

PROFILO DI SICUREZZA DI ANAKINRA PER IL TRATTAMENTO DELL'ARTRITE REUMATOIDE

A cura del Dott. Corrado Liparoto

INTRODUZIONE

L'artrite reumatoide (AR) è una malattia autoimmune sistemica caratterizzata da infiammazione sinoviale cronica con compromissione della funzionalità e della qualità della vita ed un aumento della morbilità e della mortalità¹. Il trattamento convenzionale dell'AR combina corticosteroidi a basso dosaggio e farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARDs), questi ultimi suddivisi in due classi principali: 1) DMARDs sintetici, che includono DMARDs convenzionali [*metotrexato (MTX)* e *leflunomide*] e DMARDs mirati (*inibitori JAK*); 2) DMARDs biologici, indicati quando il trattamento con DMARDs convenzionali fallisce o è controindicato². La continua crescita delle conoscenze sul ruolo cruciale delle citochine pro-infiammatorie nella fisiopatologia dell'AR, ha permesso negli ultimi anni la realizzazione di terapie mirate, che hanno portato a notevoli miglioramenti nei segni e sintomi della malattia e nella qualità della vita dei pazienti. Le terapie biologiche hanno azione specifica soltanto per bersagli molecolari e cellulari, tra cui citochine, come il fattore di necrosi tumorale α (TNF- α)³⁻⁷ (TNF- α -inibitori: *infliximab*, *adalimumab*, *golimumab*, *certolizumab*, *etanercept*), l'interleuchina-1 (IL-1) [inibitori IL-1beta: *anakinra*, *canakinumab*], l'interleuchina-6 (IL-6)⁸ (inibitori IL-6: *tocilizumab*) le cellule T attraverso la proteina di fusione umana ricombinante CTLA-4-immunoglobulina G (*abatacept*)⁹ e le cellule B mediante l'anticorpo monoclonale anti-CD20 selettivo chimerico (*rituximab*)¹⁰.

ANAKINRA: PROFILO FARMACOLOGICO

L'IL-1 è una citochina pro-infiammatoria fondamentale, riscontrabile nel plasma e nel liquido sinoviale dei pazienti affetti da AR. Tale citochina media numerose risposte cellulari, comprese quelle che svolgono un ruolo cruciale nell'infiammazione sinoviale¹¹. Inoltre, è stata descritta una correlazione fra le concentrazioni di IL-1 nel plasma e l'attività della malattia¹². *Anakinra* è una forma ricombinante, non glicosilata, dell'IL-1Ra, un antagonista endogeno che si lega ai recettori dell'IL-1 ed inibisce gli effetti pro-infiammatori mediati da tale citochina¹³. Il farmaco neutralizza l'attività biologica dell'interleuchina-1 α (IL-1 α) e dell'interleuchina-1 β (IL-1 β) mediante inibizione competitiva del loro legame ai recettori di tipo I dell'interleuchina-1 (IL-1RI)¹⁴. *Anakinra*, prodotto in cellule di *Escherichia coli* mediante la tecnologia del DNA ricombinante, inibisce le risposte indotte da IL-1 *in vitro*, compresa l'induzione di ossido nitrico e di prostaglandine E₂ e/o la produzione di collagenasi da parte delle cellule sinoviali, dei fibroblasti e dei condrociti. Somministrato per via

sottocutanea, il farmaco è indicato, in associazione con MTX, per il trattamento dell'AR in pazienti adulti con risposta inadeguata al solo MTX. *Anakinra* ha una biodisponibilità elevata (95%) e raggiunge livelli plasmatici massimi in 3-7 ore; viene eliminato con le urine, sotto forma immodificata per meno del 10% con un'emivita terminale di 4-6 ore. La clearance plasmatica media di *anakinra* nei soggetti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina 50-80 ml/min) e moderata (clearance della creatinina 30-49 ml/min) è risultata rispettivamente ridotta del 16% e del 50%. Nella compromissione renale grave e nella malattia renale in fase terminale (clearance della creatinina < 30 ml/min), la clearance plasmatica media si riduceva rispettivamente del 70% e del 75%. Questi dati supportano il fatto che non occorrono aggiustamenti di dose nei pazienti con compromissione renale lieve. In assenza di dati adeguati, *anakinra* deve essere usato con cautela in soggetti con insufficienza renale moderata, mentre non deve essere somministrato in pazienti con compromissione renale grave¹⁵.

TRIALS CLINICI DI SICUREZZA E TOLLERABILITA'

I farmaci biologici rappresentano un'importante innovazione nella terapia dell'AR. Appare, però, sempre più evidente che l'uso di alcuni di questi agenti terapeutici possa, in taluni pazienti, determinare la comparsa di effetti collaterali anche importanti. La sicurezza e la tollerabilità di impiego dell'antagonista umano del recettore dell'IL-1 sono state ampiamente studiate in questi ultimi anni. Sono stati condotti cinque studi clinici su *anakinra*¹⁶, incluso uno in combinazione con *etanercept*¹⁷, che hanno coinvolto un numero totale di 3055 pazienti affetti da AR, a cui sono state somministrate differenti dosi giornaliere sottocutanee (Tabella 1)¹⁸.

TABELLA 1. TRIALS CLINICI SU ANAKINRA IN PAZIENTI AFFETTI DA AR

RIFERIMENTO	PAZIENTI	CARATTERISTICHE DELL'AR	PROTOCOLLO DI STUDIO	DURATA
Bresnihan,1998	472	AR attiva e grave	Placebo (121) <i>Anakinra</i> 30 mg/giorno (119) <i>Anakinra</i> 75 mg/giorno (116) <i>Anakinra</i> 150 mg/giorno (116)	24
Cohen,2002	419	AR attiva da moderata a grave	MTX + Placebo (74) MTX + 0.04 o 0.01 o 1 o 2 mg/kg/giorno di <i>Anakinra</i> (345)	4
Cohen,2002	506	AR attiva	MTX + Placebo (251) MTX + 100 mg/giorno di <i>Anakinra</i> (250)	24
Genovese,2004	244	AR attiva	Placebo + <i>Etanercept</i> 25mg/due settimane (80) <i>Anakinra</i> 100 mg/giorno + <i>Etanercept</i> 25 mg/settimana (81) <i>Anakinra</i> 100 mg/giorno + <i>Etanercept</i> 25 mg/due settimane (81)	24
Fleischmann,2006	1414	AR attiva con e senza fattore di comorbilità	DMARD + Placebo (283) DMARD + 100 mg/giorno di <i>Anakinra</i> (1116)	24

Dall'analisi dei dati, provenienti dai *trials* clinici, *anakinra* è risultato complessivamente ben tollerato. Gli eventi avversi totali non sono aumentati in modo significativo nei pazienti che assumevano *anakinra* rispetto al placebo, verificandosi rispettivamente nel 90.0% - 93.8% rispetto all'81.0% -93.4% (tutte le percentuali sono classificate tra le più basse e le più alte dei cinque studi clinici). La maggior parte degli eventi avversi sono state reazioni al sito di iniezione, che si sono verificate con un'incidenza maggiore nel gruppo *anakinra* (19% -81%) rispetto al gruppo placebo (24.0% -29.6%) (Tabella 2).

TABELLA 2. PERCENTUALE DI REAZIONI NEL SITO DI INIEZIONE IN PAZIENTI IN TERAPIA CON PLACEBO ED ANAKINRA A DIFFERENTI REGIMI DI DOSAGGIO

RIFERIMENTO	PLACEBO	ANAKINRA	
Bresnihan 1998	25%	30 mg/giorno 75 mg/giorno 150 mg/giorno	50% 73% 81%
Cohen 2002	28%	0.04 mg/kg/giorno 0.1 mg/kg/giorno 0.4 mg/kg/giorno 1 mg/kg/giorno 2 mg/kg/giorno	19% 38% 56% 64% 63%
Cohen 2002	24%	100 mg/giorno	65%
Fleischmann 2006	29.6%	100 mg/giorno	72.5%
Genovese 2004	40% (placebo + <i>Etanercept</i>)	<i>Etanercept</i> 25mg/w + <i>Anakinra</i> 100 mg/giorno <i>Etanercept</i> 25mg/bw + <i>Anakinra</i> 100 mg/giorno	67.9% 70.4%

Se si escludono gli effetti collaterali legati alle reazioni in sede di iniezione, non è stato osservato un aumento statisticamente significativo nell'incidenza di eventi avversi nel gruppo dei pazienti trattati con *anakinra* (90.0% - 93.8%) rispetto al gruppo placebo (81.0% -93.4%)¹⁹. Lo studio di Genovese et al. (2004) ha successivamente dimostrato, inoltre, che la combinazione di *anakinra* ed *etanercept* non fornisce alcun beneficio clinico aggiuntivo, ma aumenta il numero di eventi avversi. Un significativo aumento del numero totale di prelievi, eventi avversi gravi e reazioni al sito di iniezione è stato osservato in pazienti trattati con *anakinra/etanercept* rispetto ad *etanercept* in monoterapia.

INFEZIONI

Per quanto riguarda le infezioni, non è stata rilevata nessuna differenza statisticamente significativa nella frequenza di comparsa fra il gruppo dei pazienti che assumeva *anakinra* (5% -40%) ed il gruppo placebo (12.0-45.4%), dopo 24 settimane. Tuttavia, una recente meta-analisi, che ha raccolto dati provenienti da 2771 pazienti, ha confermato un'aumentata frequenza di infezioni gravi, che sono risultate dose-dipendente²⁰. Trenta infezioni gravi (1.4%) sono state osservate nel gruppo *anakinra* mentre 4 (0.5%) nel gruppo placebo. Le tipologie di infezioni gravi sono state riportate solo nello studio di *Fleischman et al (2006)*; delle 24 infezioni severe descritte, 23 si sono verificate nel gruppo *anakinra* (n= 1116) e 1 nel gruppo placebo (n= 283)²¹. Le infezioni gravi, osservate in pazienti trattati con *anakinra* comprendevano polmonite, osteomielite, borsite, *herpes zoster* e cancrena. Sono stati registrati 15 decessi; tuttavia, la maggior parte di questi pazienti presentava condizioni cliniche preesistenti. Infine, sono state riportate solo tre infezioni opportunistiche (infezione micobatterica atipica, istoplasmosi, esofagite da candida). Tuttavia, i dati disponibili derivanti dalla pratica clinica, sulla comparsa di infezioni in pazienti che assumono *anakinra*, risultano limitati²².

NEOPLASIE

Eventi avversi meno frequenti, come le neoplasie, non possono essere adeguatamente studiati in *trial* clinici di breve durata. Sarebbero necessari studi osservazionali a lungo termine per analizzare le relazioni esistenti tra cancro ed *anakinra*. Ad oggi è stato condotto solo un *trial* in aperto in pazienti affetti da AR sottoposti a trattamento con *anakinra*. Il tasso di eventi avversi, per tutte le neoplasie maligne in pazienti trattati con *anakinra* fino a tre anni, è stato di 1.2 eventi per 100 pazienti/anno. Le più comuni forme di neoplasia segnalate sono state carcinoma cutaneo a cellule basali o squamose (nove eventi su sette pazienti), melanoma maligno (quattro eventi su quattro pazienti), cancro al seno (tre eventi su tre pazienti) e linfoma (tre eventi su tre pazienti). Rapporti standardizzati di incidenza (SIR) hanno mostrato un'incidenza superiore al previsto per il melanoma [SIR = 5.48 (intervallo di confidenza al 95% (CI), 1.49-14.00)] ed il linfoma [SIR = 3.71 (0.77-11.0)] in pazienti esposti ad *anakinra* rispetto alla popolazione generale. A causa della presenza di fattori di rischio aggiuntivi nei pazienti con AR e di fattori confondenti, non è ancora possibile determinare se le neoplasie maligne siano o meno correlate al trattamento con *anakinra*.

IMMUNOGENICITÀ

La presenza di anticorpi anti-*anakinra* nel siero è stata valutata in due studi. Nello studio di *Cohen et al (2002)*,

un totale di 57 soggetti trattati con placebo (13.6%) e 297 pazienti trattati con *anakinra* (70.9%) sono stati sottoposti a screening per la rilevazione di anticorpi anti-*anakinra* alle settimane 0, 2, 4, 8, 12, 16, 20 e 24²³. Otto dei 297 soggetti trattati con *anakinra* (2.7%) sono risultati sieroreattivi in un determinato momento dello studio, ma nessuno è risultato tale in più momenti. Mentre, 1 dei 57 soggetti trattati con placebo (1.8%) è risultato sieroreattivo ad *anakinra* solo al basale. Nessuna evidenza di anticorpi neutralizzanti è stata rilevata. Nello studio di *Fleischman et al. (2006)*, 672 su 1340 (50.1%) pazienti trattati con *anakinra* sono risultati positivi ad un test immunologico eseguito per la rilevazione di anticorpi anti-*anakinra*, e 25 soggetti (1.9%) hanno presentato anticorpi neutralizzanti. Inoltre, 12 pazienti sono tornati allo stato sieronegativo per gli anticorpi neutralizzanti nel corso dello studio. Dei 25 pazienti positivi per anticorpi neutralizzanti, 13 (52%) hanno avuto una progressione della malattia, che è stata segnalata come un evento avverso. In 6 pazienti, la progressione della malattia si è verificata entro tre mesi dalla sieropositività. Infine, non sono state riscontrate relazioni tra la presenza di anticorpi neutralizzanti e l'insorgenza di gravi reazioni allergiche, neoplasie, infezioni opportunistiche o infezioni gravi.

EFFETTI SUI PARAMETRI DI LABORATORIO

In generale, non sono state riscontrate anomalie ematologiche o biochimiche clinicamente significative in pazienti trattati con *anakinra*. Solo un numero limitato di soggetti ha manifestato neutropenia (0.8% -1.2%) durante gli studi clinici. Inoltre, il protocollo di questi *trial* prevedeva l'interruzione del trattamento nel caso in cui la conta assoluta di neutrofili fosse scesa al di sotto di 2.0×10^3 /litro. Tuttavia, in nessun soggetto le variazioni nella conta dei neutrofili sembravano essere associate a gravi episodi infettivi e, inoltre, nessuno dei soggetti che ha manifestato episodi infettivi severi ha sviluppato neutropenia.

CLASSIFICAZIONE SISTEMICA ORGANICA	FREQUENZA	EFFETTO INDESIDERATO
Infezioni ed infestazioni	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Infezioni gravi
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Neutropenia Trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario	Non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Reazioni allergiche, tra cui reazioni anafilattiche, angioedema, orticaria e prurito
Patologie del sistema nervoso	Molto comune ($\geq 1/10$)	Cefalea
Sistema epatobiliare	Non comune ($\geq 1/1.000$ - $< 1/100$) Non nota	Aumento degli enzimi epatici Epatite non infettiva
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune ($\geq 1/10$) Non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Reazione nel sito di iniezione Eruzione cutanea
Esami diagnostici	Molto comune ($\geq 1/10$)	Aumento della colesterolemia

CONCLUSIONI

Anakinra è stato il primo inibitore dell'IL-1 proposto nel trattamento dell'AR in monosomministrazione giornaliera per via sottocutanea. Gli studi clinici condotti hanno dimostrato che *anakinra* rappresenta un trattamento efficace per l'AR e, inoltre, hanno supportato l'ipotesi che il ripristino dell'equilibrio fisiologico tra IL-1 e IL-1Ra si traduce in esiti clinici favorevoli. Nel corso dei *trial* clinici sono stati osservati miglioramenti significativi nell'attività della malattia, nella progressione radiografica e negli esiti riferiti dal paziente, compresi i livelli di dolore e la capacità funzionale. In conclusione è possibile affermare che, sebbene sia necessaria una più ampia esperienza clinica, per poter definire ulteriormente il ruolo dell'*anakinra* nel trattamento dell'AR, questa nuova terapia per la scarsità di effetti collaterali importanti, rilevati durante gli studi, potrebbe rivestire un ruolo significativo nel trattamento dell'AR.

BIBLIOGRAFIA

1. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furts D, Kalden J, Weisman M, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomized phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* 1999; 354:1932–9.
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. 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.
4. Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall EA, Fleischmann RM, Bulpitt KJ, et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 130:478–86.
5. Moreland LW, Cohen SB, Baumgartner SW, Baumgartner SW, Tindall EA, Bulpitt KJ, et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001; 28:1238–44.
6. Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, Strand V, Birbara CA, Compagnone D, et al. Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J Rheumatol* 2003; 30:2563–71.
7. Van de Putte LB, Atkins C, Malaise M, Sany J, Russell AS, van Riel PLCM, et al. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:508–16.
8. Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, Pavelka K, Bröll J, Balint G, Emery P, Raemen F, Petersen J, Smolen J, Thomson D, Kishimoto T; CHARISMA Study Group. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis Rheum* 2006; 54:2817–29.
9. Moreland LW, Alten R, Van den Bosch F, Appelboom T, Leon M, Emery P, et al. Costimulatory blockade in patients with rheumatoid arthritis: a pilot, dose- finding, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating CTLA-4Ig and LEA29Y eighty-five days after the first infusion. *Arthritis Rheum* 2002; 46:1470–9.
10. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004; 350:2572–81.
11. Rooney M, Symons JA, Duff GW. Interleukin 1 beta in synovial fluid is related to local disease activity in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1990; 10: 217–19.
12. Miller LC, Lynch EA, Isa S, Logan JW, Dinarello CA, Steere AC. Balance of synovial fluid IL-1 beta and IL-1 receptor antagonist and recovery from Lyme arthritis. *Lancet* 1993; 341:146–8.
13. Seitz M, Loetscher P, Dewald B, Towbin H, Rordorf C, Gallati H, et al. Interleukin 1 (IL-1) receptor antagonist, soluble tumor necrosis factor receptors, IL-1 beta, and IL-8—markers of remission in rheumatoid arthritis during treatment with methotrexate. *J Rheumatol* 1996; 23:1512–16.
13. Dripps DJ, Brandhuber BJ, Thompson RC, Eisenberg SP. Interleukin-1 (IL- 1) receptor antagonist binds to the 80-

- kDa IL-1 receptor but does not initiate IL- 1 signal transduction. *J Biol Chem* 1991; 266:10331–6.
14. Arend WP, Malyak M, Guthridge CJ, Gabay C. Interleukin-1 receptor antagonist: role in biology. *Annu Rev Immunol* 1998; 16:27–55.
 15. Kineret, AMGEN. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. 2002.
 16. Bresnihan B, Alvaro-Gracia JM, Cobby M, Doherty M, Domljan Z, Emery P, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 1998; 41:2196–204.
 17. Genovese MC, Cohen S, Moreland L, Lium D, Robbins S, Newmark R and Bekker P for the 20000223 Study Group. Combination Therapy with Etanercept and Anakinra in the Treatment of Patients With Rheumatoid Arthritis Who Have Been Treated Unsuccessfully With Methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004; 50:1412-19.
 18. Mertens M, Singh JA. Anakinra for Rheumatoid Arthritis: A systematic review. *J Rheumatol* 2009; 36:1118-1125.
 19. Singh JA, Christensen R, Wells GA, et al. A network meta-analysis of randomized controlled trials of biologics for rheumatoid arthritis: A Cochrane overview. *CMAJ* 2009; 181:787-796.
 20. Salliot C, Dougados M, Gossec L. Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: meta- analyses of randomised placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 25-32.
 21. Fleischmann RM, Schechtman J, Bennett R, et al. Anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist (r-metHuIL-1ra), in patients with rheumatoid arthritis: A large, international, multicenter, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48:927.
 22. Listing J, Strangfeld A, Kary S, et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum* 2005; 52:3403–3412.
 23. Cohen S, Hurd E, Cush J, Schiff M, Weinblatt ME, Moreland LW, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate. *Arthritis Rheum* 2002; 46 :614–24.