

La terapia biologica con anti-TNF α nell'artrite reumatoide

Biologic therapy with anti-TNF α in rheumatoid arthritis

G. Ferraccioli

Unità Operativa di Reumatologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Complesso Integrato Columbus, Roma

SUMMARY

Objective: To evaluate the efficacy, the tolerability, and treatment survival of the association of anti-TNF α (Infliximab, Etanercept, Adalimumab) plus Methotrexate vs Methotrexate as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis (RA).

Methods: Review of published controlled randomized clinical studies on the association of anti-TNF α plus Methotrexate vs Methotrexate alone in patients with rheumatoid arthritis (RA). Results in terms of remission and progression of radiologic damage, and clinical response expressed in terms of ACR 50 or ACR 70 were reviewed in the different studies.

Results: In patients with RA the association of anti-TNF α plus Methotrexate led to a greater remission of radiologic damage and marked improvement of clinical response expressed as ACR 50 or ACR 70 compared to therapy with Methotrexate only.

Conclusions: In the absence of controlled studies, review of the published studies showed that in RA patients the association of anti-TNF α plus Methotrexate is extremely more efficacious than therapy with Methotrexate only. Choice of the drug depends on the activity of the disease, the necessity of a fast response, the presence of side effects, the schedule of treatment and consequently the direct and indirect costs of the drug, and the easiness on supply and distribution.

Reumatismo, 2005; 57 - N. 4 (Suppl. 1):17-21

INTRODUZIONE

L'artrite reumatoide (AR) è stata la prima indicazione all'uso di farmaci biologici anti-TNF α (tumor necrosis factor alpha). In tutti gli studi, nessuno escluso, è stata dimostrata, poi confermata e sempre ribadita la efficacia della terapia con anti-TNF α . In questa analisi sono stati esaminati tutti gli studi clinici controllati sulla associazione tra anti-TNF α più Methotrexate (MTX), randomizzati, pubblicati sino ad oggi in letteratura. La popolazione di pazienti affetti da AR studiata sino ad oggi in trials randomizzati contro placebo è rappresentata da oltre 1.000 pazienti. Nessuno studio di confronto diretto è sta-

to ad oggi condotto a termine e pubblicato nella letteratura internazionale.

Verranno esaminati i risultati in termini di remissione e progressione del danno radiologico, nonché le risposte cliniche in termini di ACR 50 o ACR 70 con i tre farmaci biologici, sulla base dell'anno di comparsa dei risultati nella letteratura internazionale.

Infliximab

Anticorpo monoclonale chimerico (25% murino/75% umano), diretto contro il TNF α solubile e contro il TNF α di membrana, che viene infuso soltanto per via endovenosa. Il farmaco, utilizzato nell'AR esclusivamente in terapia di combinazione con il MTX, ha dimostrato una pronta efficacia: già dopo 2, massimo dopo 6 settimane, è possibile avere informazioni molto importanti sulla qualità della risposta al farmaco biologico (1). Il primo studio randomizzato che ha posto a confronto l'Infliximab combinato al MTX con MTX utilizzato in monoterapia è stato lo studio AT-

Indirizzo per la corrispondenza:

Prof. Gianfranco Ferraccioli
Cattedra e Clinica di Reumatologia
Università Cattolica del Sacro Cuore
Complesso Integrato Columbus
00168 Roma
E-mail: gf.ferraccioli@rm.unicatt.it

TRACT (2) (Anti-TNF Trial in rheumatoid arthritis with Concomitant Therapy), uno studio multicentrico internazionale che ha posto a confronto MTX vs Infliximab (a varie posologie) più MTX avendo come outcome primario la valutazione dell'effetto sui segni e sintomi della malattia e la capacità di controllare la progressione del danno radiologico. In questo studio 428 pazienti (340 Infliximab e MTX verso 88 MTX) sono stati seguiti per uno e poi due anni. Alla posologia di 3 mg/kg infusi ogni 8 settimane è stato ottenuto, dopo 54 settimane, un ACR 50 nel 21% dei pazienti ed un ACR 70 nel 10% dei pazienti, alla posologia di 3 mg/kg infusi ogni 4 settimane un ACR 50 nel 34% ed ACR 70 nel 17% dei pazienti, alla posologia di 10 mg/kg infusi ogni 4 settimane un ACR 50 nel 38% ed ACR 70 nel 19% dei pazienti esaminati, ed infine alla posologia di 10 mg/kg infusi ogni 8 settimane un ACR 50 nel 39% ed ACR 70 nel 25% dei pazienti. Il danno radiologico, esaminato con il metodo Sharp-van der Heijde, ha dimostrato un sostanziale arresto del danno radiologico alla posologia di 10 mg/kg ogni 8 settimane (TSS $0,2 \pm 3,6$) verso una progressione 1 volta più elevata nei pazienti trattati con 3 mg/kg ogni 8 settimane (TSS $1,3 \pm 6,0$) ed una progressione 7 volte più elevata nei pazienti trattati con solo MTX (TSS $7,0 \pm 10,3$). Eventi avversi seri secondo la terminologia della WHO, sono stati documentati in percentuali variabili secondo le varie posologie dall'11 al 20% contro un 21% del MTX. Infezioni serie (batteriemie, bronchiti, celluliti, infezioni fungine, infezioni da herpes zoster, peritoniti, polmoniti, pielonefriti ed infezioni delle vie urinarie, sepsi e TB) sono state documentate in percentuali dal 2 all'8%, contro un 8% con MTX da solo.

In nessun gruppo sono state riscontrate reazioni infusionali gravi. Nel 2004 sono stati pubblicati i risultati a 2 anni di questo stesso studio: alla posologia di 3 mg/kg infusi ogni 8 settimane è stato ottenuto, dopo 102 settimane, un ACR 50 nel 21% dei pazienti ed un ACR 70 nel 10% dei pazienti; alla posologia di 3 mg/kg infusi ogni 4 settimane ACR 50 nel 30% ed ACR 70 nel 21% dei pazienti; alla posologia di 10 mg/kg infusi ogni 4 settimane ACR 50 nel 20% ed ACR 70 nel 10% dei pazienti esaminati ed infine, alla posologia di 10 mg/kg infusi ogni 8 settimane, ACR 50 nel 36% ed ACR 70 nel 20% dei pazienti. Per quanto riguarda la progressione del danno radiologico, alla settimana 102, alla posologia di 10 mg/kg ogni 8 settimane si è registrato un TSS pari a 1,14

$\pm 4,92$ mentre nei pazienti trattati con 3 mg/kg ogni 8 settimane il TSS è stato pari a $1,02 \pm 7,13$. Infine, nei pazienti trattati con solo MTX si è registrato un TSS di $12,59 \pm 20,05$. Dei 428 pazienti inizialmente randomizzati, 259 (il 61%) hanno continuato lo studio per il II anno. L'83% di questi 259 pazienti ha costituito il gruppo che ha completato lo studio fino alla 102a settimana (3). In un recente trial è stata posta a confronto la monoterapia con MTX (298 pazienti) verso Infliximab 3 mg/kg e MTX (373 pazienti) e Infliximab 6 mg/kg e MTX (378 pazienti) avendo come outcome il controllo di segni e sintomi ed il controllo della progressione del danno radiologico in pazienti con AR iniziale (durata media di malattia 0,9 anni). A 54 settimane è emerso che il gruppo in monoterapia con MTX aveva raggiunto ACR 50 nel 32,1%, il gruppo Infliximab 3 mg/kg e MTX aveva raggiunto ACR 50 nel 45,6% ed il gruppo Infliximab 6 mg/kg e MTX nel 50,4% dei pazienti e che l'ACR 70 è stato raggiunto con MTX nel 21,2%, nel 32,5% nel gruppo Infliximab 3 mg/kg e MTX e nel 37,2% nel gruppo Infliximab 6 mg/kg e MTX.

L'outcome radiologico ha dimostrato un sostanziale blocco della progressione del danno dello score globale radiologico nei gruppi con MTX-3 mg/kg infliximab e MTX-6 mg/kg infliximab (cambiamento medio nel TSS modificato pari a $0,4 \pm 5,8$ e $0,5 \pm 5,6$, rispettivamente) ed una progressione di circa 3-4 volte superiore nel gruppo in monoterapia con MTX (cambiamento medio nel TSS modificato pari a $3,7 \pm 9,6$). È importante sottolineare che l'analisi del valore di DAS (disease activity score) che consente di definire la remissione (DAS $<1,6$) è stato raggiunto nel 15% dei pazienti in monoterapia, nel 21,2% dei pazienti che ricevevano 3 mg/kg di Infliximab e MTX e nel 31% dei pazienti che ricevevano 6 mg/kg di Infliximab e MTX (4). Vi sono inoltre evidenze preliminari da un trial monocentrico controllato verso MTX, che una terapia precoce entro 12 mesi dall'inizio dei sintomi e proseguita per 12 mesi, consenta di portare ad un ACR 50 il 78% dei pazienti verso un 40% dei pazienti trattati con MTX solo e ad un ACR 70 il 67% verso 30% dei pazienti con solo MTX, ma soprattutto che interrompendo l'Infliximab dopo 12 mesi, sia possibile mantenere il 70% dei pazienti con solo MTX, senza perdere efficacia (5). Se questi risultati fossero confermati anche in termini di arresto del danno radiografico, la ipotesi della induzione terapeutica anche nell'AR sarebbe acquisita.

Etanercept

Si tratta di proteina di fusione prodotta con ingegneria genetica che consiste di due catene identiche del monomero p75 del recettore del TNF α , fuse con il domain Fc di Immunoglobulina IgG1 e che viene somministrato per via sottocutanea due volte la settimana alla posologia di 25 mg. Questo farmaco lega il TNF α di membrana e solubile, nonché la Linfotossina α (TNF α). Etanercept può essere efficacemente utilizzato da solo o in combinazione con metotressato (6). Il primo studio di confronto è stato pubblicato nel 1999 (7). In questo studio 59 pazienti sono stati trattati con combinazione MTX ed Etanercept e 30 con MTX da solo. A 24 settimane, è stato raggiunto un ACR 50 nel 39% ed un ACR 70 nel 15% dei pazienti in combinazione, verso un ACR 50 nel 3% ed un ACR 70 nello 0% dei pazienti in MTX da solo. Nel 2004 veniva pubblicato lo studio TEMPO (Trial of Etanercept and Methotrexate with Radiographic Patient Outcome) nel quale 223 pazienti venivano trattati con Etanercept in monoterapia, 228 in sola terapia con MTX e 231 pazienti venivano posti in terapia con Etanercept ed MTX. Veniva dimostrato che, a 52 settimane, si aveva un sostanziale rallentamento della progressione radiografica nei pazienti trattati con etanercept da solo (TSS modificato medio = 0,52), un arresto della progressione del danno a 52 settimane nei pazienti in terapia combinata (TSS modificato medio = -0,54, con l'intero intervallo di confidenza al di sotto dello 0 [da -1,00 a -0,07]) verso una progressione di circa 3 volte superiore nel gruppo in monoterapia con MTX (TSS modificato medio = 2,80). A 52 settimane, la proporzione di pazienti trattati con Etanercept in monoterapia che raggiungevano l'ACR 50 e l'ACR 70 era del 48% e 24%, rispettivamente; la proporzione di pazienti trattati con Etanercept e MTX che raggiungevano l'ACR 50 era del 69% e quella di pazienti che raggiungevano l'ACR 70 era del 43% verso un ACR 50 del 43% ed un ACR 70 del 19% nel gruppo trattato con MTX da solo. Di grande interesse i dati che riguardano il DAS <1,6 (remissione): 35% in combinazione terapeutica, 16% in Etanercept in monoterapia, 13% in MTX monoterapia (6). I dati radiografici ad 1 anno sono stati recentemente confermati dai risultati ottenuti a 2 anni (8): nei pazienti trattati con Etanercept in monoterapia il TSS medio modificato è stato pari a 1,10; per la combinazione Etanercept e MTX si è registrato un TSS medio pari a -0,56 (con l'intero intervallo di confidenza al di sotto dello 0) mentre il TSS medio nel gruppo trattato con MTX da solo è

stato pari a 3,34. Nella popolazione di pazienti con AR di recente insorgenza (ERA) dello studio TEMPO, a 2 anni, la proporzione di pazienti trattati con Etanercept in monoterapia che raggiungeva l'ACR 50 era del 58,4% e la percentuale che raggiungeva l'ACR 70 era del 32,5%; la proporzione di pazienti nel gruppo trattato con Etanercept e MTX che raggiungeva l'ACR 50 era del 68,8% e la percentuale che raggiungeva l'ACR 70 era del 44,2% verso un ACR 50 del 42,7% ed un ACR 70 del 22,7% nel gruppo trattato con MTX da solo (9). Vi sono evidenze non controllate né randomizzate di un recupero ad ACR 50 del 66% e ad un ACR 70 del 33% dei pazienti non responsivi ad Infliximab (10).

Adalimumab

È il primo anticorpo monoclonale anti-TNF α completamente umanizzato. Si tratta di una IgG1, sintetizzata con il metodo della libreria fagica. La IgG1 possiede una alta specificità ed affinità per il TNF α (Kd = 6.10^{-10} M) ma non per la Linfotossina α (TNF α) e conserva una emivita di due settimane. Viene somministrato per via sottocutanea, ma è possibile infonderlo anche per via endovenosa, ogni 15 giorni. Adalimumab è registrato per la somministrazione in associazione con il MTX o come monoterapia in caso di intolleranza al MTX o quando il trattamento continuato con MTX non sia adeguato (11). Sono stati effettuati due studi controllati di combinazione con MTX verso solo MTX, il primo a 24 settimane avente come endpoint la risposta ACR. In questo studio, chiamato ARMADA trial, 209 pazienti sono stati randomizzati a ricevere una posologia di 20 mg, 40 mg e 80 mg ogni 2 settimane oppure, solo MTX, 62 pazienti. A 24 settimane un ACR 50 è stato raggiunto nel 31,9% ed un ACR 70 nel 10,1% alla posologia di 20 mg, un ACR 50 nel 55,2% ed un ACR 70 nel 26,9% alla posologia di 40 mg ed un ACR 50 nel 42,5% ed un ACR 70 nel 19,2% alla posologia di 80 mg ogni 2 settimane, contro un ACR 50 nell'8,1% ed un ACR 70 del 4,8% nel gruppo che riceveva solo MTX (12). Nel secondo studio 207 pazienti venivano posti in terapia di combinazione Adalimumab 40 mg ogni 2 settimane e MTX, verso 200 pazienti in monoterapia con MTX, e l'outcome primario veniva stabilito essere il controllo del danno radiologico. Il danno radiologico valutato a 52 settimane dimostrava assenza di progressione nel gruppo in terapia di combinazione Adalimumab e MTX ($0,1\pm 4,8$) verso una progressione di circa 3 volte superiore nel gruppo in terapia con MTX da solo ($2,7\pm 6,8$). Nel contempo si documentava un ACR 50 nel 41,5% ed

un ACR 70 nel 23,2% dei pazienti in terapia di combinazione verso un ACR 50 nel 9,5% ed un ACR 70 nel 4,5% nei pazienti trattati con solo MTX. Le percentuali di pazienti che presentavano infezioni definite serie (ossia richiedenti ospedalizzazione o terapia antibiotica per via endovenosa) erano nettamente superiori (3,8%) nei trattati con Adalimumab e MTX che nel gruppo trattato con solo MTX (0,5%) (13). Non vi sono trial controllati, randomizzati nella AR iniziale riportati ad oggi nella letteratura mondiale. Nei pazienti con AR di recente insorgenza, la proporzione di pazienti trattati con Adalimumab somministrato al dosaggio di 40 mg ogni 2 settimane in combinazione con MTX, che ha raggiunto l'ACR 50 e l'ACR 70 è stata pari al 59% ed al 41%, rispettivamente (14). In uno studio clinico in doppio cieco, randomizzato, la proporzione di pazienti trattati con Adalimumab

in monoterapia (40 mg a settimane alterne) che ha raggiunto l'ACR 50 e l'ACR 70 a 12 settimane è stata del 27,1% e 10% rispettivamente (15).

CONCLUSIONI

In mancanza di studi controllati di confronto diretto, è possibile asserire che i tre prodotti sono certamente efficaci e che non esiste, dalle esperienze riportate, una resistenza crociata, almeno tra Infliximab ed Etanercept. La scelta del tipo di terapia va dunque impostata sulla base della acuzie e della necessità o meno di una risposta più o meno precoce, del tipo di effetti collaterali, dello schema terapeutico, del conseguente costo diretto ed indiretto del singolo prodotto, della facilità di approvvigionamento e di distribuzione.

RIASSUNTO

In questa analisi vengono esaminati gli studi clinici controllati randomizzati sulla efficacia, tollerabilità e sopravvivenza in trattamento della associazione anti-TNF α (Infliximab, Etanercept, Adalimumab) e Methotrexate verso Methotrexate in monoterapia. I risultati (remissione e progressione del danno radiologico, risposte cliniche in termini di ACR 50 o ACR 70) dimostrano che l'associazione è molto più efficace della monoterapia. La scelta del tipo di terapia deve essere impostata in base alla acuzie e alla necessità di una risposta più o meno precoce, agli effetti collaterali, allo schema terapeutico e conseguentemente ai costi diretti e indiretti del singolo prodotto, alla facilità di approvvigionamento e distribuzione.

Parole chiave - Tumor Necrosis Factor alpha, artrite reumatoide.

Key words - Tumor Necrosis Factor alpha, rheumatoid arthritis.

BIBLIOGRAFIA

1. Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Burmester GR, Bijlsma JW, et al. Updated consensus statement on biological agents, specifically tumour necrosis factor alpha (TNF α) blocking agents and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra), for the treatment of rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2004; 63 suppl. II: ii2-ii12.
2. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1594-602.
3. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Furst D, Weisman MH, et al. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1051-65.
4. St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM, Emery P, et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3432-43.
5. Quinn MA, Conaghan PG, O'Connor PJ, Karim Z, Greenstein A, Brown A, et al. Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal: results from a twelve-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 27-35.
6. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *The Lancet* 2004; 343: 675-81.
7. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ,

- Fleischmann RM, Fox RI, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999; 340: 253-9
8. van der Heijde D, Klareskog L, DeJager J, Gough A, Kalden J, Malaise M, et al. Halting of radiographic progression in RA patients treated with etanercept and methotrexate: year 2 results from the TEMPO trial. ACR 2004, late breaker abstract.
 9. Klareskog L, van der Heijde D, Wajdula J, Pedersen R, Perkins P, Fatenejad S. Therapeutic response following two years of treatment with etanercept, methotrexate, or combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis (RA). ACR 2004, abstract n. 521.
 10. Buch MH, Seto Y, Bingham SJ, Bejarano V, Bryer D, White J, et al. C-reactive protein as a predictor of infliximab treatment outcome in patients with rheumatoid arthritis: defining subtypes of nonresponse and subsequent response to etanercept. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 42-8.
 11. Abbott Laboratories LTD., 2003, Adalimumab RCP.
 12. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMA-DA trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 35-45.
 13. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, Tannenbaum H, Hua Y, Teoh LS, et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1400-11.
 14. Keystone EC, Haraoui B, Bykerk VP. Role of adalimumab in the treatment of early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21(5 Suppl 31): S198-9.
 15. van de Putte LB, Rau R, Breedveld FC, Kalden JR, Malaise MG, van Riel PL, et al. Efficacy and safety of the fully human anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody adalimumab (D2E7) in DMARD refractory patients with rheumatoid arthritis: a 12 week, phase II study. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1168-77.