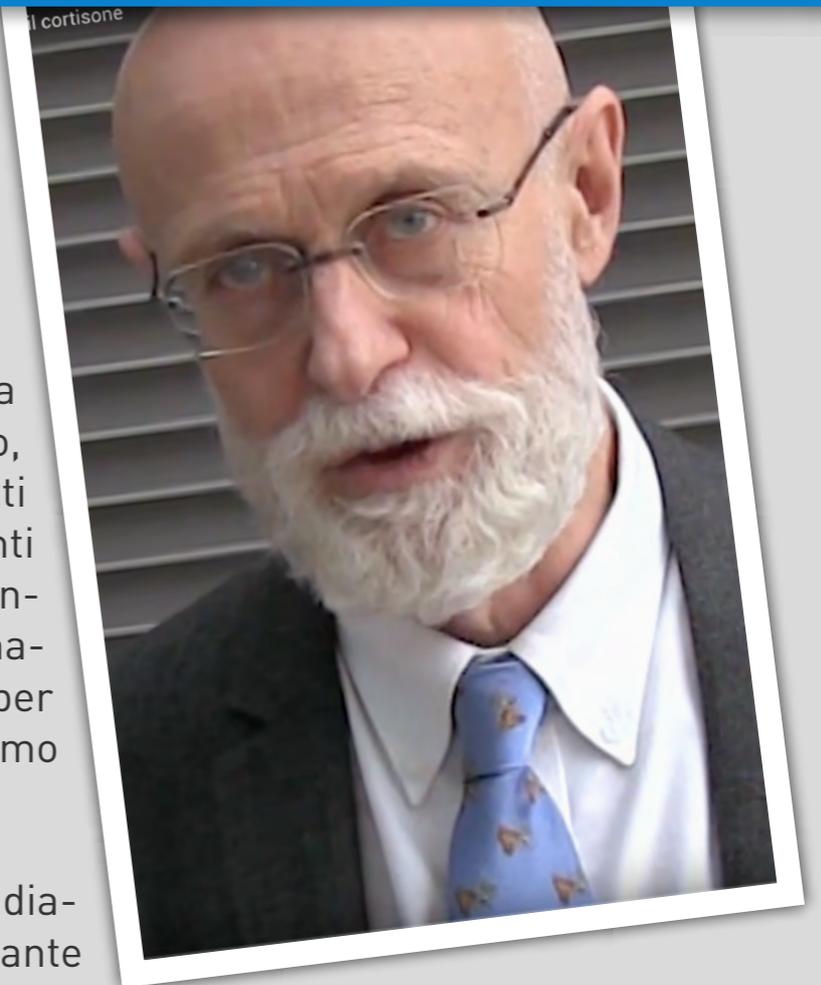
**Professore, prima di entrare nei dettagli dello studio presentato al congresso ACR, può spiegarci cosa è l'arterite a cellule giganti?**

L'arterite a cellule giganti è una vasculite dei grandi vasi, che può determinare cecità nel 20% delle persone affette e che, se non ri-

conosciuta precocemente e non trattata adeguatamente, può dare anche incidenti cerebrovascolari – stroke o TIA.

È una patologia tipica dell'anziano: pertanto, non ci sono pazienti affetti da arterite a cellule giganti al di sotto dei 50 anni, mentre la frequenza della malattia aumenta con l'età, per raggiungere il suo massimo intorno agli 80 anni.

Per quanto riguarda la diagnosi – effettuabile mediante biopsia dell'arteria temporale o mediante imaging – soprattutto angio-TAC, angio-RM o TAC-PET – è necessaria che la malattia venga diagnosticata precocemente. Ciò, infatti, consente l'instaurazione tempestiva di una terapia steroidea, in grado di prevenire gli incidenti cerebrovascolari e la cecità.



## Quali sono le cause di questa malattia?

Le cause dell'arterite delle cellule giganti sono, purtroppo, ancora oggi sconosciute. Quello che sappiamo è che l'arterite delle cellule giganti è una vasculite dei grandi vasi: come nell'artrite reumatoide l'articolazione è il bersaglio dell'infiammazione, nell'arterite dei grandi vasi il bersaglio dell'infiammazione è la parete dei grandi vasi (es: aorta).

## Veniamo allo studio GIACTA, presentato al congresso ACR, che ha confrontato l'utilizzo del tocilizumab, in associazione con gli steroidi, verso i soli steroidi. Quale è stato il razionale clinico di questo studio?

Il cortisone è in grado di prevenire la cecità e di terapizzare l'arterite a cellule giganti. I pazienti, però, sono pazienti anziani, caratterizzati dalla presenza di molte comorbidità.

Pertanto, una terapia steroidea prolungata determina importanti effetti collaterali, che sono presenti in circa l'80% dei pazienti trattati con steroidi. Non solo: circa il 50% di questi presenta due o più effetti collaterali da terapia steroidea.

È molto importante, quindi, avere a disposizione dei farmaci da associare al cortisone che permettano di "risparmiare lo steroide" (effetto steroid-sparing).

I dati al riguardo finora disponibili sono stati deludenti: il ricorso al MTX – un immunodepressore tradizionale – oppure a farmaci biologici già utilizzati per l'artrite reumatoide – come gli inibitori del TNF-alfa, hanno documentato, rispettivamente, un effetto *steroid-sparing* minimo o pressochè nullo.

## Cosa si è visto, invece, con tocilizumab?

Tocilizumab, come è noto, è un farmaco che blocca IL-6, un citochina pro-infiammatoria che gioca un ruolo importante nella fisiopatologia dell'arterite, come documentano i livelli molto elevati di IL-6 in presenza di malattia.

Con lo studio presentato all'ACR è stata dimostrata, per la prima volta, la capacità di questo farmaco, inibitore di IL-6, di risparmiare steroidi, con un risparmio della dose cumulativa di steroide ad un anno del 50%.

Questo dato è di particolare importanza, in quanto gli effetti collaterali dello steroide nell'arterite a cellule giganti sono strettamente rapportati alla dose cumulativa di steroide: maggiore è la dose cumulativa di steroide, maggiore la probabilità di avere effetti collaterali.

Quindi, disporre di un farmaco in grado di risparmiare steroidi in misura maggiore del 50% della dose cumulativa di steroide rappresenta un'ottima notizia per i pazienti affetti da arterite delle cellule giganti.

## L'effetto del tocilizumab si mantiene nel tempo?

Un quesito ancora senza risposta è proprio quello relativo alla durata dell'effetto del tocilizumab nel tempo.

Ad oggi sappiamo solo, infatti, che l'effetto del farmaco si mantiene finchè si fa la terapia.

Non abbiamo ancora, invece, dati sufficienti per sapere, nei pazienti che raggiungono la remissione sostenuta – che, mi preme ricordare, sono pazienti liberi da trattamento steroideo – cosa può accadere in caso di sospensione del trattamento con tocilizumab: mantengono comunque lo stato di remissione o vanno incontro a recidive di malattia?

A tal proposito, vorrei ricordare che lo studio GIACTA, oltre a prevedere, nel disegno dello studio, una fase in doppio cieco controllata, ne prevedeva anche una "in aperto", tuttora in corso.

Saranno i risultati provenienti da questa seconda fase dello studio a fornirci le risposte tanto attese a questo importante quesito, che resta ancora insoluto per mancanza di dati.



# VASCULITI ANCA-ASSOCIATE, RITUXIMAB “GOLD STANDARD” NELLA TERAPIA DI MANTENIMENTO?

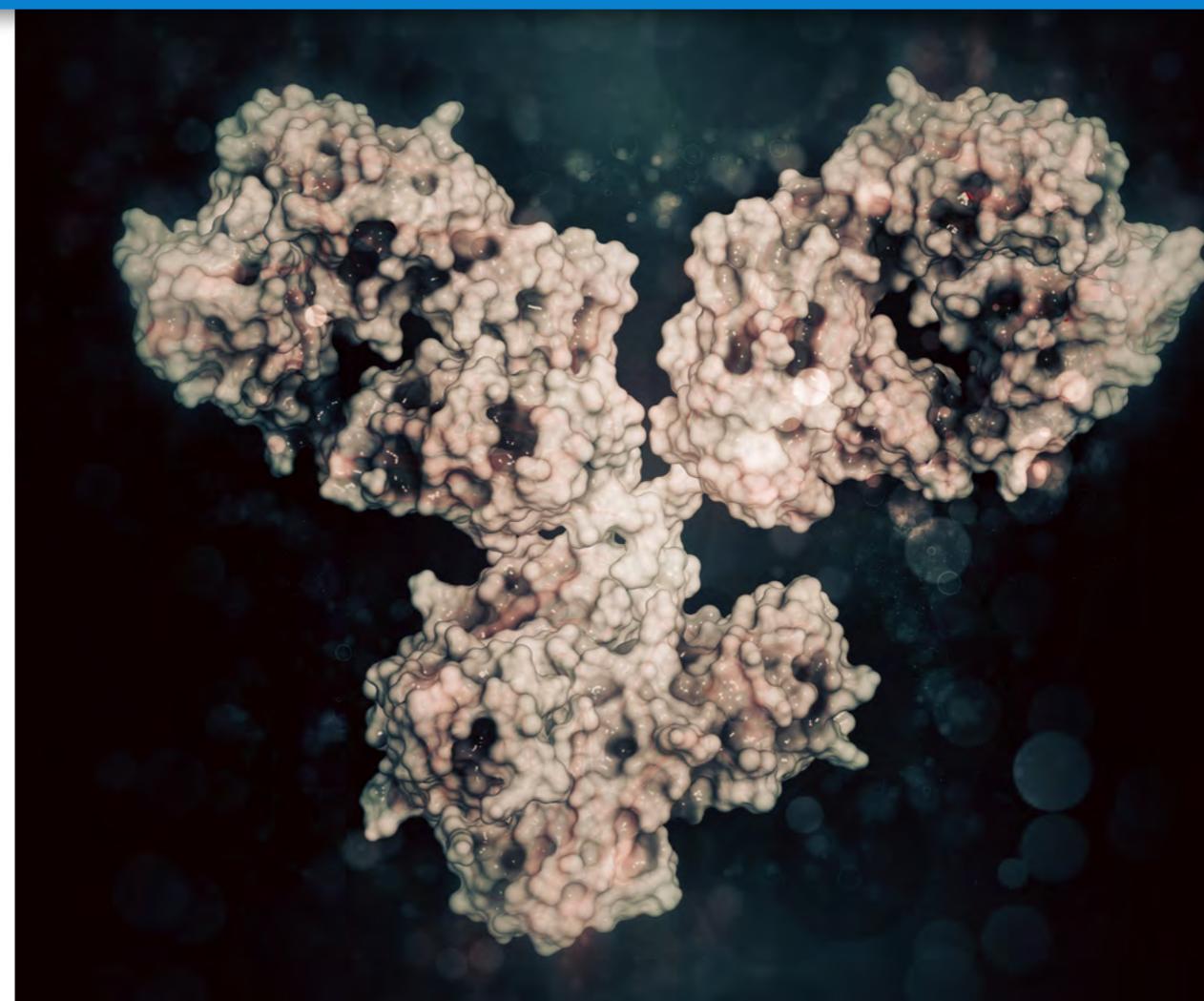
I risultati a 5 anni dello studio MAINRITSAN (1), avente lo scopo di valutare l'efficacia a lungo termine del trattamento della terapia di deplezione delle cellule B nelle vasculiti ANCA-associate (AAV) con rituximab, hanno documentato l'efficacia del farmaco sugli outcome di trattamento, indipendentemente dal regime di somministrazione impiegato.

Queste le conclusioni dello studio presentate nel corso dell'edizione 2016 del congresso dell'American College of Rheumatology (ACR), tenutosi quest'anno a Washington (USA).

## Cosa sono le vasculiti ANCA-associate?

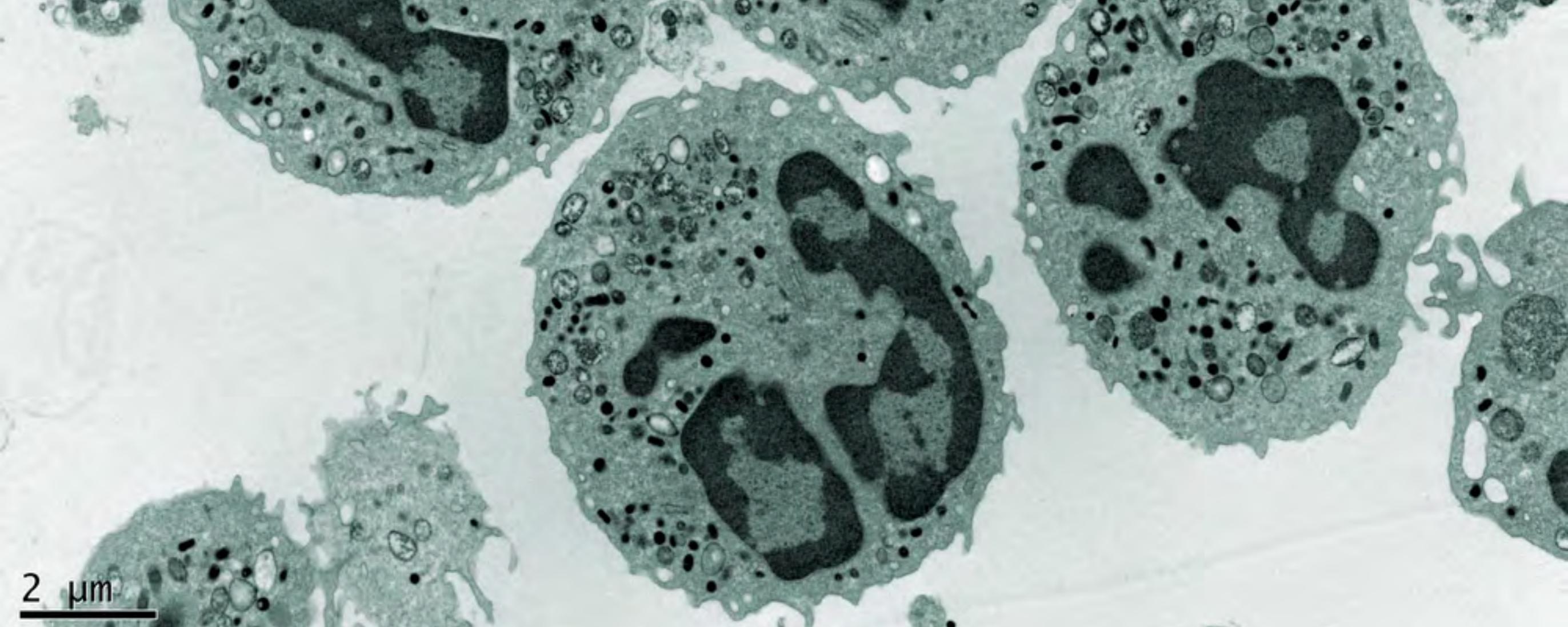
Le vasculiti ANCA-associate (AAV) sono vasculiti dei piccoli vasi, caratterizzate da sieropositività per gli anticorpi patogenetici ANCA (anticorpi contro citoplasma neutrofili). Comprendono sostanzialmente la granulomatosi con poliangite (nota in precedenza come granulomatosi di Wegener) e la poliangite microscopica, e sono caratterizzate da sintomi cronici e recidivanti di gravità variabile, da lieve a potenzialmente fatale.

La principale conseguenza delle vasculiti è la perdita di integrità vascolare, che arriva fino all'interruzione del flusso sanguigno e quindi al danneggiamento dei tessuti da questi irrorati. Gli organi più frequentemente coinvolti sono i reni, le vie respiratorie superiori e i polmoni, ma anche il sistema nervoso, la cute, il sistema muscolo-scheletrico, il cuore, l'occhio e l'intestino.



## Qual è stato il razionale e il disegno dello studio?

Fino a poco più di 20 anni fa, l'aspettativa di vita per i pazienti affetti da queste patologie non superava in media i 5-6 anni dopo la comparsa dei sintomi. Grazie all'impiego di farmaci quali la ciclofosfamide (CYC) e l'azatioprina (AZA) la prognosi è migliorata considerevolmente, ma la tollerabilità di questi farmaci è risultata assai ridotta. È recente, invece, l'introduzione nell'ar-



mamentario terapeutico contro l'AAV del rituximab (RTX), un anticorpo monoclonale diretto contro la proteina CD20, localizzata sui linfociti B. Il farmaco in questione è un anticorpo in grado di modulare la risposta immunitaria. Il farmaco è efficace in particolare nelle vasculiti ANCA positive, o ANCA associate che colpiscono soprattutto i vasi sanguigni di piccolo e medio calibro.

In letteratura è stato dimostrato nello studio RAVE (2) che RTX è efficace quanto la CYC nel consentire il raggiungimento dell'outcome prima della remissione a 6 mesi in assenza di steroidi.

Lo studio RAVE ha anche dimostrato la superiorità del RTX rispetto alla CYC nei pazienti con episodi pregressi di recidiva. Tuttavia, i dati a più lungo termine del trial RAVE (18 mesi) avevano documentato un tasso di recidive pari al 50-60%, ancora troppo alto.

Lo studio MAINRITSAN è stato allestito allo scopo di studiare gli outcome a lungo termine dei pazienti con AAV.

Lo studio prevedeva i pazienti inclusi fossero stati sottoposti a terapia di induzione con CYC e steroidi e risultassero in remissione a 6 mesi.

Soddisfatta questa condizione i pazienti partecipanti al trial sono stati randomizzati al trattamento giornaliero con azatioprina (AZA) orale o ad infusioni di RTX nei giorni 0 e 15 e, successivamente, in corrispondenza dei mesi 6, 12 e 18 dall'inizio del trattamento.

I dati presentati al congresso si riferiscono al follow-up a 5 anni, completato dal 96% dei pazienti inizialmente reclutati nello studio.

In estrema sintesi, è emerso che il tasso di recidive maggiori è stato pari al 28% nel gruppo trattato con RTX vs 50% del gruppo trattato con AZA, mentre il tasso combinato di recidive maggiori e minori è stato pari, rispettivamente, al 42% e al 62% nei due gruppi sopra indicati.

I ricercatori non hanno documentato decessi nel gruppo trattato con RTX, mentre hanno registrato 4 decessi nel gruppo trattato con AZA.

Quanto agli eventi avversi seri, questi sono leggermente aumentati nel gruppo trattato con RTX (prevalentemente bronchiti e polmoniti), mentre il tasso di eventi CV è risultato simile nei due gruppi. Inoltre, i ricercatori hanno registrato un numero superiore di neoplasie (prevalentemente di natura cutanea) nel gruppo trattato con AZA.

Lo studio, infine, ha dimostrato che i pazienti che presentavano sia una positività PR3-ANCA che livelli rilevabili di anticorpi ANCA a 12 mesi erano quelli a maggior rischio di recidiva.

In conclusione, i risultati di questo studio hanno dimostrato che, a fronte dell'osservazione di recidive tardive dopo un periodo di follow-up iniziale di 28 mesi, la terapia di mantenimento con RTX è risultata significativamente più efficace rispetto ad AZA nel mantenere la remissione a 60 mesi, nonché associata ad una sopravvivenza migliore.

Inoltre, il monitoraggio degli anticorpi ANCA sembra essere rilevante per guidare la durata ottimale del trattamento.

## Bibliografia

- 1) Terrier B et al. Rituximab Versus Azathioprine to Maintain Remission of ANCA-Associated Vasculitides (MAINRITSAN): Follow-up at 60 Months [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68 (suppl 10). [Leggi](#)
- 2) Stone JH et al. Rituximab versus Cyclophosphamide for ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363:221-232 [Leggi](#)

# VASCULOPATIA DIGITALE SCLERODERMICA, IL TRATTAMENTO CON EPOPROSTENOLO FUNZIONA

Il ricorso ad un protocollo di infusioni a base di epoprostenolo endovena è efficace e sicuro nella vasculopatia digitale sclerodermica. Lo dimostrano i risultati di uno studio retrospettivo, il più ampio finora condotto in questa categoria di pazienti trattati con questa opzione terapeutica, presentato nel corso dell'edizione annuale del Congresso dell'American College of Rheumatology.

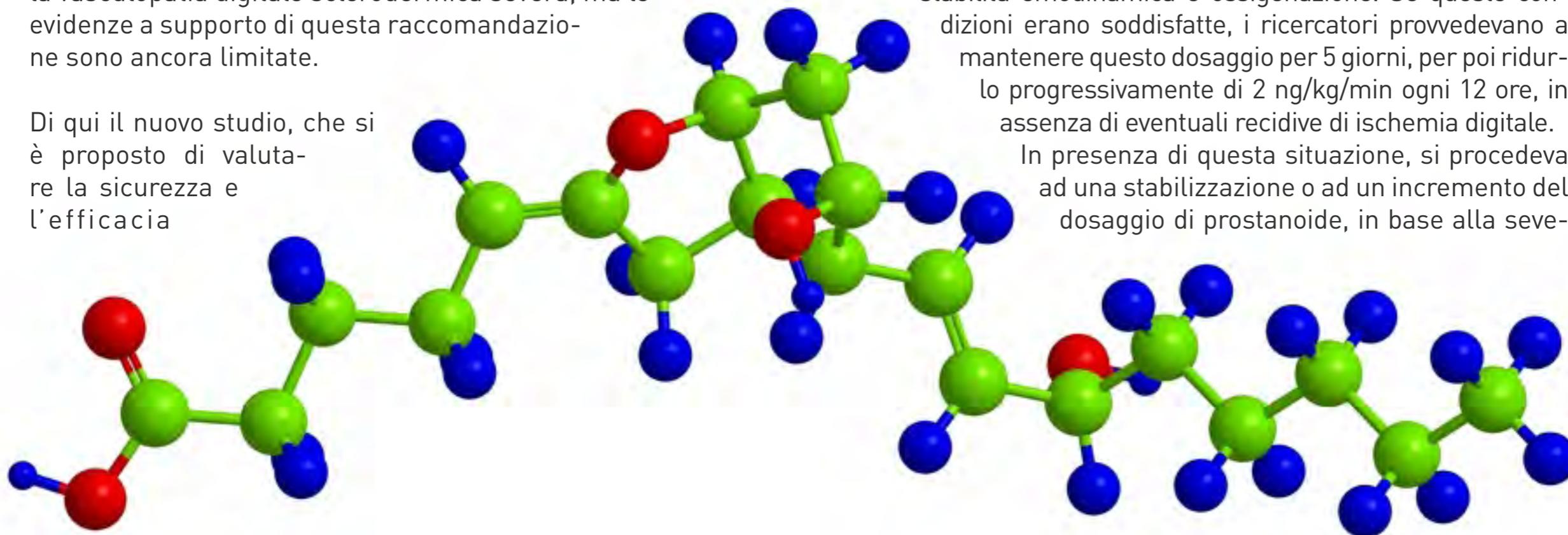
La disfunzione vascolare, assieme alla fibrosi e al riscontro di fenomeni autoimmunitari, rappresenta uno dei tre tratti distintivi della sclerosi sistemica, una malattia cronica relativamente rara, ad andamento cronico e altamente invalidante, che in Italia colpisce circa 25.000 persone, con 1.000-1.200 nuove diagnosi ogni anno, prevalentemente donne (9 su 10) e può manifestarsi ad ogni età. La terapia a base di infusioni di prostanoide è raccomandata per la vasculopatia digitale sclerodermica severa, ma le evidenze a supporto di questa raccomandazione sono ancora limitate.

Di qui il nuovo studio, che si è proposto di valutare la sicurezza e l'efficacia

di epoprostenolo endovena in questo particolare set di pazienti. A tal scopo, i ricercatori hanno identificato, mediante ricerca dei codici ICD-9 sul database di cartelle cliniche del Boston University Medical Center, pazienti con vasculopatia digitale sclerodermica (presenza di ulcere digitali ischemiche, ischemia digitale con o senza gangrena, ma senza complicanze associate al fenomeno di Raynaud) trattati con epoprostenolo (in infusioni endovena) tra il 2003 e il 2015.

Il protocollo di infusioni di epoprostenolo utilizzato prevedeva che l'infusione continua di epoprostenolo cominciasse a livelli di dose pari a 2 ng/kg/min, con un incremento scalare della dose ogni 15 minuti per arrivare alla dose massima di 8 ng/kg/min. La dose finale era somministrata in base a criteri di tollerabilità, stabilità emodinamica e ossigenazione. Se queste condizioni erano soddisfatte, i ricercatori provvedevano a mantenere questo dosaggio per 5 giorni, per poi ridurlo progressivamente di 2 ng/kg/min ogni 12 ore, in assenza di eventuali recidive di ischemia digitale.

In presenza di questa situazione, si procedeva ad una stabilizzazione o ad un incremento del dosaggio di prostanoide, in base alla severità



rità dell'ischemia e fino alla risoluzione dell'episodio ischemico. Prima della interruzione definitiva del trattamento con epoprostenolo, i ricercatori provvedevano ad aggiungere un altro agente vasodilatatore (solitamente un inibitore di PDE-5).

Sono state effettuate 46 infusioni di epoprostenolo in 35 pazienti con vasculopatia digitale sclerodermica. Di questi pazienti, 32 erano di sesso femminile con età comprese tra i 21 e gli 85 anni e una mediana di 50.

Diciannove pazienti presentavano sclerosi sistemica cutanea limitata, 5 sclerosi sistemica diffusa, 3 malattia del tessuto connettivo e 2 sclerosi sistemica senza sclerodermia. Per i rimanenti 6 pazienti dello studio, invece, non esistevano documentazioni relative alla tipologia di sclerodermia dalla quale erano affetti. La titolazione di epoprostenolo è avvenuta, nella maggior parte dei casi, fino al dosaggio di 8 ng/kg/min e si è mantenuta a questo livello per 5 giorni.

Su 46 infusioni, 29 sono state associate a documentazione di miglioramento della sintomatologia algica, incremento della perfusione delle dita (valutato in base alla sensazione di calore e al colore), e a riduzione del numero e delle dimensioni delle ulcere digitali.

Due infusioni di epoprostenolo non hanno sortito alcun miglioramento tra quelli sopra descritti mentre 16 infusioni non sono state associate ad un risultato certo (miglioramento o peggioramento).

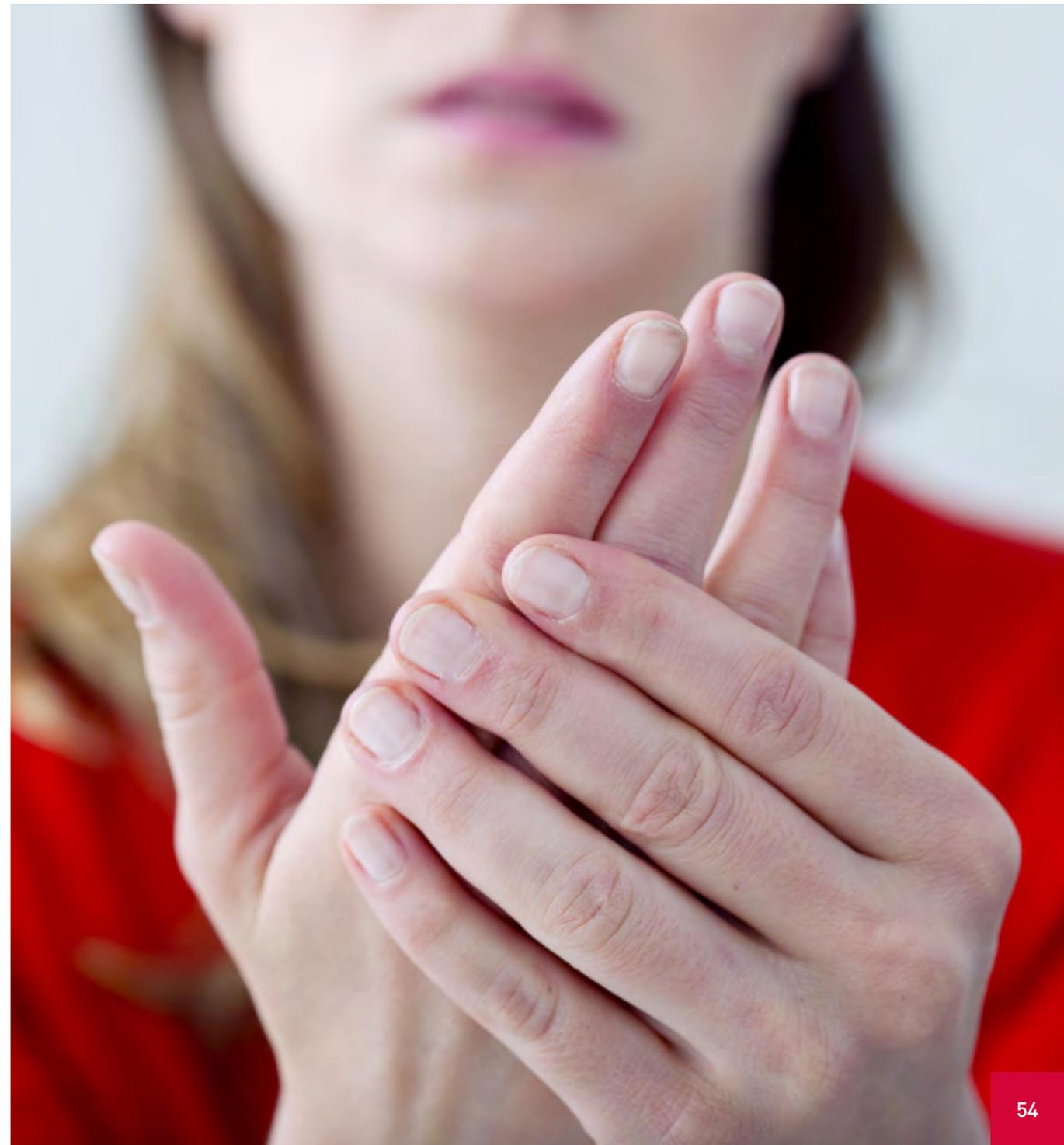
Sono stati documentati eventi avversi a seguito dell'infusione di epoprostenolo in 26 casi (su 46). Nausea/vomito, dolore mandibolare, cefalea e episodi vasoreattivi sono risultati essere gli eventi avversi più comuni, tutti di natura transitoria e normalmente associati a titolazione della dose verso l'alto. Tra gli AE seri, sono stati documentati 4 episodi di ipotensione.

Nel complesso, i risultati dello studio dimostrano come l'impiego del protocollo proposto di somministrazione in infusione di epoprostenolo per il trattamento della vasculopatia sia gene-

ralmente sicuro ed efficace e che, pertanto, l'impiego di epoprostenolo debba essere considerato come un'importante opzione terapeutica per il trattamento della vasculopatia digitale sclerodermica.

## Bibliografia

Law S, Simms RW, Farber HW. Use of Intravenous Epoprostenol As a Treatment for the Digital Vasculopathy Associated with the Scleroderma Spectrum of Diseases [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68 (suppl 10). [Leggi](#)



# GOTTA

→ Gotta e funzione renale, una relazione pericolosa

56



# GOTTA E FUNZIONE RENALE, UNA RELAZIONE PERICOLOSA

I pazienti con iperuricemia e nefropatia cronica che raggiungono il loro target di uricemia (sUA), vanno incontro a miglioramento più significativo della funzione renale (tasso di filtrazione glomerulare stimato – eGFR) rispetto ai pazienti che permangono nella condizione di iperuricemia.

Queste le conclusioni di uno studio presentato nel corso dell'edizione annuale del congresso ACR (American College of Rheumatology) che suggeriscono di sottoporre a test per acido urico i pazienti con nefropatia cronica, indipendentemente dalla presenza o meno di gotta.

## Razionale dello studio

Perché è difficile trattare pazienti gottosi con alterazioni della funzione renale?

Perché l'iperuricemia è fortemente associata con il rischio di nefropatia e perché la presenza di alterazioni della funzione renale è riconosciuta come un fattore di rischio di gotta.

Livelli di acido urico nel sangue (sUA) >8,5 mg/dL si associano ad un incremento pari ad 8 volte del rischio di insufficienza renale rispetto a livelli inferiori, compresi tra 5 e 6,4 mg/dL – ricordano gli autori - . Inoltre, più del 70% dei pazienti gottosi si caratterizza per la presenza di alterazioni della funzione renale.

Lo studio si è proposto un duplice obiettivo: quello di determinare l'efficacia della terapia ipouri-

cemizzante sulla funzione renale in pazienti nefropatici cronici quando i pazienti raggiungono il target di sUA <6 mg/dL e di verificare se lo stadio di progressione di nefropatia all'inizio del trattamento ipouricemizzante potesse influenzare il beneficio osservato al raggiungimento del target di sUA summenzionato.

## Disegno dello studio e risultati principali

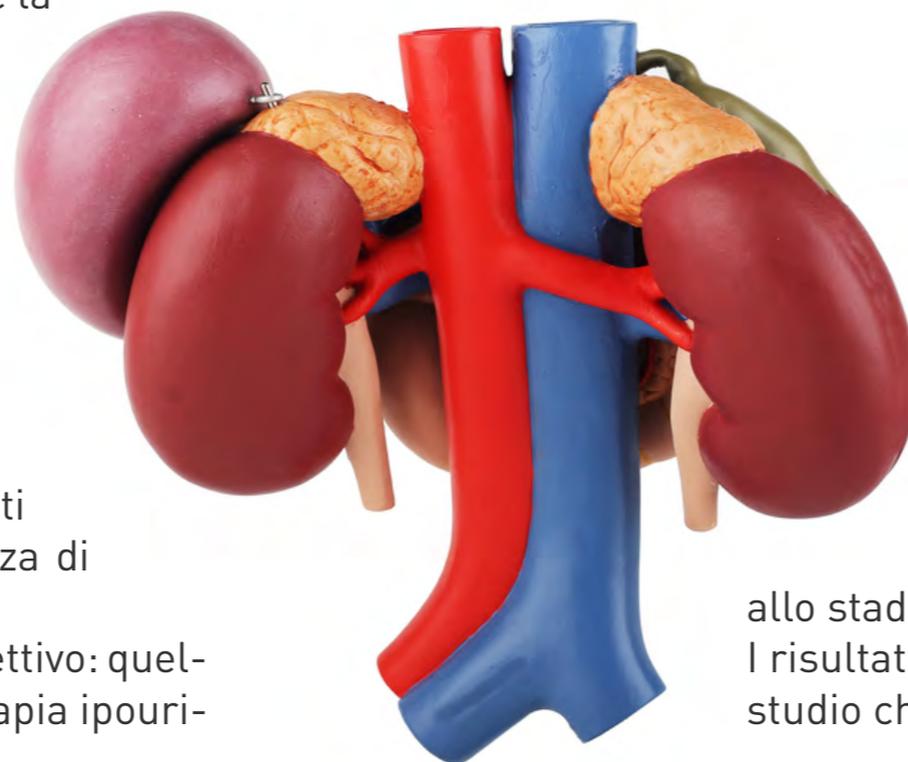
I ricercatori hanno preso in considerazione un totale di 12.751 pazienti, i cui dati clinici erano inclusi in un database integrato amministrativo USA di erogazione di prestazioni sanitarie nel periodo 2008-2014.

Questi erano affetti da nefropatia cronica e presentavano livelli di sUA >7 mg/dL. Sul totale dei pazienti inclusi nello studio, 2.690 erano stati sottoposti a terapia ipouricemizzante e il 42% del campione aveva raggiunto il target di uricemia (<6 mg/dL).

Il campione non includeva al suo interno pazienti sottoposti a terapia antitumorale o quelli in dialisi o sottoposti a trapianto renale. Inoltre, il protocollo dello studio prevedeva che, al tempo del reclutamento, i partecipanti alla sperimentazione clinica non fossero stati sottoposti a trattamento ipouricemizzante pregresso mentre richiedeva che i pazienti inclusi fossero affetti da nefropatia cronica

allo stadio 2-4.

I risultati hanno mostrato che, tra i partecipanti allo studio che avevano iniziato una terapia ipouricemiz-



zante e che avevano raggiunto il target entro un anno, il 17,1% di questi aveva sperimentato un miglioramento uguale o superiore del 30% del valore di eGFR rispetto al 10,4% di quelli che non avevano raggiunto il target di sUA prefissato, per una differenza pari al 6,7% (IC95%= 4-9,4;  $p<0,001$ ).

Non solo: i benefici derivanti dal raggiungimento del target di sUA sul valore di eGFR sono stati documentati anche nei diversi stadi di nefropatia cronica considerati.

Nello specifico, in corrispondenza dello stadio 2, la proporzione di pazienti con un miglioramento di eGFR uguale o  $>30\%$  è stata pari al 7,1% tra coloro che avevano raggiunto il target di sUA rispetto al 3,3% di quelli che non avevano soddisfatto il raggiungimento del target, per una differenza pari a 3,8% (IC95%= 0,7-7;  $p=0,015$ ).

Ancor più rilevanti sono stati i benefici della terapia ipouricemizzante sulla funzione renale nei pazienti con nefropatia cronica allo stadio 3: 19,9% vs 10%, per una differenza pari al 9,9% (IC95%= 6,1-13,6,  $P<0,001$ ). Nello stadio 4, invece, le percentuali rispettive sono state del 30% vs 22,2 (differenza non statisticamente significativa).

Infine, l'odds ratio del miglioramento della funzione renale tra i pazienti che avevano sperimentato un miglioramento uguale o superiore al 30% del valore di eGFR e tra quelli nei quali l'eGFR

non era peggiorato, è risultato pari a 2,86 nei pazienti con nefropatia cronica allo stadio 2 che avevano raggiunto il target di sUA (3,89 in quelli con nefropatia cronica allo stadio 3).

Nei pazienti con nefropatia cronica allo stadio 4, invece, il miglioramento osservato negli stadi precedenti (in termini di odds ratio) non è stato replicato, probabilmente perché il deterioramento della funzione renale associato a questo stadio è praticamente irreversibile.

## Riassumendo

I risultati di questo studio suggeriscono che i pazienti che raggiungono valori target di  $sUA<6$  mg/dL, mediante terapia ipouricemizzante, presentano tassi più elevati di miglioramento di eGFR. Tale effetto si conserva lungo i vari stadi di progressione della nefropatia cronica, risultato, però, più evidente, in termini di significatività statistica, soprattutto nei pazienti con nefropatia cronica allo stadio 3.

**Nicola Casella**

## Bibliografia

Levy G, et al "Urate lowering therapy in moderate to severe chronic kidney disease" ACR 2016; Abstract 912. [Leggi](#)



# LUPUS

- Lupus, atacicept efficace e sicuro in fase 2 rispetto al placebo 59
- Nefrite lupica, con voclosporina la remissione viene raggiunta prima in Fase 2 61
- Lupus refrattario, IL-2 nuova opzione terapeutica? Primi dati in Fase I/II 65



# LUPUS, ATACICEPT EFFICACE E SICURO IN FASE 2 RISPETTO AL PLACEBO

Il trattamento di pazienti affetti da lupus eritematoso sistemico con atacicept, agente biologico che agisce contro due fattori di regolazione delle cellule B, si è rivelato efficace e sicuro, rispetto al placebo, in un trial clinico di fase 2 (soprattutto in quelli con elevata attività di malattia e sieropositività per la presenza di anticorpi dsDNA).

Sono questi i risultati di ADDRESS II, un trial multicentrico di Fase II, presentato nel corso dell'ultimo congresso ACR (American College of Rheumatology), tenutosi quest'anno a Washington.

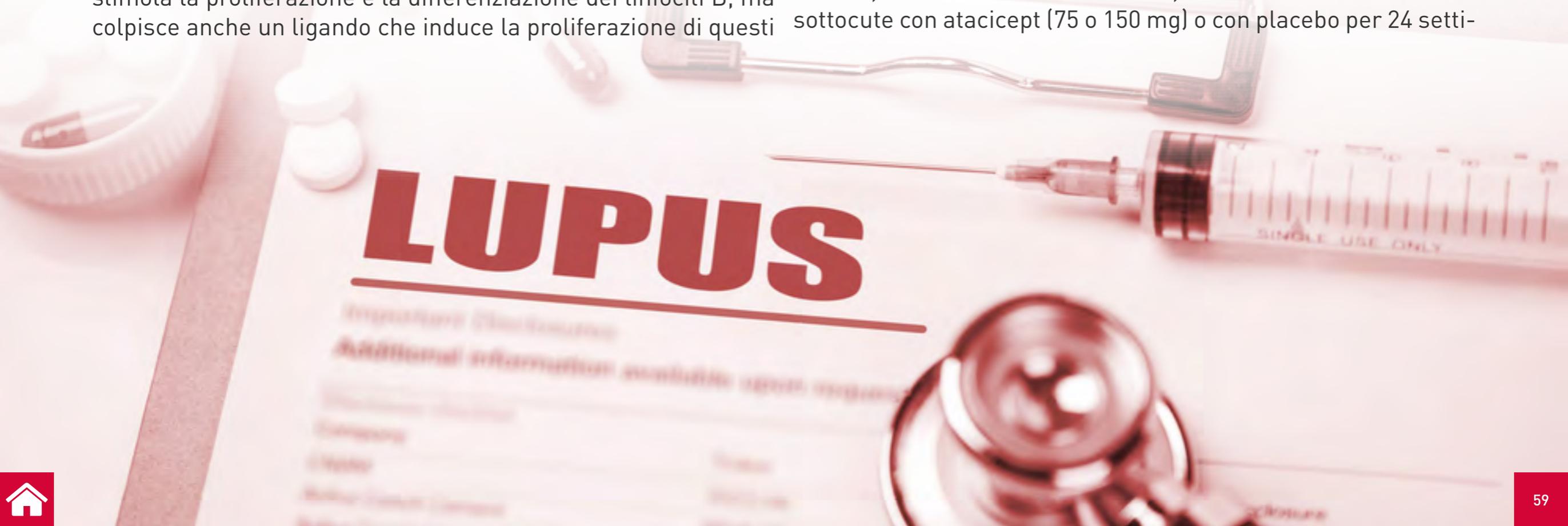
## Cosa è atacicept?

Come belimumab, anche atacicept, attualmente in fase di sviluppo clinico da Merck KgaA, blocca BlyS, una citochina che stimola la proliferazione e la differenziazione dei linfociti B, ma colpisce anche un ligando che induce la proliferazione di questi

linfociti, chiamato APRIL, e quindi potrebbe essere più potente rispetto al blocco del solo BlyS e ha il vantaggio di colpire anche le plasmacellule longeve in aggiunta alle cellule B.

Belimumab, in ragione della sua azione contro BlyS, ha rappresentato, dopo 50 anni, una svolta per la cura del lupus nelle forme moderate e gravi.

La presenza di dati promettenti anche per atacicept, provenienti da un'analisi post-hoc del trial APRIL-SLE, nel corso del quale il farmaco, al dosaggio di 150 mg, è risultato associato ad una riduzione delle recidive di LES (2), ha sollecitato la messa a punto ADDRESS II, un trial multicentrico di Fase 2b. In questo studio, pazienti con LES attiva (SLEDAI-2K  $\geq 6$ ) e presenza di auto-anticorpi, già sottoposto allo standard di cura, sono stati randomizzati, secondo uno schema 1:1:1, al trattamento settimanale sottocute con atacicept (75 o 150 mg) o con placebo per 24 setti-



**LUPUS**

mane. L'endpoint primario dello studio era rappresentato dalla percentuale di pazienti in grado di raggiungere la risposta SRI-4 a 24 settimane dall'inizio del trattamento.

### Quali sono stati i risultati dello studio ADDRESS II?

La popolazione ITT (intent-to-treat) era costituita da 306 pazienti (100 pazienti afferenti al gruppo placebo; 102 al trattamento con atacicept 75 mg; 104 al trattamento con atacicept 150 mg). Nonostante non sia stato raggiunto l'endpoint primario dello studio nella popolazione complessiva (il miglioramento della risposta SRI-4 con atacicept vs placebo a 24 settimane non ha raggiunto la significatività statistica), i risultati di un'analisi prespecificata di sensitività, che ha posto il giorno 1 dello studio come basale (in luogo del giorno della visita di screening), hanno documentato, invece, una proporzione significativamente più elevata di pazienti trattati con atacicept che ha raggiunto la risposta SRI-4 a 24 settimane (a) placebo= 41%; (b) atacicept 75 mg= 55,9%; OR=1,88; p=0,029; (c) atacicept 150 mg= 55,8%; OR=1,96; p=0,020).

L'analisi condotta in sottopopolazioni predefinite con elevata attività di malattia (HDA; SLEDAI-2K  $\geq 10$ , n=158), malattia sierologicamente attiva (positività agli auto-anticorpi ds-DNA, n=84) o entrambe (HDA, SA, n=69) ha mostrato miglioramenti ulteriori dei tassi di risposta SRI-4 e SRI-6 nei pazienti trattati con atacicept rispetto a quelli trattati con placebo.

In particolare, i tassi di risposta SRI-6 nei pazienti HDA sono risultati significativamente più elevati nei pazienti trattati con atacicept 150 mg vs placebo in corrispondenza di 8, 16 e 24 settimane di trattamento.

Non solo: nei pazienti HDA, il trattamento con atacicept è risultato associato ad una riduzione significativa delle recidive di malattia, indipendentemente dal dosaggio.

I ricercatori hanno osservato che il trattamento con atacicept era associato ad un incremento delle proteine sieriche C3/C4 del complemento, nonché ad una riduzione dei livelli di IgM, IgG, IgA e di anticorpi anti-dsDNA nel tempo.

Infine, per quanto riguarda la safety, i tassi di eventi avversi (AE) sono risultati pressochè sovrapponibili tra i vari gruppi, come pure quello di AE seri e di infezioni severe (comunque mai superiori a quanto osservato con il placebo).

### Riassumendo

Il LES è una patologia complessa, con bisogni clinici ancora non soddisfatti e limitate opzioni di trattamento attualmente disponibili.

I dati di efficacia e di sicurezza, presentati in questo studio, indicano che atacicept potrebbe giocare un ruolo importante come nuova opzione terapeutica nei pazienti affetti da LES.

È auspicabile che i dati fin qui ottenuti possano trovare conferma nei successivi studi di Fase 3.

### Bibliografia

- 1) Merrill JT et al. Efficacy and Safety of Atacicept in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: Results of a 24-Week Randomized, Placebo-Controlled, Phase IIb Study [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68 (suppl 10). [Leggi](#)
- 2) Isenberg D, et al. Atacicept showed evidence of efficacy in SLE, particularly in HDA and SA patients; reduction in disease activity and severe flare was observed. Atacicept was associated with a favorable safety profile. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:2006-15.

# NEFRITE LUPICA, CON VOCLOSPORINA LA REMISSIONE VIENE RAGGIUNTA PRIMA IN FASE 2

Sono stati presentati, nel corso dell'ultimo congresso dell'American College of Rheumatology, i risultati del trial AURA, uno studio di fase 2 dal quale è emerso che voclosporina, un farmaco sperimentale appartenente alla classe degli inibitori della calcineurina, ha centrato l'endpoint primario del raggiungimento della remissione completa di nefrite lupica [condizione definita da un rapporto proteine urinarie/creatinina (UPCR)  $\leq 0.5$  mg/mg a 24 settimane e confermata a 26 settimane], in proporzioni significativamente più elevate di pazienti vs pazienti trattati con placebo.

Inoltre, voclosporina stata in grado di determinare un miglioramento statisticamente significativo del tasso di raggiungimento della condizione di remissione parziale a 24 settimana ( $p=0,007$ ;  $p=0,024$ ).

## Informazioni sulla nefrite lupica

La nefrite lupica è un'infezione a carico del rene causata dal lupus eritematoso sistemico (LES) e rappresenta una progressione di particolare gravità del LES.

Nei pazienti con nefrite lupica, il danno renale esita in proteinuria e/o ematuria e in una riduzione della funzione renale, come evidenziato dalla riduzione del GFR stimato e dall'incremento dei livelli di creatinemia.

La nefrite lupica è una condizione debilitante e associata a costi elevati, se poco controllata. La sua presenza, infatti, può portare a danno tissutale renale permanente ed irreversibile, il cui esito è la nefropatia allo stadio terminale, che la rende potenzialmente letale.



## Informazioni su voclosporina

Voclosporina è un farmaco sperimentale appartenente alla classe degli inibitori della calcineurina, per il quale sono disponibili dati clinici relativi a più di 2.000 pazienti in altre indicazioni. Il farmaco è un immunosoppressore, con un meccanismo d'azione sinergico e duale che ha la capacità di migliorare gli outcome a breve e a lungo termine nella nefrite lupica, quando aggiunto allo standard-of-care (mofetil micofenolato).

Inibendo la calcineurina, voclosporina blocca l'espressione di IL-2 e le risposte immunitarie mediate dalle cellule T. Il farmaco è ottenuto dalla modificazione di un singolo aminoacido della molecola ciclosporina, documentando una farmacocinetica e farmacodinamica maggiormente prevedibili, una maggior potenza, un'alterazione del profilo metabolico e il possibile impiego in dose unica.

## Informazioni sul disegno dello studio

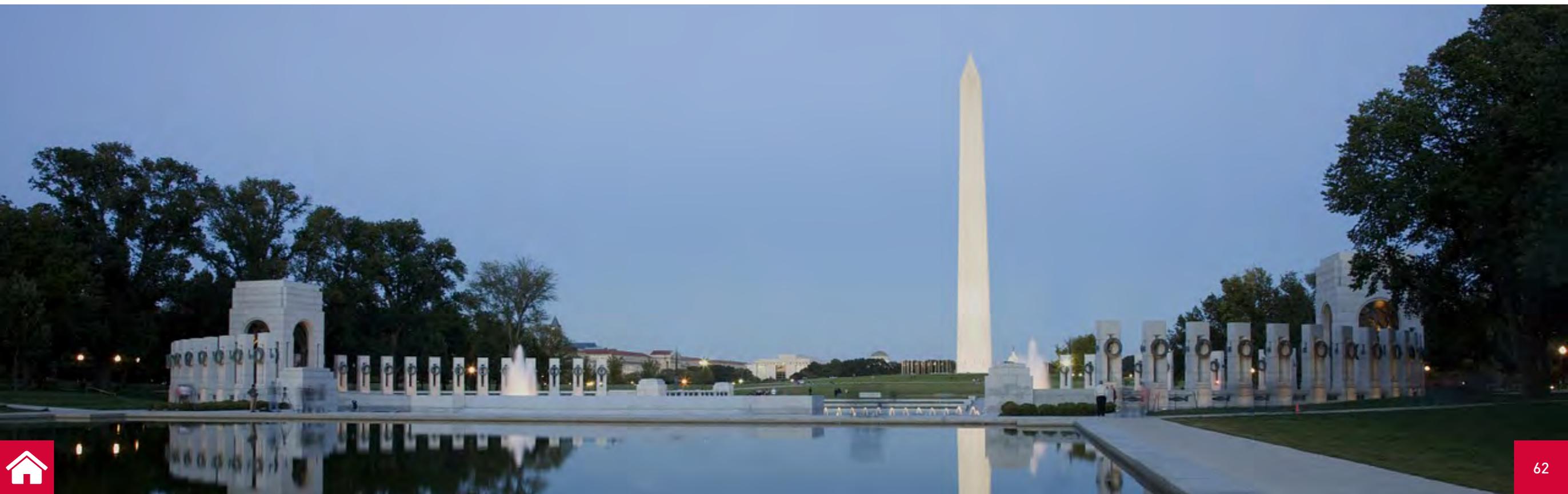
Lo studio AURA-LV (Aurinia Urine Protein Reduction in Active Lupus Nephritis Study) ha messo a confronto l'efficacia di vo-

closporina, aggiunta allo standard-of-care (mofetil micofenolato), rispetto allo standard-of-care e placebo nel raggiungere la remissione completa in pazienti con nefrite lupica attiva.

Il trial, multicentrico, ha reclutato 265 pazienti di 20 paesi. Durante la fase di inclusione dello studio, era richiesto che i pazienti avessero una diagnosi di nefrite lupica in base ai criteri ACR e documentazioni cliniche e biottiche indicative di nefrite lupica attiva.

I pazienti sono stati randomizzati ad uno dei due dosaggi testati di voclosporina (23,7 mg bid e 39,5 mg bid) o a placebo, con tutti i pazienti trattati anche con mofetil micofenolato e CS orali come terapia di background.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a dose iniziale iv di steroidi (500-1.000 mg), seguita da dose giornaliera di 20-25 mg. Il protocollo dello studio prevedeva, inoltre, la riduzione graduale del dosaggio di steroidi, prima a 5 mg/die a partire dall'ottava settimana dall'inizio dello studio e poi a 2,5 mg/die a partire dalla 16esima settimana.



L'endpoint primario era rappresentato dalla proporzione di pazienti in grado di raggiungere la remissione completa di malattia a 24 settimane (confermata a 26 settimane). Tra gli endpoint secondari, invece, vi erano la valutazione della sostenibilità della remissione, la remissione completa a 48 settimane e l'attività extrarenale del lupus, misurata mediante indice SLEDAI.

### Risultati principali dello studio

I gruppi erano generalmente ben bilanciati per quanto riguarda l'età, il sesso e l'etnia, anche se, considerati nel complesso, i dati di proteinuria e di GFR hanno suggerito il manifestarsi di una maggiore severità di malattia nel gruppo trattato al dosaggio di voclosporina inferiore.

Ciò premesso, i risultati sono stati i seguenti:

L'endpoint primario della remissione completa è stato raggiunto dal gruppo trattato con la dose più bassa di voclosporina all'analisi ITT ( $p=0,045$ ). Nello specifico, il 32,6% dei pazienti trattati con il farmaco alla dose inferiore ha raggiunto la remissione completa di malattia a fronte di un 27,3% di pazienti trattati con il farmaco al dosaggio maggiore e al 19,3% dei pazienti appartenenti al gruppo di controllo.

Gli odd ratio hanno indicato che la probabilità dei pazienti trattati con voclosporina (al dosaggio inferiore) di raggiungere la condizione di remissione completa di malattia a 24 settimane era il doppio rispetto al gruppo di controllo (OR=2,03).

Entrambi i gruppi trattati con voclosporina mostravano tempi di raggiungimento della condizione di remissione completa decisamente più rapidi (UPCR  $\leq 0.5$  mg/mg) rispetto al gruppo di controllo.

L'endpoint secondario della remissione parziale (riduzione del 50% di UPCR rispetto al basale) è stato raggiunto in entrambi i bracci di trattamento con voclosporina all'analisi ITT - 69,7% nel gruppo trattato con il dosaggio più basso ( $p=0,007$ ) e 65,9% nel gruppo trattato con il dosaggio più elevato ( $p=0,024$ ), a fronte di un 49,4% di pazienti afferenti al gruppo di controllo.

Inoltre, il tempo al raggiungimento della remissione parziale di malattia è risultato pressochè sovrapponibile nei 2 gruppi trattati con voclosporina (4 settimane), nonché più ridotto rispetto a quello osservato nel gruppo di controllo (6,6 settimane).

Per quanto riguarda la safety, il tasso complessivo di eventi avversi (AE) è risultato pressochè sovrapponibile tra i gruppi, mentre quello complessivo di AE seri è risultato più elevato in tutti i gruppi trattati con voclosporina, anche se la natura di questi eventi è risultata consistente con la condizione di nefrite lupica molto attiva.





## Implicazioni dello studio

Lo studio AURA è il primo trial globale sulla nefrite lupica ad aver centrato l'endpoint primario. I pazienti hanno risposto rapidamente al trattamento: la remissione completa di malattia, infatti, è stata documentata nei bracci di trattamento con voclosporina già a 6 settimane.

Lo studio ha dimostrato l'effetto additivo benefico di voclosporina, nonostante il rigoroso protocollo seguito di riduzione graduale del dosaggio di steroidi (dose media di steroidi pari a 4 mg alla 16esima settimana).

I risultati sono promettenti al punto che Aurinia Pharmaceuticals, la compagna biofarmaceutica che sta sviluppando il nuovo farmaco, ha intenzione di incontrare le autorità regolatorie USA (FDA) entro la fine dell'anno per discutere i dati e l'avanzamento del programma di sviluppo clinico e di registrazione finale del farmaco nella nefrite lupica.

Lo studio continuerà fino a 48 settimane, e i dati saranno disponibili nel corso dei primi mesi del prossimo anno.

## Bibliografia

Dooley MA et al. Speed of Remission with the Use of Voclosporin, MMF and Low Dose Steroids: Results of a Global Lupus Nephritis Study [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68 (suppl 10). [Leggi](#)

# LUPUS REFRAATTARIO, IL-2 NUOVA OPZIONE TERAPEUTICA? PRIMI DATI IN FASE I/II

Il ricorso ad una terapia sottocute con IL-2 a dosi ridotte sembra essere efficace dal punto di vista clinico e in termini di risposta immunitaria, nonché sicuro e ben tollerato.

Lo dimostrano i risultati di un trial clinico di fase I/II, ancora in corso, condotto in pazienti con lupus eritematoso sistemico (LES), refrattario alle terapie esistenti, che è stato presentato nel corso dell'ultimo congresso dell'American College of Rheumatology (ACR), tenutosi quest'anno a Washington (1).

Da tempo è noto in letteratura il ruolo cruciale dell'interleuchina 2 (IL-2) nei processi di crescita e sopravvivenza delle cellule regolatorie T (Treg) e, quindi, per il controllo dei meccanismi autoimmunitari.

Studi precedenti hanno documentato come l'acquisizione di una condizione di deficit di IL-2 (con conseguente alterazione delle cellule Treg sia determinante nella patogenesi del LES e come, per contro, la compensazione di questo deficit citochinico con una terapia a base di IL-2 sia in grado di correggere le alterazioni a carico delle cellule Treg e, di conseguenza, di migliorare la condizione di malattia in un modello murino suscettibile al lupus (2).

Di qui lo stimolo a verificare le conseguenze acquisite in ambito clinico, mediante la messa a punto di un trial clinico monocentrico di fase I/IIa (studio PRO-IMMUN), avente lo scopo di valutare sicurezza, tollerabilità, risposta immunologica ed efficacia clinica di una terapia sottocutanea a base di IL-2 (a dosi ridotte) in pazienti con LES attiva e refrattaria agli altri trattamenti.

A tal scopo, dieci pazienti con LES attiva e refrattaria (SLEDAI  $\geq 6$ ; almeno due farmaci immunosoppressori testati) sono stati reclutati nel trial, mentre 2 pazienti sono stati trattati "off-label" con lo stesso regime di trattamento.

Il regime terapeutico in questione prevedeva 4 cicli di trattamento con iniezioni sottocutanee giornaliere di IL-2 umana ricombinante (aldesleukin) alle dosi singole di a) 0,75; b) 1,5; c) 3 milioni di UI per cinque giorni consecutivi, separati da periodi di wash-out della durata di 9-16 giorni, a cui faceva seguito un periodo di follow-up della durata di 9 settimane.



LUPUS

I ricercatori hanno effettuato un'analisi del sangue periferico mediante citometria a flusso in corrispondenza di ogni visita di controllo prevista nello studio prima delle iniezioni di IL-2 e un giorno dopo la quinta somministrazione sottocutanea della citochina.

L'obiettivo primario dello studio era quello di documentare un incremento nella percentuale di cellule CD25<sup>hi</sup> di almeno 2 volte (100%) all'interno della popolazione di cellule Treg CD3<sup>+</sup>C-D4<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>CD127<sup>lo</sup> dopo il quarto ciclo di trattamento rispetto al basale.

Tra gli obiettivi secondari, invece, vi era la valutazione delle risposte cliniche (mediante indice SLEDAI) e delle variazioni a carico di parametri sierologici e di altri parametri immunologici. I risultati hanno documentato un incremento effettivo e ciclo-dipendente della percentuale di cellule CD25<sup>hi</sup> tra le cellule Treg in tutti i pazienti inclusi nello studio (inclusi i 2 pazienti trattati "open-label") ( $p < 0,001$ ).

I dieci pazienti inclusi nello studio si sono caratterizzati anche per una riduzione del punteggio SLEDAI di attività di malattia (83,3%;  $p < 0,05$ ) mentre 8 pazienti hanno raggiunto una risposta clinica (66,7%) associata a completa scomparsa di alcune manifestazioni cliniche come rash, artriti, miositi e alopecia.

Anche i livelli delle proteine del complemento sono aumentati in modo significativo dopo il trattamento rispetto al basale ( $p < 0,05$ ) mentre non è stato possibile documentare una riduzione dei livelli anticorpali di anti-dsDNA.

Infine, *last but not least*, gli eventi avversi legati al trattamento sono stati generalmente di entità lieve e transitoria.

In conclusione, la terapia con dosi ridotte di IL-2 è in grado di espandere in maniera sicura e selettiva la popolazione di cellule Treg e di ridurre l'attività di malattia in pazienti con LES attiva e refrattaria alle opzioni terapeutiche esistenti.

Tale studio, pertanto, pone le basi per la messa a punto di trial clinici di dimensioni numeriche più ampie e controllati vs placebo, finalizzati a suffragare l'efficacia di questa nuova strategia di trattamento del LES.

## Bibliografia

Humrich J et al. Low-Dose IL-2 Therapy in Refractory SLE: Results from Single Center Phase I/IIa Clinical Trial [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68 (suppl 10). [Leggi](#)



# OSTEOPOROSI

- Osteoporosi indotta da glucocorticoidi, denosumab batte bisfosfonato 68
- Osteoporosi maschile, romosozumab centra studio di Fase III 71



# OSTEOPOROSI INDOTTA DA GLUCOCORTICOIDI, DENOSUMAB BATTE BISFOSFONATO

Il trattamento con denosumab per 12 mesi, rispetto ad un bifosfonato (risedronato), ha portato a un significativo aumento della densità minerale ossea (BMD) a livello della colonna lombare e dell'anca totale, sia in pazienti sottoposti a terapia continuativa con glucocorticoidi (GC) sia nei pazienti di recente inizio della terapia con GC.

Questi i risultati derivanti dall'analisi primaria dei dati di uno studio di Fase 3, presentati a Washington in occasione dell'ultimo congresso dell'American College of Rheumatology.

## Cosa è l'osteoporosi indotta da glucocorticoidi?

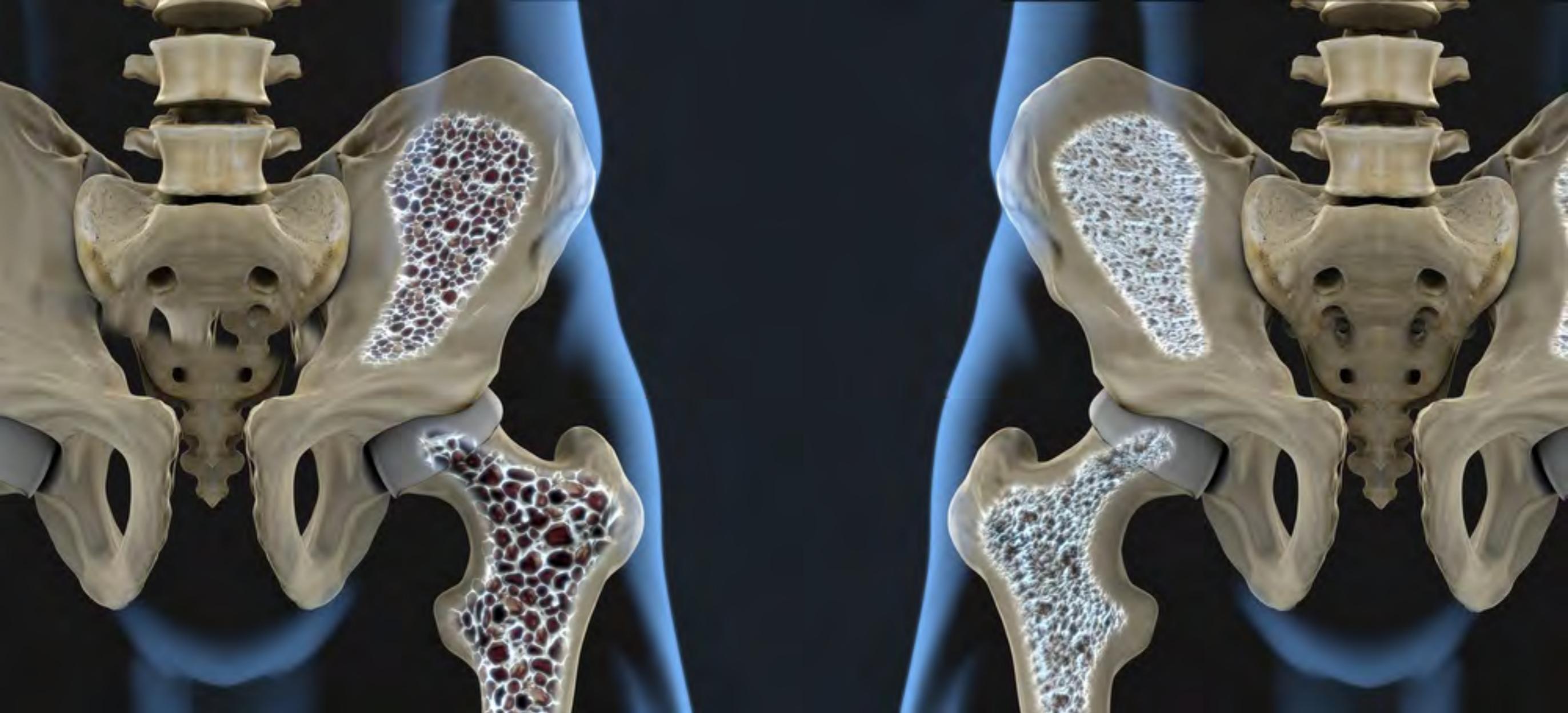
L'osteoporosi indotta da glucocorticoidi (GIOP), la forma più comune di osteoporosi secondaria, è causata dall'assunzione di GC, farmaci comunemente usati per trattare le malattie infiammatorie croniche. Entro i primi tre mesi dall'inizio del trattamento con GC, il rischio di frattura aumenta fino al 75 per cento, e la BMD continuerà a diminuire in modo significativo anche nei mesi a seguire.

Nonostante l'evoluzione della terapia, i GC sono ancora frequentemente usati a causa delle loro forti proprietà anti-infiammatorie e immunosoppressive. Attualmente, gli effetti collaterali dei GC sono ben conosciuti e i medici spesso tentano di prevenirli. Uno dei principali effetti collaterali dei GC, anche se somministrati in dosi basse, è la perdita ossea. In particolar modo essi inibiscono a livello dell'osso la funzione degli osteoblasti, e provocano di conseguenza una riduzione della formazione di nuovo osso.



Anche gli effetti non genomici (mediati dall'interazione dei GC con le membrane biologiche, attraverso il legame a recettori di membrana o attraverso interazioni fisicochimiche) possono svolgere un ruolo nella patogenesi dell'osteoporosi indotta da GC. I GC, spesso considerati farmaci ormai superati, sono attualmente frequentemente usati a causa delle loro forti proprietà anti-infiammatorie e immunosoppressive.

Attualmente, gli effetti collaterali dei GC sono ben conosciuti e i medici spesso tentano di prevenirli. Uno dei principali effetti collaterali dei GC, anche se somministrati in dosi basse, è la perdita ossea. In particolar modo essi inibiscono a livello dell'osso la funzione degli osteoblasti, e provocano di conseguenza una riduzione della formazione di nuovo osso. Anche



gli effetti non genomici (mediati dall'interazione dei GC con le membrane biologiche, attraverso il legame a recettori di membrana o attraverso interazioni fisicochimiche) possono svolgere un ruolo nella patogenesi dell'osteoporosi indotta da GC.

### **Qual è il razionale d'impiego del denosumab?**

Denosumab è un farmaco biologico anti-riassorbimento osseo che inibisce direttamente il ligando di RANK a livello dell'osso corticale e trabecolare determinando un rapido miglioramento della densità dell'osso. Ne risultano una maggiore densità ossea, maggiore resistenza e riduzione del rischio di fratture a livello della colonna vertebrale, del femore e di altri siti scheletrici non vertebrali. Il ligando di RANK è il principale mediatore del

riassorbimento osseo ed è responsabile della differenziazione, attivazione e sopravvivenza degli osteoclasti, le cellule multinucleate che hanno la funzione di riassorbire l'osso.

Come per l'OP primaria, anche nella GIOP si evidenzia un incremento dei livelli di espressione del ligando di RANK e, al contempo, una riduzione di quelli di osteoprotegerina.

Obiettivo dello studio presentato al congresso, pertanto, è stato quello di valutare la safety e l'efficacia del denosumab rispetto al risedronato (un BSF) in pazienti trattati con GC, nei quali le linee guida di trattamento suggeriscono il ricorso ad interventi in grado di arrestare la GIOP.

## Quale è stato il disegno dello studio?

Lo studio presentato al Congresso è un trial di fase 3 internazionale, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, double-dummy, controllato, a gruppi paralleli in uomini e donne che ricevevano terapia con GC per via orale. Un totale di 795 pazienti sono stati arruolati nello studio di 24 mesi per valutare la sicurezza e l'efficacia del trattamento con denosumab 60 mg per via sottocutanea ogni sei mesi rispetto al risedronato per via orale 5 mg al giorno in due sottopopolazioni di pazienti: 505 pazienti sottoposti a terapia con glucocorticoidi continua (definita come pazienti trattati con maggiore o uguale a 7,5 mg di prednisone al giorno o il suo equivalente per tre mesi o più e pianificazione di continuare il trattamento per un totale di almeno sei mesi) e 290 pazienti di nuova iniziativa la terapia con glucocorticoidi (definiti come pazienti trattati con maggiore o uguale a 7,5 mg di prednisone al giorno o il suo equivalente per meno di tre mesi e che hanno in programma di continuare il trattamento per un totale di almeno sei mesi).

## Quali sono stati i risultati principali?

Lo studio, a 12 mesi, ha raggiunto tutti gli endpoint primari e secondari.

Nei pazienti in terapia continuativa con GC, il trattamento con denosumab ha portato a maggiori guadagni nella densità minerale ossea, rispetto al risedronato, sia a livello della colonna lombare (4,4 per cento contro 2,3 per cento, rispettivamente) e totale dell'anca (2,1 per cento contro 0,6 per cento, rispettivamente).

Analogamente, in pazienti che avevano iniziato la terapia con glucocorticoidi, il trattamento con denosumab ha portato a maggiori aumenti della BMD, rispetto al risedronato, sia a livello della colonna lombare (3,8 per cento contro 0,8 per cento, rispettivamente) e dell'anca totale (1,7 per cento contro 0,2 per cento, rispettivamente).

Gli eventi avversi (AE) e gli eventi avversi gravi (SAE) erano simili tra i gruppi di trattamento e coerenti con il profilo di sicurezza noto di denosumab. Non sono stati riportati eventi avversi gravi con un'incidenza oggetto di due per cento o superiore in entrambi i gruppi di trattamento.

## Riassumendo

I risultati di questo trial hanno dimostrato la capacità di denosumab di aumentare in modo significativo, a 12 mesi, la BMD a livello del rachide e dell'anca rispetto ad un bifosfonato di confronto.

Pertanto, l'inibitore di RANK ligando si configura come una possibile nuova opzione di trattamento per quei pazienti che iniziano o sono in terapia continuativa con GC che sono a rischio di frattura.

## Bibliografia

Saag K et al. *Effect of Denosumab Compared with Risedronate in Glucocorticoid-Treated Individuals: Results from the 12-Month Primary Analysis of a Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study [abstract]. Arthritis Rheumatol. 2016; 68 (suppl 10).*

[Leggi](#)

# OSTEOPOROSI MASCHILE, ROMOSOZUMAB CENTRA STUDIO DI FASE III



In pazienti di sesso maschile affetti da osteoporosi (OP), il trattamento per 12 mesi con il farmaco sperimentale romosozumab si è dimostrato in grado, grazie al suo meccanismo di azione duale (aumento dei processi di formazione ossea e riduzione contestuale dei processi di riassorbimento osseo) di aumentare i livelli di densità minerale ossea a livello del rachide e del femore, rispetto al placebo. Il trattamento, inoltre, è risultato generalmente ben tollerato.

Sono questi i risultati principali dello studio BRIDGE (the pivotal Phase 3 placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of romosozumab in treating men with osteoporosis) (1), presentati in occasione del congresso annuale dell'American College of Rheumatology (ACR), che si sta tenendo in questi giorni a Washington, negli USA, che si ag-

giungono al corpus crescente di evidenze a favore dell'efficacia e della sicurezza del farmaco nell'OP, sia quella maschile che quella post-menopausale.

## Informazioni su romosozumab

Romosozumab (AMG 785/CDP7851), primo anticorpo monoclonale anti-sclerostina, frutto della ricerca congiunta Amgen e UCB, è un farmaco in grado di aumentare la formazione ossea inibendo l'attività osteoblastica indotta dagli osteociti. Si somministra per via sottocutanea con una sola somministrazione al mese.

La sclerostina è una glicoproteina codificata dal gene SOST e secreta dagli osteociti che ha il compito di inibire l'attività degli osteoblasti, le cellule deputate alla produzione di osso. Bloccare la sclerostina è come togliere il freno alla produzione di osso che perciò aumenta.

Pazienti con un deficit genetico di sclerostina o con delezione del gene SOST -che codifica per la sclerostina- hanno un'elevata massa ossea e un'aumentata forza ossea che si traduce in resistenza alle fratture. L'espressione del gene SOST è limitata al tessuto scheletrico e ciò rende l'inibizione della sclerostina un target farmacologico particolarmente attraente nell'ottica di limitare i potenziali effetti off-target del farmaco inibitore.

A luglio di quest'anno, Amgen e Ucb hanno reso noto di aver depositato all'Fda la Biologics License Application (BLA) per richiedere l'approvazione di romosozumab per il trattamento

dell'osteoporosi post-menopausale in donne ad aumentato rischio di frattura. Le due aziende produttrici del farmaco hanno successivamente comunicato, nel mese di settembre, l'accettazione da parte di FDA a prendere in considerazione la domanda di applicazione per l'indicazione sopra indicata.

### Disegno dello studio BRIDGE

Lo studio BRIDGE è uno studio multicentrico, internazionale, randomizzato, in doppio cieco, controllato vs placebo, condotto in 245 pazienti di sesso maschile, di età compresa tra i 55 e i 90 anni, con T score densitometrico della colonna lombare, dell'anca in toto o del collo femorale  $\leq -2,5$  o  $\leq -1,5$  e una storia di frattura non-vertebrale di fragilità (esclusa la frattura d'anca) o frattura vertebrale.

Lo studio ha valutato l'efficacia del trattamento mensile sottocute con 210 mg di romosozumab (n=163) per 12 mesi, rispetto

al placebo (n=82) in pazienti randomizzati secondo lo schema 2:1, nell'aumentare i livelli di densità minerale ossea (DMO) a livello della colonna lombare, come pure l'effetto sulla BMD del collo femorale e dell'anca in toto a 12 mesi e a 6 mesi, nonché la variazione percentuale, rispetto al basale dei marker sierici di turnover osseo (P1NP e CTX).

### Risultati dello studio BRIDGE

I risultati hanno documentato il soddisfacimento dell'endpoint primario grazie al trattamento con il farmaco sperimentale: romosozumab è stato in grado, ad un anno dall'inizio del trattamento, di determinare un incremento statisticamente significativo (+12,5%,  $p < 0,01$ ) della BMD a livello della colonna lombare (come documentato da esame DEXA) rispetto al placebo.

Il trial ha documentato anche il raggiungimento di tutti gli endpoint secondari grazie all'anticorpo monoclonale anti-sclero-



stina: il trattamento a 12 mesi, infatti, è risultato associato ad un incremento percentuale statisticamente significativo della BMD sia a livello dell'anca in toto (+2,5%) che a livello del collo femorale (+2,2%) rispetto al placebo ( $p < 0,01$  in entrambi i casi vs placebo).

I ricercatori sono stati in grado di documentare anche un incremento significativo dei valori di densitometria ossea in tutti i siti anatomici considerati nei pazienti trattati con romosozumab rispetto al placebo già a 6 mesi di trattamento; l'incremento percentuale dei valori di BMD è stato pari al 9% a livello della colonna lombare, all'1,6% a livello dell'anca in toto, all'1,2% a livello del collo femorale ( $p < 0,01$ ).

Il duplice meccanismo d'azione di romosozumab, infine, è stato confermato dai dati dei marker sierici relativi al metabolismo osseo, con un incremento dei livelli di P1NP, marker di formazione ossea (+86% rispetto al picco basale ad un mese) e una riduzione dei livelli di CTX (-31% dal basale ad un mese), marker di riassorbimento osseo.

Passando alla safety, l'incidenza complessiva di eventi avversi (AE) di AE seri è risultata bilanciata tra i 2 gruppi di trattamento, Gli AE maggiormente riferiti (>5% nel braccio di trattamento romosozumab) sono stati la nasofaringite, il dolore lombare, l'ipertensione, la cefalea e la stipsi.

Sono state documentate reazioni al sito di iniezione nel 5,5% dei pazienti trattati con romosozumab e nel 3,7% di quelli appartenenti al gruppo placebo, di entità generalmente lieve.

L'incidenza di SAE cardiovascolari è stata pari allo 4,9% (8/163) nel braccio di trattamento romosozumab e al 2,5% (2/81) nel gruppo placebo.

L'incidenza di morte CV, infine, è stata pari allo 0,6% (1/163) nel gruppo di pazienti trattati con romosozumab e all'1,2% (1/81) nel gruppo placebo, in linea con quanto osservato in un altro trial registrativo di romosozumab (studio FRAME).

## Riassumendo

I risultati di questo trial mostrano come il trattamento con romosozumab stimoli la formazione ossea, determinando un incremento di massa ossea significativo, in questa popolazione di pazienti spesso a torto trascurata e, di conseguenza, poco trattata.

## Bibliografia

1) Lewiecki E et al. Results of a Phase 3 Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Romosozumab in Men with Osteoporosis [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68 (suppl 10). [Leggi](#)

# SINDROMI AUTOIMMUNITARIE DA FEBBRE PERIODICA

→ Sindromi autoimmunitarie da febbre periodica, conferme di efficacia e sicurezza a lungo termine in Fase 3 con canakinumab

75



# SINDROMI AUTOIMMUNITARIE DA FEBBRE PERIODICA, CONFERME DI EFFICACIA E SICUREZZA A LUNGO TERMINE IN FASE 3 CON CANAKINUMAB

Il trattamento con canakinumab (inibitore di IL-1) non presenta problemi di safety e mostra un'efficacia significativamente superiore al placebo nei pazienti affetti da sindromi autoimmunitarie da febbre periodica (crFMF – Febbre Mediterranea Familiare resistente/intollerante alla colchicina; HIDS/MKD – Sindrome da Iper-IgD, detta anche sindrome da deficit di mevalonato-chinasi; TRAPS – Tumor necrosis factor Receptor Associated Periodic Syndrome).

Queste le conclusioni della fase di estensione a 40 settimane di uno studio di Fase III, presentato nel corso del Congresso ACR (American College of Rheumatology, tenutosi recentemente a Washington, che suffragano le speranze di trattamento di queste condizioni (1).

## Cosa sono le sindromi autoimmunitarie da febbre periodica?

Rappresentano un gruppo di malattie rare, caratterizzate da mutazioni geniche che controllano la risposta infiammatoria.

Alcune di queste malattie hanno una caratteristica comune: le mutazioni impattano su geni che, alla fine, iperattivano o determinano una secrezione anormale o troppo elevata di IL-1, che è una delle citochine infiammatorie maggiormente coinvolte.

Queste febbri periodiche, pur causate da mutazioni diverse e associate a sintomatologia clinica in parte differente, sono, dunque, tutte accomunate dall'ipersecrezione di IL-1.

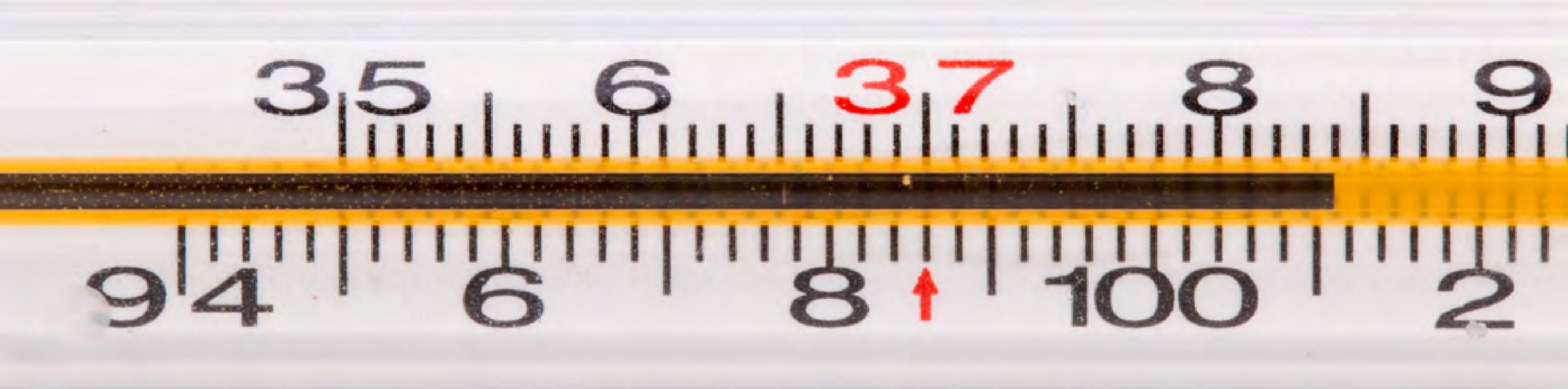
Si è pensato, pertanto, di allestire una sperimentazione clinica mirata al loro trattamento basata, più che sulla singola malattia, sul target fisiopatologico comune, ovvero il contrasto dell'ipersecrezione di IL-1.

Le malattie oggetto del trial presentato al Congresso sono state 3: la TRAPS, la HIDS/MKD, e la FMF resistente alla colchicina (il trattamento standard delle FMF, a cui rispondono circa il 90-95% dei pazienti).

## Perché è stato utilizzato canakinumab?

Canakinumab è un anticorpo monoclonale totalmente umanizzato, diretto contro IL1-beta umana, che è già stato dimostrato essere molto efficace nell'uomo in due condizioni cliniche associate all'iperproduzione di IL-1 beta, quali le CAPS (sindromi periodiche associate alla criopirina) e la SJIA (artrite idiopatica giovanile sistemica).

La disponibilità di informazioni patogenetiche rilevanti sul ruolo di IL-1 beta nelle 3 febbri periodiche sopracitate ad eziolo-



gia autoimmunitaria, ha sollecitato la messa a punto del trial di Fase III presentato al Congresso.

### Quale era il disegno dello studio?

I dati presentati al Congresso ACR sono stati quelli relativi alla fase di estensione (E3) del trial ad ombrello, presentato nel corso del congresso EULAR di questa estate, che si era proposto di valutare l'effetto di un farmaco anti IL-1 in 3 condizioni cliniche diverse ma con lo stesso disegno di esecuzione, lo stesso outcome primario e lo stesso bagaglio di informazioni ricavabili dai pazienti.

I risultati presentati nel corso del congresso EULAR avevano dimostrato l'efficacia dell'anticorpo monoclonale anti IL-1, documentando l'esistenza di differenze significative tra canakinumab e placebo relativamente all'outcome primario (risoluzione dell'episodio recidivante febbrile attivo a 15 giorni e l'assenza di ulteriori recidive di malattia per 4 mesi) nello spettro di patologie incluse nelle sindromi autoimmunitarie da febbre periodica [2].

Entrando nei dettagli della fase dello studio presentato al congresso ACR, i pazienti inizialmente randomizzati a canakinumab 150 mg in somministrazione mensile, che non erano andati incontro a recidiva nel corso della fase E2 del trial (randomizza-

zione al trattamento con canakinumab o placebo per 16 settimane) sono stati nuovamente randomizzati a trattamento con canakinumab 150 mg in somministrazione bimestrale o a placebo per 24 settimane.

L'endpoint della fase E3 dello studio era rappresentato dalla proporzione di pazienti che manteneva il controllo di malattia (assenza di recidive: PGA  $\leq 2$  and CRP  $\leq 30$  mg/L) tra la sedicesima e la quarantesima settimana dalla nuova randomizzazione a canakinumab 150 mg in somministrazione bimestrale vs placebo.

### Quali sono stati i risultati principali dello studio?

Quarantadue pazienti, provenienti dalla fase E2 del trial, che erano risultati *responder* al trattamento con canakinumab sono stati nuovamente randomizzati a trattamento con canakinumab 150 mg in somministrazione bimestrale o a placebo (fase E3 del trial).

A 40 settimane dalla prima randomizzazione, considerando l'outcome sopra indicato per la fase E3, il suo soddisfacimento è stato raggiunto da un numero maggiore di pazienti con crFMF, HIDS/MKD e TRAPS trattati con canakinumab rispetto ai pazienti allocati a placebo (rispettivamente 77,8% vs 30%,  $p=0,05$ ; 50% vs 14,3%,  $p=0,21$ ; 75% vs 45%,  $p=0,35$ ).

Lo studio ha anche dimostrato che la titolazione verso l'alto del dosaggio di canakinumab (300 mg/mese) è stata necessaria in un numero limitato di pazienti con crFMF (10%) o TRAPS (8%) e nel 29% di quelli con HIDS/MKD.

Infine, per quanto riguarda la safety, non sono stati riportati eventi avversi nuovi (rispetto a quelli già noti) nei pazienti trattati con canakinumab in fase 3, né problemi di tossicità da accumulo del farmaco, né tanto meno decessi riconducibili al trattamento.

### Quali sono le implicazioni di questo studio?

I risultati della fase E3 di questo trial sull'impiego di canakinumab nel trattamento delle sindromi autoimmunitarie da febbre periodica confermano l'efficacia a lungo termine dell'inibitore di IL-1 in questo contesto.

Inoltre, forniscono informazioni sulla dose a lungo termine necessaria per controllare la malattia: circa la metà dei pazienti affetti da crFMF o da TRAPS e circa un terzo dei pazienti con HIDS/MKD non è andato incontro a recidiva di malattia grazie alla somministrazione di canakinumab 150 mg a cadenza bimestrale.

Dal punto di vista regolatorio, l'EMA ha già ricevuto la richiesta di approvazione del farmaco nelle 3 indicazioni succitate, mentre la FDA statunitense è prossima alla ricezione della domanda di submission del farmaco per queste indicazioni.

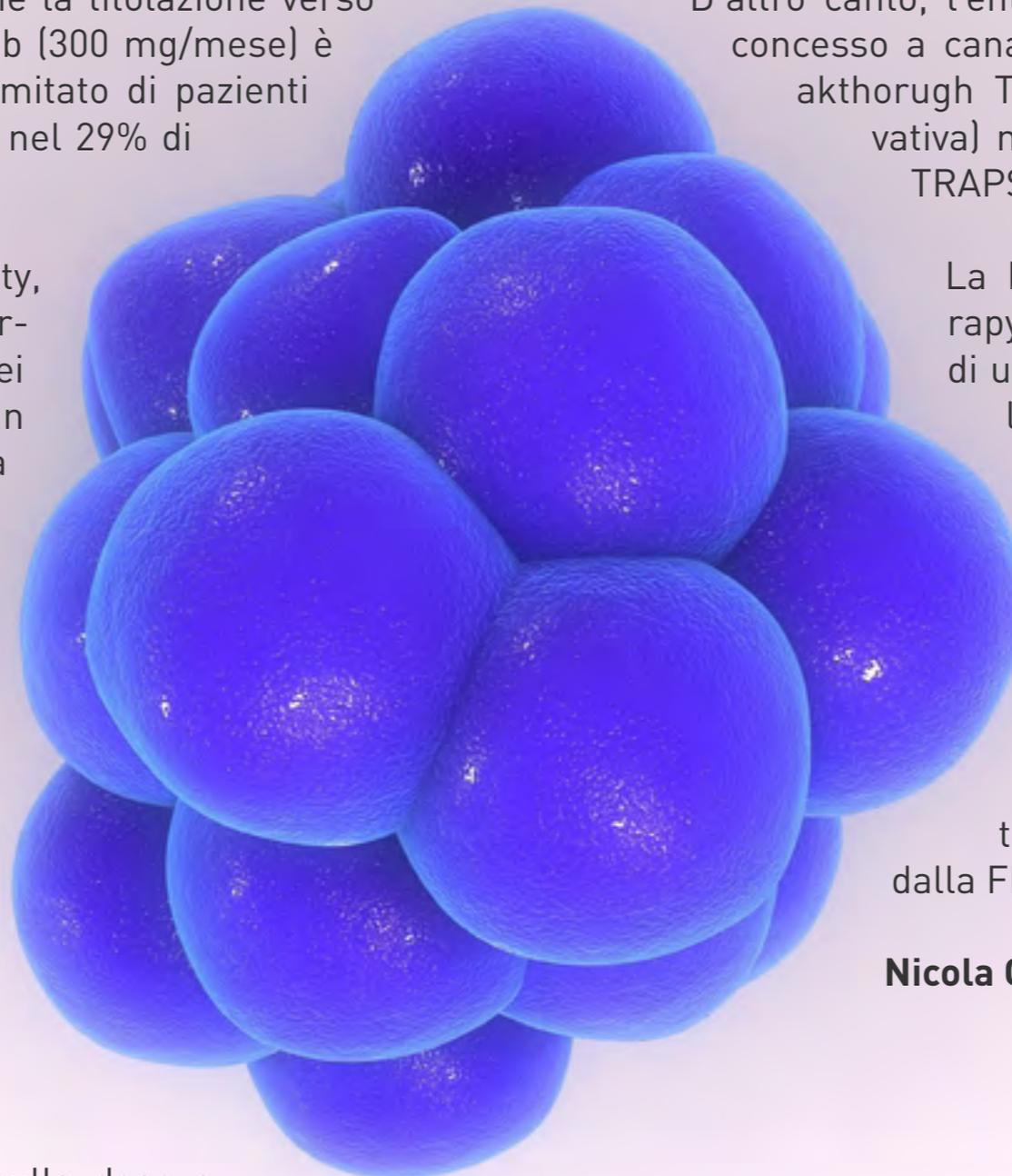
D'altro canto, l'ente regolatorio statunitense ha già concesso a canakinumab la designazione di Breakthrough Therapy (terapia fortemente innovativa) nel trattamento della crFMF, della TRAPS e di HIDS/MKD.

La FDA definisce Breakthrough Therapy una terapia rivolta al trattamento di una malattia grave o pericolosa per la vita e se l'evidenza preliminare indica che può essere migliore dei trattamenti esistenti. Se approvato, il canakinumab sarà probabilmente il primo farmaco a ottenere l'autorizzazione delle autorità regolatorie per il trattamento della TRAPS e della HIDS/MKD, e sarà un'alternativa all'unico trattamento approvato dalla FDA per la FMF cioè la colchicina.

**Nicola Casella**

### Bibliografia

- 1) De Benedetti F et al. Efficacy and Safety of Canakinumab in Patients with Colchicine-Resistant Familial Mediterranean Fever, Hyper-Immunoglobulin D Syndrome/Mevalonate Kinase Deficiency and TNF Receptor-Associated Periodic Syndrome: 40 Week Results from the Pivotal Phase 3 Umbrella Cluster Trial [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68 (suppl 10). [Leggi](#)
- 2) De Benedetti F, et al. *Ann Rheum Dis* 2016;75(Suppl2):615.



# SPONDILITI

- Spondilite anchilosante, golimumab efficace anche endovena (in Fase 3) 79
- Spondilite anchilosante, efficace combinazione FANS-inibitori TNF-alfa 81
- Spondiloartropatie sieronegative, statine possono ridurre la mortalità 83



# SPONDILITE ANCHILOSANTE, GOLIMUMAB EFFICACE ANCHE ENDOVENA (IN FASE 3)

La somministrazione endovena di golimumab in pazienti con spondilite anchilosante (AS) attiva sembra essere efficace e sicura nel corso delle prime 28 settimane di trattamento (sulle 60 previste) del trial GO-ALIVE.

Queste le conclusioni dello studio multicentrico di Fase 3, rese note a Washington, nel corso dell'edizione 2016 del Congresso dell'American College of Rheumatology, che aprono nuove prospettive di impiego di questo farmaco anti-TNF nella AS.

## Razionale e disegno dello studio

Golimumab è un anticorpo monoclonale anti-TNF attualmente approvato, in formulazione sottocutanea, nel trattamento dell'artrite reumatoide (AR), dell'artrite psoriasica (PsA) e della spondilite anchilosante (AS).

L'obiettivo dello studio GO-ALIVE, un trial multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato vs placebo, è stato quello di valutare l'efficacia e la sicurezza del farmaco, in formulazione endovena, in pazienti con AS attiva.

Sono stati reclutati a tal scopo 208 pazienti adulti con diagnosi definitiva di AS (in base ai criteri New York modificati) (età media=39 anni, durata media di malattia= 5,5 anni, 90% sieropositivi per l'antigene HLA-B27) e malattia attiva (indice BASDAI  $\geq 4$ ), dolore percepito su scala VAS  $\geq 4$  e livelli di CRP  $\geq 0.3$ mg/dL.

Questi sono stati randomizzati, secondo uno schema 1:1, al trattamento con golimumab endovena (2 mg/kg) a cadenza mensile (0, 4, 8 settimane...) oppure a placebo, limitatamente alle settimane 0, 4 e 12, per essere successivamente sottoposti a switch terapeutico con golimumab alla 16esima settimana dall'inizio del trattamento.

Un paziente su 5 era stato sottoposto a trattamento pregresso con un farmaco anti-TNF (diverso dal golimumab).

L'endpoint primario dello studio era rappresentato dalla risposta ASAS20 alla 16esima settimana dall'inizio del trattamento. Tra gli endpoint secondari principali, invece, vi erano le risposte ASAS40, BASDAI50 e la variazione del punteggio BASFI a 16 settimane.

Lo studio, inoltre, prevedeva la valutazione di altri endpoint secondari quali la remissione parziale di malattia ASAS, il punteggio relativo ai domini fisico e mentale del questionario SF-36 e la valutazione della qualità della vita legata all'AS (ASQoL).



## Risultati principali dello studio

Tra i pazienti randomizzati al trattamento iniziale con golimumab endovena, la percentuale di quelli che hanno raggiunto la risposta ASAS20 (endpoint primario dello studio) alla 16esima settimana dall'inizio del trattamento è stata pari al 73,3% a fronte del 26,2% di pazienti inizialmente randomizzati a trattamento iniziale con placebo ( $p < 0,001$ ).

Inoltre, la risposta ASAS40 è stata raggiunta nel 47,6% dei pazienti randomizzati a trattamento con anti-TNF rispetto all'8,7% di quelli inizialmente trattati con placebo ( $p < 0,001$ ).

Ottimi i risultati del trattamento con l'inibitore di TNF-alfa endovena su tutti gli altri endpoint secondari.

Ad esempio, a 16 settimane, è stato documentato un miglioramento del 50% dell'indice BASDAI nel 41% dei pazienti trattati inizialmente con golimumab vs il 14,6% dei pazienti inizialmente trattati con placebo ( $p < 0,001$ ), mentre la remissione parziale di malattia (in base ai criteri ASAS) è stata raggiunta dal 16,2% dei pazienti trattati con golimumab vs. 3,9% di quelli trattati con placebo ( $p < 0,01$ ).

Non solo: benefici significativi del trattamento iniziale con golimumab sono stati raggiunti anche relativamente alle misure sulla qualità della vita legata allo stato di salute.

Passando alla safety, nel corso delle prime 16 settimane dall'inizio dello studio, il 32,4% dei pazienti trattati con golimumab ha sperimentato alcuni eventi avversi (nasofaringite, in modo particolare), a fronte del 23,3% di pazienti inizialmente trattati con placebo.

Due pazienti hanno sperimentato, rispettivamente, un evento di pancreatite e uno di polmonite (eventi avversi seri). Nel corso delle 28 settimane di follow-up dello studio, non sono stati registrati, invece, episodi di infezioni opportunistiche, neoplasie o decessi.

## Riassumendo

Il trattamento endovena con golimumab è efficace nel ridurre i segni e i sintomi di AS, ed è risultato ben tollerato. Il profilo di safety è risultato consistente con quanto osservato con altri farmaci anti-TNF, compresa la formulazione sottocute di golimumab, ampliandone le possibilità di utilizzo.

## Bibliografia

Deodhar AA et al. Safety and Efficacy of Intravenous Golimumab in Adult Patients with Active Ankylosing Spondylitis: Results through Week 28 [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68 (suppl 10). [Leggi](#)



# SPONDILITE ANCHILOSANTE, EFFICACE COMBINAZIONE FANS-INIBITORI TNF-ALFA



L'impiego combinato di FANS e di farmaci anti-TNF nei pazienti affetti da spondilite anchilosante (AS) ha un effetto sinergico nel rallentare la progressione radiografica di malattia, soprattutto a dosaggi elevati di entrambe le classi di farmaci.

Questi i risultati di uno studio presentato all'ultimo congresso ACR (American College of Rheumatology) da ricercatori USA e australiani, che hanno fatto chiarezza sui risultati contrastanti finora ottenuti in studi precedentemente pubblicati sull'argomento.

## Razionale dello studio

Come è noto, l'AS rappresenta una forma infiammatoria di artrite che frequentemente colpisce le articolazioni del rachide. Più comune nel sesso maschile, si caratterizza frequentemente per la sieronegatività al fattore reumatoide e la sieropositività all'antigene HLA-B27.

“Fino al 2003 – ha ricordato la ricercatrice principale dello studio al congresso, la dr.ssa Lianne Gensler, dell'Università della California a San Francisco (Direttrice del Centro clinico per la Spondilite Anchilosante) – i soli farmaci disponibili per il trattamento dell'AS erano i FANS. Con l'approvazione del primo inibitore del TNF-alfa indicato per l'AS, nel 2003, la condizione di questa malattia è cambiata. Improvvisamente, si era nelle condizioni di offrire a questi pazienti un'opzione terapeutica alternativa ai FANS estremamente efficace. Ciò nonostante, malgrado la robustezza della risposta clinica ottenuta, si è anche constatato come il trattamento con i farmaci anti-TNF non fosse in grado di rallentare la progressione radiografica di malattia”.

“I ricercatori – ha proseguito la dr.ssa Gensler – nell’approfondire i meccanismi di modificazione di malattia legati all’impiego di queste 2 classi di farmaci (FANS e anti-TNF), hanno cominciato subito a postulare l’esistenza di meccanismi differenti in grado di spiegare il danno associato all’AS.

(...) Contemporaneamente, sono stati condotti alcuni studi con i FANS finalizzati ad esplorare un possibile beneficio di questi farmaci in termini di rallentamento della progressione radiografica di malattia, con risultati contrastanti.

L’assenza di studi longitudinali sulla capacità dei FANS e dei farmaci anti-TNF, in combinazione, di rallentare la progressione radiografica di AS ha sollecitato la messa a punto di questo studio, che si è proposto il duplice obiettivo di esplorare gli effetti diretti e quelli interattivi di entrambe le classi di farmaci sulla progressione radiografica di malattia.

### Disegno dello studio e risultati principali

Lo studio ha incluso 527 pazienti con AS che soddisfacevano i criteri modificati di New York, che sono stati seguiti per almeno 2 anni (follow-up clinico e radiologico).

La progressione radiografica di malattia era definita longitudinalmente in base all’ incremento di una unità, in 24 mesi, del punteggio mSASSS (modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score)  $\geq 2$ . I pazienti con punteggi mSASSS elevati erano esclusi dallo studio se non soddisfacevano la definizione di progressione radiografica di malattia nel periodo successivo di follow-up.

I ricercatori si sono avvalsi di un modello multivariato, longitudinale, ad effetti misti, di regressione logistica, per identificare le associazioni esistenti tra l’impiego di FANS e farmaci anti-TNF e la progressione radiografica di malattia.

I pazienti dello studio, seguiti in un follow-up mediano di 3,67 anni, erano in prevalenza di sesso maschile (76% del campione), con un’età media di 42,7 anni e una durata media di malattia

pari a 18,45 anni. Il loro punteggio mSASSS mediano iniziale era pari a 5,36. Il 78% dei pazienti faceva uso di FANS, a fronte di un 58,4% trattati, invece, con farmaci anti-TNF.

I risultati dell’analisi multivariata hanno documentato l’esistenza di un’interazione significativa tra farmaci anti-TNF e FANS. Nello specifico, quando gli inibitori di TNF-alfa erano impiegati in associazione con i dosaggi più elevati di FANS (almeno il 50% della dose massima giornaliera), i pazienti mostravano una riduzione statisticamente significativa della progressione radiografica di malattia (-80%) (OR=0,17, IC95%=0,05-0,55, p=0,003).

### Implicazioni dello studio

Nel commentare i risultati, la dr.ssa Gensler ha sottolineato come “...lo studio presentato sia il primo ad aver dimostrato l’esistenza di un’interazione significativa tra farmaci anti-TNF e FANS (a dosaggi elevati), chiarendo le ragioni dei risultati contrastanti ottenuti negli studi precedenti (dosaggio FANS considerato).

In attesa di conferme dall’analisi di un altro anno di follow-up, la dr.ssa Gensler ha comunque tenuto a puntualizzare che i dati ottenuti provengono da uno studio osservazionale e non da un trial clinico randomizzato.

“Di conseguenza – ha spiegato la dr.ssa Gensler – non è escluso che i risultati ottenuti possano essere stati in parte viziati da fattori confondenti e da bias, con riferimento al perchè vari trattamenti farmacologici siano stati utilizzati in pazienti differenti”.

“Sarà la messa a punto, nel prossimo futuro, di un trial clinico randomizzato con outcome radiografico – ha aggiunto – a sciogliere definitivamente i dubbi ancora rimasti”.

### Bibliografia

Gensler LS et al. High Dose Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and Tumor Necrosis Factor Inhibitor Use Results in Less Radiographic Progression in Ankylosing Spondylitis – a Longitudinal Analysis [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68 (suppl 10). [Leggi](#)

# SPONDILOARTROPATIE SIERONEGATIVE, STATINE POSSONO RIDURRE LA MORTALITÀ

I pazienti affetti da spondilite anchilosante (AS) o da artrite psoriasica (PsA) che assumono statine possono presentare una riduzione della mortalità pari al 33%, stando ai risultati di uno studio presentato nel corso dell'edizione annuale del congresso ACR (American College of Rheumatology) che si concluderà domani a Washington (USA) (1).

## Razionale e disegno dello studio

Studi recenti hanno mostrato un incremento del rischio di mortalità CV e per tutte le cause in pazienti affetti da AS e da PsA, ricordano gli autori nell'introduzione dell'abstract di presentazione del loro lavoro al Congresso (2).

L'ipotesi di un duplice ruolo delle statine nella riduzione dei lipidi e, al contempo, di riduzione dei meccanismi infiammatori, ha suggerito la possibilità di indagare l'esistenza di possibili vantaggi, in termini di sopravvivenza, derivanti dall'impiego di questa classe di farmaci in pazienti affetti dalle spondiloartropatie sieronegative sopra menzionate.

Di qui il nuovo studio che, avvalendosi dei dati provenienti da un database della popolazione generale residente nel Regno Unito, ha preso in considerazione pazienti affetti da AS o da PsA nell'arco temporale compreso tra il 2000 e il 2014.



I ricercatori si sono avvalsi anche di 50 variabili differenti, quali la durata di malattia, lo status socioeconomico, l'indice di massa corporea, i fattori legati allo stile di vita e l'impiego di farmaci, per creare dei "propensity score", ovvero dei punteggi utili ai fini della correzione dell'analisi dell'effetto casuale di un trattamento quando si è in presenza di dati non generati da studi clinici ma raccolti attraverso studi osservazionali o database amministrativi.

## Risultati principali dello studio

Su un totale di 2.904 pazienti affetti da AS o da PsA che avevano iniziato un trattamento con statine, 271 sono deceduti nel corso del follow-up, avente una durata media di 5,3 anni.

Su 2.904 pazienti con AS o PsA che, invece, non avevano iniziato il trattamento con statine (incrociati con il gruppo precedente in base alla metodica del "propensity score matching", utilizzata al fine di ridurre l'impatto delle variabili confondenti), sono venuti a mancare 376 nel corso di un follow-up avente una durata media di 5,15 anni.

I dati sopra riportati corrispondono a tassi di incidenza pari, rispettivamente, a 17,62/1.000 e a 25,14/1.000 persone-anno (PY) rispettivamente.

L'impiego iniziale di statine in questi pazienti affetti da spondiloartropatie sieronegative è risultato associato, pertanto, ad una riduzione del 33% della mortalità per tutte le cause (HR=0,68, IC95% =0,57-0,81).

## Implicazioni dello studio

Nel commentare i risultati, i ricercatori hanno notato come la magnitudo dell'effetto osservato sulla mortalità a seguito dell'assunzione di statine sia più ampia di quella osservata in studi di coorte condotti in pazienti con artrite reumatoide (AR) (21%) (3) e in metanalisi di trial clinici condotti sulla popolazione generale (9-14%) (4). Ciò, probabilmente, deriva dal duplice beneficio del trattamento con questa classe di farmaci (azione ipo-lipemizzante ed anti-infiammatoria) nei pazienti affetti da spondiloartropatie sieronegative.

In conclusione, "...questo studio osservazionale apre alla possibilità che i clinici possano adottare soglie inferiori di rischio per iniziare a trattare i loro pazienti con statine e ridurre la mortalità – hanno osservato gli autori nella discussione del lavoro al congresso".

Di qui la necessità di approfondire la questione con trial clinici di intervento ad hoc in questa categoria di pazienti, al fine di confermare i benefici potenziali delle statine per prevenire la mortalità CV o per tutte le altre cause osservate in questo studio.

**Nicola Casella**

## Bibliografia

- 1) Oza A et al. *Survival Benefit of Statin Use in Ankylosing Spondylitis and Psoriatic Arthritis: A General Population-Based Cohort Study [abstract]. Arthritis Rheumatol. 2016; 68 (suppl 10). [Leggi](#)*
- 2) Haroon NN et al. *Patients With Ankylosing Spondylitis Have Increased Cardiovascular and Cerebrovascular Mortality: A Population-Based Study. Ann Int Med 2015. 2015 Sep 15;163(6):409-16. [Leggi](#)*
- 3) Schoenfeld SR. et al. *Statin use and mortality in rheumatoid arthritis: a general population-based cohort study. Ann Rheum Dis 2016. Jul;75(7):1315-20. [Leggi](#)*
- 4) Mihaylova B et al. *The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. Lancet 2012. Aug 11;380(9841):581-90. [Leggi](#)*



## SANOFI, SCIENZA PER LA VITA

Trasformare l'innovazione scientifica in soluzioni che migliorano la qualità di vita delle persone. E' il nostro impegno.

Sanofi Genzyme è specializzata in malattie rare, sclerosi multipla, oncologia, immunologia.

**Novartis,  
leader nella salute**



# Innovazione e responsabilità, al servizio del paziente

Leader mondiale nell'area della salute, Novartis è fortemente impegnata nella ricerca e nello sviluppo di farmaci e soluzioni d'avanguardia per curare le malattie, ridurre il carico delle sofferenze e migliorare la qualità di vita delle persone. Con l'obiettivo prioritario di soddisfare i bisogni dei pazienti, rispettando le attese e i diritti di tutti i suoi interlocutori, Novartis si adopera per gestire le proprie attività in modo sostenibile dal punto di vista sociale, ambientale ed economico. Attraverso il suo costante orientamento all'innovazione e il suo approccio responsabile alle esigenze della salute, Novartis è un punto di riferimento affidabile per milioni di persone, in Italia e nel mondo.

 **NOVARTIS**



## PHARMASTAR

www.pharmastar.it  
Registrazione al Tribunale di Milano  
n° 516 del 6 settembre 2007

## EDITORE

MedicalStar  
Via San Gregorio, 12 - 20124 Milano  
info@medicalstar.it - www.medicalstar.it



## DIRETTORE RESPONSABILE

Danilo Magliano



## PROGETTO E GRAFICA

Francesca Bezzan  
www.franbe.it

## AVVERTENZE PER I LETTORI

Nessuna parte di questa pubblicazione può essere copiata o riprodotta anche parzialmente senza l'autorizzazione dell'Editore.

L'Editore declina ogni responsabilità derivanti da errori od omissioni in merito a dosaggio o impiego di medicinali o dispositivi medici eventualmente citati negli articoli e invita il lettore a controllare personalmente l'esattezza delle informazioni, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

## HA COLLABORATO ALLO SPECIALE ACR



Nicola Casella

SEGUICI SU



ISCRIVITI ALLA NEWSLETTER



REDAZIONE@PHARMASTAR.IT

**PHARMASTAR**<sup>★</sup>  
il Giornale on-line sui Farmaci  
[WWW.PHARMASTAR.IT](http://WWW.PHARMASTAR.IT)