

Annual European Congress of Rheumatology

HIGHLIGHTS DEL CONGRESSO EULAR 2017

Madrid, 14-17 giugno 2017

WWW.PHARMASTAR.IT

PDF INTERATTIVO



192 PAGINE
17 INTERVISTE
54 ARTICOLI



EULAR

PAZIENTI

ARTRITE REUMATOIDE

ARTRITE PSORIASICA

LUPUS

SPONDILOARTRITE

VARIE

BIOSIMILARI





EULAR 2017

Welcome



EULAR

- 70 ANNI DI EULAR: FELICE ANNIVERSARIO!
- ANNAMARIA IAGNOCCO NUOVO TESORIERE DELL'EULAR
- DALL'EULAR IMPORTANTI RICONOSCIMENTI A GIOVANI RICERCATORI ED HEALTH PROFESSIONAL ITALIANI
- PER LE MALATTIE REUMATICHE SERVE UNA DIAGNOSI PRECOCE. AL VIA CAMPAGNA EULAR



70 ANNI DI EULAR: FELICE ANNIVERSARIO!

Sono trascorsi 70 anni ma, a giudicare dalla sua vitalità, è come se l'EULAR, European League Against Rheumatism, fosse nata ieri. Fin dall'inizio, l'associazione ha voluto coordinare le attività terapeutiche e di ricerca dei suoi membri scientifici e delle organizzazioni sociali e "ha adottato un'ampia definizione di malattie reumatiche, con un approccio multidisciplinare molto innovativo all'epoca" ha puntualizzato la dottoressa Julia Rautenstrauch, direttore esecutivo dell'EULAR, aggiungendo che "oggi, la missione di EULAR riflette molti degli obiettivi originali: rappresentare le diverse parti interessate, ridurre l'onere delle malattie reumatiche sull'individuo e sulla società e promuovere l'eccellenza nell'istruzione e nella ricerca nel campo della reumatologia".

Oltre alle diverse e complete raccomandazioni sul trattamento delle malattie reumatiche, EULAR ha sempre assegnato priorità alle attività educative, "con un ampio portafoglio di offerte educazionali ad alto livello, come corsi dal vivo e on-line, EULAR sta continuando ad educare reumatologi e altri operatori sanitari per tenerli al passo con i più alti standard di medicina", ha sottolineato la dottoressa Rautenstrauch.

"Sono abbastanza sicuro che EULAR diventerà il preminente provider globale di istruzione in reumatologia nel prossimo futuro", ha dichiarato il professor Maurizio Cutolo, Past-President EULAR, aggiungendo "con la digitalizzazione, saremo in grado di offrire un'educazione medica di alto livello ad un ampio pubblico, non solo in Europa ma anche nei paesi di tutto il mondo a basso e medio reddito".

Diamo qualche numero

Il 70, che è risuonato costantemente in occasione del congresso EULAR, non è stato l'unico numero importante.

Quando è stata fondata, nel 1947, l'EULAR includeva le organizzazioni nazionali di reumatologia di 19 paesi europei. Sette decenni dopo, la lega include 100 organizzazioni di 45 paesi.

E ancora, mentre il primo congresso svoltosi a Copenaghen aveva radunato 200 delegati provenienti da 16 paesi, il congresso di Madrid ha accolto circa 14.000 delegati provenienti da più di 120 paesi. La crescita di EULAR ha permesso di iniziare a tenere congressi annuali e nel 2017 sono stati presentati quasi 4.800 abstract.

The EULAR 2020 Vision

Objective 4 : Advocacy

- Significant influence on EU level
- Actions on national level

The EULAR 2020 Vision

Objective 4 : Advocacy

- Significant influence on EU level
- Actions on national level



"Gli abstracts che arrivano da fuori Europa stanno aumentando e rappresentano oggi più del 40% del totale", ha precisato il prof. Cutolo, e la rivista ufficiale dell'EULAR, *Annals of the Rheumatic Diseases*, è ora in testa alle riviste sull'argomento con un impact factor di 12,811.

I progressi nelle cure, l'evoluzione delle terapie

In 70 anni di esistenza sono stati compiuti moltissimi progressi e si sono avute innumerevoli partnership tra scienziati, clinici, operatori sanitari e pazienti che lavorano insieme per migliorare la vita delle persone affette da malattie reumatiche e muscoloscheletriche in tutta Europa e in tutto il mondo.

Il presidente dell'EULAR, professor Gerd R. Burmester dalla Medical School - Charité - University Medicine Berlin commentando l'evento ha dichiarato "negli ultimi 70 anni i progressi nella reumatologia sono stati notevoli, con un impatto favorevole sulla qualità della vita per le persone con malattie reumatiche e muscoloscheletriche. Dal 1947, l'EULAR ha continuato a promuovere l'eccellenza nell'istruzione e nella ricerca nel campo della reumatologia. Il notevole sviluppo di EULAR come organizzazione è parallelo ai sorprendenti progressi in questo settore della medicina. Molte delle malattie invalidanti e spesso mortali negli anni precedenti sono diventate gestibili in modo da permettere agli individui affetti di condurre una vita quasi normale".

I progressi nella cura delle malattie reumatiche sono stati determinati principalmente dallo sviluppo di farmaci antinfiammatori, immunomodulanti e dai farmaci modificanti la malattia, biologici e non.

Questo è iniziato con l'introduzione di glu-



GUARDA IL VIDEO

cocorticoidi alla fine degli anni 40 ed è continuato nel tempo; un altro traguardo farmacologico è stata la prima applicazione negli anni 60 del metotrexato e poi ancora nel 1975 il primo sviluppo della tecnica per ottenere gli anticorpi monoclonali che ha portato allo sviluppo di farmaci specifici, come gli inibitori del TNF-alfa che sono diventati disponibili per il trattamento di molti pazienti con malattie reumatiche tra la fine degli anni 90 e il 2000.

A seguire, si sono utilizzati in reumatologia anche altri far-



maci biologici che hanno contribuito all'ampia gamma di terapie mirate disponibili oggi, anche se i glucocorticoidi e il metotrexato sono considerati ancora pilastri nella gestione delle malattie infiammatorie croniche.

Altri progressi in campo reumatologico sono stati ottenuti con la diagnosi e il trattamento mirato alla remissione. Inoltre, recenti progressi come l'imaging e specifici biomarker, come gli ACPA, per la diagnosi precoce e il follow-up delle malattie sono

diventati disponibili nel campo delle malattie reumatiche e muscoloscheletriche. In aggiunta, nuove strategie chirurgiche minimamente invasive hanno arricchito lo spettro terapeutico e il trapianto di cellule staminali mesenchimali potrebbe in futuro presagire terapie riparative.

Anche se molte delle malattie non possono ancora essere guarite o curate, i pazienti se correttamente trattati, possono condurre una vita normale sperando in un'aspettativa di vita migliore.

Traguardi: passo dopo passo, decennio dopo decennio

1940-1949

Nel **1947** nacque l'EULAR e a settembre dello stesso anno si svolse il primo congresso a Copenaghen & Aarhus.

I primi passi nella cura delle malattie reumatiche furono mossi quando nel **1944** per la prima volta venne sintetizzato il cortisone e nel **1948** fu somministrato in una donna affetta da una grave forma di artrite reumatoide, che ebbe subito una risposta positiva.

Sempre nel **1948**, dopo la scoperta delle cellule LE, granulociti neutrofili, venne realizzato un test diagnostico per il Lupus Eritematoso Sistemico (test delle cellule LE) che facilitò la diagnosi della malattia anche nelle fasi precoci.

A chiusura del primo decennio, nel **1949** venne messa a punto la reazione o la tecnica di Waaler-Rose che, rilevando la presenza nel sangue del Fattore Reumatoide, fu utilizzata per la diagnosi dell'artrite reumatoide.

1950-1959

Questo decennio fu particolarmente ricco di avvenimenti: nel **1951**, nel **1955** e nel **1959** furono organizzati congressi EULAR rispettivamente a Barcellona, Scheveningen e Istanbul.

Inoltre il **1950** vide l'assegnazione del Premio Nobel per la Medicina a Edward Calvin Kendall, Tadeusz Reichstein e Philip Showalter Hench per le scoperte sugli ormoni della corteccia surrenale, loro struttura ed effetti biologici. Nello stesso anno fu sintetizzato il metotrexato e sviluppato il test di rilevazione degli anticorpi anti-nucleo (ANA) per la diagnosi di malattie sistemiche autoimmuni, come il Lupus Eritematoso Sistemico.

1960-1969

Nel **1962** fu fondata la sezione di Reumatologia dell'UEMS (Union Europeenne des Medecins Specialistes) e nel **1963** e nel **1967** si tennero i congressi europei a Stoccolma e Lisbona.

Il decennio fu pieno di novità scientifiche: nel **1960** le applicazioni di basse dosi di cortisone divennero routinarie in molti pazienti e vennero descritti gli effetti collaterali del farmaco, inoltre fu applicato per la prima volta il metotrexato nell'artrite reumatoide e per la prima volta venne utilizzata la tomografia computerizzata in campo neurologico. Nel **1964** vennero descritti gli anticorpi anti-fattore perinucleare (APNF), evoluti successivamente in anticorpi diretti verso le proteine citrullinate (ACPA) come strumento diagnostico nell'artrite reumatoide.

1970-1979

Oltre a festeggiare i 30 anni dalla nascita durante il meeting World Rheumatism Year tenutosi a Zurigo, l'EULAR organizzò 3 congressi a Brighton nel '71, a Helsinki nel '75 e a Wiesbaden nel '79; nello stesso anno fu eletto il primo presidente donna, Valentina Nassonow e nel **1972** venne lanciata la rivista informativa di EULAR.

Nell'ambito scientifico il decennio si aprì con la scoperta che aspirina e FANS agiscono inibendo la sintesi di prostaglandine; nel **1973** si fece spazio l'Imaging a Risonanza Magnetica e nel **1975** Georges Köhler e César Milstein pubblicarono sulla rivista *Nature* un metodo di preparazione e produzione degli anticorpi monoclonali. Nello stesso anno vennero formati 8 comitati permanenti (Epidemiologia, Pubblicazioni-Formazione-Certificazione, Reumatologia Pediatrica, ecc.). Infine nel **1979** Il Premio Nobel per la Medicina venne assegnato a Allan M. Cormack, Godfrey N. Hounsfield e Baruj Benacerraf per lo sviluppo della tomografia assiale computerizzata.

1980-1989

Nel **1983** e nel **1987** si svolsero i congressi a Mosca e Atene.

Nei primi anni '80 ci fu la svolta del metotrexato nell'artrite reumatoide e nell'artrite psoriasica, la prima applicazione terapeutica dell'anticorpo monoclonale anti CD4 nell'artrite reumatoide e lo sviluppo del test ANCA (anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili) per la diagnosi dei diversi sottotipi di vasculite.

Durante questo decennio vennero assegnati due importanti premi Nobel per la Medicina, uno nel **1982** a Sune Bergström, Bengt I. Samuelsson e a Sir John Robert Vane per le scoperte sulle prostaglandine e sostanze biologicamente attive a loro correlate, l'altro nel **1984** a Niels Kaj Jerne, Georges Köhler e César Milstein per le teorie sulla specificità nello sviluppo e nel controllo del sistema immunitario e la scoperta del principio per la produzione di anticorpi monoclonali.

1990-1999

Oltre ai congressi organizzati a Budapest nel '91, Amsterdam nel '95 e a Glasgow nel '99, fu istituita nel **1996** la World Arthritis Day dall'Arthritis Rheumatism International (ARI) e la Worldwide Conference nel **1998** dalle People with Arthritis & Rheumatism Societies (APOM).

Il decennio fu caratterizzato da diverse novità come la disponibilità per molti pazienti degli inibitori del TNF-alfa, lo sviluppo di alcuni parametri per l'artrite reumatoide come DAS (Disease Activity Score) e score radiologici basati sul metodo di Sharp modificato da van der Heijde. Furono inoltre introdotti i Coxib, per prevenire le inutili ulcere allo stomaco, e le terapie combinate per l'artrite reumatoide, e venne sviluppata l'ultrasonografia.

Nel **1996** Peter C. Doherty e Peter C. Doherty vinsero il Premio Nobel per le scoperte sulla specificità dell'immunità cellulo-mediata.

2000-2009

Nel **2001** è stato organizzato il primo congresso annuale a Nizza, l'Annals of the Rheumatic Diseases (ARD) è diventata la rivista ufficiale dell'EULAR e sono state pubblicate le prime raccomandazioni EULAR sul management dell'osteoartrite del ginocchio.

Nel **2003** il comitato esecutivo era costituito da 18 membri e il premio Nobel è stato assegnato a Paul C. Lauterbur e Peter Mansfield per le loro scoperte sulla risonanza magnetica.

Dal **2004** in poi sono state realizzate numerosissime iniziative come corsi, incontri, raccomandazioni, sono stati avviati centri di eccellenza, social network, siti web, corsi online ecc. Nel 2006 si è svolto ad Amsterdam il primo congresso annuale che ha superato i 10.000 partecipanti.

In questo decennio sono state date nuove indicazioni per gli inibitori del TNF-alfa, sono stati introdotti i farmaci biologici per diverse malattie reumatiche e si è data molta importanza all'intervento precoce.

2010-2017

Oltre alle innumerevoli iniziative promosse, negli ultimi anni vanno annoverati i tantissimi progressi fatti in ambito terapeutico quali l'utilizzo degli inibitori delle JAK chinasi nelle malattie infiammatorie, lo sviluppo dei DMARD sintetici diretti al target, l'approvazione del primo agente biologico che inibisce il fattore attivante i linfociti B, il trattamento con gli anti IL-17 nelle spondiloartriti, lo sviluppo di anticorpi biospecifici e l'ingresso sul mercato di farmaci biosimilari.

Insomma un EULAR in ottima salute che si avvia ad diventare la società leader a livello mondiale in ambito reumatologico.

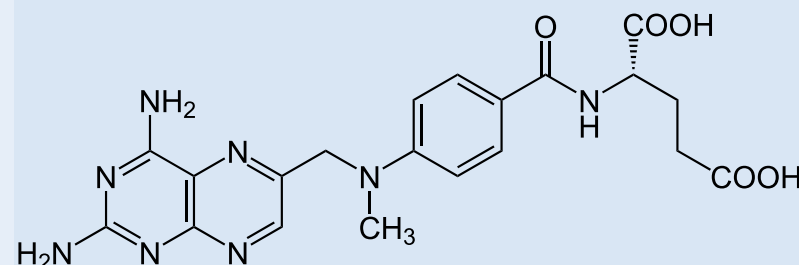


eular

fighting rheumatic & musculoskeletal
diseases together70 anniversary
1947 - 2017

Diagnosi malattie con:

- Test delle cellule LE
- Tecnica di Waaler-Rose

Sintesi
del metotrexatoUtilizzo del cortisone
a basse dosi

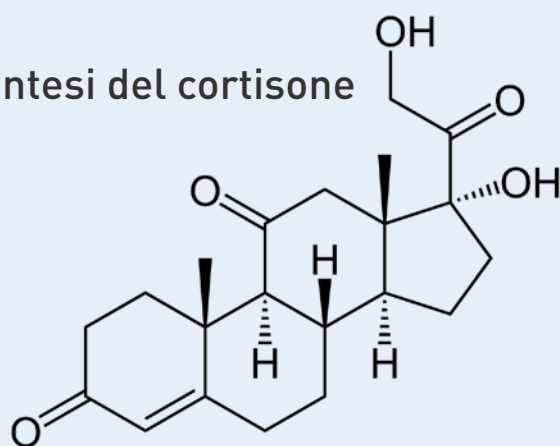
1940

1950

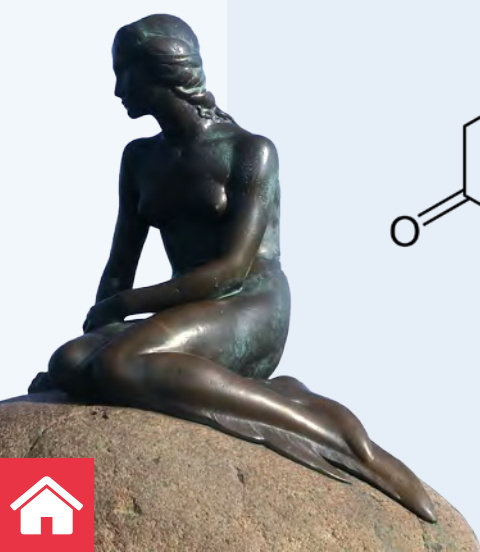
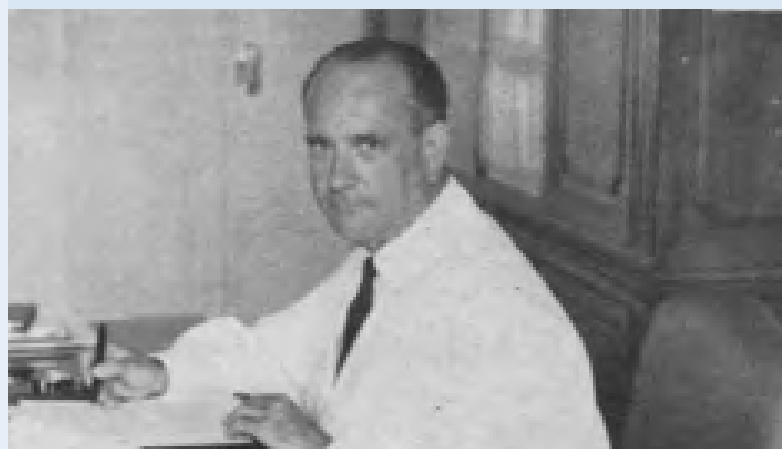
1960

1970

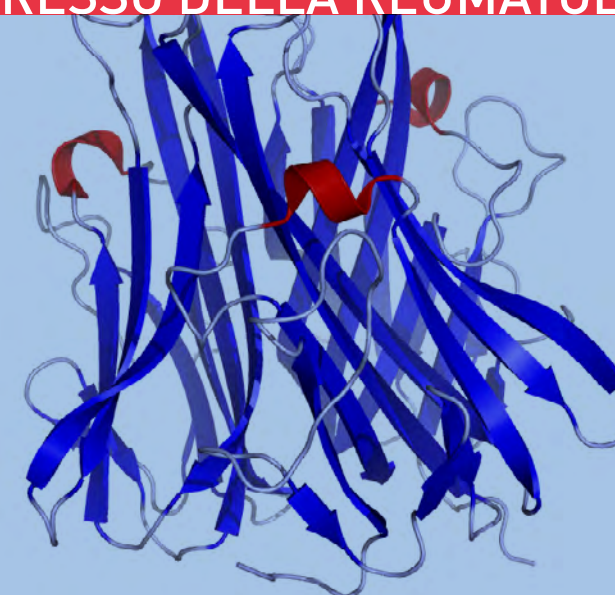
Sintesi del cortisone

Sviluppo test
diagnostico
di rilevazione
degli anticorpi
anti-nucleo (ANA)

1959

Primo
presidente
italiano:
Alessandro
RobecchiPrima applicazione
del metotrexato nell'AR

eular

fighting rheumatic & musculoskeletal
diseases together70 anniversary
1947 - 2017

Disponibilità TNF-alfa

Utilizzo:

- Coxib
- Terapie combinate

2000

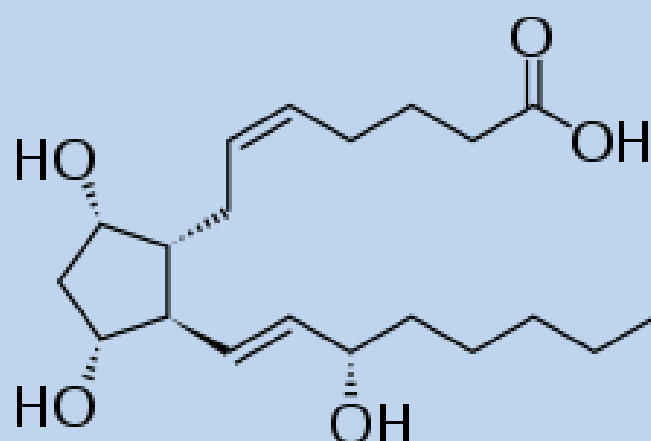
1990

Sviluppo del test
diagnostico ANCA

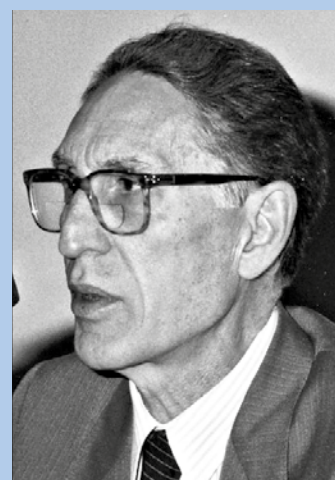
1980

Svolta del metotrexato
nell'artrite reumatoide
e psoriasicaPreparazione
e produzione degli
anticorpi monoclonali

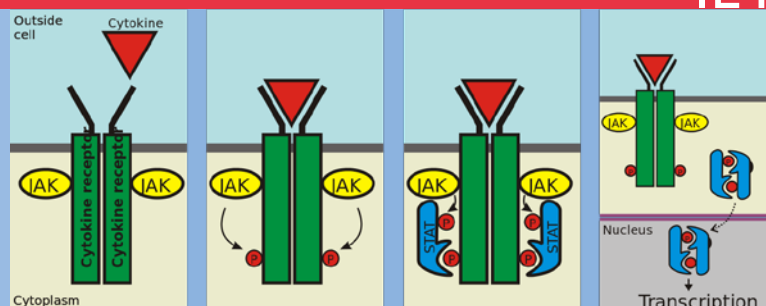
1970

Inibizione della sintesi
delle prostaglandine

1985

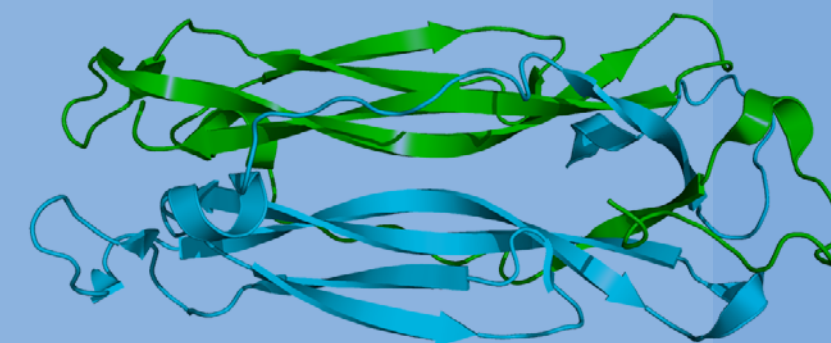
Secondo
presidente
italiano:
Vincenzo PipitonePrima
applicazione
dell'anti CD4
in AR

eular

fighting rheumatic & musculoskeletal
diseases together70 anniversary
1947 - 2017

Utilizzo inibitori delle JAK
chinasi nelle malattie
infiammatorie

Approvazione
del primo agente
biologico inibente
il fattore attivante
i linfociti B



Trattamento con anti
IL-17 nelle spondiloartriti

Nuove indicazioni
per gli inibitori del TNF-alfa

2000

2010

2017

Introduzione farmaci
biologici per diverse
malattie reumatiche

Importanza
dell'intervento precoce

2013

Terzo presidente
italiano:
Maurizio Cutolo



Sviluppo dei
DMARD sintetici
diretti al target

Ingresso sul mercato
di farmaci biosimilari

Sviluppo di anticorpi
biospecifici



ANNAMARIA IAGNOCCO NUOVO TESORIERE DELL'EULAR

Annamaria Iagnocco, Professore di Reumatologia presso l'Università degli Studi di Torino, è stata eletta Tesoriere dell'EULAR (European League Against Rheumatism) per il mandato 2017-2019.

Le elezioni si sono svolte nel corso del congresso annuale della lega europea che si svolge in questi giorni a Madrid. Sarà la prima donna a occupare questa carica e a far parte del Steering Group dell'EULAR.

La candidatura della prof.ssa Iagnocco è stata ritenuta subito la migliore possibile da parte della Società Italiana di Reumatologia (SIR) per le sue caratteristiche personali, le sue capacità comunicative e di leadership, l'alto profilo scientifico internazionale (in particolare nel campo della diagnostica sonografica articolare), la predisposizione alla cooperazione, oltre che per le sue precedenti esperienze di responsabile sia in corsi di formazione dell'EULAR sia nelle Commissioni scientifiche EULAR.

“La SIR è orgogliosa di questo importante traguardo - afferma il prof. **Mauro Galeazzi** Presidente Nazionale SIR - e ringrazia, unitamente alle Associazioni dei Pazienti italiane, il lavoro svolto dal Prof Maurizio Cutolo (Università degli Studi di Genova), Past-President EULAR e liaison officer della SIR per i rapporti con l'EULAR, per avere fortemente sostenuto la Prof.ssa Iagnocco nel difficile percorso elettorale, grazie anche alla sua lunga esperienza in ambito europeo. La SIR è convinta che sarà un mandato produttivo e innovativo, e che un forte e fruttuoso lavoro sarà fatto a favore della reumatologia e dei pazienti”.



New elected Members of EULAR



Iain McInnes
President-elect



Annamaria Iagnocco
EULAR Treasurer



Dieter Wiek
Vice President
representing PARE



Roxandra Ionescu
EULAR General
Secretary

DALL'EULAR IMPORTANTI RICONOSCIMENTI A GIOVANI RICERCATORI ED HEALTH PROFESSIONAL ITALIANI

I giovani della Società Italiana di Reumatologia (SIR) si sono affermati in ambito scientifico, e non solo, al Congresso Annuale EULAR (European League Against Rheumatism) che si è appena concluso a Madrid. Anche i nostri health professionals non sono stati da meno e hanno ottenuto un importante riconoscimento. Vediamoli in dettaglio.

Emerging EULAR NETwork

La dott.ssa **Alessia Alunno**, ricercatore presso la Sezione di Reumatologia del Dipartimento di Medicina dell'Università di Perugia è stata nominata Presidente Eletto dello Steering Committee dell'EMEUNET (Emerging EULAR NETwork).

Si tratta di un'entità emanazione dell'EULAR istituita nel 2009 con l'intento di creare una rete europea di giovani medici, clinici e ricercatori in reumatologia, soddisfarne le esigenze formative e gli interessi di ricerca e assicurare un loro coinvolgimento nelle attività della Lega Europea.

Già Coordinatrice del Gruppo Newsletter EMEUNET dal 2015 e presidente dalla Commissione SIRyoung (la Commissione SIR per i Giovani Reumatologi costituita ad Aprile 2017 al fine di creare un network nazionale e facilitare lo sviluppo di collaborazioni scientifiche), la dott.ssa Alunno entrerà in carica quale presidente EMEUNET in occasione del Congresso EULAR di Amsterdam del 2018.



“Sono orgogliosa di essere la prima rappresentante italiana a ricoprire questo ruolo e sarà indubbiamente un'esperienza formativa ed entusiasmante - afferma la dott.ssa Alunno -. Nel corso degli anni, la crescita di EMEUNET è stata esponenziale e ad oggi con oltre 1500 membri è la più grande rete di giovani reumatologi esistente. In questo contesto europeo la voce dei giovani reumatologi italiani è fortemente percepita; dal 2015 l'Italia è sia il paese con il maggior numero di membri EMEUNET che quello con maggior numero di nuovi iscritti ogni anno. Mi impegnerò pertanto a realizzare un'ulteriore crescita di EMEUNET per raggiungere quanti più giovani reumatologi possibili in

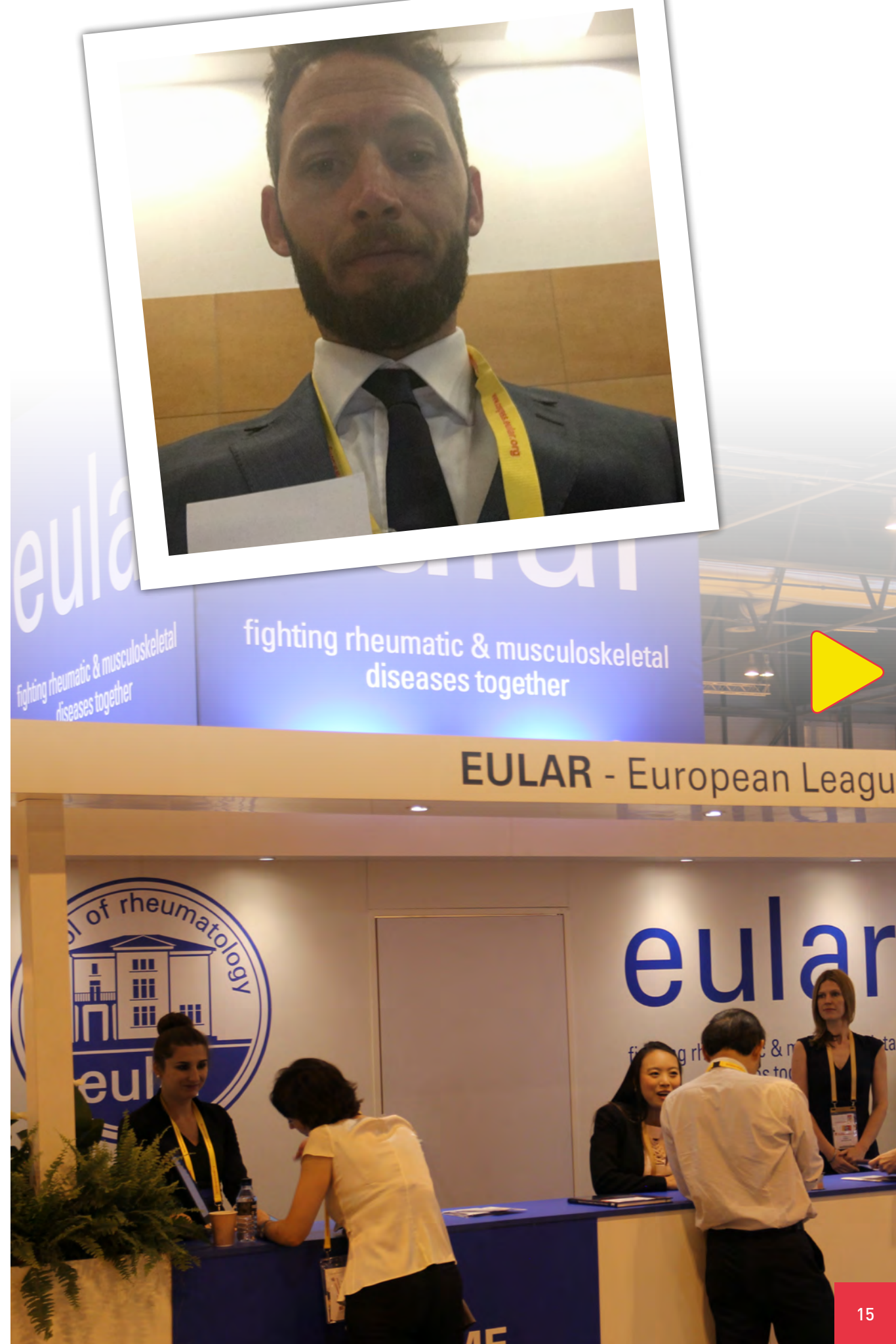
Europa e renderli partecipi di tutta l'offerta formativa, di mentoring e di networking che EMEUNET ed EULAR hanno da offrire”.

Forum Italiano dei Professionisti Sanitari in Reumatologia

Dal Congresso EULAR di Madrid è arrivata anche la nomina del FOR-RHeUMA (Forum Italiano dei Professionisti Sanitari in Reumatologia) a membro della Directory of Health Professionals in Rheumatology, ambito in cui l'Italia non era attualmente rappresentata.

FOR-RHeUMA ha raggiunto questo riconoscimento dopo solo un anno dalla propria nascita e si qualifica dunque come unica associazione italiana legalmente riconosciuta a rappresentare i professionisti sanitari italiani in Europa nell'ambito della Reumatologia. Promossa e sostenuta dalla SIR, FOR-RHeUMA si prefigge l'obiettivo di apportare un valido contributo interdisciplinare nella valutazione, cura e riabilitazione delle patologie reumatologiche e dei disturbi muscolo-scheletrici, al fine di favorire la ricerca scientifica in tale ambito e di migliorare la qualità dell'assistenza fornita ai cittadini affetti da queste invalidanti affezioni, anche attraverso la collaborazione con le associazioni rappresentanti i pazienti. “

Sono molto orgoglioso di aver rappresentato i professionisti sanitari italiani al debutto della nostra associazione come membro della Directory of Health Professionals in EULAR - commenta il dott. **Devid Biscontini** dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Perugia -. Desidero ringraziare personalmente quanti hanno reso possibile il raggiungimento di questo importante obiettivo, con particolare riferimento ai membri del Consiglio Direttivo di FOR-RHeUMA, al presidente e a tutto il Consiglio Direttivo di SIR. Auguro a FOR-RHeUMA di continuare su questa strada, raggiungendo sempre grandi risultati per rappresentare al meglio, non solo nel nostro paese, i tanti Professionisti Sanitari Italiani che operano in ambito reumatologico”.



PER LE MALATTIE REUMATICHE SERVE UNA DIAGNOSI PRECOCE. AL VIA CAMPAGNA EULAR

Per celebrare il suo 70° anniversario la European League Against Rheumatism (EULAR) ha annunciato l'avvio della campagna di informazione dal titolo “ **Don't Delay, Connect Today!**” presentata durante il congresso di Madrid.

Lo slogan scelto per la campagna fa riferimento alla necessità di una diagnosi precoce per intervenire in tempo con terapie che possono bloccare l'evoluzione delle malattie reumatiche, prevenendo l'insorgenza di deformazioni invalidanti tipiche di artrite reumatoide e spondilite anchilosante.

Per la prima volta, una manifestazione coinvolge i tre pilastri dell'EULAR: le associazioni dei pazienti (PARE), le Società Scientifiche dei medici e quelle delle professioni sanitarie non mediche.

La campagna di informazione appena presentata a Madrid ha lo scopo di aumentare la consapevolezza dell'importanza di una diagnosi precoce per prevenire danni nelle persone con malattie reumatiche e muscoloscheletriche e incoraggiare il tempestivo intervento con trattamenti basati sulle evidenze scientifiche.



DON'T DELAY CONNECT TODAY

Coloro che soffrono di malattie reumatiche e muscoloscheletriche spesso ricevono la diagnosi in ritardo o addirittura non ricevono alcuna diagnosi.

Questo richiamo ad agire in fretta è supportato dalla ricerca, che include anche pazienti con artrite reumatoide, in cui si è dimostrato che l'inizio del trattamento terapeutico a 12 settimane dall'esordio dei sintomi può minimizzare l'impatto sulle articolazioni nel tempo e aumentare le possibilità di remissione.

Solo nell'Unione Europea un milione di persone in più potrebbe essere ogni giorno al lavoro se alle persone con malattie reumatiche e muscoloscheletriche fosse reso possibile un accesso precoce alla diagnosi ed alle terapie.

Nonostante ciò, la consapevolezza dell'importanza della diagnosi precoce è limitata tra il pubblico, tra le persone affette da malattie reumatiche e muscoloscheletriche, tra molti medici e operatori sanitari e, purtroppo tra le Istituzioni ed i decisori politici. Ad esempio, la fibromialgia resta non diagnosticata in ben 3 persone su 4 malattia, e la diagnosi avviene in un tempo medio di 5 anni.



Dr. Ugo Viora

Don't delay, connect today: importanza della diagnosi precoce nelle malattie reumatiche

 **GUARDA IL VIDEO**

EULAR spera di incoraggiare le persone a mettersi in contatto con il proprio medico quando compaiono i probabili sintomi di malattie reumatiche e muscoloscheletriche, come un persistente dolore articolare e muscolare, affaticamento estremo e rigidità.

“Don't Delay, Connect Today!” ha anche lo scopo di aiutare i medici e gli operatori sanitari a identificare e trattare le malattie, accuratamente e il prima possibile.

Commentando il lancio della campagna, **Ugo Viora**, Eular&Eular Pare Liason Person e presidente di AMaR Piemonte ha fatto sapere che “Ciascuna nazione sarà chiamata a organizzare eventi dedicati a questo progetto, proprio per cercare di creare una sensibilizzazione, soprattutto del pubblico, puntando sull'importanza delle malattie reumatiche, su quelli che sono gli effetti di queste patologie sulla vita di tutti i giorni di chi ne è affetto, compresa l'attività lavorativa, e su quanto sia importante effettuare una diagnosi precoce e un trattamento precoce e appropriato per poter prevenire la disabilità che queste malattie

provocano” Viora ha aggiunto che in Italia, fin da subito, tutte le manifestazioni organizzate da ANMAR (Associazione Nazionale Malati Reumatici) e dalle associazioni regionali che la costituiscono citeranno lo slogan, mostreranno il logo e soprattutto ri-proporranno quelli che sono i temi principali della campagna.



re un intervento precoce che è vitale nelle malattie reumatiche e muscoloscheletriche” ha detto il dottor **John Church**, CEO dell’Arthritis Ireland aggiungendo “Una precoce diagnosi e l’intervento tempestivo potrebbero migliorare significativamente lo stile di vita e il benessere delle persone affette”

Il presidente dell’EULAR, professor **Gerd R. Burmester**, ha sottolineato: “Unendo tutti coloro che sono connessi alla comunità delle persone impegnate in reumatologia attraverso lo slogan ‘Don’t Delay, Connect Today!’ noi possiamo lavorare insieme per creare cambiamenti positivi per le persone con malattie reumatiche e muscoloscheletriche. Incoraggiamo tutti e tre i pilastri dell’EULAR e il pubblico a partecipare a questa campagna utilizzando materiali didattici, social media, iniziative digitali ed eventi live ospitati dai nostri network. Vogliamo assicurare che l’EULAR continui a mettere al centro di tutto quello che facciamo la diagnosi precoce, l’accesso ai trattamenti e le esigenze dei pazienti”.

Dopo il lancio globale di “Don’t Delay, Connect Today!” avvenuto al Congresso EULAR, la European League of Rheumatism sosterrà i lanci delle attività di questa propaganda in tutta Europa, in sinergia con il network delle associazioni dei pazienti PARE.

Per saperne di più sulla campagna e scoprire come partecipare basta visitare il sito World Arthritis Day, <http://www.worldarthritisday.org/>, o cercare #ConnectToday.

Monica Guarini

PAZIENTI

- ANMAR ALL'EULAR: 4 PROGETTI PER ADOLESCENTI, GIOVANI E ADULTI
- FIBROMIALGIA: "UN DOLORE DA ASCOLTARE". UN PROGETTO SOCIALE DI APMAR ONLUS.



ANMAR ALL'EULAR: 4 PROGETTI PER ADOLESCENTI, GIOVANI E ADULTI

In occasione della 70° anniversario di fondazione dell' EULAR, il congresso annuale ha visto una ampia partecipazione delle Associazioni di pazienti aderenti al PARE (People with Arthritis and Rheumatism in Europe). L'Associazione Nazionale Malati Reumatici (ANMAR) è stata autorizzata a presentare tre poster di studi su differenti aspetti di queste malattie che colpiscono dall'età infantile a quella adulta: la transizione dell'adolescente dall'assistenza pediatrica a quella dello specialista dell'adulto, la qualità della vita dei giovani e l'aderenza alla terapia nelle malattie reumatiche. Un quarto studio è stato pubblicato direttamente sul libro degli abstract.

Il passaggio dall'adolescenza all'età adulta: un periodo delicato

L'adolescente, che già di per sé attraversa un periodo difficile e pieno di sfaccettature, deve passare da un sistema di cura pediatrico al sistema di cura dell'adulto che coinvolge esigenze mediche, psicosociali ed educative. Mentre il modello di medicina pediatrica si concentra sulla famiglia, sugli aspetti della crescita e dello sviluppo, spesso trascurando la crescente indipendenza e l'autonomia del paziente come individuo, la medicina



ANMAR
*Associazione Nazionale
Malati Reumatici*
ONLUS



Silvia Tonolo

Dai giovani agli anziani, i progetti ANMAR presentati all'EULAR 2017

GUARDA IL VIDEO

dell'adulto si confronta con un paziente indipendente e autonomo nella gestione della malattia, ignorando però le questioni legate alla crescita, allo sviluppo e le relazioni con la famiglia.

“Poiché vorremmo che il giovane paziente venisse guidato lungo questo periodo così delicato”, hanno fatto sapere gli autori dello studio promosso da AMAR Piemonte, abbiamo lavorato alla ricerca di un percorso ideale”.

Grazie alla disponibilità e alla sensibilità dei medici del Servizio Reumatologia Pediatrica (responsabile Prof. Silvana Martino) e della SC reumatologia della “Città della Salute e della Scienza di Torino diretta dal dottor Enrico Fusaro, è stato possibile organizzare un percorso di transizione per adolescenti a partire dai diciotto anni, che prevede: un primo contatto tra gli specialisti

con condivisione di informazioni cliniche e personali del giovane paziente, un incontro con i genitori del paziente che vengono anche avvisati che a partire da quel colloquio non saranno più presenti, un primo incontro con il giovane paziente per discutere direttamente il suo stato di salute e le decisioni da prendere in merito alla terapia e al monitoraggio della malattia se in fase di remissione. Vi è poi un secondo incontro con il giovane paziente in caso di gravi problemi psicologici, la programmazione di una riunione collegiale tra paziente, reumatologi e fisiatristi/riabilitatori in caso serva una riabilitazione speciale. Tutto il percorso si conclude in un periodo non superiore a un mese, con un massimo di tre consultazioni.

Nello studio presentato a Madrid, i ricercatori hanno valutato 52 pazienti (79% femmine, 21% maschi) seguiti dalla reumatologia dell'adulto dal 2012 al 2016. Nessun paziente ha riferito di aver vissuto la transizione come un trauma e il 10%, pur avendo trovato nel nuovo reumatologo un referente sicuro e conveniente, rimanere in contatto anche con il reumatologo pediatrico "per fattori emotivi".

Il 58% dei pazienti era in trattamento con DMARD (farmaci antireumatici che modificano l'andamento della malattia) e "biologici". Nel 32% dei pazienti si è avuta una manifestazione extra-articolare anche in assenza di parametri clinici che indicavano un'attività medio-alta di malattia. Il restante 10%, in remissione, continua il controllo.

Commentando lo studio presentato all'EULAR, Silvia Tonolo, presidente dell'ANMAR, ha dichiarato ai microfoni di Pharmastar «Il periodo transizionale è caratterizzato da momenti difficili che dovrebbero essere supportati anche da un punto di vista psicologico, perché l'impatto di una patologia reumatica nel mondo della scuola, del lavoro, piuttosto che dell'università, comporta una serie di problematiche che forse noi da adulti non riusciamo a percepire.»

Keep Calm And Tell Me Your Story!

Si tratta di un progetto realizzato da ANMAR Young, un gruppo di giovani affetti da malattie reumatiche e muscoloscheletriche, di età compresa tra i 18 e i 35 anni.

KEEP
CALM
AND
TELL ME
YOUR
STORY!

LA VOCE DEI GIOVANI ADULTI CHE
VIVONO CON UNA PATOLOGIA REUMATICA

Un'esperienza di medicina narrativa
progetto pilota



Nato nel 2015, ANMAR Young durante il suo primo anno di attività ha lanciato un progetto pilota di medicina narrativa chiamato “Keep Calm and Tell Me Your Story!” affinché la voce dei giovani italiani che convivono con queste malattie fosse sentita, diffusa e ascoltata.

**Supereremo le nostre
difficoltà, grazie a noi stessi
ed anche grazie agli altri**



In questo progetto, che ha portato alla raccolta di 21 storie personali riportate poi in un opuscolo, sono state esaminate questioni cruciali come l'impatto che queste malattie hanno sulla vita personale e lavorativa dei giovani che ne sono affetti, l'esperienza della transizione dai servizi pediatrici a quelli per gli adulti, le esigenze e le priorità insoddisfatte dei pazienti reumatici.

I criteri per l'arruolamento dei partecipanti sono stati volutamente semplici: ha potuto partecipare alla campagna qualsiasi italiano, tra i 18 e i 35 anni, con una malattia reumatica e muscoloscheletrica. I testi sono stati raccolti in forma anonima attraverso un modulo online, promosso e diffuso soprattutto attraverso i social media. La campagna è durata un mese, dalla fine di luglio 2016 fino alla fine di agosto 2016.

Le 21 storie raccolte arrivano da 20 ragazze e un ragazzo provenienti da 11 regioni italiane, che soffrono di diverse malattie reumatiche e muscoloscheletriche, soprattutto l'artrite idiopatica giovanile. Queste storie di vita quotidiana sono poi state raccolte in un opuscolo, pubblicato in 5 mila copie, presentato ufficialmente nell'ottobre 2016 a Roma, in occasione del Giornata Mondiale dell'Artrite.

La campagna si è diffusa anche online, consentendo ad ANMAR Young di raccogliere esperienze diverse, ampliare la sua rete, contribuire al processo di potenziamento e di impegno dei giovani pazienti reumatici italiani.

“Questi giovani, attraverso il libricino Keep Calm and Tell Me Your Story, hanno voluto raccontare la loro storia, come avevano ricevuto la loro diagnosi, l'impatto della patologia nella loro vita, nel loro quotidiano” ha precisato Tonolo aggiungendo di aver ricevuto tantissime adesioni al progetto “tanto che a breve faremo un altro opuscolo perché abbiamo tante altre storie da raccontare”.



ANMAR

Associazione Nazionale
Malati Reumatici

ONLUS



ANMAR YOUNG

#wecare

Gli autori dello studio hanno fatto sapere che la campagna in oggetto si è rivelata un valido strumento di coinvolgimento reciproco, economicamente sostenibile, facilmente gestibile e ripetibile (anche all'estero) per sensibilizzare l'opinione pubblica sull'impatto delle malattie reumatiche e muscoloscheletriche sulla qualità della vita dei giovani, "i testi raccolti non servono solo a riportare esperienze personali ma anche come mappatura qualitativa dei giovani italiani con bisogni e priorità non soddisfatte".

Aderenza terapeutica nelle malattie croniche

La mancata aderenza alla terapia è uno dei principali ostacoli nel raggiungere i target di cura nelle malattie infiammatorie croniche autoimmuni, incluse le malattie reumatiche. Nello studio MOSAICO, l'ANMAR, insieme ad altre due associazioni di pazienti italiani, AMICI (associazione pazienti con malattie infiammatorie croniche intestinali) e ANAP (associazione pazienti con malattie dermatologiche croniche, inclusa la psoriasi) ha voluto confrontare l'aderenza alle terapie per queste malattie e individuare i problemi chiave che possono influenzarla positivamente o negativamente.

Per poter fissare il grado di adesione alla terapia nelle tre diverse patologie, identificare ostacoli e fattori che predispongono alla buona aderenza e alla persistenza dei pazienti, confrontare le tre diverse

popolazioni, evidenziando somiglianze e differenze significative, ai pazienti è stato somministrato un questionario costituito da 72 domande (circa il 50% dedicato all'aderenza e alla persistenza alla terapia e ai fattori e agli impedimenti predisponenti). L'aderenza terapeutica (assumere le terapie prescritte dal medico, secondo le corrette modalità) è stata valutata utilizzando la Morisky Medication Adherence Scale a 8 items.

Un totale di 1.017 pazienti ha partecipato allo studio, di cui 233 con artrite reumatoide e spondilite anchilosante, 449 con morbo di Crohn e colite ulcerosa, 273 con psoriasi e 62 con artrite psoriasica.

La non aderenza terapeutica è risultata presente nel 50% dei pazienti dermatologici, nel 44% di quelli con malattie infiammatorie croniche intestinali, nel 40% dei pazienti con artrite psoriasica, nel 36% dei pazienti con malattie reumatiche. Solo il 74,8% delle persone aderenti è risultato anche persistente (cioè ha dichiarato di assumere i farmaci con la frequenza e secondo le modalità previste) mentre i restanti pazienti modificano o sospendono le terapie senza chiedere e/o informare i medici che li seguono.

I ricercatori hanno specificato che lo studio ha evidenziato che i pazienti che godono di un miglior stato di salute, sia fisica che psicologica, sono i più propensi a se-

guire il trattamento prescritto dal proprio medico, secondo modalità e tempi specificati, soprattutto se correttamente informati e ben sostenuti nelle scelte dal personale medico e sanitario.

Tonolo, particolarmente sensibile al tema dell'aderenza terapeutica, sostiene che bisognerebbe capire il motivo per il quale il paziente reumatico dimentica spesso di prendere i farmaci o ritiene che la cura non abbia efficacia o addirittura non si sente curato: «Spesso i pazienti non hanno il modo di raccontare al reumatologo le proprie problematiche legate alla patologia, sia per lo scarso tempo a disposizione durante la visita medica sia per una questione di empatia, ma il malato reumatico deve essere accompagnato nella sua interezza, deve essere guardato a 360°.»

Bisogni e priorità dei giovani affetti da patologie reumatiche e muscoloscheletriche in Italia

Il quarto studio, pubblicato sul volume degli abstract del congresso, è ancora una volta dedicato ai giovani.

Si tratta in pratica di un'indagine epidemiologica che si propone di individuare i bisogni specifici dei giovani affetti da malattie reumatiche.

Hanno risposto all'indagine 81 giovani italiani (75 femmine e 6 maschi) affetti da Artrite Reumatoide (36%), Artrite Idiopatica Giovanile (23%), Spondilite anchilosante (15%) da patologie reumatiche

I dati italiani del PARE Youth Research mettono in risalto che l'84% dei giovani ha problemi di ritardo nella carriera scolastica per colpa della malattia, che nel 92% dei casi la patologia ha inficiato la capacità di lavorare; il 90% riferisce gravi interferenze con la vita sociale, il 70 sull'aspetto sessuale e l'83% sulla salute mentale. A proposito di quest'ultima nel 69% dei casi viene richiesto un supporto psicologico a fronte della possibilità di riceverlo limitata al 43%. Sebbene tutti i giovani accedano a

regolari visite di controllo specialistiche dopo la diagnosi, essi riferiscono un ritardo diagnostico medio di 3 anni.

I risultati dell'analisi delle risposte italiane all'indagine è il punto di partenza fondamentale per mettere in luce i bisogni che restano insoddisfatti dei giovani italiani affetti da patologie reumatiche. Queste scoperte saranno di grande aiuto nello sviluppo e nel consolidamento di una rete di collegamento di questi giovani, ma anche nello stabilire una collaborazione con le associazioni di pazienti, i medici, i professionisti della salute. «Siamo certi che la conoscenza dei bisogni e delle priorità dei giovani malati da parte dei medici e di professionisti della salute assicurerà ai ragazzi affetti da malattie reumatiche e muscoloscheletriche una più corretta gestione della malattia che a sua volta porterà alla riduzione dell'impatto di queste malattie sulla vita di questo sottogruppo di pazienti» concludono gli autori dello studio.

Monica Guarini

Bibliografia

Viora U.G. et al. Transition: particularly difficult time for young people with AR. PARE0008 (2017). EULAR

<http://scientific.sparx-ip.net/archiveeular/?c=a&searchfor=PARE0008&view=1&item=2017PARE0008>

Viora U.G. et al. KEEP CALM AND TELL ME YOUR STORY!: a narrative medicine pilot project for italian young people living with rheumatic and musculoskeletal diseases. PARE0016 (2017). EULAR

<http://scientific.sparx-ip.net/archiveeular/?c=a&searchfor=PARE0016&view=1&item=2017PARE0016>

Viora U.G. et al. Adherence to therapy: a comparison between three patients populations with autoimmune inflammatory diseases PARE0019 (2017). EULAR

<http://scientific.sparx-ip.net/archiveeular/?searchfor=PARE0019&c=a&view=1&item=2017PARE0019>

Viora U.G., Ostuzzi S., Alunno A. The needs and priorities of young people living with rheumatic and musculoskeletal disease in Italy: a sub-analysis of the PARE Youth Research Project

<http://scientific.sparx-ip.net/archiveeular/?c=a&view=2&item=2017AB1251-PARE>

FIBROMIALGIA: “UN DOLORE DA ASCOLTARE”. UN PROGETTO SOCIALE DI APMAR ONLUS.

Il supporto sociale rafforza il benessere psicologico e fisico nelle donne con fibromialgia. È quanto è scaturito da un nuovo progetto organizzato dall'Associazione Nazionale Persone con Malattie Reumatiche e Rare (APMAR Onlus) presentato in occasione del congresso EULAR.

Ai microfoni di PharmaStar, **Antonella Celano**, presidente di APMAR Onlus ha dichiarato «La nostra associazione ha deciso di occuparsi di fibromialgia a seguito delle numerose sollecitazioni delle pazienti che, affette da questa patologia gravosa, sono incomprese, anche in famiglia, e quindi sentono la necessità di avere un supporto, qualcuno che le ascolti.»

Iniziando a organizzare piccoli gruppi di mutuo aiuto, il progetto “Fibromialgia, un dolore da ascoltare” ha poi preso una piega diversa quando è emersa la difficoltà di comunicare al prossimo la pesantezza di una convivenza costante con il dolore.

«Con l'accrescersi del gruppo sono cresciute anche le progettualità interessando diversi corsi, incluso quelli di Tai Chi per cercare di rilassarsi” ha sottolineato Celano evidenziando l'importanza del supporto psicologico, pilastro del progetto “è



Associazione Nazionale Persone con Malattie Reumatiche e Rare
Onlus - Ente di volontariato



Antonella Celano

Fibromialgia, il nuovo progetto dell'associazione Apmar per stare vicino ai pazienti

GUARDA IL VIDEO

proprio sul supporto psicologico abbiamo presentato il lavoro all'EULAR, raccontando il beneficio che questo ha fornito alle pazienti che lo hanno ricevuto.»

Il dolore della fibromialgia, un compagno quasi inseparabile

Sembra non abbia confini. La gente descrive il dolore come dolore muscolare profondo, pulsante, lancinante, straziante. Molto spesso, il dolore e la rigidità sono peggiori la mattina e i gruppi muscolari ripetutamente utilizzati potrebbero far maggiormente male.

Il dolore in ogni muscolo e la profonda spossatezza non sono sintomi che gli altri possono vedere, tanto che, la natura invisibile della condizione spesso provoca dilemmi di credibilità verso



i pazienti, ma questi sono reali e possono essere devastanti per la persona con fibromialgia.

«Se volessimo immaginarlo - ha commentato Celano "il dolore che provano le pazienti è come se fosse un grosso peso che portano sulle spalle. Si tratta di persone che si occupano di lavoro, della famiglia, della carriera e mantengono fede a tutti i loro impegni nonostante il dolore costante.»

Il progetto di APMAR Onlus, che mira a migliorare la qualità della vita delle donne con fibromialgia, ha diversi obiettivi: fornire informazioni sulla fibromialgia, sensibilizzare la popolazione, raccogliere dati utili per lo sviluppo della ricerca, fornire supporto alle persone, rafforzare i rapporti sociali, fornire la mediazione del processo di riconoscimento, esercizi di bioenergetica e classi personalizzate ai sintomi (rigidità e fatica) utili per aumentare i tempi del supporto.

«In questi incontri le pazienti discutono di problemi relativi alla vita quotidiana, al fardello della patologia e a quello che sono ovviamente costrette ad affrontare e a superare» ha aggiunto Celano.

Il progetto comprende anche il sostegno psicologico alle donne affette da fibromialgia, gruppi di auto-aiuto in cui le donne parlano, si incontrano, discutono del dolore e organizzano con-

giuntamente eventi e altri progetti; la realizzazione di materiale informativo e un info-point gestito da APMAR Onlus oltre ad un numero verde che fornisce informazioni e aiuto immediato per le donne che si sentono sole.

Risultati soddisfacenti

Le donne con sindrome fibromialgica partecipanti al progetto hanno riscontrato un benessere psicologico e fisico grazie al sostegno sociale. Il dolore cronico, la depressione, l'autoefficacia, l'impotenza, il disturbo dell'umore, lo stato di salute, l'impatto della malattia, erano migliorati. Gli psicologi coinvolti nel progetto hanno osservato una diminuzione della depressione, maggiore sicurezza e apertura nei rapporti con gli altri. Le donne hanno iniziato a lavorare superando il senso della solitudine e dell'isolamento, aumentando la conoscenza e quindi la consapevolezza, l'accettazione della malattia.

Le analisi hanno indicato che il supporto delle reti sociali create è stato associato a livelli più elevati di autoefficacia per la gestione del dolore e del sintomo, così come al benessere psicologico complessivo.

Ribadendo l'importanza del supporto psicologico, Celano ha fatto sapere che APMAR Onlus si è occupata in passato di sostenere psicologicamente il paziente, in particolare con artrite reumatoide e depressione, e i familiari dei pazienti pediatrici,



Circa 300 persone hanno partecipato ai due eventi incentrati sulla fibromialgia,. Di particolare interesse il concerto per piano-forte dal titolo “Un dolore da ascoltare” svoltosi a sostegno della fibromialgia.

Altre 200 persone hanno partecipato agli eventi incentrati su aspetti emotivi e psicologici delle patologia su base dolorosa.

Buon successo anche per i gruppi di interazione - ascolto e sostegno con psicoterapeute. si tratta di due incontri mensili che normalmente raccolgono 10-15 partecipanti.

Infine, il numero verde e i social hanno consentito a 300 persone di entrare in contatto con APMAR a partire da inizio anno, un numero di tutto rispetto.

Monica Guarini

aggiungendo che oggi c'è anche una collaborazione in corso con altre associazioni che si occupano di fibromialgia, in particolare con AISF (Associazione Italiana Sindrome Fibromialgica), per affrontare insieme questa complessa patologia.

Diamo qualche numero

Gli incontri tematici hanno coinvolto oltre 200 persone. Si è parlato di terapia termale nella fibromialgia, ma anche di correlazione tra intestino e sistema immunitario e delle sindromi da dolore cronico tra le quali rientra sicuramente la fibromialgia.

Bibliografia

Mingolla S. et al. “Listening to pain - un dolore da ascoltare” multidisciplinary support for women with fibromyalgia OP0346-PARE (2017). EULAR

<http://scientific.sparx-ip.net/archiveeular/?c=a&searchfor=APMAR&view=1&item=2017OP0346-PARE>

ARTRITE REUMATOIDE

- ANTI-TNF O ALTRI BIOLOGICI NON AUMENTANO IL RISCHIO DI INSORGENZA O RECIDIVA DI CANCRO
- EFFICACIA E SICUREZZA DI SARILUMAB (ANTI-IL6) IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE
- IL-6, IDENTIKIT DELLA PRINCIPALE CITOCHINA ALLA BASE DELL'INFIAMMAZIONE IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE E I "MEZZI" PER BLOCCARLA
- ARTRITE REUMATOIDE, MEGLIO IL CYCLING O LO SWITCHING IN PAZIENTI NON RESPONSIVI A UN PRIMO ANTI-TNF?
- ARTRITE REUMATOIDE, DOPO SOSPENSIONE TERAPIA DI COMBINAZIONE, TOCILIZUMAB È EFFICACE ANCHE DA SOLO
- ARTRITE REUMATOIDE: SIRUKUMAB (ANTI-IL6) CONFERMA L'EFFICACIA A 52 SETTIMANE NELLE FORME REFRATTARIE
- VERSO NUOVE PROSPETTIVE NELLA PROGNOSI E TRATTAMENTO DELL'ARTRITE REUMATOIDE. RUOLO DEGLI ACPA
- ABATACEPT EFFICACE NEL TRATTAMENTO MIRATO CONTRO GLI ACPA
- ARTRITE REUMATOIDE, ULTERIORI CONFERME DI EFFICACIA PER ABATACEPT ANCHE IN PAZIENTI NAÏVE A MTX
- ARTRITE REUMATOIDE EROSIVA E SIEROPOSITIVA ALL'ESORDIO, ABATACEPT BATTE ANTI-TNF IN ANALISI POST-HOC
- CONFERME PER GOLIMUMAB DAI DATI DI REAL WORLD
- ARTRITE REUMATOIDE: MENO DOLORE, PIÙ LAVORO E PRODUTTIVITÀ
- ARTRITE REUMATOIDE: NUOVI DATI DI EFFICACIA E SICUREZZA CON BARICITINIB PROVENIENTI DA POOLED ANALYSIS E DATI A LUNGO TERMINE
- SECUKINUMAB EFFICACE CONTRO LA STANCHEZZA NELLE MALATTIE REUMATICHE, SINTOMO IMPORTANTE E SPESSO TRASCURATO
- ARTRITE REUMATOIDE, I PAZIENTI NAÏVE AI BIOLOGICI RISPONDONO MEGLIO A COMBINAZIONE ANTI-TNF-METOTRESSATO
- ARTRITE REUMATOIDE, DALLA RICERCA ITALIANA UN NUOVO ANTICORPO MONOCLONALE: DEKAVIL
- ARTRITE REUMATOIDE PRECOCE, L'AGGIUNTA DI GLUCOCORTICOIDI AD ALTO DOSAGGIO NON MIGLIORA GLI OUTCOME CLINICI IN PAZIENTI IN TRATTAMENTO CON ADALIMUMAB E METOTRESSATO
- ARTRITE REUMATOIDE, ADALIMUMAB: OUTCOME MIGLIORI IN CHI USUFRUISCE DI PROGRAMMI DI SUPPORTO AI PAZIENTI
- ARTRITE REUMATOIDE, MENO SOSTITUZIONI DEL GINOCCHIO SEGUENDO LE LINEE GUIDA SUI BIOLOGICI
- NEI PAZIENTI CON PRE-ARTRITE REUMATOIDE AGIRE PRESTO RIDUCE IL RISCHIO DI ESORDIO PIENO DELLA MALATTIA
- ARTRITE REUMATOIDE, DOPO IL 2000 DIMINUITO L'ECESSO DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE
- PRIME EVIDENZE DI LEGAME TRA FUMO PASSIVO NELL'INFANZIA E ARTRITE REUMATOIDE

ANTI-TNF O ALTRI BIOLOGICI NON AUMENTANO IL RISCHIO DI INSORGENZA O RECIDIVA DI CANCRO

Dati interessanti che portano a escludere un aumentato rischio di incidenza di tumore ci vengono forniti da due studi su registri nazionali svedesi, presentati in occasione dell'EULAR di Madrid dal prof. **Johan Askling** del Karolinska Institutet di Stoccolma, già autore di numerosi studi sull'argomento.

I due studi si sono focalizzati, il primo su pazienti già colpiti da tumore per cercare di stabilire se questi pazienti possono essere trattati con sicurezza con farmaci biologici. Il secondo trial ha invece esaminato pazienti che all'anamnesi non presentavano storia di tumore per capire se questi farmaci aumentano il rischio di una prima neoplasia.

Anti-TNF e rischio di recidive in pazienti con pregressa diagnosi di cancro

Trattare o meno l'artrite reumatoide con anti-TNF o altri farmaci biologici nel caso il paziente abbia già una anamnesi di neoplasia maligna rimane ad oggi una questione aperta. Se da un punto di vista teorico la funzione inibitoria sul sistema immunitario presupporrebbe la possibilità di aumentare il rischio di nuovo tumore o sue recidive, di fatto, non vi sono in letteratura abbastanza evidenze (soprattutto in merito ai biologici non-D-MARDS) né per rifiutare né per supportare questa ipotesi.

Le linee guida attuali ne sconsigliano l'utilizzo in pazienti con pregressa diagnosi di cancro (5-10 anni), lasciando quindi la decisione sull'uso dell'anti-TNF alla scelta individuale del reuma-

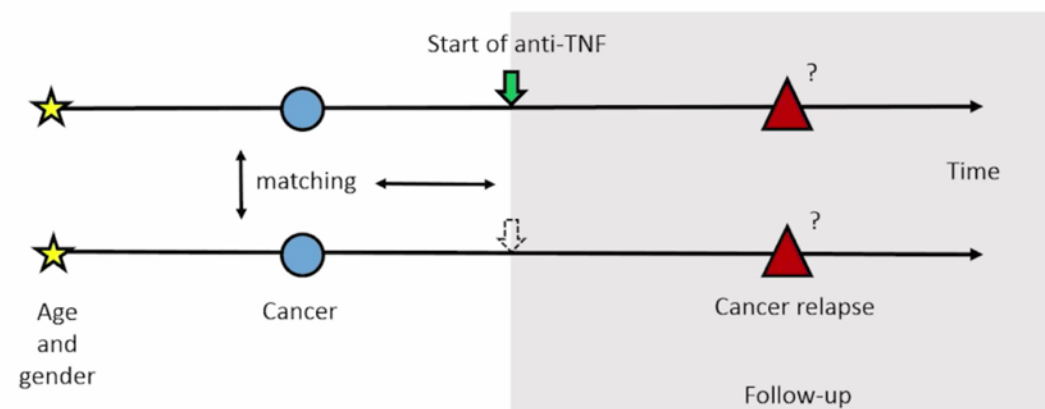
tologo. L'unica evidenza che abbiamo è che nelle donne con pregresso carcinoma mammario non vi è alcun aumento del rischio di recidiva della malattia.

Il primo lavoro (1) ha valutato in pazienti con AR e cancro in remissione da almeno 6 mesi, il rischio del trattamento con anti-TNF in relazione a recidive di tumori solidi non cutanei (recidiva del tumore primario o comparsa di un secondo tumore primario).

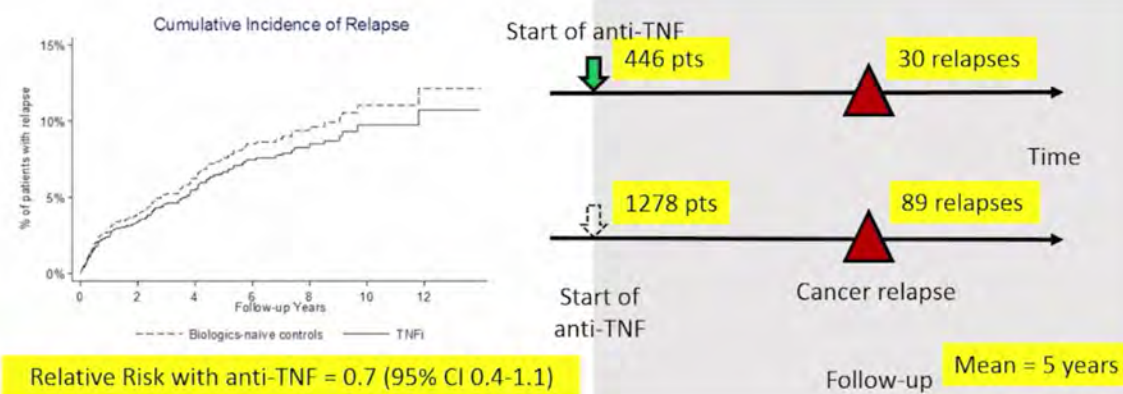
Nello specifico, lo studio ha valutato, per un follow-up medio di circa 5 anni, 446 pazienti diagnosticati in precedenza con almeno un tumore solido prima dell'inizio del trattamento con an-

How did we do this study?

- Linkage of clinical and other registers in Sweden



What did we find?



ti-TNF e, successivamente, sottoposti a trattamento anti-TNF versus 1.278 controlli, sempre con anamnesi di neoplasia ma non trattati con anti-TNF “matched” per tempi di insorgenza di tumore (rispettivamente di 9,9 e 9,5 anni), tipo e stadio di tumore (equiparabile nei due gruppi, tranne per lo stadio IV; 0,6 tra i pazienti anti-TNF e 1,6 tra i controlli biologic-naïve).

I risultati delle analisi statistiche relativi agli outcome primari hanno evidenziato una incidenza dello sviluppo di tumori sovrapponibile (7%) nelle due popolazioni, con un overall relative risk di recidiva di 0,7 e con un buon intervallo di confidenza (95% CI 0.4-1.1) che permette quindi di escludere con un buon grado di certezza un aumento del rischio per un arco di follow-up medio di 5 anni.

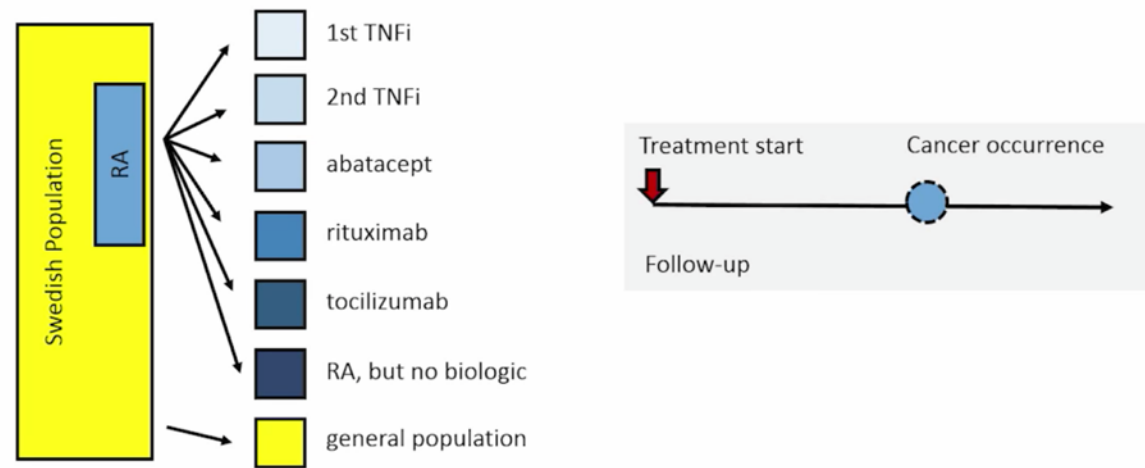
In termini pratici, quindi, possiamo definire le caratteristiche del paziente affetto da AR da avviare o escludere da un approccio terapeutico con anti-TNF? I dati di questo studio ci possono sicuramente tranquillizzare su un utilizzo degli anti-TNF in questo tipo di pazienti senza aumentarne il rischio di tumore.

Tuttavia sono dati che vanno presi con cautela. I dati non ci dicono che non vi sono rischi indistintamente per tutti i tipi di pazienti



How did we do this study?

- Linkage of clinical and other registers in Sweden



What did we find?

- Overall, no differences in risk of cancer occurrence across the groups under study

	N patients	N cancers	Relative Risk
1st TNFi	10,300	479	0.9 (0.9-1.0)
2nd TNFi	4,130	169	0.9 (0.8-1.0)
Abatacept	1,894	61	0.9 (0.7-1.1)
Rituximab	3,119	141	0.9 (0.7-1.0)
Tocilizumab	1,693	50	0.9 (0.7-1.2)
RA, no biologic	42,365	3,260	1 (=reference)
General population	99,609	4,193	0.9 (0.9-1.0)

con precedente tumore, ma documentano unicamente che non vi è un aumento del rischio su questa popolazione (escludendo quindi i pazienti non in remissione, o con tumori recenti), con queste caratteristiche (i tipi di cancro più comuni, non tutti i tipi).

L'analisi statistica ha tenuto conto del matching di diverse variabili: sesso, anno di nascita, anno di diagnosi del cancro, indice e tipo e stadio del cancro, livello di istruzione e comorbidità: tale analisi ha indicato che non vi è stato alcun aumento di rischio associato a qualsiasi tipo di cancro con la possibile eccezione del cancro uterino dove il rapporto di rischio per la ricorrenza era 14,8, ma questo dato era basato su un solo evento verificatosi tra i pazienti trattati con anti-TNF.

I partecipanti allo studio dovevano essere in remissione del cancro per un periodo di 6 mesi prima dell'inizio del follow-up. L'esito primario era la prima ricorrenza o il secondo primario dello stesso tipo di cancro, identificato attraverso il registro del cancro fino al dicembre 2014.

Il tempo medio dalla diagnosi del cancro fino al trattamento con anti-TNF / inizio del follow-up è stato di 9,9 anni e 9,5 anni tra i

pazienti trattati con anti-TNF e i rispettivi controlli naïve ai biologici. Il follow-up medio dall'inizio del trattamento con anti-TNF era rispettivamente di 4,9 e 4,1 anni. La distribuzione della gravità della malattia tumorale era simile tra i due gruppi, ad eccezione dello stadio IV (0,6% tra i pazienti trattati con anti-TNF e 1,6% tra i controlli naïve ai biologici).

Inoltre, i risultati osservati si riferiscono alla classe degli anti-TNF e non possono essere generalizzabili per ciascun anti-TNF, né tantomeno ad altre terapie antireumatiche.

Rischio di cancro molto ridotto e simile per anti TNF e DMARDS biologici e convenzionali

Sempre all'EULAR, Askling ha presentato i dati provenienti da un altro lavoro (2) relativo al trattamento dell'AR con biologici, sia anti-TNF che non anti-TNF. Mentre per i primi sono disponibili dati che confermano la sostanziale assenza di rischio per i secondi la letteratura è davvero esigua.

Partendo da dati provenienti da registri svedesi, basati su pazienti studiati tra il 2006 e il 2014, lo studio (2) ha valutato l'inci-

denza di tumori primari solidi o ematologici (escludendo casi di tumori cutanei non-melanoma) in pazienti affetti da AR trattati con un anti-TNF come farmaco di prima scelta, con tocilizumab, abatacept, rituximab. C'era anche una coorte aggiuntiva, per farmaci anti-TNF usati come seconda scelta e pazienti biologici-naïve trattati con altri DMARDs tradizionali. In tutto c'erano sette gruppi di trattamento.

Sono stati esclusi pazienti con precedente diagnosi di cancro. Tutti i gruppi sono stati seguiti per circa 7 anni dal momento di inizio del trattamento.

Aggiustando i dati per età, genere, patologia, trattamento e livello di scolarizzazione non è emersa alcuna differenza nell'incidenza di tumori tra i vari gruppi, né tra pazienti AR e non-AR, né tra i gruppi di trattamento, né tra i tipi di cancro.

I risultati monitorati attraverso il registro svedese del cancro sono stati definiti come un primo tumore solido o di tipo ematologico, escludendo il cancro della pelle non melanoma durante il follow-up. Sono stati esclusi pazienti con malattia precedente. I pazienti sono stati seguiti dall'inizio della terapia fino al decesso, emigrazione, verificarsi dell'outcome o fine del follow-up (dicembre 2014).

I rapporti di rischio sono stati calcolati utilizzando un modello statistico aggiustato per età, sesso, livello di istruzione, comorbidità, sieropositività, numero di ricoveri e giorni trascorsi in cure ospedaliere, utilizzo di prednisolone al basale, uso di FANS al basale, numero di farmaci prescritti al basale, e giorni di malattia e disabilità prima di entrare nella coorte di studio.

“Poiché il TNF è una delle citochine coinvolte nell'immuno sorveglianza dei tumori, la sua inibizione può aumentare teoricamente il rischio di una nuova formazione di tumori o di ricorrenza del cancro. Tuttavia, le linee guida attuali non forniscono indicazioni chiare sull'uso del trattamento anti-TNF nei pazienti con malattie recenti”, ha affermato il principale autore Johan Askling dell'Istituto Karolinska di Stoccolma, in Svezia. “I reumatologi dovrebbero trovare i nostri dati rassicuranti. Tuttavia, non è possibile estrapolare questi nuovi risultati a individui con un cancro molto recente, o una prognosi scadente”, ha aggiunto.

“Dato che la soppressione immunitaria può abbassare la sorveglianza di un'ospite contro lo sviluppo di tumori, monitorare l'incidenza del tumore è un aspetto importante della sicurezza della terapia biologica utilizzata in reumatologia”, ha dichiarato **Wadström**. “I nostri dati dovrebbero essere rassicuranti tenendo conto dell'utilizzo corrente di farmaci anti-TNF per il trattamento di AR. Anche se le precedenti relazioni su farmaci anti-TNF e il rischio di cancro in AR sono già stati per lo più rassicuranti, prima conosceamo molto meno circa il rischio di cancro con DMARDs tradizionali”, ha concluso l'autore.

Ribadiamo, anche in questo caso, che queste osservazioni si riferiscono alla popolazione esaminata con certi tipi di cancro e non sono generalizzabili.

Danilo Magliano

Bibliografia

- 1) Raaschou P, Söderling J, Askling J on behalf of the ARTIS study group. TNF inhibitor treatment and risk of cancer recurrence in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study from Sweden. EULAR 2017; Madrid: Abstract OP0308
- 2) Wadström H, Frisell T, Askling J on behalf of The ARTIS study group. Overall cancer risk in patients with rheumatoid arthritis treated with TNF inhibitors, tocilizumab, abatacept, or rituximab. EULAR 2017; Madrid: Abstract OP0100

EFFICACIA E SICUREZZA DI SARILUMAB (ANTI-IL6) IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE

Sarilumab in monoterapia e in combinazione con csDMARD è efficace nel ridurre l'attività di malattia, il dolore e migliorare la funzione fisica di pazienti affetti da artrite reumatoide. È quanto evidenziato da tre studi clinici, MONARCH, MOBILITY, TARGET ed EXTEND di cui ulteriori risultati sono stati presentati al congresso EULAR 2017 a Madrid.

Sarilumab è il nuovo anticorpo monoclonale completamente umano diretto contro la subunità alfa del recettore dell'IL6, recentemente approvato sia dall'autorità regolatoria americana che in questi ultimi giorni dal Chmp di EMA. In particolare, l'indicazione approvata dal Chmp è la seguente: "Sarilumab in combinazione con metotrexato (MTX) è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide (AR) attiva da moderata a severa in pazienti adulti che hanno risposto in modo inadeguato o sono risultati intolleranti a uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARDs). Sarilumab può essere somministrato in monoterapia in caso di intolleranza all'MTX o quando il trattamento con MTX non è appropriato".

Tale farmaco si lega con elevata affinità alla subunità alfa del recettore dell'interleuchina-6, sia nella sua forma solubile che di membrana (sIL-6R & mIL-6R), inibendo la cascata di segnalazione di IL-6. La IL-6 è una citochina pleiotropica, i cui livelli sono risultati particolarmente elevati sia nel siero che nell'articolazione di pazienti affetti da AR, con importante contributo al processo infiammatorio associato all'artrite reumatoide.

La richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio per sarilumab si è basata principalmente sui risultati di sette studi



Dott. Ennio Favalli

Artrite reumatoide, blocco dell'interleuchina 6 e miglioramenti della qualità di vita dei pazienti

 **GUARDA IL VIDEO**

clinici di fase 3 del programma di sviluppo clinico internazionale SARIL - RA, tra i quali SARIL - RA - MOBILITY (in pazienti con risposta inadeguata al metotressato), SARIL-RA - TARGET (in pazienti con risposta inadeguata ai biologici antiTNF) e SARIL - RA - MONARCH (in pazienti che non tollerano il metotressato o hanno una risposta inadeguata al metotressato).

Sono ancora in corso sia la fase di estensione dello studio SARIL- RA-MONARCH sia quello sulla sicurezza a lungo termine, denominato SARIL- RA-EXTEND.

I principali studi di fase III raccolgono dunque i dati di circa 2900 pazienti adulti con artrite reumatoide in fase attiva da moderata a severa, con risposta inadeguata o intolleranti a farmaci anti-reumatici modificanti la malattia (DMARD - disease-modifying

antirheumatic drugs), sia csDMARDS (conventional synthetic DMARDS, come il metotressato) sia bDMARDS (biologic DMARDS, come gli anti-TNF).

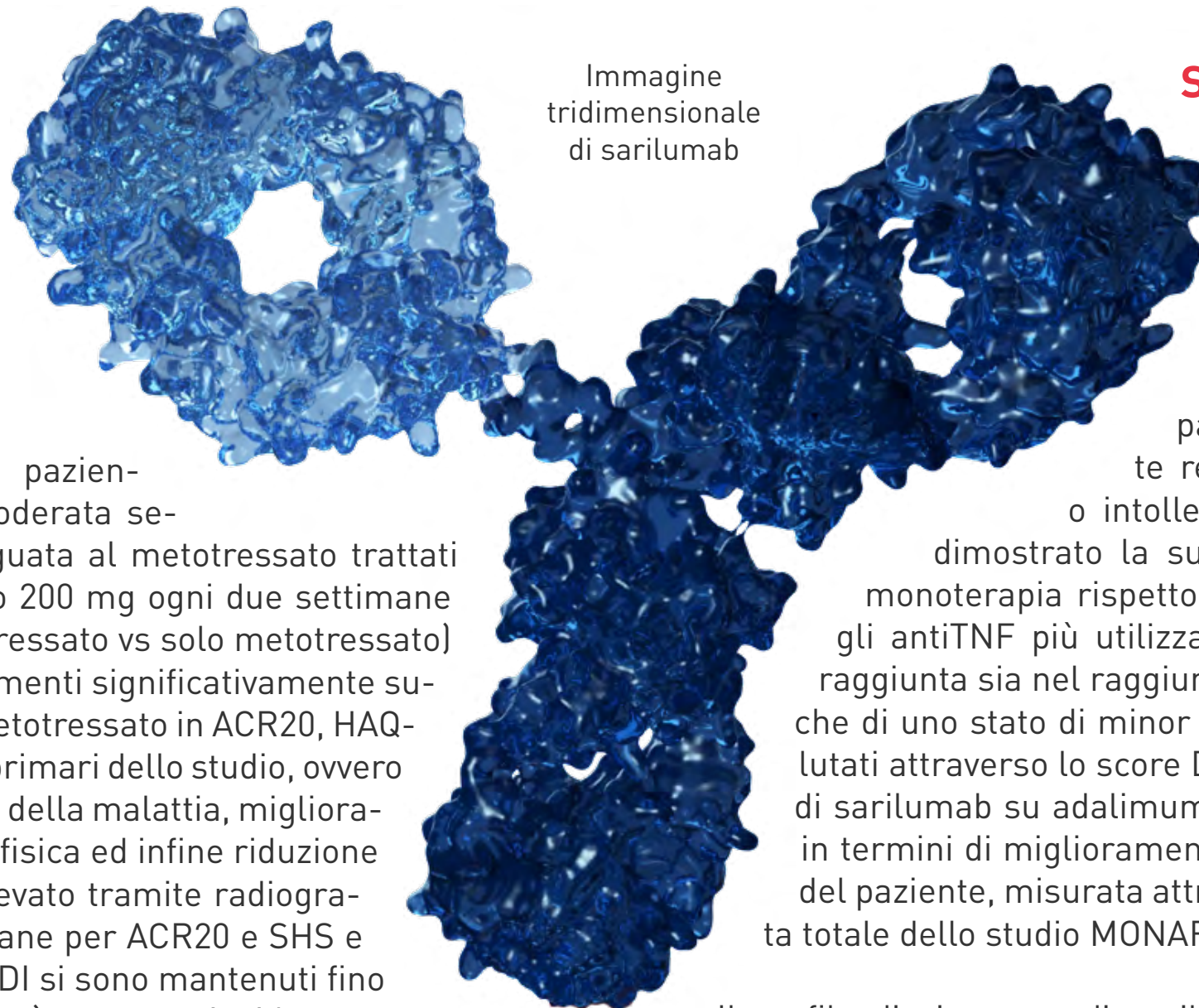
Studio MOBILITY

Nello studio MOBILITY, pazienti affetti da AR attiva moderata severa con risposta inadeguata al metotressato trattati con sarilumab (150 mg o 200 mg ogni due settimane in combinazione a metotressato vs solo metotressato) hanno riportato miglioramenti significativamente superiori rispetto al solo metotressato in ACR20, HAQ-DI e SHS, gli endpoint coprimari dello studio, ovvero una riduzione dei sintomi della malattia, miglioramento della funzionalità fisica ed infine riduzione del danno strutturale rilevato tramite radiografia. I risultati a 24 settimane per ACR20 e SHS e a 16 settimane per HAQ-DI si sono mantenuti fino alla 52° settimana (1 anno), tempo coincidente con la durata totale dello studio. Anche i PROs hanno riportato un miglioramento delle condizioni generali dei pazienti in termini di dolore, mobilità, fatigue e qualità del sonno.

Studio TARGET

Nello studio TARGET, sarilumab (150 mg o 200 mg ogni 2 settimane) in combinazione con csDMARD, è risultato superiore ai soli csDMARD per il trattamento dei pazienti con artrite reumatoide attiva moderata-grave che sono risultati intolleranti o hanno avuto una risposta inadeguata al precedente trattamento con TNFi.

Immagine
tridimensionale
di sarilumab



Studio MONARCH

Lo studio MONARCH, studio randomizzato di superiorità di sarilumab 200 mg ogni 2 settimane vs adalimumab 40 mg ogni due settimane incentrato su pazienti non completamente responsivi al metotressato o intolleranti al metotressato, ha dimostrato la superiorità di sarilumab in monoterapia rispetto ad adalimumab, uno degli antiTNF più utilizzati. La superiorità è stata raggiunta sia nel raggiungimento della remissione che di uno stato di minor attività della malattia, valutati attraverso lo score DAS28ESR. La superiorità di sarilumab su adalimumab si è evidenziata anche in termini di miglioramento della funzionalità fisica del paziente, misurata attraverso l'HAQ-DI. La durata totale dello studio MONARCH era di 24 settimane.

Il profilo di sicurezza di sarilumab risultante dal programma di sviluppo clinico è coerente con il meccanismo di inibizione della cascata di IL-6: le reazioni avverse più comuni osservate con sarilumab negli studi clinici sono state neutropenia, aumento dell'ALT, eritema nel sito di iniezione, infezioni del tratto respiratorio superiore e infezioni del tratto urinario. Le reazioni avverse gravi più comuni sono state le infezioni.

Nell'ambito dello studio MONARCH, l'incidenza generale di AEs e SAEs nel braccio sarilumab è risultato simile al braccio adalimumab, così come il tasso di infezioni e infezioni gravi.

Studio EXTEND

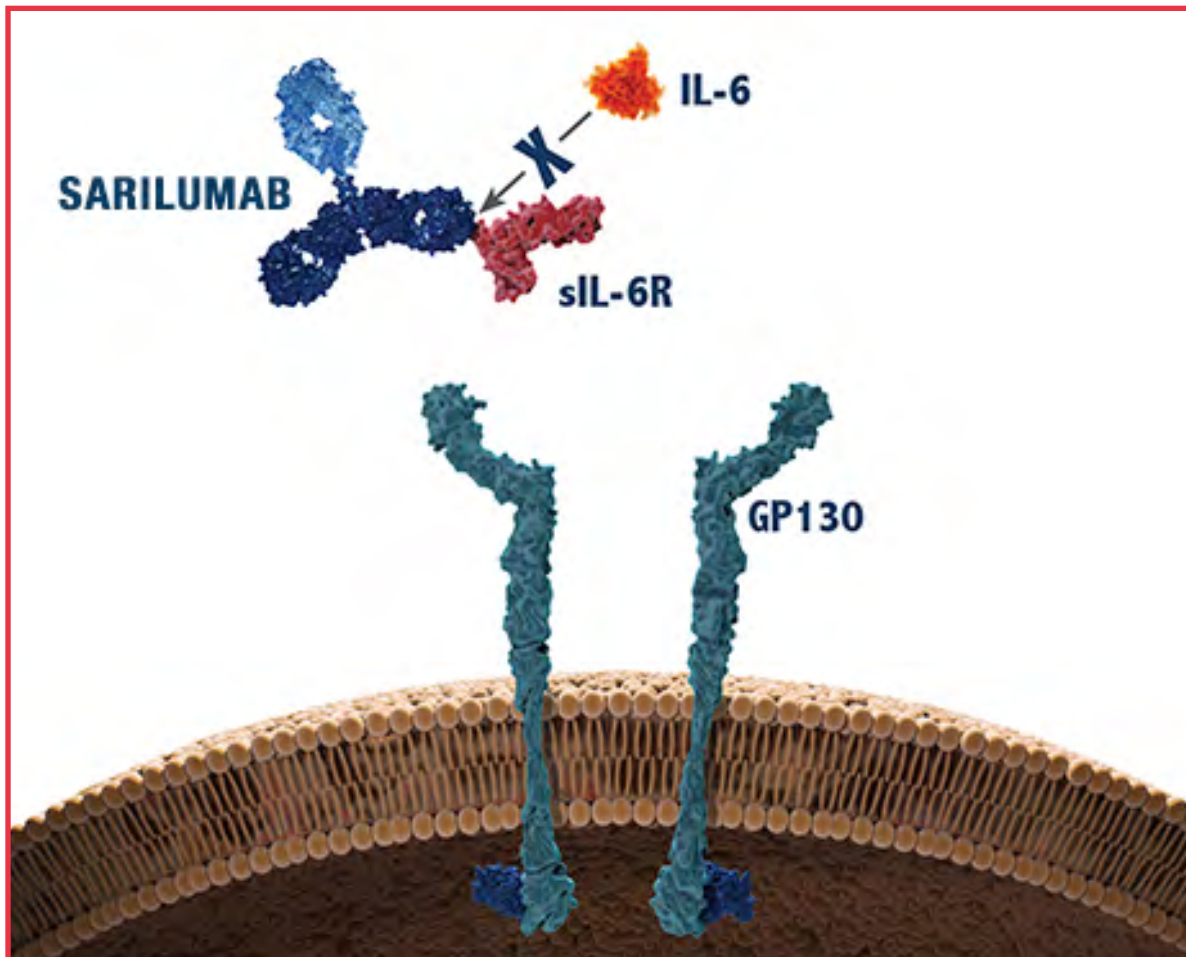
È in corso tutt'ora lo studio EXTEND, in cui la sicurezza e l'efficacia sono valutate nel lungo termine; nell'ambito di questo studio è stata effettuata anche un'analisi sui pazienti in cui sia stato necessario ridurre la dose di sarilumab da 200 mg ogni due settimane a 150 mg ogni due settimane per la presenza di anomalie di laboratorio; sulla base di un'analisi ad interim condotta su pazienti passati allo studio EXTEND dallo studio MOBILITY e dallo studio TARGET, la dose di sarilumab è stata ridotta nel 15% dei pazienti. Le cause più comuni sono state neutropenia (9.5%) e incremento delle transaminasi (3.3%); la più frequente causa di riduzione non laboratoristica è stata la presenza di infezioni (0.4%). Inoltre dopo la riduzione di dose, l'80% dei pazienti è riuscito a continuare la terapia con esposizione mediana di circa 1.5 anni. Dopo la riduzione di dose, inoltre, sono stati osservati miglioramenti nei valori di neutrofili e transaminasi. 3

Studio EASY

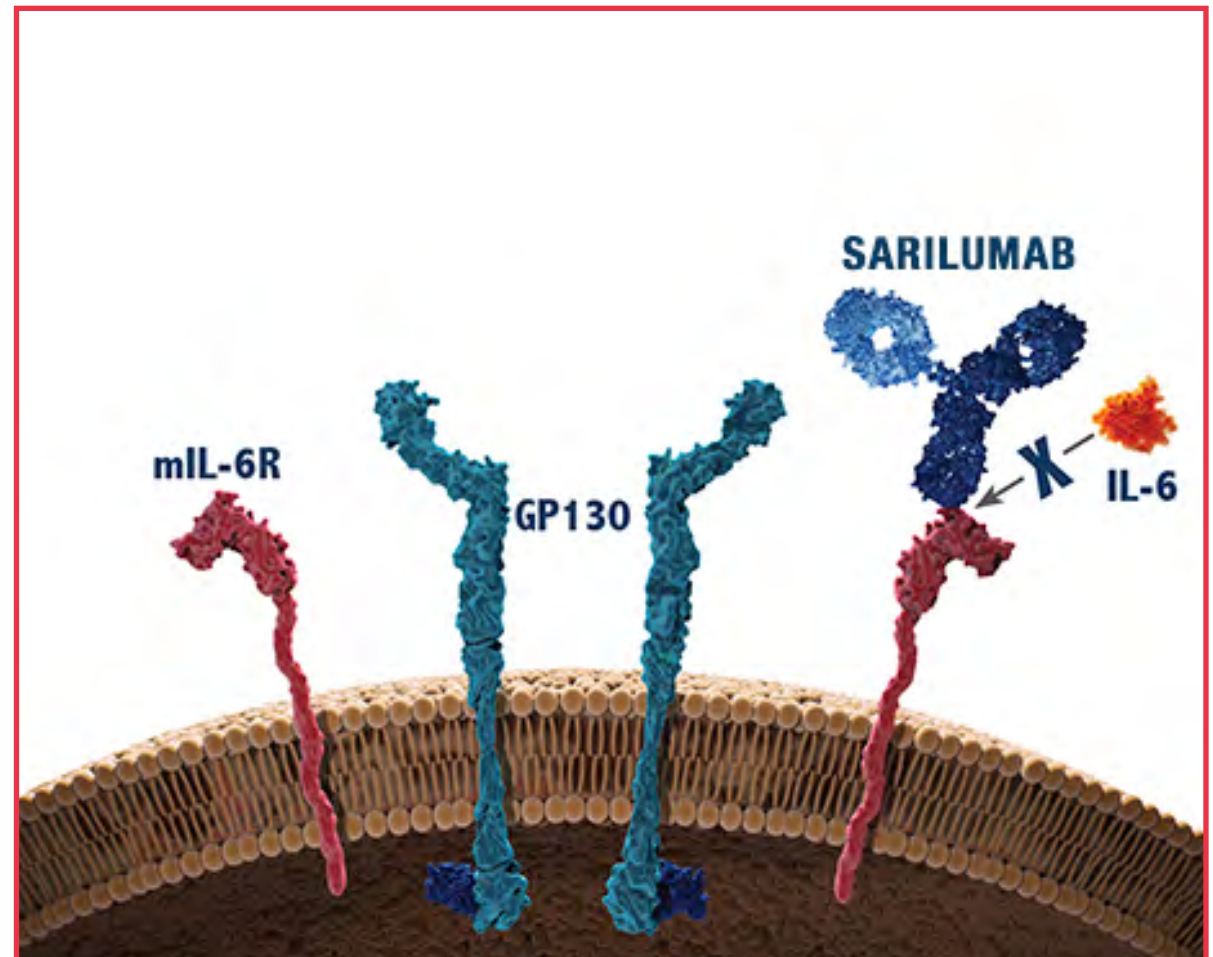
Infine, lo studio EASY, sempre parte del programma SARIL-RA, ha rilevato che in 217 pazienti l'autoiniettore pensato per sarilumab non ha dato riscontro di problemi tecnici specifici, ed è risultato comodo e semplice da utilizzare per la maggior parte dei pazienti inclusi nello studio.

In sintesi, i principali studi clinici di sarilumab hanno dimostrato:

- la maggiore efficacia e buona tollerabilità di sarilumab 150/200 mg, somministrato una volta ogni 2 settimane, in aggiunta a cDMARDs, rispetto a soli csDMARD (MOBILITY e TARGET), con risultati di efficacia analoghi tra pazienti con risposta inadeguata al metotressato e pazienti con risposta inadeguata a biologici.
- la superiorità nei confronti dell'anti-TNF adalimumab in monoterapia (MONARCH);



Legame di sarilumab al recettore dell'IL-6 solubile.



Legame di sarilumab al recettore di membrana dell'IL-6.

- il profilo di sicurezza comparabile con tocilizumab con il quale condivide lo stesso meccanismo d'azione (IL-6).

Durante il congresso EULAR 2017 sono stati presentati ulteriori dati su sicurezza ed efficacia di sarilumab, dagli studi clinici MONARCH, MOBILITY E TARGET ed EXTEND.

Il gruppo di Fleischmann ha riportato i dati di un'analisi focalizzata su pazienti provenienti dallo studio TARGET nello studio EXTEND in cui la dose di sarilumab è stata ridotta da 200 mg ogni due settimane a 150 ogni due settimane. In questi pazienti si è evidenziato un miglioramento delle anomalie di laboratorio che avevano indotto la riduzione di dose e la possibilità di continuare la terapia nella maggior parte dei casi. I miglioramenti in termini di segni e sintomi di AR e funzionalità fisica si sono mantenuti dopo la riduzione di dose.

Genovese et al hanno evidenziato come sarilumab 200 mg q2w in associazione a csDMARDs significativamente riduce l'attività di malattia e migliora la funzionalità fisica con efficacia paragonabile in tre popolazioni: pazienti non responsivi a metotrexate, pazienti non responsivi a biologici antiTNF, pazienti che non tollerano il metotressato (in monoterapia). Il profilo di sicurezza è risultato paragonabile nelle tre popolazioni di pazienti, con minor frequenza di elevazione di alanina aminotransferasi nei pazienti in monoterapia vs terapia di combinazione.

È stato anche ribadito che la monoterapia con sarilumab, vs monoterapia con adalimumab, comporta miglioramenti più significativi in termini di patient reported outcomes e che sarilumab, sia in monoterapia che in associazione a csDMARDs ridu-

ce l'impatto dell' AR sulla vita dei pazienti misurato attraverso il questionario RAID, con risultati di entità maggiore sia rispetto a soli csDMARDs che adalimumab (in monoterapia).

In conclusione, sarilumab 200 mg (q2w) + csDMARD ha ridotto significativamente l'attività della malattia e migliorato la funzionalità fisica in misura simile indipendentemente dalla popolazione (MTX-IR o TNF-IR) e come monoterapia. Il profilo di sicurezza del sarilumab era generalmente paragonabile in tutti e tre i trial, nel caso della monoterapia è stata anche evidenziata una minore elevazione dell' ALT. Inoltre, in pazienti con anomalie di laboratorio, la riduzione della dose comporta miglioramenti in queste funzioni e il proseguimento del trattamento.

Emilia Vaccaro

Bibliografia

SAT0212 R. Fleischmann et al. *sarilumab DOSE REDUCTION IN AN OPEN-LABEL EXTENSION STUDY IN RA PATIENTS WITH INADEQUATE RESPONSE TO TNF INHIBITORS*. EULAR 2017 Madrid 14 - 17 June.

SAT0180 M.C. Genovese et al. *EFFICACY AND SAFETY OF sarilumab 200 MG Q2W ADMINISTERED AS COMBINATION THERAPY OR MONOTHERAPY IN DIFFERENT PATIENT POPULATIONS WITH ACTIVE RA*. EULAR 2017 Madrid 14 - 17 June.-->

OP0102 V. Strand et al. *PATIENT REPORTED BENEFITS OF sarilumab MONOTHERAPY VERSUS ADALIMUMAB MONOTHERAPY IN ADULT PATIENTS WITH ACTIVE RHEUMATOID ARTHRITIS*. EULAR 2017 Madrid 14 - 17 June.

FRI0240 L. Gossec et al. *RHEUMATOID ARTHRITIS (RA) IMPACT FOLLOWING TREATMENT WITH sarilumab: PATIENT REPORTED OUTCOMES USING THE RAID SCALE FROM TWO RANDOMIZED PHASE III TRIALS*. EULAR 2017 Madrid 14 - 17 June.

IL-6, IDENTIKIT DELLA PRINCIPALE CITOCINA ALLA BASE DELL'INFIAMMAZIONE IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE E I “MEZZI” PER BLOCCARLA

Negli ultimi anni l'uso di agenti biotecnologici ha drasticamente rivoluzionato l'approccio terapeutico e la progressione dell'artrite reumatoide (RA). In particolare, è stato dimostrato che l'interleuchina-6 (IL-6) è una citochina fondamentale nella patogenesi della malattia contribuendo sia alla perturbazione del sistema immunitario innato che adattivo e alla produzione di proteine coinvolte nell'espressione sistemica del disturbo.



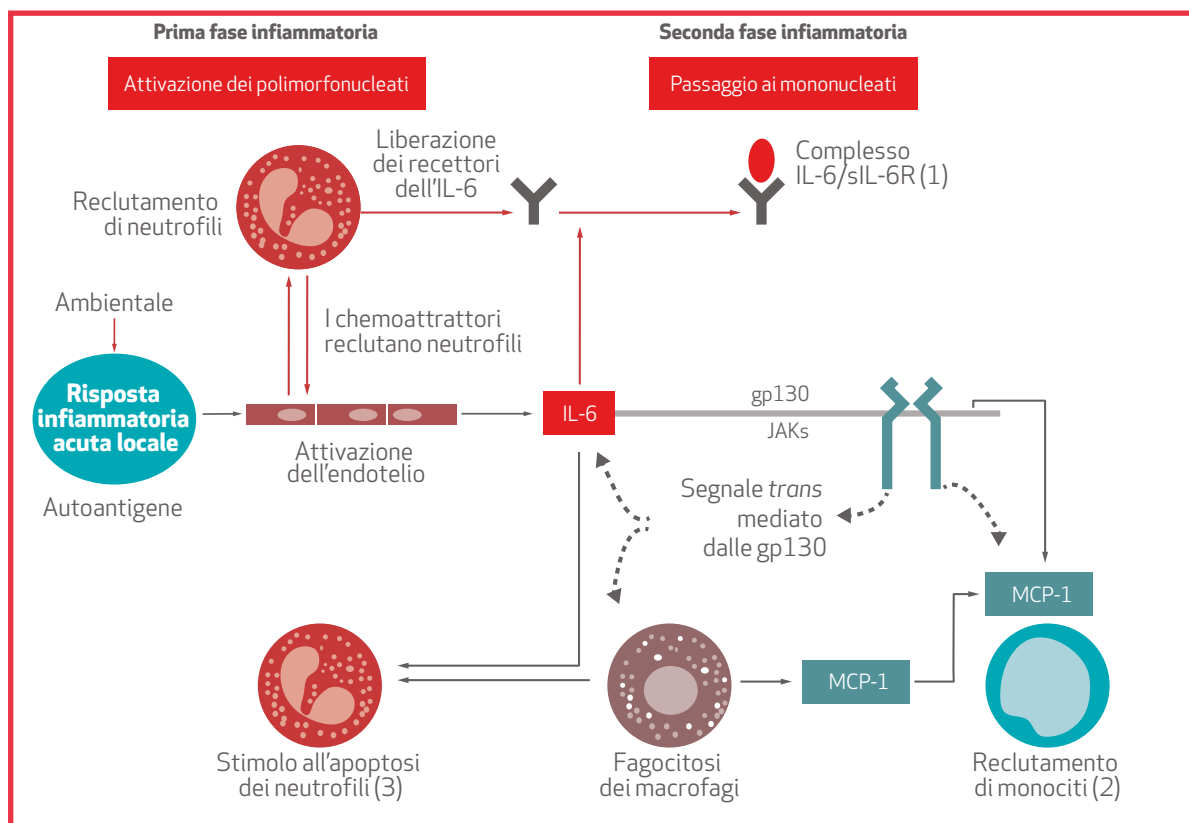
Dott. Luigi Sinigaglia

Artrite reumatoide: nuove evidenze su IL-6 e nuovi farmaci che la inibiscono

 **GUARDA IL VIDEO**

L'IL6 è una citochina multifunzionale associata a manifestazioni non solo articolari dell'AR ma anche sistemiche. Livelli normali di questa citochina sono necessari per mantenere l'omeostasi nella risposta infiammatoria mentre livelli elevati persistenti possono giocare un ruolo nella disregolazione di questa omeostasi influenzando in maniera negativa sulle cellule e le funzioni ad esse collegate.

L'IL6 agisce attraverso due distinti meccanismi: può agire con un segnale attraverso il suo recettore legato alla membrana oppure legandosi al suo recettore nella forma solubile. Questi due



distinti meccanismi permettono a questa citochina di interagire con una gran varietà di cellule incluse quelle che non esprimono il recettore IL6 di membrana.

La presenza di entrambe le forme di IL6, legata al recettore di membrana o al recettore nella forma solubile influisce su cellule immunitarie, fibroblasti sinoviali, epatociti, adipociti, cellule endoteliali, isole pancreatiche. Quando i livelli di IL6 sono elevati e persistenti contribuiscono all'infiammazione cronica e sono associati alla progressione dell'AR; inoltre, possono influire sul metabolismo di lipidi e glucosio, sull'emopoiesi, sul SNC e sulle difese da ospiti esterni.

I livelli di IL-6 sono più elevati a livello sierico ed a livello del liquido sinoviale delle articolazioni infiammate di pazienti con AR; i livelli di questa citochina sono associati all'attività di malattia e alla distruzione dell'articolazione. Inoltre livelli elevati

facilitano il perpetrarsi della sinovite cronica stimolando anche l'attività degli osteoclasti ed il loro differenziamento.

Valori elevati di IL-6 contribuiscono anche all'anemia, fatigue e altre manifestazioni sistemiche dell'AR.

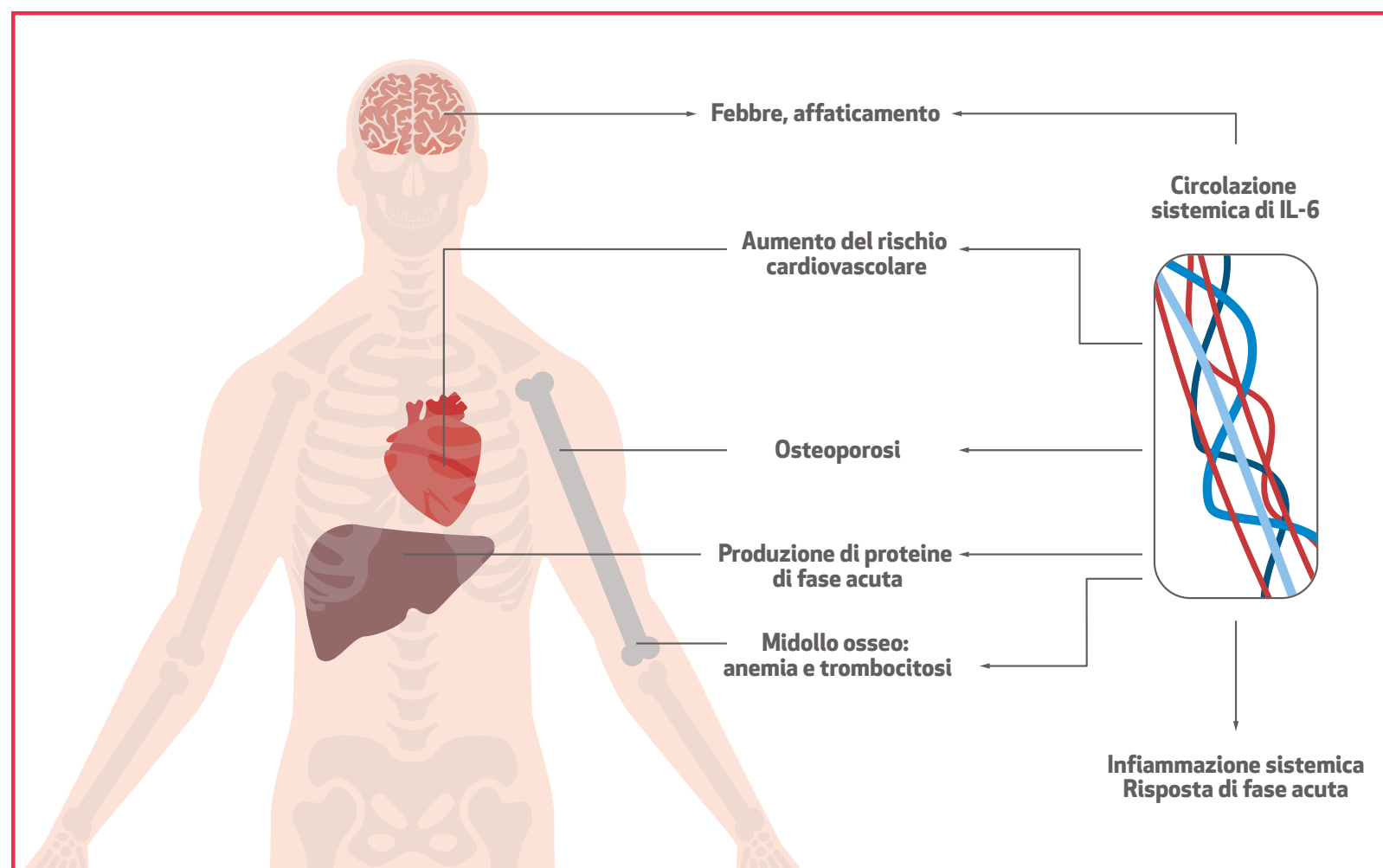
Il primo farmaco anti-IL-6 (in particolare anti-IL6-R) disponibile in commercio è stato tocilizumab.

L'uso efficace di tocilizumab in RA in diverse popolazioni di pazienti affetti da artrite reumatoide, in particolare nelle forme attive da moderate a severe, ha incoraggiato lo sviluppo di altri agenti biologici che mirano specificamente al percorso IL-6, diretti contro l'IL-6 citochina (sirukumab, olokizumab e clazakizumab) o il recettore IL-6 (sarilumab).

Quest'ultimo, recentemente approvato dall'entità regolatoria sia americana che europea, è un anticorpo monoclonale completamente umano che si lega con elevata affinità alla subunità alfa del recettore dell'interleuchina-6, sia nella sua forma solubile che di membrana (sIL-6R & mIL-6R), inibendo la cascata di segnalazione di IL-6.

Studi di fase II e III hanno dimostrato una solida efficacia di sarilumab in diversi sottotipi di pazienti affetti da artrite reumatoide attiva da moderata a severa, che vanno dai non responsivi alla terapia con metotrexato (MTX) a quelli che non rispondono agli inibitori del TNF.

In particolare, sarilumab come monoterapia ha dimostrato una chiara superiorità testa-a-testa rispetto ad adalimumab nei soggetti intolleranti all'MTX.



Razionale dell'inibizione farmacologica di IL-6 in Reumatologia

A più di 25 anni dalla clonazione del gene, i dati oggi disponibili sull'interleuchina 6 (IL-6) documentano, tra i numerosi effetti pleiotropici, un ruolo fondamentale della citochina nell'indurre l'infiammazione associata all'artrite reumatoide (AR), sia a livello locale che sistemico. Infatti, è la citochina più abbondante nella sinovia reumatoide.

L'interleuchina 6 è prodotta da numerosi tipi cellulari: monociti-macrofagi, cellule stromali, soprattutto fibroblasti e cellule endoteliali,

Come per tutte le citochine, le attività biologiche di IL-6 dipendono dalla sua interazione con uno specifico recettore.

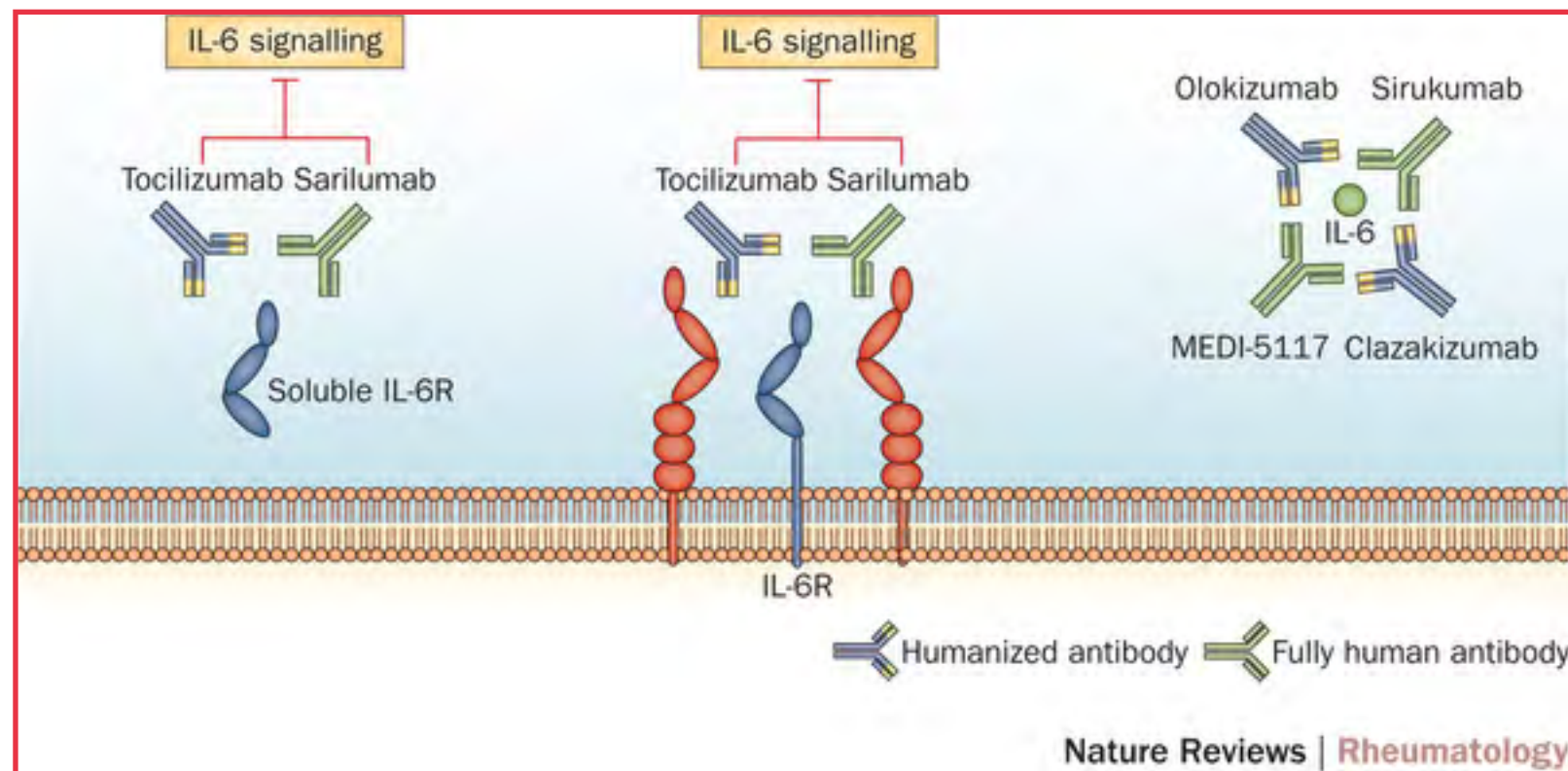
IL-6 promuove il reclutamento e l'attivazione delle cellule infiammatorie all'interno della sinovia articolare; a loro volta, queste cellule rilasciano nuova IL-6, stabilendo un circolo vizioso patogenetico. La citochina è associata, inoltre, a effetti fisiologici diversi che contribuiscono alla patogenesi sistemica dell'AR.

Tra questi abbiamo:

- 1) L'attivazione degli osteoclasti, che svolgono un ruolo centrale quali mediatori della distruzione ossea nell'AR e l'inibizione dell'attività degli osteoblasti, essenziali nel processo di formazione ossea
- 2) La stimolazione della produzione a livello epatico delle proteine di fase acuta, associate all'infiammazione sistemica, che includono la proteina C reattiva, comunemente utilizzata come indicatore dell'infiammazione sistemica nell'AR:
- 3) L'induzione della differenziazione delle cellule B in plasmacellule, con conseguente aumento della produzione di autoanticorpi
- 4) La stimolazione dell'attivazione e della successiva differenziazione delle cellule T in cellule Th17, che svolgono un ruolo centrale nell'induzione delle lesioni tissutali autoimmuni a discapito delle cellule Treg protettive.

La conoscenza alla base degli effetti biologici di IL-6 è stata alla base per la realizzazione di approcci terapeutici biologicamente efficaci che si sono tradotti ora in terapie approvate e largamente utilizzate.

Nicola Casella



Inoltre, rispetto a tocilizumab (mAb umanizzato), sarilumab, mAb completamente umano, ha mostrato un profilo di efficacia e sicurezza simile con un'affinità significativamente maggiore. Sarilumab si caratterizza dunque per una riduzione della frequenza di somministrazione sottocutanea (ogni due settimane invece che settimanalmente). Tutti questi aspetti possono essere importanti per definire la strategia e per il posizionamento del sarilumab nell'algoritmo di trattamento dell' AR.

Sarilumab viene somministrato sottocute ogni 2 settimane alla dose di 200 mg, con la flessibilità di eventuale uso di 150 mg ogni due settimane come ausilio nella gestione di eventuali anomalie di laboratorio (neutropenia, incremento delle transaminasi, piastrinopenia).

Può essere somministrato con due device: siringa preriempita oppure autoiniettore ergonomico.

L'importanza dell'IL6 come bersaglio farmacologico è confermato dall'evoluzione della ricerca. Oltre al sarilumab, ci sono altre tre molecole in fase avanzata di sviluppo clinico (sirukumab, olokizumab e clazakizumab) di cui sirukumab è in fase più avanzata e per il quale al congresso dell'EULAR2017 sono stati presentati dati a lungo termine di fase III.

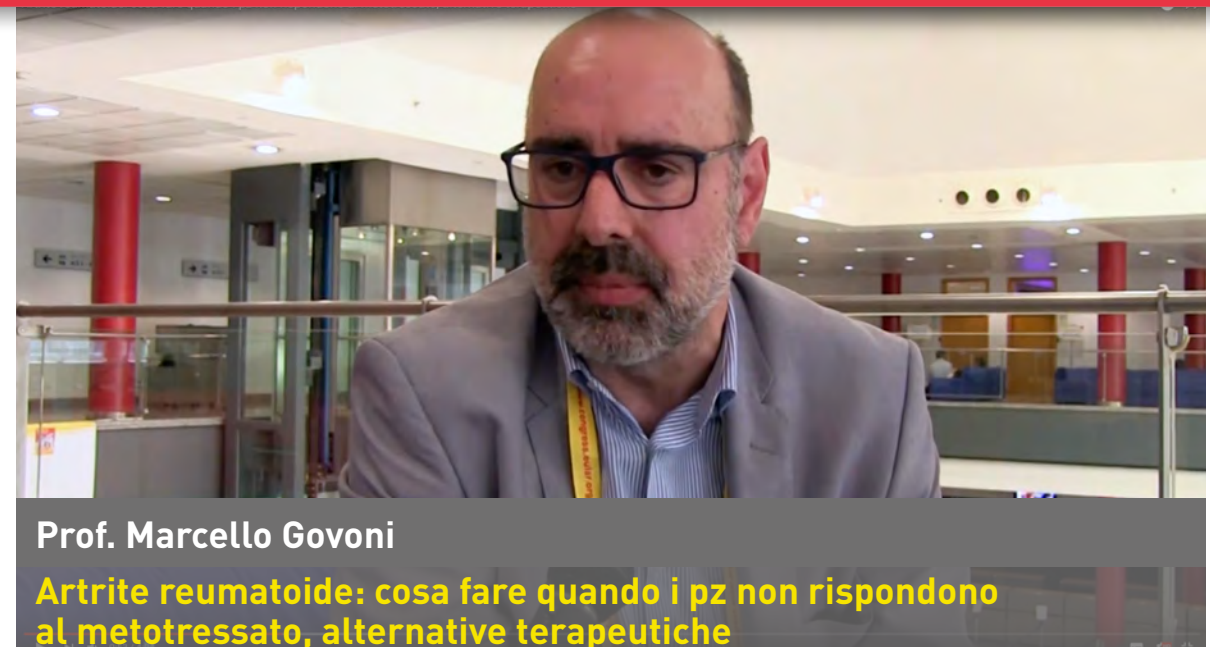
Emilia Vaccaro

ARTRITE REUMATOIDE, MEGLIO IL CYCLING O LO SWITCHING IN PAZIENTI NON RESPONSIVI A UN PRIMO ANTI-TNF?

Cambiare classe terapeutica nei pazienti con artrite reumatoide (AR) non responsivi a una prima terapia con farmaci anti-TNF consente un'efficacia superiore rispetto all'utilizzo di un secondo anti-TNF. È quanto evidenziato a Madrid durante un simposio dedicato allo switching e al cycling nel trattamento di questi pazienti. Nel corso di questa sessione sono state esposti pro e contro delle due tipologie di cambio di trattamento sottolineando come anche se gli anti-TNF sono diversi tra di loro, il passaggio a un farmaco con un diverso meccanismo d'azione (es. inibitori dell'IL6) è accompagnato, oltre all'evidente efficacia, anche da una miglior drug retention rate.

Le linee guida EULAR per il trattamento dell'artrite reumatoide (AR) indicano, dopo il fallimento del trattamento con metotressato (MTX) per mancanza di efficacia o tossicità, di aggiungere a questa terapia un bDMARD (anti-TNF, abatacept, inibitore IL6 o rituximab) oppure un inibitore delle JAK. Tutte queste alternative sono possibili quando sono presenti fattori sfavorevoli (es. anticorpi antiproteine citrullinate). Mentre quando non sono presenti questi fattori è consigliabile cambiare strategia scegliendo un altro csDMARD (conventional synthetic DMARD) o aggiungere un secondo csDMARD.

La raccomandazione 10 delle linee guida EULAR indica che se un bDMARD o un tsDMARD fallisce, va considerato il trattamento con un altro bDMARD o tsDMARD; se fallisce una terapia con anti-TNF, il paziente può ricevere un altro anti-TNF o un agente con un altro meccanismo d'azione.



Prof. Marcello Govoni

Artrite reumatoide: cosa fare quando i pz non rispondono al metotressato, alternative terapeutiche

GUARDA IL VIDEO

Lo studio TARGET, che fa parte dell'esteso programma di clinico SARIL-RA di sarilumab, mostra la superiorità di sarilumab 200 mg ogni due settimane s.c. e 150 ogni due settimane s.c. in aggiunta a un csDMARDs, rispetto a solo csDMARD, nel raggiungimento di ACR20 a 24 settimane e nel miglioramento in termini di HAQ-DI alla settimana 12, gli endpoint co-primari dello studio. In particolare, la risposta ACR20 alla 24° settimana è stata raggiunta rispettivamente dal 56% e 61% dei pazienti trattati con sarilumab 150 e 200 mg (+csDMARD) vs 34% nel braccio placebo (+csDMARD, $p < 0.0001$). Inoltre, entrambi i dosaggi di sarilumab, 200 mg e 150 mg, (+csDMARD) hanno migliorato significativamente HAQ-DI alla 12° settimana vs placebo (+csDMARD) (-0.49, -0.50 vs -0.29; $p = 0.0004$ [200 mg] e $p = 0.0007$ [150 mg]).

Queste percentuali sono indice di risultati molto solidi, non solo rispetto al placebo ma anche rispetto ad altri trattamenti come rituximab o abatacept come mostrato negli studi REFLEX e AT-TAIN.

Significato del cycling e dello switching

Si parla di cycling quando un soggetto passa dal trattamento con un anti-TNF alla terapia con un secondo anti-TNF, mentre si parla di switching quando il cambio è da anti-TNF a una molecola con un'altra modalità di azione (MoA).

Una domanda importante a cui gli esperti hanno cercato di rispondere durante il congresso EULAR 2017 è la seguente: i pazienti che hanno fallito un trattamento iniziale con anti-TNF rispondono meglio se ricevono un secondo anti-TNF oppure un agente con un MoA (meccanismo di azione) alternativo?

Al momento non c'è consenso su quale strategia sia migliore.

Secondo il dr. **Juan J Gomez-Reino** della Fondazione Ramon Dominguez, dell'Ospedale di Santiago de Compostela in Spagna, ci sono 4 principali cause di fallimento/ interruzione del trattamento con un anti-TNF: nel 20-58% ci sono pazienti che non rispondono al primo trattamento (mancanza di efficacia primaria); nel 4-30% ci può essere una mancanza di efficacia secondaria quando il paziente inizialmente risponde ma poi perde questa risposta; la risposta può essere parziale quando un paziente risponde ma non raggiunge il target di remissione/ low disease activity definito (30-67%); oppure subentrano eventi avversi e, quindi, il paziente risponde ma è costretto a interrompere per effetti collaterali del trattamento (11-17%).

L'interruzione può essere dovuta non solo a problemi di efficacia e sicurezza ma anche a co-trattamenti, fattori economici, disponibilità del farmaco e a preferenze del paziente.

Negli anni è aumentata la percentuale di pazienti che hanno interrotto il trattamento per mancata efficacia del farmaco anti-TNF.



Cycling a un altro anti-TNF

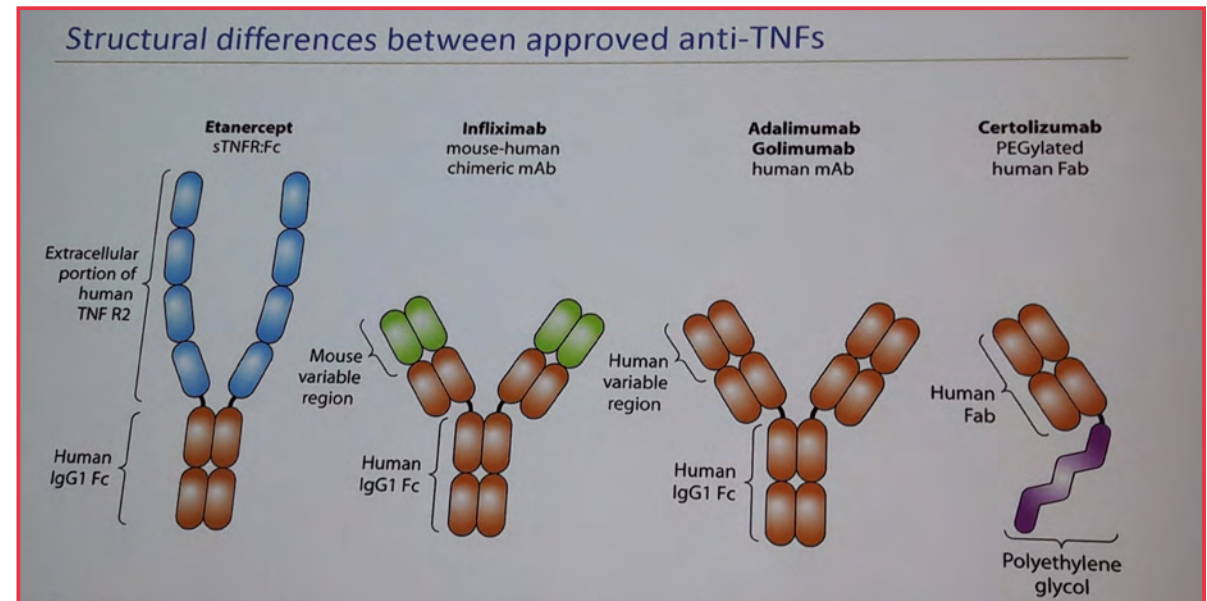
I farmaci anti-TNF sono le terapie più utilizzate nei pazienti con AR. Come ha precisato il dr. **Andrea Rubbert Roth** dell'Università di Colonia in Germania, il cycling a un altro anti-TNF è un'opportunità unica per esplorare in modo più completo un principio terapeutico. È importante considerare che i farmaci anti-TNF hanno struttura molecolare, meccanismo di blocco delle citochine e farmacocinetica differenti tra loro. Per tale motivo i farmaci anti-TNF non possono essere considerati una classe terapeutica omogenea.

I dati della letteratura scientifica suggeriscono che i farmaci compresi nella classe degli anti-TNF siano in grado di inibire in maniera differenziale le numerose azioni biologiche mediate dal TNF, con conseguenze diverse sui meccanismi patogenetici e sulla fisiopatologia delle malattie infiammatorie immuno-mediate.

Inoltre, le differenze nella struttura molecolare di queste molecole giustificano i loro diversi profili farmacocinetici, la loro diversa capacità di stimolare il sistema immunitario a produrre anticorpi in grado di neutralizzare le loro azioni farmacologiche (attività immunogena), e le loro differenze di efficacia terapeutica. Queste ultime tendono ad emergere soprattutto nei trattamenti a lungo termine o nei casi in cui i pazienti perdono la risposta terapeutica a uno dei farmaci compresi nella classe, ma mantengono la possibilità di rispondere ad altri farmaci appartenenti alla stessa classe.

Il cambio da un anti-TNF a un altro è una procedura che fa risparmiare tempo ai medici, è facilmente comprensibile dal paziente. Inoltre, su questi farmaci abbiamo dati nel lungo periodo, oramai da 20 anni e abbiamo dati che confermano i vantaggi non solo a livello articolare.

Le differenze strutturali tra gli anti-TNF sono rilevabili non nella porzione Fc, che nella maggior parte degli anti-TNF non va-



ria (es. etanercept, infliximab, adalimumab...), ma nella regione variabile del dominio Fab che è alquanto diversa e qui troviamo le regioni che sono in grado di riconoscere e legare in maniera specifica l'antigene.

In vitro, è possibile riscontrare una variabilità nella capacità di neutralizzare il TNF solubile, nel legame transmembrana al TNF (ricordiamo che inizialmente questa citochina è prodotta come proteina transmembrana e poi diventa una citochina solubile), nell'inibizione del distacco del TNF dalla membrana (in questa fase le differenze sono notevoli).

Altre differenze tra questi farmaci risiedono nella differente capacità di indurre apoptosi, di indurre CDC (complement-dependent cytotoxicity) Fc dipendente e di indurre ADCC (antibody-dependent cellular cytotoxicity) Fc dipendente.

Secondo quanto detto i pazienti che non rispondono al trattamento o che sono costretti ad interrompere la terapia con un farmaco anti-TNF a causa della perdita di efficacia o dell'insorgenza di reazioni avverse gravi, possono trarre giovamento dalla somministrazione di un altro farmaco anti-TNF.

Efficacia di un secondo anti-TNF in un paziente già trattato con anti-TNF

Lo studio ReAct su adalimumab dopo precedente fallimento di etanercept ed infliximab ha dimostrato comunque efficacia di adalimumab dopo etanercept o infliximab, con generale buona tollerabilità del farmaco.

Anche lo studio di fase 3 GO-AFTER su golimumab verso placebo, in pazienti che avevano dovuto discontinuare antiTNF per precedente mancanza di efficacia, intolleranza o difficoltà di accesso al farmaco, ha mostrato in termini di efficacia il raggiungimento, con golimumab, dell'ACR20 dopo 14 settimane dal 40% dei pazienti in terapia con DMARD combinata al golimumab, questa percentuale rimaneva quasi invariata dopo 2 anti-TNF (38%) mentre scendeva al 14% dopo tre trattamenti anche se con una variabilità di risposta tra i soggetti molto elevata e con un numero di pazienti ristretto in questo terzo gruppo.

Lo studio EXXELERATE, pubblicato su Lancet lo scorso anno, ha effettuato un confronto testa a testa tra certolizumab pegol più metotressato e adalimumab più metotressato in pazienti naïve agli anti-TNF e con risposta inadeguata a metotressato. Lo studio includeva anche una fase "incrociata": quando un paziente non rispondeva alla terapia assegnata cambiava verso l'altra (senza periodo di wash-out). Lo studio clinico ha mostrato l'efficacia dello switching ad un secondo antiTNF dopo il fallimento di un primo anti-TNF.

Risposta inefficiente a un primo anti-TNF: lo switch a una terapia con altro meccanismo d'azione (MOA)

Il dr. **Jacques Eric Gottenberg** della Strasbourg University Hospital in Francia ha spiegato il razionale che sottende allo switch verso una terapia con altro MoA (meccanismo d'azione) dopo fallimento di un anti-TNF.

Anche se un secondo anti-TNF può essere efficace dopo un primo trattamento con la stessa classe terapeutica, è bene sottolineare che la drug survival diminuisce in seguito a ogni fallimento terapeutico con farmaci della stessa classe. Inoltre, i pazienti possono diventare resistenti alla terapia anti-fattore di necrosi tumorale e dopo due fallimenti con questi farmaci le stesse linee guida EULAR non raccomandano un terzo anti-TNF.

Allora cosa fare?

1. **RETENTION RATE:** Si può switchare a un farmaco biologico con diverso MoA che garantisce una drug survival più lunga dopo un secondo ciclo di anti-TNF e una elevata efficacia rispetto al cycling con un altro anti-TNF secondo alcune recenti evidenze.
2. **Beneficio dell'IL6:** Tra le terapie dotate di diverso MoA ci sono quelle rivolte all'interleuchina-6 (IL-6) che hanno dimostrato un'efficacia più elevata rispetto ad adalimumab quan-



do utilizzate come monoterapia. Lo switch a queste terapie è preferibile al cycling verso un altro anti-TNF nei pazienti non candidabili a metrotressato.

3. Registro US: A tal proposito, dati da registro americano come ad esempio il CORONA, mostrano che rituximab è più efficace di un secondo anti-TNF in pazienti con inadeguata risposta a un primo anti-TNF.

4. SWITCHING meglio del CYCLING: Lo studio “Rotation or change” (ROC) rinforza il beneficio dello switching rispetto al cycling; questo studio della durata di 52 settimane, multicentrico, prospettico ha arruolato 300 pazienti randomizzati in due gruppi: anti-TNF e nell'altro con un biologico non anti-TNF. I pazienti erano noti per precedente fallimento di terapia con antiTNF.

Non solo i dati di efficacia dello studio (in termini di risposta moderata e buona secondo la definizione EULAR) sono risultati a favore dello switching, ma i dati di drug retention rate hanno favorito la strategia di scelta di un MoA alternativo ad antiTNF, dopo il fallimento di un primo antiTNF.

5. Elevata retention rate dell'anti-IL6: Questi dati sono confermati dallo studio Rhumadata in cui sono state confrontate le retention rate a quattro anni per tocilizumab, adalimumab, etanercept e infliximab come seconda linea terapeutica (dopo fallimento di un primo antiTNF); le percentuali sono state rispettivamente 44.3%, 27.2%, 37.1% e 34.0%.

Quando bisogna scegliere un secondo biologico da usare bisogna valutare alcuni fattori quali: immunogenicità, eventi cardiovascolari, sieropositività, monoterapia.

Sempre nel trial ROC è stata valutata la quantità di anticorpi anti-farmaco ma sembra che questo fattore non spieghi la maggior parte delle risposte inadeguate agli anti-TNF.

Quando usare la monoterapia?

Un paziente può ricevere la monoterapia quando non è mai stato trattato con metotressato per controindicazioni come ad esempio problemi polmonari oppure quando ha interrotto l'MTX per eventi avversi.

L'IL6 è di riferimento nella monoterapia: la monoterapia con anti-TNF (es. adalimumab studio Premier) è meno efficace della combinazione con MTX. Invece, le terapie con biologici anti-IL6 sono superiori ad adalimumab usato in monoterapia. Lo studio Monarch mostra un miglioramento di DAS28-VES maggiore nei pazienti trattati con sarilumab 200 mg ogni due settimane (-3.28, media LS) rispetto ai pazienti trattati con adalimumab 40 mg ogni due settimane (-2.2, media LS), con differenza è statisticamente significativa ($p < 0.0001$) Ciò conferma la maggiore efficacia delle terapie anti-IL6r rispetto agli anti-TNF, già dimostrata dallo studio ADACTA, in cui tocilizumab ha dimostrato la superiorità in monoterapia rispetto ad adalimumab.

In conclusione anche se un secondo anti-TNF può essere efficace nei pazienti non responsivi a un primo farmaco di questa classe, ha senso cambiare il trattamento verso un MoA per le seguenti ragioni: evidenze più recenti hanno mostrato che lo switching verso un MoA alternativo può dare un'efficacia superiore rispetto al cycling a un secondo anti-TNF e anche una miglior drug retention rate. Resta importante, nella scelta del farmaco, analizzare caratteristiche specifiche del singolo paziente come immunogenicità, sieropositività e comorbidità.

Emilia Vaccaro

ARTRITE REUMATOIDE, DOPO SOSPENSIONE TERAPIA DI COMBINAZIONE, TOCILIZUMAB È EFFICACE ANCHE DA SOLO

I pazienti con artrite reumatoide (AR) in trattamento con terapia di combinazione comprendente tocilizumab (TCZ), una volta raggiunta la condizione di ridotta attività di malattia, possono interrompere il trattamento con metotressato (MTX) e mantenere il controllo di malattia.

Sono queste le conclusioni del trial COMP-ACT, presentate in occasione dell'ultimo congresso EULAR, condotto in pazienti con artrite reumatoide e risposta insoddisfacente al metotressato.

TCZ è un inibitore di IL-6, attualmente approvato per l'impiego, in combinazione o senza MTX, nell'AR moderata-grave in pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata o sono intolleranti ad una precedente terapia con uno o più DMARD o farmaci anti-TNF.

Di recente ha ottenuto dalla FDA statunitense l'approvazione al trattamento dei pazienti adulti affetti da artrite a cellule giganti.

Il farmaco è anche indicato nella UE per il trattamento dell'artrite idiopatica giovanile.

Quale è stato il razionale dello studio?

Come è noto MTX è un farmaco frequentemente somministrato in combinazione con farmaci biologici per il trattamento dell'AR. È possibile, tuttavia, arrivare successivamente all'interruzione

della sua somministrazione in ragione della comparsa di reazioni di intolleranza o di fenomeni di non-aderenza al trattamento, come pure in ragione di considerazioni che suggeriscono di ridurre l'aggressività del trattamento di combinazione al raggiungimento del controllo di malattia.

Per quanto studi precedenti abbiano dimostrato l'efficacia della monoterapia con l'inibitore di IL-6, non erano ancora noti gli effetti della interruzione del trattamento con MTX nei pazienti con buona risposta clinica alla terapia di combinazione utilizzata fino al raggiungimento di questo traguardo.

Di qui il nuovo studio, che si è proposto di valutare la non inferiorità della monoterapia con TCZ rispetto alla terapia di combinazione (TCZ-MTX) nel mantenimento della risposta clinica in pazienti che avevano raggiunto una ridotta attività di malattia con la terapia di combinazione.

Qual è stato il disegno dello studio?

I ricercatori hanno reclutato pazienti USA con AR che mostravano risposta insoddisfacente al trattamento con MTX.

La terapia di combinazione iniziale prevedeva la somministrazione orale settimanale di MTX, al dosaggio di 15 mg, e quella settimanale (per pazienti di peso >100 kg) o quindicinale (per quelli di peso <100 kg), sottocute, di TCZ al dosaggio di 162 mg.

	TCZ-MONO n=147	TCZ-COMBO n=147	Differenza (95% CI) (TCZ-MONO minus TCZ-COMBO)
ΔDAS28-ESR, media (SEM)*			
da settimana 24 a 40	0,46 (0,123)	0,14 (0,126)	0,318 (0,045; 0,592)
da settimana 24 a 52	0,43 (0,136)	0,20 (0,139)	0,232 (0,068; 0,532)
Risposta alla settimana 40, n (%)			
DAS28 ≤ 3,2	94 (63,9)	113 (76,9)	-12,9 (-23,3; -2,6)
DAS28 ≤ 2,6	74 (50,3)	87 (59,2)	-8,8 (-20,2; 2,5)
ACR20	103 (70,1)	116 (78,9)	-8,8 (-18,8; 1,1)
ACR50	76 (51,7)	94 (63,9)	-12,2 (-23,4; -1,0)
ACR70	51 (34,7)	62 (42,2)	-7,5 (-18,6; -3,6)
DAS28 peggioramento ≥ 1,2, n (%)			
da settimana 24 a 40	42 (28,6)	31 (21,1)	7,5 (-2,4; 17,3)

ACR: criteri American College of Rheumatology; AE= evento avverso; ΔDAS28-ESR= variazione punteggio DAS28-ESR; MTX=metotrexato; SAE= evento avverso serio; SEM= errore standard dalla media; TCZ-COMBO= tocilizumab+MTX; TCZ-MONO=monoterapia con tocilizumab

Tabella 1 – Efficacia di TCZ in monoterapia o in combinazione con MTX

Il protocollo dello studio prevedeva la possibilità di passare dalla somministrazione quindicinale a quella settimanale di TCZ in caso di mancato raggiungimento, a 12 settimane dall'inizio del trattamento, della condizione di ridotta attività di malattia (DAS28 ≤ 3,2).

Se i pazienti raggiungevano un punteggio DAS-28-ESR ≤ 3,2 a 24 settimane, questi erano randomizzati, in doppio cieco, secondo lo schema 1:1, al trattamento con l'inibitore di IL-6 in monoterapia o in combinazione con MTX fino ad un anno.

Quelli che non raggiungevano la ridotta attività di malattia, invece, erano assegnati ad un braccio di trattamento in aperto e continuavano la terapia di combinazione fino ad un anno.

Outcome primario dello studio era dato dal confronto tra la variazione media del punteggio DAS28-ESR a 24 e a 40 settimane

nei due bracci di trattamento (la condizione di non-inferiorità era definita dal rispetto di un margine pari a 0,6).

Tra gli outcome secondari, invece, vi era la proporzione di pazienti in grado di raggiungere la condizione di remissione di malattia (DAS 28 < 2,6), di ridotta attività di malattia (DAS28 ≤ 3,2) e quella di pazienti con risposta ACR20/50/70) a 40 e a 52 settimane.

Quali sono stati i risultati principali dello studio?

Su 718 pazienti arruolati, 296 pazienti (aventi un'età media di 55, 5 anni, in prevalenza di sesso femminile (74,8% sul totale), una durata media di malattia di 6,3 anni e un punteggio medio DAS28-ESR di partenza pari a 6,3) sono stati randomizzati a 24 settimane a monoterapia con TCZ o a terapia di combinazione con MTX.

Durante la fase in aperto pre-randomizzazione (da 0 a 24 settimane) i pazienti successivamente randomizzati nel modo sopra indicato hanno mostrato una riduzione rapida del punteggio DAS28-ESR. A 24 settimane (con la randomizzazione), i ricercatori hanno osservato variazioni medie sovrapponibili del punteggio DAS28-ESR (2,11 nel gruppo sottoposto a monoterapia con l'inibitore di IL-6 e 2,13 nel gruppo sottoposto a terapia di combinazione).

La variazione media intra-gruppi aggiustata del punteggio DAS28-ESR (dalla 24esima alla 40esima settimana - outcome primario) è stata pari a 0,46 nel gruppo sottoposto a monoterapia e a 0,14 nel gruppo sottoposto a terapia di combinazione.

La differenza media aggiustata esistente tra i 2 gruppi di trattamento, invece, è risultata essere pari a 0,318 (IC95%= 0,045-0,592), a conferma della non-inferiorità dell'intervento di sospensione del trattamento con MTX vs. la sua combinazione in pazienti responder al trattamento con TCZ.

Quanto alla safety, infine, non sono stati segnalati nuovi eventi avversi rispetto a quelli già noti da studi precedenti sull'impiego di TCZ.

L'evento avverso serio più frequentemente riportato è stato quello delle infezioni, che si sono palesate nel 4,1% dei pazienti trattati. Ad ogni modo, la frequenza di AE, AE seri ed infezioni è risultata essere maggiore nei pazienti sottoposti a terapia di combinazione rispetto alla monoterapia con TCZ.

Riassumendo

Lo studio COMP-ACT ha dimostrato come la proporzione di pazienti che ha mantenuto il controllo dell'AR con TCZ, anche dopo interruzione con MTX, non sia inferiore a quella che ha conseguito l'obiettivo proseguendo la terapia di combinazione.

Dal momento che quasi un terzo dei pazienti trattati presenta intolleranza a MTX, il ricorso alla monoterapia con l'inibitore di IL-6 appare giustificato dai risultati.

Nicola Casella

Bibliografia

Kremer J et al. Sustained response following discontinuation of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis treated with subcutaneous tocilizumab: results from a randomized controlled trial (COMP-ACT). EULAR 2017; Abstract FRI0022



ARTRITE REUMATOIDE: SIRUKUMAB (ANTI-IL6) CONFERMA L'EFFICACIA A 52 SETTIMANE NELLE FORME REFRATTARIE

Al Congresso EULAR di Madrid sono stati presentati i dati a lungo termine dello studio SIRROUND-T, un trial di fase III che ha analizzato efficacia e sicurezza dell'anticorpo monoclonale anti IL-6 sirukumab in pazienti con artrite reumatoide refrattaria.

I risultati a 52 settimane dimostrano che il trattamento migliora i segni e i sintomi della malattia in fase attiva moderata-severa in pazienti adulti che non tollerano o non rispondono adeguatamente alla terapia con anti TNF.

Questi pazienti difficili da trattare rappresentano circa il 40% dei soggetti con artrite reumatoide che non rispondono alla terapia con biologici.

Cosa è sirukumab?

Dal punto di vista farmacologico, sirukumab è un inibitore di IL-6 attualmente in fase di sperimentazione clinica, grazie all'impegno congiunto di Janssen-GSK. Il farmaco 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'artrite reumatoide e la citochina è presente in grande quantità nella sinovia degli individui affetti dalla malattia.

Cosa è lo studio SIRROUND-T?

Lo studio SIRROUND-T è uno studio di fase III multicentrico, condotto in 180 centri dislocati in 20 paesi, che ha reclutato 878 pazienti con artrite reumatoide refrattaria dal 2012 al 2016.

I pazienti reclutati nello studio erano stati precedentemente trattati con farmaci anti-TNF, mostravano livelli elevati di CRP o di VES e erano sieropositivi al fattore reumatoide (RF) o agli anticorpi ACPA, oppure mostravano erosioni a livello delle mani o dei piedi.

Questi avevano un'età media di 55 anni, erano in prevalenza di sesso femminile (80%) e di etnia caucasica (75%). Questi avevano una durata media di malattia di 12 anni, con un numero medio di articolazioni dolenti e tumefatte pari, rispettivamente, a 28 e a 16.

Un paziente su 3 era stato trattato in precedenza con due farmaci biologici, mentre il 16% del totale era stato sottoposto a trattamento con 3 farmaci biologici.

I pazienti, così reclutati, sono stati randomizzati, secondo uno schema 1:1:1, al trattamento per un anno, rispettivamente, con placebo a cadenza quindicinale, con sirukumab 50 mg a cadenza mensile, oppure a sirukumab 100 mg a cadenza quindicinale.

A questi pazienti era permesso di continuare il trattamento con DMARDcs nel corso dell'anno previsto dal protocollo dello studio, che prevedeva una prima fase, della durata di 24 settimane, controllata vs placebo.

A 18 settimane dall'inizio del trattamento assegnato, i pazienti che mostravano una riduzione della conta di articolazioni dolenti

e tumefatte <20% sono stati riassegnati, in modo randomizzato, al trattamento con uno dei due dosaggi previsti di sirukumab.

Tutti gli altri pazienti afferenti al gruppo placebo, invece, sono stati riassegnati al trattamento con il farmaco attivo (ad uno dei due dosaggi previsti) a 24 settimane dall'inizio del trial.

Risultati a 52 settimane

I risultati dello studio SIRROUND-T hanno mostrato miglioranti pari ad almeno il 20% dei segni e sintomi della malattia (ACR20) a 52 settimane in più della metà dei pazienti trattati con sirukumab nelle dosi da 50 o 100mg (54,3% con sirukumab 50 mg; 59,3% con sirukumab 100 mg). I soggetti trattati con il farmaco hanno mostrato anche miglioramenti clinicamente significativi nella qualità di vita e del benessere fisico ed emozionale valutati come patient-reported outcome.

L'incidenza di eventi avversi e di eventi avversi severi era comparabile tra le due dosi del farmaco (79,6% e 14,2%, con la dose da 50 mg e 81,3% e 13,2% con la dose da 100 mg).

“I risultati a lungo termine dello studio SIRROUND-T sono incoraggianti, considerando che il trial ha arruolato pazienti difficili da trattare. Più del 60% dei soggetti nello studio era stato precedentemente trattato con due o più terapie biologiche, inclusi gli anti TNF e trattamenti con altri meccanismo d'azione. Questo è rappresentativo della reale pratica clinica”, spiega **Daniel Aletaha**, Reumatologo dell'Università di Vienna.

In un'analisi post hoc di quattro studi di fase III presentata a Madrid, l'anti IL-6 ha aumentato in modo consistente i livelli di emoglobina nei pazienti adulti con artrite reumatoide nella forma moderata-severa, riducendo a 16 settimane la percentuale di soggetti con anemia, una condizione frequente nell'artrite reumatoide.

Altri due poster presentati a Madrid hanno dimostrato miglioramenti nella qualità di vita (HRQoL) rispetto alla popolazione generale di uguale sesso ed età con artrite reumatoide e inadeguata risposta ai DMARDS e agli anti TNF. L'analisi post hoc ha dimostrato miglioramenti dell'HRQoL a 24 settimane con il farmaco, rispetto al placebo ($P < 0,001$), con risultati simili tra le due dosi somministrate (50 mg ogni 4 settimane e 100 mg ogni 2 settimane).

Un'altra analisi post hoc dello studio SIRROUND-D ha sottolineato l'effetto del farmaco in aggiunta al metotressato sui biomarker circolanti, dimostrando una riduzione dei biomarker di distruzione ossea e tissutale e un aumento dei biomarcatori di formazione ossea.

Elisa Spelta

VERSO NUOVE PROSPETTIVE NELLA PROGNOSI E TRATTAMENTO DELL'ARTRITE REUMATOIDE. RUOLO DEGLI ACPA

Oggi possiamo fare un salto di qualità per una migliore valutazione dei pazienti con artrite reumatoide (AR), usando nuovi strumenti e conoscenze a disposizione. L'erosione ossea inizia precocemente nel caso dell'AR ed è totalmente integrata con i meccanismi di immunità innata, autoimmunità e sinovite. Valutando precocemente i pazienti, con test del fattore reumatoide e degli anticorpi ACPA (anti-proteina citrullinata), possiamo agire sia sui fattori di rischio e stili di vita come l'abitudine al fumo di sigaretta, sia con terapie mirate se il danno è già cominciato per bloccarlo precocemente. Questi fondamentali concetti sono stati il cuore di un simposio tenutosi alla 70^a edizione del congresso EULAR di Madrid.

La disponibilità di tecnologie molecolari sempre più raffinate negli ultimi anni ha apportato notevoli passi avanti nella comprensione dei meccanismi d'azione degli ACPA, sia da un punto di vista diagnostico che prognostico, rivelando il loro potenziale come potenti target per una medicina sempre più mirata e personalizzata.

Il significato clinico della presenza di ACPA nell'AR

Dal punto di vista molecolare, gli ACPA sono degli auto-anticorpi che riconoscono i peptidi e le proteine "self" i cui residui di arginina sono stati citrullinati in seguito a modificazione post-trascrizionale da parte dell'enzima peptidil-arginina deaminasi (PAD). La loro presenza quindi indica la una risposta auto-immune in corso.

Dal punto di vista funzionale, gli ACPA hanno un ruolo patogenetico diretto nell'AR, esercitando un'azione sull'erosione ossea tramite un'azione diretta sugli osteoclasti. Il legame degli ACPA agli osteoclasti provoca il rilascio della chemochina IL-8, portando a erosione ossea e dolore. Questo processo innescava una catena di eventi che potrebbero richiamare ed attivare i neutrofili, risultando in una complessa serie di processi pro-infiammatori della membrana sinoviale, e quindi in AR.

Intervenendo quindi specificamente sugli step specifici a monte del processo innescante la produzione degli ACPA con terapie mirate permetterebbe di agire contemporaneamente su entrambi questi fronti, quello dell'auto-immunità e quello del danno osseo.

ACPA nell'AR, cosa sappiamo oggi

Gli ACPA sono comunemente presenti nel siero di pazienti affetti da AR (circa il 70% risulta positivo all'anticorpo anti-CCP), spesso già molti anni prima della comparsa dei primi sintomi della malattia.

La presenza degli ACPA è direttamente correlata all'aggressività della malattia [1], ad un maggior grado di erosione articolare e danno radiografico [2,3]; la loro presenza è inoltre associata ad una maggior incidenza di comorbidità (tra cui ad esempio quelle cardiovascolari (CV), da cui un'aumentata mortalità generale tra questa popolazione.



prof. Roberto Gerli

Verso una terapia mirata dell'Artrite: abatacept va a besaglio con la co-stimolazione

GUARDA IL VIDEO

“Gli anticorpi ACPA hanno cambiato molto, in termini di diagnostica della patologia reumatoide”-ha sottolineato il **prof. Roberto Gerli**, Ordinario di Reumatologia all'Università degli Studi di Perugia, ai microfoni di PharmaStar- “perché hanno il ruolo di identificare popolazioni maggiormente a rischio di sviluppo di erosione e quindi, di danno osseo e articolare. Ovviamente questo può essere un target per terapie mirate”.

Alcuni studi mostrerebbero anche un valore prognostico dei livelli di titolazione degli ACPA, ma le evidenze dalla letteratura in questo senso non sono concordi [4].

La citrullinazione è una modifica post traduzionale delle proteine con la trasformazione dei residui di arginina nell'amminoacido atipico citrullina ad opera della peptidil-arginina -deaminasi di cui si conoscono 5 sottotipi. Solitamente la citrullinazione è un processo patologico indotto dallo stress cellulare o da altre condizioni sebbene in determinati tessuti esso possa rappresentare una condizione fisiologica.



prof. Fabrizio Conti

Artrite reumatoide: come capire se la malattia è aggressiva?

GUARDA IL VIDEO

Il riscontro degli ACPA in soggetti che non presentano manifestazioni articolari può essere indicativo del fatto che l'attivazione del processo umorale che porta alla produzione degli ACPA può aver luogo in altre sedi come il cavo orale ed il polmone.

“Ricordiamo che il fumo di sigaretta favorisce la citrullinazione e rappresenta uno dei principali fattori di rischio per la comparsa di un'artrite reumatoide conclamata, in soggetti geneticamente predisposti” ha precisato il **prof. Fabrizio Conti**, Associato di Reumatologia Sapienza Università di Roma- “Inoltre, è bene avere un'attenta igiene orale ed effettuare un'attenta valutazione da parte di un'odontoiatra, esperto nel settore, per l'eventuale presenza di periodontite e, quindi, infiammazione a livello gengivale che favorisce anch'essa la citrullinazione”.

Fattore reumatoide e ACPA

Sebbene i risultati diagnostici per il fattore reumatoide (FR) e l'ACPA siano spesso convergenti in termini di comparsa e progressione dell'AR, il FR e gli ACPA sono indicatori di fenomeni biologici distinti [5] e fattori di rischio indipendenti per l'erosione ossea [6].

La presenza del fattore reumatoide e degli anticorpi ACPA sono suggestivi di un decorso più severo e più rapido di malattia.

“La positività a questi test indica una serie di pazienti che costituiscono una classe separata che meglio risponde ad alcuni farmaci. Il soggetto sieropositivo risponde meglio a questi farmaci; in particolare, per i soggetti naïve c'è una buona risposta ad abatacept” ha evidenziato il **prof. Giovanni Lapadula**, Ordinario di Reumatologia, Università degli Studi di Bari, Presidente GISEA.

Diversamente dal FR, gli ACPA non sono riscontrabili ad alti livelli in altre patologie auto-immuni e sono altamente specifici per l'AR (specificità del 90-95%) [5].

La positività per entrambi questi autoanticorpi, FR e ACPA, rispetto all'assenza o la presenza di uno solo di essi, è fortemente predittiva della comparsa della malattia ed è associata a più alti valori di VES, PCR e altre citochine infiammatorie, tanto che alcuni autori ipotizzano un potenziale ruolo sinergico FR-ACPA nella mediazione dell'attività infiammatoria e della progressione di malattia [7]. La doppia positività sarebbe inoltre associata ad una maggiore mortalità rispetto alla sola positività ACPA [4].

Gli ACPA e l'attivazione degli osteoclasti

Dal punto di vista molecolare, gli ACPA sono degli auto-anticorpi che riconoscono i peptidi e le proteine i cui residui di arginina sono stati citrullinati in seguito a modificazione post-traduzionale da parte dell'enzima peptidil-arginina deaminasi (PAD).

In ambito articolare, il principale bersaglio degli ACPA sono gli osteoclasti. Il legame degli ACPA agli osteoclasti provoca il rilascio della chemochina IL-8, portando ad erosione ossea e dolore. Questo processo innesca una catena di eventi che potrebbero richiamare ed attivare i neutrofili, risultando in una complessa serie di processi pro-infiammatori della membrana sinoviale, e quindi in AR.



Ruolo degli ACPA nell'auto-immunità

“Gli anticorpi ACPA hanno anche un ruolo diretto nell'AR; infatti, oltre all'associazione con una prognosi peggiore, sono implicati nel determinismo dell'erosione articolare” - ha proseguito il prof. Gerli, aggiungendo: “La produzione di questi anticorpi avviene attraverso la cellula B che però è strettamente connessa alla cellula T. La cooperazione cellula B-cellula T è fondamentale nella produzione di questi anticorpi”.

La risposta di immunità adattativa nei soggetti sani

La risposta immunitaria coinvolge molte componenti: cellula dendritica, complesso maggiore di istocompatibilità di classe I (MHC classe I) e di classe II, cellule T CD8+ e CD4+ e anche linfociti B.

La cellula dendritica è un APC cioè una cellula specializzata a legarsi all'antigene e presentarlo, dopo processazione, ai linfociti T. Inoltre questa cellula esprime, caratteristicamente, entrambi i complessi maggiori di istocompatibilità MHC classe I e classe II.

Quindi, la cellula dendritica esprime sulla sua superficie sostanze esogene processate e le presenta sull'MHC classe II. Il linfocita T aderisce alla sua superficie grazie all'interazione con molecole di adesione; i recettori delle cellule T presenti sulla membrana della cellula dendritica si combinano con gli MHC di classe II, in caso di complementarità il complesso viene stabilizzato dal recettore del CD4+. Altre coppie di recettori e ligandi consolidano ulteriormente il legame. A questo punto si attiva la cascata di produzione di interleuchine

Nel soggetto senza AR, il complesso epitopo-MHC di classe I sulla superficie della cellula dendritica interagisce con le cellule CD8+T per attivare la proliferazione in cellule T citotossiche

adibite alla eliminazione delle particelle esogene; il complesso epitopo-MHC di classe II invece attiva le CD4+T avviandole alla differenziazione in sottopopolazioni di linfociti T produttori citochine diverse che andranno a stimolare i linfociti B e CD8+.

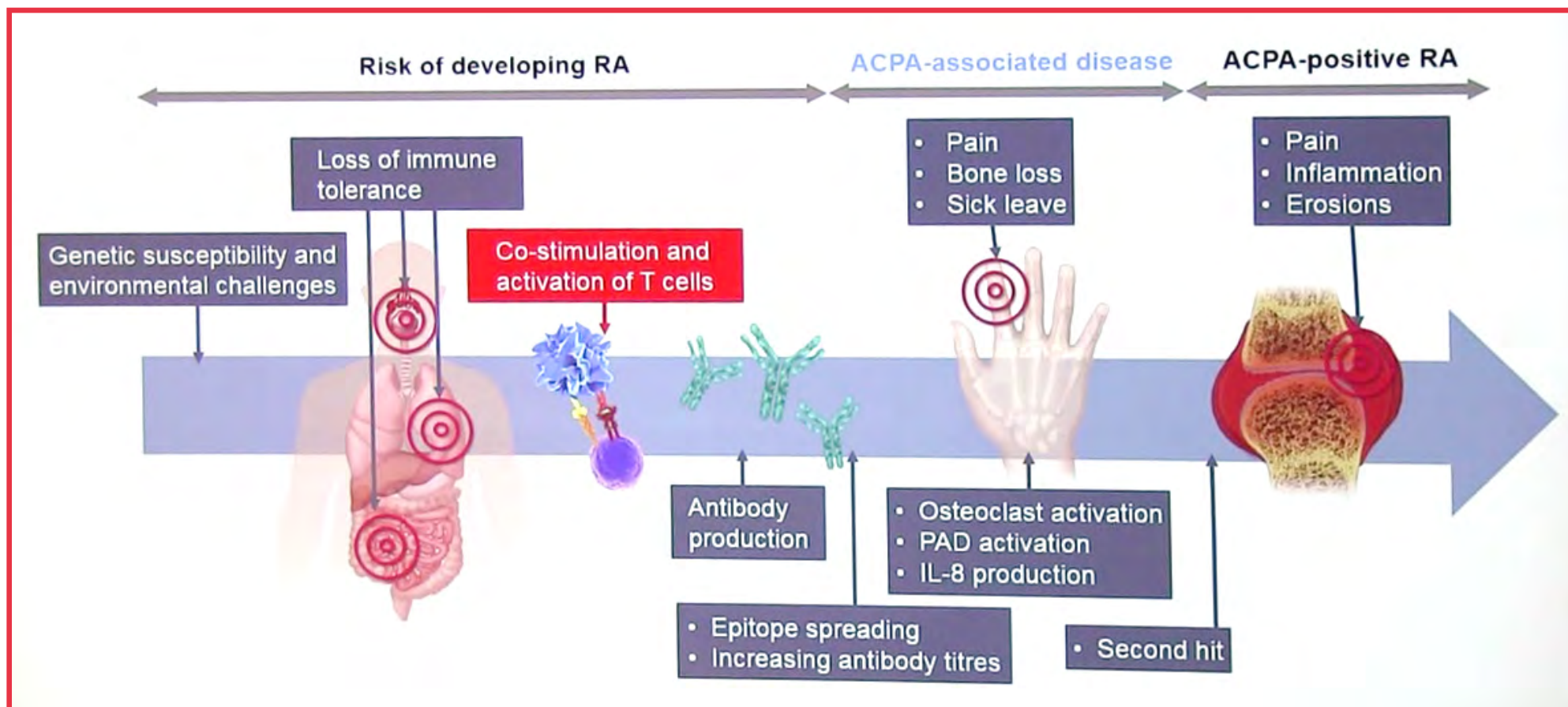
In questa fase, la maturazione e la stimolazione alla all'espansione clonale del linfocita B verso plasma cellule o cellule B memoria, dipenderà dal passaggio chiave della "co-stimolazione", ossia un meccanismo di doppio riconoscimento senza il quale la cellula CD4+ andrà incontro ad apoptosi.

Il passaggio verso l'auto-immunità nell'AR

Generalmente i peptidi "self" non sono in grado aderire al complesso MHC di classe II, tuttavia qualora il peptide venga modificato, ad esempio tramite un processo di citrullinazione che attribuisce al peptide una carica negativa, il peptide self assumerà una conformazione tale da permettergli una salda adesione al complesso MHC II della cellula APC presentante l'antigene e di conseguenza il riconoscimento da parte delle CD4+T. Il complesso poi è presentato ai linfociti B ed attiva il processo di espansione clonale di plasmacellule e cellule B memoria che però, diversamente da sopra, presenteranno l'auto-antigene e andranno ad avviare la risposta auto-immune.

Quindi, la formazione degli ACPA dipenderebbe da questo passaggio di citrullinazione [8]. In caso di infiammazione, la reazione sarebbe favorita da una maggior concentrazione localizzata di enzima peptidil-dearginasi (PAD) derivante dall'apoptosi di neutrofili senescenti in circolo o comunque richiamati in loco. Diversi studi suggeriscono che il processo di autoimmunità (loss of immune tolerance) venga innescato sistemicamente in altri comparti del corpo (ad esempio, polmoni) per poi andare ad agire successivamente a livello locale delle articolazioni.

Nel passaggio da una auto-immunità originatasi a livello extra articolare ad una a livello articolare, sembrerebbero essere



li sviluppati ormai cent'anni fa. Sappiamo che l'infiammazione della membrana sinoviale è ricca di osteoclasti con un'enorme capacità osteo-assorbente. Tradizionalmente si ritiene che le citochine pro-infiammatorie siano prodotte nelle membrane sinoviali, dove partendo da un quadro di sinovite, si ha la produzione di TNFalfa, IL-6,

coinvolti una serie di altri meccanismi immunologici, tra cui la formazione di alcuni complessi immuni, target antigenici comuni tra il sito di autoimmunità e l'area articolare, la diffusione di epitopi che porta all'autoimmunità specifica per le proteine articolari e la migrazione di cellule T attivate. [9].

ACPA, auto-immunità e infiammazione, secondo una nuova visione

Una visione più ampia dello spettro delle interazioni immunità-osso rispetto al passato, viene fornita dalla review di Schett e Gravallesse pubblicata nel 2012 [10], e che evidenzia il duplice ruolo di cellule di sottogruppi cellulari e fattori sia del sistema immunitario che scheletrico.

Come spiegato dal **prof. George Schett** (Università di Erlangen, Germania): "È necessario fare un salto di qualità per una migliore valutazione dei nostri pazienti, usare nuovi strumenti e conoscenze a disposizione, guardando oltre a quelli tradiziona-

li sviluppati ormai cent'anni fa. Sappiamo che l'infiammazione della membrana sinoviale è ricca di osteoclasti con un'enorme capacità osteo-assorbente. Tradizionalmente si ritiene che le citochine pro-infiammatorie siano prodotte nelle membrane sinoviali, dove partendo da un quadro di sinovite, si ha la produzione di TNFalfa, IL-6, IL-1beta, IL-17, che portano alla differenziazione degli osteoclasti e alla sostanziale perdita di tessuto osseo nel corso della malattia [10]. Più grave è la sinovite, peggiore è l'erosione ossea. Oggi, però, sappiamo che la differenziazione degli osteoclasti coinvolge anche fattori autoimmuni come il fattore reumatoide e gli ACPA che fino a pochi anni fa si ritenevano solo parte del meccanismo infiammatorio. I dati ottenuti negli ultimi anni ci hanno permesso di rivedere ulteriormente i concetti di patogenesi dell'AR, spostandoci dal preconetto di erosione come manifestazione irreversibile, end-stage, a una visione dinamica di erosione come processo attivo. Cosa più importante, è che l'erosione ossea inizia precocemente nel caso dell'AR ed è totalmente integrata con i meccanismi di immunità innata, autoimmunità e sinovite".

Nello specifico, evidenze da recenti studi in vitro hanno mostrato come l'aumentato assorbimento osseo sia un effetto a livello di differenziazione degli osteoclasti, piuttosto che di un'azione

inibente a livello di osteoclasti individuali [11], e come anticorpi ACPA isolati sia da sangue periferico che da liquido sinoviale umano [12] successivamente iniettati su modelli murini portano alla perdita di osso periarticolare.

"In altre parole, " ha concluso il prof. Schett, " il paradigma a cui dobbiamo pensare oggi è quello di soggetti senza AR, in cui avvengono cambiamenti precoci di volume e densità ossea in prossimità delle articolazioni, già molto tempo prima della manifestazione clinica della malattia, in cui sono presenti solo gli auto-anticorpi ed in cui gli ACPA iniziano ad indurre cambiamenti alla struttura corticale, 'preparando' le articolazioni per un successivo attacco infiammatorio da parte delle citochine".

Manuella Walker e Emilia Vaccaro

Bibliografia

1. van der Helm-van Mil HA, Verpoort K, Breedveld F. Antibodies to citrullinated proteins and differences in clinical progression of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2005;7(5)
2. Kroot EJ, de Jong BA, van Leeuwen MA, et al. The prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000;43:1831;
3. Meyer O, Labarre C, Dougados M, et al. Anticitrullinated protein/peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting five year radiographic damage. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:120-6.
4. Humphreys et al. Rheumatoid factor and anti-citrullinated protein antibody positivity, but not level, are associated with increased mortality in patients with rheumatoid arthritis: results from two large independent cohorts. *Arthritis Research & Therapy* 2014, 16:483
5. Argawaal R, Liao K, Nair R, et al. Anti-Citrullinated Peptide Antibody (ACPA) Assays and their Role in the Diagnosis of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009 November 15; 61(11): 1472-1483. doi:10.1002/art.24827
6. Song 2010 Q J Med 2010; Autoantibodies in rheumatoid arthritis: rheumatoid factors and anticitrullinated protein antibodies 103:139-146 doi:10.1093/qjmed/hcp165
7. Sokolove J, Johnson D, Lahey L, et al. Rheumatoid factor as a potentiator of anti-citrullinated protein antibody mediated inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2014 April 1; 66(4): 813-821. doi:10.1002/art.38307. 2014
8. Willemze A1, Trouw LA, Toes RE, Huizinga TW. The influence of ACPA status and characteristics on the course of RA. *Nat Rev Rheumatol*. 2012 Jan 31;8(3):144-52. doi: 10.1038/nrrheum.2011.204.
9. Demoruelle K, Deane K, Holers M. When and Where Does Inflammation Begin in Rheumatoid Arthritis? *Curr Opin Rheumatol* 2014 Jan;26(1):64-71. doi: 10.1097/BOR.0000000000000017
10. Schett G and Gravallese E. Bone erosion in rheumatoid arthritis: mechanisms, diagnosis and treatment. *Nat Rev Rheumatol* 2012; 8(11): 656-664. doi:10.1038/nrrheum.2012.153.
11. Harre U, Induction of osteoclastogenesis and bone loss by human autoantibodies against citrullinated vimentin. *J clinical invest* 2012. doi:10.1172/JCI60975].
12. Krishnamurthy A, Johua V, Haj Hensvold A; Identification of a novel chemokine-dependent molecular mechanism underlying rheumatoid arthritis-associated autoantibody-mediated bone loss. *Ann Rheum Dis* 2016. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208093]
13. Boeters D, Mangnus L, Ajeganova S, et al. The prevalence of ACPA is lower in rheumatoid arthritis patients with an older age of onset but the composition of the ACPA response appears identical. *Arthritis Research & Therapy* (2017) 19:115 DOI 10.1186/s13075-017-1324-y.

ABATACEPT EFFICACE NEL TRATTAMENTO MIRATO CONTRO GLI ACPA

Ad oggi, l'unico biologico in grado di modulare selettivamente la co-stimolazione alla base dell'attivazione della cellula T è abatacept. Durante la 70^a edizione del congresso EULAR di Madrid sono stati presentati nuovi risultati di studi e analisi post hoc su questa molecola che confermano il blocco della co-stimolazione e della progressione di malattia, soprattutto nei pazienti con titolazione più alta di ACPA, quindi nei pazienti con malattia più aggressiva e con fattori prognostici peggiori.

Sebbene il farmaco sia in commercio in Italia ormai da una decina di anni, è solo in questi ultimi anni, in seguito alla comprensione del meccanismo d'azione degli ACPA e del loro ruolo nello sviluppo dell'artrite reumatoide (AR) che si è riusciti a spiegare la sua migliore efficacia rispetto ad altri biologici ed apprezzare il suo pieno potenziale nel trattamento dell'AR e altre malattie auto-immuni.

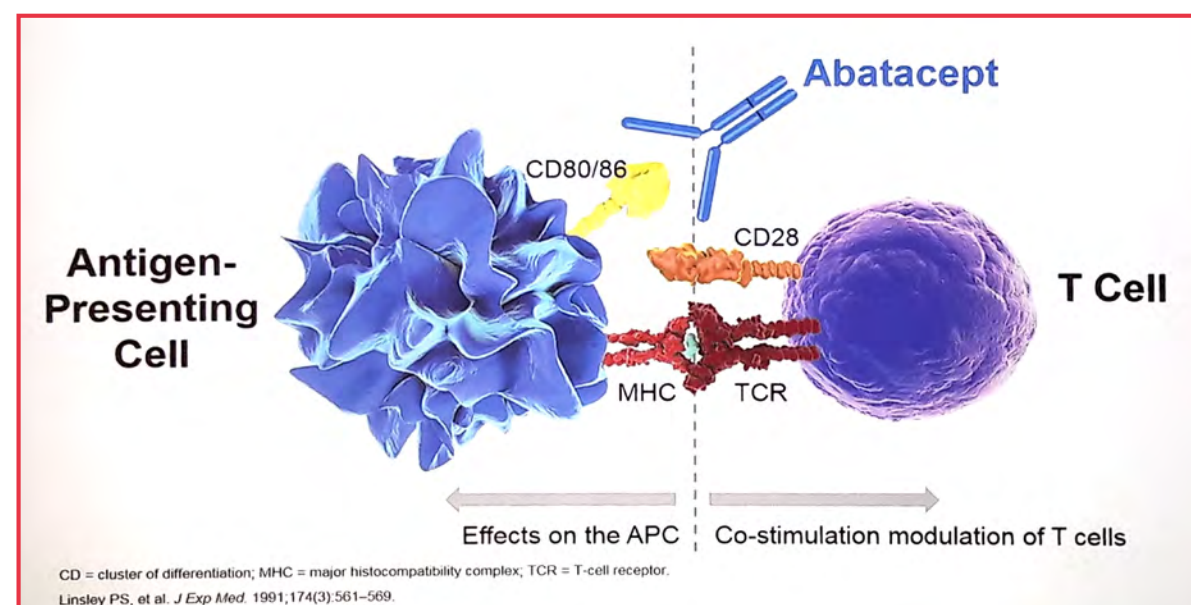
“Gli ACPA si sono rivelati di recente come fattori predittivi di risposta alle terapie biologiche. Un blocco della co-stimolazione come quello operato da abatacept che avviene upstream a un livello dove avviene la produzione degli auto-anticorpi possa essere associato a una buona risposta clinica nei soggetti che hanno una positività per gli ACPA e questo emerge sia da una post hoc analysis dello studio AMPLE che dimostra come i pazienti con più alto titolo di ACPA abbiano una migliore risposta clinica rispetto a quelli a titolo più basso passando attraverso tutta una serie di analisi che dimostrano la predittività degli ACPA nel determinare la risposta clinica”, ha precisato il **dott. Ennio Favalli**, Istituto Gaetano Pini-CTO, Milano.



dott. Ennio Favalli

Artrite reumatoide: ruolo degli ACPA come fattori predittivi di risposta alle terapie biologiche

 **GUARDA IL VIDEO**



Il **prof. Schett**, Università di Erlangen_Nuremberg, Germania in un simposio durante il congresso EULAR2017 ha sottolineato: "abatacept va a bloccare l' APC target, nello specifico un monocita, impedendo la co-stimolazione e quindi la differenziazione dei monociti in osteoclasti. Quindi, oltre al suo noto ruolo anti-infiammatorio, abatacept esercita anche un diretto effetto protettivo sull'erosione ossea nell'AR".

Efficacia di abatacept: evidenza dai trial clinici in letteratura

Negli ultimi anni, l'efficacia di abatacept (ABA) nel trattamento dell'AR è stata valutata da diversi studi clinici, tra cui ricordiamo, i trial AMPLE, AGREE, AVERT, dimostrando una sua efficacia nel bloccare la progressione della malattia e nel raggiungimento della remissione stabile nel tempo, soprattutto nei pazienti con titolazione più alta di ACPA, quindi nei pazienti con malattia più aggressiva e con fattori prognostici peggiori.

L'azione di tale farmaco sui processi autoimmuni è emersa dallo studio AVERT che ha valutato a 12 mesi la remissione DAS28-PCR in pazienti affetti da AR in trattamento con ABA+MTX, ABA+placebo e placebo + MTX in pazienti con recente manifestazione dei sintomi della malattia (vedi articolo "Artrite reumatoide, ulteriori conferme di efficacia per abatacept anche in pazienti naïve a MTX").

	AVERT ¹	AGREE ^{2,3}	AMPLE ^{4,5}
Type of treatment	ABA + MTX/ABA/MTX	ABA + MTX/MTX	ABA + MTX/ADA + MTX
Line of treatment	Naïve to MTX	Naïve to MTX	MTX-IR
Number of patients	119/116/116	256/253	318/328
CCP (+), %	100	90	77
RF (+), %	95	96	76
Disease duration, mo	–	6.2 ^a	21
Symptom duration, mo	6–7	–	–
Baseline DAS28-CRP	5.4	6.3	5.5
CRP, mg/dL	1.7	3.1	1.6
Baseline HAQ	1.4	1.7	1.5

^aThe AGREE study was conducted with an early RA patient population, defined as having disease duration <2 years.

Abatacept use as a monotherapy is not authorised in Europe. It is an indication of Abatacept in the United States.

ABA = abatacept; ADA = adalimumab; CCP = cyclic citrullinated protein; CRP = C-reactive protein; DAS = disease activity score; eRA = early rheumatoid arthritis; HAQ = Health Assessment Questionnaire; IR = inadequate response; MTX = methotrexate; RF = rheumatoid factor.

1. Emery P, et al. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(1):19-26; 2. Bathon J, et al. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(11):1949-1956; 3. ORENCIA [Summary of Product Characteristics]. Spain: Bristol-Myers Squibb; May 2017; 4. Schiff M, et al. *Ann Rheum Dis*. 2013;73(1):86-94; 5. Sokolova J, et al. *Ann Rheum Dis* 2016;75(4):709-714.

Questo studio ha dimostrato un aumento del tasso di remissione tra i pazienti trattati con ABA + MTX rispetto ai due trattamenti singoli. In linea con questi risultati, vi sono anche gli studi AMPLE e AGREE.

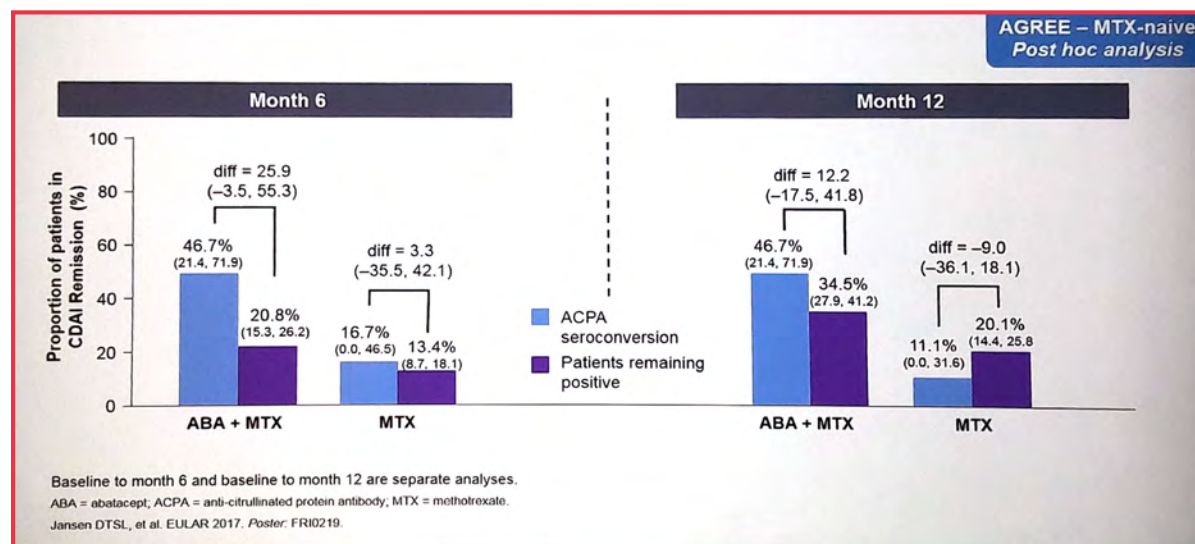
Maggiore efficacia di ABA nei pazienti con alta titolazione di ACPA al basale

Uno studio post hoc dello studio AMPLE con l'obiettivo di confrontare l'efficacia di ABA SC+ MTX versus l'anti-TNF adalimumab (ADA) SC + MTX in pazienti ACPA+ e AR erosiva precoce ha evidenziato una miglior risposta clinica tra quei pazienti con titolazione più alte per ACPA. Nello specifico, dati dallo studio AMPLE mostrano una risposta differenziale DAS-28 CRP nei pazienti trattati con ABA e titolazione più alta di ACPA, e anche per CDAl.

Risultati simili sono stati osservati anche dallo studio AGREE, che aveva valutato l'efficacia del trattamento con ABA + MTX versus MTX da solo nella remissione e la progressione del danno articolare in pazienti naïve al trattamento con MTX. (Per dettagli studio AMPLE e AGREE e analisi post hoc vedi articolo "Artrite reumatoide erosiva e sieropositiva all'esordio, abatacept batte anti-TNF in analisi post-hoc".)

L'analisi post hoc di questo studio ha valutato nello specifico l'effetto di abatacept sulla conversione ACPA+ e RF+ alla sieronegatività e la relazione tra lo stato di conversione sieronegativa sullo stato clinico. I risultati hanno dimostrato tra i pazienti trattati con abatacept un alto tasso di sieroconversione di ACPA/RF+ circa due volte superiore rispetto a quelli trattati con il solo MTX.

I pazienti con sieroconversione hanno inoltre mostrato una minore progressione radiografica e raggiunto uno stato di remissione DAS28 sostenuto nel tempo. La percentuale di pazienti in remissione CDAl era maggiore tra i pazienti con sieroconversione [3].



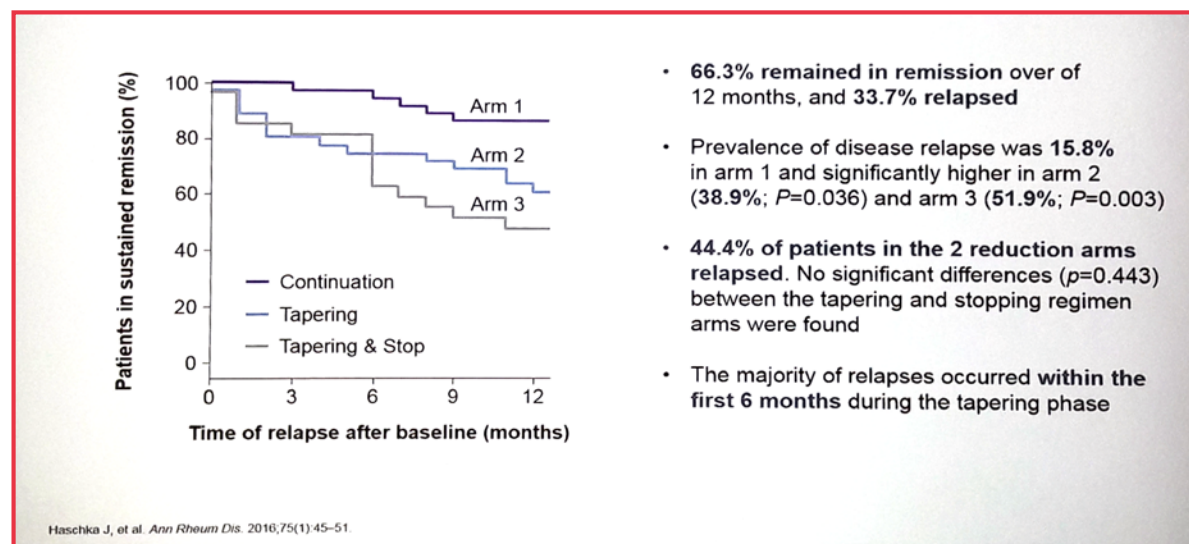
Abatacept su anti-CCP e IgG

Lo studio di Wunderlike et al, ha valutato a 30 mesi l'effetto di una serie di DMARDS (MTX, TNFi, tocilizumab, rituximab, e ABA) sui livelli di anticorpi anti-CCP e IgG in pazienti con AR. I risultati hanno mostrato un decremento significativo dei livelli di anticorpi nei pazienti trattati con rituximab e abatacept, già dopo 6 e 12 mesi.

Lo studio ha anche valutato la differenza anche in termini di livelli di anti-CCP2 e IgG, evidenziando come a differenza di rituximab, abatacept non influenzi i livelli di IgG, che è un aspetto piuttosto rilevante in termini di rischio di infezione.

Abatacept nell'inibizione della formazione di anticorpi e remissione della malattia

Il recente studio RETRO ha valutato vari DMARDS in termini di raggiunta remissione a 12 mesi, con l'obiettivo di valutare una eventuale interruzione del trattamento secondo tre modalità distinte: un braccio di trattamento continuo a piena dose DMARD, uno in trattamento a dosaggio ridotto del 50% per 12 mesi, ed infine uno a dosaggio ridotto nei primi 6 mesi, seguito da dosaggio ridotto del 50% nei successivi 6 mesi e poi interrompendo il trattamento [4].



In generale, il mantenimento è stato migliore nel braccio 1 dei pazienti in trattamento continuato, con ricomparsa della malattia solo nel 15,8%. Negli altri due bracci, il 44% di pazienti ha avuto ricomparsa della malattia entro i primi 6 mesi della fase di titolazione del dosaggio.

È emerso inoltre che la remissione della malattia è più probabile in assenza di auto-anticorpi, suggerendo che sebbene si possa portare il paziente alla remissione per l'infiammazione, questa non potrà essere stabile senza la gestione dell'aspetto dell'autoimmunità.

In conclusione, come ha sottolineato il prof. Roberto Gerli, Ordinario di Reumatologia all'Università degli Studi di Perugia: "abatacept ha la capacità di bloccare una molecola co-stimolatoria della cellula T, riducendo l'attività della cellula T e di conseguenza della cellula B e influenzando anche sulla produzione degli anticorpi ACPA. Il paziente che presenta una positività per anticorpi anti-peptide citrullinato risponde meglio rispetto a pazienti che non presentano questi anticorpi ed essendo questi soggetti a più alto rischio di danno articolare questa terapia si inquadra molto bene nel panorama terapeutico per il paziente con AR".

Manuella Walker

Bibliografia

1. Emery P, Burmester GR, Bykerk VP, et al. Evaluating drug-free remission with abatacept in early rheumatoid arthritis: results from the phase 3b, multicentre, randomised, active-controlled AVERT study of 24 months, with a 12-month, double-blind treatment period. *Ann Rheum Dis* 2015 74(1)
2. Sokolove, J, Schiff M, Fleischermann R. et al. Impact of baseline anti-cyclic citrullinated peptide-2 antibody concentration on efficacy outcomes following treatment with subcutaneous abatacept or adalimumab: 2-year results from the AMPLE trial. *Ann Rheum Dis*. 2016 Apr;75(4):709-14. DOI:10.1136/annrheumdis-2015-207942
3. Jansen D, Emery P, Smolen J et al. Association Between Conversion To Acpa/Rf Seronegative Status And Clinical Outcomes Following Treatment With Abatacept In Combination With Methotrexate Compared With Methotrexate Alone In Patients With Early Rheumatoid Arthritis And Poor Prognostic Indicators. Abstract EULAR 2017
4. Haschka J, Englbrecht M, Hueber AJ, et al. Relapse rates in patients with rheumatoid arthritis in stable remission tapering or stopping antirheumatic therapy: interim results from the prospective randomised controlled RETRO study. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75(1):45-512016



ARTRITE REUMATOIDE, ULTERIORI CONFERME DI EFFICACIA PER ABATACEPT ANCHE IN PAZIENTI NAÏVE A MTX

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.

A settembre dello scorso anno, la Commissione Europea ha approvato l'estensione d'impiego di abatacept, sia in formulazioni endovena che sottocute e in combinazione con metotressato (MTX), nei pazienti adulti con AR, con malattia attiva e progressiva e naïve al trattamento con MTX.

Due i trial clinici di Fase III alla base dell'approvazione della Commissione Europea per la nuova indicazione d'uso di abatacept: lo studio AGREE (Abatacept study to Gauge Remission and joint damage progression in MTX-naïve patients with Early Erosive RA) e lo studio AVERT (Assessing Very Early Rheumatoid Arthritis Treatment).

A distanza di alcuni anni dalla pubblicazione degli studi registrativi AGREE e AVERT sull'efficacia di abatacept in popolazioni affette da artrite reumatoide (AR) all'esordio (in combinazione con MTX), naïve a MTX, sono stati resi noti, in occasione dell'ultimo congresso EULAR, i risultati di analisi post-hoc relative a questi due studi.

Ecco, di seguito, una breve panoramica dei risultati di queste analisi presentate al Congresso.

1) Effetto della conversione a sieronegatività ACPA/RF sugli outcome di trattamento (analisi post-hoc studio AGREE)

Razionale dello studio

L'AR, come è noto, si caratterizza per la produzione di autoanticorpi, tra i quali abbiamo gli ACPA e il fattore reumatoide (FR), associati a prognosi sfavorevole. In questo processo, l'interazione tra cellule B e T è fondamentale nella produzione di autoanticorpi come gli ACPA e abatacept, come modulatore della co-stimolazione, potrebbe interferire con questo processo. Questo è stato valutato in un'analisi post-hoc dei dati provenienti dallo studio AGREE, finalizzata a valutare l'effetto di abatacept (modulatore della co-stimolazione delle cellule T), in combinazione con MTX vs MTX da solo sulla conversione alla sieronegatività degli anticorpi ACPA e RF, e ad approfondire la relazione esistente tra la conversione a sieronegatività e risposta clinica.

Cenni sullo studio AGREE

AGREE era uno studio di fase IIIB, multinazionale, randomizzato, in doppio cieco, della durata di 12 mesi, condotto in pazienti naïve a metotrexato affetti da artrite reumatoide iniziale, in rapida progressione. Lo studio ha dimostrato che abatacept, in infusione endovenosa in associazione a metotrexato, presenta un'efficacia significativa vs metotrexato in monoterapia in pazienti

con artrite reumatoide da moderata a severa con fattori di prognosi sfavorevole. Lo studio AGREE ha raggiunto gli endpoint co-primari come definiti dalla percentuale di pazienti che hanno manifestato un valore di DAS28-CRP $< 2,6$ dopo un anno (41% vs 23%; $p < 0,001$) e dall'inibizione della progressione radiografica dopo un anno (variazione media del punteggio Sharp totale: 0,6 vs 1,1; $p = 0,04$).

Disegno e risultati principali dello studio post-hoc

I ricercatori hanno effettuato misurazioni del titolo autoanticorpale nei pazienti reclutati nello studio AGREE sia all'inizio dello studio che a distanza di 6 e 12 mesi (nella fase in doppio cieco del trial). I pazienti che presentavano titoli autoanticorpali al di sotto della soglia di positività (ACPA 5 AU/mL; RF [IgM] 15 IU/mL) a 6 e a 12 mesi erano quelli che avevano acquisito la sieronegatività autoanticorpale per sieroconversione. Inoltre, i ricercatori hanno indagato la relazione esistente tra la conversione allo stato di sieronegatività ACPA e la risposta clinica al trattamento assegnato, a 6 e a 12 mesi.

I risultati a 6 mesi hanno mostrato che il 6,6% (15/227) e il 17% (39/230) dei pazienti in terapia di associazione abatacept-MTX erano, rispettivamente, ACPA negativi e RF negativi, a fronte di un 2,9% (6/208) e di un 9,5% di pazienti in monoterapia con MTX.

A 12 mesi il trend non è cambiato: la sieronegatività ACPA e RF è stata documentata, rispettivamente in una proporzione più ampia di pazienti trattati con abatacept+MTX (7,1% e 18,5%) rispetto a quanto osservato nel gruppo di pazienti trattati con MTX in monoterapia (4,5% e 14,6%).

Maggiore conversione alla sieronegatività autoanticorpale indotta dal trattamento con abatacept = outcome migliori di trattamento

Una proporzione più ampia di pazienti in terapia di combinazione con abatacept, sieroconvertiti per ACPA e FR, ha raggiunto la remissione di malattia (DAS28[CRP] $< 2,6$ or CDAI $\leq 2,8$) rispetto ai pazienti in terapia di combinazione che mantenevano la sieropositività ACPA o ai pazienti trattati con MTX da solo, indipendentemente dallo status sierologico autoanticorpale (fig.1)

Inoltre, i pazienti in terapia di combinazione, virati verso la sieronegatività ACPA, hanno mostrato una probabilità maggiore cumulativa di raggiungimento dello status di remissione sostenuta di malattia (DAS28 [CRP] $< 2,6$) e una più ridotta progressione radiografica di malattia, a suggerire come il trattamento di combinazione, cambiando lo status autoanticorpale, sia in grado di migliorare gli outcome di trattamento.

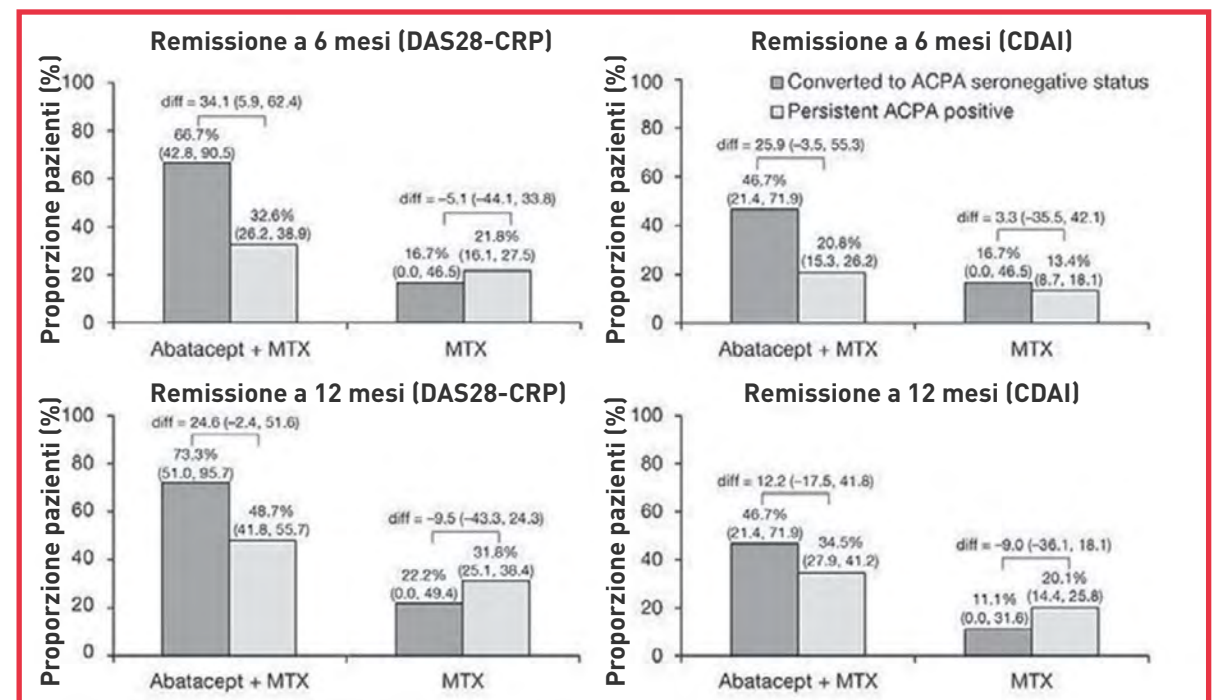


Figura 1 – Proporzioe di pazienti in remissione, in base a punteggio DAS28-CRP o criteri CSAI, sulla base della condizione di sieropositività/ sieronegatività

2) Effetto dell'infiammazione basale sugli outcome clinici di trattamento (analisi post-hoc studio AVERT)

Razionale dello studio

L'imaging a risonanza magnetica (MRI) è in grado di fornire evidenze dirette della presenza di infiammazione articolare, consentendo una stratificazione dei dati dei pazienti in base al livello di infiammazione documentato da questo esame. Alcuni autori ipotizzano che tale stratificazione possa essere utile nella scelta di una terapia adeguata e nel predire la risposta al trattamento somministrato.

Tale ipotesi ha suggerito l'allestimento di un'analisi post-hoc dei dati provenienti dallo studio AVERT, finalizzata a valutare la proporzione di pazienti in grado di raggiungere lo stato di remissione di malattia a seguito del trattamento con abatacept, sulla base dello status infiammatorio iniziale rilevato mediante MRI.

Cenni sullo studio AVERT

AVERT aveva confrontato abatacept 125 mg per via sottocutanea in combinazione con MTX, abatacept 125 mg per via sottocutanea in monoterapia e MTX in monoterapia nell'induzione della remissione definita dal DAS28 dopo 12 mesi di trattamento in 351 pazienti con AR iniziale attiva, da moderata a severa (DAS28-CRP medio 5,4; durata media dei sintomi inferiore a 6,7 mesi), che non erano stati trattati con MTX o altro DMARD in precedenza (MTX-naïve).

I pazienti presentavano anche fattori prognostici sfavorevoli per la progressione rapida della malattia (positività agli anticorpi ACPA, e/o RF, presenza basale di erosioni alle articolazioni). Gli endpoint co-primari hanno comparato la percentuale di pazienti con remissione definita con DAS28 (DAS28-CRP < 2,6) con abatacept + metotrexato o con solo metotrexato al 12° mese e a 12 e 18 mesi.

Al 12° mese un numero significativamente maggiore di pazienti in terapia di combinazione con abatacept ha ottenuto una remissione definita con DAS28 rispetto a solo MTX (abatacept + MTX 60,9%; solo MTX 45,2%). Simili risultati a 12 mesi sono stati osservati con altre misure di efficacia, inclusa la remissione Booleana (abatacept + MTX 37,0%; solo MTX 22,4%), la remissione secondo CDAI (abatacept + MTX 42,0%; solo MTX 27,6%) e SDAI (abatacept + MTX 42,0%; solo MTX 25,0%).

Disegno e risultati principali dello studio post-hoc

In quest'analisi post-hoc, i pazienti reclutati nel trial AVERT sono stati stratificati in gruppi sulla base di un punteggio relativo all'infiammazione, documentata al basale mediante MRI.

In base alla gravità della infiammazione così definita, i pazienti erano classificati in pazienti con infiammazione ridotta (≤ 3 per sinovite, ≤ 3 per osteite e ≤ 9 in combinazione, anche se l'osteite aveva un peso doppio nella determinazione dello score) e in pazienti con infiammazione elevata (> 3 , > 3 o > 9 , rispettivamente).



Criteri remissione	Infiammazione ridotta ABA+MTX (n=63)	Infiammazione ridotta MTX (n=62)	Infiammazione elevata ABA+MTX (n=51)	Infiammazione elevata MTX (n=49)
DAS28-CRP	39 (61,9)	31 (50)	31 (60,8)*	20 (40,8)
CDAI	24 (38,1)	20 (32,3)	24 (47,1)*	10 (20,4)
SDAI	25 (39,7)	20 (32,3)	23 (45,1)*	8 (16,3)
Booleano	22 (34,9)	18 (29)	20 (39,2)*	8 (16,3)

Tabella 1 – Proporzioni di pazienti in remissione a 12 mesi in base al trattamento e allo stato infiammatorio (rilevato mediante MRI)

* p<0,05 vs MTX da solo

I ricercatori hanno determinato la proporzione di pazienti in grado di raggiungere i seguenti outcome di remissione a 12 mesi: 1) CDAI $\leq 2,8$; DAS28-CRP $< 2,6$, SDAI $\leq 3,3$ e punteggio Booleano (TJC ≤ 1 , SJC ≤ 1 , CRP ≤ 1 mg/dL e valutazione globale attività di malattia da parte del paziente ≤ 1 su una scala da 0 a 10) sia in base al grado di infiammazione al basale che al trattamento impiegato per effettuare i confronti di efficacia.

Lo stato infiammatorio iniziale, documentato mediante MRI, predice la risposta clinica al trattamento

Dai risultati di questa analisi è emerso che i pazienti con un grado di infiammazione al basale più elevato, documentato mediante MRI, sembrano trarre un beneficio maggiore dal trattamento di combinazione abatacept+MTX rispetto alla monoterapia con MTX (tab.1).

Dunque, l'infiammazione al basale, documentata mediante MRI, rappresenta un predittore affidabile di risposta clinica successiva al trattamento con abatacept nell'AR, per cui i dati di MRI potrebbero avere un'utilità clinica nelle decisioni sul trattamento, in aggiunta alle informazioni ottenute dalla sola osservazione clinica.

Nicola Casella

Bibliografia

- 1) Jansen D et al. Association Between Conversion to ACPA/RD Seronegative Status and Clinical Outcomes Following Treatment with Abatacept in Combination with Methotrexate Compared with Methotrexate Alone in Patients with Early Rheumatoid Arthritis and Poor Prognostic Indicator. EULAR 2017 Abstract FRI0219
- 2) Ahmad H., Baker J., Emery P., et al. Evaluation of the Impact of Baseline Levels of MRI-Detected Inflammation of Treatment Response in Early, Seropositive, MTX-Naïve RA: Data from AVERT Trial. EULAR 2017 Abstract OP0284

ARTRITE REUMATOIDE EROSIVA E SIEROPOSITIVA ALL'ESORDIO, ABATACEPT BATTE ANTI-TNF IN ANALISI POST-HOC

In pazienti con AR all'esordio sieropositiva ed erosiva, il trattamento con abatacept sembrerebbe essere più efficace di un farmaco anti-TNF di confronto.

Sono queste le conclusioni, necessitanti di conferme, di un'analisi post-hoc dei dati provenienti dal trial AMPLE sull'impiego di abatacept in pazienti con AR naïve ai farmaci biologici.

Razionale dello studio

I pazienti con positività autoanticorpale agli ACPA tendono a sviluppare AR erosiva di grado più severo rispetto ai pazienti sieronegativi.

Sieropositività ed erosioni sono considerati, in base alle linee guida EULAR di trattamento dell'AR, fattori prognostici sfavorevoli all'identificazione di quei pazienti con AR che necessitano di un intervento clinico tempestivo ed aggressivo al contempo.

Dal momento che la malattia nei pazienti con AR all'esordio sieropositiva ed erosiva è guidata prevalentemente da caratteristiche immunologiche, la risposta alla terapia per l'AR potrebbe variare in base al meccanismo terapeutico d'azione del farmaco utilizzato.

Abatacept e adalimumab sono due bDMARD di documentata efficacia nell'AR, che si caratterizzano per l'aver meccanismi d'azione differenti: abatacept, infatti, 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. Adalimumab, invece, è un farmaco anti-TNF, ovvero un inibitore della citochina TNF-alfa che causa infiammazione e danno alle articolazioni ed anche in altre sedi dell'organismo.

Su queste premesse è stata sviluppata quest'analisi post-hoc dei dati del trial AMPLE sull'impiego di abatacept vs un farmaco anti-TNF di confronto allo scopo di mettere a confronto l'efficacia di questi due farmaci in questa tipologia di pazienti.

Cenni sullo studio AMPLE

Lo studio AMPLE era uno studio di fase III, della durata di 2 anni, nel corso del quale pazienti naïve ai farmaci biologici con AR attiva e risposta inadeguata a MTX erano stati randomizzati a trattamento settimanale con 125 mg di abatacept o a 40 mg di adalimumab, a cadenza quindicinale (con l'aggiunta, in entrambi i casi, di una dose stabile di MTX).

I risultati a 2 anni hanno documentato il raggiungimento delle risposte ACR20/50/70, rispettivamente, nel 59,7%, 44,7% e 31,1% dei pazienti trattati con abatacept e nel 60,1%, 46,6% e 29,3% dei pazienti trattati con adalimumab.

Lo studio, inoltre, ha documentato una sovrapponibilità di risultati tra i due gruppi di trattamento anche con riferimento all'incidenza di eventi avversi (AE) e di AE seri, anche se nel gruppo trattato con abatacept il tasso di abbandono della terapia è risultato inferiore (3,8% vs. 9,5%).

Disegno e risultati principali dello studio post-hoc

In questa analisi post-hoc dei dati dello studio AMPLE, sono stati messi a confronto gli outcome clinici ottenuti con i 2 trattamenti in una sotto-popolazione di pazienti con caratteristiche iniziali specifiche, quali la durata di malattia ≤ 6 mesi, la sieropositività ad RF o agli ACPA e un numero di erosioni radiografiche >1 .

Sia l'attività di malattia che gli outcome riferiti dai pazienti sono stati valutati a 26, 52 e 104 settimane.

Dei 318 pazienti trattati con abatacept e dei 328 trattati con adalimumab all'inizio del trial, 38 del primo gruppo e 45 del secondo, rispettivamente, presentavano tutte le caratteristiche iniziali specificate (coorte 1) mentre 280 e 283 pazienti rispettivamente, si caratterizzavano per l'assenza di almeno una delle caratteristiche specificate sopra (coorte 2).

Nel complesso, comunque, le caratteristiche dei pazienti al basale, compreso il titolo degli autoanticorpi ACPA, erano ben bilanciate tra i gruppi, con l'eccezione del peso corporeo.

Considerando la prima coorte, la variazione media corretta del punteggio DAS28-CRP settimane rispetto al basale con abatacept è stata pari a:

- 1) -2,18 (IC95%= - 2,61; -1,75) rispetto a -1,56 (IC95%= - 2,01; -1,11) a 26 settimane
- 2) -2,58 (IC95%= -2,99; -2,17) rispetto a -1,68 (IC95%= -2,10; -1,25) a 52 settimane

- 3) -2 (IC95%= -2,49, -1,50) a 104 settimane

Trend simili di aumentata efficacia con abatacept vs l'anti-TNF di confronto sono stati documentati per le variazioni dal basale di altri parametri quali CDAI, SDAI, HAQ-DI, dolore e astenia, mentre non sono state documentate differenze in termini di progressione radiografica di malattia.

Per quanto riguarda la seconda coorte, non sono state osservate differenze degli outcome clinici tra i 2 gruppi di trattamento,

In ragione delle differenze di peso iniziale tra i due gruppi di trattamento nella coorte 1, un'analisi di sensitività condotta successivamente ha dimostrato un effetto trascurabile del peso corporeo sull'efficacia del trattamento.

Riassumendo

I risultati di quest'analisi post-hoc dei dati dello studio AMPLE sembrano suggerire un incremento di efficacia legato al trattamento con abatacept in pazienti con AR all'esordio sieropositiva ed erosiva rispetto ad un farmaco anti-TNF di confronto.

Date la ridotta numerosità del campione di pazienti considerato in questa analisi, sono comunque necessari ulteriori trial randomizzati ben dimensionati finalizzati a mettere a confronto il beneficio dei bDMARD con meccanismi d'azione alternativi in pazienti con AR all'esordio e progressivamente ingravescente.

Nicola Casella

Bibliografia

Fleischmann R et al. Efficacy of Abatacept Versus Adalimumab in Patients with Serepositive, Erosive Early RA: Analysis of a Randomized Controlled Clinical Trial (AMPLE). EULAR 2017 Abstract SAT0041

CONFERME PER GOLIMUMAB DAI DATI DI REAL WORLD

Arrivano dalla real life una serie di conferme cliniche per golimumab. L'anti TNF si conferma attivo a lungo termine e anche gli outcome riportati dal paziente sono positivi, quali la persistenza al trattamento e la soddisfazione del paziente per la terapia ricevuta. Inoltre, golimumab ha migliorato l'artrite e le manifestazioni cutanee nei pazienti con artrite psoriasica attiva. Questi sono i risultati di una serie di studi condotti in setting di vita reale presentati all'EULAR 2017 di Madrid.

Studio GO-NICE

Nello studio GO-NICE, golimumab ha mostrato miglioramenti nell'efficacia clinica riportati anche dagli stessi pazienti naïve con artrite reumatoide (AR), artrite psoriasica (PsA) o spondilite anchilosante (SA).

L'efficacia clinica del golimumab e i miglioramenti riportati dagli stessi pazienti dopo il trattamento con questo anticorpo monoclonale anti-TNF sono stati riportati dallo studio GO-NICE, condotto in Germania.

“A differenza dei dati di trial clinici randomizzati, il trial GO-NICE ha raccolto risultati da una popolazione reale di pazienti con AR, PsA o SA. A questo proposito, abbiamo visto risultati clinici promettenti e una situazione rassicurante in termini di sicurezza. Inoltre, abbiamo considerato di particolare interesse anche gli outcome riportati dal paziente stesso osservando un significativo miglioramento a lungo termine del dolore, della stanchezza, della capacità funzionale e della soddisfazione del paziente. Questi dati si sono osservati in pazienti naïve per il biologico, simili al miglioramento osservato in precedenza nella popola-

zione che aveva già esperienza con il biologico” ha commentato l'autore principale dello studio, il professor **Klaus Krüger**, reumatologo al Praxiszentrum St Bonifatius, München, in Germania.

Studio GO-PRACTICE

Lo studio GO-PRACTICE, condotto in Francia su 754 pazienti trattati con golimumab (22% con AR, 13% con PsA e 64% con SA) ha mostrato che il trattamento era associato a miglioramenti clinici che persistevano nel tempo (12 mesi); della popolazione trattata, il 37% aveva già ricevuto una terapia biologica.

L'obiettivo primario di questa analisi intermedia è stato quello di valutare i tassi di persistenza del trattamento con golimumab a un anno. Dei 163 pazienti con dati disponibili ad un anno, il 56,4% era ancora in trattamento con golimumab (il 61,9% dei quali era naïve per i biologici); Il tasso di persistenza era simile nei tre gruppi di malattia e il motivo più comune per la sospensione era la mancata risposta primaria.

Studio GO-VIBRANT

I risultati del principale studio di fase III, GO-VIBRANT, ha mostrato l'efficacia di golimumab, somministrato per via endovenosa, nel trattamento dell'artrite psoriasica attiva.

Il 75,1% dei pazienti con artrite psoriasica attiva, trattati con golimumab 2mg/kg hanno raggiunto almeno un miglioramento del 20% nei segni e nei sintomi dell'artrite misurati mediante i criteri ACR20 alla 14a settimana, rispetto al 21,8% dei pazienti trattati con placebo ($p < 0,001$). Il golimumab ha inoltre mostrato un miglioramento significativo in tutti gli endpoint secondari che

hanno valutato miglioramenti nei sintomi della pelle, danni alle articolazioni e misure di qualità della vita correlate alla salute.

Il trattamento con golimumab al basale, alla 4^o settimana e ogni otto settimane ha portato a miglioramenti statisticamente significativi anche in tutti gli endpoint secondari ($p < 0,001$ per tutte le misure).

“I risultati dello studio GO-VIBRANT hanno dimostrato che il trattamento con golimumab per via endovenosa ha migliorato le manifestazioni della pelle e i sintomi delle articolazioni nei pazienti con artrite psoriasica attiva e ha inibito la progressione dei danni strutturali, che sono importanti obiettivi di trattamento nella gestione di questa malattia progressiva e infiammatoria”, ha commentato il dottor **Arthur Kavanaugh**, professore di medicina della University of California San Diego e presidente del comitato direttivo del GO-VIBRANT. “La somministrazione endovenosa del golimumab potrebbe rappresentare un’importante nuova terapia anti-TNF-alfa da considerare in futuro per il trattamento dell’artrite psoriasica attiva”.

GO-VIBRANT è un trial multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo condotto per valutare l’efficacia e la sicurezza del golimumab intravenoso in pazienti adulti con artrite psoriasica attiva e naïve ai farmaci biotecnologici. I pazienti ($n = 480$) sono stati randomizzati a ricevere golimumab via endovenosa 2 mg / kg alle settimane 0, 4 e successivamente ogni 8 settimane o placebo nelle settimane 0, 4, 12 e 20 con crossover al farmaco attivo alla 24a settimana. L’endpoint primario era la risposta ACR20 alla settimana 14. Gli endpoint controllati alla settimana 14 includevano ACR50, ACR70, PASI 75, la variazione dal basale dell’indice HAQ-DI, entesiti, dattilite e i punteggi SF-36 PCS / MCS. Alla settimana 24, sono stati valutati l’ACR50 e il cambiamento rispetto al basale del punteggio vdH-S modificato (danni strutturali)

Monica Guerini



ARTRITE REUMATOIDE: MENO DOLORE, PIÙ LAVORO E PRODUTTIVITÀ

Dolore e senso di fatica sono i due più importanti e invalidanti sintomi riferiti dai pazienti con artrite reumatoide, che possono perdurare nonostante le terapie. In una analisi dello studio RA-BEAM presentata al Congresso dei Reumatologi Europei EULAR, baricitinib, inibitore selettivo di JAK 1 e 2 (Janus chinasi), ha mostrato una particolare capacità proprio di controllare questi due sintomi nello scardinare proprio questi due sintomi, che risultano essere tra i più resistenti ai trattamenti e che influiscono più pesantemente con le attività quotidiane e lavorative.

Le dimensioni del problema

Sappiamo che circa 6 milioni di persone in Italia soffrono di malattie reumatiche e oltre 400mila sono affette da artrite reumatoide. Questi pazienti hanno una caratteristica sensazione di rigidità e dolore prevalentemente mattutina che in molti casi diventa un invalidante e costante compagno di vita. La maggior parte dei pazienti affetti da artrite reumatoide sono donne tra i 35 e i 50 anni, nel pieno della loro vita sociale, relazionale, professionale che spesso impiegano anni prima di ricevere la giusta diagnosi o la terapia più adeguata.

I risultati dello studio RA-BEAM

“La valutazione dell’impatto del dolore sta assumendo un ruolo sempre più importante nella percezione della gravità della malattia: una indagine della Rheumatology Patient Foundation americana riferisce che il 68% dei malati non aveva neanche un giorno al mese senza dolore e solo un quarto degli intervistati ha confermato che la rigidità articolare mattutina migliora-

Cosa è baricitinib?

Baricitinib agisce direttamente sugli enzimi JAK1 e JAK2 modulando la sintesi di citochine JAK-dipendenti, oggi considerate coinvolte nella patogenesi di numerose malattie infiammatorie e autoimmuni, come appunto l’artrite reumatoide.

Nel dicembre 2009, Lilly e Incyte hanno annunciato un accordo di collaborazione per lo sviluppo e la commercializzazione di baricitinib e di determinate molecole sperimentali per i pazienti affetti da malattie infiammatorie e autoimmuni. Attualmente Baricitinib è in studio anche per psoriasi, nefropatia diabetica e dermatite atopica.

Lo scorso mese di febbraio ha ottenuto l’approvazione da parte della Commissione Europea per la terapia dell’artrite reumatoide da moderata a severa.

va nelle ore successive, mentre per la maggior parte perdurava costantemente” spiega il Professor **Luigi Sinigaglia** dell’Unità Operativa di Reumatologia dell’Istituto Gaetano Pini di Milano “Nello studio RA-BEAM il dolore è stato misurato con un questionario con una scala specifica di valutazione del dolore (VAS-PAIN) ed è stato somministrato un questionario specifico chiamato WPAI-RA (Work Productivity and Activity Index) che valuta il livello di compromissione della vita attiva e la produttività del paziente-lavoratore in termini di assenteismo e presenteismo

(quel fenomeno per cui la persona è presente al lavoro ma la sua performance viene compromessa dallo stato di malattia)”.


Gli aspetti di valutazione del questionario sono molteplici: da quelli generali sino alla valutazione di singole funzioni come stare in piedi o svolgere attività specifiche. Lo studio ha evidenziato un calo del 30% dei sintomi dolorosi nelle attività quotidiane già dalla prima settimana di trattamento che si associava al miglioramento del 30% delle performance nelle attività lavorative (P. <0.001) con effetti positivi già alla 12ma settimana di trattamento (1),

“Si tratta di un aspetto molto importante.” prosegue il Professor Sinigaglia “Non va dimenticato che molti pazienti sono nel pieno della propria attività lavorativa, offrire quindi una terapia efficace significa spesso offrire la possibilità di continuare a inseguire i propri obiettivi. Questo è possibile ancor di più grazie alle nuove molecole come baricitinib: sino a pochi anni fa tra il 32 e il 50% dei pazienti perdeva il lavoro entro dieci anni dalla diagnosi(2). Le terapie attualmente disponibili sono invece in grado di migliorare la capacità lavorativa di migliorare il dolore e raggiungere l’obiettivo della remissione.”.

I risultati dell'indagine RA MATTERS

All'EULAR sono stati diffusi anche i risultati dell'indagine “RA Matters”, che ha coinvolto 6208 partecipanti in 8 paesi, dalla quale è emerso come sintomi come fatica e dolore continuano ad essere i maggiori ostacoli dei pazienti sul luogo di lavoro, anche se la malattia impatta praticamente in tutte le attività quotidiane, a partire dalla cura personali.

“I sintomi fisici come la stanchezza (43%) e il dolore (39%) – ricorda **Antonella Celano** - continuano ad essere le barriere più grandi per le persone con artrite reumatoide sul posto di lavoro. Oltre il 60 per cento di persone affette da questa patologia hanno difficoltà generiche e il 23% denuncia problemi con le

Cosa sono le Jak chinasi?

Il ruolo delle citochine nella patogenesi dell'artrite reumatoide (AR) è ormai un dato di fatto acquisito da tempo, come documentato dalla mole di dati di efficacia relativi a quei farmaci biologici che hanno come bersaglio terapeutico il TNF-alfa e l'IL-6.

È invece recente un approccio alternativo alla cura dell'AR che, a differenza dei farmaci anti-TNF e degli inibitori di IL-6, non è diretto contro le citochine coinvolte nell'infiammazione ma interferisce sui segnali intra-cellulari che segnalano la presenza di citochine nell'ambiente esterno, innescando una risposta cellulari.

È questo il caso degli inibitori di Jak chinasi, una famiglia di tirosin chinasi che trasducono segnali mediati da citochine attraverso la via metabolica Jak-STAT.

Il compito finale delle Jak chinasi è quello di fosforilare i fattori di trascrizione STAT che, dal citosol, migrano nel nucleo cellulare dove, interagendo con sequenze specifiche di DNA, attivano batterie di geni responsabili di risposte biologiche specifiche a seconda del contesto cellulare o tissutale.

Sono 4 le Jak chinasi conosciute: Jak 1, Jak 2, Jak 3 e TYK2. Citochine Jak-dipendenti sono implicate nelle patogenesi di molte malattie infiammatorie e autoimmuni, tra le quali l'AR.

Ciò suggerisce come gli inibitori di Jak chinasi potrebbero essere utili per il trattamento di una vasta gamma di condizioni infiammatorie e come, in caso di alterata regolazione dell'attività di specifici enzimi Jak, si possa sviluppare un processo infiammatorio e un'attivazione anomala del sistema immunitario.





routine quotidiane come l'igiene e la cura personale. È più del 50% la quota di malati che auspica che le persone sane possano comprendere meglio l'impatto fisico e psicologico che l'artrite reumatoide ha sulla propria vita".

"Il lavoro è un pilastro del benessere e dell'equilibrio delle persone con una malattia cronica - aggiunge Silvia Tonolo Presidente di ANMAR - Proprio le persone con artrite reumatoide lavorano 53% in meno rispetto alla popolazione generale".

L'indagine ha rivelato informazioni importanti anche per ciò che riguarda la gestione e le decisioni sul trattamento: "Molti pazienti - afferma Tonolo - sono convinti che la malattia sia una barriera alle ambizioni del futuro. Anche perché il suo andamento è spesso imprevedibile: alcuni godono di lunghi periodi di inattività della malattia che possono poi rimanifestarsi in maniera inaspettata, altri invece mostrano un alto livello di attività, con sintomi costanti che possono durare per mesi. Queste fluttuazioni possono portare a stress, senso di perdita di controllo e di speranza per il futuro e condanna i malati ad un progressivo isolamento. Restituire anni di vita di qualità e permettere la totale realizzazione sia personale che professionale è ormai un obiettivo raggiungibile grazie a farmaci sempre più efficaci sui sintomi più invalidanti. Queste terapie, più efficaci, maneggevoli e sicure, permettono oggi di ridurre significativamente il danno alle articolazioni e migliorano il 'funzionamento' complessivo della persona".

Bibliografia

(1) FRI 0099 - Pain reduction is associated with improved work productivity in patients with Rheumatoid Arthritis - K. Michaud, B. Zhu, C. Gaich, A.M. DeLozier, V. Arora, C. Dickson, J.S. Smolen

(2) Worker Productivity Outcome Measures in Arthritis REUBEN ESCORPIZO, CLAIRE BOMBARDIER, ANNELIES BOONEN, JOHANNA M.W. HAZES, DIANE LACAILLE, VIBEKE STRAND, and DORCAS BEATON. (J Rheumatol 2007;34:1372-80)

ARTRITE REUMATOIDE: NUOVI DATI DI EFFICACIA E SICUREZZA CON BARICITINIB PROVENIENTI DA POOLED ANALYSIS E DATI A LUNGO TERMINE

Nel corso del congresso sono stati presentati anche i dati relativi ad una nuova analisi dei dati in pool provenienti da 8 trial clinici randomizzati condotti con l'inibitore selettivo di JAK 1 e JAK 2, che ha dimostrato l'assenza di differenze, in termini di incidenza di infezioni serie, tra pazienti con artrite reumatoide moderata-severa trattati con baricitinib rispetto a quelli trattati con placebo (1), nonché i risultati di efficacia provenienti dalla fase di estensione di alcuni trial registrativi di Fase 3 che hanno documentato come il trattamento con la *small molecule* rallenti la progressione del danno articolare e tenga sotto controllo l'attività di malattia fino a 2 anni (2-3).

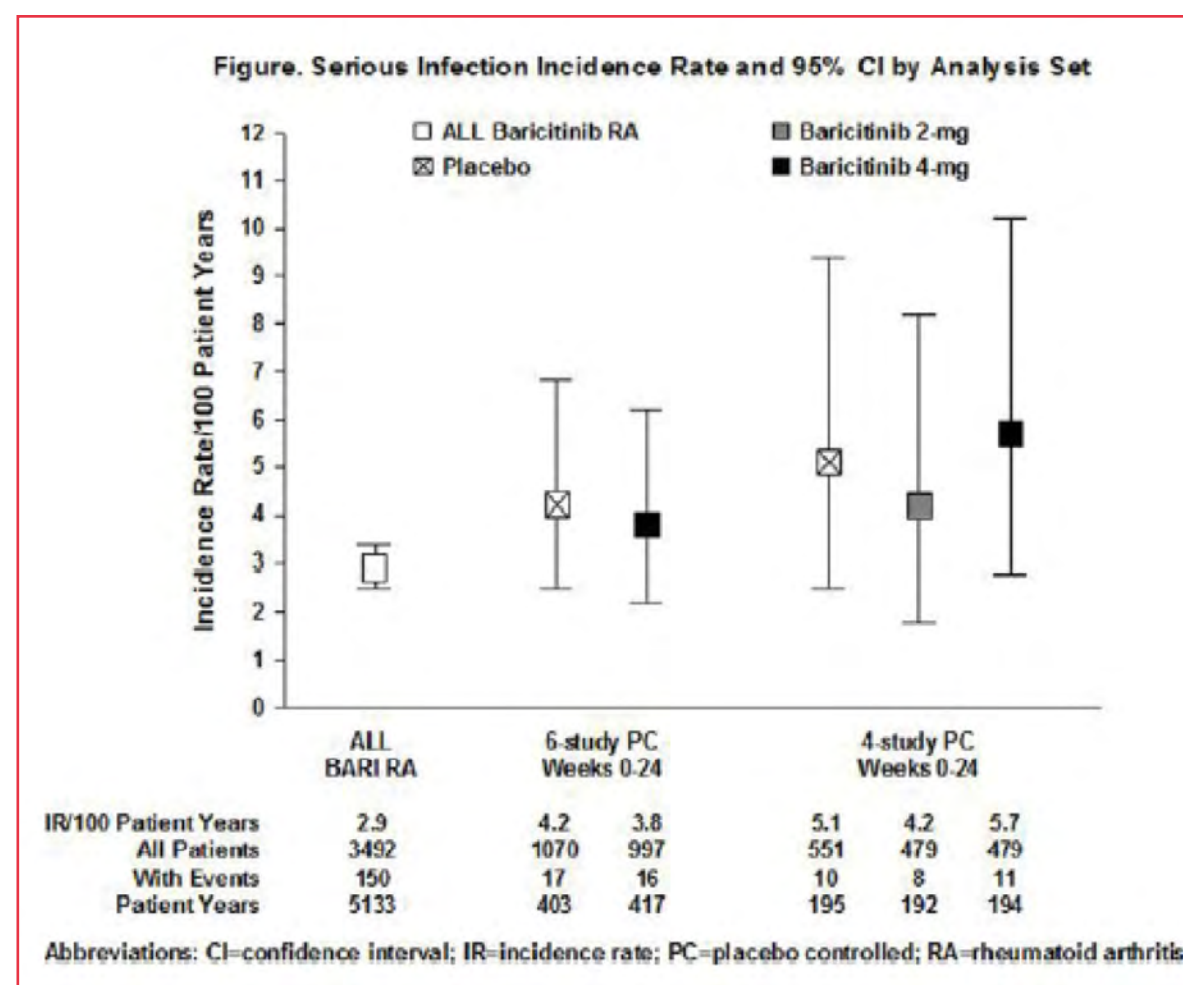
Tali risultati corroborano i dati finora disponibili sull'impiego di baricitinib nell'artrite reumatoide, indicazione che l'UE ha concesso al trattamento nello scorso mese di febbraio per i pazienti affetti da artrite reumatoide di grado moderato-severo.

Lo studio di safety, in sintesi

Per l'analisi dei dati in pool sono stati presi in considerazione i dati relativi ai pazienti esposti fino a 5 anni ad uno qualsiasi dei regimi posologici dell'inibitore JAK1 JAK2 utilizzati in 8 trial clinici (4 di Fase 3, tre di Fase 2, uno di Fase 1) e nella fase di estensione (LTE) di uno di questi.

I ricercatori hanno valutato il tasso di incidenza di infezioni gravi e i fattori di rischio associati.

Entrando nei dettagli, nel corso delle prime 24 settimane di trattamento, è stato osservato in 6 trial che il tasso di incidenza di infezioni gravi nel gruppo trattato con baricitinib (4 mg) e in quello placebo era pari, rispettivamente, a 3,8 e a 4,2 per 100 pazienti-anno (fig.1).



In 4 dei trial utilizzati per l'analisi in pool dei dati, inoltre, è stato documentato un tasso di incidenza di infezioni gravi nei pazienti trattati con baricitinib a 2 e a 4 mg pari, rispettivamente, a 4,2 e a 5,7 per 100 pazienti-anno, a fronte di un tasso di incidenza pari a 5,1 per 100 pazienti-anno nel gruppo placebo (fig.1).

Il tasso di incidenza di infezioni gravi in tutti i pazienti trattati con baricitinib (indipendentemente dal dosaggio e dal set di trial considerati) è stato pari a 2,9 per 100 pazienti-anno (fig.1).

Le infezioni gravi più frequentemente osservate sono state le polmoniti, le infezioni sostenute da herpes zoster e quelle a carico del tratto urinario.

L'analisi multivariata ha identificato, invece, nell'impiego pregresso di corticosteroidi o di farmaci biologici, in un BMI fuori dal range di normalità e nell'età avanzata i fattori di rischio chiave di insorgenza di infezione severa (tab.1).

Gli studi di efficacia a lungo termine, in sintesi

Sono due le presentazioni al Congresso EULAR che hanno dimostrato l'efficacia duratura e il beneficio a lungo termine del trattamento con baricitinib nell'artrite reumatoide moderata-severa fino a 2 anni.

Nel primo dei due studi presentati (2), ai pazienti che avevano completato uno degli studi di Fase 3 previsti nel programma di sviluppo clinico dell'inibitore JAK1 JAK2, era data l'opportunità



di aderire ad una fase di estensione (LTE), nel corso della quale essi continuavano a ricevere la stessa dose di baricitinib utilizzata nello studio registrativo di provenienza. Dopo un anno, i pazienti DMARD-naïve in trattamento con MTX da solo o in combinazione con baricitinib 4 mg passavano ad un trattamento monoterapico con la small molecule. Quelli con risposta inadeguata a MTX, invece, in trattamento con adalimumab, passavano a trattamento con baricitinib 4 mg e terapia di background con MTX.

Lo studio ha valutato la progressione radiografica del danno articolare strutturale in questi pazienti fino a 2 anni di trattamento, essendo noto dai trial registrativi come l'inibitore JAK1 JAK2 sia in grado di contenere questo fenomeno fino ad un anno in pazienti con artrite reumatoide attiva naïve ai DMARD o con risposta insoddisfacente ai DMARDcs.

I risultati hanno mostrato che la progressione del danno articolare strutturale, misurata dalle variazioni del punteggio mTSS, è significativamente ridotta nei pazienti trattati con baricitinib fino a 2 anni rispetto a quelli trattati con placebo o con MTX prima dello switch terapeutico a baricitinib.

Il secondo studio di estensione (3) ha reclutato pazienti provenienti da 6 studi registrativi dell'inibitore JAK1 e JAK2. Dai risultati è emerso che, considerando i pazienti trattati con il farmaco fino a 3 anni (comprendendo il periodo di trattamento nei trial originali), la proporzione di quelli che si trovavano nella condizione di ridotta attività di malattia (LDA) a 24 settimane (raggiungimento di un punteggio SDAI<11) nei diversi gruppi di trattamento previsti rimaneva pressoché invariata fino a 3 anni, se non addirittura soggetta ad incremento.

Inoltre, i risultati di questo studio di estensione hanno anche dimostrato che la maggior parte dei pazienti che aveva risposto al trattamento con la small molecule prima di entrare nello studio di estensione manteneva tale risposta per tutti i 2 anni di durata dello studio.

Tali dati, in conclusione, suffragano le potenzialità di baricitinib come opzione terapeutica in grado di controllare sia la progressione del danno articolare che l'attività di malattia.

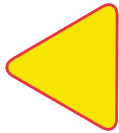
Ciò sembra essere di particolare rilevanza dal momento che il controllo a lungo termine rappresenta un fattore determinante nella gestione delle malattie infiammatorie croniche quali l'artrite reumatoide.

Nicola Casella

Bibliografia

1. Winthrop K et al. *Serious infection and associated risk factors in patient with moderate to severe rheumatoid arthritis treated with baricitinib. EULAR 2017; Abstract OP0248*
2. Van der Heijde D et al. *Low rates of radiographic progression of structural joint damage over 2 years of baricitinib treatment in patients with rheumatoid arthritis. EULAR 2017; Abstract FRI0087*
3. Smolen JS et al. *Durability and maintenance of efficacy following prolonged treatment with baricitinib. EULAR 2017; Abstract FRI0096*

SECUKINUMAB EFFICACE CONTRO LA STANCHEZZA NELLE MALATTIE REUMATICHE, SINTOMO IMPORTANTE E SPESSO TRASCURATO

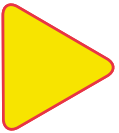


Nell'ambito delle spondiloartriti, la spondilite anchilosante è la forma più comune ma con il decorso più grave. È una malattia cronica autoimmune caratterizzata dalla presenza di intensa infiammazione e da deposizione ossea e calcificazioni a livello dello scheletro assiale (rachide e articolazioni sacroiliache), e che provoca spesso un danno strutturale progressivo e irreversibile, disabilità, riduzione delle capacità funzionali e peggioramento e della qualità di vita. I sintomi tipici della spondilite anchilosante sono la lombalgia, che si manifesta inizialmente come un senso di costrizione o fastidio, la rigidità della colonna e l'assunzione di atteggiamenti posturali caratteristici.

Il trattamento con i farmaci antinfiammatori non steroidei o con DMARD (farmaci antireumatici che modificano la malattia) è spesso insufficiente per controllare i sintomi; attualmente, i farmaci raccomandati per il trattamento della forma persistente attiva nonostante un trattamento tradizionale sono gli anti-tumor necrosis factor (TNF).

Nei pazienti con spondilite anchilosante, la stanchezza è un sintomo comune che peggiora in maniera significativa la qualità di vita e la vita sociale dei pazienti. È un sintomo talmente rilevante che durante il Congresso EULAR 2017, il Prof. Tore K. Kvien, dell'Diakonhjemmet Hospital di Oslo, Norvegia, ha affermato che "la Outcome Measures in Rheumatology initiative ha inserito la stanchezza, o fatigue, nel gruppo di parametri principali da valutare nel corso degli studi clinici che vengono eseguiti in ambito reumatologico".

Numerose evidenze scientifiche hanno dimostrato che la via dell'interleukina 17 rappresenta un target terapeutico promettente nelle spondiloartriti, poichè il numero di cellule che producono interleukina 17 è elevato sia nella circolazione sistemica che nei tessuti target dei pazienti con spondilite anchilosante. Questa proteina si trova in concentrazioni elevate nella cute affetta da psoriasi.



Secukinumab è un anticorpo monoclonale completamente umano che inibisce selettivamente l'interleukina 17A (IL-17A); questa interazione causa l'inibizione conseguente del rilascio di citochine proinfiammatorie, chemochine e mediatori di danno tissutale e riduce il contributo mediato da IL-17A alla patogenesi delle malattie autoimmuni e infiammatorie. Gli studi clinici hanno dimostrato che secukinumab è efficace nella psoriasi e permette un rapido miglioramento dei segni e sintomi, della funzione fisica e della qualità di vita dei pazienti con spondilite anchilosante.

Secukinumab garantisce inoltre una notevole riduzione della stanchezza in questi pazienti, come riferito dai ricercatori il 15 Giugno in occasione del 2017 Annual Congress dell'European League Against Rheumatism (EULAR). Questo vantaggio clinico – che si è mantenuto fino a 3 anni – è stato osservato sia nei pazienti naïve al trattamento con inibitori del tumour necrosis factor (TNF) sia in quelli con un'adeguata risposta o intolleranti alla terapia con un inibitore di TNF.

Per valutare gli effetti a lungo termine di secukinumab sull'affaticamento nei pazienti con spondilite anchilosante naïve o con risposta inadeguata/intolleranti agli inibitori del TNF sono stati utilizzati i dati degli studi randomizzati, in doppio cieco controllati con il placebo MEASURE 1 e MEASURE 2. Un totale di 371 e di 219 pazienti sono stati randomizzati al trattamento con secukinumab o con placebo nello studio MEASURE 1 (10 mg/kg per via endovenosa seguiti da 150 o da 75 mg per via sottocutanea) e nello studio MEASURE 2 (150 o 75 mg per via sottocutanea).

Alla settimana 16, i pazienti non-responder trattati con placebo sono stati rirandomizzati a secukinumab 150 o 75 mg per via sottocutanea (nel MEASURE 1, i pazienti trattati con placebo con risposta ASAS20 alla settimana 16 sono stati trattati con SEC alla settimana 24). Circa il 69% dei pazienti era naïve agli inibitori di TNF e il rimanente 31% non-responder o intolleranti a questi farmaci.

L'affaticamento è stato valutato al basale e dopo 4, 8, 12, 16, 24, 52, 104 e 156 settimane mediante il questionario FACIT-F (functional assessment of chronic illness therapy-fatigue), che ha analizzato il tipo di affaticamento presente nei 7 giorni precedenti con 13 domande a risposta graduata secondo una scala da 0 a 4 (il punteggio più alto significa meno affaticamento). Un aumento ≥ 4 punti rispetto dello score FACIT-F al basale era sinonimo di riposta clinica. Sono riportati solo i dati ottenuti con secukinumab 150 mg.

Alla visita basale, il punteggio FACIT-F era 24,5 – 25,6 e 22,6 – 24,3 nei gruppi di trattamento rispettivamente degli studi MEASURE 1 e MEASURE 2. il miglioramento del punteggio FACIT-F ottenuto con secukinumab alla settimana 16 è stato mantenuto a lungo, fino alla settimana 156 nello studio MEASURE 1 e fino alla settimana 104 nello studio MEASURE 2 (tabella 1). Un rapido e prolungato miglioramento dell'affaticamento è stato anche osservato nei sottogruppi stratificati in base al precedente uso di inibitori di TNF.

	Quota di pazienti con risposta FACIT-F*, % (n/m)			
	Settimana 16	Settimana 52	Settimana 104	Settimana 156
MEASURE 1**				
Globale (N = 87)	66,7 (58/87)	73,6 (64/87)	72,2 (57/79)	75,6 (65/86)
TNF-naïve (N = 70)	70,0 (49/70)	75,7 (53/70)	70,3 (45/64)	74,3 (52/70)
TNF-IR (N = 17)	52,9 (9/17)	64,7 (11/17)	80,0 (12/15)	81,3 (13/16)
MEASURE 2				
Globale (N = 72)	77,6 (52/67)	80,6 (50/62)	81,4 (48/59)	
TNF-naïve (N = 44)	85,0 (37/43)	90,0 (35/40)	84,6 (33/39)	
TNF-IR (N = 28)	62,5 (15/24)	63,6 (14/22)	75,0 (15/20)	

*Aumento ≥ 4 punti rispetto dello score FACIT-F al basale
 **Pazienti della fase di estensione a lungo termine dello studio MEASURE 1 alla settimana 104
 IR, intolleranti e non responder; m, numero di pazienti con dati sufficienti per la valutazione; N, numero di pazienti randomizzati a secukinumab 150 mg; n, numero di responder

Tabella 1. Risposta FACIT-F negli studi MEASURE 1 e 2 con secukinumab 150 mg

Nella popolazione globale, la variazione media LS dello score FACIT-F rispetto al basale era significativamente maggiore con secukinumab che con placebo alla settimana 16 sia nello studio MEASURE 1 ($7,60 \pm 0,99$ vs $3,34 \pm 1,00$, $p = 0.002$) che nello studio MEASURE 2 ($8,10 \pm 1,09$ vs $3,27 \pm 1,09$, $p = 0.018$); inoltre, i risultati dimostrano che il miglioramento dell'affaticamento si è mantenuto a lungo nel tempo (in entrambi gli studi (sino alla settimana 156 nello studio MEASURE 1: $9,81 \pm 0,95$; fino alla settimana 104 nello studio MEASURE 2: $9,27 \pm 1,13$).

I risultati erano sovrapponibili sia nei pazienti naïve che in quelli non-responder/intolleranti al trattamento con inibitori di TNF. Ulteriori analisi condotte sui dati globali dei due studi non hanno permesso di identificare alcun fattore presente al basale che fosse in grado di predire in maniera significativa il miglioramento dell'affaticamento nel corso dello studio (cioè alle settimane 16, 52 e 104).

In conclusione, l'uso di secukinumab è in grado di garantire un rapido e prolungato miglioramento di un sintomo spesso trascurato ma molto importante nei pazienti con spondilite anchilosante, l'affaticamento, sia nei pazienti naïve che in quelli non-responder/intolleranti al trattamento con inibitori di TNF. Questo risultato è molto importante per quanto riguarda la qualità di vita del paziente affetto da spondilite anchilosante, che in questo modo ha più energie per affrontare i problemi della vita quotidiana.



ARTRITE REUMATOIDE, I PAZIENTI NAÏVE AI BIOLOGICI RISPONDONO MEGLIO A COMBINAZIONE ANTI-TNF-METOTRESSATO

Il trattamento monoterapico con farmaci inibitori del TNF-alfa (TNFi) è meno efficace della terapia di combinazione con metotressato, soprattutto nei pazienti con artrite reumatoide naïve ai farmaci biologici o trattati precedentemente con un farmaco biologico.

Al contrario, non esistono evidenze che la monoterapia con tofacitinib, inibitore delle Janus chinasi, sia meno efficace della terapia di combinazione con MTX o della terapia di combinazione TNFi-MTX rispetto agli outcome considerati.

Sono queste le conclusioni di uno studio presentato nel corso dell'ultimo congresso EULAR, che ha quantificato la prevalenza e l'efficacia della monoterapia con farmaci anti-TNF rispetto alla terapia di combinazione con MTX, in uso nella pratica clinica USA e, in secondo luogo, ha messo a confronto, separatamente, l'impiego della monoterapia con tofacitinib e l'efficacia rispetto alla sua combinazione con MTX e alle terapie di combinazione TNFi-MTX.

Qual è stato il razionale dello studio?

Come si legge nell'abstract del lavoro presentato al congresso, "...i TNFi possono essere utilizzati sia in monoterapia che in combinazione con i DMARD convenzionali (DMARDcs, tra i quali spicca MTX). I dati provenienti dai trial clinici randomizzati e dai registri Europei (NdR: sotto quest'ultimo aspetto, l'Europa è avanti rispetto agli USA) suggeriscono l'esistenza di evidenze di miglior efficacia dall'impiego della terapia di combinazione con TNFi rispetto alla monoterapia.

L'assenza di valutazioni nella pratica clinica reale USA sull'efficacia della monoterapia con TNFi, come pure di valutazioni comparative tra la monoterapia con tofacitinib e la terapia di combinazione tofacitinib-DMARDcs e TNFi-DMARDcs hanno portato all'implementazione di questo studio.

Quale è stato il disegno dello studio?

In primo luogo, i ricercatori hanno identificato nel registro sopra menzionato quei pazienti affetti da artrite reumatoide che avevano iniziato un trattamento con un TNFi (adalimumab, etanercept, inflixomab, golimumab, certolizumab pegol) o con tofacitinib da almeno 6 mesi,

È stata utilizzata, inoltre, una sotto-coorte di pazienti che aveva iniziato il trattamento con un TNFi dopo l'undici giugno del 2012 (data di approvazione per l'introduzione sul mercato statunitense di tofacitinib) per i confronti con quei pazienti che avevano iniziato il trattamento con l'inibitore di Jak chinasi.

La terapia di combinazione (sia quella che prevedeva come farmaco biologico un TNFi che quella che prevedeva tofacitinib) prevedeva l'impiego di MTX come DMARDcs.

L'outcome primario dello studio era rappresentato dal raggiungimento della minima attività di malattia (LDA) o di remissione sulla base di un punteggio CDAI di attività di malattia ≤ 10 a 6 mesi. I pazienti che passavano a trattamento con un altro far-

maco biologico rispetto a quello originariamente prescritto erano definiti come non-responders.

Tra gli outcome secondari dello studio, invece, vi era la valutazione delle risposte ACR20/50/70 modificate e la variazione media del punteggio CDAI.

Quali sono stati i risultati principali?

Dal 2001 al 2016 si sono contati 7.976 pazienti eleggibili al trattamento iniziale con TNFi, il 31% dei quali (n=2.511) in monoterapia.

La percentuale di pazienti in monoterapia con TNFi è stata pari, rispettivamente, al 21% per la terapia di seconda linea (utilizzo pregresso di almeno un DMARDcs e nessun utilizzo pregresso di farmaci biologici), del 36% per la terapia di terza linea (utilizzo pregresso di almeno un DMARDcs e di un farmaco biologico) e del 42% per la terapia di quarta linea (utilizzo pregresso di almeno un DMARDcs e di 2 o più farmaci biologici).

Quanto all'impiego di tofacitinib, si sono contati 555 pazienti eleggibili al trattamento iniziale con l'inibitore di Jak chinasi, il 61% dei quali in monoterapia.

Inoltre, la percentuale di pazienti in monoterapia con tofacitinib è stata pari, rispettivamente, al 47% per la terapia di seconda linea, al 58% per quella di terza e al 63% per quella di quarta linea.

Dal confronto monoterapia vs. terapia di combinazione in base al farmaco biologico impiegato, è emerso che la terapia di combinazione con TNFi era più efficace della monoterapia nella terapia di seconda linea (55,6% LDA vs. 47,1% LDA). Le differenze, invece, si sono ridotte per la terapia di terza linea (43,2% vs. 36,6%) e di quarta linea (32% vs 34%).

Quanto a tofacitinib, l'efficacia della terapia di combinazione è risultata pressochè sovrapponibile con la monoterapia nella terapia di terza linea e di quarta linea messe insieme (35,2% LDA vs. 31,1% LDA; N.d.R essendo la terapia di introduzione più recente, i dati sono ancora limitati).

È stata osservata, inoltre, l'esistenza di una sostanziale sovrapponibilità di risultati anche tra la monoterapia con l'inibitore di Jak chinasi e la terapia di combinazione con TNFi nelle terapie di terza e di quarta linea messe assieme (33,6% LDA vs 37,5% LDA).

Table 1 Matched Patients		TNF Combo vs TNF Mono			Tofa Combo vs Tofa Mono	TNFi Combo vs Tofa Mono
		2 nd line ^a (n=1206)	3 rd line ^a (n=1180)	4 th line ^a (n=800)	3 rd and 4 th line (n=244)	3 rd and 4 th line (n=304)
LDA	OR [95%CI]	1,3 [1,0-1,6]	1,3 [1,0-1,7]	0,9 [0,7-1,2]	1,2 [0,7-2,1]	1,2 [0,7-1,9]
mACR20	OR [95%CI]	1,2 [1,0-1,6]	1,2 [0,9-1,6]	1,2 [0,9-1,7]	0,8[0,4-1,6]	0,8 [0,5-1,4]
ΔCDAI	meanΔ [95%CI]	-0,7 [-2,2--0,8]	-1,1 [-2,6-0,3]	-1,5 [-3,5-0,4]	-0,3 [-3,9-3,3]	0,6 [-2,6-3,7]

^aLine of Therapy defined as follow: 2nd line = prior use of at least one cDMARD and no prior use of my biologic; 3rd line = prior use of at least one cDMARD and prior use of 1 biologic; 4th line+ prior use of at least one cDMARD and prior use of 2+ biologics.

Implicazioni dello studio

Nel commentare i risultati, gli autori hanno affermato che, in base ai risultati ottenuti "...il messaggio chiave che sembra emergere dallo studio è quello di cercare un compromesso, nella scelta tra la terapia di combinazione con TNFi e la monoterapia, tra le questioni di efficacia e sicurezza e le preferenze del paziente a riguardo della terapia scelta, data l'evidenza di migliori outcome di efficacia ottenuti con la terapia di combinazione nei pazienti naïve ai farmaci biologici".

Quanto, al tofacitinib, invece, potrebbe essere plausibile ricorrere alla monoterapia con l'inibitore di Jak chinasi in quanto non vi sono evidenze che questa modalità di trattamento sia meno efficace della terapia di combinazione (sia con tofacitinib che con un TNFi), anche se è ancora presto per dirlo in quanto non vi sono sufficienti evidenze di efficacia della monoterapia con tofacitinib nei pazienti naïve ai farmaci biologici.

Di qui la necessità di pianificare nuovi studi che siano in grado di mettere a confronto la safety a lungo termine della monoterapia con farmaco biologico (TNFi o tofacitinib) vs. la terapia di combinazione, al fine di migliorare l'appropriatezza della scelta del trattamento.

Nicola Casella

Bibliografia

Reed GW et al. TNFi and tofacitinib monotherapy and comparative effectiveness in clinical practice: results from CORRONA Registry. EULAR 2017; Abstract OP0022



ARTRITE REUMATOIDE, DALLA RICERCA ITALIANA UN NUOVO ANTICORPO MONOCLONALE: DEKAVIL

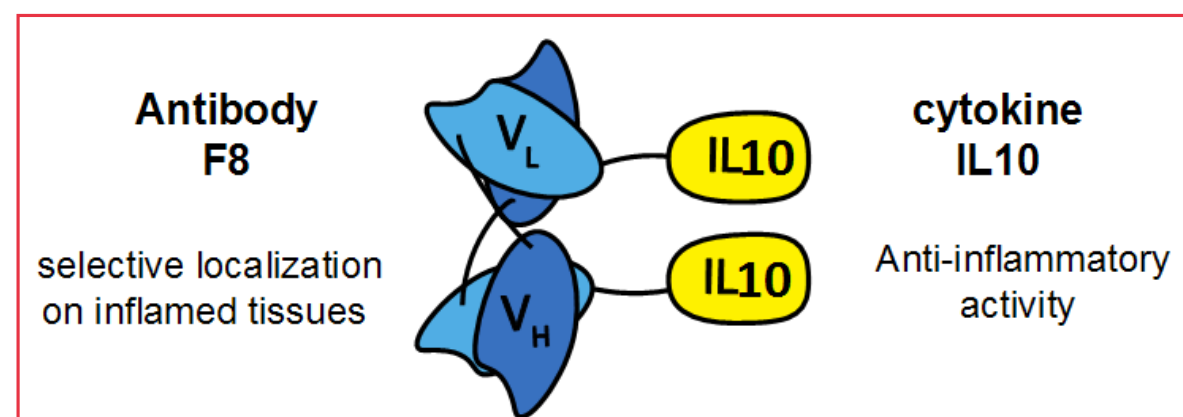
È stata sintetizzata a Siena e studiata in laboratori italiani. Parliamo di una nuova molecola, dekavil, che ha mostrato di essere sicura nel trattamento di pazienti con artrite reumatoide associata al metotressato. È quanto evidenziato a Madrid in occasione della 70^a edizione del congresso EULAR dal prof. **Mauro Galeazzi**, Direttore U.O.C. Di Reumatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese e presidente SIR, che sta partecipando agli studi su tale farmaco. Il dekavil agisce come un'immunocitochina in maniera molto selettiva solo sull'articolazione infiammata.

Oggi si stanno sempre più sviluppando e diffondendo nuove strategie terapeutiche basate sulle nanotecnologie, che utilizzano farmaci nuovi o già disponibili nella pratica clinica. Queste strategie hanno un duplice obiettivo: il rilascio diretto del farmaco nel sito di azione e la riduzione della tossicità delle molecole attive. Alcuni esempi di questi farmaci già utilizzati dal medico sono il nab-paclitaxel (paclitaxel, un noto chemioterapico, legato all'albumina, che si concentra preferibilmente nell'area tumorale, e l'amfotericina B liposomiale, che riduce la tossicità dell'antifungino mantenendone l'efficacia).

Caratteristiche di dekavil

Anche in campo reumatologico sono in corso di valutazione strategie terapeutiche basate sul rilascio selettivo di citochine immunoregatorie nei siti interessati dalla patologia infiammatoria associata al risparmio dei tessuti sani. Uno di questi farmaci è l'immunocitochina dekavil, frutto dalla ricerca italiana. Dekavil

si può definire un "anticorpo armato", composto dall'anticorpo umano F8 (che si lega in maniera specifica al dominio EDA della fibronectina, un marker dell'angiogenesi) e dalla citochina anti-infiammatoria interleuchina-10 (IL-10): questo composto permette il rilascio e l'accumulo della citochine nel sito della malattia.



“Abbiamo a disposizione in terapia la prima citochina che agisce come un antinfiammatorio naturale”-ha precisato il prof. Galeazzi ai microfoni di PharmaStar- “tale molecola è difettosa nel corso delle malattie infiammatorie come l'artrite reumatoide ma può essere reintrodotta funzionante dall'esterno. La novità è che per renderla più efficace viene legata a un anticorpo monoclonale che riconosce specificamente un antigene presente solo e unicamente nell'articolazione infiammata. Questo complesso citochinico, un'immunocitochina, non verrà trasportato in altre parti dell'organismo. La molecola è stata sintetizzata da una piccola azienda con sede a Siena, la Philogen ed è poi stata

acquistata da Pfizer. Al momento è stata terminata la fase I per determinare la sicurezza e per trovare un dosaggio corretto per le fasi cliniche successive”.

Efficacia e sicurezza dagli studi preclinici

Dekavil possiede un’elevata capacità di localizzarsi in maniera selettiva nei siti artritici in vivo, inibendo potenzialmente la progressione dell’artrite, come dimostrato dal numero degli studi eseguiti sul modello animale. F8-IL10 è stato in grado di accumularsi e colpire selettivamente le lesioni artritiche e le strutture tumorali neo-vascolari nei topi, come evidenziato da studi di analisi autoradiografica e di distribuzione quantitativa. F8-IL10 ha, inoltre, inibito la progressione dell’artrite nel modello murino indotto da collagene quando valutato in monosomministrazione o in associazione a metotressato. In preparazione per gli studi clinici in pazienti con artrite reumatoide, F8-IL10 è stato valutato nei roditori e nelle scimmie, evidenziando un eccellente profilo di tollerabilità a dosi 10 volte superiori a quelle pianificate per gli studi di fase I.

È ipotizzabile che dekaivil abbia un’attività clinica superiore alla IL10 ricombinante non coniugata, un prodotto biofarmaceutico che è stato estesamente valutato in studi clinici di fase II nell’infiammazione cronica e che ha dimostrato di essere efficace nel trattamento dell’artrite reumatoide. La via di somministrazione sottocutanea di dekaivil ha mostrato risultati equivalenti a quelli osservati con la via endovenosa ed è stata pertanto scelta per lo sviluppo clinico del prodotto.

Lo studio clinico di fase I, la sicurezza nell’uomo

Al congresso annuale 2017 dell’EULAR (European League Against Rheumatology), il Prof. M. Galeazzi ha presentato i risultati di uno studio di fase 1b di dose escalation, che ha valutato la sicurezza, la tollerabilità e la massima dose tollerata di dekaivil quando somministrato in associazione a metotressato.



Prof. Mauro Galeazzi

Molecole innovative per l’artrite reumatoide, i dati di fase I su dekaivil

GUARDA IL VIDEO

Sono stati inseriti nello studio 35 pazienti con artrite reumatoide attiva, nonostante un trattamento con metotressato, e che avevano fallito un precedente trattamento con un farmaco anti-TN.

In questo studio, coorti di 3 – 6 pazienti sono state trattate con dosi progressive di dekaivil (6, 15, 30, 60, 110, 160, 210, 300, 450 e 600 µg/kg) in associazione a una dose fissa di metotressato (10 – 15 mg); il farmaco è stato somministrato una volta alla settimana per via sottocutanea per un massimo di 8 settimane.

I risultati hanno dimostrato che dekaivil è stato ben tollerato fino alla dose massima valutata (600 µg/kg) e non è stata raggiunta la massima dose tollerata (MTD). In 33 dei 34 pazienti trattati nella fase 1, non sono state riportate tossicità dose-limitante (DLT), nessun evento avverso grave, né alcun SUSAR (Suspected Unexpected. Serious Adverse Reaction). Un paziente della coorte 9 (trattato con 450 µg/kg) ha manifestato una DLT (porpora di grado 2) e un evento avverso grave (dispnea di grado 2 non correlata al farmaco). Il paziente è stato trattato con corticosteroidi ed è guarito perfettamente entro una settimana. Gli eventi

avversi più frequenti erano lievi reazioni nel sito di iniezione, osservate nel 62% dei pazienti. Inoltre, sono stati riportati due casi di anemia correlata al farmaco (uno di grado 2 e uno di grado 3). Tutti gli eventi avversi si sono risolti completamente.

Alla prima visita di valutazione dell'efficacia dopo 4 cicli di trattamento, il 48% dei pazienti valutabili (16/33) ha mostrato una risposta ACR (American College of Rheumatology) e/o una risposta EULAR (European League Against Rheumatism). La quota di pazienti che hanno risposto al trattamento è aumentata a 57,7% (15/26) dopo 8 cicli di trattamento. Due pazienti hanno beneficiato di una risposta ACR70 per oltre 12 mesi dopo l'ultima somministrazione del farmaco.

Nuovi studi su dekavil

Dekavil è in corso di valutazione clinica in uno studio multicentrico in doppio cieco controllato con il placebo di fase II in associazione a metotressato per il trattamento di pazienti affetti da artrite reumatoide mediante la valutazione della variazione media dal basale dello score di malattia DAS28-CRP. La posologia di dekavil è di 30 o 160 µg/kg in associazione a metotressato. A

Gennaio 2017, 22 pazienti sugli 87 previsti erano stati trattati in questo studio di fase 2 senza la comparsa di eventi avversi inattesi o decessi correlati al trattamento.

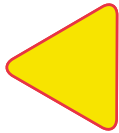
“La fase I ha evidenziato una sicurezza totale, e ci sono segni chiari di efficacia che potrà essere stabilita solo negli studi successivi. La fase II è iniziata ed abbiamo già 24 pazienti inclusi” ha sottolineato il prof. Galeazzi.

In conclusione, i dati disponibili mostrano che dekavil rappresenta una nuova e promettente opzione terapeutica per il trattamento di pazienti con artrite reumatoide. Questi dati promettenti di sicurezza e i segni di attività del farmaco evidenziano che il rilascio mirato della IL-10 nel sito interessato dall'infiammazione può essere vantaggioso in questo setting di pazienti, mentre i periodi prolungati di attività clinica indicano la possibilità di un potenziale terapeutico a lungo termine.

Emilia Vaccaro



ARTRITE REUMATOIDE PRECOCE, L'AGGIUNTA DI GLUCOCORTICOIDI AD ALTO DOSAGGIO NON MIGLIORA GLI OUTCOME CLINICI IN PAZIENTI IN TRATTAMENTO CON ADALIMUMAB E METOTRESSATO



L'aggiunta di glucocorticoidi ad alto dosaggio a un trattamento di prima linea con adalimumab e metotressato non comporta un miglioramento nell'efficacia terapeutica in pazienti con artrite reumatoide. È quanto evidenziato da un lavoro presentato dal prof. Roberto Caporali, Associato di Reumatologia, Università degli Studi di Pavia, Responsabile della Early Arthritis Clinic della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia, durante il congresso EULAR 2017 a Madrid.

La remissione della malattia è l'obiettivo attuale del trattamento dell'artrite reumatoide (AR). Nei pazienti con AR precoce e aggressiva, la combinazione con farmaci biologici (come adalimumab (ADA)) in combinazione col metotrexato (MTX) ha mostrato di essere superiori alla monoterapia nell'ottenere la remissione clinica.

Inoltre, è stato dimostrato che un trattamento aggressivo a breve termine con glucocorticoidi ad alto dosaggio (GC) e DMARD convenzionali porta a vantaggi a lungo termine (fino a 5 anni).

Per citare qualche studio, il trial BeSt ha confrontato outcome clinici e radiografici di 4 differenti strategie terapeutiche in pazienti con AR precoce, lo studio Premier adalimumab più metotressato e Cobra con alte dosi di GC.

L'obiettivo di questo studio è stato quello di confrontare la percentuale di pazienti che hanno ottenuto la remissione a 12 mesi, tra due gruppi di soggetti trattati con ADA + MTX + ad alto dosaggio GC (intensivo) e ADA + MTX + placebo (standard) e valutare la percentuale di quelli che mantengono la remissione a 24 mesi, dopo la sospensione del GC a 6 e ADA a 12 mesi.

Gli endpoint secondari erano la proporzione di pazienti che mantenevano la remissione a 24 mesi, dopo l'interruzione del GC a 6 mesi e dell'ADA a 12 mesi; i miglioramenti clinici e funzionali utilizzando gli score ACR20-50-70 e la qualità della vita dopo 4, 8, 12 e 24 mesi.

I principali criteri di inclusione erano: malattia attiva, durata della malattia ≤ 1 anno, almeno un predittore di malattia aggressiva.

I pazienti sono stati arruolati in 20 centri di reumatologia italiani

Tutti i soggetti hanno ricevuto ADA per 12 mesi e MTX (20 mg/w) fino alla fine del mese 24. I soggetti sono stati randomizzati per ricevere prednisone (oralmente, 50 mg /d, progressivamente ridotto a 6,25 mg e fermato al 6 ° mese) o placebo. La risposta è stata valutata utilizzando criteri di risposta DAS28 (Disease Activity Score 28), CDAI (Clinical Disease Activity Index), SDAI (Simplified Disease Activity Index) e ACR.

La differenza nel tasso di risposta e il 95% CI sono stati calcolati con un modello di regressione binomiale. È stata condotta anche un'analisi di intention to treat.

Centodiciotto pazienti sono stati assegnati al gruppo standard e 115 pazienti al gruppo intensivo. Le caratteristiche al basale tra i pazienti non differivano nei due gruppi.

Dopo 6 mesi dall'interruzione del trattamento con GC o placebo, la percentuale di pazienti in remissione DAS28-CRP era del 60%. La percentuale totale di pazienti in remissione SDAI e CDAI era del 48% in entrambi i casi.

Il confronto tra i due gruppi ha mostrato che il trattamento standard aveva outcome favorevoli se venivano usati gli score DAS28-CRP e SDAI in remissione ma non per la remissione CDAI.

La remissione (DAS28 <2,6, SDAI ≤ 3,3, CDAI ≤ 2,8) a 1 anno nel gruppo standard vs intensivo era: 56,25% vs 45,28% (RD=-11%, 95% CI -23 to 1, p=0,07), 30,36% rispetto al 21,69% (RD=-9%, 95% CI da -20 a 3, p=0,14) e 28,57% contro 22,64% (RD=-6%, 95% CI da 18 a 6, p=0,34).

La remissione del punteggio DAS28 a 2 anni è stata del 36,84% nel gruppo standard rispetto al 30,93% in quello intensivo (RD=-6%, 95% CI -17 a 5, p=0,28). Nessuna superiorità del gruppo intensivo è stata osservata nei tassi di risposta ACR20-50-70 a 4, 8, 12, 24 mesi.

La frequenza complessiva degli eventi avversi (AE) nei pazienti che hanno completato lo studio era comparabile tra i gruppi. La

percentuale di pazienti che hanno interrotto per AE era maggiore nel gruppo intensivo (9,32% in standard vs 16,52% in intensivo, RD=7%, 95% CI da 1 a 13, p = 0,01).

I punteggi relativi alla qualità della vita non hanno mostrato variazioni di rilievo tra i due gruppi dimostrando efficacia di entrambe le terapie.

Come hanno precisato gli autori, questi risultati confermano che il trattamento intensivo con il biologico in pazienti con AR precoce, aggressiva, potrebbe essere considerata per indurre e mantenere la remissione clinica.

L'aggiunta di GC a dosaggio elevato a un trattamento di prima linea con ADA e MTX non si è dimostrato efficace nell'indurre un ulteriore miglioramento dell'efficacia. Anche se questi risultati devono essere valutati con altre terapie biologiche, l'alto tasso di abbandono per eventi avversi nel gruppo intensivo dovrebbe essere considerato attentamente nel rapporto rischio-beneficio.

Emilia Vaccaro

Bibliografia

OP0015 Caporali R. et al. Induction of remission and maintenance in early, aggressive rheumatoid arthritis using adalimumab in combination with methotrexate with or without short-term high-dose glucocorticoids: results of a phase IV multicenter, randomized, double blind study. EULAR2017

<http://scientific.sparx-ip.net/archiveeular/?searchfor=caporali&view=1&c=a&item=2017OP0015>

ARTRITE REUMATOIDE, ADALIMUMAB: OUTCOME MIGLIORI IN CHI USUFRUISCE DI PROGRAMMI DI SUPPORTO AI PAZIENTI

Nei pazienti con artrite reumatoide moderata o grave che hanno iniziato una terapia con adalimumab, l'aver usufruito di un programma di supporto ai pazienti (patients support program, PSP) si è associato a un miglioramento statisticamente significativo degli outcome clinici e funzionali.

Questo il risultato principale dello studio PASSION, uno studio osservazionale post-marketing della durata di 78 settimane, i cui dati sono stati presentati al congresso annuale della European League Against Rheumatology (EULAR), a Madrid, e pubblicati in contemporanea sulla rivista Rheumatology and Therapy.

Inoltre, riferiscono gli autori, i miglioramenti si sono osservati rapidamente e hanno continuato ad aumentare durante tutto lo studio.

I PSP sono una realtà relativamente nuova, ma di importanza via via crescente, nel panorama della sanità. Consistono essenzialmente in un insieme di servizi rivolti ai pazienti ed erogati da diversi soggetti (associazioni, singoli ospedali o altre strutture sanitarie, aziende farmaceutiche, società esterne specializzate), singolarmente o in collaborazione tra loro, e sono finalizzati da un lato a coinvolgere direttamente il paziente e/o il caregiver, per metterli in condizioni di gestire al meglio la terapia e la malattia, migliorando l'aderenza, dall'altro a fornire agli operatori sanitari un supporto per la gestione dei loro pazienti.

In letteratura ci sono dati che indicano come questi programmi producano risultati positivi su diversi fronti, in primo luogo quello dell'aderenza, ma non solo. I PSP hanno già dimostrato, per esempio, di avere effetti positivi in malattie come la sclerosi multipla, il diabete e l'asma. Nell'ambito dell'artrite reumatoide, tuttavia, i dati disponibili finora erano limitati e, scrivono gli autori, non era mai stato fatto uno studio prospettico per analizzare l'accettazione e l'impatto dei PSP sull'efficacia del trattamento e la soddisfazione dei pazienti affetti da questa malattia.

Lo studio PASSION ha cercato di colmare questa lacuna, valutando l'efficacia di adalimumab nel corso del trattamento dell'artrite reumatoide e la soddisfazione dei pazienti riguardo al trattamento nel contesto dell'utilizzo di un PSP realizzato da AbbVie, l'azienda produttrice del farmaco.

Allo studio hanno partecipato 1025 pazienti con artrite reumatoide moderata o grave, residenti nell'Unione Europea e in Svizzera, Israele, Messico, Portorico e Australia, che avevano avuto una risposta insufficiente ad almeno un farmaco antireumatico in grado di modificare il decorso della malattia (DMARD). I pazienti potevano essere già stati trattati con non più di un DMARD biologico, ma non erano mai stati trattati con adalimumab.

I partecipanti sono stati trattati con il biologico in accordo con le indicazioni locali e avevano la possibilità di usufruire di un PSP. I componenti del PSP variavano nei diversi Paesi, ma tut-

ti comprendevano uno 'starter pack' (contenente il farmaco e una guida all'iniezione, materiale didattico come opuscoli o un DVD sull'artrite reumatoide), un call center o un numero verde di supporto e servizi di assistenza infermieristica.

L'endpoint primario dello studio era la percentuale di partecipanti che raggiungevano una differenza minima clinicamente significativa (MCID, pari a un miglioramento pari o superiore a 0,22) nel punteggio dell'Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI), un questionario di autovalutazione dello stato funzionale e del grado di disabilità, alla settimana 78 rispetto al basale.

Le analisi hanno evidenziato che complessivamente il 72,1% dei pazienti trattati con adalimumab ha raggiunto quest'obiettivo

In un'ulteriore analisi più approfondita, nella quale si è utilizzato il metodo della non-responder imputation, (NRI, una delle strategie sviluppate per affrontare il problema dei dati mancanti nei trial clinici), i pazienti che hanno mostrato una MCID nel punteggio dell'HAQ-DI a 78 settimane rispetto al valore basale sono risultati il 42,8%.

Nello studio PASSION gli autori hanno anche valutato l'impatto potenziale della partecipazione a un PSP sugli outcome funzionali confrontando pazienti con artrite reumatoide moderata o grave trattati con adalimumab che usufruivano di un programma di questo tipo con pazienti che non ne usufruivano.

Nel campione studiato, il 48,7% dei pazienti fruiva di un PSP. Utilizzando il metodo della NRI si è visto che i pazienti che hanno raggiunto l'outcome primario alla settimana 78 sono risultati



il 48,1% nel gruppo dei partecipanti al PSP contro 37,8% fra coloro che non ne usufruivano ($P < 0,001$).

Inoltre, nel gruppo dei fruitori del PSP si sono osservati alla settimana 78 miglioramenti rispetto al basale significativamente maggiori rispetto a quelli registrati nel gruppo di chi non fruiva del programma sia dei punteggi dell'HAQ-DI (-0,53 vs -0,39), sia dei punteggi di altri indici clinici e funzionali come il DAS28(CRP) (-2.33 vs -1.97), lo SDAI (-24.5 vs -19.8) e il CDAI (-22.66 vs -18.55).

Inoltre, le percentuali di interruzione dello studio sono risultate significativamente più basse tra chi poteva beneficiare di un PSP e chi, invece, non ne usufruiva (25,5% contro 41,6%; $P < 0,001$). Tuttavia, avvertono gli autori, nello studio sono stati raccolti dati solo sulle percentuali di interruzione dello studio e non su quelle di sospensione di adalimumab; pertanto, dall'analisi attuale non si può trarre alcuna conclusione circa l'aderenza al farmaco o alla persistenza in terapia.

"Siamo in grado di trattare l'artrite reumatoide con terapie che hanno avuto un impatto clinico positivo, ma è anche importante capire meglio di che cosa hanno bisogno i pazienti che devono convivere con questa malattia al di là dei farmaci, tra cui l'accesso a programmi di supporto ai pazienti", ha dichiarato l'autore principale dello studio, Filip Van Den Bosch, dell'Ospedale universitario di Ghent.

"L'artrite reumatoide può essere una malattia invalidante che ha un impatto emotivo e fisico significativo sulla vita del paziente. I risultati dello studio PASSION forniscono ulteriori informazioni sull'impatto di un programma di supporto ai pazienti nell'aiutarli a gestire meglio la loro malattia e nel migliorare i risultati funzionali" ha aggiunto il professore.

Sul fronte della sicurezza, non sono stati identificati nuove problematiche associate al trattamento con adalimumab. L'incidenza degli eventi avversi è risultata paragonabile a quella osservata con il biologico in tutte le indicazioni approvate.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

F. Van den Bosch, et al. *Impact of Participation in the Adalimumab (HUMIRA) Patient Support Program on Functional and Clinical Outcomes among Patients with Rheumatoid Arthritis: PASSION Study. EULAR 2017; abstract 1876.*

F. Van den Bosch, et al. *Impact of Participation in the Adalimumab (Humira) Patient Support Program on Rheumatoid Arthritis Treatment Course: Results from the PASSION Study. Rheumatol Ther. 2017; doi:10.1007/s40744-017-0061-7.*

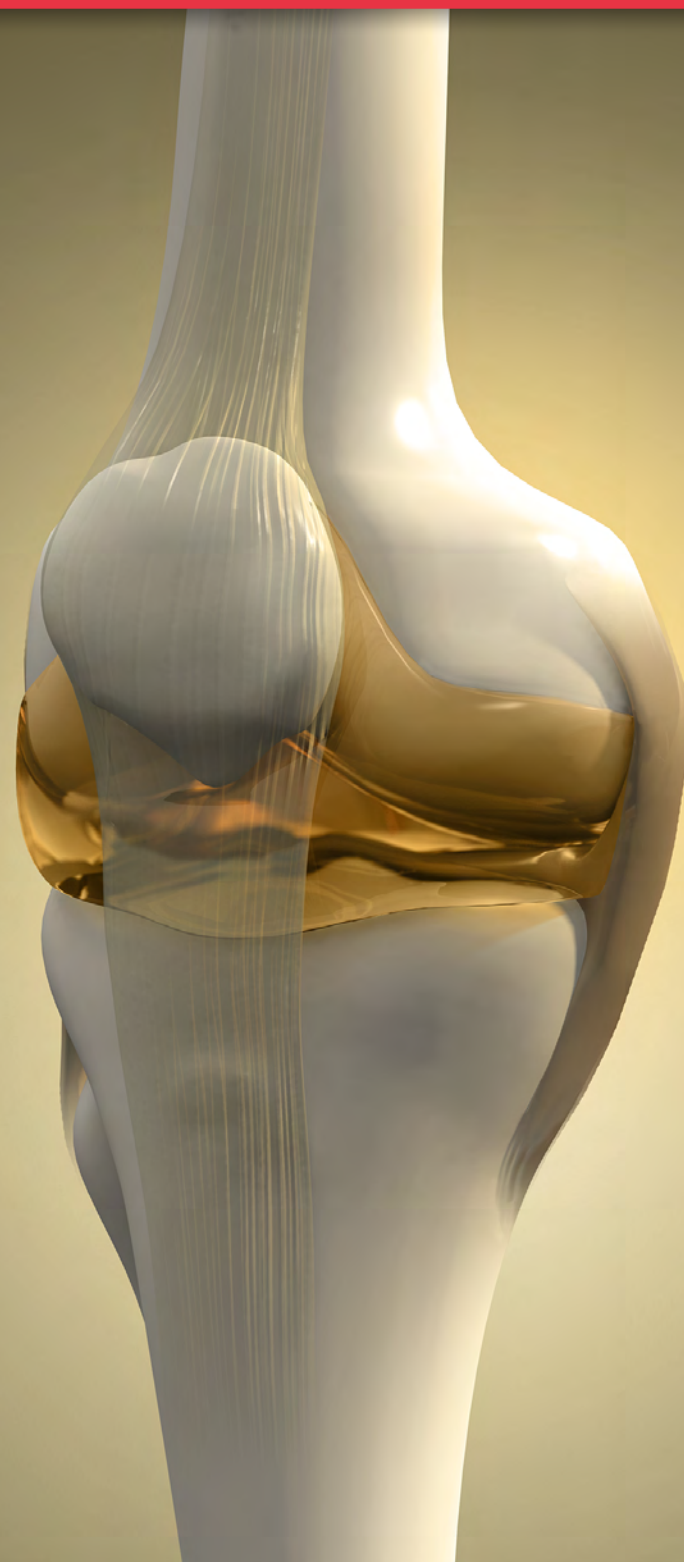
<https://link.springer.com/article/10.1007/s40744-017-0061-7>

ARTRITE REUMATOIDE, MENO SOSTITUZIONI DEL GINOCCHIO SEGUENDO LE LINEE GUIDA SUI BIOLOGICI

Seguire le linee guida paga. Questo, almeno, è quanto accaduto in Danimarca, dove uno studio osservazionale appena presentato al congresso annuale della European League Against Rheumatology (EULAR) ha evidenziato che l'incidenza delle sostituzioni protesiche totali di ginocchio effettuate nei pazienti con artrite reumatoide ha cominciato a diminuire dopo l'introduzione delle linee guida nazionali sul trattamento con DMARD biologici.

Prima del 2002, quando sono state introdotte tali linee guida, l'incidenza della protesizzazione totale del ginocchio nei pazienti con artrite reumatoide era in aumento. In una popolazione generale di individui appaiati in base a età, sesso e luogo di residenza, l'incidenza di quest'intervento ha continuato ad aumentare durante tutto il periodo preso in considerazione nello studio (1996-2016). Al contrasto, l'incidenza delle artroprotesi effettuate su pazienti con artrite reumatoide ha cominciato a diminuire dopo l'introduzione delle linee guida nazionali sul trattamento con DMARD biologici.

Anche l'incidenza delle sostituzioni totali dell'anca ha mostrato un aumento costante nella popolazione generale studiata, mentre tra i pazienti affetti da artrite reumatoide, al di là di un aumento piuttosto sorprendente nel 2003, l'incidenza di questi interventi ha mostrato un costante trend in discesa sia dopo sia prima della pubblicazione delle linee guida.



I dati precedenti riguardo a un possibile impatto di un trattamento più aggressivo, incluso un trattamento con DMARD biologici, sulla necessità di sostituzioni del ginocchio e dell'anca nei pazienti con artrite reumatoide erano contraddittori.

“I nostri risultati mostrano una chiara tendenza alla diminuzione di questi due interventi nei pazienti danesi affetti da artrite reumatoide dopo l'aggiunta dei DMARD biologici ai protocolli di trattamento e il pattern complessivo dei nostri risultati è in linea con quelli recentemente riportati dall'Inghilterra e dal Galles” ha dichiarato l'autrice principale del lavoro, **Lene Dreyer**, del Centre for Rheumatology and Spine Diseases di Copenhagen.

“Anche un impiego più diffuso dei DMARD convenzionali e la strategia treat-to-target potrebbero aver contribuito a questo sviluppo positivo” ha concluso la ricercatrice.



Le linee guida nazionali sul trattamento con DMARD biologici dei pazienti affetti da artrite reumatoide sono state introdotte in Danimarca nel 2002. Nell'analisi presentata al congresso sono state confrontate le tendenze relative all'incidenza delle protesi totali di ginocchio e anca nel periodo precedente l'introduzione dei DMARD biologici (dal 1996 al 2002) con quelle del periodo dopo l'introduzione di questi farmaci (dal 2003 al 2016). I ricercatori hanno confrontato i tassi di incidenza a 5 anni standardizzati in base ad età e sesso degli interventi di sostituzione protesica di anca e ginocchio in 30.868 pazienti affetti da artrite reumatoide diagnosticati ogni 2 anni nel periodo 1996-2011 e li hanno confrontati con quelli di 301.527 controlli appaiati.

Al basale, il tasso di incidenza delle sostituzioni totali di ginocchio nei pazienti affetti da artrite reumatoide era pari a 5,87 per 1000 anni-persona, sulla base di dati misurati ogni 2 anni. Prima del 2002 l'incidenza delle artroprotesi di ginocchio era aumentata a un tasso di oltre 0,19 all'anno. Dopo il 2003, la tendenza si è invertita e i ricercatori hanno registrato una diminuzione dell'incidenza annuale pari a 0,20.

Per quanto riguarda la sostituzione dell'anca, al basale il tasso d'incidenza nei pazienti affetti da artrite reumatoide era pari a 8,72 per 1000 anni-persona, ma sia prima del 2002 sia dopo il 2003 si è osservato un trend equivalente a una diminuzione dell'incidenza annua pari a 0,38. Nel 2003, invece, si è registrato un incremento del tasso di incidenza pari a 2,23 all'anno.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

R. Cordtz, et al. Incidence of knee and hip replacements in Rheumatoid Arthritis patients following introduction of biological DMARDs: an interrupted time series analysis using nationwide health care registers. EULAR 2017; abstract OP0251.
<https://b-com.mci-group.com/Abstract/Statistics/AbstractStatisticsViewPage.aspx?AbstractID=347568>

NEI PAZIENTI CON PRE-ARTRITE REUMATOIDE AGIRE PRESTO RIDUCE IL RISCHIO DI ESORDIO PIENO DELLA MALATTIA



Un intervento terapeutico precoce nei pazienti con la cosiddetta pre-artrite reumatoide può ridurre in modo significativo il rischio di sviluppare un'artrite reumatoide conclamata dopo 52 settimane e oltre. È quanto emerge da una metanalisi di un team di ricercatori francesi, presentata a Madrid al congresso annuale della European League Against Rheumatology (EULAR).

I recenti progressi nella comprensione della patogenesi dell'artrite reumatoide hanno portato a un interesse crescente per il concetto di pre-artrite reumatoide, definita come artrite indifferenziata o artrite reumatoide molto precoce, uno stadio clinico nel quale un intervento molto precoce potrebbe essere più efficace.

“La nostra revisione dei dati clinici disponibili supporta il razionale di un trattamento precoce in questi pazienti” ha affermato uno degli autori principali della metanalisi, **Stephane Hilliquin**, dell'ospedale universitario Pitié Salpêtrière di Parigi. “In quegli studi in cui i pazienti con

una pre-artrite reumatoide avevano ricevuto un trattamento attivo, si è osservata una riduzione significativa del rischio di manifestare un'artrite reumatoide conclamata a 52 settimane e oltre” ha affermato il reumatologo “anche se non si è trovata alcuna differenza statisticamente significativa in termini di assenza di progressione della malattia ai raggi X tra i soggetti sottoposti ai trattamenti attivi e quelli trattati con un placebo per via del fatto che la malattia era in uno stadio così precoce”.

“I nostri dati ben completano la nuova campagna dell'EULAR “Don't Delay, Connect Today”, nella quale si sottolinea l'importanza di un intervento precoce nel trattamento delle persone con malattie reumatiche e muscolo-scheletriche, grazie alla diagnosi precoce e all'invio rapido allo specialista” ha aggiunto Hilliquin. “Tuttavia, il bilancio tra beneficio e rischio e la fattibilità di un trattamento aggressivo precoce della pre-artrite reumatoide nella pratica clinica avrà ancora bisogno di ulteriori valutazioni” ha concluso l'autore.

“Quando sono in uno stato di pre-artrite reumatoide, i pazienti hanno sintomi molto lievi, e può essere difficile far loro accettare il trattamento. Per questo è molto importante avere buone evidenze che dimostrino che il trattamento è efficace in questa specifica popolazione di pazienti” ha spiegato l'autore senior dello studio, **Bruno Fautrel**, dei dipartimenti di Epidemiologia, Reumatologia e Immunologia Clinica dell'Università Pierre e Marie Curie di Parigi.

I ricercatori transalpini hanno quindi provato a valutare l'efficacia degli steroidi, dei DMARD convenzionali e dei DMARD biologici nel prevenire lo sviluppo di un'artrite reumatoide conclamata e il danno strutturale in pazienti con artrite reumatoide indifferenziata o molto precoce. Gli outcome primari comprendevano la comparsa di un'artrite reumatoide conclamata a 52 settimane e oltre e l'assenza di progressione radiografica alla settimana 52.

L'analisi finale ha riguardato 1156 pazienti che avevano partecipato a 9 studi randomizzati e controllati, dopo un'analisi di 595 set di dati.

“Abbiamo eseguito una revisione sistematica classica” ha detto Fautrel. Il team ha effettuato una revisione sistematica della letteratura seguendo le linee guida Cochrane usando i termini artrite indifferenziata o 'artrite reumatoide molto precoce' associati a 'terapia' o 'trattamento' e limitando la ricerca ai trial randomizzati e controllati pubblicati in lingua inglese negli ultimi 5 anni. Oltre a esaminare i database PubMed, Embase e Cochrane, i ricercatori hanno analizzato i lavori presentati ai congressi dell'EULAR e dell'American College of Rheumatology negli ultimi 2 anni.

Due lettori indipendenti hanno estratto i dati utilizzando un modulo standardizzato in cui si teneva conto della qualità dello studio, dello stato del paziente al basale, del tipo di intervento e delle caratteristiche della malattia nel tempo, nonché della comparsa dell'artrite reumatoide.

Su 595 lavori analizzati, sono stati considerati idonei per l'analisi finale 9 studi randomizzati e controllati (8 correlati all'artrite indifferenziata e uno all'artrite reumatoide molto precoce), di cui due erano abstract di un congresso.



L'età media ponderata del campione studiato era pari a $45,8 \pm 15,2$ anni, i sintomi duravano in media da $16,2 \pm 12,6$ settimane e il $66 \pm 17,7\%$ del campione era rappresentato da donne. I dati sulla comparsa di un'artrite reumatoide conclamata a 52 settimane erano disponibili in otto studi e quelli alla settimana 120 in uno studio ulteriore (su un totale di 800 pazienti). L'intervento terapeutico iniziale in questi pazienti con pre-artrite reumatoide comprendeva metilprednisolone 80-120 mg, metotrexato, inibitori del TNF, abatacept o rituximab.

I risultati indicano che l'intervento terapeutico precoce ha portato una riduzione aggregata dell'incidenza dell'artrite reumatoide (OR = 0,72).

“Tutti i trattamenti sono risultati quasi uguali” ha detto Fautrel.

Un risultato analogo è stato riportato per quanto riguarda l'assenza di progressione radiografica per tutti i metodi di trattamento e per il placebo (OR = 1,36), ma in questo caso, ha riferito il reumatologo, “non si è trovata una differenza significativa fra trattamenti e placebo in termini di assenza della progressione radiografica”.

“Questa metanalisi dimostra che l'intervento terapeutico precoce riduce significativamente il rischio di insorgenza di un'artrite reumatoide conclamata nei pazienti con pre-artrite reumatoide” ha ribadito Fautrel.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

B. Hugues, et al. Does a very early therapeutic intervention in very early arthritis / pre-Rheumatoid Arthritis patients prevent the onset of Rheumatoid Arthritis: a systematic review and meta-analysis. EULAR 2017; abstract OP0011.
<https://b-com.mci-group.com/Abstract/Statistics/AbstractStatisticsViewPage.aspx?AbstractID=362826>



EULAR 2017 Itinerary Planner

eular Madrid 2017
Annual European Congress of Rheumatology

ARTRITE REUMATOIDE, DOPO IL 2000 DIMINUITO L'ECCCESSO DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE

I pazienti affetti da artrite reumatoide hanno notoriamente un rischio di malattie o eventi cardiovascolari, tra cui ictus, infarto miocardico, scompenso cardiaco e decesso per cause cardiovascolari, più alto rispetto alla popolazione generale. I risultati di una metanalisi appena presentata al congresso europeo di reumatologia (EULAR), a Madrid, lo confermano, ma mostrano anche che a partire dall'anno 2000 questo eccesso di rischio è diminuito.

“Questa riduzione del rischio cardiovascolare potrebbe avere due spiegazioni” ha affermato la prima autrice dello studio **Elisabeth Filhol**, dell'ospedale universitario di Nîmes, in Francia. “Potrebbe essere semplicemente dovuta a un miglioramento della gestione del rischio cardiovascolare nei pazienti con artrite reumatoide”.

“Tuttavia, sapendo che l'infiammazione sistemica è alla base sia dell'artrite reumatoide sia dell'aterosclerosi, potrebbe anche essere legata al miglior controllo dell'infiammazione sistemica cronica come risultato di nuove strategie terapeutiche” ha aggiunto **Cécile Gaujoux-Viala** dell'Università di Montpellier, a capo del reparto di reumatologia dell'Ospedale universitario di Nîmes e autrice senior dello studio.

Negli ultimi 15 anni, infatti, nuove strategie di trattamento come il controllo stretto, la strategia treat-to-target, l'ottimizzazione del metotressato e l'introduzione dei DMARD biologici hanno

portato a un miglioramento del controllo dell'infiammazione sistemica nei pazienti affetti da artrite reumatoide.

Al fine di valutare l'eccesso di rischio di andare incontro a un evento cardiovascolare nei pazienti con artrite reumatoide rispetto alla popolazione generale prima e dopo il 2000, la Filhol, la Gaujoux-Viala e i loro colleghi hanno condotto una ricerca dettagliata della letteratura pubblicata fino al marzo 2016 in PubMed e nella Cochrane Library.

Su 5714 referenze vagliate, gli autori hanno selezionato 28 studi osservazionali che fornivano dati sugli eventi cardiovascolari (ictus, infarto miocardico, scompenso cardiaco e decesso per cause cardiovascolari) verificatisi in pazienti con artrite reumatoide e in un gruppo di controllo. Per ogni evento cardiovascolare e per ogni periodo (prima e dopo il 2000) è stata effettuata una metanalisi del rischio relativo (RR) dei pazienti con artrite reumatoide rispetto ai controlli.

Per gli studi pubblicati prima del 2000, nei pazienti con artrite reumatoide gli autori hanno calcolato un aumento significativo del rischio di tutti e quattro gli eventi cardiovascolari presi in esame. Per quanto riguarda l'ictus, l'aumento è risultato del 12% (RR 1,12; IC al 95% 1,04-1,21; P = 0,002), mentre per lo scompenso cardiaco è risultato del 25% (RR 1,25; IC al 95% 1,14-1,37; P < 0,00001) per i decessi dovuti a cause cardiovascolari del 21% (RR 1,21; IC al 95% 1,15-1,26; P < 0,00001) e

per l'infarto miocardico del 32% (RR 1,32; IC al 95% 1,24-1,41; $P < 0,00001$).

Per tutti gli studi pubblicati dopo l'anno 2000, l'aumento del rischio cardiovascolare non è risultato correlato allo scompenso cardiaco e ai decessi per cause cardiovascolari (RR 1,17 con IC al 95% 0,88-1,56 e $P = 0,27$; RR 1,07 IC al 95% 0,74-1,56; $P = 0,71$ rispettivamente). L'eccesso di rischio di infarto del miocardio è risultato più basso rispetto al periodo antecedente il 2000: RR = 1,18; IC al 95% 1,14-1,23; $P < 0,00001$) e l'eccesso di rischio di ictus è rimasto stabile ($P = 0,006$).

Bibliografia

E. Filhol, et al. Decrease in cardiovascular event excess risk in Rheumatoid Arthritis since 2000: a meta-analysis of controlled studies. EULAR 2017; abstract OP0146.

<https://b-com.mci-group.com/Abstract/Statistics/AbstractStatisticsViewPage.aspx?AbstractID=361276>

Alessandra Terzaghi

The image shows the 'eular 2017' logo in large, 3D, white letters with a dark outline, set against a background of a green and yellow abstract pattern. Two yellow triangles point outwards from the left and right sides of the logo.

PRIME EVIDENZE DI LEGAME TRA FUMO PASSIVO NELL'INFANZIA E ARTRITE REUMATOIDE

Tra fumo attivo e rischio di sviluppare l'artrite reumatoide c'è un legame. La conferma arriva da uno studio osservazionale francese presentato a Madrid durante il congresso annuale della European League Against Rheumatism (EULAR). Un altro dato interessante che il lavoro suggerisce per la prima volta, tuttavia, è che, nei fumatori, l'essere stati esposti al tabacco precocemente a causa del fumo passivo respirato durante l'infanzia ha aumentato in modo significativo il rischio di sviluppare la malattia.

◀ In un secondo studio, i risultati preliminari di una metanalisi mostrano che il fumo è associato a una maggiore progressione dei danni strutturali alla colonna nei pazienti affetti da spondilite anchilosante. Un importante motivo in più per cui i reumatologi dovrebbero incoraggiare i loro pazienti affetti da questa malattia a smettere di fumare. ▶

Maggior rischio di artrite reumatoide nei fumatori adulti se esposti al fumo passivo nell'infanzia

Per analizzare l'impatto del fumo attivo e passivo sul rischio di sviluppare l'artrite reumatoide, gli autori dello studio, guidati da **Raphaële Seror**, dell'Hopitaux Universitaires Paris Sud, a partire dal 1990 hanno seguito in modo prospettico un'ampia popolazione di donne volontarie nate fra il 1925 e il 1950, che facevano parte della coorte francese E3N ("Etude Epidémiologique auprès de femmes de l'Education Nationale").

Alle partecipanti sono stati inviati fra il 1990 e il 2014 11 questionari autosomministrati per raccogliere dati medici, demografici, ambientali, ormonali e relativi alle abitudini alimentari. La diagnosi di artrite reumatoide è stata raccolta in due questio-



nari successivi. I casi sono stati considerati certi se, dopo aver dichiarato di avere l'artrite reumatoide, le pazienti a partire dal 2004 (l'anno a partire dal quale erano disponibili i dati sui rimborsi) dichiaravano di prendere un farmaco specifico contro la malattia (metotressato, leflunomide o un biologico). Sono state escluse dall'analisi le donne che avevano una malattia infiammatoria intestinale e/o per le quali non era disponibile alcuna informazione sul fumo.

I ricercatori hanno valutato se le pazienti erano state esposte al fumo passivo durante l'infanzia chiedendo loro se, quando erano bambine, stavano in una stanza dove c'era fumo e le hanno considerate esposte se la risposta era "sì, poche ore, oppure sì, diverse ore al giorno".

Su 70.598 donne, in totale 1239 hanno segnalato di avere sviluppato l'artrite reumatoide, di cui 350 sono risultate idonee all'analisi sul legame con il fumo attivo e passivo. L'età media al momento dell'arruolamento era 49 anni e la durata media del follow-up è stata di 21,2 anni.

Analizzando i dati, gli autori hanno scoperto che l'esposizione al fumo passivo durante l'infanzia ha aumentato la forza dell'associazione tra rischio di sviluppare l'artrite reumatoide e abitudine

al fumo attivo nell'età adulta. Infatti, nelle fumatrici che avevano respirato fumo passivo durante l'infanzia, l'HR di sviluppare la malattia rispetto alle donne non fumatrici e non esposte al fumo passivo da piccole è risultato pari a 1,73 e quello di sviluppare la malattia rispetto a alle donne fumatrici attive, ma non esposte al fumo passivo quando erano bambine pari a 1,37.

"Il nostro studio evidenzia l'importanza di evitare il tabacco in qualsiasi ambiente frequentato da bambini, soprattutto in quelli con una storia familiare di artrite reumatoide" ha concluso la Seror.

Progressione della malattia più veloce nei pazienti fumatori con spondilite anchilosante

In un altro studio presentato a Madrid, il fumo ha anche mostrato di avere un effetto negativo sulla progressione della malattia nei pazienti affetti da spondilite anchilosante e fumatori.

In questo lavoro, **Servet Akar** dell'Izmir Katip Celebi University di Izmir, in Turchia, e i suoi colleghi hanno effettuato una review dettagliata e una metanalisi di tutti gli studi rilevanti attualmente disponibili al fine di valutare se il fumo sia associato a un danno vertebrale e una progressione radiografica della malattia più rapida in questi pazienti.



La combinazione dei dati degli 8 studi ritenuti idonei ha suggerito la presenza di un'associazione significativa fra fumo e danno strutturale cumulativo alla colonna (OR 2,02). Sono ancora in fase di valutazione i dati di studi in cui si è studiata l'associazione tra il fumo e la progressione della malattia mostrata alla Rx dalla formazione di sindesmofiti e/o da un aumento della dimensione di questi sindesmofiti.

“Il fumo costituisce un importante fattore di rischio non solo per quanto riguarda la suscettibilità alla spondilite anchilosante, ma anche per la sua gravità” ha affermato Akar. Pertanto, ha concluso il professore, “i reumatologi dovrebbero impegnarsi fortemente per incoraggiare i loro pazienti con spondilite anchilosante a smettere di fumare, perché ciò potrebbe avere un impatto importante sulla qualità della vita futura”.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

R Seror, et al. *Passive smoking in childhood and history of chronic diarrhoea increases the risk of developing rheumatoid arthritis (RA)*. EULAR 2017; abstract OP0253.

<https://b-com.mci-group.com/Abstract/Statistics/AbstractStatisticsViewPage.aspx?AbstractID=360295>

S. Akar, et al. *The role of smoking in the development and progression of structural damage in patients with ankylosing spondylitis: the preliminary results of a systematic review and meta-analysis*. EULAR 2017; abstract OP0120.

<https://b-com.mci-group.com/Abstract/Statistics/AbstractStatisticsViewPage.aspx?AbstractID=361734>



ARTRITE PSORIASICA

- ARTRITE PSORIASICA, L'EFFETTO DI APREMILAST COMPARE GIÀ A 2 SETTIMANE
- ARTRITE PSORIASICA, DAGLI UNMET NEEDS ALLE NOVITÀ TERAPEUTICHE
- ARTRITE PSORIASICA, CONFERME DI EFFICACIA PER APREMILAST ANCHE NEL LUNGO TERMINE
- ARTRITE PSORIASICA, TOFACITINIB BENE IN FASE III SIA NEI PAZIENTI GIÀ TRATTATI SIA IN QUELLI NAÏVE AGLI ANTI-TNF
- ARTRITE PSORIASICA, PERSISTENZA DEL DOLORE EVIDENZIA I LIMITI DELLE TERAPIE ATTUALI
- ARTRITE PSORIASICA, GUSELKUMAB PROMOSSO A PIENI VOTI IN FASE II
- ARTRITE PSORIASICA, DAL SPIRIT-P2 NUOVE CONFERME DI EFFICACIA PER IXEKIZUMAB



ARTRITE PSORIASICA, L'EFFETTO DI APREMILAST COMPARE GIÀ A 2 SETTIMANE

Il trattamento con apremilast in monoterapia, effettuato su pazienti con artrite psoriasica (PsA) naïve ai farmaci biologici, si associa a un miglioramento continuo delle manifestazioni di malattia psoriasica, con un'insorgenza di efficacia che diventa palese già a partire dalla seconda settimana di trattamento.

Sono queste le conclusioni principali di un'analisi dei dati ad un anno studio ACTIVE, un trial di Fase III i cui risultati, già presentati in forma preliminare nel corso dell'ultimo congresso ACR dello scorso anno, sono stati riproposti nel corso di una breve comunicazione orale tenuta dal **prof. Peter Nash** (University of Queensland, Brisbane, Australia), investigatore principale dello studio.

Disegno dello studio

Il trial ha reclutato pazienti con PsA, naïve ai farmaci biologici, che sono stati randomizzati, secondo uno schema 1:1, al trattamento con apremilast 30 mg bis die o a placebo.

Quelli la cui conta di articolazioni tumefatte e dolenti non migliorava del 10% a 16 settimane, erano eleggibili per l'uscita precoce dallo studio (early escape) a discrezione dei ricercatori.

A 24 settimane, i pazienti allocati a gruppo placebo sono stati sottoposti a trattamento con apremilast mentre quelli originariamente assegnati al trattamento con la small molecule hanno continuato il trattamento di partenza.

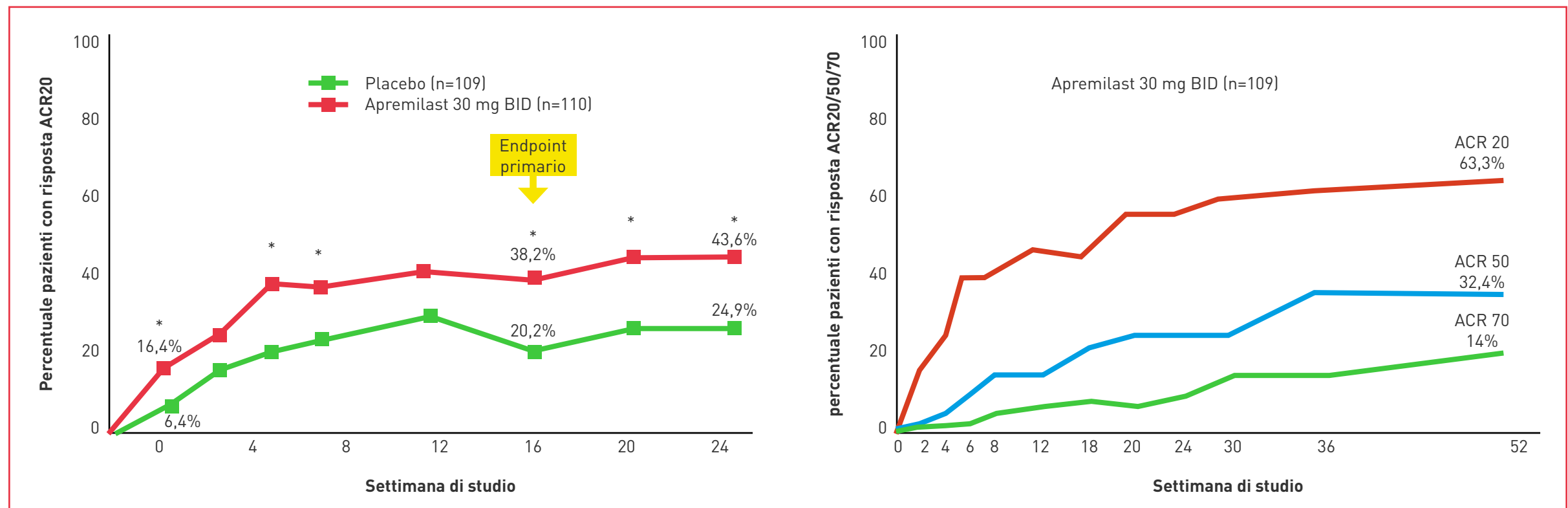


Figura 1 – Risposte ACR: a) fino a 24 settimane; b) fino a 52 settimane

Endpoint primario dello studio era rappresentato dalla proporzione di pazienti che aveva raggiunto la risposta ACR 20 dopo 16 settimane di trattamento.

Tra gli altri endpoint inclusi nel trial, inoltre, vi erano la valutazione delle variazioni del punteggio DAS28-CRP, la conta delle articolazioni tumefatte e dolenti, la valutazione della disabilità mediante il punteggio HAQ-DI, la durata e la severità della rigidità mattutina, nonché la valutazione dell'entesite, misurata dall'indice GEI (Gladman Enthesitis Index; 0= assenza di entesite; 6= presenza di entesite in tutti i 6 siti considerati).

Quanto alla valutazione della safety, insieme alla raccolta dei dati, è stata effettuata un'ulteriore caratterizzazione (tollerabilità della diarrea, noto evento avverso associato al trattamento).

Risultati di efficacia dello studio

I ricercatori hanno randomizzato al trattamento 219 pazienti (110 trattati con apremilast, 109 con placebo. A 24 settimane, 87 pazienti del gruppo di trattamento attivo e 98 pazienti del gruppo placebo hanno portato a termine il trattamento previsto dal protocollo del trial (84,5% sul totale dei pazienti inizialmente trattati).

Già a 2 settimane dall'inizio del trattamento assegnato, in concomitanza con la prima visita medica di controllo, è stato documentato un maggior beneficio del trattamento con l'inibitore di PDE-4: la percentuale di pazienti che ha raggiunto la risposta ACR20 è risultata maggiore nel gruppo sottoposto a trattamento attivo rispetto al gruppo placebo (16,4% vs. 6,4%; $p=0,0252$).

Trend analoghi, a 2 settimane dall'inizio del trattamento, sono stati documentati relativamente ad alcuni endpoint secondari dello studio (punteggio DAS28-CRP, conta delle articolazioni tu-

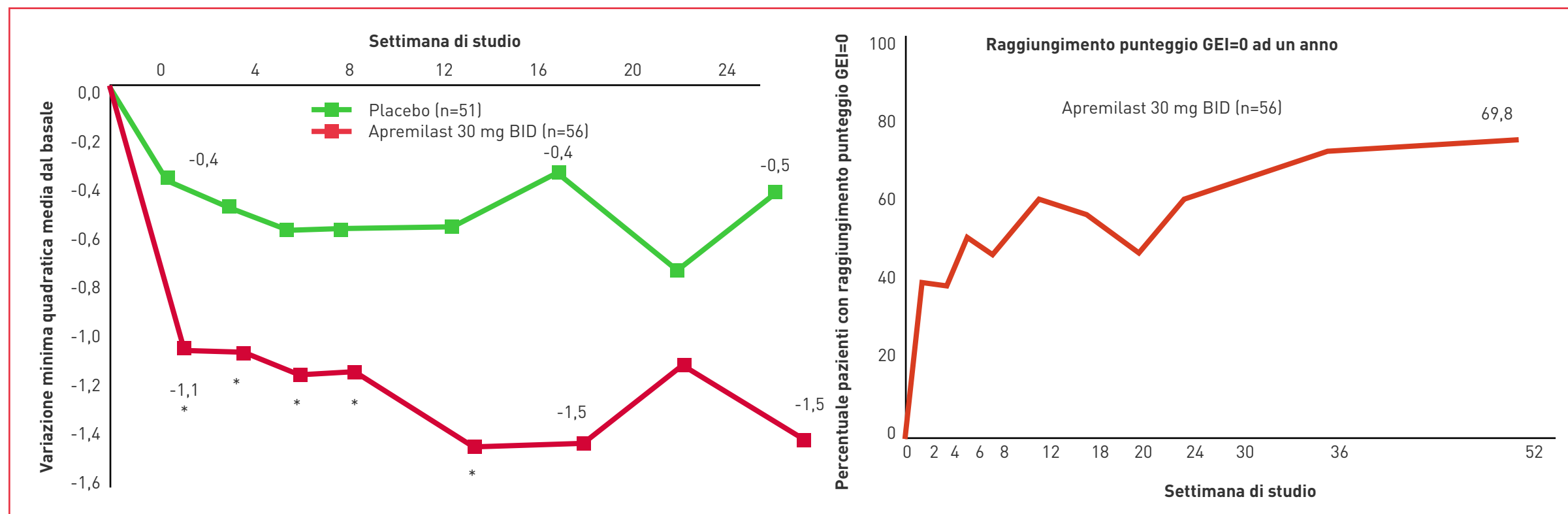


Figura 2 – Variazione indice GEI (Gladman Enthesitis Index) in pazienti con entesite pre-esistente al Basale: a) fino a 24 settimane; b) fino ad un anno

mefatte, punteggio HAQ-DI di disabilità, entesite e severità della condizione di rigidità mattutina).

A 16 settimane, il vantaggio del trattamento con apremilast sull'attività e le manifestazioni di malattia psoriasica è risultato statisticamente significativo rispetto al gruppo placebo: la risposta ACR20 (endpoint primario) è stata raggiunta dal 38,2% dei pazienti trattati con la small molecule vs. 20,2% di quelli trattati con placebo ($p=0,0040$).

Quanto agli altri endpoint:

- La variazione del punteggio DAS28-CRP è stata pari a -1,07 vs. -0,39 ($p<0,0001$)
- La riduzione percentuale della conta delle articolazioni tumefatte è stata pari a -44,8% vs. 1,9%
- La variazione del punteggio di disabilità HAQ-DI è stata pari a -0,21 vs. -0,06 ($p=0,0229$)
- Il miglioramento della severità della rigidità mattutina è stato documentato nel 46,4% dei pazienti trattati con apremilast vs. 26,6% dei pazienti del gruppo placebo
- La variazione media dell'indice GEI è stata pari a -1,5 vs. -0,4 ($p=0,0014$).

Ad un anno dall'inizio del trial, inoltre, con l'esposizione continua al trattamento con apremilast, le risposte ACR20/ACR50/ACR70 sono state raggiunte, rispettivamente, dal 63,3%, 32,4% e 14% dei pazienti trattati, mentre la variazione percentuale della conta delle articolazioni tumefatte è stata pari a -74,5%.

Il 62,8% dei pazienti con entesite rilevata al baseline trattati con l'inibitore di PDE-4, ha raggiunto un punteggio GEI pari a zero (assenza di entesite) dopo un anno di trattamento.

Dati di safety

L'incidenza complessiva di eventi avversi (AE) nel periodo controllato vs. placebo è risultata pressochè sovrapponibile nei 2 gruppi in studio.

Gli AE riportati in $\geq 5\%$ dei pazienti trattati con apremilast vs placebo sono stati la nasofaringite (8,3% vs. 6,4%), la nausea (8,3% vs 1,8%), la cefalea (7,3% vs. 3,7%), l'ipertensione (6,4% vs. 6,4%) e la diarrea (14,7% vs. 11%).

Quanto alla diarrea, caratterizzandola mediante un protocollo predefinito (≥ 2 attacchi/die), la sua incidenza complessiva è risultata inferiore (11% e 8,3%).

In linea generale, l'esposizione a più lungo termine con apremilast non ha comportato un incremento sia della incidenza che della severità degli AE.

Riassumendo

In conclusione, in pazienti con PsA, naïve ai farmaci biologici e trattati con apremilast, l'efficacia del trattamento si manifesta già a 2 settimane dall'inizio del trattamento, insieme ad un miglioramento sostenuto di tutte le manifestazioni osservate di malattia psoriasica.

L'incidenza di AE è in linea con quanto riportato negli altri trial di fase III sull'impiego dell'inibitore di PDE-4 nel trattamento della PsA e della psoriasi.

Nicola Casella

Fonte

Comunicazione orale, EULAR 2017

ARTRITE PSORIASICA, DAGLI UNMET NEEDS ALLE NOVITÀ TERAPEUTICHE

L'artrite psoriasica (PsA), che colpisce circa 250.000 persone in Italia, è una patologia infiammatoria cronica che provoca dolore e tumefazione articolare, oltre ad altri sintomi clinici, spesso incidendo negativamente sulla quotidianità di chi ne è affetto. La malattia insorge mediamente tra i 20 e i 40 anni e si manifesta in uguale proporzione nei due sessi.

La terapia di questa condizione ha fatto passi da gigante nel corso degli ultimi anni: ciò è stato determinato dalla migliore comprensione dello spettro multiforme di manifestazioni che la caratterizzano e dei meccanismi patogenetici che le sottendono.

L'artrite psoriasica è una malattia eterogenea

A differenza dell'artrite reumatoide, la PsA non è solo una malattia delle articolazioni: in particolare, è stato osservato che il coinvolgimento cutaneo della malattia si sviluppa prima dei sintomi articolari nel 70%-80% dei casi. L'entesite (infiammazione dei siti di inserzione di tendini o legamenti nelle ossa) e la dattilite (infiammazione delle dita di mani e piedi, comunemente nota come "dito a salsicciotto") sono manifestazioni tipiche della PsA e possono comportare una disabilità significativa. Inoltre, in una proporzione di pazienti compresa tra il 25% e il 70%, è presente un coinvolgimento assiale (il "mal di schiena" su base infiammatoria è caratteristico della PsA) (fig.1) (1).

I gap della diagnosi pregiudicano gli outcome legati alla malattia

La PsA è, allo stato attuale, una condizione ancora sotto-diagnosticata: ciò ha un impatto sostanziale sulla qualità della vita, la disabilità e la produttività al lavoro.

Uno dei problemi legati alla sotto-diagnosi di questa condizione risiede nel ritardo diagnostico.

Sono illuminanti, a tale riguardo, i risultati della survey di popolazione MAPP (The population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis), che ha esaminato l'impatto della PsA sullo svolgimento delle attività quotidiane dei pazienti

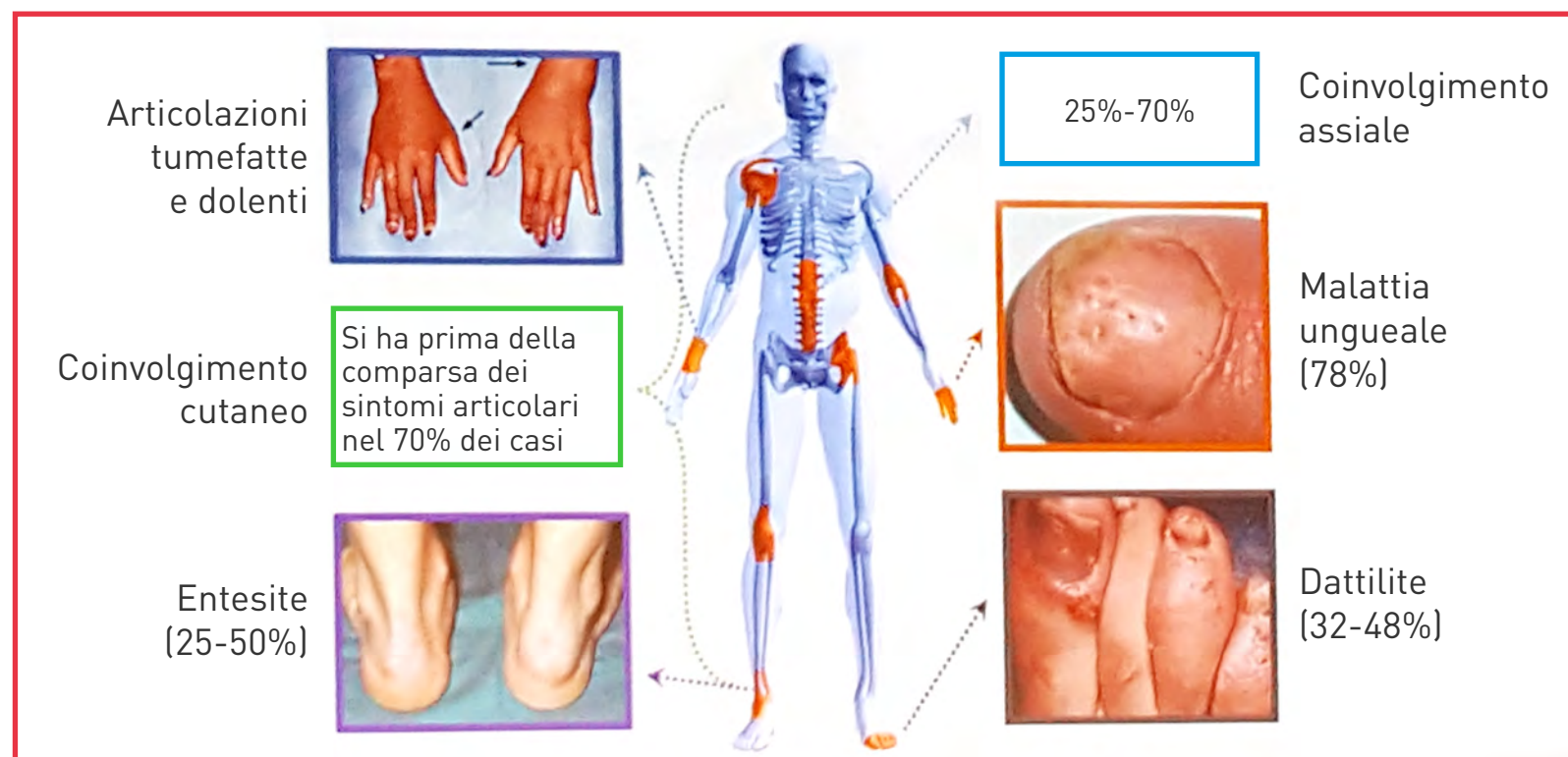


Figura 1 - Lo spettro di manifestazioni della malattia psoriasica.

e gli unmet needs legati al trattamento su un campione di 3.426 pazienti USA ed europei (2).

Di questi, il 79% aveva una diagnosi di sola psoriasi, mentre il 21% era affetto da PsA (con o senza psoriasi).

Nel declinare i risultati, nel corso di una sessione EULAR dedicata allo stato dell'arte sulle conoscenze relative alla malattia e al suo trattamento, il **prof. Carlo Francesco Selmi** (Responsabile della Sezione Autonoma di Reumatologia e Immunologia Clinica) ha evidenziato come sia quantificabile in 2 anni il ritardo diagnostico medio tra l'insorgenza di segni/sintomi cutanei e la diagnosi in pazienti affetti da psoriasi. È risultato, invece, ancora maggiore (5 anni) il ritardo diagnostico tra l'insorgenza dei segni e dei sintomi e la diagnosi nei pazienti con PsA.

L'età media dei pazienti al momento della diagnosi di PsA è risultata pari a 42 anni; la maggior parte di questi (72%) aveva sviluppato segni e sintomi cutanei come prima manifestazione di malattia, mentre il 21% era andato incontro, in prima battuta, a segni e sintomatologia articolare. Infine, solo il 7% dei pazienti aveva manifestato in maniera concomitante sia la sintomatologia cutanea che quella articolare.

La PsA è stata diagnosticata, in media, 8 anni dopo la comparsa di psoriasi, mentre solo il 27% dei pazienti della survey ha riferito di avere ricevuto diagnosi concomitante di psoriasi e di PsA.

Da questi risultati, pertanto, emerge la necessità di arrivare ad una diagnosi tempestiva nei pazienti con PsA al fine di assicurare loro il trattamento più appropriato e/o la giusta segnalazione allo specialista di pertinenza.

I limiti delle terapie convenzionali

Alcune opzioni di trattamento della PsA si basano sull'impiego di DMARDs e di FANS. Ma il loro impiego è davvero appropriato,

in base alle raccomandazioni e alle Linee Guida vigenti? Alcuni dati sembrano andare in direzione opposta.

1. Sicurezza ed efficacia dei FANS

Le ultime linee guida EULAR (3) sul trattamento della PsA confermano l'impiego dei FANS come terapia iniziale da utilizzare, nel breve termine, per alleviare segni e sintomi muscolo-scheletrici.

L'impiego dei FANS in questo contesto, infatti, è corroborato da dati di efficacia sulla sintomatologia articolare, con particolare riferimento a quei pazienti con malattia articolare lieve.

Non esistono, tuttavia, dimostrazioni di efficacia di questi farmaci sulle lesioni cutanee, né possono essere trascurati i noti effetti avversi a carico del sistema cardiovascolare e gastro-intestinale.

Si raccomanda il ricorso iniziale a questi farmaci per un periodo di settimane limitato e al permanere delle condizioni di malattia attiva.

Il loro impiego, tuttavia, a fronte delle limitazioni molto ampie rimarcate dalle linee guida, sembra essere molto elevato nella pratica clinica reale: stando ad uno studio osservazionale italiano che ha coinvolto, tra gli altri, il prof. Selmi, su 8.961 casi di PsA recensiti, quasi in un caso su 2 (44,9% dei casi) erano stati prescritti FANS (4).

2. Metotressato: problemi di efficacia e di posologia

Le linee Guida EULAR (2) suggeriscono di prendere in considerazione, a uno stadio precoce, il ricorso a DMARD convenzionali (MTX, sulfasalazina, leflunomide, idrocloroquina) nei pazienti con artriti periferiche, con particolare riferimento a quei soggetti con molte articolazioni tumefatte, danno strutturale in presenza di infiammazione, livelli elevati di VES e di proteina reattiva C e/o manifestazioni extra-articolari, privilegiando il ricorso a MTX nei pazienti con coinvolgimento cutaneo elevato.

Nello studio CASPAR (5), pubblicato nel 2008, il metotrexato (MTX) risultava il farmaco più utilizzato nei pazienti con PsA (39%) (forse anche perché la gran parte dei pazienti non aveva ancora avuto accesso ai bDMARD). Oggi, a 9 anni di distanza, il MTX risulta ancora molto usato nelle coorti e nei registri e caratterizzato da un'alta persistenza in trattamento, che è circa del 70% a 3 anni.

Nel corso degli ultimi anni, tuttavia, alcuni studi hanno evidenziato come il ricorso al trattamento con questo farmaco non sia sempre efficace: un trial clinico randomizzato, condotto nel 2012 su 221 pazienti trattati con MTX 15 mg/settimana o placebo, non ha evidenziato alcuna differenza significativa tra i due gruppi di trattamento nel miglioramento della sinovite (6).

Quanto allo studio osservazionale italiano già citato sull'impiego di DMARD convenzionali nella pratica clinica reale (4) il prof. Selmi ha ricordato come dai dati disponibili sia emerso che MTX è il DMARDs più frequentemente prescritto, anche se largamente utilizzato in formulazione orale e a basso dosaggio (per il timore di effetti collaterali).

Ciò rappresenta un problema in quanto sono già note, dai risultati dello studio italiano MARI (7-8), due problematiche relative all'impiego di MTX orale:

1) a parità di dosaggio somministrato, la formulazione orale di MTX si caratterizza per una minore biodisponibilità e una maggiore variabilità di concentrazione rispetto alla forma sottocute del farmaco.

2) le dosi orali utilizzate sono ancora più basse di quelle raccomandate dalle linee guida vigenti (starting dose: 15-20 mg/settimana e poi dosi crescenti fino alla massima dose efficace o tollerata).

Comorbidità e spettro di malattia condizionano il trattamento dell'artrite psoriasica, che deve essere personalizzato

Ai fini dell'ottimizzazione del percorso terapeutico per un paziente con PsA, lo specialista deve porre attenzione non solo alle classiche manifestazioni articolari della malattia, ma anche alle altre manifestazioni che caratterizzano questa patologia quali la dattilite, l'entesite, l'impegno assiale e l'impegno cutaneo; inoltre, deve porre attenzione a manifestazioni extra-articolari come l'uveite, le malattie infiammatorie croniche intestinali (malattia di Crohn e colite ulcerosa, IBD), le anomalie cardiache e alle comorbidità (fig.2).

Da ciò consegue che la compresenza di comorbidità nel paziente con PsA richiede un approccio multidisciplinare che consenta uno sguardo d'insieme sul paziente, al fine di definire un piano terapeutico più completo e personalizzato.

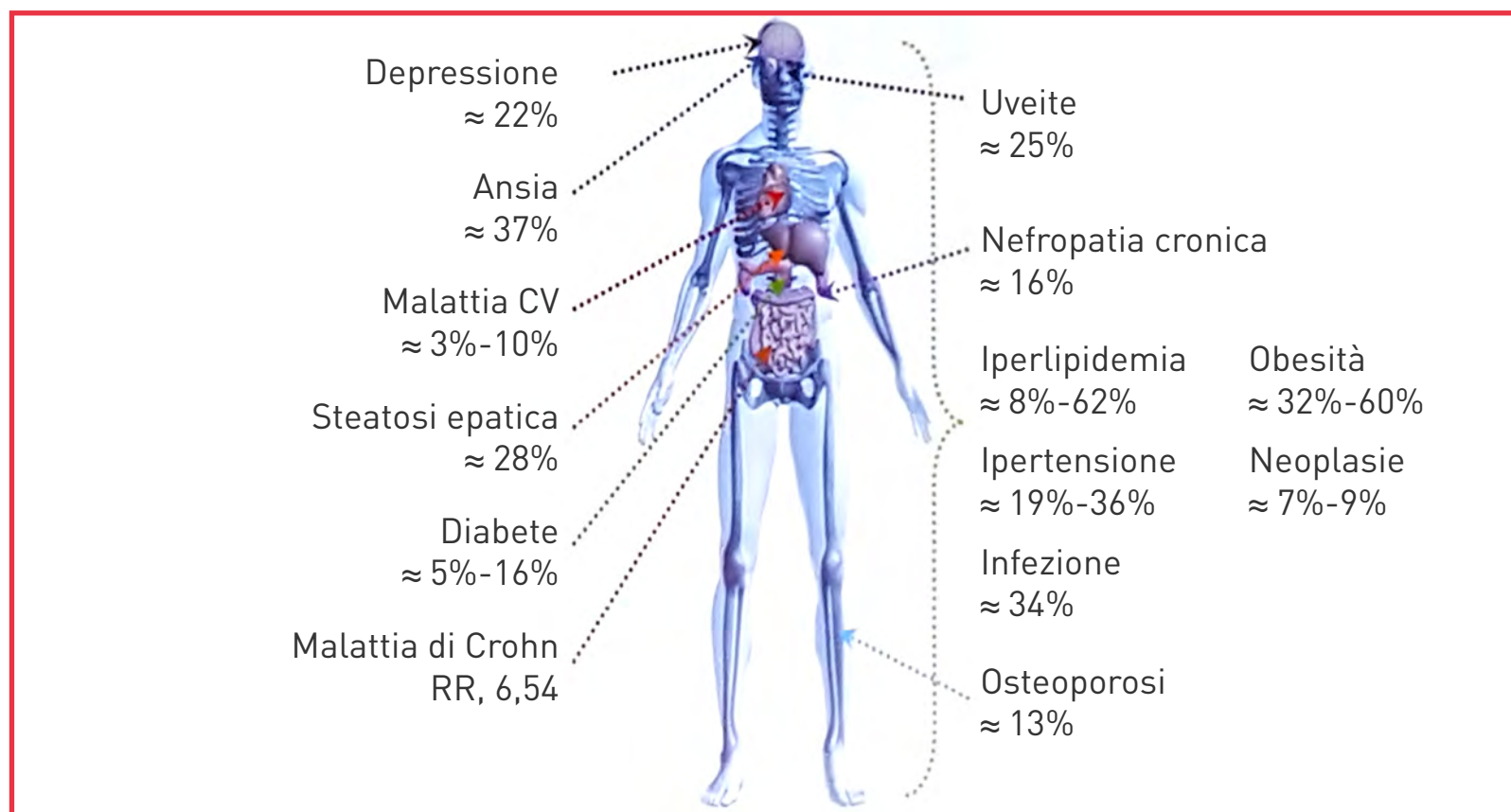


Figura 2- Comorbidità associate alla malattia psoriasica.

Inibitori di PDE4: un cambiamento di paradigma nel trattamento dell'artrite psoriasica

È noto da tempo che sia la psoriasi che la PsA sono legate ad una perdita di regolazione del sistema immunitario, governata da un network di citochine pro-infiammatorie [9].

Questa rete di mediatori pro-infiammatori che guidano sia la psoriasi che la PsA sono rilasciate da una varietà di tipi cellulari, tra cui le cellule dell'immunità innata o adattativa, e quelle residenti non immunitarie.

Le vie di segnalazione intracellulare e le risposte ai fattori ambientali di tutte le cellule dell'organismo, sono regolate da secondi messaggeri chiave, come l'adenosina monofosfato ciclico (AMPc) [2]. I livelli intracellulari di AMPc sono strettamente controllati dall'enzima adenilato ciclasi, che promuove la formazione di AMPc, e dalle fosfodiesterasi (PDE).

La cAMP funge da secondo messaggero per un'ampia gamma di mediatori dell'infiammazione.

Delle 11 famiglie di PDE selettive per AMPc e/o GMPc, la PDE-4 risulta essere la fosfodiesterasi AMP specifica predominante all'interno delle cellule infiammatorie: il suo compito è quello di degradare AMPc in AMP. In questo modo, la PDE-4 promuove la produzione di mediatori pro-infiammatori nelle cellule attivate del sistema immunitario.

Il razionale dell'inibizione farmacologica di PDE-4 è dunque quello di inibire la produzione di citochine pro-infiammatorie in presenza di PsA.

Apremilast lavora a livello intracellulare per modulare un network di mediatori pro- e anti-infiammatori [9]

Apremilast è il primo inibitore orale della PDE4, una "small molecule" orale che, in quanto tale, penetra a livello cellulare inibendo l'attività della fosfodiesterasi in questione e modulando la produzione di molteplici mediatori pro ed anti-infiammatori, tra cui il TNF- α , IL-23, IL-10 e altre citochine.

In pratica, come ha ricordato il prof. Selmi nel corso della sua relazione, il farmaco, inibendo la PDE4, aumenta i livelli intracellulari di AMPc; ciò comporta l'inibizione della trascrizione genica NF- κ B-dipendente di citochine pro-infiammatorie quali TNF- α , IL-23, IL-17, mentre aumenta l'espressione genica CREB-dipendente di citochine ad azione prevalentemente anti-infiammatoria come IL-10 (fig.3).

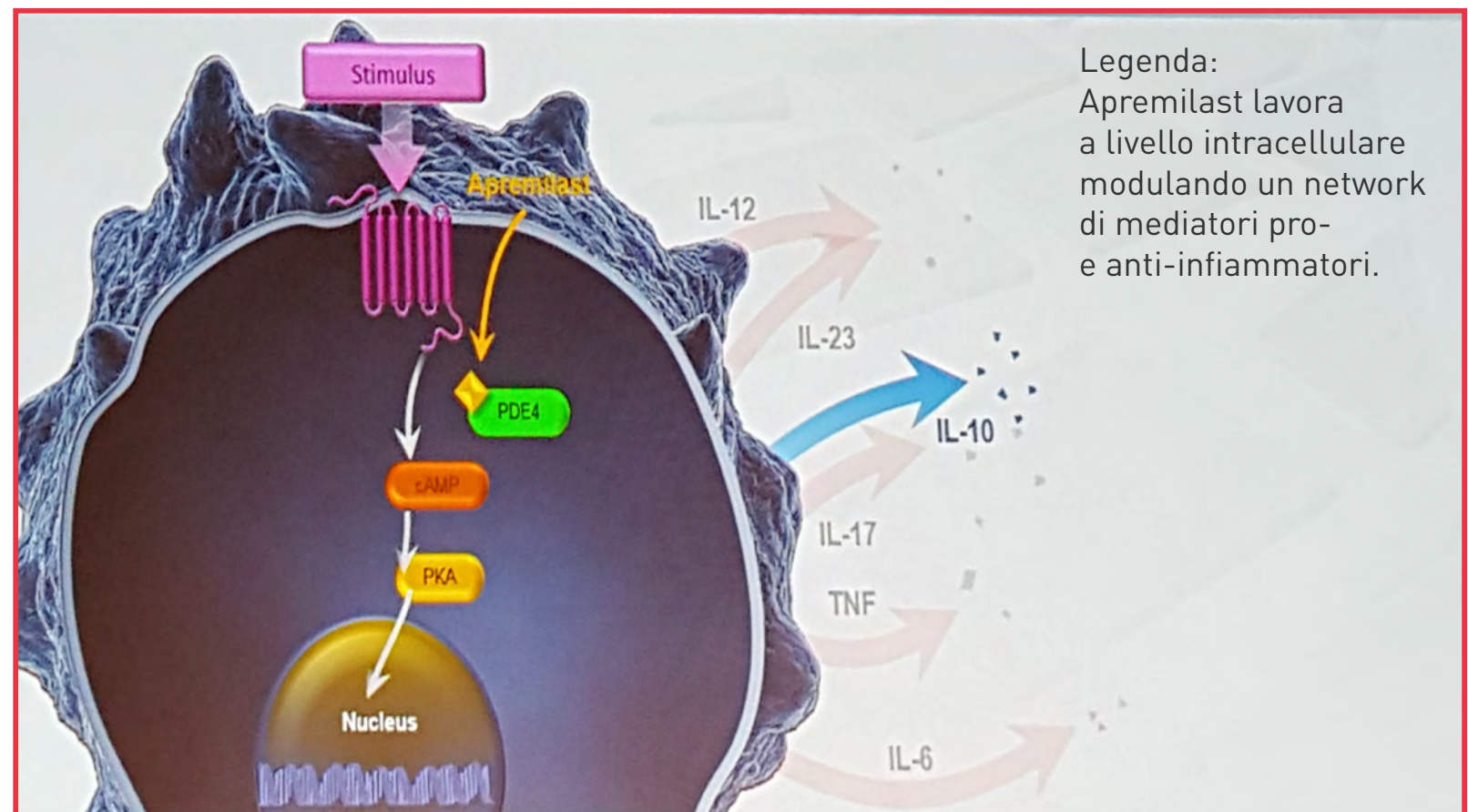


Figura 3- Meccanismo d'azione di apremilast.

I dati di efficacia clinica di apremilast nell'artrite psoriasica si mantengono fino a 4 anni

L'efficacia clinica della small molecule è stata verificata nel programma di trial clinici PALACE (Psoriatic Arthritis Long-Term Assessment of Clinical Efficacy).

Nei 3 trial facenti parte del programma di sviluppo clinico di Fase III (PALACE 1, PALACE 2 e PALACE 3), apremilast ha dimostrato miglioramenti significativi nei segni e sintomi della PsA, incluso il miglioramento di diversi parametri della patologia, quali articolazioni dolenti e tumefatte, oltre che dattilite ed entesite pre-esistenti, con un miglioramento significativo della funzionalità fisica. Le reazioni avverse più comuni negli studi clinici di Fase III sono stati diarrea e nausea. Queste reazioni avverse si sono manifestate generalmente entro le prime due settimane di trattamento e si sono solitamente risolte entro quattro settimane.

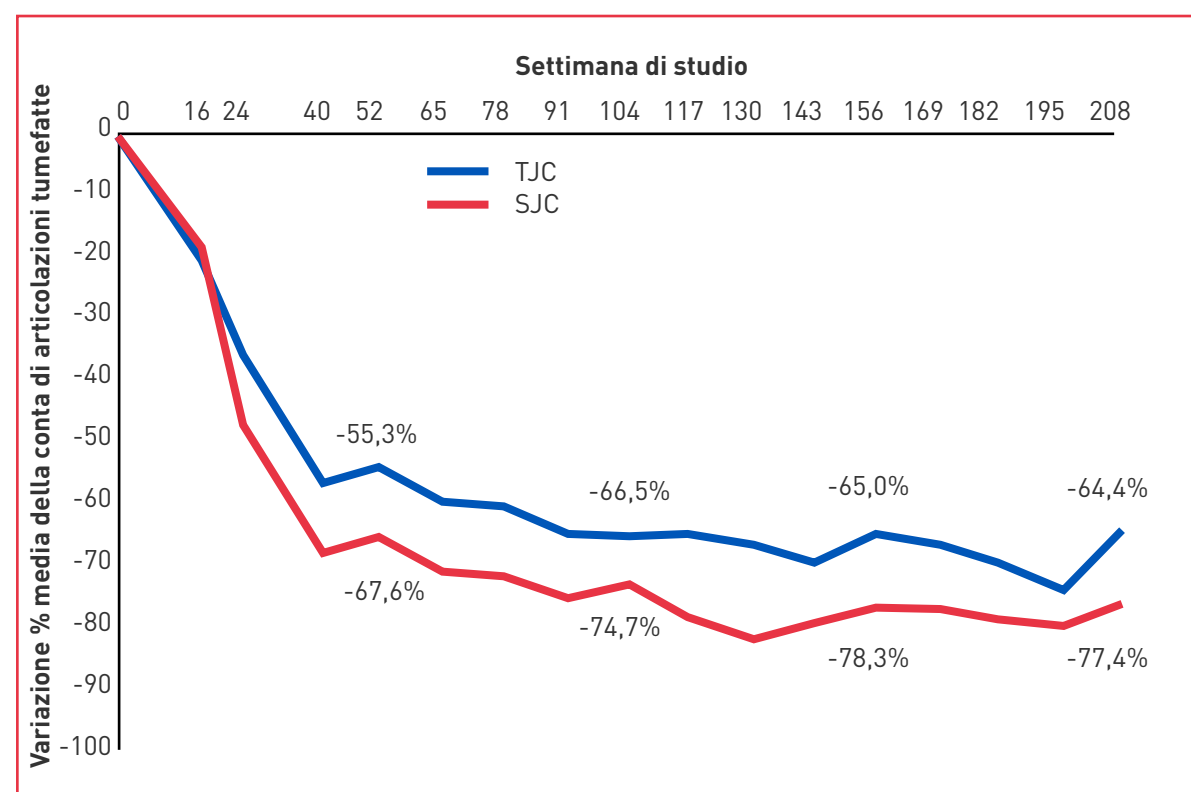


Figura 4 – Variazione percentuale media della conta di articolazioni tumefatte (SJC) e dolenti TJC in pazienti trattati con apremilast 30 mg bis die fino a 4 anno (208 settimane).

Non solo: i risultati a 4 anni provenienti dalla fase di estensione a lungo termine dello studio PALACE-3, hanno dimostrato la capacità del farmaco di preservare nel tempo il miglioramento sostenuto e clinicamente rilevante dei segni e dei sintomi di PsA (fig.4) (10)

Il posizionamento della terapia con inibitore di PDE-4 alla luce delle linee guida internazionali

Nel corso degli ultimi due anni sono stati pubblicati gli aggiornamenti delle raccomandazioni EULAR (2) e GRAPPA (11) sul trattamento della PsA.

Oltre a sposare entrambe la tesi di adottare la strategia “Treat-to-target” e il “tight control” (già in uso per l'artrite reumatoide) anche nella malattia psoriasica, entrambi i documenti hanno ridefinito il posizionamento nella terapia delle varie opzioni terapeutiche disponibili - csDMARD e bDMARD (farmaci anti-TNF in primis) - alla luce dell'inclusione nel nuovo armamentario terapeutico dei biosimilari di alcuni bDMARD, dei bDMARD con meccanismi d'azione alternativi all'inibizione del TNF (inibitori dell'IL-12/23, inibitori dell'IL-17) e dei tsDMARD (come gli inibitori della PDE4).

Lasciando al lettore la lettura integrale dei due documenti per gli opportuni approfondimenti, si sottolinea, in entrambi i casi, la necessità di valutare i domini della PsA coinvolti al fine di identificare le opzioni terapeutiche più appropriate per il singolo paziente che si ha di fronte.

Con riferimento agli inibitori di PDE-4 e al dominio di malattia psoriasica periferica predominante, in base alle evidenze disponibili, le raccomandazioni GRAPPA suffragano il ricorso a questi farmaci nei pazienti affetti da artrite periferica che non rispondono in modo adeguato ai csDMARDcs.

Quanto alle linee guida EULAR, invece, il ricorso agli inibitori di PDE-4 è suggerito nei pazienti con artrite periferica e una rispo-

sta inadeguata ad almeno un csDMARD, nei quali il trattamento con bDMARD non sembra appropriato (es: pazienti con comorbidità o con storia di infezioni).

In conclusione

Nel corso degli ultimi anni, il miglioramento della comprensione dei meccanismi patogenetici sottostanti le molteplici manifestazioni della malattia psoriasica ha portato ad un miglioramento dell'arsenale terapeutico a disposizione per il suo trattamento.

“Quello che emerge dalla letteratura – ha dichiarato il prof. Selmi ai nostri microfoni – è che, oltre alla componente articolare e cutanea, il decorso di un paziente con PsA può essere ulteriormente complicato dalla presenza di comorbidità. Ciò comporta che il paziente con PsA è un paziente che va analizzato e studiato, per la sua complessità, a 360° e che è necessario scegliere la terapia giusta per il paziente giusto, adattando la terapia con la stessa precisione sartoriale con la quale si prepara un vestito su misura”.

Pur rimanendo ancora oggi senza soluzione alcune problematiche legate alla sicurezza e alla aderenza ai trattamenti disponibili, la terapia farmacologica ha fatto ulteriori passi in avanti.

“La recente introduzione di apremilast (inibitore di PDE-4) nel trattamento della PsA attiva – continua Selmi – rappresenta indubbiamente una novità terapeutica di rilievo, fondamentale per tre motivi: il primo, strettamente farmacologico è che, trattandosi di una small molecule, è in grado di arrivare a livello intracellulare e, quindi, di colpire i meccanismi interni della cellula che mediano il segnale delle citochine pro-infiammatorie, riducendone la produzione.

In secondo luogo, la somministrazione orale è particolarmente gradita per la maggior parte dei pazienti, soprattutto i più giovani, rispetto alle terapie iniettive (MTX o farmaci biologici)”.



GUARDA IL VIDEO

“Infine – conclude – sul fronte della safety, si è in presenza di un farmaco che ha un profilo di sicurezza accettabile e che, contrariamente a molti altri farmaci, non necessita di un monitoraggio delle transaminasi o dell'emocromo durante il trattamento”.

Nicola Casella

Bibliografia

- 1) Liu J-T et al. *World J Orthop* 2014 September 18; 5(4): 537-543
- 2) Kavanaugh A et al. *Rheumatol Ther* (2016) 3:91-102
- 3) Gossec L et al. *Ann Rheum Dis* doi:10.1136/annrheumdis-2015-208337
- 4) Generali E et al. *ACR* 2016; Abstract n.2176
- 5) Helliwell PS et al. *J Rheumatol*. 2008;35(3):472-6.
- 6) Kingsley GH et al. *Rheumatology* 2012;51:1368-1377
- 7) Idolazzi L et al. *Clin Exp Rheumatol*. 2015; 33(6):895-9.
- 8) Manara M et al. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(3):473-9.
- 9) Schafer PH et al. *Cellular Signalling* 26 (2014) 2016-2029
- 10) Edwards CJ et al. *ACR* 2016; Abstract n. 1734
- 11) Coates LC et al. *Arthritis Rheumatol*. 2016; doi:10.1002/art.39573.

ARTRITE PSORIASICA, CONFERME DI EFFICACIA PER APREMILAST ANCHE NEL LUNGO TERMINE

A distanza di alcuni anni dalla pubblicazione degli studi del programma PALACE, uno dei più ampi programmi di sviluppo clinico mai condotti sull'artrite psoriasica (PsA) che ha misurato l'efficacia e la sicurezza di apremilast, cominciano ad essere noti anche i risultati relativi all'efficacia e alla sicurezza del trattamento a lungo termine (3-4 anni),

Ecco, di seguito, una panoramica dei risultati relativi ad analisi post-hoc e alle fasi di estensione di questi trial, resi noti nel corso dell'ultimo congresso EULAR.

1) Risultati a 3 anni

a. Indice BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) (1)

L'indice BASDAI è un parametro composito di malattia che valuta il dolore ed il fastidio avvertiti dal paziente nel corso dell'ultima settimana. Le risposte ai quesiti previsti sui domini dolore e fastidio per la valutazione del punteggio finale sono riportate, separatamente, su scale VAS 0-10 e i punteggi finali ottenuti sulle due scale vengono successivamente sommati per dare il punteggio finale.

Negli studi PALACE 1-3, il punteggio in questione era stato utilizzato come misura esplorativa in un sottogruppo di pazienti ritenuti affetti da malattia psoriasica con coinvolgimento assiale, nonostante l'assenza di conferma di spondilite associata a PsA mediante imaging.

Un'analisi post-hoc di questi studi si è proposta di analizzare l'impatto di apremilast 30 mg bis in die vs placebo fino a 3 anni

in pazienti con PsA nonostante il trattamento con DMARDs e/o bDMARD, con particolare attenzione ad un sottogruppo di pazienti con punteggio BASDAI (al basale) >4 .

Questi pazienti sperimentavano un carico di malattia particolarmente elevato, rappresentato da disabilità, dolore e astenia.

Il punteggio medio BASDAI al basale era pari a 6,6 nei pazienti trattati con apremilast e a 6,4 in quelli nel braccio placebo.

I risultati a 16 settimane hanno già documentato un miglioramento sensibile dell'indice BASDAI a seguito del trattamento con l'inibitore di PDE-4 vs. placebo (-1,53 vs -0,91; $p=0,0173$). Questo trend è stato confermato anche a 24 settimane ($p<0,05$), ad un anno e a 3 anni.

Nello specifico:

- la riduzione dell'indice BASDAI a 24 settimane è stata pari a -1,64 nel gruppo trattato con apremilast e a -0,74 nel gruppo placebo ($p<0,05$)
- la riduzione ad un anno (fine della fase in doppio cieco) è stata pari a -2,18 nei pazienti che continuavano il trattamento con l'inibitore di PDE-4
- la riduzione a 3 anni è stata pari a - 2,19

Tali risultati hanno comportato uno shift verso il basso dei punteggi BASDAI osservati in questo sottogruppo di pazienti, con una proporzione significativa di individui che hanno raggiunto un punteggio BASDAI <4 .

Lo studio, infine, ha documentato il miglioramento precoce di altri endpoint secondari di efficacia, quali la conta delle articolazioni tumefatte, l'indice di disabilità (HAQ-DI), l'astenia e la valutazione globale dell'attività di malattia fatta dal medico.

b. Funzione fisica (2)

Il miglioramento e la “messa in sicurezza” della funzione fisica rappresenta un goal importante per la PsA.

Obiettivo dello studio è stato quello di valutare gli effetti di apremilast sulla funzione fisica e lo status funzionale nel lungo termine in pazienti già trattati con DMARDs o bDMARD (studi PALACE 1-3, dati pooled) e in pazienti naïve ai DMARD (PALACE 4) con PsA attiva.

I pazienti utilizzati per l'analisi erano stati randomizzati nei singoli studi, secondo lo schema 1:1:1, al trattamento iniziale con placebo e apremilast al dosaggio di 30 mg bis in die o di 20 mg bis in die. L'endpoint primario era previsto a 16 settimane dall'inizio del singolo trial mentre, attualmente, sono in corso le fasi di estensione degli stessi.

Gli outcome valutati in questa analisi sono stati la variazione media dei punteggi di disabilità (HAQ-DI) rispetto al basale e la proporzione di pazienti che ha raggiunto variazioni minime clinicamente importanti di questo parametro, come pure la proporzione di pazienti con indice HAQ-DI ≤1,0 (disabilità clinicamente non significativa), ≤0,5 (disabilità minima), and ≤0,25 (popolazione generale).

Dai risultati è emerso che il trattamento con apremilast era associato ad un rapido miglioramento della disabilità fisica e che lo status funzionale è stato preservato fino a 3 anni. La maggior parte dei pazienti trattati ha raggiunto un punteggio HAQ-DI ≤1 (disabilità non clinicamente significativa); molti hanno raggiunto una condizione di alterazione della funzione fisica di grado lieve o minimo (tab.1).

Più del 40% dei pazienti trattati precocemente con apremilast al dosaggio di 30 mg bis in die ha portato ad abilità funzionale paragonabile alla popolazione sana dopo 3 anni. Un'anzianità di malattia ridotta e il mancato uso pregresso di DMARDs o bDMARD in questa popolazione suggerisce come il trattamento precoce con apremilast possa aumentare le chance di raggiungimento della massima funzionalità in alcuni pazienti.

Pazienti soddisfacenti soglia disabilità HAQ-DI (%)	PALACE 1-3 APR 30 N=279	PALACE 4 APR 30 N=94
≤1,0 (disabilità non clinicamente importante)	62	65
≤0,5 (disabilità minima)	38	45
≤0,25 (popolazione generale)	28	42
Pazienti con variazioni minime clinicamente importanti di HAQ-DI (%)	APR 30 N= 413	APR 30 N=143
≥0,30 (soglia accettata all'epoca inizio studi)	48	48
≥0,35 (soglia accettata allo stato attuale)	48	48

Tabella 1- % pazienti con miglioramento funzione fisica in base a livello HAQ-DI a 3 anni

c. Entesite e dattilite (3)

Rispetto alle altre artropatie, ci sono due manifestazioni caratteristiche della PsA: le dattiliti e le entesiti. Le prime sono causate da un gonfiore omogeneo di un dito della mano o del piede per infiammazione dei tendini e delle articolazioni del dito interessato, le seconde dall'infiammazione del sito di inserzione dei tendini e dei legamenti sull'osso, quale ad esempio l'inserzione del tendine di Achille, posteriormente alla caviglia, o del gomito.

Gli studi PALACE 1-3 hanno documentato l'efficacia di apremilast nel trattamento di queste due manifestazioni di malattia psoriasica.

Obiettivo della nuova analisi, condotta sul database dei pazienti dei trial sopra menzionati, è stato quello di valutare l'impatto a lungo termine (3 anni) del trattamento con l'inibitore di PDE-4 al dosaggio di 30 mg bis in die sulla dattilite e l'entesite in pazienti con PsA attiva, nonostante il trattamento con DMARDs e/o bDMARD.

I pazienti utilizzati per l'analisi erano stati randomizzati nei singoli studi, secondo lo schema 1:1:1, al trattamento iniziale con placebo e apremilast al dosaggio di 30 mg bis in die o di 20 mg

bis in die. Dopo la fase controllata vs placebo (della durata di 24 settimane) tutti i pazienti sono stati trattati con apremilast a uno dei due dosaggi testati e seguiti in un follow-up della durata di 3 anni.

È stata effettuata una conta delle dita (delle mani e dei piedi) affette da dattilite (0= assenza, 1= presenza; range= 0-20) per valutare il miglioramento di questa condizione a seguito del trattamento. L'entesite, invece, è stata valutata sulla base del punteggio medio MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score; range= 0-13), indicativo del numero di entesi dolenti in corrispondenza di 13 siti di entesi.

Al basale, la maggioranza dei pazienti reclutati nei trial PALACE 1-3 era affetta da entesite attiva (63%) mentre il 42% era affetto da dattilite.

Analizzando i risultati, è emerso che il trattamento con apremilast al dosaggio di 30 mg bis in die è stato in grado di indurre un beneficio su entrambe le manifestazioni di malattia psoriasica sia tempestivamente che nel lungo termine (3 anni), portando a risoluzione di entesite e dattilite molti pazienti (tab. 2).

Conta dita affette da dattilite	24 settimane PBO N=205	24 settimane APR 30 N= 221	1 anno APR 30 N= 249	3 anni APR 30 N= 181
Media al basale	3,3	3,3	3,4	3,4
Variazione media dal basale	-1,3	-1,8*	-2,5	-3
Pazienti con punteggio pari a zero (%)	22,5	27,5	37,7	55
MASES	PBO N= 311	APR 30 N= 327	APR 30 N= 377	APR 30 N= 278
Media al basale	4,8	4,4	4,4	4,2
Variazione media dal basale	-0,9	-1,3**	-2	-2,7
Pazienti con punteggio pari a zero (%)	22,5	27,5	37,7	55

Legenda: *= p<0,01 vs PBO; **= p<0,05 vs PBO
Tabella 2 – Effetti del trattamento a lungo termine (3 anni) con apremilast sulla dattilite e l'entesite



2) Risultati a 4 anni

a. Persistenza della risposta al trattamento (fase estensione studio PALACE 1) (4)

Le strategie di ottimizzazione della scelta del trattamento farmacologico da utilizzare nella PsA hanno bisogno della comprensione degli effetti a lungo termine delle terapie utilizzate nelle diverse manifestazioni di malattia psoriasica.

Il trial PALACE 1 aveva dimostrato l'efficacia dell'inibitore di PDE-4 in pazienti con PsA ancora attiva, nonostante il trattamento pregresso con almeno un DMARDs o bDMARD.

Nella fase di estensione in aperto a lungo termine del trial, successiva alla fase in doppio cieco della durata di un anno, sono stati valutati gli outcome a lungo termine associati al trattamento con apremilast.

I risultati a 4 anni hanno documentato come il trattamento con apremilast 30 mg bis in die sia stato in grado di dar luogo a miglioramento sostenuto e clinicamente significativo dei segni e dei sintomi di PsA, come pure della funzione fisica e della psoriasi associata (tab.3),

Informazioni regolatorie su apremilast

L'Agenzia Italiana del Farmaco, lo scorso mese di febbraio ha autorizzato la rimborsabilità da parte del Servizio Sanitario Nazionale del trattamento per via orale con apremilast nell'indicazione "Artrite Psoriasica attiva in pazienti adulti che abbiano risposto in modo inadeguato o siano risultati intolleranti ad almeno due DMARDs convenzionali, e in cui i farmaci biologici siano controindicati o non tollerati (Gazzetta Ufficiale del n.34 del 10 Febbraio 2017).

Apremilast non richiede lo screening preventivo per la tubercolosi o il monitoraggio di laboratorio periodico.

Outcome principali	Un anno APR 30 N= 193	3 anni APR 30 N=123
ACR 20 (%)	53,2%	67,5%
ACR 50 (%)	25,7%	45,9%
ACR 70 (%)	14,1%	28,5%
Variazione media HAQ-DI	-0,31	-0,47
DAS28-CRP <2,6 (% pazienti)	21,7%	46,7%
PASI-75 (% pazienti)	32,6%	35%
PASI-50 (% pazienti)	54,7%	61,7%

Tabella 3 – Effetti del trattamento a lungo termine (4 anni, studio PALACE 1) con apremilast sugli outcome principali di malattia psoriasica

Quanto alla safety, non sono emersi nuovi eventi avversi (AE) rispetto a quelli già conosciuti. Nel periodo di follow-up compreso tra il terzo e il quarto anno di osservazione, le infezioni a carico del tratto respiratorio superiore hanno rappresentato il solo AE avente un'incidenza >5% nei pazienti trattati con il dosaggio di apremilast pari a 30 mg bis in die.

Gli AE seri, invece, si sono manifestati, tra il terzo e il quarto anno della fase di estensione in aperto del trial, nel 6,7% dei pazienti esposti al trattamento sopra indicato, come da osservazioni precedenti. Infine, il numero di sospensioni del trattamento a seguito dell'insorgenza di AE durante questa fase è stato molto ridotto.

Nel complesso, dunque, anche nel lungo termine, il trattamento con apremilast sembra essere efficace e ben tollerato.

Nicola Casella

Bibliografia

- 1) Mease PJ et al. Apremilast, an oral Phosphodiesterase 4 inhibitor, is associated with long-term (156-Week) improvements in BASDAI in psoriatic arthritis patients: pooled results from 3 phase III, randomized, controlled trial. EULAR 2017; Abstract FRI0512
- 2) Mease PJ et al. Long-Term (156 Weeks) improvements in physical function of DMARD-naïve and DMARD/Biologic-experienced psoriatic arthritis patients treated with apremilast: data from a large database of 4 Phase III clinical trials. EULAR 2017; Abstract FRI0513
- 3) Gladman DD et al. Apremilast treatment and long-term (up to 156 Weeks) improvements in dactylitis and enthesitis in patients with psoriatic arthritis: Analysis of a large database of the Phase III clinical development program. EULAR 2017; Abstract SAT0448
- 4) Kavanaugh A et al. Durability of apremilast response in patients with psoriatic arthritis: Long-Term (208 Weeks) results from the PALACE 1 trial. EULAR 2017; Abstract SAT0436



ARTRITE PSORIASICA, TOFACITINIB BENE IN FASE III SIA NEI PAZIENTI GIÀ TRATTATI SIA IN QUELLI NAÏVE AGLI ANTI-TNF

Il JAK-inibitore tofacitinib è superiore al placebo sia in termini di risposta sia per quanto riguarda i parametri di sicurezza nei pazienti con artrite psoriasica già trattati senza successo con inibitori del TNF. Lo confermano nuovi risultati dello studio multicentrico di fase III OPAL Beyond, presentati da poco a Madrid in occasione del congresso annuale della European League Against Rheumatism (EULAR).

◀ In un secondo studio di fase III presentato al meeting europeo, il farmaco si è nuovamente dimostrato superiore al placebo in termini di risposta e indice di disabilità, ma in questo caso in pazienti non trattati in precedenza con nessun anti-TNF.

Lo studio OPAL Beyond su pazienti già trattati con anti-TNF

Lo studio OPAL Beyond “è la prima comunicazione su un trial clinico limitato a pazienti con artrite psoriasica che hanno ri-

sposto in modo inadeguato a un inibitore del TNF” ha affermato la prima firmataria del lavoro, **Dafna D. Gladman**, del Dipartimento di Medicina dell'Università di Toronto e del Toronto Western Hospital.

“L'endpoint primario è stato raggiunto. L'efficacia è stata mantenuta per 6 mesi e tofacitinib potrebbe rappresentare uno dei nuovi potenziali trattamenti per i pazienti affetti da artrite psoriasica in cui gli inibitori del TNF non hanno funzionato” ha aggiunto la professoressa.

Lo studio, randomizzato e in doppio cieco, è durato 6 mesi e ha coinvolto 394 pazienti con artrite psoriasica diagnosticata da almeno 6 mesi e con malattia attiva al momento dello screening e dell'arruolamento. Di questi, 131 sono stati trattati con tofacitinib 5 mg due volte al giorno, 132 con tofacitinib 10 mg due volte al giorno e 131 con placebo per i primi 3 mesi, dopodiché 66 sono passati al trattamento con tofacitinib 5 mg e 65 a tofa-



eular2017

citinib 10 mg fino alla fine dello studio. Inoltre per poter partecipare al trial, i pazienti dovevano essere in trattamento con un DMARD di sintesi convenzionale.

Gli endpoint primari erano la risposta ACR20 e la variazione rispetto al basale al mese 3 dell'indice di disabilità (HAQ-DI). Altri parametri valutati sono stati la risposta PASI75, la risposta ACR50 e i parametri di sicurezza.

Dopo 3 mesi di trattamento, nel gruppo trattato con tofacitinib 5 mg la percentuale di pazienti che hanno ottenuto una risposta ACR20 è stata del 50%, in quello trattato con 10 mg del 47% e nei due gruppi placebo combinati del 24%, mentre la variazione dell'HAQ-DI è risultata pari rispettivamente a -0,39, -0,35 e -0,14.

Per quanto riguarda l'andamento temporale della risposta, la Gladman ha fatto notare che si è osservata una risposta già dopo

2 settimane. “La percentuale di risposta ha raggiunto un plateau dopo un mese ed è rimasta stabile fino a 3 mesi, ma la risposta è stata mantenuta fino a 6 mesi” ha detto la reumatologa, aggiungendo che i pazienti del gruppo placebo, una volta passati al trattamento col farmaco, hanno risposto in modo simile”.

Per la risposta HAQ-DI si è osservato un pattern simile, ha riferito l'autrice.

La risposta ACR50 si è manifestata un po' meno rapidamente: infatti, si è osservata dopo circa 3 mesi e si è mantenuta fino ai 6 mesi.

Per quanto riguarda la risposta PASI75, la Gladman ha detto che si è ottenuta una risposta solo con i 10 mg, con i quali si è osservata una risposta a 3 mesi del 43%, mentre il punteggio di gravità della dattilite è migliorato con entrambi i dosaggi del farmaco.



Sul fronte della sicurezza, non sono emerse problematiche nuove rispetto a quanto già riscontrato negli studi precedenti sul tofacitinib per altre indicazioni. L'incidenza complessiva degli eventi avversi è stata di circa il 60%, mentre quella degli eventi avversi gravi del 6,1% nei pazienti trattati con 10 mg e 3,8% in quelli trattati con 5 mg.

Gli eventi avversi più comuni sono stati le infezioni del tratto respiratorio superiore (5,3-10,8%), la rinofaringite (1,5-10,7%) e la cefalea (4,5-9,1%).

In quattro pazienti trattati con tofacitinib si sono manifestate infezioni gravi, mentre tre hanno avuto l'herpes zoster e in due si sono avuti eventi cardiovascolari. Inoltre, alla valutazione dei 3 mesi si sono registrate alcune variazioni nei livelli di emoglobina e nella conta dei linfociti.

Infine, ha riferito la Gladman, la percentuale di abbandoni dello studio è stata bassa e simile nei due gruppi.

Tofacitinib efficace nei pazienti già trattati senza successo con anti-TNF

Nel secondo studio, condotto su pazienti con artrite psoriasica attiva non trattati in precedenza con un farmaco anti-TNF, tofacitinib si è dimostrato superiore al placebo sia in termini di risposta ACR20 sia di variazione rispetto al basale del punteggio dell'HAQ-DI a 3 mesi.

Il JAK-inibitore si è dimostrato più efficace del placebo già dopo 2 settimane e questo vantaggio è stato mantenuto per 12 mesi.

Inoltre, non sono stati identificati nuovi rischi per la sicurezza rispetto agli studi precedenti in altre indicazioni.

Dopo 3 mesi di trattamento, sia i pazienti trattati con tofacitinib 5 due volte al giorno sia quelli trattati con 10 mg hanno mo-



strato un miglioramento statisticamente significativo rispetto al placebo dei due endpoint primari dello studio: la risposta ACR20 (50,5% e 60,6% contro 33,3%; rispettivamente $P \leq 0,05$ e $P < 0,0001$) e la variazione rispetto al basale del punteggio dell'HAQ-DI (-0,35 e -0,40 contro -0,18; rispettivamente $P \leq 0,05$ e $P < 0,0001$).

“Nonostante le differenze emergenti fra la fisiopatologia dell'artrite psoriasica e quella dell'artrite reumatoide, tofacitinib, che funziona su molte citochine differenti, si dimostra efficace nel trattamento di entrambe le condizioni” ha sottolineato l'autore principale del trial, **Philip J. Mease**, della University of Washington di Seattle.

Lo studio presentato da Mease è un trial randomizzato della durata di 12 mesi al quale hanno preso parte 422 pazienti con artrite psoriasica diagnosticata da almeno 6 mesi, che soddisfacevano i criteri CASPAR, avevano un'artrite attiva (almeno tre articolazioni gonfie e almeno tre dolenti) e una psoriasi a placche attiva al momento dello screening, avevano risposto in modo inadeguato ad almeno un DMARD convenzionale ed erano naïve agli inibitori del TNF.

I partecipanti sono stati assegnati in rapporto 2: 2: 2:1:1 al trattamento con tofacitinib 5 o 10 mg due volte al giorno, adalimumab 40 mg sottocute ogni 2 settimane, un placebo per i primi 3 mesi e poi tofacitinib 5 mg due volte al giorno o un placebo per i primi 3 mesi e poi tofacitinib 10 mg due volte al giorno. Inoltre, i pazienti dovevano essere in trattamento stabile con un DMARD convenzionale.

Il 96,9% era bianco, il 53,3% del campione era formato da donne e l'età media era di 47,9 anni. Rispettivamente il 96,2% e l'88,4% dei pazienti hanno completato 3 e 12 mesi di trattamento.

Entrambi i dosaggi testati di tofacitinib (gli stessi utilizzati nell'OPAL Beyond) sono risultati significativamente superiori al placebo in termini di risposta ACR20 già dopo 2 mesi (22,4% e 31,7% contro 5,7%; rispettivamente $P < 0,001$ e $P < 0,0001$) e le risposte si sono mantenute fino a 12 mesi.

Anche adalimumab ha mostrato un'efficacia maggiore rispetto al placebo.

Inoltre, dopo 12 mesi, più del 91% dei pazienti non mostrava segni di progressione radiografica.

I risultati di safety a 12 mesi sono risultati simili nei diversi gruppi di trattamento. Gli eventi avversi più comuni sono stati infezioni delle vie respiratorie superiori (7,5-10,6%), rinofaringite (7,5-11,5%) e mal di testa (3,8-10,6%).

“Dal momento che tofacitinib è un farmaco orale e non iniettivo, una volta che sarà stato approvato dalle autorità regolatorie, è probabile che diventerà popolare sia fra i medici sia fra i pazienti” ha aggiunto il professore.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

D.D. Gladman, et al. Efficacy and safety of tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, in patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: opal beyond, a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. EULAR 2017; abstract OP0202.

<https://b-com.mci-group.com/Abstract/Statistics/AbstractStatisticsViewPage.aspx?AbstractID=357307>

P.J. Mease, et al. Efficacy and safety of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, or adalimumab in patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to conventional synthetic disease - modifying antirheumatic drugs (csDMARDs): a randomised, placebo-controlled, Phase 3 trial. EULAR 2017; abstract OP0216.

<https://b-com.mci-group.com/Abstract/Statistics/AbstractStatisticsViewPage.aspx?AbstractID=350216>

ARTRITE PSORIASICA, PERSISTENZA DEL DOLORE EVIDENZIA I LIMITI DELLE TERAPIE ATTUALI

Due studi presentati a Madrid al congresso annuale della European League Against Rheumatology (EULAR) hanno evidenziato diverse limitazioni nel trattamento attuale dei pazienti con artrite psoriasica.

Nel primo studio, un'analisi dei dati riportati da pazienti del mondo reale ha evidenziato che il dolore auto-riferito è comune tra i pazienti con artrite psoriasica nonostante il trattamento con le terapie biologiche attualmente disponibili. Il dolore grave è risultato associato a una maggiore compromissione della qualità della vita legata alla salute, della funzionalità fisica, della capacità di impegnarsi in attività varie e della produttività lavorativa.

In un secondo studio, la presenza nei pazienti affetti da artrite psoriasica di comorbidità, come malattie cardiovascolari, diabete e depressione, è risultata associata a un'attività della malattia al basale più alta, a un aumento del rischio di interrompere il trattamento con un anti-TNF e a una riduzione della percentuale di risposta clinica.

Necessità di trattamenti allevino il dolore in modo rapido e duraturo

Nel primo studio, pazienti con artrite psoriasica sottoposti a un trattamento biologico tradizionale (per lo più un anti-TNF) per 3 o più mesi hanno compilato su base volontaria questionari in cui si raccoglievano informazioni sull'assunzione di antidolorifici da

banco, sullo status lavorativo, sulla qualità di vita correlata alla salute, sulla compromissione della funzionalità fisica e su quella delle dell'attività e della produttività lavorativa.

Le risposte alla sezione sul dolore del questionario SF3, hanno evidenziato che, nonostante il trattamento, più di un terzo (il 36,8%) dei pazienti analizzati aveva un dolore severo e poco meno di un terzo (il 30%) un dolore moderato. Un dolore più forte è risultato associato a un aumento significativo dell'uso di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) su prescrizione ($P = 0,0026$) e di oppiacei ($P = 0,0065$), nonché di antidolorifici da banco ($P < 0,0001$).

“Questi risultati evidenziano la necessità di trattamenti per l'artrite psoriasica che forniscano un miglioramento duraturo del dolore, al fine di ridurre l'impatto della malattia sulla vita quotidiana dei pazienti e sui costi risultanti per la società” ha affermato l'autore principale del lavoro, **Philip Conaghan**, dell'Università di Leeds, nel Regno Unito. “Dovremmo anche valutare se una determinata terapia biologica controlla adeguatamente l'infiammazione e prendere in considerazione le cause non infiammatorie del dolore alle articolazioni” ha aggiunto il professore.

La compromissione della qualità della vita correlata alla salute tra i pazienti con artrite psoriasica è risultata maggiore all'aumentare della gravità del dolore. Ciò si è riflesso nelle diffe-

renze nei punteggi per i domini non legati al dolore dell'SF-36 (Funzionamento fisico, salute generale, vitalità, funzionamento sociale, fisico ed emotivo e salute mentale), tutte clinicamente e statisticamente significative ($P < 0,0001$) tra i diversi livelli di gravità del dolore.

Utilizzando un secondo questionario (EQ-5D) per valutare l'impatto del dolore residuo sulla qualità della vita legata alla salute, i punteggi relativi alla mobilità, la cura di sé, le attività usuali e l'ansia/depressione sono risultati di nuovo significativamente peggiori in presenza di un dolore più severo ($P < 0,0001$).

Inoltre, in questi pazienti con artrite psoriasica un dolore più grave è risultato associato a una maggiore disabilità e a una maggiore compromissione delle attività, una maggiore compromissione complessiva del lavoro, un maggior numero di ore

lavorative perse e una maggiore compromissione durante il lavoro ($P < 0,0001$). Tra i pazienti in età lavorativa (con non più di 65 anni), la probabilità di restare disoccupati o di andare in pensione a causa dell'artrite psoriasica è risultata maggiore nei pazienti che hanno riportato un dolore severo rispetto a quelli che hanno riportato un dolore moderato o lieve: 58,3% contro rispettivamente 10,0% e 19% ($P < 0,0001$).

Per valutare l'impatto dei diversi gradi di dolore sono stati utilizzati diversi questionari standardizzati: SF-36, EQ-5D per la qualità della vita correlata alla salute, HAQ-DI per la riduzione della funzionalità fisica e WPAI per la compromissione della produttività e dell'attività lavorativa. Questi dati sono stati ottenuti da un totale di 782 pazienti con artrite psoriasica reclutati da reumatologi e dermatologi in 13 Paesi di Americhe, Asia Pacifico, Unione europea, Turchia e Medio Oriente.



Impatto negativo delle comorbidità su aderenza e risposta al trattamento

L'artrite psoriasica è nota per essere associata a numerose comorbidità gravi ed è stato riportato che gli anti-TNF falliscono in almeno la metà dei pazienti con artrite psoriasica. Nel secondo studio di popolazione presentato all'EULAR è stato dimostrato che la presenza di comorbidità è legata al livello di attività della malattia e che maggiore è il numero di comorbidità, peggiore è il loro impatto sia sulla risposta al trattamento sia sull'aderenza alla terapia.

“Per migliorare il trattamento dei pazienti con artrite psoriasica, è quindi essenziale non solo riconoscere e monitorare qualsiasi comorbidità coesistente, ma anche capire il loro impatto sulla gestione del paziente” ha dichiarato l'autore principale dello studio, **Lars Erik Kristensen**, del Parker Institute dell'Ospedale universitario di Copenhagen.

“Se non si mette in atto un trattamento efficace delle comorbidità, gli outcome dei pazienti affetti da artrite psoriasica saranno inevitabilmente deludenti, ha spiegato il professore.

In un campione di 1750 pazienti con artrite psoriasica danesi trattati per la prima volta con un inibitore del TNF, quelli con punteggi più alti del Charlson Comorbidity Index (CCI) hanno mostrato di avere un'attività della malattia al basale significativamente più elevata rispetto ai pazienti senza comorbidità.

Inoltre, i pazienti con un punteggio del CCI pari a 2 o superiore hanno mostrato un'aderenza al trattamento significativamente inferiore rispetto ai pazienti con un punteggio del CCI inferiore; il tempo medio di aderenza al trattamento è risultato pari a 1,3 anni nei pazienti con un punteggio del CCI pari a 2 o superiore, 2,2 anni per quelli con un punteggio del CCI pari a 1 e 2,6 anni per quelli con un punteggio del CCI pari a 0 ($P < 0,001$).



Per i pazienti affetti da artrite psoriasica e in concomitanza da depressione e/o ansia, l'aderenza al trattamento è risultata significativamente inferiore rispetto ai pazienti con artrite psoriasica che non presentavano queste comorbidità psichiatriche, con un tempo medio di aderenza al trattamento rispettivamente di 2,4 anni contro 1,7 anni ($P < 0,027$).

Inoltre, i pazienti con un punteggio del CCI pari a 2 o superiore sono risultati a rischio significativamente aumentato di sospendere il trattamento con l'anti-TNF rispetto ai pazienti senza comorbidità ($P = 0,001$).

Una percentuale significativamente minore di pazienti con un punteggio del CCI pari a 2 o superiore ha ottenuto una risposta clinica buona o moderata secondo i criteri EULAR a 6 mesi rispetto ai pazienti senza comorbidità (23% contro 41% e 47% contro 54% rispettivamente).

Artrite psoriasica e comorbidità

L'artrite psoriasica, un'artrite infiammatoria associata alla psoriasi, provoca dolori articolari e gonfiore e porta a danni articolari e disabilità a lungo termine. La psoriasi ha una prevalenza dell'1-3% nella popolazione; la prevalenza stimata dell'artrite psoriasica nei pazienti con psoriasi varia notevolmente, dal 6 al 42%, a causa dell'eterogeneità nei metodi di studio e della mancanza di criteri di classificazione o diagnosi ampiamente accettati. A causa del doppio coinvolgimento della pelle e articolare, i pazienti con artrite psoriasica hanno un'ulteriore compromissione e, di conseguenza, una qualità di vita più bassa rispetto ai pazienti affetti da sola psoriasi.

Al di là del coinvolgimento cutaneo e articolare, l'artrite psoriasica è associata a molteplici comorbidità, tra cui la sindrome metabolica (iperlipidemia, ipertensione, diabete mellito e obesità), altre malattie autoimmuni (per esempio, malattia infiammatoria intestinale) e linfoma. Inoltre, questo carico di comorbidità fisiche, che aumenta all'aumentare della gravità della psoriasi e in presenza di una grave artrite psoriasica, aumenta la mortalità.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

P.G. Conaghan, et al. Pain still remains a high unmet need among psoriatic arthritis patients receiving existing biologic treatment: results from a multi-national real-world survey. EULAR 2017; abstract OP0107.

C. Ballegaard, et al. The impact of comorbidities on effect and discontinuation of tumour necrosis factor inhibitor therapy in psoriatic arthritis: a population-based cohort study. EULAR 2017; abstract OP0106.

ARTRITE PSORIASICA, GUSELKUMAB PROMOSSO A PIENI VOTI IN FASE II

Risultati molto promettenti in fase II al Congresso annuale europeo di reumatologia (EULAR) per guselkumab, anticorpo monoclonale diretto contro la subunità p19 dell'interleuchina-23 (IL-23), come trattamento per l'artrite psoriasica.

In uno studio multicentrico su pazienti con artrite psoriasica attiva e non meno del 3% della superficie corporea interessata dalla psoriasi a placche nonostante un trattamento in corso o precedente con le terapie standard, tra cui gli anti-TNF, il trattamento con il nuovo farmaco ha portato a un miglioramento significativo dei sintomi articolari, della funzionalità fisica, della psoriasi, dell'entesite, della dattilite e della qualità della vita.

Il biologico, che è già in fase III, è apparso anche ben tollerato e nella popolazione studiata non si sono registrate problematiche inattese relative alla sicurezza.

Nel trial, randomizzato, controllato e in doppio cieco, una percentuale significativamente superiore di pazienti trattati con guselkumab ha raggiunto una risposta ACR20, ACR50 e ACR70, e una risposta PASI 75, PASI 90 e PASI 100 alla settimana 24 rispetto ai pazienti trattati con un placebo.

Dopo 6 mesi di trattamento, quasi il 40% dei pazienti trattati con l'anti-IL-23 ha raggiunto una risposta PASI100 (corrispondente alla completa scomparsa delle lesioni cutanee) contro il 6,3% dei controlli.

“Guselkumab, sembra essere un nuovo trattamento promettente per l'artrite psoriasica”, ha dichiarato l'autore principa-

le dello studio, **Atul Deodhar**, della Oregon Health & Science University, di Portland. “Anche se i trattamenti anti-TNF hanno rivoluzionato la gestione dell'artrite psoriasica, servono nuove terapie di ultima generazione per il trattamento di questa malattia” ha aggiunto il professore.

Per testare efficacia, sicurezza e tollerabilità di guselkumab, Deodhar e i colleghi hanno arruolato 149 pazienti con artrite psoriasica attiva e psoriasi a placche che interessava almeno il 3% della superficie corporea, nonostante il trattamento standard, tra cui, in alcuni pazienti, un anti-TNF. I partecipanti sono stati assegnati in rapporto di 2:1, al trattamento con guselkumab 100 mg per via sottocutanea o un placebo al basale, alla settimana 4 e poi ogni 8 settimane fino alla settimana 44.

Alla settimana 16, i pazienti di entrambi i bracci che mostravano un miglioramento rispetto al basale inferiore al 5% della conta delle articolazioni gonfie e tumefatte potevano passare al trattamento in aperto con ustekinumab, mentre quelli rimasti del gruppo placebo passavano al braccio guselkumab alla settimana 24.

Le caratteristiche demografiche e le misure delle componenti ACR al basale erano generalmente simili tra i due gruppi. Inoltre, quattro (l'8,2%) dei pazienti del gruppo placebo e 9 (il 9%) di quelli del gruppo guselkumab erano stati già trattati in precedenza con un anti-TNF.

La risposta al farmaco è stata rapida. Già alla settimana 4, il 21% dei pazienti del gruppo guselkumab ha raggiunto la rispo-

sta ACR20, per contro, nessuno del gruppo placebo ha centrato quest'obiettivo ($P < 0,001$). Inoltre, la risposta ACR20 nel braccio attivo è aumentata nel tempo, tanto che il 58% dei pazienti ha ottenuto un miglioramento del 20% dei sintomi articolari alla settimana 24 contro il 18,4% dei controlli ($P < 0,001$). Sempre alla settimana 24, i pazienti che hanno raggiunto una risposta ACR70 sono stati il 14% nel gruppo guselkumab contro il 2% nel gruppo placebo ($P = 0,023$).

Dopo 6 mesi di trattamento, l'entesite si è risolta nel 56,6% dei pazienti trattati con guselkumab che presentavano questo problema al basale contro il 29,0% nel gruppo placebo ($P = 0,012$), mentre la dattilite si è risolta rispettivamente nel 55,2% dei pazienti contro il 17,4% ($P < 0,001$) e la percentuale di pazienti con una attività minima della malattia è risultata rispettivamente del 23% contro 2% ($P = 0,001$).

▶ I pazienti trattati con l'anti-IL-23 sembrano aver ottenuto benefici anche sul piano mentale, come dimostrato dai punteggi significativamente più alti della componente mentale dell'SF-36

($P = 0,002$), oltre ad aver ottenuto punteggi significativamente più elevati della componente fisica del questionario ($P < 0,001$) rispetto ai controlli.

Nel trial presentato all'EULAR guselkumab è apparso ben tollerato. Alla settimana 24, la percentuale di pazienti che hanno manifestato almeno un avverso è risultata comparabile nei due gruppi (36% con guselkumab contro 32,7% con il placebo).

Le infezioni sono state l'evento avverso più comune (17,0% contro 20,4%), ma non sono stati riportati casi di infezioni gravi, tumore o decessi durante le 24 settimane dello studio.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

A. Deodhar, 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. EULAR 2017; abstract OP0218.
<https://b-com.mci-group.com/Abstract/Statistics/AbstractStatisticsViewPage.aspx?AbstractID=346759>



ARTRITE PSORIASICA, DAL SPIRIT-P2 NUOVE CONFERME DI EFFICACIA PER IXEKIZUMAB

A distanza di quasi un anno dalla pubblicazione dei risultati del trial di fase III SPIRIT-P1 (1) che aveva dimostrato come, in pazienti con artrite psoriasica (PsA) attiva, naïve ai farmaci biologici, il trattamento con ixekizumab fosse in grado di determinare miglioramenti dell'attività di malattia e della funzione fisica, nonché all'inibizione della progressione di danno strutturale, sono stati pubblicati i risultati di un secondo trial di Fase III, SPIRIT-P2, che dimostrano come l'inibitore selettivo di IL-17A sia in grado di migliorare i segni e i sintomi di PsA attiva anche nei pazienti con risposta insoddisfacente ai farmaci anti-TNF.

I risultati dello studio SPIRIT-P2, pubblicato su *Annals of the Rheumatic Diseases* (2) e presentato nel corso del recente congresso EULAR di Madrid, insieme al trial precedente, sono promettenti in quanto suggeriscono come ixekizumab rappresenti un trattamento alternativo della PsA, la cui efficacia è indipendente dall'assenza di trattamento pregresso ai farmaci biologici o da risposta inadeguata a questi ultimi (farmaci anti-TNF nello specifico).

Cosa è ixekizumab?

Frutto della ricerca Lilly, la molecola in questione è un anticorpo monoclonale IgG-4 che fa parte di una pattuglia di nuovi farmaci biologici che hanno come target l'IL-17A e che si affiancheranno agli attuali anti TNF ampiamente usati per la terapia delle patologie su base immunologica.

IL17-A è una citochina che promuove sia l'infiammazione che il danno articolare stimolando l'attivazione e il traffico delle cellule immunitarie, inducendo citochine e chemochine pro-infiammatorie. In questo modo, IL17-A agisce da agente chemiotattico

di neutrofili e monociti e stimola il rilascio di metalloproteasi di matrice e di RANKL, che contribuiscono alla distruzione della cartilagine e dell'osso.

Lo scorso anno, la Commissione europea ha approvato ixekizumab per la terapia della psoriasi, sulla base dei risultati del programma di sviluppo clinico UNCOVER, recentemente pubblicati su NEJM.

Se i dati di questo trial di Fase III saranno confermati, ixekizumab diventerà, a breve, all'interno della area UE, il secondo farmaco anti IL-17 ad avere indicazioni anche nella PsA.

Qual è stato il disegno dello studio?

Lo studio SPIRIT-P2 è uno studio randomizzato e controllato, in doppio cieco e multicentrico, che è stato condotto in 109 centri dislocati in Asia, Australia, Europa e USA.

Lo studio ha reclutato 363 pazienti con PsA e risposta insoddisfacente ai farmaci anti-TNF per ragioni di tollerabilità o di risposta insoddisfacente a questi farmaci.

I pazienti sono stati randomizzati al trattamento con iniezione sottocutanea di ixekizumab 80 mg a cadenza mensile (n=122) o quindicinale (n=123), dopo una dose iniziale di 160 mg del farmaco, oppure a trattamento con placebo (n=118).

Quali sono stati i risultati principali?

La risposta terapeutica è stata tempestiva, con documentazioni di miglioramento dell'artrite nel corso della prima settimana di trattamento e della psoriasi nel corso della settimana successiva.

1) **Miglioramento dei segni e dei sintomi di malattia**

Ixekizumab è risultato superiore a placebo nel consentire il raggiungimento dell'attività minima di malattia, condizione notoriamente associata a riduzione della progressione radiografica di malattia e a miglioramento della qualità di vita legata allo stato di salute.

In particolare, i tassi di risposta ACR a 24 settimane sono stati i seguenti:

- **ACR 20** (endpoint primario dello studio): tale risposta è stata raggiunta dal 53% dei pazienti trattato con l'inibitore di IL-17A a cadenza mensile e dal 48% dei pazienti trattati a cadenza quindicinale rispetto al 20% dei pazienti appartenenti al gruppo placebo ($p<0,0001$)
- **ACR 50**: il 35% dei pazienti trattati con il farmaco a cadenza mensile e il 33% dei pazienti trattati a cadenza quindicinale hanno raggiunto l'endpoint in questione rispetto al 5% dei pazienti appartenenti al gruppo placebo ($p<0,0001$)
- **ACR 70**: il 22% dei pazienti trattati con ixekizumab a cadenza mensile e il 12% di quelli trattati a cadenza quindicinale hanno raggiunto l'endpoint in questione. Nessun paziente appartenente al gruppo placebo, invece, ha conseguito questo obiettivo ($p<0,0001$)

2) **Riduzione disabilità fisica e miglioramento della clearance della cute**

Il trattamento con ixekizumab ha portato anche a miglioramento degli outcome fisici e mentali riferiti dai pazienti, nonché al miglioramento della dattilite e dell'entesite.

Inoltre, nei pazienti con psoriasi a placche interessante un'area corporea uguale o superiore al 3%, è stato osservato, a seguito del trattamento, un miglioramento della clearance cutanea, misurata dai punteggi PASI 75, PASI 90 e PASI 100 a 12 e a 24 settimane. Un punteggio PASI 75 indica una riduzione percentuale dell'area cutanea coinvolta dalla psoriasi di almeno il 75% rispetto alle condizioni iniziali, mentre i punteggi PASI 90 e PASI 100 riflettono una riduzione percentuale dell'area coinvolta di almeno il 90% e il 100%, rispettivamente, rispetto alle condizioni iniziali.

Ad esempio, a 24 settimane, un paziente su 3 con psoriasi a placche interessante un'area corporea uguale o superiore al 3% ha sperimentato una risoluzione completa delle lesioni psoriasiche (PASI 100).

3) **Dati di safety**

Da SPIRIT-P2 non sono emersi nuovi segnali di sicurezza: il profilo degli eventi avversi è risultato, pertanto, sovrappo-

	12 settimane			24 settimane		
Outcome	Placebo (n=118)	IxeQ4W (n=122)	IxeQ2W (n= 123)	Placebo (n=118)	IxeQ4W (n=122)	IxeQ2W (n= 123)
ACR20 n (%)	26 (22)	61 (50)**	59 (48)**	23 (19,5)	65 (53,3)**	59 (48)**
ACR 50 n (%)	4 (3,4)	38 (31,1)**	41 (33,3)**	6 (5,1)	43 (35,2)**	41 (33,3)**
ACR 70 n (%)	2 (1,7)	18 (14,8)*	13 (10,6)*	0	27 (22,1)**	15 (12,2)**
ΔHAQ DI LSM (SE)	-0,1 (0,06)	-0,4 (0,06)**	-0,4 (0,06)**	-0,2 (0,08)	-0,6 (0,07)**	-0,4 (0,07)**
PASI 75 n/N (%)	7/67 (10,4)	39/68 (57,4)**	42/68 (61,8)**	10/67 (14,9)	38/68 (55,9)**	41/68 (60,3)**

Tabella 1 – Risultati principali di efficacia dello studio SPIRIT-P2

* $p<0,05$; ** $p<0,001$



bile a quello documentato negli studi precedentemente condotti con il farmaco.

Nello specifico, durante lo studio SPIRIT-P2 sono stati documentati eventi avversi seri nel 3% (n=3) dei pazienti trattati con l'inibitore di IL17-A a cadenza mensile, nel 7% (n=8) di quelli trattati con il farmaco a cadenza quindicinale e nel 3% (n=4) di quelli trattati con placebo. Non sono stati documentati eventi letali.

Riassumendo

Entrambi i regimi di dosaggio di ixekizumab utilizzati (a cadenza mensile e quindicinale) sono risultati superiori al placebo nel migliorare i segni e i sintomi della PsA attiva e di alcune sue manifestazioni nei pazienti con risposta inadeguata o con intolleranza ai farmaci anti-TNF. Il profilo di safety è consistente con quello rilevato in altri studi sull'impiego di ixekizumab nell'artrite psoriasica o nella psoriasi moderata-severa.

In conclusione, i risultati dello studio SPIRIT-P2, insieme al trial precedente, sono promettenti in quanto suggeriscono come ixekizumab rappresenti un trattamento alternativo dell'artrite psoriasica, la cui efficacia è indipendente dall'assenza di trattamento pregresso ai farmaci biologici o da risposta inadeguata a questi ultimi (farmaci anti-TNF nello specifico).

Nicola Casella

Bibliografia

1. Mease P, et al "Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1" *Ann Rheum Dis* 2016; DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209709.
2. Nash P et al. Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial. *Lancet* 2017; epub ahead-of-print



LUPUS

- BELIMUMAB NEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: EFFICACE E TOLLERATO ANCHE DOPO 10 ANNI
- BELIMUMAB, EFFICACE E SICURO NEL RIDURRE L'ATTIVITÀ DI MALATTIA. I DATI DALLA REAL LIFE ITALIANA ANCHE SULL'USO PRECOCE
- EFFICACIA E SICUREZZA DELLA NUOVA FORMULAZIONE SOTTOCUTANEA DI BELIMUMAB
- LUPUS, UN BIOMARKER PER IDENTIFICARE RISCHIO DI MALATTIA CARDIOVASCOLARE
- L'USO DI ANTIMALARICI A LUNGO TERMINE PUÒ RIDURRE LA COMPARSA DI EVENTI CARDIOVASCOLARI NEL LUPUS
- LUPUS, FACCIAMO IL PUNTO SUI NUOVI FARMACI ALL'ORIZZONTE



BELIMUMAB NEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: EFFICACE E TOLLERATO ANCHE DOPO 10 ANNI

Una risposta al trattamento che si prolunga per 10 anni nei due terzi dei pazienti trattati. La possibilità di ridurre la dose dei cortisonici in coloro che al basale ricevevano una dose >7,5 mg/die.

Sono questi i dati più salienti dello studio CONTINUATION, un trial di Fase II, i cui dati di estensione a 10 anni sono stati presentati all'EULAR.

Il trial ha dimostrato come il trattamento con belimumab, associato alla migliore terapia disponibile, sia stato in grado di prolungare il controllo dell'attività di malattia in pazienti con Lupus Eritematoso Sistemico (LES) attivo.

Lo studio multicentrico, randomizzato controllato con il placebo, di fase II (NCT00583362) ha valutato belimumab alla posologia di 1, 4 o 10 mg/kg ev ogni 4 settimane o placebo somministrati per 52 settimane in 476 pazienti, con successiva estensione di 24 settimane in 345 pazienti (i casi che ricevevano placebo sono stati trattati con belimumab 10 mg/kg), nel trattamento del LES moderatamente attivo. I risultati di questo studio avevano confermato che belimumab è ben tollerato fino a 52 settimane.

Al termine dello studio di fase II, 296 pazienti (62%) che avevano completato il trial iniziale hanno poi proseguito nel "CONTINUATION" trial, che ha valutato il proseguimento a lungo termine del trattamento con belimumab 10 mg/kg associato alla miglior terapia disponibile; 131 (44%) di questi pazienti sono stati valu-



 **GUARDA IL VIDEO**

tati fino a 10 anni.

I principali endpoint dello studio erano la tollerabilità (valutata dalla prima dose di belimumab fino a 8 settimane dopo l'ultima dose), l'efficacia clinica (risposta SRI4 - SLE Responder Index 4, endpoint composito di riduzione di almeno 4 punti del SELENA-SLEDAI score, nessun peggioramento superiore al 10% del Physician's Global Assessment - PGA - score e nessun nuovo flare BILAG - British Isles Lupus Assessment Group) e l'uso di cortisonici rispetto al basale.

La quasi totalità dei pazienti (93,2%) era di sesso femminile, con

un'età media di 43 anni e una durata media di malattia di 9 anni; al basale, 2/3 dei pazienti avevano un SELENA-SLEDAI score ≤ 9 e un punteggio medio di PGA di 1,3; Il 64,5% dei pazienti assumevano cortisonici (prednisone) al basale.

Risultati del trial a 10 anni

I risultati dello studio mostrano che la percentuale dei pazienti che rispondono al trattamento con belimumab aumenta nel tempo, con una risposta completa SRI4 pari al 65,1% (82/126) al decimo anno di trattamento (figura 1).

Globalmente, i pazienti sono stati in grado di ridurre la loro dose di cortisonici nel tempo dal basale fino al decimo anno di trattamento. Il 32,6% (14/43) dei pazienti che ricevevano più di 7,5 mg/die di prednisone all'inizio dello studio ha ridotto il dosaggio a $\leq 7,5$ mg/die dopo 10 anni, mentre solo nel 9,5% (9/95) dei pazienti in trattamento iniziale con prednisone $\leq 7,5$ mg/die è stato necessario aumentare il dosaggio oltre i 7,5 mg/die. Inoltre, 25 (13,1%) pazienti hanno interrotto definitivamente l'uso del prednisone durante lo studio.

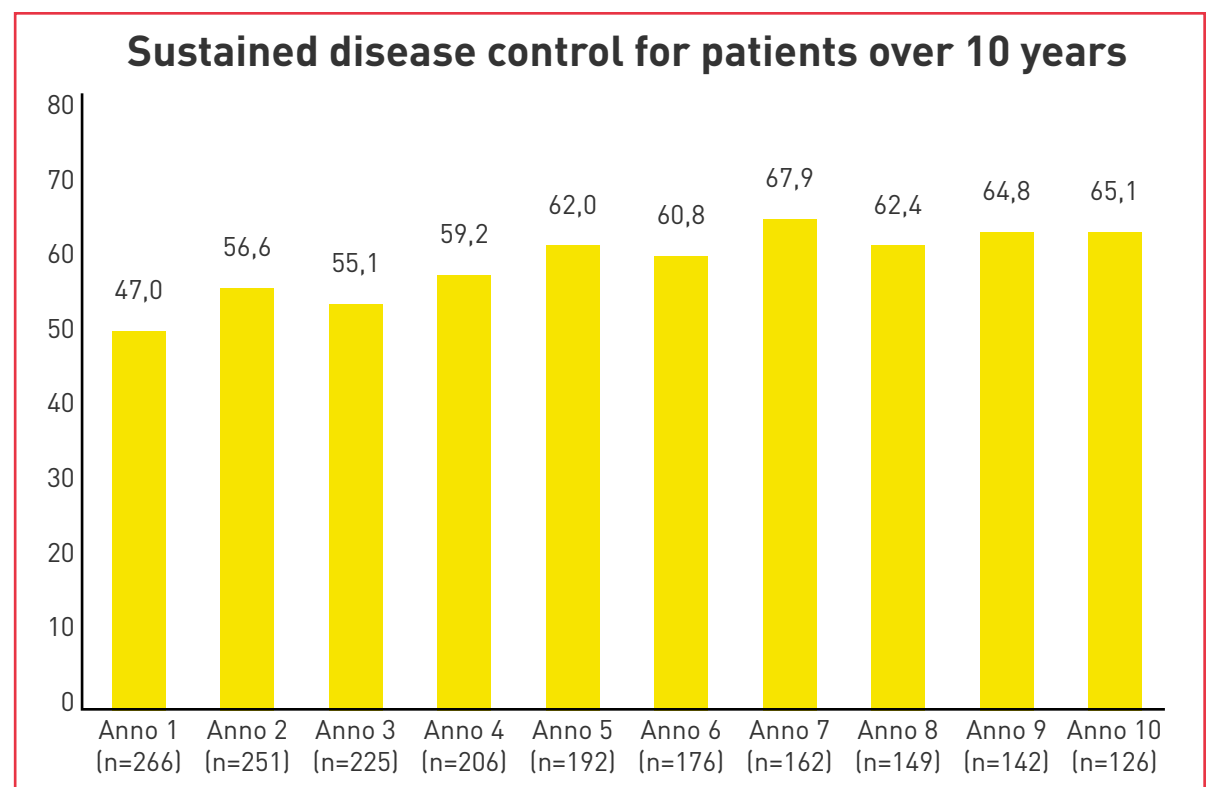
L'impiego dei corticosteroidi è associato alla comparsa di effetti collaterali significativi, per cui la riduzione del dosaggio rappresenta un importante obiettivo nella gestione del LES. Infine, anche il numero di riacutizzazioni di malattia è diminuito in maniera significativa nel corso dello studio.

Nella maggior parte dei casi (soprattutto per quanto riguarda infezioni del tratto respiratorio superiore, artralgie, nausea, diarrea e fatigue), il tasso di incidenza di eventi avversi e di eventi avversi severi è diminuito nel tempo (figura 2); il profilo di tollerabilità a lungo termine di belimumab è del tutto compatibile con il profilo noto, senza la comparsa di nuovi eventi avversi.

"Nel lupus, la malattia sottostante è sempre presente e i sinto-



Figura 1. Controllo prolungato della malattia fino a 10 anni con belimumab



mi possono esplodere senza alcun preavviso, rendendo incredibilmente difficile gestire la vita quotidiana", ha affermato David Roth, leader di sviluppo dei medicinali di GSK, in un comunicato stampa. "A differenza della maggior parte dei trattamenti utilizzati per il LES, belimumab ha una modalità specifica di azione che mira al processo di malattia sottostante. Ha dimostrato costantemente la sua efficacia, con quattro studi clinici di successo nel LES e i dati mostrano ora che il controllo della malattia è sostenuto, contribuendo a stabilizzare i sintomi quotidiani e migliorare i risultati per i pazienti a lungo termine".

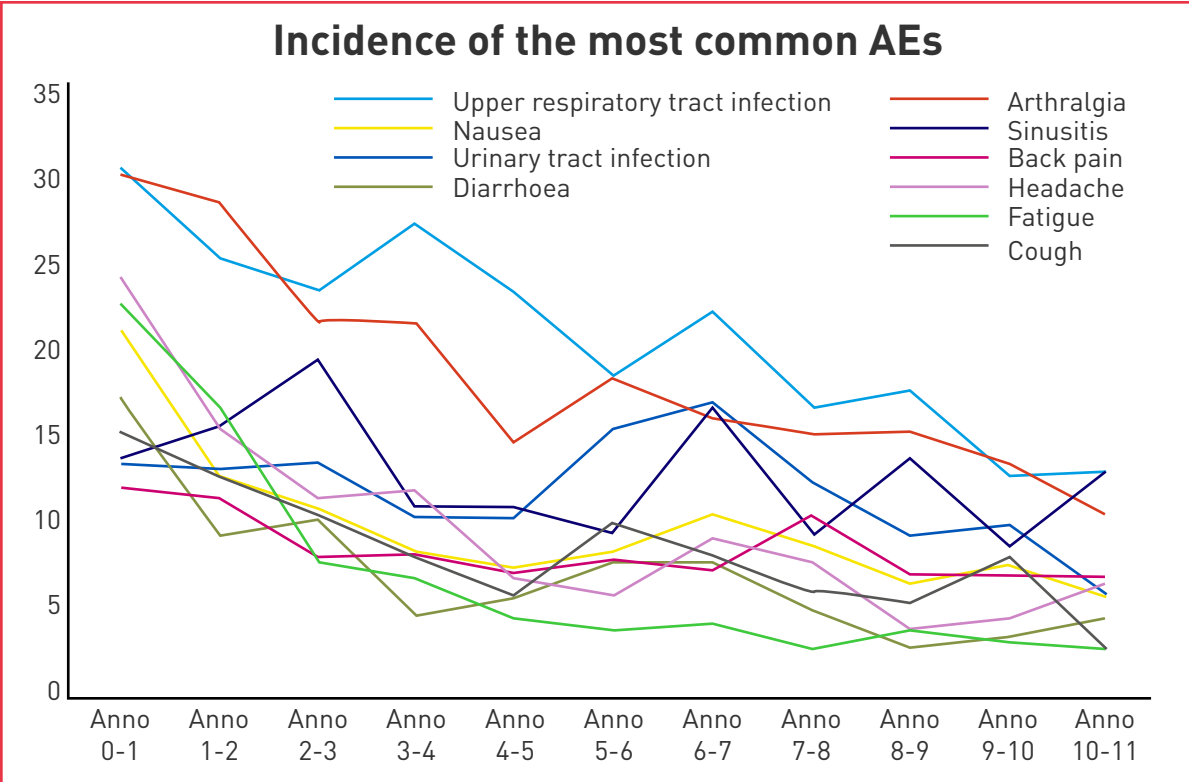
"I pazienti in questo studio hanno ricevuto la più lunga terapia di belimumab registrata in un programma di sperimentazione clinica, con il 44% dei pazienti che hanno ricevuto il farmaco per 10 anni", ha dichiarato **Daniel J. Wallace**, associate director del Rheumatology Fellowship Program al Cedars Sinai Medical Center di Los Angeles, che ha presentato il lavoro.



 GUARDA IL VIDEO

"Il farmaco è stato ben tollerato, senza alcun aumento di eventi avversi o seri eventi avversi nel tempo", ha detto. "L'efficacia è stata mantenuta attraverso lo studio. Ciò fornisce la prova della sicurezza e dell'efficacia a lungo termine del belimumab".

Figura 2. Incidenza a 10 anni degli eventi avversi più comuni di belimumab



In conclusione, questi dati di estensione del trattamento a 10 anni dimostrano che il controllo della malattia con belimumab è elevato (due terzi dei casi a 10 anni) e prolungato nel tempo, permettendo di stabilizzare o ridurre i sintomi nel tempo con una buona tollerabilità. Inoltre, nella maggior parte dei pazienti è stato possibile ridurre l'uso o il dosaggio dei cortisonici. Ulteriori studi randomizzati controllati sono necessari per confermare questi ottimi risultati clinici e di sicurezza a lungo termine ottenuti con belimumab.

Bibliografia
Wallace DJ, et al. Abstract #OP0232. Presented at: EULAR Annual Congress; June. 14-17, 2017; Madrid.

BELIMUMAB, EFFICACE E SICURO NEL RIDURRE L'ATTIVITÀ DI MALATTIA. I DATI DALLA REAL LIFE ITALIANA ANCHE SULL'USO PRECOCE

Nella real life, in pazienti con lupus eritematoso sistemico resistenti alla terapia standard, il belimumab è efficace nel ridurre sia l'attività di malattia che la dose giornaliera di cortisone. Questi risultati derivanti da uno studio multicentrico tutto italiano e presentati a Madrid durante la 70^a edizione del congresso EULAR, confermano i dati degli studi clinici randomizzati. Lo stesso studio ha anche evidenziato che l'uso precoce di belimumab, prima che si instauri un danno cutaneo, è associato a una migliore risposta clinica e accompagnata da una buona tollerabilità.

Belimumab è attualmente l'unico farmaco biologico specificamente sviluppato ed approvato per il trattamento del LES: infatti è indicato come farmaco aggiuntivo nel trattamento di pazienti adulti con LES attivo anticorpo-positivo e con un alto grado di attività di malattia nonostante la terapia standard. Tuttavia, ad oggi sono disponibili pochi dati di efficacia e di tollerabilità sull'utilizzo di belimumab nella pratica clinica reale.

Al congresso annuale 2017 dell'EULAR (European League Against Rheumatology) sono stati presentati per la prima volta dal prof. Luca Iaccarino, Dipartimento di Reumatologia dell'Università di Padova, i risultati di uno studio prospettico, multicentrico osservazionale italiano di real life sul trattamento con belimumab associato alla migliore terapia disponibile in pazienti con LES attivo e resistente alle terapie standard. L'obiettivo di questo studio era di valutare la tollerabilità, la percentuale di mantenimento in terapia o "sopravvivenza del farmaco" (RR), le



Prof. Luca Iaccarino

Lupus: belimumab si conferma efficace in real life e stabilizza il danno d'organo

 **GUARDA IL VIDEO**

motivazioni e i fattori predittivi di interruzione del trattamento con belimumab.

Dettagli dello studio

In totale, 188 pazienti con LES attivo refrattario alle terapie standard sono stati trattati con belimumab (10 mg/kg ai giorni 0, 14, 28 e quindi ogni 28 giorni), come farmaco aggiuntivo in 11 centri italiani, con un follow-up fino a 24 mesi.

Gli eventi avversi sono stati definiti come "qualsiasi evento clinico non voluto osservato in un paziente trattato con un prodotto farmaceutico che non ha necessariamente una correlazione causale con questo trattamento".

Gli eventi avversi sono stati suddivisi in non infettivi, infettivi, reazioni da infusione e reazioni di ipersensibilità. Le reazioni da infusione e le reazioni di ipersensibilità sono state definite come eventi transitori correlati all'uso di belimumab che si sono verificati rispettivamente entro 6 ore e 6 – 48 ore dopo la somministrazione del farmaco. Gli eventi avversi sono stati definiti gravi in caso di ospedalizzazione e/o decesso e/o eventi pericolosi per la vita. Le infezioni sono state considerate gravi in caso di ospedalizzazione e/o uso di antibiotici per via endovenosa e/o decesso. Le reazioni da infusione e le reazioni di ipersensibilità sono state considerate gravi se era necessario il ricovero in Terapia Intensiva.

Fattori predittivi di interruzione del trattamento

Come fattori basali predittivi di interruzione del trattamento sono state considerate le seguenti variabili: sesso, età, età alla comparsa del LES, durata della malattia, pattern di attività della malattia (recidivante remittente o attiva cronica), un SLEDAI-2K score ≥ 10 , un uso di prednisone $> 7,5$ mg/die, l'uso concomitante di un farmaco immunosoppressivo o antimalarico, il numero o il tipo di comorbidità, il numero di organi coinvolti in precedenza, il tipo di coinvolgimento principale e il numero di riacutizzazioni nei 12 mesi prima dell'inizio del trattamento con belimumab. Per valutare l'effetto di belimumab sul coinvolgimento cutaneo del LES è stato utilizzato lo score CLASIa (Cutaneous LE Disease Area and Severity Index Activity), misurato al basale e ogni 6 mesi fino a mese 24; il danno cutaneo è stato valutato con lo score CLASI-Damage (CLASId).

La durata media del trattamento con belimumab è stata di 17 mesi (range: 3 – 36 mesi).

I risultati hanno mostrato che l'indice di attività di malattia, gli indici sierologici e l'uso di cortisone sono migliorati nel corso dello studio. Inoltre, la percentuale di risposta al trattamento era pari al 70% sia a 12 mesi che a 24 mesi: questa percentuale è più alta di quella osservata negli studi clinici randomizzati.



L'analisi univariata e multivariata dei fattori predittivi di interruzione del trattamento ha evidenziato che i pazienti con un punteggio SLEDAI maggiore di 10 (indicativo di attività moderata di malattia) e quelli con poliartrite avevano una maggiore probabilità di rispondere al trattamento con belimumab.

Stabilizzazione del danno

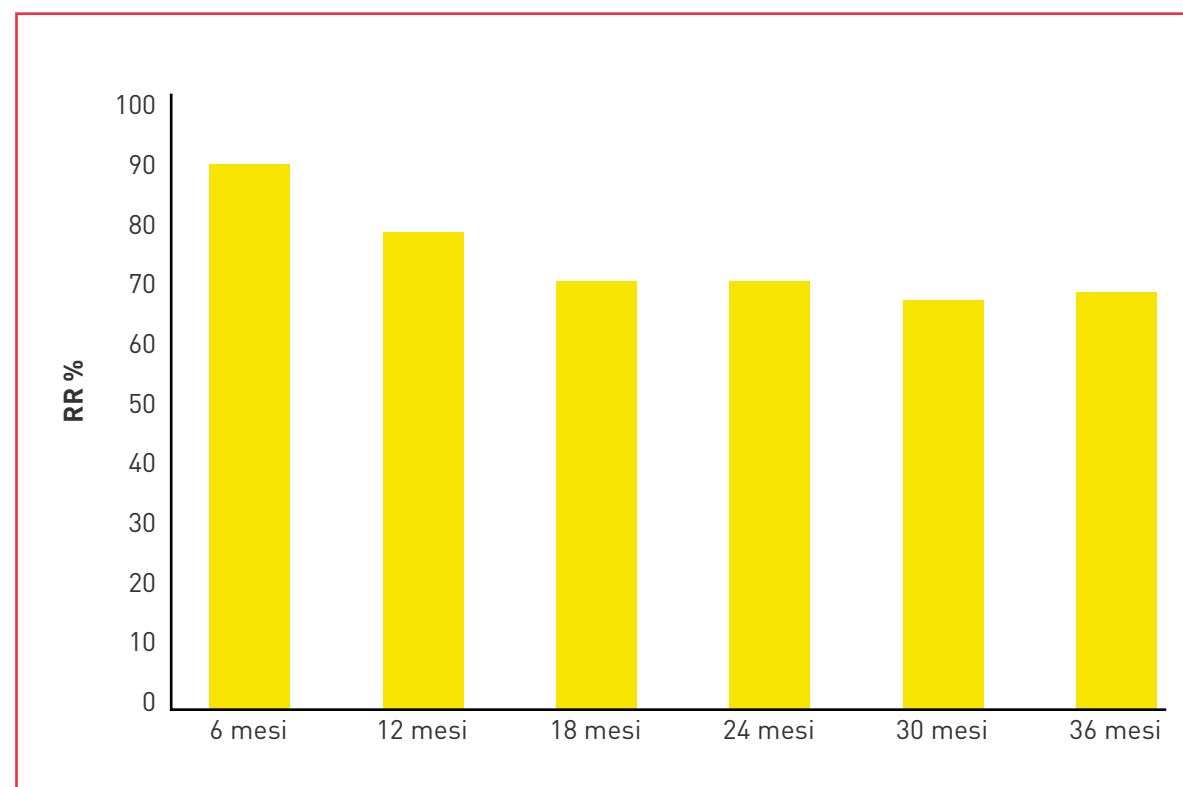
Un altro risultato clinico importante è stata la stabilizzazione dell'accumulo del danno nei 2 anni di trattamento rispetto ai 5 anni precedenti (evento comune in tutti i pazienti con LES arrivo): questo dato è particolarmente positivo perché il danno è associato a un ulteriore peggioramento della qualità di vita e a un aumento della mortalità.

“Questo dato è molto importante” - ha dichiarato il prof. Iaccarino - “perché il danno si associa a ulteriore peggioramento della qualità della vita e anche ad un aumento della mortalità per cui è un target importantissimo per la malattia”

La RR era 91,5% a 6 mesi, 81,4% a 12 mesi, 72,9% a 18 mesi, 72,4% a 24 mesi, 69,7% a 30 mesi e 69,2% a 36 mesi (figura 1), rimanendo sostanzialmente stabile dopo 1 anno di terapia; questo dato è in linea con quanto osservato con altri farmaci biologici utilizzati nel trattamento a lungo termine delle malattie croniche autoimmuni.

Quarantotto (25,5%) dei 188 pazienti con LES avevano un coinvolgimento cutaneo: 38 pazienti hanno completato il follow-up di 6 mesi, 27 il follow-up di 12 mesi; 19 il follow-up di 18 mesi e 15 il follow-up di 24 mesi. un punteggio CLASIa < 2, indice di risposta alla terapia con belimumab, è stato ottenuto in 25/38 casi (65,7%) a 6 mesi, in 19/27 (70%) casi a 12 mesi, in 11/19 (58%) casi a 18 mesi e in 10/15 (67%) casi a 24 mesi.

I pazienti con un punteggio CLASIa più basso al basale avevano una maggiore probabilità di ottenere la risposta CLASIa a 18 e



Percentuale di mantenimento in terapia (RR) con belimumab durante lo studio

a 24 mesi, mentre un punteggio CLASId più basso al basale era un fattore favorevole per ottenere la risposta CLASIa in qualsiasi momento, poiché il danno cutaneo riduce l'attività del farmaco a livello delle lesioni. Il punteggio CLASId era l'unico fattore predittivo indipendente negativo di risposta.

Globalmente, sono stati osservati 453 eventi avversi in 132 pazienti dopo un periodo medio di follow-up di $17,5 \pm 10,6$ mesi: 443 (97,8%) classificati come non gravi e 10 (2,2%) gravi. Non sono stati osservati decessi o reazioni gravi di infusione/ipersensibilità durante lo studio. Il trattamento con belimumab è stato interrotto in 58 pazienti (30,8%) dopo $10,4 \pm 7,5$ mesi di follow-up.

In conclusione, l'uso di belimumab in un setting di real life è efficace perché è in grado di ridurre l'attività del lupus e la dose giornaliera di cortisone: questi risultati confermano i dati degli

studi clinici randomizzati. Inoltre, è stato dimostrato che l'uso precoce di belimumab prima che si instauri un danno cutaneo è associato ad una migliore risposta clinica. Infine, belimumab possiede un buon profilo di tollerabilità con una bassa percentuale di eventi avversi gravi; l'interruzione del trattamento è stata osservata in meno di un terzo dei pazienti e in pochi casi l'interruzione è stata causata dalla comparsa di eventi avversi.

Bibliografia

AB0456 (2017) Iaccarino L. Safety and retention rate of belimumab: data from a multicentric Italian study

<http://scientific.sparx-ip.net/archiveeular/index.cfm?c=a&view=1&searchfor=belimumab&item=2017AB0456>

SAT0248 (2017) Gatto M. Baseline clasi-damage is a major predictor of skin response to belimumab in a multicentric cohort of SLE patients.

<http://scientific.sparx-ip.net/archiveeular/index.cfm?c=a&view=1&searchfor=gatto&item=2017SAT0248>



EFFICACIA E SICUREZZA DELLA NUOVA FORMULAZIONE SOTTOCUTANEA DI BELIMUMAB

La formulazione sottocutanea di belimumab non solo è efficace nei pazienti con LES ma anche ben tollerata al pari di quella endovenosa, come dimostrato da due studi clinici presentati all'EULAR2017 di Madrid. Tale modalità di somministrazione permette anche di non dover ospedalizzare il paziente per l'infusione della terapia con risparmio di costi sanitari e di fatica per il paziente.

L'efficacia di belimumab rispetto al placebo in pazienti adulti affetti da lupus eritematoso sistemico (LES) attivo e con autoanticorpi positivi in trattamento con terapia standard è stata dimostrata in numerosi studi clinici; sulla base di questi risultati, belimumab alla posologia di 10 mg/kg per via endovenosa (ev) è stato approvato per il trattamento di questa grave patologia autoimmune in aggiunta alla terapia standard.

Al congresso annuale 2017 dell'EULAR (European League Against Rheumatology) sono stati presentati due studi che hanno analizzato l'efficacia e la tollerabilità a lungo termine della nuova formulazione sottocutanea (sc) di belimumab.

Confronto tra somministrazione endovenosa e sottocutanea

Un primo studio, eseguito dal gruppo di Parks, ha confrontato l'efficacia della formulazione endovenosa (ev) e di quella sottocutanea (sc) di belimumab nel trattamento di pazienti con LES ad alta attività di malattia (HDA) mediante la metodica del confronto indiretto dei trattamenti (ITC), dal momento che non esistono studi di confronto diretto. I risultati di 3 studi randomizzati controllati di fase III su belimumab ev (HDA/BLISS-52, HDA/BLISS-76 e HDA/North East Asia study [BEL113750]) e di uno studio randomizzato controllato in doppio cieco di fase III su belimumab sc (HDA/BEL112341) sono stati confrontati con metodica Bayesiana ITC. L'efficacia relativa è stata valutata nei pazienti HDS caratterizzati da un basso valore di C3/C4, un alto valore di anti-dsDNA [≥ 30 IU/mL] o uno score SELENA-SLEDAI (Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment-SLE Disease Activity Index) ≥ 10 .



	BLISS-52		BLISS-76		North East Asia		BEL112341	
	EV (10 mg/kg)		EV (10 mg/kg)		EV (10 mg/kg)		SC (200 mg)	
	BEL	PBO	BEL	PBO	BEL	PBO	BEL	PBO
Caratteristiche basali	Sottogruppo HDA /studio clinico originale (n/N)							
	134/273	131/275	171/290	156/287	292/451	135/226	248/556	108/280
	10,3 [3,4]	11,4 [4,1]	10,8 [4,0]	10,8 [3,7]	10,4 [3,8]	11,3 [4,0]	11,5 [3,3]	11,7 [3,1]
Risposta SRI alla settimana 52, %	45,5	28,2	56,1	34,6	54,0	34,1	64,6	47,2
Outcome alla settimana 52	Odds ratio SC/EV (95% credibility interval)							
Criteri HDA	1				2			
Risposta SRI	0,90 (0,53, 1,52)				0,88 (0,58, 1,33)			
Riduzione di 4 punti del SELENA-SLEDAI	0,99 (0,58, 1,68)				0,95 (0,63, 1,43)			
Percentuale di gravi flares	0,69 (0,37, 1,28)				0,89 (0,53, 1,50)			
BEL, Belimumab; PBO, placebo; DS, deviazione standard								

Tabella 1. Risultati clinici del confronto tra belimumab ev vs sc

L'endpoint primario era la risposta SLE Responder Index (SRI: riduzione ≥ 4 punti del SELENA-SLEDAI, nessun peggioramento del Physician's Global Assessment, nessun nuovo 1A/2B British Isles Lupus Assessment Group domain scores) dopo 52 settimane. Gli endpoint secondari erano la riduzione ≥ 4 punti del SELENA-SLEDAI e il SLE Flare Index rate.

Le caratteristiche basali dei pazienti erano simili tra i diversi studi; in particolare, i pazienti con alta attività di malattia rappresentavano in tutti gli studi circa la metà della popolazione. La tabella 1 mostra i risultati del confronto indiretto. Innanzitutto, viene confermata la netta superiorità di belimumab nei confronti del placebo, indipendentemente dalla via di somministrazione. In secondo luogo, da questo confronto indiretto non emerge alcuna differenza tra le formulazioni ev e sc di belimumab in termini di outcome clinico, come evidenziato dai valori di odds ratio tra le due formulazioni, sia per quanto riguarda l'endpoint primario (SRI a 52 settimane) che gli endpoint secondari

(riduzione di 4 punti del SELENA-SLEDAI e percentuale di gravi flares a 53 settimane).

La formulazione sc di belimumab non è solo efficace nei pazienti con LES ma anche ben tollerata, come dimostrato dal già citato studio di fase III BEL112341 su belimumab alla posologia di 200 mg sc alla settimana associato alla terapia standard.

Efficacia e tollerabilità del belimumab sottocute anche nel lungo periodo

Il prof. Andrea Doria, Unità Operativa Complessa di Reumatologia, Università degli Studi di Padova e i suoi collaboratori hanno presentato i risultati di tollerabilità della fase di estensione in aperto a 6 mesi di questo studio. I pazienti con LES che hanno completato lo studio di fase III erano eleggibili per la fase di estensione; i pazienti già trattati con belimumab sc settimanale proseguivano il trattamento, mentre quelli trattati con il placebo passavano al trattamento attivo con belimumab sc.

L'obiettivo primario di questo studio era la tollerabilità, valutata mediante il rilevamento degli eventi avversi, i dati di laboratorio e l'immunogenicità. Gli eventi avversi osservati nella fase di estensione dello studio erano quelli che si verificavano in corso o dopo la prima dose del farmaco. Le valutazioni di efficacia erano le medesime utilizzate per lo studio.

In totale, 662 dei 677 pazienti che avevano completato la fase in doppio cieco sono stati arruolati nella fase di estensione; 625 hanno completato lo studio a 6 mesi. I valori medi basali dello score SELENA-SLEDAI erano 10,4 (gruppo trattato con belimumab) e 5,8 (gruppo passato da placebo e belimumab); i punteggi Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ACR Damage Index erano simili (rispettivamente 0,7 e 0,6).

La maggior parte degli eventi avversi osservati nella fase di estensione era di gravità lieve/moderata. Nonostante una dif-

ferenza nell'esposizione al farmaco (gruppo trattato con belimumab: 18 mesi di trattamento; gruppo placebo-belimumab: 6 mesi di trattamento), le percentuali di eventi avversi osservate nella fase di estensione erano simili (tabella 2). Le infezioni e le infestazioni erano gli eventi avversi più frequenti (190/662, 28,7%; correlate al farmaco: 55/662, 8,3%; gravi: 17/662, 2,6%). Le percentuali di depressione/suicidio/autolesionismo (12/662, 1,8%), di infezioni di interesse speciale (17/662, 2,6%), di reazioni sistemiche all'iniezione (21/662, 3,2%) e di reazioni locali nel sito di iniezione (4/662, 0,6%), erano basse. Sono stati osservati due decessi (acidosi metabolica; polmonite e insufficienza respiratoria acuta) non correlati al farmaco. Tre pazienti hanno manifestato una risposta immunitaria anti-belimumab durante la fase di estensione dello studio o al follow-up, che si è risolta nei successivi controlli. È importante sottolineare che l'efficacia clinica è stata mantenuta per tutta la fase di estensione dello studio.

Pazienti, n (%)	Placebo a belimumab 200 mg SC (n = 206)	Belimumab 200 mg SC (n = 456)	Totale (N = 662)
Eventi avversi	106 (51,5)	220 (48,2)	326 (49,2)
Eventi avversi correlati al trattamento	26 (12,6)	58 (12,7)	84 (12,7)
Eventi avversi gravi	14 (6,8)	25 (5,5)	39 (5,9)
Eventi avversi severi	9 (4,4)	17 (3,7)	26 (3,9)
Eventi avversi che hanno causato l'interruzione del trattamento	5 (2,4)	12 (2,6)	17 (2,6)
Decessi	1 (0,5)	1 (0,2)	2 (0,3)

Tabella 2. Risultati di tollerabilità di belimumab sc

I risultati di questi studi sulla nuova formulazione sc di belimumab sottolineano due aspetti importanti:

- la formulazione sc possiede la medesima efficacia clinica di quella ev considerando i principali outcome clinici utilizzati nella valutazione dei pazienti con LES (risposta SRI, riduzione ≥ 4 punti dello score SELENA-SLEDAI, percentuale di gravi flare alla settimana 52)
- non sono emerse tossicità nuove o inattese durante il trattamento prolungato con belimumab sc associato alla terapia standard.

In conclusione, come ha commentato il **prof. Andrea Doria**, Unità Operativa Complessa di Reumatologia, Università degli Studi di Padova: “La formulazione sottocutanea di belimumab garantisce un’efficacia e una tollerabilità sovrapponibili a quella endovenosa ma ha il grande vantaggio di non richiedere l’ospedalizzazione del paziente per l’infusione. Questa nuova formulazione potrà ampliare l’impiego di belimumab nel LES”.

Bibliografia:

SAT0223 (2017) Parks D. et al. Indirect comparative clinical effectiveness of intravenous and subcutaneous formulations of belimumab for the treatment of adult patients with active autoantibody-positive systemic lupus erythematosus with high disease activity.

<http://scientific.sparx-ip.net/archiveular/index.cfm?view=1&searchfor=Parks&c=a&item=2017SAT0223>

SAT0231 (2017) Doria A. et al. Safety of subcutaneous belimumab in patients with systemic lupus erythematosus: a 6-month open-label extension study.

<http://scientific.sparx-ip.net/archiveular/index.cfm?c=a&view=1&searchfor=belimumab&item=2017SAT0231>



LUPUS, UN BIOMARKER PER IDENTIFICARE RISCHIO DI MALATTIA CARDIOVASCOLARE

Tra le principali cause di morte tra i pazienti affetti da lupus si collocano le patologie cardiovascolari associate ad aterosclerosi. Spesso, tuttavia, i problemi cardiovascolari in pazienti con lupus si presentano in pazienti asintomatici o che, stando ai profili di rischio tradizionali (quali il Framingham score), non rientrerebbero nelle categorie a rischio.

La malattia cardiovascolare (CVD) precoce è molto più comune nelle giovani donne con lupus E in premenopausa rispetto alle donne sane di un'età simile. Con l'aumento della speranza di vita dei pazienti affetti da lupus a causa della terapia migliorata, la CVD è emersa come una significativa minaccia per la loro salute.

Al congresso annuale dell'EULAR dal dott. **Karim Sacre** del Bichat Hopital di Parigi, è stato presentato uno studio esplorativo dal titolo "New Blood Test Detects Stroke and Heart Attack risk in Lupus Patients with no cardiovascular Risk" condotto per testare l'utilizzo della Troponina T cardiaca ad alta sensibilità (HS-cTnT) come marcatore precoce di aterosclerosi e di rischio CV, specificamente nei pazienti con lupus.

Lo studio ha esaminato consecutivamente 63 pazienti con lupus e 18 controlli sani su un periodo di 6 mesi. Nonostante tutti i pazienti fossero stati inizialmente classificati a basso rischio CV secondo i criteri di Framingham, all'indagine ultrasonografica i pazienti con lupus presentavano un maggior numero di placche carotidee. Inoltre, valori ematici di HS-cTnT dei pazienti con lupus erano associati a un rischio di deposito di placche aterosclerotiche tra otto e nove volte superiore rispetto ai controlli.



Dott. Gian Domenico Sebastiani

Lupus: come riconoscere la malattia nelle fasi precoci e perché è importante agire subito

 **GUARDA IL VIDEO**

Sebbene per ora si tratti di un risultato preliminare da confermare con ulteriori studi longitudinali su eventi clinici e su campioni più numerosi, è sicuramente un dato utile da tenere in considerazione ai fini di possibili approcci clinici di monitoraggio e prevenzione.

“I risultati del nostro studio aumentano la possibilità che questo biomarker facilmente misurabile possa essere introdotto nella pratica clinica come un modo più affidabile per valutare il rischio di CVD nei pazienti con lupus”, ha affermato il Dr. Karim Sacre dell'ospedale Bichat, Parigi. “Questo a sua volta permetterà misure di prevenzione primarie più efficaci come il trattamento di livelli di lipidi ematici anormalmente elevati” ha aggiunto.

Usando ultrasuoni per gli esami vascolari, in 23 dei 63 (36,5%) pazienti consecutivi studiati affetti lupus i ricercatori hanno

riscontrato segni di placche carotidee rispetto a solo 2 su 18 (11,1%) di un gruppo di controllo.

Nessuno di questi pazienti, né i controlli, presentava sintomi di CVD e tutti avevano un basso punteggio di Framingham. Solo l'età ($p = 0,006$) e lo stato della malattia di lupus ($p = 0,017$) sono risultati indipendentemente associati alla presenza di placche carotidee.

L'87% dei pazienti con lupus e placche carotide presentava livelli rilevabili di HS-cTnT.

Solo il 42,5% dei pazienti con lupus senza placche aveva un livello ematico rilevabile di HS-cTnT ($p < 0,001$). Al contrario, il 54,5% dei pazienti affetti da lupus con un HS-cTnT rilevabile, ma solo l'11,5% con un HS-cTnT non rilevabile aveva una placca carotidea ($p < 0,001$).

“Prima di introdurre nella pratica clinica questo nuovo biomarker, stiamo conducendo ulteriori ricerche per confermare i nostri risultati su una casistica più ampia, con un periodo di follow-up più lungo, analizzando non solo le placche carotidee, ma anche l'insorgenza di eventi cardiovascolari” ha concluso Sacre.

Bibliografia

Divard G, Abbas R, Chenevier-Gobeaux C, et al. High sensitivity cardiac troponin T is a biomarker for atherosclerosis in systemic lupus erythematosus patients: a cross-sectional controlled study. EULAR 2017; Madrid: Abstract OP0319

Comunicato stampa

https://www.eular.org/congresspressreleases/New_blood_test_detects_stroke_and_heart_attack_risk_in_lupus_patients_wi.pdf

Video

<https://www.youtube.com/watch?v=fIPDwM0xnU8>



L'USO DI ANTIMALARICI A LUNGO TERMINE PUÒ RIDURRE LA COMPARSA DI EVENTI CARDIOVASCOLARI NEL LUPUS

Secondo la Dr.ssa **Fasano**, del Dipartimento di Reumatologia dell'Università della Campania Luigi Vanvitelli di Napoli, il lupus eritematoso sistemico (LES) può essere considerato una condizione a rischio per malattia coronarica. Nel corso del Congresso annuale 2017 dell'EULAR (European League Against Rheumatology) che si è svolto a Madrid dal 14 al 17 giugno, la Dottoressa ha affermato che "nei pazienti con LES dovrebbero essere valutati in fattori di rischio tradizionali e quelli correlati al LES. I pazienti con LES sono candidati per una profilassi a lungo termine con aspirina e con idrossiclorochina, mentre le statine sono raccomandate per i pazienti con livelli persistentemente elevati di colesterolo LDL." Infatti, in questo ambito alcune esperienze cliniche hanno recentemente dimostrato che l'uso di aspirina a bassa dose è in grado di ridurre il rischio cardiovascolare nei pazienti con LES, e che l'esposizione a lungo termine ad anti-malarici, ed in particolar modo a idrossiclorochina, può avere un effetto additivo su questo endpoint.

Pertanto, al Congresso EULAR 2017 sono stati presentati i risultati di uno studio italiano condotto in 2 centri Universitari di Reumatologia tra il 2000 ed il 2014 su pazienti consecutivi con LES che non avevano pregressi eventi cardiovascolari, per confermare il ruolo di aspirina e di idrossiclorochina in profilassi primaria nel ridurre gli eventi cardiovascolari e per valutare l'eventuale ruolo delle statine. In ciascuna visita sono state raccolte informazioni sull'uso di aspirina, idrossiclorochina e statine e sulla comparsa di qualsiasi evento cardiovascolare. Le curve di

sopravvivenza di Kaplan-Meier sono state calcolate per stabilire l'associazione tra uso di idrossiclorochina ed eventi cardiovascolari, e la regressione di Cox per identificare fattori indipendenti associati al primo evento cardiovascolare. L'outcome primario dello studio era il primo evento cardiovascolare.

In totale, 291 pazienti con LES sono stati inclusi nello studio e seguiti per una mediana di 8 anni. Durante il periodo di follow-up, sono stati osservati 16 eventi cardiovascolari. L'analisi delle curve di Kaplan Meier ha mostrato una maggiore percentuale di pazienti senza eventi cardiovascolari nel gruppo di 120 pazienti che assumevano contemporaneamente aspirina e idrossiclorochina alla dose standard per più di 5 anni rispetto ai 98 pazienti trattati solo con aspirina o con idrossiclorochina per meno di 5 anni (**figura 1**).

All'analisi univariata, i pazienti con un primo evento cardiovascolare avevano una positività dell'anticorpo antifosfolipidico rispetto a quelli senza alcun evento di tipo trombotico ($p = 0.017$ HR 2,91) e una pressione arteriosa ($p = 0.017$ HR 3,58), valori di colesterolemia ($p = 0.015$ HR 3,40) e un danno da malattia all'ultima visita ($p = 0.032$ HR 1,56) significativamente più alti.

Inoltre, il trattamento con aspirina ($p = 0.012$ HR 0,27) e l'uso di idrossiclorochina ($p = 0.012$ HR 0,26) per più di 5 anni erano fattori predittivi negativi, mentre l'uso delle statine non ha mostrato alcuna associazione con la comparsa di eventi cardiov-

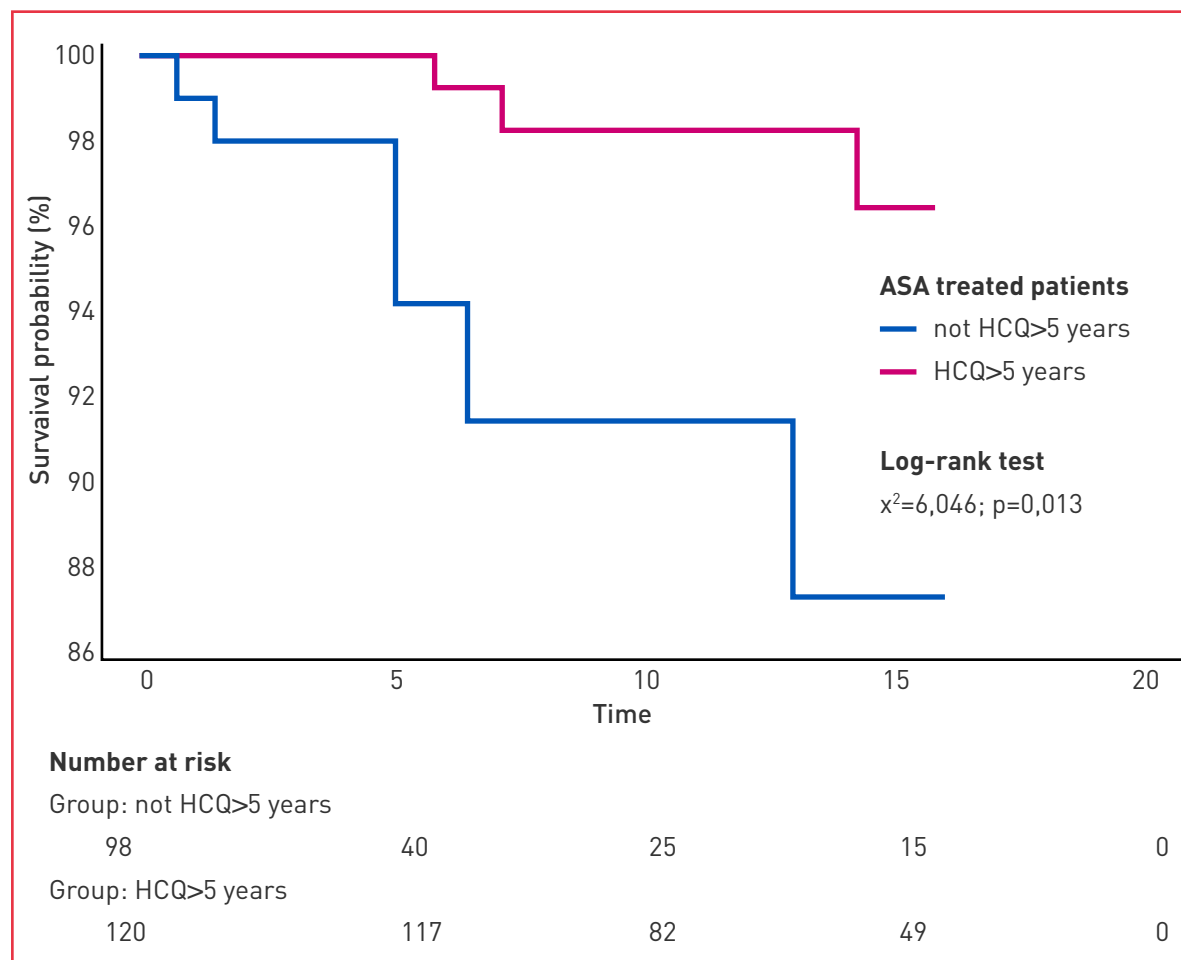


Figura 1. Curve di Kaplan Meier di sopravvivenza di pazienti trattati con idrossiclorochina per oltre 5 anni o per meno di 5 anni

scolari ($p = 0.619$). Tutte le altre variabili analizzate, tra cui il fumo, l'obesità, l'ipertrigliceridemia, il diabete mellito, l'attività di malattia, la gravità della LEA, l'utilizzo di altri trattamenti (farmaci immunosoppressori, steroidi) non hanno mostrato alcuna correlazione, sia positiva che negativa, con la comparsa di eventi cardiovascolari. All'analisi multivariata, l'assunzione continuativa e prolungata (più di 5 anni) di aspirina o di idrossiclorochina era fattori protettivi nei confronti della trombosi (rispettivamente HR 0,24 e HR 0,27), con riduzione dell'incidenza di eventi cardiovascolari, mentre la positività dell'anticorpo antifosfolipidico (HR 4,32) aumentava il rischio di un primo evento cardiovascolare.

In conclusione, l'uso di antimalarici, ed in particolar modo di idrossiclorochina per oltre 5 anni permette di ridurre il rischio di comparsa di un primo evento trombotico nei pazienti con LES; inoltre, sembra che aspirina e idrossiclorochina agiscano in maniera sinergica per ridurre ulteriormente il rischio cardiovascolare. I risultati di questo studio sono molto promettenti, ma occorrono ampi studi prospettici per meglio definire il ruolo di questi farmaci nella prevenzione primaria cardiovascolare nei pazienti con LES.



LUPUS, FACCIAMO IL PUNTO SUI NUOVI FARMACI ALL'ORIZZONTE

Fra le varie malattie reumatologiche, il lupus eritematoso sistemico (LES) è una di quelle in cui sono ancora molti i bisogni non soddisfatti e rappresenta un po' una sorta di 'buco nero' per il settore farmaceutico. Ciononostante, le prospettive per il futuro lasciano ben sperare. Oltre a tre agenti già arrivati alla fase III, vi è una pipeline di molecole in fase intermedia di sviluppo relativamente affollata, anche se i dati degli studi in corso su questo gruppo di agenti promettenti difficilmente saranno disponibili prima dell'anno prossimo.

Dovrebbero arrivare verso la fine del 2018 i risultati di fase III di quello che è probabilmente l'agente più avanti nella sperimentazione, anifrolumab, sviluppato da AstraZeneca. Il farmaco è un anticorpo monoclonale diretto contro il recettore dell'interferone alfa di tipo 1 (IFNAR1) ed è il capostipite di questa nuo-

va classe. Altre molecole sotto i riflettori sono CC-022 (iberdomide), sviluppato da Celgene e BII059, di Biogen, anche se la conferma del loro potenziale è più lontana.

Anifrolumab è uno dei tre nuovi agenti già arrivati alla fase III. Ci sono poi un certo numero di nuovi farmaci per l'artrite reumatoide e la psoriasi, tra cui nuovi inibitori di Jak e ustekinumab che potrebbero dare risultati in grado di cambiare la pratica clinica. Forse il più interessante di questo gruppo, attualmente in fase II, è vobarilizumab di Ablynx; di cui dovrebbero arrivare risultati l'anno prossimo anno.

Tutti questi agenti cercano di controllare la malattia autoimmune attraverso la soppressione del sistema immunitario, anche se, per farlo, impiegano meccanismi molto diversi.



Anifrolumab

Per esempio, **anifrolumab** agisce sull'interferone alfa bloccando il recettore piuttosto che il ligando. In particolare, il farmaco impedisce il legame dei ligandi interferonici all'IFNAR1, bloccando la formazione del complesso di segnalazione ternario IFN/IFNAR1/IFNAR2. Si spera così di interrompere la trasduzione del segnale lungo questa via in modo più completo.

L'anticorpo è attualmente in fase di valutazione come potenziale trattamento del LES in due studi in corso di fase III, che dovrebbero essere completati nel maggio 2018. I primi risultati sono attesi verso la fine dell'anno prossimo.

Nel primo studio dovrebbero essere arruolati circa 360 soggetti adulti (dai 18 ai 70 anni) con LES da moderatamente a severamente attivo, autoanticorpi-positivi, trattati con anifrolumab o placebo ogni 4 settimane per 48 settimane, per un totale di 13 somministrazioni. L'outcome primario è la differenza nella percentuale di pazienti che ottengono un punteggio dello SLE Responder Index pari a 4 (SRI-4) o superiore alla settimana 52. Il secondo studio sta seguendo lo stesso disegno nello stesso gruppo di età, ma coinvolge due dosi non specificate di anifrolumab in circa 450 pazienti.

Un trial di fase IIb (TULIP-LN1) sta anche valutando anifrolumab come potenziale trattamento per i pazienti con nefrite lupica. I partecipanti sono 150 soggetti adulti (dai 18 ai 70 anni) con nefrite lupica attiva e proliferativa trattati con anifrolumab (due dosi non specificate) o un placebo ogni 4 settimane dalla settimana 0 alla settimana 100 in aggiunta alla terapia standard (micofenolato mofetile e corticosteroidi) fino alla 112a settimana. Lo studio dovrebbe concludersi nel settembre 2019.

Astra Zeneca dovrebbe presentare la domanda di approvazione di anifrolumab alla Food and drug administration (FDA) nel 2019 e lanciarlo nel 2021. Se approvato per il LES, il farmaco potreb-



be far fatica a superare le quote di mercato di belimumab per via della sua modalità di somministrazione endovenosa, che lo penalizza. D'altro canto, avrebbe buone probabilità di competere con successo contro belimumab e abatacept nel mercato della nefrite lupica. Se avrà l'ok per il LES, tuttavia, dovrebbe ottenere l'ampliamento dell'indicazione, in modo da includere anche la nefrite lupica, non prima del 2022.

Voclosporina

Un altro farmaco sperimentale per il LES già entrato in fase III è la **voclosporina**, un inibitore della calcineurina e analogo strutturale della ciclosporina A, dotato di attività immunosoppressiva. Questo agente ha deluso come immunosoppressore nei pazienti sottoposti a trapianto d'organo e la biotech Aurinia sta ora cercando di svilupparlo come trattamento per i pazienti con nefrite lupica avanzata (stadi III-IV). Tuttavia, la fase II ha dato risultati misti, per cui il destino di questo nuovo farmaco sperimentale è incerto.

Uno studio di fase 2b ha confrontato l'efficacia di due dosaggi di voclosporina (23,7 mg due volte al giorno e 39,6 mg due volte al giorno) rispetto a un placebo, entrambi aggiunti all'attuale standard di cura (micofenolato mofetile), nel raggiungimento di una remissione completa in 265 pazienti con nefrite lupica attiva. Entrambi i bracci di trattamento sono stati trattati con basse dosi di corticosteroidi come terapia di base.

La differenza nei tassi di remissione completa fra il gruppo trattato con la dose minima di voclosporina (23,7 mg due volte al giorno) e il gruppo placebo ha raggiunto di poco la significatività statistica (32,6% contro 19,3%; $P = 0,045$), mentre non si è vista una differenza significativa fra la dose più alta del farmaco (39,6 mg due volte al giorno) e il placebo.

Entrambi i dosaggi di voclosporina, tuttavia, sono risultati significativamente superiori al placebo su tutti gli endpoint secondari. Per esempio, la percentuale di remissione parziale è risultata del 70% nel braccio trattato con voclosporina a basso dosaggio ($P = 0,007$) e 66% nel braccio trattato con la dose più elevata di voclosporina ($P = 0,024$) contro 49% nel braccio di controllo.

Nel novembre del 2016, Aurinia ha annunciato di aver pianificato uno studio di fase III della durata di 52 settimane, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo su voclosporina 23,7 mg due volte al giorno (più micofenolato mofetile), che coinvolgerà circa 320 pazienti con nefrite lupica attiva. Entrambi i bracci di trattamento saranno trattati anche con basse dosi di corticosteroidi e, di nuovo, l'endpoint primario sarà la remissione completa, definita come il conseguimento di una risposta renale. Lo studio, che si chiama Aurora è iniziato da poco e dovrebbe terminare nel marzo 2020. In caso di approvazione da parte delle autorità regolatorie, il lancio potrebbe avvenire nel 2021.



eular2017

Lupuzor

Allo stesso modo, c'è una certa cautela intorno al terzo agente in fase III, **lupuzor**, sviluppato da Immupharma. L'azienda ha reso noto all'inizio di giugno di aver arruolato con successo 200 pazienti e di voler comunicare i risultati nel primo trimestre del 2018. Tuttavia, la storia dello sviluppo di questa molecola è lunga e un po' travagliata. Nel 2011 Teva ha restituito i diritti e non si è mai materializzato un nuovo partner.

Lupuzor, noto anche come peptide P140, è un peptide lineare di 21 aminoacidi (sequenza 131-151) derivato dalla piccola ribonucleoproteina spliceosomica U1-70K, un importante obiettivo anticorpale per gli autoanticorpi del LES. Nei topi predisposti al LES, la molecola, ha dimostrato di agire come immunomodulatore e non come immunosoppressore.

Le prime evidenze di efficacia clinica provengono da uno studio randomizzato di fase IIb su 149 pazienti con LES, di cui 49 trattati con lupuzor (200 mcg sottocute) ogni 4 settimane, 51 con lupuzor ogni 2 settimane e 49 con un placebo. I pazienti che hanno raggiunto una risposta SRI alla settimana 12 sono stati il 53% nel primo gruppo ($P = 0,048$ rispetto al placebo), il 45% nel secondo ($P = 0,18$ rispetto al placebo) e il 36% nel gruppo di controllo. Risultati di poco più impressionanti si sono stati ottenuti in un gruppo ITT di 136 pazienti con punteggi clinici del SLEDAI al basale pari a 6 o superiori. In questo gruppo, i pazienti che hanno raggiunto una risposta SRI alla settimana 12 sono stati rispettivamente il 62% ($P = 0,016$), il 48% ($P = 0,18$) e il 39%.

Nel 2013, l'FDA ha concesso a ImmuPharma una valutazione speciale del protocollo per uno studio pianificato di fase III su lupuzor. Sulla base di questa, i ricercatori potranno arruolare una popolazione di dimensioni inferiori al normale, il che permetterà di ridurre i costi della sperimentazione, ma significa anche che il farmaco dovrà dimostrare un grado elevato di modificazione dell'attività per poter raggiungere la significatività

statistica. L'agenzia Usa ha inoltre concesso allo studio un iter regolatorio accelerato.

Lo studio di fase III attualmente in corso è un trial randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo della durata di 52 settimane, in cui si sta valutando lupuzor 200 mg ogni 4 settimane per 48 settimane, per un totale di 13 somministrazioni, più lo standard di cura, in circa 200 pazienti con LES. L'endpoint primario dello studio è la risposta SRI alla settimana 52. Lo studio è iniziato nel marzo 2015 e dovrebbe concludersi nel marzo 2018.

Se avrà il lasciapassare dell'FDA, gli analisti prevedono che il farmaco sarà lanciato nel 2019 come trattamento aggiuntivo, di terza linea, per i pazienti con LES moderato-grave.

CC-220 fra gli agenti più promettenti in fase II

In fase II ci sono molti più farmaci che in fase III, con nuovi meccanismi promettenti. Fra questi vi è senz'altro **CC-220** (iberdomide), sviluppato da Celgene, che di recente è stato al centro dell'attenzione degli esperti grazie ai nuovi dati appena presentati a Madrid al Congresso europeo di reumatologia (EULAR), dati di un piccolo studio che confermano il buon profilo di sicurezza della molecola. Il trial non aveva la potenza statistica per stabilirne l'efficacia, ma l'azienda, in un comunicato, sottolinea che si sono osservate "tendenze" verso un miglioramento di molteplici punteggi di attività della malattia.

CC-220 agisce inducendo la degradazione dei fattori di trascrizione Aiolos e Ikaros, che sono sovraespressi nei pazienti affetti da LES. Questi fattori di trascrizione svolgono un ruolo critico in stadi specifici del differenziamento delle cellule B e si pensa che il lupus sia mediato in gran parte da cellule B autoreattive che causano infiammazione cronica a lungo termine.

I dati presentati all'EULAR sono quelli dello studio SLE-001, un trial di fase IIb che ha coinvolto 42 pazienti affetti da LES diagno-

sticato almeno 6 mesi prima e con un punteggio al basale dell'indice SELENA-SLEDAI (un indice utilizzato per valutare l'attività del LES che tiene conto di 24 differenti descrittori di malattia) pari a 4 o superiore. I partecipanti sono stati assegnati al trattamento con quattro dosaggi crescenti di CC-220 (0,3 mg un giorno sì e un giorno no, 0,3 mg una volta al giorno, 0,3 mg alternati con 0,6 mg una volta al giorno e 0,6 mg una volta al giorno) o un placebo per 12 settimane, seguite da 12 settimane di follow-up osservazionale o un prolungamento a lungo termine.

Tra gli aspetti valutati c'erano la sicurezza, la tollerabilità e la farmacocinetica. Sono stati valutati anche endpoint esplorativi di efficacia, tra cui le variazioni dei punteggi del Cutaneous Lupus Area and Severity Activity Index (CLASI) e del SELENA-SLEDAI.

Gli eventi avversi più comuni sono stati nausea, diarrea ed eruzione maculopapulare. Eventi avversi gravi sono stati riportati in due pazienti nei gruppi trattati coi due dosaggi più alti di CC-220 (polmonite in entrambi i casi) e in due pazienti nel gruppo placebo. Inoltre, cinque pazienti trattati coi due dosaggi più alti di CC-220 e un paziente nel gruppo placebo hanno sospeso il trattamento a causa di eventi avversi. Non sono state segnalate infezioni opportunistiche o altre infezioni sistemiche in tutti i gruppi trattati con CC-220.

Al giorno 85, nei gruppi trattati con l'immunomodulatore si sono registrate riduzioni dell'attività della malattia cute-specifica, misurate con il CLASI, che andavano da -4,3 a -7,8, mentre nel gruppo placebo è stato osservato un aumento del punteggio del CLASI di 0,4. Inoltre, nei gruppi trattati con CC-220 le riduzioni

Madrid
14 - 17 junio 2017



eular2017

medie del CLASI hanno superato la differenza minima clinicamente significativa di -4,0.

E ancora, i pazienti che hanno ottenuto una riduzione di 4 punti del punteggio SELENA-SLEDAI sono stati più numerosi nei gruppi trattati con CC-220 che non nel gruppo di controllo (tra il 22,2 e il 50,0% con CC-220 contro 12,5% con il placebo) e nei gruppi trattati con l'immunomodulatore si è osservato un trend verso un maggiore miglioramento della conta delle articolazioni gonfie e tumefatte il giorno 85 rispetto al gruppo placebo.

Il numero ridotto di pazienti arruolati e una certa variabilità delle caratteristiche della malattia al basale nei diversi gruppi di trattamento, riferiscono gli autori, limitano l'interpretabilità di una relazione dose-risposta.

Altre molecole interessanti in fase II

Al di là di CC-220, nella pipeline di fase II, ci sono diversi agenti che, al pari di anifrolumab, hanno come bersaglio interferoni altamente infiammatori. Per esempio, con **BIIB059**, sviluppato da Biogen e diretto contro il recettore BDCA2, si spera di inibire la produzione di interferoni e di altre proteine infiammatorie. La biotech francese Neovacs, invece, ha ampliato di recente il suo studio di fase IIb su **IFNα Kinoid**, un vaccino anti-interferone alfa, in modo da includere tra i partecipanti anche centri statunitensi, dopo aver ottenuto un'autorizzazione dall'FDA.

Roche e Merck, invece, stanno sviluppando due inibitori di BTK (noti per ora con le sigle **RG7845** e **M2951**) che agiscono anche direttamente sulle cellule B, in quanto BTK è importante per il loro sviluppo.

Ci sono poi diversi progetti in corso in cui il target dei potenziali nuovi farmaci sono le cellule T. Per esempio, Boehringer ha avviato il mese scorso un trial di fase II su **BI 655064**, un anticorpo monoclonale diretto contro l'antigene CD40, un target delle cellule T. Invece, **lulizumab** un altro anticorpo, sviluppato da Bristol-Myers Squibb, ha come bersaglio la glicoproteina di superficie CD28, specifica delle cellule T. I risultati dovrebbero essere comunicati nei prossimi mesi, anche se finora si sa poco sul progetto.

Nel frattempo, potrebbe fare il suo ingresso nella pipeline degli agenti in fase II un altro attore: **cenerimod**, un immunomodulatore di S1P1 sviluppato da Idorsia, che è uno spin out di Actelion. La biotech sta per avviare un grosso trial su questa molecola, che agisce riducendo la disponibilità di cellule T e B effettrici circolanti.

Purtroppo, la storia ci dice che le probabilità di un nuovo agente di arrivare dalla fase II alla fase III non sono elevate. Proprio per questo, e alla luce di sostanziali bisogni non soddisfatti dei pazienti con LES, qualunque potenziale farmaco che si dimostrerà efficace fino alla fine dello sviluppo sarà ampiamente accettato, qualunque sia il suo meccanismo d'azione.

Alessandra Terzaghi

SPONDILOARTRITE

- SPONDILOARTRITE ASSIALE, CERTOLIZUMAB PEGOL EFFICACE A LUNGO TERMINE.
- SPONDILOARTRITE PERIFERICA ALL'ESORDIO, REMISSIONE TRAGUARDO RAGGIUNGIBILE CON GOLIMUMAB



SPONDILOARTRITE ASSIALE, CERTOLIZUMAB PEGOL EFFICACE A LUNGO TERMINE.



Presentati all'EULAR, il congresso europeo di reumatologia in corso a Madrid, i risultati quadriennali dell'estensione dello studio RAPID-axSpA, un trial a lungo termine di fase III che ha valutato l'efficacia e la sicurezza di certolizumab pegol in un ampio spettro di pazienti con spondiloartrite assiale (AxSpA) attiva, spondilite anchilosante (AS) e spondiloartrite assiale non radiografica (nr-axSpA).

Lo studio ha mostrato radiograficamente una limitata progressione delle manifestazioni della colonna vertebrale nei pazienti trattati con certolizumab pegol, specialmente tra la 96a e 204a settimana, un limitato cambiamento nella sacroileite; attraverso l'utilizzo dell'imaging a risonanza magnetica è stato inoltre mostrato per tutta la durata dello studio un mantenimento dell'infiammazione della colonna vertebrale e delle articolazioni sacroiliache.

Oltre ad essere stati presentati all'Annual European Congress of Rheumatology (EULAR) 2017 a Madrid, Spagna, risultati di questo studio sono stati pubblicati sul Journal of Rheumatology.

“Questi risultati forniscono importanti informazioni sull'efficacia a lungo termine del certolizumab pegol per i pazienti all'interno di un ampio spettro di spondiloartrite assiale”, ha affermato la dottoressa **Désirée van der Heijde**, della Leiden University Medical Center, Leiden, Netherlands, che ha condotto lo studio “I risultati dell'imaging a risonanza magnetica e dei raggi X sono rispettivamente misure di infiammazione e danni strutturali nelle articolazioni sacroiliache e nella colonna vertebrale. Questi dati quadriennali mostrano che c'è una minima progressione nei danni strutturali e la riduzione dell'infiammazione è sostenuta. Questo supporta il buon esito clinico a lungo termine del trattamento con certolizumab nei pazienti con spondiloartrite assiale”.

La spondiloartrite assiale è una malattia reumatica infiammatoria cronica che colpisce prevalentemente la colonna vertebrale e le articolazioni sacroiliache. La malattia può essere ulteriormente divisa in spondilite anchilosante e spondiloartrite assiale non radiografica, a seconda della presenza o assenza dei cambiamenti definitivi dai raggi X nelle articolazioni sacroiliache. La spondilite anchilosante

è una malattia reumatica infiammatoria cronica della colonna vertebrale ed è il sottogruppo più conosciuto della spondiloartrite assiale. La malattia si sviluppa di solito in giovani adulti e presenta una prevalenza simile all'artrite reumatoide.

Alcuni pazienti sviluppano sindesmofiti nella colonna vertebrale, che contribuiscono considerevolmente alla limitazione della mobilità della colonna vertebrale e alla funzionalità, specialmente nel corso della malattia. Pertanto, oltre ad un'efficace repressione dell'infiammazione, la prevenzione dei danni strutturali è un obiettivo importante in questi pazienti.

Lo studio RAPID-axSpA (NCT01087762) ha valutato 315 pazienti trattati con certolizumab pegol a dosi multiple (200mg Q2W/400mg Q4W) ed è stato un trial doppio cieco e placebo-controllato alla 24a settimana, doppio cieco alla 48a settimana e open-label alla 204a settimana.

I pazienti che soddisfacevano i criteri della axSpA Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) alla randomizzazione sono stati stratificati in base alla presenza/assenza della sacroileite radiografica (AS/nr-axSpA) e avevano una malattia attiva.

I raggi X della porzione cervicale e lombare della colonna vertebrale al basale, alla 96a e alla 204a settimana sono stati valutati utilizzando il modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score (mSASSS).

I raggi X delle articolazioni sacroiliache sono stati valutati per i danni radiografici al basale e alla 204a settimana. Le acquisizioni dell'imaging a risonanza magnetica al basale, alla 12a, 48a, 96a e 204a settimana in un sottogruppo di pazienti sono state valutate utilizzando lo score Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC) per le articolazioni sacroiliache e lo score Berlin per la colonna vertebrale.

Nei pazienti affetti da spondilite anchilosante, la variazione media dell'mSASSS tra il basale e la 204a settimana era di 0,98; 0,67 dal basale alla 96a settimana e da 0,31 dalla 96a alla 204a settimana (0,06; -0,01 e 0,07 rispettivamente per i pazienti con nr-axSpA).

La valutazione relativa alle variazioni limitate dei raggi X delle articolazioni sacroiliache sono state osservate alla 204a settimana: solo il 4,5% dei pazienti ha progredito da nr-axSpA a AS e il 4,3% ha cambiato classificazione, da AS a nr-axSpA in quattro anni.

Le valutazioni dell'imaging a risonanza magnetica della colonna vertebrale e delle articolazioni sacroiliache hanno mostrato un miglioramento sostenuto in entrambe le sottopopolazioni dei pazienti axSpA.

In questo studio non sono stati riportati nuovi segnali di sicurezza.

Monica Guerini

SPONDILOARTRITE PERIFERICA ALL'ESORDIO, REMISSIONE TRAGUARDO RAGGIUNGIBILE CON GOLIMUMAB

Il trattamento precoce con golimumab di pazienti affetti da spondiloartrite periferica attiva è in grado di portare a percentuali elevate di remissione clinica a 12 e a 24 settimane dall'inizio del trattamento. Inoltre, lo studio ha anche dimostrato come una percentuale elevata di pazienti mantenga questa condizione anche dopo sospensione del trattamento.

Queste le conclusioni principali provenienti dal trial CRESPA (Clinical Remission in Early peripheral SPondyloArthritis), presentato nel corso dell'ultimo congresso EULAR a Madrid, che avvalorano la tesi (già verificata per altre malattie di pertinenza reumatologica) secondo la quale il trattamento di una malattia all'esordio con una terapia aggressiva conduce al raggiungimento di outcome migliori.

Che cosa sono le spondiloartriti periferiche?

Le spondiloartriti periferiche rappresentano un sottogruppo di malattie infiammatorie croniche che si caratterizzano, prevalentemente, per la presenza di artriti interessanti le articolazioni periferiche, associate, solitamente, ad altre manifestazioni articolari (entesite, dattilite) ed extra-articolari (psoriasi uveite e malattie infiammatorie croniche intestinali).

Qual è stato il razionale dello studio?

In letteratura si sono accumulate nel tempo evidenze secondo le quali, se si tratta precocemente l'artrite reumatoide con un trattamento aggressivo, si riesce ad indurre la remissione di malattia.

Essendo state ottenute conferme della bontà di questo approccio di trattamento anche nella spondiloartrite assiale all'esordio, si è voluta sondare anche nella spondiloartrite periferica l'esistenza di una "finestra di opportunità" per mantenere la condizione di remissione di malattia anche dopo la sospensione del farmaco che ha indotto il beneficio.

Golimumab è un farmaco anti-TNF utilizzato da tempo con successo in reumatologia nel trattamento dell'artrite reumatoide (AR), dell'artrite psoriasica (PsA) e delle spondiloartriti assiali (SpA) – sia quella severa, attiva, non radiografica (nr-Ax-SpA) che la spondilite anchilosante (SA).

Obiettivo dello studio è stato quello di valutare l'efficacia e la sicurezza di golimumab nel trattamento delle spondiloartriti periferiche all'esordio.

Qual è stato il disegno dello studio?

I ricercatori hanno reclutato 60 pazienti, tutti con diagnosi di spondiloartrite periferica attiva ma molto precoce, definita in base ai criteri ASAS, e con durata della sintomatologia inferiore alle 12 settimane. Due pazienti su 3 erano di sesso maschile ed avevano una durata media di malattia pari a 5 anni.

Questi sono stati randomizzati (secondo uno schema di randomizzazione 2:1) ad autosomministrazione mensile di golimumab 50 mg per via iniettiva o a placebo. Il protocollo dello studio

prevedeva la sospensione del trattamento quali i pazienti dimostravano di essere in remissione completa nel corso di due visite consecutive di controllo (che avevano luogo, rispettivamente, a 12, 24, 36 o 48 settimane).

Costituivano motivi di esclusione dallo studio la positività al fattore reumatoide (RF), la diagnosi di fibromialgia, o l'esposizione pregressa a farmaci – DMARDs, antiTNF o corticosteroidi.

I pazienti di entrambi i gruppi avevano caratteristiche demografiche o di malattia pressochè sovrapponibili.

Inoltre, il protocollo dello studio permetteva il ricorso ai FANS nei pazienti appartenenti al gruppo placebo (quasi l'80% dei tutti i pazienti erano in trattamento con FANS alla randomizzazione).

L'endpoint primario era rappresentato dalla percentuale di pazienti in grado di raggiungere, a 24 settimane, la remissione cli-



nica di malattia (definita dall'assenza di artrite, entesite e dattilite all'esame clinico).

Se i pazienti erano in remissione clinica, accertata nel corso di due visite periodiche consecutive (visite che, secondo il protocollo, avevano luogo, rispettivamente, a 12, 24, 36 e 48 settimane dall'inizio del trattamento), la terapia farmacologica era interrotta.

A questo punto i pazienti sono stati seguiti nel corso di un follow-up, al fine di determinare la percentuale di pazienti remissione clinica sostenuta, libera da farmaci, rispetto a quelli che andavano incontro a recidiva di malattia (episodi di artrite, dattilite o entesite). In presenza di recidiva, pazienti erano nuovamente sottoposti a terapia farmacologica con golimumab per tutta la durata rimanente dello studio.

Quali sono stati i risultati principali?

A 24 settimane dall'inizio del trattamento, i ricercatori hanno documentato percentuali significativamente più elevate di pazienti in remissione clinica nel gruppo trattato con golimumab rispetto al gruppo placebo [75% (30/40) vs 20% (4/20); $p < 0,001$] e risultati simili sono stati osservati anche a 12 settimane [70% (28/40) vs 15% (3/20); $P < 0,001$].

Per 49 pazienti su 60 è stato possibile interrompere il trattamento in quanto soddisfacevano l'obiettivo della remissione clinica sostenuta, documentato in 2 visite di controllo consecutive. Tutti i pazienti che avevano interrotto il trattamento sono stati seguiti per almeno 12 mesi (il periodo di osservazione più lungo è stato di 58 mesi).

Il 53% di questi pazienti (26/49) era ancora in remissione sostenuta di malattia mentre il 47% (23/49) è andato incontro a recidiva di malattia dopo sospensione del farmaco (solitamente dopo 6 mesi dall'interruzione del trattamento).

Riassumendo

I risultati del trial CRESPEA dimostrano come la maggior parte dei pazienti con spondiloartriti periferiche sia in grado di raggiungere la remissione di malattia durante la terapia di induzione con golimumab sottocute e, successivamente, di interrompere il trattamento con l'inibitore di TNF-alfa, senza andar incontro a ricadute.

Sono necessari, ora, nuovi studi, che siano in grado di rispondere ad alcune domande ancora insolite, quali il ruolo predittivo dell'imaging al basale e la capacità della risposta precoce di predire la remissione di malattia nel lungo termine.

Nicola Casella

Bibliografia

Carron P et al. High drug-free remission in early peripheral spondyloarthritis after induction therapy with golimumab. EULAR 2017; Abstract 0026

VARIE

- MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE E GRAVIDANZA, CERTOLIZUMAB PEGOL NON ATTRAVERSA LA PLACENTA.
- SCLERODERMIA, DUE NUOVE TECNICHE PER UNA DIAGNOSI PRECOCE
- INFEZIONI BATTERICHE E SJOGREN DI NUOVA DIAGNOSI: ESISTE UNA RELAZIONE?
- GOTTA, ALLARME OSPEDALIZZAZIONI PER RECIDIVE DA MANCATO TRATTAMENTO. LE SOLUZIONI
- OSTEOPOROSI, STUDIO FRAME CONFERMA EFFICACIA DI ROMOSUZUMAB NELLA RIDUZIONE DI FRATTURE E NELLA RICOSTITUZIONE OSSEA
- TOLLERABILITÀ DI ADALIMUMAB IN UNA PATOLOGIA REUMATICA COMUNE NEI BAMBINI: LA POLIARTRITE GIOVANILE IDIOPATICA
- CANAKINUMAB, EFFICACIA E SICUREZZA DIMOSTRATE ANCHE NELLE SINDROMI RARE DA FEBBRE PERIODICA
- DONNE OBESE O IN SOVRAPPESO A MAGGIOR RISCHIO DI ARTRITE REUMATOIDE

MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE E GRAVIDANZA, CERTOLIZUMAB PEGOL NON ATTRAVERSA LA PLACENTA.

L'anti TNF certolizumab pegol utilizzato nelle donne in gravidanza è risultato sicuro anche per il nascituro in quanto il farmaco non attraversa la barriera placentare. Sono le conclusioni del trial CRIB, uno studio di farmacocinetica presentato all'Annual European Congress of Rheumatology (EULAR) 2017 di Madrid. Per la sua complessità, questo studio è il primo mai condotto in questa condizione clinica.

Il trial ha utilizzato un test immunologico progettato appositamente per misurare il quantitativo di certolizumab pegol. L'analisi ha dimostrato che non sono stati trovati livelli misurabili in 13 su 14 campioni di sangue dei neonati raccolti al momento della nascita e in nessun campione di sangue dei neonati raccolti dopo 4 e 8 settimane dalla nascita.

Nello studio sono state incluse donne con artrite reumatoide, artrite psoriasica, spondiloartrite assiale/spondilite anchilosante e morbo di Crohn, malattie infiammatorie croniche che spesso riguardano le donne in età fertile.

Per garantire la salute ottimale del bambino e della madre e per ridurre gli eventi avversi durante la gravidanza è fondamentale un controllo adeguato della malattia. Tuttavia, molte donne con malattie infiammatorie croniche presentano un controllo inadeguato della malattia prima della gravidanza e un riacutizzarsi della stessa durante e dopo il periodo di gestazione. Queste donne hanno opzioni limitate nel continuare il trattamento durante la gravidanza e l'allattamento a causa dei potenziali rischi di salute associati al feto e al neonato; inoltre si trovano ad affrontare spesso le incertezze in merito all'uso di farmaci biologici durante la gravidanza e l'allattamento al seno.

Anche i risultati dello studio CRADLE (NCT02154425) sono attinenti a questa tipologia di pazienti e all'impatto di questo farmaco sulla proge-



nie di mamme che lo assumono. Presentato anch'esso all'EULAR 2017, lo studio ha stimato le concentrazioni di certolizumab pegol nel latte materno maturo umano trovando una minima se non alcuna traccia di certolizumab nel latte materno.

“Gli inibitori del fattore di necrosi tumorale (anti-TNF) rappresentano uno dei più significativi progressi nel trattamento delle malattie infiammatorie come l'artrite reumatoide, l'artrite psoriasica e la spondiloartrite assiale/spondilite anchilosante, tuttavia la ricerca suggerisce che la maggior parte di questi farmaci attraversa la placenta, pertanto vengono normalmente interrotti durante la gravidanza”, ha affermato il dottor **Xavier Mariette**, primario di Rheumatologia del Bicetre Hospital, Paris-Sud University e autore principale dello studio.

“Lo studio CRIB è l'unica ricerca clinica che ha mostrato che un anti-TNF efficace, certolizumab pegol, non attraversa la placenta, se non minimo, non passando così da madre a figlio. Questa è una notizia molto incoraggiante per le pazienti che hanno una malattia infiammatoria attiva”.

Abbiamo chiesto al prof Mariette qual è il significato dei dati del CRIB per i reumatologi? “Penso che il risultato principale dello studio CRIB sia la conferma di ciò che ci si aspettava dal punto di vista teorico. Con questo, intendo l'assenza del trasferimento placentare di certolizumab pegol, che potrebbe avere importanti conseguenze pratiche. Se avete bisogno di un anti-TNF in una donna con malattia infiammatoria attiva, credo che il pegol di certolizumab possa essere la scelta più logica prima, durante e dopo la gravidanza”.

Qualche informazione sullo studio CRIB

CRIB (NCT02019602) è uno studio farmacocinetico progettato per valutare la sicurezza di certolizumab pegol andando a misurare i potenziali livelli del farmaco per poter dimostrare il possibile attraversamento della placenta e quindi il passaggio da madre a figlio.

A tale scopo sono state seguite 16 donne (≥ 30 settimane di gravidanza) che assumevano certolizumab pegol (artrite reumatoide = 11; morbo di Crohn = 3; artrite psoriasica = 1; spondiloartrite assiale/spondilite anchilosante = 1). Per determinare i livelli plasmatici di certolizumab pegol, sono stati raccolti campioni di sangue da ciascuna donna, dai cordoni ombelicali e dai neonati al momento della nascita e dopo 4 e 8 settimane.

Lo studio ha valutato la concentrazione di certolizumab pegol nel sangue utilizzando un sensibile test immunologico in elettrochemiluminescenza, specifico per certolizumab pegol con un livello di quantificazione inferiore (LLOQ) di 0,032ug/ml, 10 volte più sensibile rispetto ai precedenti dosaggi condotti su certolizumab pegol.

Lo studio ha riscontrato che i livelli di certolizumab erano inferiori a LLOQ in 13 su 14 campioni di sangue al momento della nascita e in tutti i campioni a quattro e a otto settimane. Un neonato aveva un minimo livello di certolizumab di 0,042 ug/ML (rapporto bambino/madre: 0,009). Non è stato inoltre rilevato alcun anticorpo anti- certolizumab nelle madri, nei cordoni ombelicali o nei neonati; i neonati delle madri esposti a certolizumab pegol avevano un profilo di sicurezza allineato con quello dei neonati di età simile non esposti.

Questi dati indicano che non è avvenuto nessun trasferimento placentare, o solo minimo, di certolizumab pegol dalle madri ai neonati, suggerendo la mancanza di esposizione fetale durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza.

SCLERODERMIA, DUE NUOVE TECNICHE PER UNA DIAGNOSI PRECOCE

Presentate all'EULAR di Madrid due tecniche che potrebbero aiutare nella diagnosi precoce di pazienti con sclerodermia sistemica (SSc). La prima si avvale di un approccio di imaging non invasivo di videocapillaroscopia ungueale che osserva cambiamenti nella morfologia dei capillari periferici; la seconda utilizza un approccio molecolare ancora in fase sperimentale che caratterizza il paziente a rischio tramite la ricerca ematica di un epitopo specifico SSc (PDGFR α) per rilevare anticorpi SSc.

Il primo studio (1), presentato dalla prof.ssa **Vanessa Smith** dell'Università del Ghent (Belgio), ha valutato tramite videocapillaroscopia ungueale 1.085 pazienti consecutivi (provenienti da 40 centri) che presentavano il fenomeno di Raynaud, uno dei classici segni precoci di patologia secondo i criteri classificazione VEDOSS assieme alla presenza in circolo di anticorpi anti-nucleici (ANA), e edema alle dita. L'obiettivo dello studio era individuare categorie di pazienti "target", ossia in una fase precoce in cui un intervento terapeutico preventivo potrebbe rallentare la progressione della malattia.

La tecnica utilizzata consiste in una combinazione di microscopia, videocamera digitale e software che permette di osservare la morfologia dei capillari periferici che, nei soggetti con SSc precoce, appaiono notevolmente più voluminosi e strutturalmente disorganizzati rispetto ai soggetti sani, assumendo un aspetto sempre più disordinato e diradato con il progredire della SSc.

Il campione è stato valutato per ANA+/ANA-, per sintomi clinici, alterazioni morfologiche del microcircolo e presenza di anticorpi specifici di SSc. Come spiegato dalla prof.ssa, "abbiamo divi-



GUARDA IL VIDEO

so prima per autoimmunità, e poi suddiviso ulteriormente nel gruppo "target" che includeva soggetti che alla capillaroscopia presentavano un classico pattern di sclerodermia e anticorpi specifici SSc -soggetti che secondo la letteratura sono maggiormente pronti a sviluppare la malattia conclamata. Abbiamo poi usato un gruppo di controllo senza un pattern SSc e senza anticorpi specifici per SSc."

Nella popolazione di studio, la videocapillaroscopia ha evidenziato una tipica struttura di SSc precoce nel 40% dei pazienti ANA+ contro il 13% dei pazienti ANA- ; complessivamente la struttura tipica di SSc precoce era riscontrabile in 79% dei pazienti "target". L'unica differenza statisticamente significativa tra i due gruppi era una presenza moderata di capillari gigantiformi (23%) nei ANA+ contro una presenza nettamente estesa tra i ANA- (5%).

Risultati che, come spiegato dalla prof.ssa, giustificerebbero quindi l'inclusione di questo test nella valutazione VEDOSS per la identificazione precoce della SSc.

Il secondo lavoro (2) presentato da **Gianluca Moroncini** (Università Politecnica Marche) fornisce i dati di uno studio pilota per l'identificazione di auto-anticorpi specifici nella sclerodermia/sclerosi sistemica (SSc). Ad oggi non esiste alcun test ematico o alcun biomarcatore individuale che possa predire la progressione di una SSc, né predire cioè se un fenomeno di Reynold rimarrà un fenomeno di Reynold primario o se si volgerà in sclerodermia o sclerosi sistemica con il coinvolgimento dei tessuti degli organi interni.

Come spiega Moroncini, “Qualche anno fa era stato scoperto una classe di nuovi auto-anticorpi che si legano al recettore per il PDGF espresso da fibroblasti e cellule muscolari lisce e che può indurre fibrosi. Un nostro studio successivo ha confermato la presenza di questi auto-anticorpi nei pazienti SSc. Una volta isolati i linfociti B per la SSc nel sangue periferico, abbiamo clonato il repertorio immunitario di questi pazienti, trovando una serie di anticorpi monoclonali per PDGFR α . Siamo poi riusciti a creare l'epitopo di questo recettore.”

“Mentre i soggetti sani e pazienti con SSc presentano in circolo una serie di auto-anticorpi che si legano a regioni “innocue” del recettore (senza avere alcun effetto), i pazienti con SSc hanno un tipo di auto-anticorpo patogenico che si legano a regioni specifiche del recettore. L'idea quindi è di sfruttare questo epitopo, che è un piccolo frammento di questo recettore, per identificare i pazienti che presentano questi anticorpi”, aggiunge Moroncini.

“La prima parte dello studio è stato identificare un peptide specifico che potesse discriminare tra pazienti SSc e soggetti sani in una libreria di peptidi PDGFR α che era stata utilizzata per la mappatura degli epitopi anticorpi monoclonali anti-PDGFR α in



un campione di 25 pazienti con SSc e 25 controlli sani. La seconda parte dello studio è stata confermare l'identità di questo epitopo immunodominante utilizzando una libreria più piccola di PDGFR α .”

Complessivamente, i risultati hanno dimostrato che il test effettivamente riesce a distinguere tra pazienti con sclerosi sistemica attiva progressiva da pazienti con SSc non attiva, indipendentemente dalla classificazione tradizionale basata sull'estensione cutanea “limitata/diffusa”.

Sebbene vi siano già alcuni dati sulla sensibilità del test, questi sono i primi per le fasi precoci della malattia. Al fine della validazione di questo test sarebbe necessario però testarlo tramite uno screening di coorti numerose come ad esempio quelle del VEDOSS, il target ideale per valutare l'accuratezza predittiva di forme attive o progressive della malattia.



Bibliografia

1. Cutolo M, Smith V, Distler O, et al. on behalf of EUSTAR coworkers. Preliminary analysis of nailfold capillaroscopy in the very early diagnosis of systemic sclerosis (VEDOSS): the CA-PI-VEDOSS experience. EULAR 2017; Madrid: Abstract OP0035
2. Moroncini G, Mozzicafreddo M, Cuccioloni M, et al. Development of a novel epitope-based diagnostic assay for systemic sclerosis. EULAR 2017; Madrid: Abstract OP0031

INFEZIONI BATTERICHE E SJOGREN

DI NUOVA DIAGNOSI: ESISTE UNA RELAZIONE?

I risultati di uno studio presentato nel corso dell'ultimo congresso EULAR sembrano suggerire l'esistenza di un'associazione tra la sindrome di Sjogren neo-diagnosticata e un'infezione pregressa sostenuta da micobatteri non tubercolari (NTM) (1).

Ciò detto, nonostante nei pazienti con la sindrome sia stato documentato in letteratura un incremento del rischio di TBC (2), l'infezione tubercolare non sembra, di per se stessa, essere associata ad un incremento del rischio di insorgenza della sindrome.

Cosa è la sindrome di Sjogren?

La sindrome di Sjogren è una malattia cronica infiammatoria immuno-mediata in presenza della quale il sistema immunitario dell'organismo umano attacca alcune ghiandole che secernono fluidi, come le ghiandole lacrimali e quelle salivari.

L'infiammazione a livello ghiandolare riduce la secrezione di fluidi, determinando bruciori dolorosi a livello degli occhi, sensazione di bocca secca (xerostomia) e, qualche volta secchezza a livello nasale, faringeo, vaginale e cutaneo.

La sindrome primaria di Sjogren si manifesta in individui che non sono affetti da altra malattia di pertinenza reumatologica, mentre quella secondaria si manifesta in persone già affette da malattia reumatologica (prevalentemente lupus e artrite reumatoide).

Si stima che la prevalenza di questa condizione, a livello globale, si attesti intorno allo 0,2% della popolazione adulta.

La sindrome di Sjogren può colpire a qualsiasi età, anche se la sintomatologia esordisce, solitamente, tra i 45 e i 55 anni. Colpisce il sesso femminile in misura 10 volte superiore rispetto al sesso maschile. Quasi la metà dei pazienti con Sjogren è affetta anche da artrite reumatoide o da altra malattia del tessuto connettivo, come il lupus.

Qual è stato il disegno e i risultati principali dello studio?

Lo studio si è proposto come obiettivo quello di esplorare l'associazione esistente tra una storia pregressa di infezione sostenuta da micobatteri (sia tubercolari che NTM) e il rischio di sindrome di Sjogren di nuova diagnosi.

Dopo esclusione dallo studio di quei pazienti con sindrome di Sjogren che erano affetti anche da artrite reumatoide e lupus, i ricercatori hanno identificato 5.751 pazienti con nuova diagnosi di Sjogren casi neo diagnosticati e 86.265 pazienti non affetti dalla sindrome, incrociati in base all'età, al sesso e all'anno di prima diagnosi.

L'associazione tra il rischio di insorgenza di malattia di Sjogren di nuova diagnosi e una storia pregressa di infezione sostenuta da micobatteri sottoposta a trattamento (TBC e NTM) è stata quantificata mediante odd ratio (ORs) con un intervallo di confidenza del 95%, mediante utilizzo di analisi di regressione logistica corretta per la presenza di comorbidità (indice di Charlson CCI) che di bronchiectasie.

La diagnosi di NTM era posta utilizzando i codici di malattia ICD9-CM, come pure la prescrizione di farmaci anti-batterici per il loro trattamento.

I risultati hanno documentato l'esistenza di un'associazione tra le infezioni sostenute da NTM (OR= 11,24; IC95%= 2,37-53,24) e il rischio di Sjogren di nuova diagnosi.

La magnitudo di questa associazione è risultata più elevata nei pazienti di età compresa tra i 45 e i 65 anni (OR=39,24; IC95%=3,97-387,75) mentre non è stata confermata l'esistenza di un'associazione tra la sindrome e un'infezione pregressa tubercolare (OR= 1.29; IC95%= 0,97-1,71), dopo aggiustamento dei dati per l'indice di comorbidità e la presenza di bronchiectasie.

Quali sono le implicazioni dello studio?

Nel commentare i risultati, gli autori dello studio hanno riconosciuto, dal momento che la sindrome si caratterizza per un'insorgenza insidiosa, di non poter escludere la possibilità che la malattia possa essere insorta prima dell'infezione sostenuta da NTM: "Nel nostro studio – argomentano i ricercatori – dei 7 in-

dividui con infezione sostenuta da NTM e diagnosi successiva di Sjogren, tre di questi hanno ricevuto diagnosi di malattia ad appena 3 mesi dall'infezione, a suggerire la possibile coesistenza di queste due condizioni morbose".

"Tuttavia – aggiungono – gli altri 4 pazienti hanno ricevuto diagnosi di Sjogren in media dopo 2,9 anni dall'infezione di NTM".

In conclusione, "...per quanto gli esatti meccanismi patogenetici favorenti lo sviluppo della sindrome di Sjogren non siano ancora stati completamente chiariti, l'identificazione degli NTM come uno dei fattori trigger di malattia fa ben sperare nello sviluppo, nel prossimo futuro, di una terapia ottimizzata per questi pazienti".

Nicola Casella

Bibliografia

1. Chen H-H et al. Association between a history of mycobacterial infection and the risk of Sjögren's syndrome: a nationwide, population-based case-control study. EULAR 2017; Madrid: Abstract OP0074
2. Chang YS et al. Tuberculosis infection in primary Sjögren's syndrome: a nationwide population-based study. Clin Rheumatol 2014; 33 (3): 377-383



GOTTA, ALLARME OSPEDALIZZAZIONI PER RECIDIVE DA MANCATO TRATTAMENTO. LE SOLUZIONI

Preoccupano i risultati di uno studio svedese (1) presentato in occasione dell'ultimo congresso EULAR, svoltosi a Madrid: è in aumento, infatti, il numero di pazienti ospedalizzati per gotta nell'ultimo decennio, con conseguente incremento del consumo di risorse destinate alla salute. Quello che è ancora più sconcertante, è che l'incremento delle recidive di malattia, causa di ospedalizzazione, sembra dipendere dal mancato ricorso, in questi pazienti, alla terapia ipouricemizzante che rappresenta il trattamento chiave di questa condizione.

Un secondo studio presentato al congresso, tuttavia, condotto da ricercatori britannici (2), avrebbe individuato nell'informazione fornita da personale infermieristico e nella gestione treat-to-target della condizione gottosa le chiavi per conseguire il duplice obiettivo del maggior ricorso e della maggiore aderenza alla terapia ipouricemizzante, con il raggiungimento, nel corso di un biennio di osservazione, del target di uricemia in più del 90% dei casi e il conseguente miglioramento degli outcome e della qualità della vita.

Che cosa è la gotta?

La gotta è il risultato della deposizione intra- e periarticolare di cristalli di acido urico, dovuta all'elevazione persistente dei livelli di acido urico al di sopra di un livello critico (noto come "punto di saturazione"). Si caratterizza, dal punto di vista clinico, per la manifestazione ricorrente di frequenti attacchi di artrite infiammatoria acuta, danno articolare irreversibile e l'innalzamento

del rischio CV, di nefropatia cronica, nonché per una riduzione dell'aspettativa di vita.

Rappresenta la malattia articolare infiammatoria di più frequente riscontro a livello mondiale, con una prevalenza stimata intorno all'1-4% nei paesi occidentali.

Di fatto, la gotta è sola artrite cronica dalla quale si può "guarire", nel senso che gli agenti patogenetici responsabili della sua insorgenza (cristalli di acido urico) possono essere efficacemente rimossi grazie al ricorso alla terapia ipouricemizzante, supportata dall'adozione di modifiche dello stile di vita finalizzate a ridurre il peso dei fattori di rischio modificabili (ad esempio la riduzione del peso corporeo in presenza di sovrappeso/obesità, la riduzione dell'eccesso di purine/fruttosio/alcol nell'alimentazione e la necessità di porre modifiche al trattamento con farmaci anti-ipertensione o con altri trattamenti farmacologici noti per innalzare i livelli di acido urico...)

Lo studio svedese, in sintesi

"L'incidenza di ospedalizzazioni per gotta primaria è aumentata in maniera rilevante in Svezia nel corso dell'ultimo decennio – hanno ricordato gli autori durante la presentazione del lavoro".

Obiettivo duplice dello studio è stato quello di approfondire la conoscenza dei trend di ospedalizzazione per gotta nel corso di un decennio (2001-2012), nonché di valutare i costi sostenuti per la loro gestione nel periodo 2009-2012.

A tal scopo, i ricercatori hanno fatto ricorso ai dati di un registro nazionale svedese di erogazione di prescrizioni farmacologiche in una regione del paese ritenuta essere rappresentativa della situazione a livello nazionale.

Sono stati inclusi nell'analisi pazienti adulti, ospedalizzati durante il periodo sopra indicato con una diagnosi principale di gotta (codificata mediante indice ICS-10) alla dimissione ospedaliera. I ricercatori hanno potuto calcolare, in questo modo, i tassi annuali di ospedalizzazione per gotta.

Inoltre, sono stati computati i costi relativi all'ospedalizzazione per questa condizione (attualizzati in base al tasso di inflazione) per il tramite di un registro nazionale apposito che include i dati relativi ai costi sostenuti per ogni singolo paziente.

Per monitorare le prescrizioni di farmaci ipouricemizzanti, quali allopurinolo e probenecid, nei 6 mesi precedenti l'ospedalizzazione, i ricercatori si sono avvalsi, invece, di un terzo registro nazionale (The Swedish Prescribed Drug Register).

In totale, nel corso del decennio considerato, sono state registrate 1.873 ospedalizzazioni per gotta, per lo più riscontrate in pazienti anziani e di sesso maschile (età media: 75-77,6 anni; pazienti maschi: 61-74%).

Dal 2000 al 2012, il tasso annuale di ospedalizzazione per gotta è aumentato in maniera statisticamente significativa, passando da 12,2 a 16,7 per 100.000 adulti ($p=0,0038$).

Dal 2009 al 2012, invece, i costi sostenuti per le ospedalizzazioni (attualizzati in base all'inflazione) sono anch'essi aumentati, passando da 5,21 a 8,15 105 dollari USA.

Non solo: la durata della degenza ospedaliera è passata da una mediana di 3 nel 2000 a una di 5 giorni nel 2012.

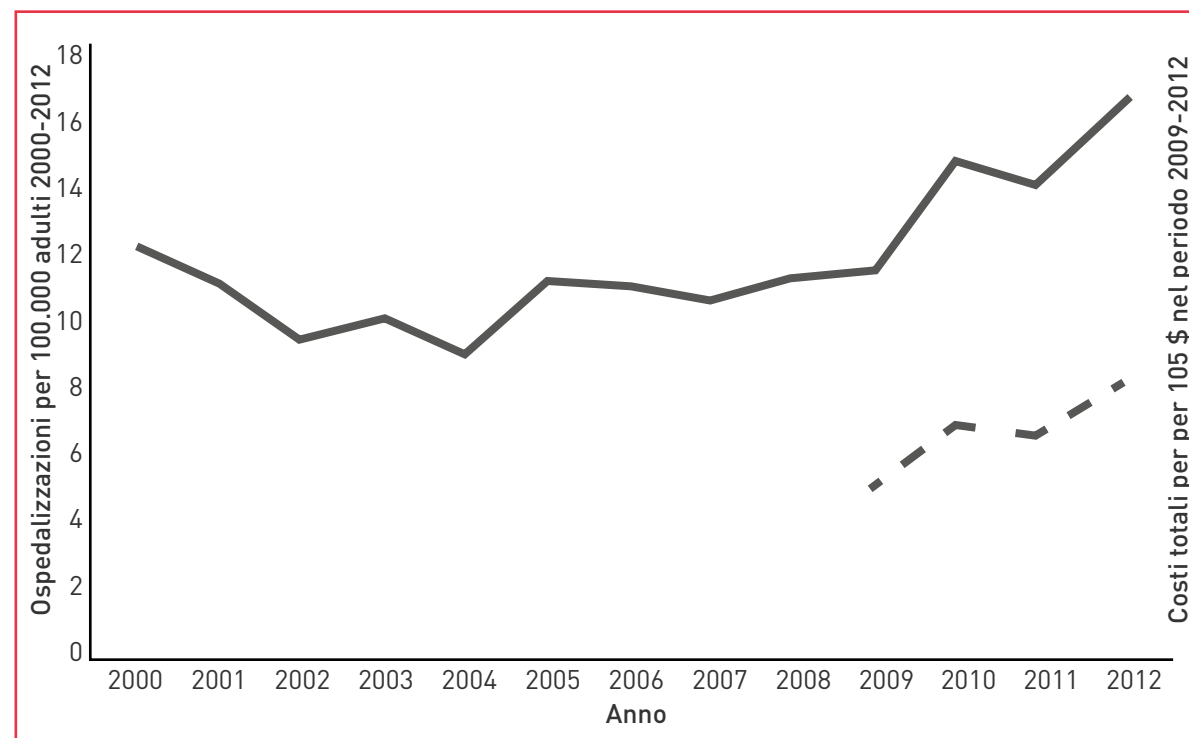


Figura 1 – Incidenza di ospedalizzazioni con diagnosi ICD-10 di gotta alla dimissione in Svezia (Regione Occidentale) nel periodo 2000-2012 per 100.000 adulti (>18 anni) (linea piena, lato sinistro) e costo totale ospedalizzazioni per 105 \$ nel periodo 2009-2012 (linea tratteggiata, lato destro).

Inoltre, solo una minoranza di pazienti, compresa tra il 19 e il 27%, è stata sottoposta a terapia ipouricemizzante nei 6 mesi precedenti il ricovero ospedaliero.

In conclusione, tali risultati suggeriscono come l'incremento di incidenza di gotta proceda di pari passo con l'invecchiamento della popolazione, ma indicano anche l'esistenza di un considerevole sottoutilizzo della terapia ipouricemizzante nella popolazione analizzata, necessitante di correzioni.

“Per quanto dovrebbe essere logico aspettarsi un numero maggiore di ospedalizzazioni in ragione dell'incremento di incidenza di gotta nella popolazione che invecchia – spiegano i ricercatori – il problema tende purtroppo ad essere ulteriormente esacerbato dal fatto che solo un paziente ospedalizzato su quattro è risultato essere in trattamento con la terapia ipouricemizzante raccomandata prima del ricovero”.

Lo studio britannico, in sintesi

Lo studio presentato al congresso è nato sulla scorta di osservazioni precedentemente documentate in letteratura, secondo le quali il personale infermieristico è in grado di gestire con successo molte condizioni croniche, nonché dalla presenza di dati pubblicati dalla stessa équipe di ricerca che documentano che, quando i pazienti gottosi sono pienamente informati e coinvolti nelle decisioni relative alla gestione del trattamento, le percentuali di ricorso e di adesione alla terapia ipouricemizzante sono entrambe elevate.

Al fine di mettere a confronto diretto l'efficacia di un approccio di cura del paziente con gotta gestito da personale infermieristico anziché da MMG, i ricercatori hanno randomizzato 517 pazienti con attacco acuto di gotta documentato nel corso dell'anno precedente l'inizio dello studio, identificati da 56 MMG, ad uno dei due approcci di gestione della cura sopra indicati.

Lo studio aveva una durata di 2 anni.

Dai risultati è emerso che quasi la totalità dei pazienti che aveva ricevuto informazioni dettagliate sulla gotta e la sua gestione da personale infermieristico voleva sottoporsi a terapia ipouricemizzante.

A 2 anni dall'inizio del trial, la percentuale di pazienti che ha raggiunto il target di uricemia prefissato $<360 \mu\text{mol/L}$ (outcome primario) è stata pari al 95% nei pazienti gestiti da personale infermieristico rispetto al 29% dell'altro gruppo.

Invece, la percentuale di pazienti che ha raggiunto un target di uricemia ancora più basso ($<300 \mu\text{mol}$) è stata pari all'88% nel gruppo di pazienti gestiti da personale infermieristico rispetto al 16% dell'altro gruppo.



Nel complesso, i valori medi di uricemia raggiunti nel primo e nel secondo gruppo sono stati pari, rispettivamente, a 252 ± 73 $\mu\text{mol/L}$ vs. 418 ± 106 $\mu\text{mol/L}$.

In tutti i 3 casi, è stata raggiunta la significatività statistica ($p < 0,001$).

Quanto alla terapia, il 97% dei pazienti gestiti da personale infermieristico era, al compimento dei 2 anni dello studio, in terapia ipouricemizzante a fronte del 54% dell'altro gruppo, con una dose media utilizzata di allopurinolo pari a $470 (\pm 140)$ vs. $240 (\pm 107)$ mg/die, rispettivamente.

La frequenza media di attacchi gottosi durante il secondo anno è stata pari a $0,33 (\pm 0,93)$ nel gruppo di pazienti gestiti da personale infermieristico vs. $0,94$ nell'altro gruppo ($p < 0,001$). Inoltre, i tofi erano presenti nel 2,6% dei pazienti del primo gruppo vs. 9,6% dei pazienti del secondo (con una riduzione di incidenza del 13,7% nel primo caso e, al contrario, un incremento dell'8,8% nel secondo ($p < 0,002$).

Infine, per quanto riguarda la qualità della vita, si è osservato, a 2 anni, un miglioramento statisticamente significativo del dominio fisico del punteggio SF-36 nel gruppo di pazienti gestiti da personale infermieristico rispetto all'altro gruppo ($41,31 \pm 16,76$ vs. $37,87 \pm 14,31$; $p < 0,05$).

In conclusione, "...i pazienti gestiti da personale infermieristico hanno conseguito risultati significativamente migliori in termini di raggiungimento dei livelli target di acido urico e di aderenza alla terapia ipouricemizzante – hanno commentato gli autori dello studio a conclusione della presentazione del lavoro – Tali risultati confermano l'importanza dell'educazione del paziente alla malattia nella gestione efficace della gotta e suffragano la tesi del beneficio della strategia "treat-to-target" per il raggiungimento di miglioramenti significativi di alcuni outcome, come la frequenza degli attacchi gottosi, la riduzione del numero di tofi e la qualità della vita".

"Rispetto alla gestione standard della malattia – concludono i ricercatori – l'adozione di un supporto infermieristico è probabilmente la soluzione migliore per la gestione della malattia in termini di costo-beneficio e certamente merita ulteriori approfondimenti".

Nicola Casella

Bibliografia

1. Dehlin M et al. Trends and costs for gout hospitalization in Sweden. EULAR 2017; Abstract OP0262
2. Doherty M et al. Nurse-led care versus general practitioner care of people with gout: a UK community-based randomised controlled trial. EULAR 2017; Abstract OP0268



OSTEOPOROSI, STUDIO FRAME CONFERMA EFFICACIA DI ROMOSUZUMAB NELLA RIDUZIONE DI FRATTURE E NELLA RICOSTITUZIONE OSSEA

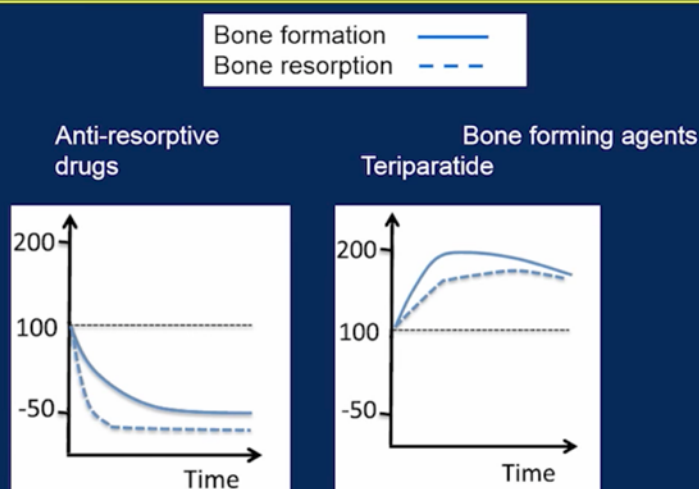
Nuove prospettive per il trattamento dell'osteoporosi in donne in menopausa arrivano dai dati dello studio di fase III FRAME (*FRActure study in postmenopausal woMen with ostEoporosis*) presentati all'EULAR di Madrid dal dott. **Piete Geunes** (Università di Maastricht, Olanda), a conferma della riduzione dell'incidenza di nuove fratture in donne in post-menopausa trattate con romosozumab.

Diversamente dai farmaci tradizionalmente utilizzati per l'osteoporosi che agiscono o sul rallentamento del riassorbimento osseo o sull'aumento della densità ossea, l'anticorpo monoclonale romosozumab agisce su questi due fronti contemporaneamente, inibendo selettivamente la sclerotina (proteina inibente

sugli osteoblasti) e stimolando la formazione di nuovo tessuto osseo e l'aumento della densità ossea.

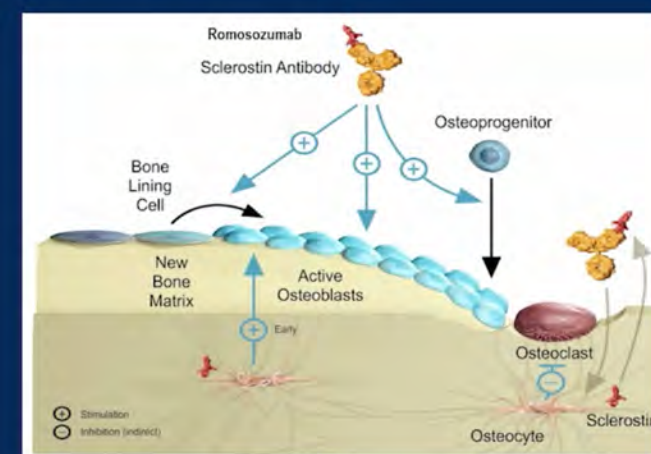
Lo studio, un trial multicentrico randomizzato, è stato condotto in doppio-cieco su un campione di 7180 pazienti in post-menopausa (età dai 55-85 anni) con un T-score compresa tra -2,5 e -3,5, escludendo pazienti con recente frattura dell'anca o precedenti fratture alle vertebre, e ha valutato l'efficacia di romosozumab 210 mg somministrato per via sottocutanea una volta al mese per 12 mesi in termini di nuove fratture vertebrali, incidenza di fratture complessive e variazioni nella densità minerale ossea a 12 e 24 mesi, rispetto a placebo.

Changes in bone formation and resorption induced by various osteoporosis drugs



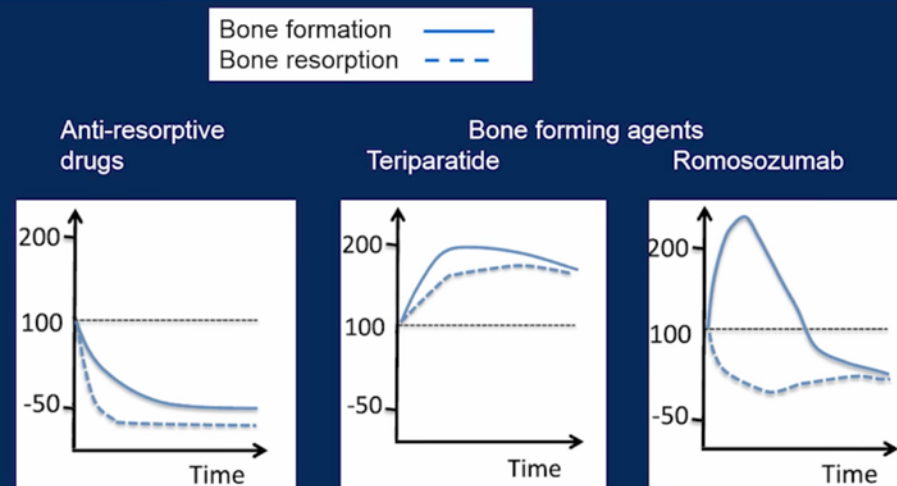
Ferrari, Best Pract Res Clin Endo Metab, 2014

Romosozumab Exerts a Dual Effect on Bone Increasing Bone Formation and Decreasing Bone Resorption



OPG = osteoprotegerin; RANKL = RANK ligand;
Ominsky MS, et al. Bone. 2017;96:63-75.

Changes in bone formation and resorption induced by various osteoporosis drugs



Ferrari, Best Pract Res Clin Endo Metab, 2014

Informazioni su romosozumab

Romsozumab (AMG 785/CDP7851), primo anticorpo monoclonale anti-sclerostina, frutto della ricerca congiunta di 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.

Tutte le pazienti ricevevano nello stesso periodo supplementi giornalieri di calcio e vitamina D. Inoltre le pazienti che lamentavano un dolore alla schiena compatibile con una frattura alle vertebre, erano monitorate rispetto al basale tramite indagini radiografiche mensili con radiografie aggiuntive nel caso di un aumento del dolore.

“Con specifico riferimento a quest'ultimo aspetto, tra le pazienti che lamentavano dolori alla schiena nell'arco dei 12 mesi di osservazione, a 20 di loro è stata diagnosticata una nuova frat-

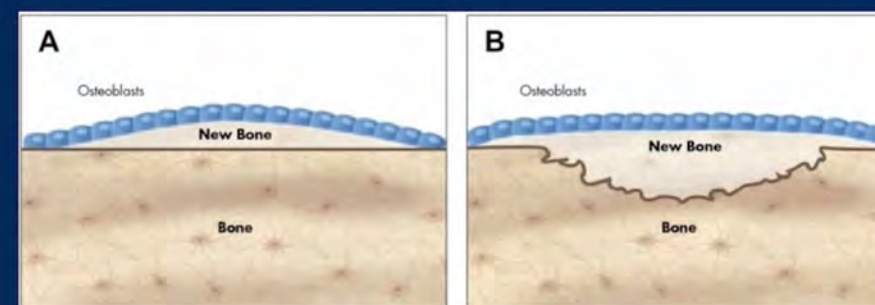


tura vertebrale o un peggioramento di una frattura esistente. Nel gruppo di intervento, tre le fratture vertebrali (<0,1% e tutte nei primi due mesi) riscontrate contro le 17 (0,5%) nel gruppo placebo. Il rischio clinico di frattura delle vertebre era 83% inferiore nel gruppo trattato con romosozumab rispetto al placebo”.

In breve, i risultati dello studio dimostrano (i) un aumento della BMD del rachide lombare del 10% su un arco di 12 mesi dall'inizio del trattamento e del 13% a 24 mesi; (ii) una riduzione di oltre 50% dell'incidenza di nuove fratture delle vertebre già a 6 mesi di terapia (incidenza 5 volte inferiore nel gruppo romosozumab rispetto al placebo), e (iii) una rapida distribuzione temporale delle fratture vertebrali nel gruppo di trattamento limitato prevalentemente ai primi due mesi di ingresso al trattamento (ad eccezione di 2 fratture nel secondo semestre dal trattamento), per poi mantenersi a livelli estremamente bassi per il resto del follow-up.

Remodeling versus modeling

- Inhibition of sclerostin stimulates bone formation and histomorphometric analysis demonstrated that bone formation is predominantly modeling based.



Langdhal, Ther Adv Musculoskel Dis, 2016

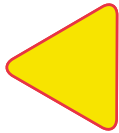
Bibliografia

Geusens P, Oates M, Miyauchi A, et al. Romosozumab rapidly reduces clinical vertebral fracture incidence: results from the FRAME study. EULAR 2017; Madrid: Abstract OP0048

Manuella Walker

Geusens P, Oates M, Miyauchi A, et al. Romosozumab rapidly reduces clinical vertebral fracture incidence: results from the FRAME study. EULAR 2017; Madrid: Abstract OP0048

TOLLERABILITÀ DI ADALIMUMAB IN UNA PATOLOGIA REUMATICA COMUNE NEI BAMBINI: LA POLIARTRITE GIOVANILE IDIOPATICA



L'artrite idiopatica giovanile è una patologia cronica relativamente rara (interessa circa 1-2 bambini su 1.000) caratterizzata da un'inflammatione persistente alle articolazioni; i segni tipici, che insorgono di solito prima dei 16 anni d'età, sono infiammazione alle articolazioni sono dolore, gonfiore e limitazione dei movimenti. Esistono diverse forme di artrite idiopatica giovanile: oligoarticolare o poliarticolare, in base al numero di articolazioni colpite, e sistemica, forma caratterizzata dalla presenza di febbre, eruzioni cutanee e infiammazione intensa di diversi organi del corpo che possono comparire prima dell'artrite o durante il decorso della malattia.

Lo scopo del trattamento è quello di ridurre il dolore, la stanchezza e la rigidità, di prevenire danni alle articolazioni e alle ossa, di ridurre le deformazioni e di migliorare la mobilità preservando la crescita e lo sviluppo del bambino.

I farmaci utilizzati più frequentemente per il trattamento medico dell'artrite idiopatica giovanile sono gli anti-infiammatori non steroidei (FANS), le infiltrazioni intrarticolari con cortisone, il metotrexate, i corticosteroidi sistemici, i farmaci anti-TNF (tumour necrosis factor, soprattutto etanercept, adalimumab e infliximab), gli anti CTL4Ig (abatcept) e gli anti interleuchina 1 (anakinra e canakinumab) e anti interleuchina 6 (tocilizumab).

Adalimumab, anticorpo monoclonale umano ricombinante espresso in cellule ovariche di criceto cinese, si lega selettiva-

mente al TNF e neutralizza la sua funzione biologica bloccando la sua interazione con i recettori del TNF di membrana cellulare.

Adalimumab modula anche le risposte biologiche indotte o regolate dal TNF, inclusi i cambiamenti dei livelli delle molecole di adesione responsabili della migrazione dei leucociti. Il trattamento con adalimumab consente di ridurre rapidamente le proteine di fase acuta, gli indici di infiammazione (proteina C reattiva -PCR, velocità di eritrosedimentazione -VES) e le citochine sieriche (IL-6) in pazienti con artrite reumatoide rispetto al valore basale, così come i livelli sierici delle metalloproteinasi della matrice (MMP-1 e MMP-3), coinvolte nel rimodellamento tissutale responsabile della distruzione della cartilagine.

Numerosi studi clinici hanno confermato l'efficacia di adalimumab in pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile poliarticolare, nei quali è stata riscontrata una rapida diminuzione dei livelli di PCR. In Italia, adalimumab in combinazione con metotrexate è indicato per il trattamento dell'artrite idiopatica giovanile poliarticolare attiva, nei pazienti dai 2 anni di età, che hanno avuto una risposta inadeguata ad uno o più farmaci anti-reumatici modificanti la malattia (DMARD).

Adalimumab in monoterapia o in associazione a metotrexate, utilizzato per lunghi periodi per trattare i bambini con artrite idiopatica giovanile poliarticolare, continua ad essere ben tollerato e non presenta alcun problema di sicurezza, secondo i



risultati di un'interim analysis presentata dal Gruppo di Rupert nel corso del 2017 Annual Congress dell'European League Against Rheumatism (EULAR).

Questa è l'interim analysis a 7 anni di uno studio multicentrico, non interventistico osservazionale di registro tuttora in corso della durata di 10 anni su pazienti con artrite idiopatica giovanile poliarticolare che ha l'obiettivo di valutare la tollerabilità a lungo termine di adalimumab e metotrexate.

I pazienti arruolati sono stati trattati con adalimumab ± metotrexate o con il solo metotrexate secondo la pratica clinica di routine in centri PRINTO (Paediatric Rheumatology International Trials Organisation)/PRCSG (Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group) situati in Europa, USA e Australia. Gli eventi avversi classificati secondo il MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) sono stati registrati dal primo giorno di inserimento nel registro fino all'ultimo contatto, indipendentemente dalla durata del trattamento.

L'arruolamento è stato completato nel Gennaio del 2014. Alla data del 1 Giugno 2016, 838 pazienti (301 trattati con metotrexate e 537 con adalimumab ± metotrexate) erano valutabili nel registro. Alla data di inserimento nel registro, la durata media dell'artrite idiopatica giovanile poliarticolare era di 1,3 anni e 3,7 anni e lo score medio AJC71 era 5,8 e 5,2 rispettivamente nei pazienti trattati con metotrexate e con adalimumab ± metotrexate).

Il valore del Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) disability index era di 0,6 in entrambi i gruppi di trattamento. La durata media del trattamento era di 2,0 anni (range: 0,0 – 7,1) e di 2,5 anni (range: 0,0 – 7,9) rispettivamente nei pazienti trattati con metotrexate e con adalimumab ± metotrexate. La durata media del periodo di osservazione nel registro era di 3,9 anni (range: 0,0 – 7,2) e di 3,5 anni (range: 0,0 – 7,9) rispettivamente nei pazienti trattati con metotrexate e con adalimumab ± metotrexate.

In totale, 213 pazienti (70,8%) trattati con metotrexate e 225 pazienti (41,9%) trattati con adalimumab ± metotrexate hanno interrotto il trattamento e sono usciti dal registro nel corso dei 7 anni di follow-up. Le principali motivazioni per l'interruzione con metotrexate erano: necessità di terapie aggiuntive (32,6%), altro (13,3%), mancanza di efficacia (11,6%), comparsa di eventi avversi (9,3%), o remissione della patologia (8,6%). Le principali motivazioni per l'interruzione con adalimumab ± metotrexate erano: mancanza di efficacia (17,9%), altro (7,3%), persi al follow-up (5,6%), comparsa di eventi avversi (5,4%), o remissione della patologia (5,0%).

La frequenza e le percentuali di eventi avversi osservati in corso di trattamento (dalla data della prima dose del registro fino all'ultima dose + 70 giorni di osservazione nel registro, con esclusione degli eventi verificatisi durante l'interruzione del trattamento) erano simili a quelle riportate per gli eventi avversi osservati (dal primo giorno di inserimento nel registro fino all'ultimo contatto, indipendentemente dalla durata del trattamento) (tabella 1).

Le percentuali di eventi avversi gravi erano equivalenti tra i due gruppi. Solo in un paziente (0,2%) trattato con adalimumab ± metotrexate è stata osservata un'infezione opportunistica (esofagite fungina). Non sono stati osservati invece casi di decesso, neoplasie, tubercolosi attiva, candidosi orale, demielinizzazione o insufficienza cardiaca congestizia.

Dal punto di vista clinico, il **Dr. Nicolino Ruperto**, UOC Pediatria II - Reumatologia, Ospedale Pediatrico Gaslini - Genova, ha affermato che «nei pazienti di nuova prescrizione che hanno iniziato il trattamento con metotrexate o adalimumab ± metotrexate, il miglioramento dell'attività di malattia misurato mediante il 27-joint Juvenile Arthritis Disease Activity Score (C-reactive protein), è stato ottenuto in entrambi i gruppi. Il miglioramento era però più precoce nel gruppo trattato con l'associazione adalimumab + methotrexate, con un'attività di malattia inferiore nei primi 18 mesi rispetto al gruppo trattato con il solo metotrexate.»

	Metotrexate		Adalimumab ± metotrexate			
			Solo adalimumab		Adalimumab ± metotrexate**	
	N = 301 n(%)	PYs = 1170,3 E(E/100PYs)	N = 160 n(%)	PYs = 517,0 E(E/100PYs)	N = 377 n(%)	PYs = 1338,5 E(E/100PYs)
Qualsiasi evento avverso	157 (52,2)	505 (43,2)	66 (41,3)	216 (41,8)	178 (47,2)	553 (41,3)
Evento avverso almeno possibilmente correlato al farmaco dallo sperimentatore	87 (28,9)	197 (16,8)	30 (18,8)	66 (12,8)	88 (23,3)	177 (13,2)
Evento avverso grave	17 (5,6)	23 (2,0)	14 (8,8)	22 (4,3)	25 (6,6)	41 (3,1)
Evento avverso serio	32 (10,6)	52 (4,4)	21 (13,1)	39 (7,5)	56 (14,9)	95 (7,1)
Evento avverso che ha provocato l'interruzione del farmaco	29 (9,3)	36 (3,1)	13 (8,1)	19 (3,7)	25 (6,6)	40 (3,0)
Evento avverso infettivo	87 (28,9)	179 (15,3)	38 (23,8)	75 (14,5)	105 (27,9)	187 (14,0)
Evento avverso infettivo grave	14 (4,7)	17 (1,5)	6 (3,8)	8 (1,5)	22 (5,8)	30 (2,2)
Evento avverso nel sito di iniezione	6 (2,0)*	8 (0,7)	5 (3,1)	6 (1,2)	24 (6,4)	32 (2,4)

PYs, Anni pazienti (tempo di osservazione indipendentemente dalla durata del farmaco). *3 pazienti con reazione nel sito di iniezione con etanercept. Durante il registro, 52 (17,3%) dei pazienti trattati con metotrexate e 45 (8,4%) con adalimumab hanno iniziato un DMARD. **Metotrexate è stato utilizzato in qualsiasi momento durante il registro

Tabella 1. Overview degli eventi avversi osservati nello studio

L'associazione adalimumab ± metotrexate è stata ben tollerata nei pazienti con artrite idiopatica giovanile poliarticolare e non sono stati osservati nuovi eventi avversi. Sulla base di questa interim analysis, il Dr. Ruperto ha affermato che «il profilo di tollerabilità già noto di adalimumab rimane immutato.»

La percentuale di mantenimento in terapia dei pazienti era più elevata nei casi trattati con la combinazione adalimumab più metotrexate rispetto al solo metotrexate.

CANAKINUMAB, EFFICACIA E SICUREZZA DIMOSTRATE ANCHE NELLE SINDROMI RARE DA FEBBRE PERIODICA

Il canakinumab (CAN) è un anticorpo monoclonale completamente umano contro l'IL-1 β , una citochina chiave nella patogenesi delle sindromi da febbre periodica (PFS), tra cui la febbre mediterranea familiare (FMF), la sindrome da deficit di mevalonato chinasi (HIDS / MKD) e la sindrome periodica associata al recettore del TNF (TRAPS).

La febbre mediterranea familiare, il deficit della mevalonato chinasi e la sindrome periodica associata al recettore del TNF sono tre malattie autoimmuni rare caratterizzate da febbre ricorrente e periodica. In tutti e tre i casi vi è un'eccessiva produzione dell'IL1-beta.

Il canakinumab è un anticorpo monoclonale completamente umano anti-IL-1beta che in studi in aperto ha mostrato efficacia in queste malattie rare in pazienti resistenti alla colchicina.

Pertanto è stato strutturato uno studio clinico di fase III, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo (studio CLUSTER) in modo da valutare efficacia e sicurezza del canakinumab (CAN) in queste tre condizioni.

“L'idea di questo lavoro deriva dal cercare di mettere insieme nello stesso studio tre malattie molto rare. Le caratteristiche di queste malattie è che sono monogenetiche e mostrano “errori” che impattano sulla stessa via di sintesi del recettore dell'IL-1-beta implicando alti livelli di questa citochina nei pazienti affetti” ha sottolineato il **dott. Fabrizio De Benedetti**, Responsabi-



Dott. Fabrizio De Benedetti

Efficacia e sicurezza di canakinumab in tre malattie reumatiche molto rare

GUARDA IL VIDEO

le U.O.C. Reumatologia, Ospedale pediatrico Bambino Gesù di Roma, ai nostri microfoni durante il congresso EULAR2017.

L'obiettivo primario era quello di dimostrare che il CAN alla dose di 150 mg ogni 4 settimane (q4w) fosse superiore al placebo (PBO) per risolvere il flare entro il 15 ° giorno, senza nuovi flares durante le 16 settimane (wks).

Gli obiettivi secondari hanno incluso la percentuale di pazienti (pts) che hanno mantenuto un controllo ottimale dell'attività della malattia (assenza di nuovi flare) tra la Wk 16 e la Wk 40 dopo la riduzione della dose.

“L’idea era di tentare di fare uno studio pilota registrativo per permettere l’autorizzazione all’uso del farmaco in tre malattie diverse accumulate dallo stesso target, con stesso disegno e primary outcome”.

Il disegno dello studio era molto complicato e comprendeva 3 coorti; lo studio è stato diviso in 4 fasi con un primo momento in cui i pazienti venivano randomizzati a placebo o a CAN.

La fase E1 di screening ha avuto la durata di 12 settimane ed è stata seguita da una fase E2 di randomizzazione della durata di 16 settimane, da una fase E3 di possibile ritiro di 24 settimane e infine da un periodo di trattamento E4 in aperto di 72 settimane.

Oltre alle valutazioni di efficacia è stata anche analizzata la sicurezza con eventi avversi (EA) ed EA gravi.

Dei 181 pts (crFMF, n=63; HIDS/MKD, n=72; TRAPS, n=46) randomizzati in E2, 6 hanno interrotto lo studio (5 PBO; 1 CAN).

In all 3 coorti, la proporzione di responder all’outcome primario alla settimane 16 era significativamente più alto con CAN rispetto al placebo.

Alla Wk 16, una più alta proporzione di pazienti ha raggiunto un PGA score <2 , CRP ≤ 10 mg/L and SAA ≤ 10 mg/L nel gruppo CAN vs PBO in tutte e 3 le coorti.

Le infezioni principali hanno riguardato l’apparato respiratorio superiore in tutte e tre le coorti.

L’incidenza dei SAEs è stata dell’8.6%, 4.7% e 11.8% nelle coorti crFMF, TRAPS e HIDS/MKD, rispettivamente. I risultati hanno mostrato che la percentuale di intervistati alla Wk 16 era statisticamente più alta con CAN vs PBO.



In E3, tra i 41 pazienti re-randomizzati (PBO vs CAN 150 mg q8w) la percentuale di pts che non presentavano nuovi flare era numericamente superiore nel gruppo CAN vs PBO. Alla Wk 40 (fine E3) il 46% dei pazienti crFMF, il 53% dei pts TRAPS e il 23% di quelli nella coorte HIDS / MKD hanno mantenuto il controllo della malattia con 150 Mg q8w.

Viceversa, la titolazione in aumento a 300 mg q4w è stata richiesta nel 28,8% dei pts del gruppo HIDS/MKD e nel 10,2% e nell'8,3% dei pazienti con crFMF e TRAPS, rispettivamente. In E3, la maggior parte dei pts che avevano ricevuto CAN aveva PGA <2, normali livelli di CRP e SAA in tutte e tre le coorti. Nessun nuovo risultato di sicurezza, né il decesso sono stati riportati nei soggetti trattati con CAN.

“Il farmaco è molto sicuro ed efficace, tra il 60% e l'80% dei pazienti hanno raggiunto l'outcome primario. Nel lungo termine si conferma la sicurezza e l'efficacia come già dimostrato per canakinumab in altre patologie” ha aggiunto il dott. De Benedetti, aggiungendo: “Ad oggi sia EMA che FDA hanno approvato il farmaco, adesso ci sarà una fase di parecchi mesi che ci permetterà di rispondere alle seguenti domande: qual è l'effetto sulla qualità di vita? E qual è la relazione tra sieroamiloidi A e l'interessamento renale?”

In conclusione, canakinumab (150 mg q4w) è stato efficace nel risolvere il flare al 15 ° giorno e prevenire nuovi flare durante 16 settimane in pazienti con sindromi da febbre periodica. A lungo termine (40 settimane), l'assenza dei flare è stata mantenuta in più di metà dei pazienti all'intervallo di dosaggio esteso (150 mg q8w) nelle coorte crFMF e TRAPS. Una dose maggiore è stata necessaria nei pazienti HIDS / MKD. Non sono stati riportati problemi imprevisti di sicurezza durante le 40 settimane di trattamento con canakinumab.

Emilia Vaccaro

Bibliografia

OP0063 (2017) De Benedetti F. et al. Canakinumab treatment in patients with colchicine-resistant FMF (CRFMF), HIDS/MKD and TRAPS: efficacy in the 16 weeks randomised controlled phase and maintenance disease control and safety at week 40. EULAR 2017 Madrid 14 – 17 June.

<http://scientific.sparxip.net/archiveular/index.cfm?c=a&searchfor=canakinumab&view=1&item=2017OP0063>

DONNE OBESE O IN SOVRAPPESO A MAGGIOR RISCHIO DI ARTRITE REUMATOIDE



Nelle donne, l'essere obeso o in sovrappeso – sulla base dell'indice di massa corporea (BMI), dell'obesità addominale e della percentuale di grasso corporeo – è risultato associato a un rischio aumentato di sviluppare l'artrite reumatoide. Questo il risultato di uno studio di popolazione danese appena presentato a Madrid, al congresso annuale della European League Against Rheumatology (EULAR).

Tuttavia, dallo studio non è emersa alcuna chiara associazione tra il rischio di sviluppare l'artrite reumatoide e i diversi criteri che definiscono l'essere obesi o in sovrappeso gli uomini.

Gli studi precedenti in cui si è indagata l'associazione tra sovrappeso e il rischio di sviluppare l'artrite reumatoide hanno dato risultati contrastanti sul legame tra BMI e il rischio di sviluppare l'artrite reumatoide.

“Una possibile spiegazione di queste incongruenze è che in questi studi il BMI era considerato la misura surrogata preferita dell'essere sovrappeso, ma il BMI presenta una correlazione solo modesta con la quantità totale di grasso corporeo e non riflette in modo accurato la distribuzione del grasso” ha spiegato l'autrice principale della ricerca, **Asta Linauskas**, dell'ospedale universitario di Aarhus, in Danimarca.

“I nostri risultati sono a supporto della presenza di un'associazione tra il rischio di sviluppare l'artrite reumatoide e tre diversi criteri sulla base dei quali si definisce l'essere in sovrappeso od obesi nelle donne” e “crediamo che l'artrite reumatoide dovrebbe essere inclusa nell'elenco di tutte le altre condizioni mediche

legate all'obesità. Certamente, per le donne con una storia familiare di artrite reumatoide avrebbe senso cercare di evitare di diventare obese o in sovrappeso" ha aggiunto la ricercatrice.

Nelle donne, l'HR di sviluppo dell'artrite reumatoide in presenza di un BMI compreso fra 25 e 29,99 kg/m² (condizione di sovrappeso) è risultato pari a 1,48 (IC al 95% 1,14-1,91) e in presenza di un BMI uguale o superiore a 30 kg/m² (condizione di obesità) pari a 1,54 (IC al 95% 1,09 - 2,17). In presenza di obesità addominale, definita nelle donne come una circonferenza della vita > 88 cm, l'HR è risultato pari a 1,24 (IC al 95% 0,96-1,61). Per ogni aumento dell'1% della percentuale di grasso corporeo, invece, l'HR è risultato pari a 1,03 (IC al 95% 1,01-1,05).

Negli uomini, l'HR di sviluppo dell'artrite reumatoide in presenza di un BMI compreso fra 25 e 29,99 kg/m² è risultato pari a 0,83 (IC al 95% 0,55 - 1,24) e in presenza di un BMI uguale o superiore a 30 kg/m² pari a 0,69 (IC al 95% 0,37-1,30). Per quanto riguarda l'obesità addominale, definita negli uomini come una circonferenza della vita > 102 cm, l'HR è risultato pari a 1,16 (IC al 95% 0,75 -1,80), mentre, per ogni aumento dell'1% della percentuale di grasso corporeo, l'HR è risultato pari a 0,99 (IC al 95% 0,96-1,03).

Per definire ulteriormente il rapporto tra percentuale di grasso corporeo e il rischio di sviluppare l'artrite reumatoide è stata eseguita un'analisi statistica particolare. Una pendenza positiva nelle donne ha confermato una correlazione diretta, mentre non è emersa alcuna correlazione lineare negli uomini.

In una popolazione di 54.284 soggetti (per il 52% di sesso femminile) di età compresa tra i 50 e i 64 anni al momento dell'arruolamento, avvenuto fra il 1993 e il 1997, 283 donne e 110 uomini hanno sviluppato l'artrite reumatoide durante un periodo mediano di follow-up di 21 anni. Il tempo mediano di insorgenza dell'artrite reumatoide è risultato pari a 7 anni (range interquartile: 4-11 anni).

Al momento dell'arruolamento, i ricercatori danesi hanno raccolto i dati sulla composizione del grasso corporeo e quelli sui fattori legati allo stile di vita. I partecipanti sono stati seguiti fino allo sviluppo dell'artrite reumatoide, il decesso, la perdita durante il follow-up o l'ottobre 2016, a seconda di quale evento si verificava per primo. I partecipanti che hanno sviluppato l'artrite reumatoide sono stati individuati analizzando i dati del Danish National Patient Registr.

Gli HR sono stati aggiustati in modo da tenere conto dei potenziali fattori confondenti come l'età, il fumo, il consumo totale di tabacco (in g/die), la durata dell'abitudine tabagica, il consumo di alcol (in g/die), lo status socioeconomico, l'attività fisica (sulla base di una formula che calcola la spesa energetica richiesta da diverse attività fisiche), e l'assunzione totale di acidi grassi n-3.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

A. Linauskas, et al. . Body fat percentage and waist circumference were associated with the development of rheumatoid arthritis – a Danish follow-up study. EULAR 2017; abstract OP0079.
<https://b-com.mci-group.com/Abstract/Statistics/AbstractStatisticsViewPage.aspx?AbstractID=351150>

BIOSIMILARI

- BIOSIMILARI: COME MIGLIORARE LA FIDUCIA DEL PAZIENTE? L'ESPERIENZA DANESE
- NUOVI DATI A SUPPORTO DELL'EFFICACIA E SICUREZZA DI CT-P10 (BIOSIMILARE DI RITUXIMAB) NEL TRATTAMENTO DELL'ARTRITE REUMATOIDE
- ARTRITE REUMATOIDE: NUOVO BIOSIMILARE DI ADALIMUMAB BIOEQUIVALENTE A ORIGINATOR



BIOSIMILARI: COME MIGLIORARE LA FIDUCIA DEL PAZIENTE? L'ESPERIENZA DANESE

I farmaci biosimilari rappresentano una delle pochissime opportunità per garantire la sostenibilità economica dei sistemi sanitari, soprattutto di quelli universalistici come il nostro.

Tuttavia, se da un lato i biosimilari rappresentano un'opportunità concreta di risparmio, è necessario assicurare, dall'altro, i pazienti sulla loro efficacia e sicurezza nel trattamento della patologie di cui sono affetti.

Come giustamente raccomandato due anni orsono in un position paper sull'impiego di questi farmaci, implementato dalle associazioni di pazienti europee e italiana facenti parte del PARE (People with Arthritis/Rheumatism across Europe) (1), si rende

necessaria, tra gli altri punti, la stesura di linee guida chiare e precise relative allo switch terapeutico, all'intercambiabilità e alla sostituibilità dei farmaci originatori. In secondo luogo i pazienti chiedono e sperano fortemente che le decisioni sull'utilizzo dei biosimilari non vengano prese solo su basi economiche ma su fondamenti clinici, nell'esclusivo interesse dei pazienti.

È proprio nel tentativo di rispondere e allontanare questi timori paventati dai pazienti reumatologici (la paura e l'insicurezza derivanti dall'essere sottoposti a switch terapeutico da un farmaco biologico ad un biosimilare per la cura della loro artrite) che l'associazione danese dei pazienti reumatologici ha partecipato ad un programma nazionale avente lo scopo di assicurare ai



pazienti un'informazione indipendente sui farmaci biosimilari, insieme con un più stretto monitoraggio delle prescrizioni, in modo da riassicurarli sulla sicurezza di questi farmaci.

I risultati di questa iniziativa sono stati presentati a Madrid nel corso dell'edizione 2017 del congresso EULAR (2).

La situazione di partenza

Con l'approvazione del primo biosimilare in Danimarca, avvenuta nel 2015, l'organo istituzionale nazionale responsabile dell'erogazione dei farmaci innovativi a livello ospedaliero (Rådet for Anvendelse AF Dyr Sygehusmedicin, RADS) aveva raccomandato, sulla base delle prove di comparabilità e di similarità del biosimilare di infliximab rispetto al prodotto di riferimento originario, che gli ospedali utilizzassero il biosimilare dell'inibitore del TNF-alfa sopra citato nel trattamento di pazienti naïve al trattamento e in quelli già in trattamento con infliximab originario, in assenza di giustificate ragioni mediche che impedissero lo switch terapeutico (3).

Nel corso del primo trimestre del 2016, il biosimilare di infliximab ha coperto circa il 97% del consumo totale di questo farmaco anti-TNF in Danimarca (3).

Ad oggi, sono disponibili in questo paese due biosimilari approvati dalle autorità preposte danesi, utilizzati nei pazienti con artrite.

In aggiunta alle considerazioni fatte all'inizio, un ulteriore motivo di sfiducia del paziente verso l'impiego dei farmaci biosimilari era rappresentato dalla presenza di informazioni differenti sui biosimilari all'interno delle strutture ospedaliere dislocate sul territorio (3).

Per queste ragioni, l'associazione danese dei pazienti reumatologici ha avviato un'iniziativa per aumentare, in primo luogo, la safety dei pazienti e, in secondo luogo, per assicurare loro la trasmissione di informazioni indipendenti sull'impiego di farmaci biosimilari.



La ricognizione delle criticità

In primo luogo, l'associazione dei pazienti reumatologici danesi ha condotto un piccolo studio per verificare la prevalenza della prassi dello switch terapeutico (biologico-biosimilare) nelle diverse realtà locali del paese. Dallo studio è emerso che alla maggior parte dei pazienti era indotta allo switch terapeutico, in assenza tuttavia, da parte del medico curante, di informazioni relative ai nuovi biosimilari.

È stata documentata, inoltre, la presenza di un vulnus a livello nazionale: se tutte le prescrizioni di farmaci biologici (compresi i biosimilari) sono registrate in un database e nelle cartelle cliniche ospedaliere, non sono presenti, tuttavia, informazioni sul lotto di produzione di farmaco impiegato.

Le soluzioni proposte

“Allo scopo di porre rimedio a queste criticità, abbiamo iniziato un dialogo con la classe politica e le autorità preposte a livello nazionale e con gli organi amministrativi ospedalieri a livello regionale – ha dichiarato **Lene Mandrup Thomsen**, dell'associazione dei pazienti reumatologici danesi – . In questo modo, ci proponiamo tre obiettivi: 1) migliorare la registrazione dei farmaci biologici e biosimilari estendendola fino al livello del lotto di produzione; 2) assicurare un'informazione più indipendente; 3) coinvolgere i pazienti nei processi decisionali relativi alla cura”.

Il nuovo piano nazionale, lanciato nel mese di agosto del 2015 e implementato nel corso del 2016, si articola in 4 punti:

- 1) Monitoraggio di efficacia e sicurezza dei farmaci biologici e biosimilari fino al livello di lotto di produzione
- 2) Allestimento di una campagna informativa rivolta sia al personale sanitario che ai pazienti
- 3) Implementazione di soluzioni digitali atte a migliorare la segnalazione di effetti collaterali sia da parte dei professionisti della salute che dei pazienti
- 4) Focus sul monitoraggio della safety dei pazienti da parte delle autorità preposte

In aggiunta a questo piano nazionale, gli ospedali hanno invitato, a livello regionale, un rappresentante dell'associazione dei pazienti reumatologici danesi a partecipare ad un gruppo di lavoro, con l'obiettivo di includere il punto di vista dei pazienti nelle prossime raccomandazioni nazionali relative all'impiego dei farmaci biologici e biosimilari.

Nicola Casella

Bibliografia

- 1) https://www.eular.org/myUploadData/files/Biosimilars_2015.pdf
- 2) Thomsen LM. Patient safety in relation to biosimilars – how can we act as a patient organization? EULAR 2017; Madrid: Abstract OP0328-PARE
- 3) Lunddahl B. Pharmacovigilance on biologicals and biosimilars: a Danish perspective Generics and Biosimilars Initiative Journal (GaBI Journal) 2016; 5 (3): 123

NUOVI DATI A SUPPORTO DELL'EFFICACIA E SICUREZZA DI CT-P10 (BIOSIMILARE DI RITUXIMAB) NEL TRATTAMENTO DELL'ARTRITE REUMATOIDE

Nuovi dati a supporto dell'efficacia e sicurezza di CT-P10 (biosimilare di rituximab) nel trattamento dell'artrite reumatoide

Nuovi dati presentati al congresso 2017 della European League Against Rheumatism (EULAR) dimostrano che CT-P10, biosimilare di rituximab sviluppato dalla sud coreana Celltrion, nelle malattie autoimmuni è paragonabile al rituximab di riferimento in termini di efficacia e sicurezza.

I risultati presentati all'EULAR dimostrano un profilo di efficacia e sicurezza a lungo termine paragonabile tra CT-P10 e il rituximab di riferimento nel trattamento per 48 settimane di pazienti affetti da AR. Non sono state rilevate differenze clinicamente significative tra i rispettivi gruppi che hanno partecipato allo studio randomizzato (372 pazienti).

Il **Dr Kwon**, direttore medico di Celltrion Healthcare, ha dichiarato: "I nostri studi dimostrano costantemente l'equivalenza e la comparabilità di CT-P10, il nostro biosimilare di rituximab, con il rituximab di riferimento. Siamo l'unica azienda in grado di affermare di aver condotto studi clinici di fase III sulla sicurezza e sull'efficacia del proprio biosimilare in due indicazioni: l'artrite reumatoide e il linfoma non Hodgkin, a riprova del nostro impegno nell'offerta ai pazienti di trattamenti basati sui biosimilari e supportati da solidi dati clinici".

Oltre ai dati a dimostrazione dell'efficacia continuativa a 48 settimane presentati al congresso, un'analisi post-hoc sull'impatto dell'indice di massa corporea (BMI) sulla risposta clinica, in base a dati provenienti dallo studio clinico randomizzato controllato (RCT) di fase III che ha dimostrato l'equivalenza clinica tra un biosimilare di rituximab, CT-P10 e il rituximab di riferimento, ha rivelato che la risposta clinica a 48 settimane sia al biosimilare, sia al rituximab di riferimento non è influenzata dal BMI.

Questi dati contrastano con la nota associazione tra BMI elevato e risposta clinica inadeguata agli agenti del fattore di necrosi antitumorale (TNF), e indicano che rituximab è un'opzione efficace per i pazienti AR obesi che non rispondono in modo soddisfacente agli agenti anti-TNF.

"I dati a supporto di CT-P10 sono molto incoraggianti perché indicano che il biosimilare di rituximab potrebbe risultare una ragionevole alternativa terapeutica per i pazienti affetti da artrite reumatoide con BMI elevato e una precedente risposta inadeguata agli agenti anti-TNF", ha dichiarato il **Dr Dae-Hyun Yoo**, ricercatore responsabile dello studio AR e Professore di medicina all'Hanyang University Hospital for Rheumatic Diseases, College of Medicine, Hanyang University, nella Repubblica di Corea.

Informazioni su CT-P10 (biosimilare di rituximab)

CT-P10 è un anticorpo monoclonale (mAb) mirato alla CD20, una proteina espressa sulla superficie della maggior parte delle cellule B. Le cellule B iperattive possono simulare l'attacco di cellule sane in malattie immuno-correlate, come la AR. Le cellule B sono coinvolte anche in alcuni tipi di tumori ematologici, come NHL e LLC. L'espressione della CD20 sulle cellule B avviene in molte fasi dello sviluppo di queste ultime, che rappresentano quindi un buon target di trattamento.

L'uso di CT-P10 è approvato nella UE per il trattamento di pazienti affetti da NHL, LLC, AR, granulomatosi con poliangioite e poliangioite microscopica. Ulteriori dati sulle indicazioni approvate e sulle informazioni di sicurezza per CT-P10 sono disponibili nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP).



ARTRITE REUMATOIDE: NUOVO BIOSIMILARE DI ADALIMUMAB BIOEQUIVALENTE A ORIGINATOR

Uno studio di fase III presentato al Congresso EULAR di Madrid e condotto in pazienti con artrite reumatoide, dimostra un'efficacia simile a 24 settimane con adalimumab e con il biosimilare FKB327.

I dati dimostrano anche un profilo di sicurezza sovrapponibile tra i due farmaci.

I partecipanti allo studio provenivano da 150 centri in 12 Paesi. Tutti presentavano artrite reumatoide severa da almeno tre mesi e non erano controllati in modo adeguato con il metotressato. I soggetti arruolati presentavano livelli elevati di proteina C reattiva, pari ad almeno 10 mg/l e il disegno dello studio non prevedeva un trattamento precedente con adalimumab ma consentiva una storia di terapia con un anti TNF o con un biologico.

Il trattamento è stato somministrato alla dose da 40 mg sottocute a settimane alterne, in aggiunta a una terapia continuativa con metotressato.

In totale, sono stati randomizzati 366 pazienti a ricevere FKB327 e 362 a ricevere adalimumab.

A 24 settimane, il tasso di risposta ACR20 era pari al 74,4% con il biosimilare e al 75,7% con il farmaco di riferimento, raggiungendo l'endpoint principale di efficacia bioequivalente.

L'endpoint secondario dello studio era il cambiamento del DAS28-CRP a 24 settimane. Anche in questo caso, i dati hanno dimostrato un'efficacia comparabile tra i due farmaci.



Anche la percentuale di pazienti che raggiungevano tassi di risposta ACR20, ACR50 e ACR70 era totalmente sovrapponibile tra il biosimilare e il farmaco di riferimento.

Il profilo di sicurezza era simile con entrambi i farmaci: faringiti, infezioni del tratto respiratorie e urinario erano gli eventi avversi più comuni.

È stato osservato un caso di decesso nel gruppo assegnato al biosimilare. Si trattava di un uomo proveniente dalla Romania risultato negativo al test per la tubercolosi prima di essere arruolato nello studio e risultato positivo allo stesso test dopo 22 settimane. Questo paziente ha presentato un sanguinamento gastrico che ha portato alla morte.

In generale sono stati osservati pochi casi di tubercolosi attiva durante lo studio: un caso nel gruppo assegnato al biosimilare e tre nel gruppo assegnato ad adalimumab. Questo, come spiegano gli esperti, dipendeva dal fatto che alcuni centri si trovavano in zone in cui la tubercolosi è altamente endemica, come la Romania.

I risultati di immunogenicità erano comparabili tra i due gruppi, con approssimativamente il 60% dei pazienti in ciascun gruppo positivi per gli anticorpi antifarmaco.

Il passo successivo della ricerca sarà quello di valutare i risultati della fase di estensione dello studio ancora in corso per analizzare i dati a lungo termine e capire meglio gli effetti dello switch dal farmaco originator al biosimilare.

FKB327 è stato sviluppato da Fujifilm Kyowa Kirin Biologics che lo scorso aprile ne ha depositato all'EMA la richiesta di approvazione. L'agenzia regolatoria europea lo scorso maggio ha accettato di revisionare la MAA (Marketing Authorisation Application) per il nuovo biosimilare.

Elisa Spelta





Guardiamo al futuro.

Verso un futuro migliore per tutti. Perché noi in Bristol-Myers Squibb ci impegniamo a scoprire, sviluppare e rendere disponibili farmaci che aiutino pazienti affetti da gravi malattie. Una passione vera che guida il nostro lavoro e ci spinge a perseguire importanti risultati. I nostri successi si misurano grazie alla differenza che facciamo nella vita dei pazienti. È questo il nostro riconoscimento più grande.



Bristol-Myers Squibb

bms.it

QUANTO INVESTONO LE AZIENDE IN RICERCA?



Se la media del settore farmaceutico è del 14,4%*, Celgene ogni anno investe circa il doppio. Perché crede nelle nuove cure, nel rapporto tra scienza e uomo, nel cambiamento positivo. Per questo siamo tra i leader mondiali nelle cure ematologiche e oncologiche. Perché non stiamo cercando numeri, stiamo cercando vita.





*Migliorare la qualità della vita umana
per consentire alle persone di essere
più attive di stare meglio di vivere
più a lungo*

www.gsk.it





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.

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

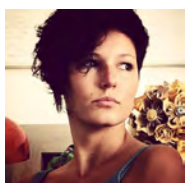
Danilo Magliano



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.

HANNO COLLABORATO ALLO SPECIALE EULAR 2017



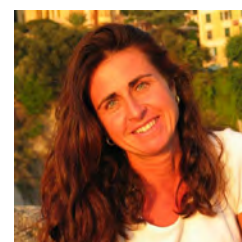
Nicola Casella



Monica Guarini



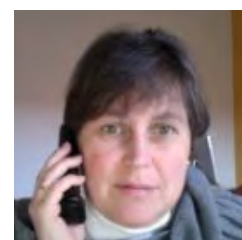
Elisa Spelta



Alessandra Terzaghi



Emilia Vaccaro



Manuella Walker

SEGUICI SU



ISCRIVITI ALLA NEWSLETTER



REDAZIONE@PHARMASTAR.IT

PHARMASTAR[★]
il Giornale on-line sui Farmaci
WWW.PHARMASTAR.IT