



Regione Molise

Linee guida per l'uso dei farmaci biologici in Reumatologia

Fonti di documentazione

Il presente documento si basa sulle indicazioni fornite dai più recenti studi clinici controllati (1,2) ed osservazionali (3), da documenti di consenso nazionali (4,5) ed internazionali (6,7,8,9) e dal progetto ANTARES elaborato dal Ministero della salute in collaborazione con la Società Italiana di Reumatologia (G.U. n.127, 4/6/2001).

Indicazioni terapeutiche dei farmaci anti-TNF alfa

- artrite reumatoide dell'adulto
- artrite cronica giovanile
- spondilite anchilosante
- artropatia psoriasica

Artrite reumatoide dell'adulto

Criteri di inclusione dei pazienti (8,9):

Tutti i seguenti criteri:

- Diagnosi di AR secondo i criteri ARA
- AR attiva (DAS > 3.7 o DAS 28 > 5.1)
- AR in trattamento con dosi piene (≥ 15 mg/settimana) di methotrexate da almeno 3 mesi.
- Assenza di controindicazioni alla terapia con farmaci anti-TNF alfa

In caso di intolleranza o controindicazione al methotrexate, l'artrite dovrà essere attiva e refrattaria a dosi piene di almeno uno dei seguenti altri farmaci antireumatici (DMARD) per almeno 3 mesi:

- Sulfasalazina 2 g/d;
- Leflunomide 20 mg/d;
- Ciclosporina 3 mg/Kg/d;
- Fosfocrisolo 0.1 fl/ settimana

In linea generale, fatte salve controindicazioni o intolleranze opportunamente segnalate, va preferita l'associazione dell'anti-TNF al Methotrexate (o altro DMARD quando indicato). I parametri sopra indicati si applicano ai casi di AR indipendentemente dalla durata di malattia

e possono quindi essere utilizzati anche entro pochi mesi dalla diagnosi nelle forme particolarmente aggressive.

Non si ritiene al momento consigliabile l'impiego di farmaci anti-TNF alfa nelle forme iniziali non precedentemente trattate con Methotrexate, sulla scorta delle seguenti considerazioni:

- un programma di trattamento tipo "step- up" rapido con DMARDs convenzionali permette il controllo di malattia in una elevata percentuale di casi (1);
- l'efficacia dei farmaci biologici anti-TNF alfa è maggiore, in termini di risposta clinica e di arresto della progressione radiologica, quando vengono somministrati in associazione a Methotrexate (2).

Valutazione di efficacia e sospensione per inefficacia

La valutazione di efficacia va effettuata attraverso l'indice DAS, dopo 14 settimane di trattamento.

Il trattamento è giudicato efficace in caso di:

- Parere positivo dell'esperto sulla opportunità di continuare la terapia.
- Risposta clinica buona o moderata utilizzando il parametro DASsecondo lo schema sotto riportato:

In caso di mancato ottenimento del criterio di risposta DAS dopo 14 settimane è obbligatoria la sospensione del trattamento.

In caso di mancata risposta è consentito l'impiego di altro farmaco ad azione anti-TNF alfa in quanto esistono numerose evidenze di risposta ad un nuovo trattamento in casi risultati refrattari a precedente trattamento con un diverso inibitore del TNF alfa (3).

Sospensione per tossicità

La sospensione viene stabilita, senza limiti temporali, in caso di comparsa di una delle seguenti condizioni:

- Ogni evento avverso grave correlato al farmaco
- Insorgenza di neoplasia
- Infezione severa intercorrente (la sospensione può essere temporanea)
- Gravidanza (la sospensione può essere temporanea)

Artropatia psoriasica

Criteri di inclusione dei pazienti (5)

Per quanto riguarda l'approccio terapeutico è utile definire il tipo di interessamento prevalente: A) articolare periferico, B) entesitico periferico e C) assiale. Per essere inclusi in un programma di trattamento con farmaci anti-TNF i pazienti devono soddisfare le seguenti condizioni:

A. In un paziente con **artrite periferica prevalente** il trattamento con farmaci anti-TNF deve essere preso in considerazione in caso di:

- Refrattarietà agli AINS (almeno due, alle dosi terapeutiche, per almeno 3 mesi), alla terapia infiltrativa locale con steroidi (almeno 2 infiltrazioni) e al trattamento con almeno uno dei tre farmaci di fondo più comunemente impiegati nella AP (methotrexate, ciclosporina, sulfasalazina), somministrati alle dosi terapeutiche per almeno 3 mesi.
- più di 1 articolazione tumefatta

- e almeno 2 dei seguenti 4 criteri:

- Giudizio paziente > 40 mm (VAS 100 mm)
- BASFI > 40 mm (VAS 100 mm)
- > 3 articolazioni dolenti
- VES 1° ora > 28 mm/l ora o PCR aumentata

B. In un paziente con **entesite periferica prevalente** il trattamento con farmaci anti-TNF deve essere preso in considerazione in caso di:

- Refrattarietà agli AINS (almeno due alle dosi terapeutiche per almeno 3 mesi) e alla terapia infiltrativa locale con steroidi (almeno 2 infiltrazioni).
- Entesite dolente alla pressione (> 2 su una scala Likert 0-4)
- Giudizio paziente > 40 mm (VAS 100 mm)
- BASFI > 40 mm (VAS 100 mm)

C. In un paziente con **interessamento assiale (sacroileite e/o spondilite) prevalente** il trattamento con farmaci anti-TNF deve essere preso in considerazione in accordo alle raccomandazioni recentemente proposte dal gruppo ASAS (ASsessment in Ankylosing Spondylitis) (5,6):

- Refrattarietà agli AINS (almeno due alle dosi terapeutiche per almeno 3 mesi).

e almeno 3 dei seguenti 4 criteri:

- Giudizio del paziente > 40 mm (scala visiva analogica di 100 mm).
- Dolore infiammatorio > 40 mm (scala visiva analogica di 100 mm).
- Compromissione funzionale secondo BASFI > 40 mm (scala visiva analogica di 100 mm).
- VES > 28 mm/l ora o PCR aumentata.

Valutazione di efficacia e sospensione per inefficacia

Il trattamento è considerato efficace in caso di:

A. Artrite periferica prevalente:

- Riduzione del 20% del numero delle articolazioni dolenti e tumefatte e di almeno 3 dei restanti 5 parametri definiti come criteri di risposta clinica dall'American College of Rheumatology (ACR20).

- Parere positivo dell'esperto sulla opportunità di continuare la terapia.

B. Entesite periferica prevalente:

- Riduzione percentuale del 50% o riduzione assoluta di almeno 2 (scala 0-10) del BASDAI.
- Parere positivo dell'esperto sulla opportunità di continuare la terapia.

C. Spondilite e/o sacroileite:

- Riduzione percentuale del 50% o riduzione assoluta di almeno 2 (scala 0-10) del BASDAI.
- Parere positivo dell'esperto sulla opportunità di continuare la terapia.

La sospensione per inefficacia è effettuata dopo 14 settimane di trattamento ed è obbligatoria

se non vi è risposta all'ACR20 in caso di artrite periferica (A)
o di mancato ottenimento del criterio di risposta per le forme entesitica (B) e
spondilitica (C).

Sospensione per tossicità

La sospensione viene stabilita, senza limiti temporali, in caso di comparsa di
una delle seguenti condizioni:

- Ogni evento avverso grave correlato al farmaco
- Insorgenza di neoplasia
- Infezione severa intercorrente (la sospensione può essere temporanea)
- Gravidanza (la sospensione può essere temporanea).

Spondilite anchilosante

Criteri di inclusione dei pazienti (4,6,7):

- Diagnosi di spondilite anchilosante rispondente ai criteri di New York modificati
- Malattia attiva da almeno 4 settimane con indice BASDAI ≥ 4 (da 0 a 10) e con il parere positivo di un esperto per sulla necessità di iniziare terapia con anti-TNF alfa
- Mancata risposta ad almeno due diversi trattamenti con antiinfiammatori non steroidei (AINS) a dose piena per almeno 3 mesi
- Mancata risposta sia a AINS sia a sulfasalazina in caso di interessamento articolare periferico
- Mancata risposta alle infiltrazioni locali di steroidi in caso di entesiti periferiche
- Assenza di controindicazioni alla terapia con farmaci anti-TNF alfa In particolare i criteri sono i seguenti:

A. In un paziente **con solo interessamento assiale** il trattamento con farmaci anti-TNF deve essere preso in considerazione in accordo alle raccomandazioni recentemente proposte dal gruppo ASAS (ASsessment in Ankylosing Spondylitis) (6,7):

- Refrattarietà agli AINS (almeno due alle dosi terapeutiche per almeno 3 mesi).

e almeno 3 dei seguenti 4 criteri:

- Giudizio del paziente > 40 mm (scala visiva analogica di 100 mm).
- Dolore infiammatorio > 40 mm (scala visiva analogica di 100 mm).
- Compromissione funzionale secondo BASFI > 40 mm (scala visiva analogica di 100 mm).
- VES > 28 mm/l ora o PCR aumentata.

B. In un paziente affetto da spondilite anchilosante con **artrite periferica** il trattamento con farmaci anti-TNF deve essere preso in considerazione in caso di:

- Refrattarietà agli AINS (almeno due, alle dosi terapeutiche, per almeno 3 mesi), alla terapia infiltrativa locale con steroidi (almeno 2 infiltrazioni) e al trattamento con sulfasalazina somministrata alle dosi terapeutiche per almeno 3 mesi.
- più di 1 articolazione tumefatta

e almeno 2 dei seguenti 4 criteri:

- Giudizio paziente > 40 mm (VAS 100 mm)
- BASFI > 40 mm (VAS 100 mm)
- > 3 articolazioni dolenti
- VES 1° ora > 28 mm/l ora o PCR aumentata

C. In un paziente affetto da spondilite anchilosante con **enterite periferica** il trattamento con farmaci anti-TNF deve essere preso in considerazione qualora siano presenti tutte le seguenti condizioni:

- Refrattarietà agli AINS (almeno due alle dosi terapeutiche per almeno 3 mesi) e alla terapia infiltrativa locale con steroidi (almeno 2 infiltrazioni).
- Entesite dolente alla pressione (> 2 su una scala Likert 0-4)
- Giudizio paziente > 40 mm (VAS 100 mm)
- BASFI > 40 mm (VAS 100 mm)

Valutazione di efficacia e sospensione per inefficacia

Il trattamento è considerato efficace in caso di:

A. Spondilite e/o sacroileite:

- Riduzione percentuale del 50% o riduzione assoluta di almeno 2 (scala 0-10) del BASDAI.

- Parere positivo dell'esperto sulla opportunità di continuare la terapia.

B. Artrite periferica:

- Riduzione del 20% del numero delle articolazioni dolenti e tumefatte e di almeno 3 dei restanti 5 parametri definiti come criteri di risposta clinica dall'American College of Rheumatology (ACR20).
- Parere positivo dell'esperto sulla opportunità di continuare la terapia.

C. Entesite periferica:

- Riduzione percentuale del 50% o riduzione assoluta di almeno 2 (scala 0-10) del BASDAI.
- Parere positivo dell'esperto sulla opportunità di continuare la terapia.

La sospensione per inefficacia é effettuata dopo 14 settimane di trattamento ed è obbligatoria in caso di mancato ottenimento dello specifico criterio di risposta, indipendentemente dal parere dell'esperto.

Sospensione per tossicità

La sospensione viene stabilita, senza limiti temporali, in caso di comparsa di una delle seguenti condizioni:

- Ogni evento avverso grave correlato al farmaco
- Insorgenza di neoplasia
- Infezione severa intercorrente (la sospensione può essere temporanea)
- Gravidanza (la sospensione può essere temporanea)

Criteri di esclusione dei pazienti

Vanno in ogni caso seguite e rispettate le indicazioni riportate in scheda tecnica, usando in particolare grande cautela nei pazienti a rischio di infezioni.

L'uso di questi farmaci non è al momento consentito in gravidanza per mancanza di studi adeguati. Sono controindicazioni le seguenti condizioni:

- ☐ Ipersensibilità nota al farmaco
- ☐ Sepsi o gravi fattori di rischio per sepsi
- ☐ Infezioni in atto
- ☐ Tubercolosi pregressa non adeguatamente trattata
- ☐ Neoplasie nel corso degli ultimi 10 anni (esclusi i basaliomi)
- ☐ Insufficienza cardiaca classe NYHA 3° o 4°
- ☐ Malattie demielinizzanti

Centri di trattamento e monitoraggio

Vista la complessità degli atti relativi alla terapia con farmaci anti-TNF (diagnosi, valutazione dell'attività di malattia, somministrazione del farmaco, monitoraggio terapeutico, gestione degli effetti collaterali) tale terapia dovrà essere eseguita in una

struttura accreditata (Clinica Universitaria o Unità Operativa Ospedaliera) con specifica competenza specialistica reumatologica. In tali centri la terapia dovrà essere gestita da esperti con ampia conoscenza delle patologie reumatiche in questione e della terapia con farmaci biologici. Tutti i pazienti vanno attentamente valutati clinicamente alla 2° ed alla 6° settimana dall'inizio del trattamento e, successivamente, almeno ogni 8 settimane. In queste date è inoltre prevista la somministrazione (o distribuzione) del farmaco fino al successivo controllo. Risultano da monitorare obbligatoriamente tutti i dati clinici e di laboratorio indispensabili per la valutazione di attività e di risposta delle rispettive malattie dopo 14 settimane e, successivamente, ogni 8 settimane.

Bibliografia

- 1- Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R, Kincaid W, Porter D. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2004 Jul 17;364(9430):263-9.
- 2- Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, Martin Mola E, Pavelka K, Sany J, Settass L, Wajdula J, Pedersen R, Fatenejad S, Sanda M; TEMPO (Trial of Etanercept and Methotrexate with Radiographic Patient Outcomes) study investigators. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 675-81.
- 3- Van Vollenhoven. Switching between biological agents. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22 (suppl 35) S115-21
- 4- Olivieri I, Salvarani C, Cantini F, Punzi L, Matucci Cerinic M. Raccomandazioni per l'inizio della terapia con anti-tnf alfa in pazienti con spondilite anchilosante. *Reumatismo* 2003; 55: 220-33
- 5- Salvarani C, Olivieri I, Cantini F, Marchesoni A, Punzi L, Scarpa R, Matucci Cerinic M. Raccomandazioni per il corretto uso degli agenti biologici bloccanti il tnfa nel trattamento della artrite psoriasica. *Reumatismo* 2004; 56: 133-8
- 6- Pham T, van der Heijde D, Calin A, et al. Initiation of biological agents in patients with ankylosing spondylitis: results of a Delphi study by the ASAS group. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:812-816.
- 7- Braun J, Pham T, Sieper J, et al. International ASAS consensus statement for the use of anti-tumor necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:817-824.
- 8- American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis 2002 update. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 328-46.
- 9- Emery P, Reginster JY, Appelboom T, Breedveld FC, Edelman E, Kekow J, Malaise M, Martin Mola E, Montecucco C, Sany J, Scott DL, Serni U, Seydoux G: WHO collaborating centre consensus meeting on anti-cytokine therapy in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 40: 699-702; 2001