

Abatacept a jeho použití u revmatoidní artritidy

Pavel Horák, Martina Skácelová, Martin Žurek

III. interní klinika FN a LF UP Olomouc

Abatacept představuje nový typ biologické léčby revmatoidní artritidy blokující kostimulační systém aktivace T lymfocytů CD28-CD80/86 prostřednictvím rekombinantní molekuly CTLA4 a Fc fragmentu IgG1. Přípravek se aplikuje formou 30minutové intravenózní infuze v den 0, dále pak po 2 a 4 týdnech od první infuze a poté vždy po 4 týdnech. Prokázal účinnost u různých populací nemocných s revmatoidní artritidou (methotrexát naivní, selhání methotrexátu, selhání anti TNF alfa terapie) z hlediska kontroly aktivity nemoci i radiografické progresse. Má dobrý bezpečnostní profil při vědomí mírně vyšší četnosti infekcí. European Medicine Agency (EMA) schválila abatacept pro léčbu středně těžké až těžké aktivní revmatoidní artritidy v kombinaci s MTX u dospělých pacientů, kteří neměli dostatečnou odpověď nebo nesnášeli alespoň jeden TNF alfa blokátor.

Klíčová slova: revmatoidní artritida, biologická léčba, abatacept.

Abatacept and its use in rheumatoid arthritis

Abatacept is a new type of biological drug for rheumatoid arthritis blocking the co stimulation system of T lymphocytes activation CD28-CD80/86 via recombinant molecule CTLA4 and Fc fragment of IgG1. The drug is given in 30 minutes intravenous infusion at the day 0, and then after 2 and 4 weeks following by the maintenance dose every 4 weeks. Abatacept has demonstrated in various populations of patients with rheumatoid arthritis (methotrexate naive, methotrexate failure, anti TNF alpha blocker (s) failure) efficacy in activity and radiographic progression control. It has a favorable safety profile with mild increase in infection frequency. European Medicine Agency (EMA) approved abatacept for the moderate and severe forms of active rheumatoid arthritis in combination with methotrexate, who failed to respond to or did not tolerate anti TNF alpha blocker (s).

Key words: rheumatoid arthritis, biological therapy, abatacept.

Klin Farmakol Farm 2010; 24(2): 103–105

Současné možnosti léčby revmatoidní artritidy

Revmatoidní artritida (RA) je chronické zánětlivé autoimunitní onemocnění, které postihuje dle epidemiologických dat 0,5 % dospělé populace v naší zemi. Jedná se o onemocnění charakterizované polyartritidou, prolongovanou ranní ztuhlostí, rozvojem kloubních deformit, poruchou až ztrátou funkce pohybového aparátu a často také ztrátou práceschopnosti a soběstačnosti. Onemocnění je charakterizované také řadou závažných mimokloubních projevů zahrnujících široké spektrum postižení kardiovaskulárního, plicního, kožního či nervového systému. RA rovněž zkracuje střední délku života o 8–10 let.

Klíčem k úspěšné terapii RA je detekce časných fází choroby, tzv. časné RA, která je všeobecně mnohem senzitivnější k nasazeným medikamentům než je tomu ve fázi etablované choroby. Nesteroidní antirevmatika přinášejí nemocným s RA symptomatickou úlevu. Základní osou léčby RA jsou choroby modifikující léky, z nichž je nejčastěji používán methotrexát pro jedinečný poměr léčebného efektu, bezpečnosti a možnosti kombinací s dalšími chorobu modifikujícími léky či biologiky. Zejména v časných fázích choroby hrají významnou roli ve zvládnutí projevů choroby také glukokortikoidy. Velký pokrok v terapii RA představují přípravky cílící cytokin TNF-alfa. Tato

generace biologických léků se nasazuje v případech rezistentních forem choroby, které nedostatečně reagují na terapii chorobu modifikujícími léky a vykazují stále vysokou klinickou aktivitu v našich podmínkách stanovenou pomocí Disease Activity Score 28 (DAS28) > 5,1 (1). DAS28 je kompozitní index aktivity choroby hodnotící počet bolestivých a oteklých kloubů, hodnocení celkového statutu nemoci pacientem a sedimentaci erytrocytů. Otázkou zůstává, jakým způsobem pokračovat v léčbě nemocných, u kterých anti-TNF alfa terapie primárně či po určité době selhává nebo je spojena s neakceptovatelnými vedlejšími účinky. Existuje možnost změny jednoho preparátu za druhý, která bývá zpravidla úspěšná v případech vysazení anti TNF alfa léků pro nežádoucí účinky při dobré klinické odpovědi základní choroby, méně pak v situaci účinnosti selhání preparátu (2, 3). V dnešní době se objevují nové generace biologických léků s odlišným mechanismem účinku, které mají potenciál zastoupit místo selhávajících TNF alfa blokátorů, jako je léčba zaměřená na ovlivnění B lymfocytů – rituximab (4) či interakce antigen prezentujících buněk s T lymfocyty – abatacept (5).

Charakteristika a mechanismus účinku abataceptu

Abatacept představuje nový typ biologické léčby s unikátním mechanismem účinku, pro je-

hož pochopení je třeba stručně připomenout biologii zánětlivé reakce, jejímž ústředním tématem je aktivace T lymfocytů prostřednictvím antigen prezentujících buněk. Tato aktivace vyžaduje dva signály – jednak prezentaci antigenu prostřednictvím antigenů MHC II. třídy (hlavní histokompatibilní systém II) antigen prezentujícími buňkami T lymfocytům disponujícími TCR (T buněčný receptor), jednak vazbu tzv. kostimulačních molekul, které poskytnou „druhý signál“. Toto propojení buněčných řad se někdy s trochou nadsázky nazývá „imunologická synapse“. Existují dva hlavní kostimulační systémy, první je tvořený molekulami CD28 a CD80/CD86, druhý CD40 a ligandem CD40 (CD40L). Kostimulační systémy jsou regulovány mimo jiné také negativní zpětnou vazbou, kterou v případě CD28-CD80/86 představuje molekula CTLA4 (cytotoxic T lymphocyte associated antigen). CTLA4 vazbou na molekulu CD80/86 druhý signál blokuje (obrázek 1) a tím tlumí aktivaci T buněk (6). Abatacept je solubilní fúzní protein kombinující Fc fragment IgG1 a CTLA4 bránící vazbě CD28 k molekule CD80/CD86 (5).

Farmakokinetika

Při intravenózních infuzích v dávce 10 mg/kg je střední poločas 13,1 dne s rozsahem od 8 do 25 dnů. Střední distribuční objem je 0,07 l/kg s rozsahem od 0,02 do 0,13 l/kg. Při pokračující opakované

lčbě pacientů s RA dávkou 10 mg/kg v měsíčních intervalech nedochází k žádné systémové akumulaci abataceptu. Populační farmakokinetické analýzy ukázaly, že existuje trend k vyšší clearance abataceptu se zvyšující se tělesnou hmotností. Věk a pohlaví (po korekci na tělesnou hmotnost) clearance neovlivňovaly. Nebylo zjištěno, že by metotrexát, NSAID, kortikosteroidy a blokátory TNF ovlivňovaly clearance abataceptu (6, 7, 8).

Dávkování

Přípravek je předepisován revmatologem v centrech biologické léčby a aplikuje se formou 30minutové intravenózní infuze. Po prvním podání se abatacept podává dále po 2 a 4 týdnech od první infuze a poté vždy po 4 týdnech. U nemocných s hmotností do 60 kg se podává intravenózně 500 mg, s hmotností mezi 60–100 kg 750 mg, nad 100 kg pak 1 000 mg abataceptu (7, 8).

Klinická hodnocení s abataceptem u revmatoidní artritidy, klinický efekt, bezpečnost

Klinické hodnocení AIM (Abatacept in Inadequate responders to Methotrexate) byla studie u 652 nemocných s aktivní RA i přes terapii methotrexátem. Předpokladem zařazení do Klinického hodnocení AIM byla přítomnost 10 oteklých a 12 bolestivých kloubů a průkaz laboratorní aktivity zvýšením CRP nad 10 mg/l. Pacienti pokračovali v léčbě methotrexátem a dostali abatacept v dávce 10 mg/kg (n = 433) ve dnech 1, 15 a 29, a dále každé 4 týdny po dobu 12 měsíců, nebo dostávali placebo (n = 219). Primární cíle hodnotily změny v příznacích RA po 6 měsících (ACR20 – American College of Rheumatology – index hodnocení aktivity RA. ACR 20 charakterizuje 20% zlepšení příznaků choroby), zpomalení RTG progresu (Sharpova skóre modifikované Genantem) a funkční schopnosti (HAQ – Health Assessment Questionnaire) po 1 roce léčby. Abatacept byl účinnější než placebo ve všech klinických parametrech a navíc byla prokázána nižší míra radiografické progresu u nemocných léčených abataceptem, přičemž u 50% nemocných došlo k jejímu zastavení (9, 10). Efekt léku zůstává přítomný rovněž v rámci extenze, dokonce se zdá, že v průběhu času se stále mírně zvyšuje (graf 1) (11, 12).

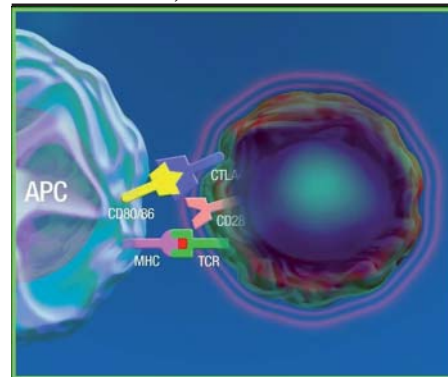
Klinické hodnocení ATTAIN (Abatacept Trial in Treatment of Anti-TNF INadequate Responders) hodnotilo efekt léčiva u 393 nemocných s aktivní RA nedostatečně reagujících na léčbu blokátory TNF alfa podávané alespoň po dobu 3 měsíců. Primární cíle byly dva – hodnocení ACR20 a funkční schopnosti (HAQ) po 6 měsících. Podobně

jako ve studii AIM bylo zlepšení ACR20 patrné již po první infuzi. Zlepšení po 6 měsících zůstávalo významně větší pro nemocné léčené abataceptem. Funkční schopnosti byly významně zlepšeny (o více než 0,3) u 47,3% pacientů léčených abataceptem a pouze u 23,3% léčených placebem (p < 0,001) (13). Dvouletá extenze klinického hodnocení ATTAIN potvrdila přetrvávání efektu léku i jeho dobrou bezpečnost (14).

Klinické hodnocení ASSURE (Abatacept Study of Safety in Use with other Rheumatoid arthritis thErapies) hodnotilo bezpečnost abataceptu v dávkování 10 mg/kg u 1 441 pacientů s aktivní RA, kteří nedostatečně reagovali na léčbu biologickými i nebiologickými léky modifikujícími průběh choroby. ASSURE se zabývala účinkem i bezpečností různých kombinací, a to i s jinými biologiky. Celkové hodnocení ukázalo, že závažné vedlejší nežádoucí účinky byly častější v podskupině s biologickou terapií (22,3%) než v jiných podskupinách (11,7–12,5%). Tento fakt je také jedním z nejsilnějších podkladů pro doporučení nepodávat abatacept současně s jinými biologickými léky (15).

Ve studii ATTEST (Abatacept or infliximab versus placebo, a Trial for Tolerability, Efficacy and Safety in Treating RA) byl abatacept porovnáván s léčbou infliximabem a placebem u nemocných s nedostatečným efektem methotrexátu. Pacientům, kteří nedostatečně reagovali na podávání methotrexátu, byl k této léčbě přidán abatacept v dávce 10 mg/kg v obvyklých časových intervalech (n = 156), infliximab v doporučeném dávkování 3 mg/kg ve dnech 1, 15, 43 a 85, a dále pak každých 56 dnů (n = 165) a/nebo placebo (n = 110). Primárním cílem byla změna v aktivitě nemoci měřená pomocí skóre DAS28 po šestiměsíční léčbě. Pokles v DAS28 byl -2,53,

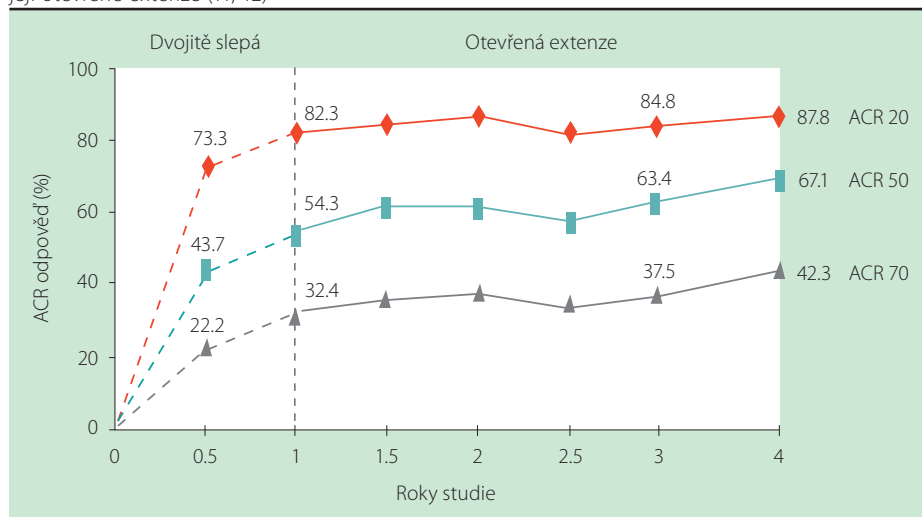
Obrázek 1. Molekula CTLA4 exprimovaná aktivovanými T lymfocyty blokuje kostimulační vazbu CD28 a CD80/86 v rámci zpětnovazebního mechanismu prezentace antigenu antigenprezentující buňkou (APC). MHC – hlavní histokompatibilní systém, TCR – T buněčný receptor (upraveno se souhlasem dle materiálů firmy BMS) (7, 8)



-2,25 a -1,48 ve skupinách s abataceptem, infliximabem a placebem po 6 měsících (p < 0,001 pro aktivní léčbu vs. placebo), -2,88 a -2,25 pro skupiny s abataceptem a infliximabem po jednom roce. Ve skupině s abataceptem, která se z hlediska účinku signifikantně nelišila od nemocných léčených infliximabem, byl registrován nižší počet závažných nežádoucích účinků, včetně infekcí a infuzních reakcí, patrný především při srovnání po jednom roce léčby (16).

Bezpečnostní profil je příznivý a léčivo je velmi dobře tolerováno. Údaje o bezpečnosti se opírají o výsledky předcházejících studií a také o výsledky klinického hodnocení ARRIVE (Abatacept Study of Safety in Use with other Rheumatoid arthritis thErapies) týkající se bezpečnosti u nemocných se selháním anti-TNF alfa terapie (17, 18). Kumulativní data z 8 studií u 4 150 pacientů zahrnující 10,365 pacient – roků svědčí pro lehce vyšší výskyt závažných

Graf 1. Výsledky studie kombinující data studií AIM a ATTEST prokazující setrvalou účinnost přípravku abataceptu hodnocenou kritérii ACR20, ACR50 a ACR 70 v dvojité zaslepené fázi studie jakož i v průběhu její otevřené extenze (11, 12)



infekcí oproti placebo a pro minimální výskyt oportunních infekcí včetně tuberkulózy (19). Jako velmi rizikové se z hlediska infekcí jeví kombinace abataceptu s dalšími biologickými léky, zejména s anakinrou či etanerceptem (20). Nebyla zatím zjištěna zvýšená incidence malignit. Zdá se, že incidence infekcí ani malignit se rovněž nezvyšuje při prolongaci léčby (21). Zvýšenou pozornost je třeba věnovat pacientům s chronickou obstrukční bronchopulmonální chorobou, u kterých je terapie abataceptem spojena s vyšším rizikem nežádoucích účinků z hlediska respiračních infekcí i závažně probíhajících (20). V jiné rizikové skupině, u diabetiků, nebylo podávání abataceptu spojeno s větší frekvencí nežádoucích účinků (20).

Na kongresu EULARu v Kodani v 2009 byla prezentováno řada novějších prací zabývajících se abataceptem. Corbo, et al., kteří prezentovali údaje o farmakokinetice a imunogenicitě subkutánně podávaného abataceptu nemocným s RA, zjistili podobný profil bezpečnosti a farmakokinetiky jako v případě intravenózně podávaného přípravku (22).

Byly prezentovány také další analýzy již uzavřených klinických studií i jejich extenzí, které potvrdily setrvalý a dokonce časem narůstající efekt abataceptu při RA, jakož i sedmiletou klinickou účinnost (23) a pětiletou účinnost léčby v zabránění radiografické progresi (24) (graf 2). Další potenciální směr užití léku naznačují práce zabývajících se hodnocením léčebné odpovědi u psoriatické artritidy, juvenilní idiopatické artritidy či systémového lupus erythematos, výsledky probíhajících studií však zatím zveřejněny nebyly.

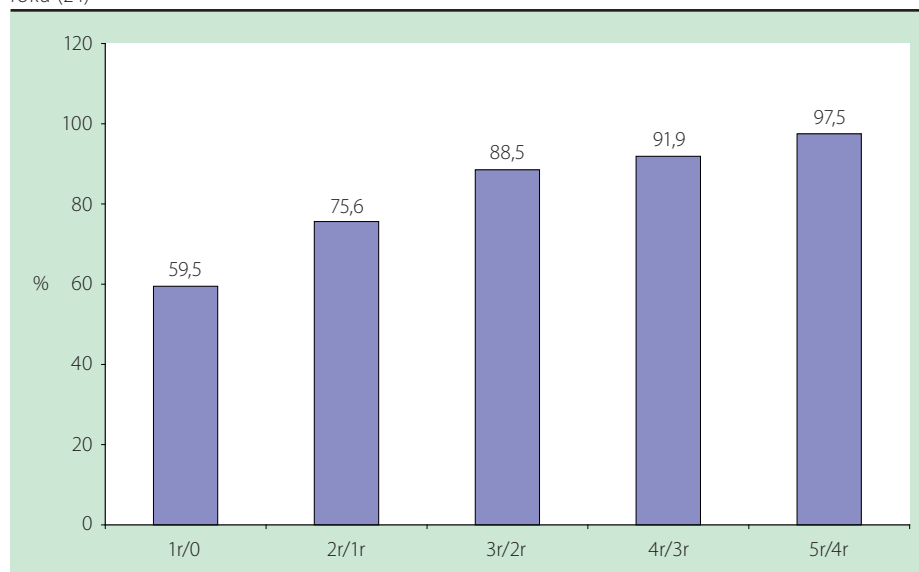
Závěr

European Medicine Agency (EMA) schválila abatacept (Orencia) pro léčbu středně těžké až těžké aktivní RA v kombinaci s MTX u dospělých pacientů, kteří neměli dostatečnou odpověď nebo nesnášeli alespoň jeden TNF alfa blokátor. Základní indikaci podání abataceptu v České republice představuje selhání alespoň jednoho anti-TNF přípravku a vysoká aktivita choroby (DAS > 5,1).

Literatura

1. Bečvář R, Vencovský J, Němec P, Suchý D, Procházková L, Pavelka K. Doporučení České reumatologické společnosti pro léčbu revmatoidní artritidy. Účinnost a strategie léčby. Čes Revmatol 2007; 15: 73–90.
2. Gomez-Reino JJ, Carmona L. BIOBADASER Group. Switching TNF antagonists in patients with chronic arthritis: an observational study of 488 patients over a four-year period. Arthritis Res Ther 2006; 8: Suppl: S29.
3. Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, et al. British Society for Rheumatology Biologics Register. Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor alpha agent to a second anti-

Graf 2. Procento nemocných bez známek radiografické progresi při pětiletém podávání abataceptu- extenze studie AIM. Procento neprogredujících je stanoveno vždy proti radiogramu z předcházejícího roku (24)



tumor necrosis factor alpha agent in patients with rheumatoid arthritis: results from a large UK national cohort study. Arthritis Rheum 2007; 56: 13–20.

4. Edwards JCW, Szczepanski L, Szechinski J, et al. The efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2004; 350: 2572–2581.
5. Kremer JM, Westhovens R, Leon M, et al. Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4lg. N Engl J Med 2003; 349: 1907–1915.
6. Linsley PS, Brady W, Urnes M, et al. CTLA-4 is a second receptor for the B cell activation antigen B7. J Exp Med 1991; 174: 561–569.
7. Bristol-Myers Squibb. ORENCIA. Product information. www.emea.europa.eu.
8. Bristol-Myers Squibb. Orencia (abatacept) prescribing information. www.orencia.com.
9. Kremer JM, Dougados M, Emery P, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: twelve month results of a phase IIb, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 2005; 52: 2263–2271.
10. Kremer JM, Genant H, Moreland L, et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. Ann Intern Med 2006; 144: 865–876.
11. Westhovens R, Luggen M, Russell A, et al. Abatacept provides durable improvements in RA disease status and a consistent safety profile through 3 years in the aim and attain trials. Rheumatology 2008; 47(Suppl. 2): 46.
12. Emery P, Kremer JM, Moreland R, et al. Long-term efficacy and safety of abatacept through 5 years of treatment in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate. Rheumatology 2008; 47(Suppl. 2): 48.
13. Genovese MC, Becker J-C, Schiff M, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor inhibition. N Engl J Med 2005; 353: 1114–1123.
14. Genovese MC, Schiff M, Luggen M, et al. Sustained efficacy and safety through 2 years in patients with rheumatoid arthritis (RA) in the long-term extension of the ATTAIN trial. Arthritis Rheum 2006; 54(Suppl 9): 247.
15. Weinblatt M, Schiff M, Goldman A, et al. Selective costimulation modulation using abatacept in patients with active rheumatoid arthritis while receiving etanercept: a randomized clinical trial. Ann Rheum Dis 2007; 66: 228–234.
16. Schiff M, Keiserman M, Coddling C, et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-

centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. Ann Rheum Dis 2008; 67: 1096–1103.

17. Schiff M, Keiserman M, Coddling C, et al. The efficacy and safety of abatacept or infliximab in RA patients with an inadequate response to MTX: results from a 1-year double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 2006; 54(Suppl.): 43.
18. Schiff M, Pritchard C, Teng J, et al. The safety of abatacept in patients with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-TNF therapy: results from the ARRIVE trial. Ann Rheum Dis 2007; 66(Suppl. II): 89.
19. Smitten A, Simon R, Qi K, et al. Hospitalized infections in the abatacept RA clinical development program: An epidemiological assessment with > 10,000 person-years of exposure. Arthritis Rheum 2008; 58(Suppl.): S786–S787.
20. Weinblatt M, Combe B, Covucci A, et al. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and non-biologic disease-modifying antirheumatic drugs: A one-year randomized, placebo-controlled study. Arthritis Rheum 2006; 54: 2807–2816.
21. Smitten A, Simon R, Qi K, et al. Malignancies in the abatacept RA clinical development program: An updated epidemiological assessment with > 10,000 person-years of exposure. Arthritis Rheum 2008; 58(Suppl.): 787.
22. Corbo M, Valencia X, Raymond R, et al. Subcutaneous administration of abatacept in patients with rheumatoid arthritis: Pharmacokinetics, Safety, and Immunogenicity. Ann Rheum Dis 2009; 68(Suppl. 3): 574.
23. Westhovens R, Kremer J, Emery P, et al. Consistent safety and sustained improvement in disease activity and treatment response over 7 years of abatacept treatment in biologic-naïve patients with RA. Ann Rheum Dis 2008; 67(Suppl II): 341.
24. Genant HK, Peterfy C, Westhovens R, et al. Abatacept increases the proportion of patients who remain free from structural damage progression through 5 years in methotrexate inadequate responders with RA. Ann Rheum Dis 2009; 68(Suppl 3): 440.

doc. MUDr. Pavel Horák, CSc.

III. interní klinika FN a LF UP Olomouc
I. P. Pavlova 6, 772 00 Olomouc
horakp@fnol.cz