

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Η κλινική χρησιμότητα του υποδορίως χορηγουμένου Abatacept στη θεραπεία της Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας.

Βασιλική-Καλλιόπη Μπουρνιά, Πέτρος Π. Σφηκάκης

Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το abatacept, ένας βιολογικός παράγοντας για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας που δρα μέσω αναστολής της συνδιέγερσης των Τ-λεμφοκυττάρων, αποτελεί το πρώτο σκεύασμα αυτής της κατηγορίας που έγινε διαθέσιμο τόσο σε ενδοφλέβια όσο και σε υποδόρια μορφή χορήγησης. Στην παρούσα εργασία ανασκοπούνται τα ευρήματα των μελετών που διερευνούν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του υποδόριου abatacept. Παρότι δεν υπάρχουν ακόμη πολλά δεδομένα για τη μακροχρόνια έκθεση των ασθενών στο υποδόριο abatacept, το σκεύασμα

φαίνεται να είναι εξίσου ασφαλές και αποτελεσματικό με το ενδοφλεβίως χορηγούμενο. Οι μελέτες δείχνουν ότι η ανοσογονικότητα του υποδορίου abatacept είναι μικρή και τα χαρακτηριστικά ασφαλείας και αποτελεσματικότητάς του συγκρίσιμα με εκείνα του υποδορίου adalimumab. Με δεδομένη τη σημασία της οδού χορήγησης στην επιλογή του καταλληλότερου για τον κάθε ασθενή βιολογικού παράγοντα, η διαθεσιμότητα του abatacept τόσο στην ενδοφλέβια όσο και στην υποδόρια μορφή αποτελεί μία ευπρόσδεκτη προσθήκη στη θεραπευτική φαρέτρα του ρευματολόγου.

Υπεύθυνος Αλληλογραφίας:

Καθηγητής Πέτρος Π. Σφηκάκης
Μονάδα Ρευματολογίας Α' Προπαιδευτικής
Παθολογικής Κλινικής,
Λαϊκό Νοσοκομείο, Ιατρική Σχολή,
Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
Τηλ: 213-2061061, 213-2061307
Φαξ: 210-7791839
E-mail: psfikakis@med.uoa.gr

Corresponding author:

Professor Petros P. Sfikakis
Rheumatology Unit, 1st Department of Propedeutic
Internal Medicine
Laiko Hospital, Medical School
National Kapodistrian University of Athens, Athens
Tel: 213-2061061, 213-2061307
Fax: 210-7791839
E-mail: psfikakis@med.uoa.gr

Mediterr J Rheumatol 2015; 26(2): 44-53

Λέξεις-Κλειδιά: Ρευματοειδής αρθρίτιδα, υποδόριο abatacept

Clinical use of subcutaneous Abatacept in the treatment of rheumatoid arthritis.

Vasiliki-Kalliopi Bournia, Petros Sfikakis

Rheumatology Unit, First Department of Propedeutic and Internal Medicine, Athens University Medical School.

ABSTRACT

Abatacept, a biologic disease modifying anti-rheumatic drug approved for the treatment of rheumatoid arthritis acting through inhibition of T-cell co-stimulation, is the first drug of this group to be available for both intravenous and subcutaneous administration. In the present work, we critically review the results of the available studies on the safety and efficacy of subcutaneous abatacept. Although there is no sufficient evidence yet regarding long-term exposure to subcutaneous abatacept, studies show that the subcutaneous form of administration is as equally safe and effective as the intravenous form of abatacept. Immunogenicity does not seem to be an important issue, while a head-to-head trial comparing subcutaneous abatacept to subcutaneous adalimumab supports a similar safety and effectiveness profile of the two biologics. Given the importance of the administration route for choosing the most appropriate biologic drug in each case, the addition of a subcutaneous form of abatacept to the already available intravenous drug is very welcomed by rheumatologists that can now be more flexible in defining their patients' treatment.

Mediterr J Rheumatol 2015; 26(2): 44-53

Keywords: Rheumatoid arthritis, subcutaneous abatacept

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα τελευταία χρόνια έχουν αυξηθεί σημαντικά οι θεραπευτικές επιλογές για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, με την εμφάνιση νέων βιολογικών παραγόντων. Η πρώιμη και επιθετική θεραπεία με στόχο την επίτευξη ύφεσης ή χαμηλής ενεργότητας νόσου αποτελεί πλέον παγιωμένη πρακτική, καθώς οι ασθενείς με δυσμενείς προγνωστικούς παράγοντες και νόσο ανθεκτική στην αγωγή πρώτης γραμμής αντιμετωπίζονται κατά κανόνα με συνδυασμό τροποποιητικών της νόσου φαρμάκων (DMARDs) ή με τη χρήση βιολογικών παραγόντων.¹ Οι βιολογικοί παράγοντες που έχουν μέχρι σήμερα εγκριθεί για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας δρουν είτε αναστέλλοντας μια φλεγμονώδη κυτταροκίνη, όπως ο παράγων νέκρωσης όγκων-α (TNF-α), η ιντερλευκίνη-1 (IL-1) και η ιντερλευκίνη-6 (IL-6), είτε εξαλείφοντας τα Β-λεμφοκύτταρα, είτε παρεμποδίζοντας το μήνυμα συνδιέγερσης που απαιτείται για την πλήρη ενεργοποίηση των Τ-λεμφοκυττάρων.² Το abatacept είναι μια πρωτεΐνη σύντηξης του κυτταροτοξικού Τ-λεμφοκυτταρικού αντιγόνου 4 (CTLA-4) με το τροποποιημένο Fc τμήμα της ανθρώπινης ανοσοσφαιρίνης IgG1. Έχει την ιδιότητα να προσδένεται εκλεκτικά στα μόρια CD80 και CD86 της επιφάνειας των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων παρεμποδίζοντας έτσι τη σύνδεσή τους στον υποδοχέα CD28 των Τ-λεμφοκυττάρων. Αυτή η σύνδεση καταστέλλει τη μετάδοση ενός πολύ σημαντικού δεύτερου μηνύματος που απαιτείται για τη διέγερση των Τ-λεμφοκυττάρων.² Το abatacept, που μέχρι πρότινος ήταν διαθέσιμο αποκλειστικά για ενδοφλέβια χορήγηση, αποτελεί τον πρώτο βιολογικό παράγοντα που κυκλοφόρησε και ως υποδόριο σκεύασμα. Η διεύρυνση των επιλογών στη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, με το μεγάλο πλήθος των διαθέσιμων βιολογικών παραγόντων, τη δυνατότητα χρήσης και άλλων παραγόντων πλην των anti-TNF-α ως αγωγής πρώτης γραμμής, αλλά και τις διαφορετικές οδούς χορήγησης των φαρμάκων, παρέχει μεγαλύτερη ευελιξία στο θεράποντα, αναπόφευκτα όμως δημιουργεί και πολλά ερωτηματικά. Στην παρούσα ανασκόπηση γίνεται προσπάθεια να συνοψισθούν τα ευρήματα των μελετών που διερευνούν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του υποδορίως χορηγούμενου abatacept και να αξιολογηθεί η σημασία της δυνατότητας χορήγησης του σκευάσματος τόσο σε ενδοφλέβια όσο και σε υποδόρια μορφή.

ΜΕΘΟΔΟΣ

Αναζητήσαμε στο PubMed πρόσφατες δημοσιεύσεις σε βάθος 10ετίας, χρησιμοποιώντας τους όρους "abatacept" και "subcutaneous". Προέκυψαν 49 αποτελέσματα, εκ των οποίων τα 10 αφορούσαν σε κλινικές μελέτες και στις επεκτάσεις τους (σε αυτές συγκαταλέγονται μία μελέτη φάσης II/III, μία φάσης III και πέντε μελέτες φάσης IIIb).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

α. Δεδομένα Αποτελεσματικότητας

Το πρώτο ερώτημα που ανακύπτει αναφορικά με την αποτελεσματικότητα του υποδορίως χορηγούμενου abatacept σχετίζεται με το κατά πόσον η βιοδιαθεσιμότητα του σκευάσματος επηρεάζεται από την οδό χορήγησης. Μία διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης IIa, εξέτασε διάφορα δοσολογικά σχήματα sc abatacept σε 68 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η χορήγηση 125mg abatacept υποδορίως ανά εβδομάδα, ανεξαρτήτως σωματικού βάρους του ασθενούς, επιτυγχάνει επίπεδα φαρμάκου στο πλάσμα παρόμοια με εκείνα που επετεύχθησαν σε 149 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που έλαβαν το εγκεκριμένο ενδοφλέβιο δοσολογικό σχήμα των 10mg/Kg.³

Οι έξι κυριότερες τυχαιοποιημένες μελέτες, φάσης III, που επέτρεψαν την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της υποδόριας μορφής του abatacept ήταν η **ACQUIRE** (Abatacept Comparison of Subcutaneous versus Intravenous in Inadequate Responders to Methotrexate),⁴ η **ACCOMPANY** (Abatacept in Subjects with Rheumatoid Arthritis Administered Plus or Minus Background Methotrexate Subcutaneously),⁵ η **ALLOW** (Evaluation of Abatacept Administered Subcutaneously in Adults with Active Rheumatoid Arthritis: Impact of Withdrawal and Reintroduction on Immunogenicity, Efficacy and Safety),⁶ η **ATTUNE** (Abatacept in Subjects who Switch from Intravenous to Subcutaneous Therapy),⁷ η **AMPLE** (Abatacept versus Adalimumab Comparison in Biologic-Naïve Rheumatoid Arthritis Subjects with Background Methotrexate)⁸ και η **AVERT** (Assessing Very Early Rheumatoid Arthritis Treatment).⁹ Τα σημαντικότερα ευρήματα των μελετών αυτών συνοψίζονται στον Πίνακα 1.

Η πρώτη από τις προαναφερθείσες μελέτες, η ACQUIRE⁴, συνέκρινε την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του υποδορίου έναντι του ενδοφλεβίου abatacept σε ασθενείς με ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα που είχαν αποτύχει σε θεραπεία με μεθοτρεξάτη. Σε αυτή τη διπλά τυφλή μελέτη απόδειξης μη κατωτερότητας, διάρκειας 6 μηνών, 693 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν μία αρχική ενδοφλέβια δόση φόρτισης 10mg/Kg, ακολουθούμενη από 125mg abatacept υποδορίως ανά εβδομάδα, ενώ 676 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα του ενδοφλεβίου abatacept, στη συνήθη δόση των 10mg/kg κατά τις ημέρες 1, 15, 29 και ακολούθως ανά 4 εβδομάδες. Το αρχικό καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η ανταπόκριση σύμφωνα με το δείκτη ACR20 στους 6 μήνες. Η απάντηση στη θεραπεία ήταν συγκρίσιμη στις δύο ομάδες, τόσο για το δείκτη ACR20 (76% vs 75.8%), όσο και για τους δείκτες ACR50 και ACR70 (50.2% vs 48.6% και 25.8% vs 24.2% για την ομάδα του υπο-

Πίνακας 1. Σύνοψη του σχεδιασμού και των βασικών ευρημάτων των μελετών φάσης IIIb που αξιολογούν το υποδόριο Abatacept.

Μελέτη	ACQUIRE (4)	ACCOMPANY(5)	ALLOW (6)	ATTUNE (7)	AMPLE (8)	AVERT (9)
Σχεδιασμός	διπλά τυφλή, απόδειξης μη κατωτερότητας	ανοιχτού σχεδιασμού, μη ελεγχόμενη, μη τυχαιοποιημένη	διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με placebo, τυχαιοποιημένη	ανοιχτού σχεδιασμού, μη ελεγχόμενη, μη τυχαιοποιημένη	απλά τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη σύγκρισης 2 βιολογικών παραγόντων	διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη
Διάρκεια	6 μήνες	4 μήνες	9 μήνες	12 μήνες	24 μήνες	24 μήνες
Πληθυσμός Ασθενών	1457 ασθενείς με ενεργό PA (μη ανταπόκριση στη MTX)	100 ασθενείς με ενεργό PA και αποτυχία σε 1 τουλάχιστο DMARD	167 ασθενείς με ενεργό PA (μη ανταπόκριση στη MTX)	123 ασθενείς με ενεργό PA (μη ανταπόκριση σε MTX ή anti-TNFα)	646 ασθενείς με ενεργό PA χωρίς προηγούμενη λήψη βιολογικών (μη ανταπόκριση στη MTX)	351 ασθενείς με πρώιμη ενεργό PA (προηγούμενη λήψη MTX<4wks)
Αγωγή	sc ABA + MTX vs iv ABA + MTX	sc ABA+ MTX vs sc ABA	sc ABA (phase I) à sc ABA vs Placebo (Phase II) à sc ABA (Phase III)	sc ABA	sc ABA + MTX vs sc ADA+MTX	sc ABA + MTX vs sc ABA vs MTX
Πρωταρχικό Καταληκτικό Σημείο	ποσοστό ανταπόκρισης κατά ACR20 στους 6 μήνες	Ανοσογονικότητα στους 4 μήνες	Ανοσογονικότητα και ασφάλεια στους 6 μήνες	Ασφάλεια στους 3 μήνες μετά την αλλαγή από iv Abatacept	ποσοστό ανταπόκρισης κατά ACR20 στο έτος	ποσοστό DAS28<2.6 στους 12 μήνες και ποσοστό DAS28<2.6 στους 12 και 18 μήνες για το sc ABA + MTX vs MTX
Ποσοστό ανταπόκρισης	ACR20 στους 6 μήνες: 76% (sc ABA) vs. 75.8% (iv ABA)	DAS28<2.6 στους 4 μήνες: 32.6% (sc ABA) vs. 29.8% (sc ABA+MTX)	DAS28<2.6 στους 9 μήνες: 69.8% (sc ABA-phase II) vs. 63.5% (placebo phase II)	DAS28<2.6 στο έτος: 39.8%	ACR20 στο έτος: 64.8% (sc ABA) vs 63.4% (sc ADA)	DAS28<2.6 στο έτος: 60.9% (sc ABA+MTX) vs 45.2% (MTX) vs 42.5% (sc ABA)
Σοβαρές Ανεπιθύμητες Ενεργειες	4.2% sc ABA) vs. 4.9% (iv ABA)	3.9% sc ABA+ MTX vs. 6.1% sc ABA	1,8% phase I, 2.5% phase II, 2.3% phase III	10.6%	10,1% (sc ABA) vs 9.1% (sc ADA)	6.7% (sc ABA+MTX) vs 7.8% (MTX) vs 12.1% (sc ABA)

ABA: abatacept, MTX: μεθοτρεξάτη, ADA: adalimumab, sc: subcutaneous, iv: intravenous.

δορίου και του ενδοφλεβίου abatacept, αντιστοίχως). Ομοίως και με τη χρήση του δείκτη Disease Activity Score 28-CRP (DAS28-CRP), διαπιστώθηκε παρόμοιο ποσοστό επίτευξης ύφεσης (DAS28-CRP<2,6) και χαμηλής ενεργότητας νόσου (DAS28-CRP≤3,2) στους 6 μήνες μεταξύ των δύο ομάδων (24,2% vs 24,8% ύφεση και 39,5% vs 41,3% χαμηλή ενεργότητα νόσου για την ομάδα του υποδορίου και του ενδοφλεβίου abatacept, αντιστοίχως). Επιπλέον, τα δεδομένα από την ανοιχτή φάση επέκτασης της μελέτης ACQUIRE¹⁰ κατά την οποία όλοι οι ασθενείς έλαβαν υποδόριο abatacept, καταδεικνύουν ότι τα ποσοστά ανταπόκρισης στην αγωγή που παρατηρήθηκαν στους 6 μήνες

θεραπείας διατηρήθηκαν μέχρι και τους 32 μήνες και παρέμειναν συγκρίσιμα μεταξύ των δύο αρχικών θεραπευτικών ομάδων.

Ανάλογα αποτελέσματα έδειξε και μια Ιαπωνική μελέτη¹¹ με αντίστοιχο της ACQUIRE σχεδιασμό, που πραγματοποιήθηκε σε δείγμα 118 ενηλίκων Ιαπωνικής καταγωγής με ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα (≥ 12 επώδυνες αρθρώσεις, ≥ 10 διογκωμένες αρθρώσεις και CRP ≥ 0.8 mg/dL). Στις 169 ημέρες, η ομάδα που έλαβε υποδόριο abatacept και μεθοτρεξάτη είχε συγκρίσιμη απόκριση κατά ACR20, ACR50 και ACR70 με την ομάδα που έλαβε το συνδυασμό ενδοφλεβίου abatacept με μεθοτρεξάτη. Ομοίως, συγκρίσιμη μετα-

ξύ των δύο ομάδων ήταν η μείωση του HAQ-DI, καθώς και τα ποσοστά των ασθενών που πέτυχαν ύφεση με βάση το δείκτη DAS28-CRP. Οι 112 ασθενείς που προχώρησαν στην ανοιχτού σχεδιασμού φάση επέκτασης αυτής της μελέτης, κατά την οποία όλοι οι συμμετέχοντες έλαβαν υποδόριο abatacept, διατήρησαν την ύφεση στις 52 εβδομάδες, ανεξαρτήτως της αρχικής τους ταξινόμησης.¹²

Η μελέτη ACCOMPANY,⁵ μια πολυκεντρική, ανοιχτή μελέτη φάσης IIIb σχεδιάστηκε για να απαντήσει στο ερώτημα αν η ανοσογονικότητα, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του υποδορίου abatacept επηρεάζεται από τη χορήγηση του ως μονοθεραπείας ή σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη. Από τους 100 ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη, 96 ολοκλήρωσαν την αρχική φάση επέκτασης 4 μηνών και 90 προχώρησαν στη φάση επέκτασης. Από αυτούς οι 75 εξακολουθούσαν να παρακολουθούνται στα δύο χρόνια. Πενήντα ένας ασθενείς έλαβαν συνδυασμό υποδορίου abatacept με μεθοτρεξάτη, ενώ οι υπόλοιποι 49 έλαβαν υποδόριο abatacept ως μονοθεραπεία, χωρίς να προηγηθεί ενδοφλέβια δόση φόρτισης σε κανένα από τα δύο σκέλη της μελέτης. Στους 4 μήνες παρατηρήθηκε συγκρίσιμη μείωση του DAS28 της τάξης του -1.67 (95% όρια αξιοπιστίας [95% CI] -2.06, -1.28) στην ομάδα του συνδυασμού και -1.94 [95% CI -2.46, -1.42] στην ομάδα της μονοθεραπείας, αντίστοιχα. Παράλληλα, διαπιστώθηκε βελτίωση και της λειτουργικής κατάστασης των ασθενών με μείωση του Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) κατά -0.3 (95% CI -0.4, -0.2) στην ομάδα του συνδυασμού και κατά -0.6 (95% CI -0.7, -0.4) στην ομάδα της μονοθεραπείας. Οι μειώσεις στην ενεργότητα της νόσου που επετεύχθηκαν κατά τον 4^ο μήνα, διατηρήθηκαν στη φάση επέκτασης της μελέτης μέχρι και τον 18^ο μήνα για τους ασθενείς που συνέχισαν τη λήψη sc abatacept, ανεξαρτήτως της ταυτόχρονης λήψης ή μη μεθοτρεξάτης κατά την αρχική φάση της μελέτης. Κατά τη φάση επέκτασης της μελέτης⁵ υπήρξε ανάγκη προσθήκης μεθοτρεξάτης στο 23,3% των περιπτώσεων που αρχικά έλαμβαναν μονοθεραπεία. Στους 18 μήνες η μέση μεταβολή του DAS28 σε σχέση με την αρχική του τιμή ήταν -1.84 (95% CI -2.23, -1.34) για την ομάδα του συνδυασμού με μεθοτρεξάτη και -2.86 (95% CI -3.46, -2.27) για την ομάδα της μονοθεραπείας με υποδόριο abatacept.

Η μελέτη ALLOW⁶ είχε ως στόχο να εξετάσει την ανοσογονικότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού του υποδορίου abatacept με μεθοτρεξάτη σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα στους οποίους η χορήγηση του υποδορίου abatacept διακόπηκε προσωρινά. Η μελέτη συμπεριέλαβε 167 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι οποίοι, αφού πήραν μία ενδοφλέβια δόση φόρτισης (10mg/Kg), ακολουθούμενη από υποδόριο abatacept 125mg/εβδο-

μάδα για 12 εβδομάδες, τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 με διπλά τυφλό σχεδιασμό, είτε να συνεχίσουν το υποδόριο abatacept, είτε να λάβουν placebo για άλλες 12 εβδομάδες. Στην τρίτη φάση της μελέτης οι ασθενείς που ελάμβαναν placebo ξεκίνησαν ξανά το υποδόριο abatacept για τις επόμενες 12 εβδομάδες, αφού πρώτα οι μισοί περίπου από αυτούς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν ενδοφλέβια δόση φόρτισης και οι άλλοι μισοί placebo. Στους ασθενείς που διέκοψαν το υποδόριο abatacept παρατηρήθηκε μικρή επιδείνωση του DAS28 κατά τη φάση απόσυρσης, που βελτιώθηκε όμως με την επανεισαγωγή του φαρμάκου, έτσι ώστε στο τέλος της τρίτης φάσης της μελέτης να μην υπάρχει διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων στο ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν χαμηλή ενεργότητα νόσου (79.7% [95% CI 70.6%, 88.9%] για την ομάδα που διέκοψε vs 69.2% [95% CI 54.7, 83.7%] για την ομάδα που συνέχισε το abatacept) ή ύφεση (63.5% [95% CI 52.5%, 74.5%] για την ομάδα που διέκοψε vs 51.3% [95% CI 35.6%, 67.0%] για την ομάδα που συνέχισε το abatacept). Κατ' αναλογία με τον DAS28 και ο δείκτης HAQ-DI εμφάνισε μικρή επιδείνωση κατά τη φάση απόσυρσης του abatacept στους ασθενείς που έλαβαν placebo, η οποία ακολούθως αναστράφηκε με την επανεισαγωγή του φαρμάκου.

Η μελέτη ATTUNE⁷ ήταν μια ανοιχτή μελέτη φάσης IIIb που σχεδιάστηκε για να εκτιμήσει την ασφάλεια, την ανοσογονικότητα και την αποτελεσματικότητα της αλλαγής θεραπείας από μακροχρονίως χορηγούμενο ενδοφλέβιο abatacept σε υποδόριο abatacept, σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Στη μελέτη εντάχθηκαν 123 ασθενείς που είχαν ήδη λάβει ενδοφλέβιο abatacept για τουλάχιστο 4 χρόνια. Εξ αυτών, ποσοστό 32% βρισκόταν σε ύφεση (DAS28-CRP<2,6) ενώ το 43.4% είχε χαμηλή ενεργότητα νόσου (DAS28-CRP≤3,2) κατά την ένταξη στη μελέτη. Μετά από 12 μήνες θεραπείας με υποδόριο abatacept σε δόση 125mg/εβδομάδα τα ποσοστά ύφεσης και χαμηλής ενεργότητας νόσου διατηρήθηκαν σε σταθερά επίπεδα (39,8% ύφεση και 51,3% χαμηλή ενεργότητα νόσου). Λίγο διαφορετικά παρουσιάζονται τα αποτελέσματα μιας μικρής μονοκεντρικής μελέτης από την Ιταλία,¹³ στην οποία συμμετείχαν 51 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που μεταπήδησαν από την ενδοφλέβια στην υποδόρια μορφή του abatacept. Δεκατέσσερις από αυτούς τους ασθενείς (27,5%) χρειάστηκε να επιστρέψουν στην ενδοφλέβια μορφή χορήγησης, κατά μέσον όρο μετά από 11 δόσεις της υποδορίας μορφής (εύρος 5-30 δόσεις). Σε 13 περιπτώσεις η αλλαγή κρίθηκε αναγκαία λόγω έξαρσης του νοσήματος (αύξηση της μέσης τιμής του DAS28 σε 3.96 από 2.19 κατά την έναρξη, p=0.002), ενώ σε ένα περιστατικό η διακοπή ήταν επιβεβλημένη λόγω εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών (ναυτία και κεφαλαλγία). Έχει ενδιαφέρον να σημειωθεί ότι η μικρή

αυτή μελέτη ήταν αναδρομική χωρίς προκαθορισμένο ορισμό της έξαρσης. Από τους ασθενείς που επέστρεψαν σε ενδοφλέβιο abatacept, το 43% είχε χαμηλή ενεργότητα νόσου (DAS28<3,1), ενώ η συμμόρφωση των ασθενών δεν καταγράφηκε και συνεπώς δεν γνωρίζουμε αν η ανάγκη αλλαγής οφειλόταν σε παράλειψη των δόσεων, έλλειψη εκπαίδευσης στην υποδόρια χορήγηση ή ισχυρή προτίμηση του ασθενούς σε ενδοφλέβια χορήγηση έναντι της υποδόριας. Επιπλέον, το ποσοστό των ασθενών που έλαβαν υποδόριο abatacept σε συνδυασμό με κάποιο DMARD σε αυτή τη μελέτη ήταν μικρότερο από ότι στην ACQUIRE⁴ (84% vs 99.6%) και οι συγγραφείς πιθανολογούν ότι αυτό ενδεχομένως επηρέασε τα αποτελέσματά τους. Σημαντικό είναι ακόμη ότι οι 13 από τους συνολικά 14 ασθενείς που επέστρεψαν στην ενδοφλέβια μορφή χορήγησης του abatacept ξαναμπήκαν σε ύφεση μετά από 1 έως 2 ενδοφλέβιες εγχύσεις του φαρμάκου, γεγονός που υποδηλώνει ότι ακόμη και μια αποτυχημένη θεραπευτική δοκιμή με υποδόριο abatacept δεν αναιρεί την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της ενδοφλέβιας μορφής.

Η μελέτη AMPLE⁸ παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον, καθώς αποτελεί μία από τις λίγες μέχρι στιγμής διαθέσιμες μελέτες σύγκρισης δύο βιολογικών παραγόντων μεταξύ τους. Στόχος ήταν να συγκριθεί η χορήγηση υποδορίου abatacept 125mg/εβδομάδα με υποδόριο adalimumab 40mg/δύο εβδομάδες σε ασθενείς με ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα, ανθεκτικούς στη θεραπεία με μεθοτρεξάτη και οι οποίοι δεν είχαν ξαναπάρει αγωγή με βιολογικά φάρμακα στο παρελθόν. Σε αυτήν την πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, προοπτική, φάσης IIIb μελέτη που συμπεριέλαβε 646 ασθενείς, το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο ήταν η απόκριση στη θεραπεία κατά ACR20 στους 12 μήνες. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 να λάβουν έναν από τους δύο προαναφερθέντες βιολογικούς παράγοντες σε συνδυασμό με σταθερή δόση μεθοτρεξάτης 15-25mg/εβδομάδα. Στο τέλος του πρώτου χρόνου, το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν ανταπόκριση κατά ACR20 ήταν 64.8% (95% CI 59.5%, 70.0%) στην ομάδα του υποδορίου abatacept και 63.4% (95% CI 58.2%, 68.6%) στην ομάδα του υποδορίου adalimumab. Η εκτιμώμενη διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων ήταν 1.8% (95% CI 5.6%, 9.2%), καταδεικνύοντας έτσι τη μη κατωτερότητα του υποδορίου abatacept εν συγκρίσει προς το υποδόριο adalimumab. Ομοίως, σύγκριμα μεταξύ των δύο ομάδων ήταν στον ένα χρόνο και τα ποσοστά ανταπόκρισης κατά ACR50 (46.2% [95% CI 40.7%, 51.7%] vs 46% [95% CI 40.6%, 51.4%]) και ACR70 (29.2% [95% CI 24.2%, 34.2%] vs 26.2% [95% CI 21.5%, 31.0%]) για τους ασθενείς που έλαβαν υποδόριο abatacept και υποδόριο adalimumab, αντιστοίχως). Η βελτίωση του δείκτη DAS28-CRP στο έτος ήταν

2.30±0.08 για την ομάδα του υποδορίου abatacept και 2.27±0.08 (mean±SEM) για την ομάδα του υποδορίου adalimumab, ενώ σύγκριμα ήταν τα ποσοστά των ασθενών που πέτυχαν ύφεση και χαμηλή ενεργότητα νόσου με βάση αυτό το δείκτη. Ως προς τη λειτουργική κατάσταση των ασθενών, δεν παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων στη μεταβολή του HAQ-DI στον ένα χρόνο (μείωση 0.60±0.04 για το υποδόριο abatacept και 0.59±0.03 [mean±SEM] για το υποδόριο adalimumab). Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι στη μελέτη AMPLE η ομάδα του abatacept και η ομάδα του adalimumab δε διέφεραν ούτε ως προς το χρόνο έναρξης της βελτίωσης όλων των παραπάνω δεικτών (ACR20, 50, 70, DAS28-CRP και HAQ-DI). Τέλος, αναφορικά με την ακτινολογική πρόοδο του νοσήματος, η μεταβολή του ολικού τροποποιημένου Sharp/van der Heijde score ήταν συγκρίσιμη στις δύο ομάδες, 0.58±3.22 (mean±SD) στους ασθενείς που έλαβαν υποδόριο abatacept, έναντι 0.38±5 στους ασθενείς που έλαβαν υποδόριο adalimumab, με ένα ποσοστό 84.8% να εμφανίζει ακτινολογική στασιμότητα στην πρώτη ομάδα έναντι 88.6% στη δεύτερη (εκτιμώμενη διαφορά 4.1% [95% CI 1.5%, 9.6%]).

Τέλος, η AVERT⁹ ήταν μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης IIIb, διάρκειας 24 μηνών, που περιλάμβανε μία 12μηνη περίοδο χορήγησης φαρμάκου με διπλά τυφλό σχεδιασμό. Στόχος ήταν να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα του υποδορίου abatacept, χορηγούμενου μόνου του ή σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, στην πολύ πρώιμη ρευματοειδή αρθρίτιδα, καθώς και η ικανότητα της μονοθεραπείας και του συνδυασμού να διατηρήσουν την ύφεση στους έξι μήνες μετά τη διακοπή χορήγησης αγωγής. Κριτήρια ένταξης στη μελέτη αποτέλεσαν - μεταξύ άλλων - η επίμονη παρουσία συμπτωμάτων για χρονικό διάστημα ≤2ετών, το DAS28-CRP≥3.2 και η παρουσία αντισωμάτων κατά κιτρουλλινωμένων πεπτιδίων. Οι ασθενείς έπρεπε να μην έχουν λάβει μεθοτρεξάτη στο παρελθόν ή να έχουν λάβει για διάστημα μικρότερο των τεσσάρων εβδομάδων, ενώ σταθερή έπρεπε να παραμείνει η δόση των κορτικοειδών σε όσους ελάμβαναν. Η μελέτη συμπεριέλαβε 351 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 να λάβουν είτε υποδόριο abatacept 125mg/εβδομάδα ως μονοθεραπεία, είτε υποδόριο abatacept 125mg/εβδομάδα σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, είτε μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη σε δόση 15-20mg/εβδομάδα, για 12 μήνες. Όσοι εκ των ασθενών πέτυχαν DAS28-CRP<3.2 στην πρώτη φάση μπορούσαν να εισέλθουν στη φάση απόσυρσης των φαρμάκων για τους επόμενους 12 μήνες. Μετά το 15^ο μήνα προβλεπόταν θεραπεία διάσωσης με συνδυασμό υποδορίου abatacept και μεθοτρεξάτης αν κάποιος ασθενής έκανε έξαρση. Στους 12 μήνες, ο συνδυασμός του υποδορίου abatacept με μεθοτρεξάτη φάνηκε πιο αποτελεσματικός από τη μονο-

θεραπεία με μεθοτρεξάτη, με 60.9% (70/115) των ασθενών να εμφανίζουν DAS28-CRP < 2.6 στην ομάδα του συνδυασμού, έναντι 45.2% (52/115) στην ομάδα της μονοθεραπείας (OR [95%CI] 2.01 [1.18,3.43], $p=0.010$). Η μονοθεραπεία με υποδόριο abatacept είχε συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα στο ένα έτος με τη μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη, καθώς 42.5% (48/113) των ασθενών που έλαβαν αυτή την αγωγή μπήκαν σε ύφεση. Στους 18 μήνες τα ποσοστά των ασθενών που παρέμειναν σε ύφεση μετά την απόσυρση της θεραπείας ήταν 14.8% (17/115) στην ομάδα του συνδυασμού και 7.8% (9/115) στην ομάδα της μονοθεραπείας με μεθοτρεξάτη (OR [95% CI] 2.51 [1.02,6.18], $p=0.045$). Η μονοθεραπεία με υποδόριο abatacept διατήρησε 12.4% (14/113) των ασθενών σε ύφεση στους 18 μήνες, ποσοστό συγκρίσιμο με εκείνο της μονοθεραπείας με μεθοτρεξάτη.

β. Δεδομένα Ασφαλείας

Τα δεδομένα ασφαλείας που περιλαμβάνονται στις προαναφερθείσες μελέτες συγκλίνουν στο ότι το υποδόριο abatacept αποτελεί μία μάλλον ασφαλή θεραπευτική επιλογή μεταξύ των διαθέσιμων βιολογικών παραγόντων για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα. Οι Alten και συνεργάτες¹⁴ συγκέντρωσαν και ανέλυσαν τα μακροχρόνια δεδομένα ασφαλείας του υποδορίου abatacept από μία διπλή τυφλή μελέτη φάσης IIa,³ δύο διπλές τυφλές μελέτες φάσης IIIb (ALLOW⁶ και ACQUIRE⁴) και δύο ανοιχτού σχεδιασμού μελέτες, φάσης IIIb (ACCOMPANY⁵ και ATTUNE⁷). Η ανάλυση συμπεριέλαβε συνολικά 1879 ασθενείς με 4214.6 ασθενείς-έτη έκθεσης στο σκεύασμα. Σε αυτή τη συγκεντρωτική ανάλυση, η επίπτωση σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 9.97 (95% CI 9.02–11.02) και αφορούσε κυρίως εκδηλώσεις από το μυοσκελετικό και λοιμώξεις. Η επίπτωση σοβαρών λοιμώξεων ήταν 1.79 (95% CI, 1.42–2.24) με πιο συχνή την πνευμονία, την ουρολοίμωξη και τη γαστρεντερίτιδα. Τα περιστατικά φυματίωσης ήταν σπάνια, με επίπτωση 0.09 (95% CI, 0.04–0.25). Η επίπτωση κακοήθειας ήταν 1.32 (95% CI 1.01–1.72) με πιο συχνούς τους συμπαγείς όγκους, ενώ τα αυτοάνοσα συμβάματα είχαν επίπτωση 1.37 (95% CI 1.06–1.78), με πιο συχνή την εμφάνιση ψωρίασης και συνδρόμου Sjögren. Συνολικά σημειώθηκαν 25 θάνατοι (επίπτωση 0.59 [95% CI 0.40–0.88]), εκ των οποίων 7 συσχετίστηκαν πιθανώς ή με βεβαιότητα με το σκεύασμα. Οι τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης ήταν αρκετά σπάνιες, ήπιες και καλώς ανεκτές και συνήθως ελάμβαναν χώρα μέσα στο πρώτο εξάμηνο από την έναρξη της αγωγής. Από μία ανάλυση υποομάδων διαπιστώθηκε ότι ασθενείς που είχαν χαμηλότερο σωματικό βάρος (<100Kg) και μικρότερη ηλικία (<65 έτη) κατά την έναρξη της θεραπείας με υποδόριο abatacept είχαν μικρότερη πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμη-

των ενεργειών. Συνολικά, το προφίλ ασφαλείας του υποδορίου abatacept φαίνεται ότι είναι συγκρίσιμο με αυτό του ενδοφλεβίου σκευάσματος, όπως προκύπτει από την αντιπαραβολή των δεδομένων της ανάλυσης των Alten και συνεργατών με τα δεδομένα μιας παλαιότερης, αντίστοιχης συγκεντρωτικής ανάλυσης, η οποία συμπεριέλαβε 4149 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που έλαβαν ενδοφλέβιο abatacept συνεχώς, για μέχρι και 7 έτη.¹⁵

Τα αποτελέσματα της AMPLE⁸ και της AVERT,⁹ δύο πολυκεντρικών, τυχαιοποιημένων μελετών που δεν περιλαμβάνονται στην ανάλυση των Alten και συνεργατών, επίσης ενισχύουν την άποψη ότι το υποδόριο abatacept διαθέτει ένα μάλλον ευνοϊκό προφίλ ασφαλείας. Η AMPLE,⁸ που όπως προαναφέρθηκε συνέκρινε το υποδόριο abatacept με το υποδόριο adalimumab σε πληθυσμό 646 ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα χαρακτηριστικά ασφαλείας των δύο βιολογικών παραγόντων ήταν συγκρίσιμα. Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν στο 10.1% των ασθενών υπό υποδόριο abatacept, έναντι 9.1% των ασθενών υπό υποδόριο adalimumab. Ποσοστό 1.3% όσων ελάμβαναν υποδόριο abatacept αναγκάστηκαν να διακόψουν το φάρμακο λόγω σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, έναντι 3% στην ομάδα του υποδορίου adalimumab. Ομοίως, συγκρίσιμα μεταξύ των δύο ομάδων ήταν τα ποσοστά εμφάνισης σοβαρών λοιμώξεων (2.2% στην ομάδα του sc abatacept, έναντι 2.7% στην ομάδα του sc adalimumab), κακοήθειας (1.6% στην ομάδα του sc abatacept, έναντι 1.2% στην ομάδα του sc adalimumab) και αυτοάνοσων συμβάντων (3.1% στην ομάδα του sc abatacept, έναντι 1.2% στην ομάδα του sc adalimumab). Ωστόσο, από τους 9 ασθενείς που εμφάνισαν σοβαρή λοίμωξη στην ομάδα του υποδορίου adalimumab, οι 5 αναγκάστηκαν να διακόψουν την αγωγή, ενώ καμία διακοπή λόγω σοβαρής λοίμωξης δε σημειώθηκε στην ομάδα του abatacept. Τέλος, σημαντικά λιγότεροι ασθενείς στην ομάδα του υποδορίου abatacept εμφάνισαν τοπική αντίδραση στο σημείο της ένεσης (3.8% στην ομάδα του sc abatacept, έναντι 9.1% στην ομάδα του sc adalimumab, $p=0.006$). Τα δεδομένα ασφαλείας για το υποδόριο abatacept που προέρχονται από τη μελέτη AVERT,⁹ είναι επίσης ενθαρρυντικά. Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες εκδηλώθηκαν σε 12.1%, 6.7% και 7.8% όσων ελάμβαναν μονοθεραπεία με υποδόριο abatacept, συνδυασμό υποδορίου abatacept με μεθοτρεξάτη και μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη, αντίστοιχα. Σοβαρές λοιμώξεις εμφάνισε το 3.4%, 0.8% και 0% των ασθενών αντίστοιχα, ενώ σε διακοπή της αγωγής λόγω σοβαρής ανεπιθύμητης ενέργειας προχώρησε το 4.3%, 1.7% και 2.6% των ασθενών σε κάθε ομάδα, αντιστοίχως.

γ. Ανοσογονικότητα του υποδόριου Abatacept

Σημαντική συνιστώσα της ασφάλειας των βιολογικών παραγόντων αποτελεί η ανοσογονικότητά τους, καθώς ο σχηματισμός αντισωμάτων έναντι των μορίων αυτών συνοδεύεται συχνά από απώλεια της αποτελεσματικότητάς τους και από εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών. Σε τρεις από τις προαναφερθείσες μελέτες, στην ACCOMPANY,⁵ την ALLOW⁶ και την ATTUNE,⁷ η ανοσογονικότητα του υποδόριου abatacept αποτέλεσε πρωταρχικό καταληκτικό σημείο. Στην ανοιχτού σχεδιασμού μελέτη ACCOMPANY,⁵ η χορήγηση sc abatacept για διάστημα 4 μηνών, είτε σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη ή χωρίς, προκάλεσε την παροδική εμφάνιση αντισωμάτων κατά του φαρμάκου σε 3.9% των ασθενών στην ομάδα του συνδυασμού με μεθοτρεξάτη και σε 4.1% των ασθενών στην ομάδα της μονοθεραπείας. Ουδείς εκ των ασθενών παρέμεινε θετικός για αντισώματα κατά τον τέταρτο μήνα. Στη φάση επέκτασης της μελέτης μόνο σε έναν ασθενή (1.1%) διαπιστώθηκε ανοσογονικότητα του υποδόριου abatacept. Συμπερασματικά, η ανοσογονικότητα του υποδόριου abatacept είναι χαμηλή και δεν επηρεάζεται από τη συγχορήγηση ή μη μεθοτρεξάτης. Στη διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη ALLOW⁶ η διακοπή της χορήγησης sc abatacept για 12 εβδομάδες και η επανέναρξή της, φάνηκε να προκαλεί μία μη στατιστικά σημαντική αύξηση της ανοσογονικότητας του σκευάσματος κατά τη φάση απόσυρσης (7/73 ασθενείς είχαν αντισώματα στην ομάδα που διέκοψε έναντι 0/38 στην ομάδα που συνέχισε το abatacept, $p=0.119$), που ανεστράφη με την επανέναρξη της θεραπείας (2/73 ασθενείς με αντισώματα στην ομάδα που διέκοψε έναντι 1/38 στην ομάδα που συνέχισε το abatacept). Κατά συνέπεια και αυτή η μελέτη τεκμηριώνει ότι η ανοσογονικότητα του υποδόριου abatacept είναι μικρή και δεν επηρεάζεται από μια βραχυχρόνια διακοπή στη λήψη του σκευάσματος. Επιπλέον, η ανοιχτού σχεδιασμού μελέτη ATTUNE,⁷ στην οποία ασθενείς που ελάμβαναν μακροχρονίως ενδοφλέβιο abatacept άλλαξαν σε υποδόρια μορφή χορήγησης, αποκάλυψε ότι η αλλαγή αυτή είχε πολύ μικρές επιπτώσεις στην ανοσογονικότητα του φαρμάκου. Στους τρεις μήνες μόνο 8 από τους 123, συνολικά, ασθενείς βρέθηκαν οροθετικοί για αντισώματα έναντι του πλήρους μορίου ή του CTLA4 τμήματος του abatacept, εκ των οποίων οι 6 είχαν γνωστά αντισώματα και πριν την αλλαγή σε υποδόριο σκευάσμα. Επιπλέον σε 6/8 αυτούς ασθενείς η κλινική αποτελεσματικότητα του υποδόριου abatacept διατηρήθηκε και μόνο σε 2 παρατηρήθηκε επιδείνωση. Τέλος, η διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη ACQUIRE⁴ στα πλαίσια της οποίας επίσης εξετάστηκε η ανοσογονικότητα, δεν έδειξε διαφορά του υποδόριου σε σχέση με το ενδοφλέβιο abatacept (αντισώματα ανιχνεύθηκαν σε 1,1% vs. 2.2% των ασθενών στις δύο ομάδες αντίστοιχα).

Σημειωτέον η παρουσία αντισωμάτων σε αυτούς τους ασθενείς δε φάνηκε να επηρεάζει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του σκευάσματος.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Παρότι οι βιολογικοί παράγοντες για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας είναι σήμερα περισσότεροι από ποτέ, η επιλογή του καταλληλότερου σκευάσματος για τον κάθε ασθενή εξακολουθεί να καθορίζεται σε μεγάλο βαθμό εμπειρικά. Η σειρά με την οποία οι βιολογικοί παράγοντες κατέστησαν διαθέσιμοι, διαμορφώνει την εμπειρία μας στη χρήση τους και παίζει σημαντικό ρόλο στην επιλογή του ενός έναντι του άλλου. Δυστυχώς, η κατανόηση της παθοφυσιολογίας του νοσήματος δεν επιτρέπει ακόμη την εξατομικευμένη χρήση των φαρμάκων με βάση το μηχανισμό δράσης τους. Εξάλλου, τα δεδομένα σύγκρισης μεταξύ δύο ή περισσότερων βιολογικών παραγόντων είναι μέχρι στιγμής λίγα,^{8,16,17} ενώ μόλις πρόσφατα κάποια βιολογικά φάρμακα πήραν έγκριση να χρησιμοποιούνται ως αγωγή πρώτης γραμμής.¹ Σε αυτά τα πλαίσια, μία από τις σημαντικότερες παραμέτρους που καθορίζει την επιλογή βιολογικού παράγοντα παραμένει η οδός χορήγησης του φαρμάκου. Δεν πρέπει να παραγνωρίζεται η σημασία της οδού χορήγησης τόσο για την ποιότητα ζωής του ασθενούς, όσο και για το κόστος της θεραπείας, αλλά και για την προσβασιμότητα του ασθενούς στο φάρμακο, ειδικά σε μία χώρα όπως η δική μας με τους γεωγραφικούς περιορισμούς που συνεπάγεται το πλήθος των απομονωμένων νησιωτικών και ορεινών οικισμών. Το abatacept είναι ο πρώτος βιολογικός παράγοντας για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα που κατέστη διαθέσιμος τόσο ως ενδοφλέβιο, όσο και ως υποδόριο σκευάσμα και αυτό αναμφίβολα δίνει περισσότερες δυνατότητες στο θεράποντα να εξατομικεύσει την αγωγή.

Όσον αφορά στην προτίμηση των ασθενών σχετικά με την οδό χορήγησης των βιολογικών παραγόντων οι γνώμες είναι μοιρασμένες. Σε μία πρόσφατη Ιταλική μελέτη¹⁸ 802 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, που δεν είχαν λάβει ποτέ anti-TNF- α παράγοντα, ρωτήθηκαν για την προτιμώμενη οδό χορήγησης του φαρμάκου. Κατά ενδιαφέροντα τρόπο, το 50,2% επέλεξε την ενδοφλέβια οδό, ενώ το 49,8% την υποδόρια οδό χορήγησης του anti-TNF- α . Το αίσθημα ασφάλειας που δημιουργεί η παρουσία του ιατρού κατά την ενδοφλέβια χορήγηση ήταν καθοριστικός παράγοντας στην πρώτη περίπτωση, ενώ η μεγαλύτερη ευελιξία και η δυνατότητα παραμονής στο σπίτι έπαιζε σημαντικό ρόλο στη δεύτερη επιλογή.

Παρότι δεν υπάρχουν ακόμη επαρκή κλινικά δεδομένα από μακροχρόνια έκθεση στο υποδόριο abatacept, τα ευρήματα της ACQUIRE⁴ και η συγκεντρωτική ανάλυση των δεδομένων ασφαλείας 5 μελετών από

τους Alten και συνεργάτες,¹⁴ έδειξαν ότι το υποδόριο abatacept έχει συγκρίσιμο προφίλ ασφάλειας και αποτελεσματικότητας με το ενδοφλέβιο σκεύασμα. Σύμφωνα με τη μελέτη ATTUNE,⁷ η αλλαγή από την ενδοφλέβια μορφή χορήγησης στην υποδόρια μορφή είναι μια ασφαλής επιλογή, που συνοδεύεται από διατήρηση της αποτελεσματικότητας του φαρμάκου. Ακόμη όμως και σε περίπτωση έξαρσης της νόσου μετά την αλλαγή στο υποδόριο σκεύασμα, η επαναφορά της ενδοφλέβιας χορήγησης είναι επαρκής για να αποκαταστήσει τον έλεγχο του νοσήματος, όπως έδειξε μία μικρή, ανεξάρτητη μελέτη από την Ιταλία.¹³ Στη συνήθη κλινική πρακτική, προτείνεται η χορήγηση μίας ενδοφλέβιας δόσης φόρτισης του abatacept, πριν την έναρξη του υποδορίου σκευάσματος. Όπως όμως έδειξαν τα δεδομένα της μελέτης ACCOMPANY αλλά και της μελέτης AMPLE, στις οποίες δεν προηγήθηκε ενδοφλέβια φόρτιση, η παράλειψη αυτού του βήματος δεν επηρεάζει την αποτελεσματικότητα. Επίσης, η προσωρινή διακοπή της χορήγησης υποδορίου abatacept με επανέναρξη της αγωγής μετά από χρονικό διάστημα 3 μηνών, παρότι συνοδεύτηκε από παροδική μείωση της αποτελεσματικότητας και αύξηση της ανοσογονικότητας του φαρμάκου κατά τη φάση απόσυρσης, δε φάνηκε να έχει τελικά επιπτώσεις στην ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του σκευάσματος, καθόσον η αρχική επιδείνωση αναστράφηκε μετά την επανέναρξη της αγωγής.⁶ Ως προς την αποτελεσματικότητα του υποδορίου abatacept όταν αυτό χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, η μελέτη ACCOMPANY⁵ έδειξε ότι στους 4 μήνες η βελτίωση ήταν συγκρίσιμη στις δύο ομάδες. Βέβαια, στη φάση επέκτασης αυτής της μελέτης χρειάστηκε να προστεθεί μεθοτρεξάτη στο 23.3% των ασθενών που ελάμβαναν αρχικά μονοθεραπεία, προκειμένου να διατηρήσουν την ύφεσή τους. Επιπλέον η μελέτη AVERT,⁹ που διενεργήθηκε σε ασθενείς με πολύ πρώιμη ρευματοειδή αρθρίτιδα και είχε τρία θεραπευτικά σκέλη: μονοθεραπεία με υποδόριο abatacept, συνδυασμό υποδορίου abatacept με μεθοτρεξάτη και μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη, έδειξε σαφή υπεροχή του συνδυασμού σε σχέση με τις μονοθεραπείες. Τέλος, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα αποτελέσματα της άμεσης σύγκρισης του υποδορίου abatacept με το υποδόριο adalimumab στη μελέτη AMPLE,⁸ από την οποία προκύπτει ότι οι δύο βιολογικοί παράγοντες δε διαφέρουν ως προς την αποτελεσματικότητα, το χρόνο έναρξης της δράσης τους, και την ασφάλειά τους, με το abatacept να υπερτερεί ως προς την εμφάνιση λιγότερων τοπικών αντιδράσεων στο σημείο της ένεσης.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στην παρούσα εργασία ανασκοπούνται τα δεδομένα ασφαλείας και αποτελεσματικότητας του υποδορίου abatacept, ενός βιολογικού παράγοντα που στην ενδοφλέβια μορφή χορήγησης κατέχει ήδη σημαντικό ρόλο στη θεραπευτική της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Παρότι ο χρόνος έκθεσης των ασθενών στο υποδόριο abatacept είναι ακόμη βραχύς, τα αποτελέσματα από τις διαθέσιμες μελέτες δείχνουν ότι το υποδόριο σκεύασμα είναι συγκρίσιμο με το ενδοφλέβιο ως προς την ικανότητά του να προκαλεί ύφεση, να βελτιώνει τους λειτουργικούς δείκτες των ασθενών και να αναστέλλει την ακτινολογική εξέλιξη της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, ενώ μελέτες σύγκρισης δείχνουν ότι είναι εξίσου αποτελεσματικό και με το υποδόριο adalimumab. Επιπλέον, όπως και το ενδοφλέβιο σκεύασμα, το υποδόριο abatacept αποτελεί μια μάλλον ασφαλή θεραπευτική επιλογή. Η πρόσφατη διαθέσιμη δυνατότητα χορήγησης του abatacept είτε ως ενδοφλεβίου είτε ως υποδορίου σκευάσματος, έχει ιδιαίτερη σημασία για τους ρευματολόγους και τους ασθενείς τους, αφού αυξάνει την ευελιξία στον καθορισμό της θεραπευτικής αγωγής και παριστά μία ευπρόσδεκτη λύση για τους ασθενείς εκείνους που δε θέλουν ή δε μπορούν να λάβουν ενδοφλέβιο αγωγή.

Βιβλιογραφία

1. Smolen J, Landewé R, Breedveld F, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2013;73:492–509.
2. Conti F, Ceccarelli F, Massaro L, Cipriano E, Di Franco M, Alessandri C, et al. Biological therapies in rheumatic diseases. *Clin Ter* 2013; 164: e413–28.
3. Corbo M, Valencia X, Raymond R, et al. Subcutaneous administration of abatacept in patients with rheumatoid arthritis: Pharmacokinetics, safety and immunogenicity [EULAR abstract SAT0101]. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(Suppl. 3): 574
4. Genovese M, Covarrubias A, Leon G, Mysler E, Keiserman M, Valente R, et al. Subcutaneous abatacept versus intravenous abatacept: A phase IIIb noninferiority study in patients with an inadequate response to methotrexate. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 2854–64.
5. Nash P, Nayiager S, Genovese M, Kivitz AJ, Oelke K, Ludivico C, et al. Immunogenicity, Safety, and Efficacy of Abatacept Administered Subcutaneously With or Without Background Methotrexate in Patients With Rheumatoid Arthritis: Results From a Phase III, International, Multicenter, Parallel-Arm, Open-Label Study. *Arthritis Care Res* 2013; 65: 718–28.
6. Kaine J, Gladstein G, Strusberg I, Robles M, Louw I, Gujrathi S, et al. Evaluation of abatacept administered subcutaneously in adults with active rheumatoid arthritis: impact of withdrawal and reintroduction on immunogenicity, efficacy and safety (phase IIb ALLOW study). *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 38–44.
7. Keystone E, Kremer J, Russell A, Box J, Abud-Mendoza C, Elizondo MG, et al. Abatacept in subjects who switch from intravenous to subcutaneous therapy: results from the phase IIIb ATTUNE study. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 857–61.
8. Weinblatt M, Schiff M, Valente R, van der Heijde D, Citera G, Zhao C, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: Findings of a phase IIIb, multinational, prospective, randomized study. *Arthritis & Rheumatism* 2013; 65: 28–38.
9. Emery P, Burmester G, Bykerk V, Combe BG, Furst DE, Barré E, 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: 19-26.
10. Genovese M, Tena C, Covarrubias A, Genovese MC, Tena CP, Covarrubias A, et al. Subcutaneous abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis: longterm data from the ACQUIRE trial. *J Rheumatol*. 2014; 41: 629-39.
11. Iwahashi M, Inoue H, Matsubara T, Tanaka T, Amano K, Kanamono T, et al. Efficacy, safety, pharmacokinetics and immunogenicity of abatacept administered subcutaneously or intravenously in Japanese patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: a Phase II/III, randomized study. *Mod Rheumatol* 2014; 24: 885–91.
12. Amano K, Matsubara T, Tanaka T, Inoue H, Iwahashi M, Kanamono T, et al. Long-term safety and efficacy of treatment with subcutaneous abatacept in Japanese patients with rheumatoid arthritis who are methotrexate inadequate responders. *Mod Rheumatol* 2015 ; 25: 665-71.
13. Reggia R, Franceschini F, Tincani A, Cavazzana I. Switching from Intravenous to Subcutaneous Formulation of Abatacept: A Single-center Italian Experience on Efficacy and Safety. *J Rheumatol*. 2015; 42: 193-5
14. Alten R, Kaine J, Keystone E, Nash P, Delaet I, Genovese M. Long-Term Safety of Subcutaneous Abatacept in Rheumatoid Arthritis: Integrated Analysis of Clinical Trial Data Representing More Than Four Years of Treatment. *Arthr Rheumatol* 2014; 66: 1987–97.
15. Weinblatt ME, Moreland LW, Westhovens R, Cohen RB, Kelly SM, Khan N, et al. Safety of abatacept administered intravenously in treatment of rheumatoid arthritis: integrated analyses of up to 8 years of treatment from the abatacept clinical trial program. *J Rheumatol* 2013; 40: 787–97.
16. Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, Dikranian A, Alten R, Pavelka K, et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet* 2013; 381: 1541–50.
17. Favalli EG, Bugatti S, Biggioggero M, Caporali R. Treatment comparison in rheumatoid arthritis: head-to-head trials and innovative study designs. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 831603.
18. Scarpato S, Antivalle M, Favalli EG, Nacci F, Frigelli S, Bartoli F, et al. Patient preferences in the choice of anti-TNF therapies in rheumatoid arthritis. Results from a questionnaire survey (RIVIERA study). *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 289–94.