



Nederlandse Vereniging
voor Reumatologie

STANDPUNTEN

**STANDPUNT NEDERLANDSE VERENIGING VOOR REUMATOLOGIE OVER
ABATACEPT.**

**Indicatie en behandeling van reumatoïde artritis met de selectieve T-cel modulator
Abatacept.**

April 2008

De door de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie gepubliceerde richtlijnen en standpunten zijn met name bedoeld ter ondersteuning van de dagelijkse praktijk van reumatologen. Richtlijnen en standpunten hebben een functie bij het transparant maken van de zorg en het komen tot uniformiteit in diagnostiek en behandeling.

Op basis van goed hulpverlenerschap kan onder bepaalde omstandigheden van de richtlijnen en standpunten worden afgeweken. De Nederlandse Vereniging voor Reumatologie adviseert een ieder om per patiënt of situatie schriftelijk en met opgave van redenen vast te leggen waarom er wordt afgeweken van een richtlijn of standpunt.

De inhoud van de richtlijnen en de standpunten kan wijzigen in de loop van de tijd.

De Nederlandse Vereniging voor Reumatologie wijst er op dat aan de inhoud van deze uitgave geen rechten of plichten kunnen worden ontleend. Richtlijnen en standpunten zijn geen wettelijke voorschriften.

Samenstelling: Nederlandse Vereniging voor Reumatologie

© Nederlandse Vereniging voor Reumatologie, Utrecht, 2008

Alle rechten voorbehouden.

De tekst van dit standpunt mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie. Toestemming voor gebruik van dit standpunt kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie aanvragen. De toestemming is niet vereist voor gewone leden van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie. Dit zijn artsen, die door de medisch specialisten registratie commissie van de Koninklijke Nederlandsche Maatschappij tot bevordering der Geneeskunst in het specialistenregister zijn ingeschreven als reumatoloog danwel als zodanig registreerbaar zijn en die als gewoon lid zijn toegelaten door de algemene ledenvergadering van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie.

Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
Postbus 20071, 3502 LB Utrecht
Mercatorlaan 1200, 3528 BL Utrecht
Telefoon (030) 28 23 818
Fax (030) 28 23 858
E-mail secrnvr@tiscali.nl

STANDPUNT NEDERLANDSE VERENIGING VOOR REUMATOLOGIE OVER ABATACEPT.

Indicatie en behandeling van reumatoïde artritis met de selectieve t-cel modulator Abatacept.

Inleiding

Abatacept is een humaan fusieproteïne, dat geproduceerd wordt middels recombinant DNA technologie. Abatacept is opgebouwd uit het extracellulaire deel van Cytotoxische T-Lymphocyte Antigen 4 (CTLA4) en het F_c-domein van humaan IgG1. Synoniem voor abatacept is CTLA4Ig. Het therapeutisch effect van abatacept ontstaat door een competitieve binding aan het membraangebonden B7-1/B7-2 (CD80/CD86) op Antigen Presenterende Cellen (APC) (1). Voor T-cel activatie is behalve herkenning van antigeen gebonden aan het MHC-complex door T-cellen ook co-stimulatie noodzakelijk van CD80/86 met CD28: dit laatste wordt geblokkeerd door abatacept.

Naast de anti-cytokine therapie (TNF- α en IL-1-blokkerende middelen) en de B-cel depletie therapie is er met de introductie van abatacept een derde soort biologisch beschikbaar gekomen voor de behandeling van reumatoïde artritis: selectieve T-cel modulatie.

Dit standpunt (behandelrichtlijn) is bedoeld om een praktisch hulpmiddel te bieden bij de behandeling van RA-patiënten die mogelijk in aanmerking komen voor een behandeling met abatacept, hoe de behandeling uit te voeren en te volgen.

Het standpunt heeft van juli tot en met september 2007 op het NVRnet gestaan, om de leden de gelegenheid te bieden om commentaar te geven.

De onderbouwing voor deze behandelrichtlijn vormt de literatuur en de samenvatting van de productkenmerken (SmPC, ook wel 1B-tekst genoemd) van abatacept. Dit standpunt is gebaseerd op de op 1 mei 2007 beschikbare gegevens en kan in de loop van de tijd aangepast worden aan de voortschrijdende en mogelijk veranderende inzichten op dit zich snel ontwikkelende gebied. Aan het opstellen van de tekst hebben meegewerkt prof. dr. B.A.C. Dijkmans, prof. dr. J.W.J. Bijlsma, prof. dr. M.A.F.J. van de Laar, prof. dr. T.W.J. Huizinga, dr. F.H.J. van den Hoogen, prof. dr. P.L.C.M. van Riel, Dr AE Voskuyl, en Prof. Dr. W.F. Lems (coördinator).

Effectiviteit

In drie RCT's is effectiviteit van abatacept aangetoond met betrekking tot de ziekteactiviteit bij RA-patiënten, die niet of onvoldoende reageren op monotherapie met MTX (2,3,4). In één van deze RCT's werd ook een afname van de radiologische progressie aangetoond (2). In een andere RCT werd aangetoond dat abatacept na falen op anti-TNF (5) ook effectief is tusschen controle van ziekteactiviteit. Bij dit onderzoek met 391 RA-patiënten is geen radiologisch onderzoek van de handen en de voeten vermeld.

	Na MTX failure (2)		Na anti-TNF failure (5)	
	abatacept	Placebo	Abatacept	Placebo
ACR20	68%	40%	50%	20%
ACR50	40%	17%	20%	4%
ACR70	20%	7%	10%	2%

Een tabel als voorbeeld van de effectiviteit, uitgedrukt in ACR-scores na 12 maanden, in twee verschillende RCT's.

Sommige RCTs werden gevolgd door open-label fases waarin de behaalde effecten van abatacept tijdens de gehele studie duur tot 48 maanden werd geobserveerd (6).

Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen bij abatacept zijn hoofdpijn, misselijkheid en duizeligheid tijdens de infusie (2-5).

Bij patiënten met COPD en gebruik van abatacept werden meer bijwerkingen vastgesteld dan in de placebo-groep: vooral hoesten, kortademigheid en COPD-exacerbaties. Er wordt voorzichtigheid geadviseerd wat betreft het voorschrijven van abatacept bij patiënten met COPD.

Infecties:

In de klinische studies werden meer infecties gerapporteerd in de abatacept behandelde groepen versus de placebo-behandelde groepen (23% versus 20%), maar dit verschil was niet statistisch significant (6). Bij patiënten die niet of onvoldoende reageerden op MTX, werden ernstige infecties die (mogelijk) gerelateerd waren aan de behandeling gerapporteerd in 2,5% in de abatacept behandelde groep versus 0,9% in de placebo-behandelde groep (niet statistisch significant verschillend)(2). Bij patiënten die niet of onvoldoende reageerden op anti-TNF, werden ernstige infecties waargenomen bij 2,3% van de patiënten in zowel de abatacept als in de met placebo behandelde groep(5). Het niet aantoonbaar zijn van een verschil in ernstige infecties in fase III onderzoeken, sluit een toename van infecties in fase IV studies en in de dagelijkse praktijk niet uit.

Evenals bij andere biologicals, dient voorafgaande aan het starten met abatacept screening op (latente) tuberculose te worden overwogen.

NB mede omdat in de fase III onderzoeken met abatacept een (voorafgaande) infectie met hepatitis B en/of C een exclusie-criterium was, is het gewenst dat een infectie met hepatitis B en/of C serologisch uitgesloten is, voordat met abatacept wordt gestart.

Maligniteiten:

In de klinische studies werden maligniteiten gemeld bij 1,4% van de met abatacept behandelde patiënten vs. 1,1% van de placebobehandelde patiënten betroffen De meest voorkomende maligniteiten waren longkanker, non-melanoma huidkanker, overige solide tumoren en lymfoproliferatieve aandoeningen.(6)

Infusiereacties:

Acute infusiereacties kwamen vaker voor in de abatacept behandelde groep dan in de placebo behandelde groep (5,0% vs. 3,0% ($p=0,35$)(5); 8,8% vs. 4,1% (c.i.: 9,9-8,4)(2). De meeste infusiereacties waren mild tot matig ernstig en betroffen voornamelijk hoofdpijn en duizeligheid. Ernstige overgevoelighedsreacties zijn zeldzaam ($<0,6\%$)(6).

Immunogeniciteit:

Op dit moment is geen gestandaardiseerde, gevalideerde test voor antilichamen tegen abatacept beschikbaar. In de mede door de industrie gerapporteerde data werd de vorming van antilichamen tegen abatacept gerapporteerd bij ongeveer 1,4% van de patiënten (2,5). In deze onderzoeken werd geen relatie vastgesteld tussen antilichaamvorming tegen abatacept en de klinische effectiviteit. Belangrijke details, zoals een adequate beschrijving van de test ontbreken echter.

Het wordt dringend aanbevolen alle ernstige bijwerkingen te melden aan het Lareb (www.lareb.nl), en eventueel ook aan de Drug Safety Officer van Bristol-Myers Squibb BV (tel: 0348-574274, fax 0348-574357)

Indicatie abatacept

Abatacept in combinatie met MTX is geïndiceerd voor de behandeling van matig tot ernstig actieve RA in volwassen patiënten met een onvolledige respons op of intolerantie voor DMARD's, inclusief tenminste één TNF-blokker. Onder andere DMARD's valt in ieder geval een adequate dosis methotrexaat van 25 mg of meer per week, of een lagere (maximale) dosering indien er sprake is van bijwerkingen.

De meeste studies met abatacept zijn verricht bij TNF-naïeve patiënten. Het is voorstelbaar dat behandeling met abatacept ook voor deze categorie in de toekomst een plaats krijgt. Daarnaast kan abatacept overwogen worden wanneer er een contraïndicatie is voor TNF blokkerende therapie.

Behandeling met abatacept

Abatacept wordt middels een tenminste 30-minuten intraveneus infuus toegediend volgens de dosering in tabel 1; daarna is tenminste 2 uur observatie gewenst.

Na aanvang van de behandeling worden de opvolgende toedieningen gedaan op 2 en 4 weken na de initiële infusie. Vervolgens wordt abatacept iedere 4 weken intraveneus toegediend.

Tabel 1: Dosering van abatacept^a

Lichaamsgewicht patiënt	Dosering	Aantal ampullen^b
< 60 kg	500 mg	2
≥ 60 kg tot ≤ 100 kg	750 mg	3
> 100 kg	1000 mg	4

^a Ongeveer 10 mg/kg.

^b Iedere ampul bevat 250 mg abatacept voor toediening.

Evaluatie effect abatacept-therapie

De klinische respons na abatacept treedt gewoonlijk op binnen 8 weken na starten van de therapie (2-5). Aangeraden wordt een patiënt met (actieve) reumatoïde artritis tenminste éénmaal per 3 maanden te volgen.

Er is sprake van een adequate verbetering indien er sprake is van één van de volgende criteria:

- daling DAS-28 score van minimaal 1,2;
- DAS-28 score beneden 2,6.

Continuering van de therapie met abatacept is niet zinvol indien na 6 maanden nog geen klinisch adequate verbetering is opgetreden.

Behandeling met abatacept dient niet plaats te vinden in geval van bekende overgevoeligheid voor abatacept of één van de bestanddelen en ernstige en ongecontroleerde infecties zoals sepsis en opportunistische infecties.

Combinatie abatacept en TNF-blokkers

Op grond van de observatie van een verhoogde incidentie van infecties tijdens combinatie therapie van abatacept en etanercept(7), wordt de combinatie van abatacept met TNF blokkers afgeraden.

Referenties:

- 1) Sharpe, Abbas AK. T-cell costimulation-biology, therapeutic potential and challenges. *New Engl J Med*, 2006; 973-5.
- 2) Kremer et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2006; 144:865-876
- 3) Kremer et al. Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4Ig. *N Engl J Med* 2003; 349:1907-1915
- 4) Kremer et al. Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept. *Arthr Rheum*, 2005; 52(8): 2263-2271
- 5) Genovese et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor α inhibition. *N Engl J Med* 2005; 353(11):1114-1124
- 6) SmPc (1B-tekst) Orencia (abatacept)
- 7) Weinblatt 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