# Abatacept in bambini con artrite idiopatica govanile

**Data** 06 giugno 2009
**Categoria** reumatologia

L'abatacept si è mostrato clinicamente efficace e ben tollerato in pazienti con artrite idiopatica giovanile pertanto sembra offrire un'alternativa per il trattamento dei pazienti resistenti al metotrexato o ai farmaci anti-TNF.

L'abatacept (*) è una proteina di fusione completamente umana, solubile, formata dal dominio extracellulare del CTLA-4 e dalla porzione Fc modificata di IgG1, che inibisce selettivamente l'attivazione delle cellule T legandosi competitivamente a CD80 o a CD86.

Questo studio, di fase III, condotto dal Pediatric Rheumatology INternational Trials Organizzation (PRINTO) e dal Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG),
randomizzato, in doppio cieco, contro placebo, ha coinvolto 45 centri di reumatologia pediatrica in Europa (compresa l'Italia), America Latina e USA, ed è stato disegnato per valutare l'efficacia clinica e la sicurezza dell'abatacept in bambini e adolescenti con artrite idiopatica giovanile attiva e con inadeguata risposta o intolleranza ad almeno un Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug (DMARD), inclusi pazienti in cui si è dimostrato inefficace il trattamento con anti-TNF.

Criteri di inclusione sono stati: età 6-17 anni; la presenza di almeno 5 articolazioni attive (con gonfiore o limitato range di movimento, con dolore e debolezza) e malattia attiva (almeno 2 articolazioni attive e 2 articolazioni con limitato range di movimento); una risposta inadeguata o intolleranza ad almeno un DMARD, inclusi gli agenti biologici quali etanercept, infliximab e adalimumab. Sono stati esclusi pazienti con uveite attiva, importanti patologie concomitanti, in gravidanza o allattamento.
Durante lo studio è stato proibito l'uso di qualsiasi DMARD ad eccezione del metotrexato. È stato consentito l'uso di acido folinico o folico e di antinfiammatori o analgesici per il controllo del dolore.

Lo studio, condotto tra il 5 Febbraio 2004 ed il 21 Giugno 2006, ha previsto un wash-out di 4 settimane (60 giorni per infliximab o adalimumab) durante le quali il dosaggio di cortisonici orali è stato stabilizzato a 10 mg/die o 0,2 mg/kg/die di prednisolone equivalente. È seguita una fase in aperto, di 4 mesi, in cui i pazienti hanno ricevuto abatacept 10 mg/kg, fino ad una dose massima di 1000 mg, per infusione in 30 min nei giorni 1, 15, 29, 57 e 85 (n=190). Il giorno 113, i pazienti che avevano raggiunto un miglioramento del 30%, in accordo agli American College of Rheumatology (ACR) pediatric criteria, sono stati randomizzati, in doppio cieco, a placebo (n=62) o ad abatacept 10 mg/kg (n=60) ogni 28 giorni per 6 mesi o fino a riacutizzazione dell'artrite. Ai pazienti è stata fornita l'opzione di ricevere abatacept, in aperto, per un follow-up di 5 anni in caso di riacutizzazione dell'artrite durante la fase in cieco, di completamento della fase in cieco senza riacutizzazione o di risposta inadeguata durante la prima parte dello studio.

L'end point primario è stato il tempo di riacutizzazione dell'artrite idiopatica giovanile, dove la riacutizzazione è stata definita come peggioramento di almeno il 30% in almeno 3 delle 6 variabili dell'ACR pediatric response per l'artrite idiopatica giovanile (numero di articolazioni attive, numero di articolazioni con ridotto range di movimento; valutazione globale del medico della severità della malattia; valutazione globale dei genitori dello stato di salute del paziente; abilità funzionale in base al Childhood Health Assessment Questionnaire disabilty index e VES); o come un miglioramento di almeno il 30% in non più di 1 variabile durante il periodo in doppio cieco.
Quando è stata utilizzata la valutazione del medico o dei genitori, la riacutizzazione è stata definita come un peggioramento di 20 mm o più sulla scala visuale di 100 mm o come un peggioramento di almeno 2 articolazioni.
End point secondari al termine dei 6 mesi in doppio cieco sono stati la percentuale di pazienti con riacutizzazione della malattia, le variazioni dal basale di ognuno dei 6 parametri dell'ACR, la sicurezza e la tollerabilità del farmaco.

Il numero totale di articolazioni attive al basale era in media di 16,2; il 13% dei pazienti arruolati aveva da 2 a 5 articolazioni attive; circa 1/3 dei pazienti aveva precedentemente interrotto la terapia anti-TNF.
Durante la fase in aperto, completata dal 90% dei soggetti, i 2/3 dei pazienti hanno avuto un miglioramento di almeno il 30%. Dei 133 pazienti che non avevano precedentemente assunto anti-TNF, 101 hanno avuto un miglioramento >30% dopo 4 mesi in confronto ai 22 su 57 di quelli che avevano precedentemente ricevuto un anti-TNF.
La riacutizzazione dell'artrite si è verificata nel 53% e nel 20% rispettivamente nei gruppi placebo e abatacept (p=0,0003) nella fase in doppio cieco. Il tempo medio di riacutizzazione è stato di 6 mesi per il placebo, mentre non è stato possibile determinarlo per l'abatacept a causa del numero insufficiente di eventi. Il rischio di riacutizzazione nei pazienti che hanno continuato il trattamento con il farmaco rispetto al controllo è stato <1/3 (HR 0,31; 95% CI; 0,16-0,95).
Nella fase in aperto il 70% dei pazienti ha avuto effetti avversi: mal di testa (13%), nausea (10%), tosse (9%), diarrea (9%), infezioni gastrointestinali (7%), febbre (6%); il 4% dei pazienti ha avuto eventi avversi infusionali acuti. La frequenza degli eventi avversi nella fase in doppio cieco è stata simile per i due gruppi (62% vs 55% per abatacept vs placebo;p=0,47).

Lo studio ha alcuni limiti, quali l'inclusione nella fase in doppio cieco solo dei pazienti responsivi alla terapia e la mancata valutazione delle erosioni articolari; riguardo quest'ultimo punto gli autori precisano che questa valutazione non

è mai stata inclusa in uno studio pediatrico.

In conclusione, l'abatacept si è mostrato clinicamente efficace e ben tollerato in pazienti con artrite idiopatica giovanile pertanto sembra offrire un'alternativa per il trattamento dei pazienti resistenti al metotrexato o ai farmaci anti-TNF.
Tuttavia, gli autori affermano che sono necessari ulteriori studi per stabilire il ruolo appropriato dell'abatacept in confronto agli altri farmaci biologici, nell'influenzare outcome funzionali, quale la prevenzione e la guarigione dell'erosioni articolari ed altri danni strutturali, nell'artrite idiopatica giovanile.

*(*) L'abatacept, in Italia, è indicato, in combinazione con metotrexato, per il trattamento dell'artrite reumatoide attiva da moderata a grave in pazienti adulti che hanno avuto una risposta insufficiente o una intolleranza ad altri farmaci antireumatici modificanti la malattia incluso almeno un inibitore del TNF.*

**Conflittod'interesse**

Lo studio è stato sponsorizzato dalla Bristol-Myers Squibb, che ha piena responsabilità del disegno, pianificazione, gestione, raccolta dati, analisi, interpretazione e stesura dell'articolo.

**Dottoressa Arianna Carolina Rosa**

**Riferimentobibliografico**

Ruperto N et al. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. Lancet 2008; 372: 383-91.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]