

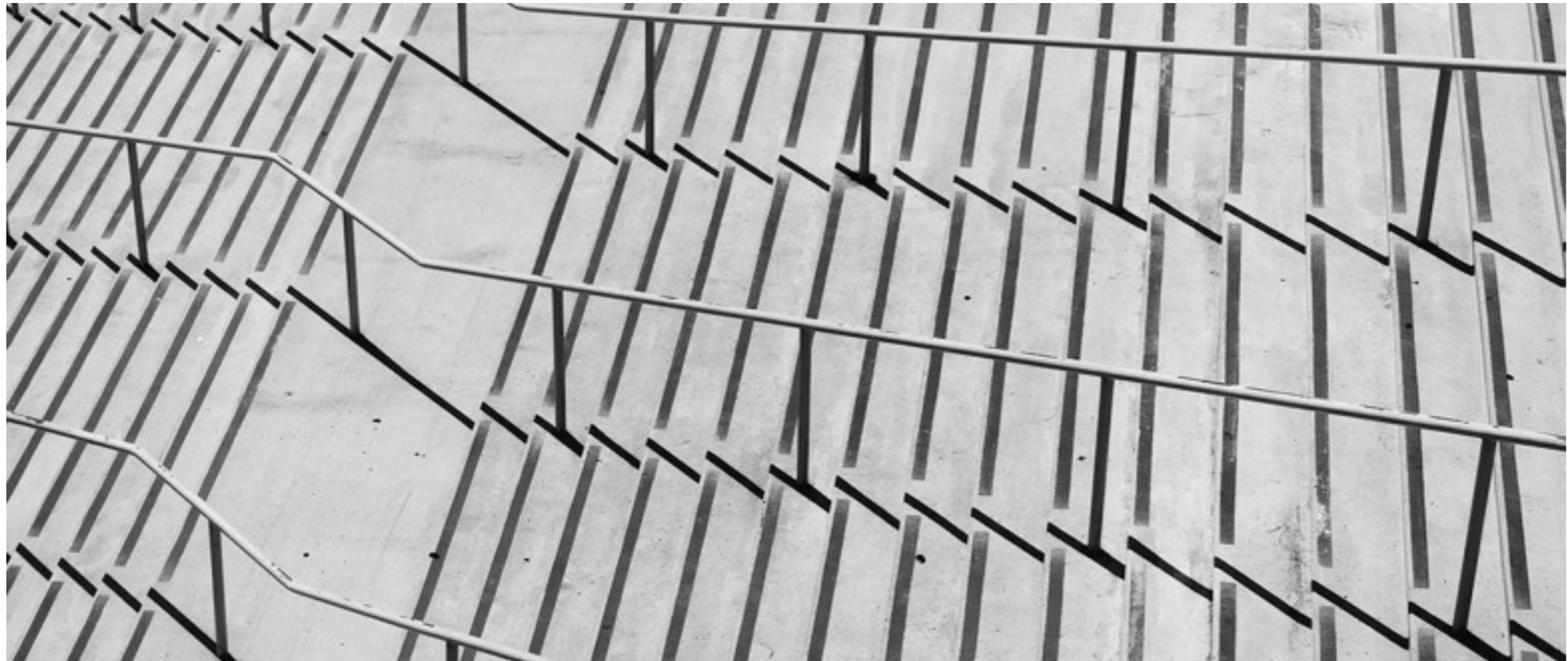
DIEGO SPANO'

L'impiego dei
farmaci
biologici
in
Reumatologia

MEETING SERVICE EDITORE

L'impiego dei farmaci biologici in Reumatologia

DIEGO SPANO'



Chi è l'autore

Diego Spanò

Laureato in Medicina e Chirurgia all'Università di Messina nel 1982 con 110/110 e lode, Specializzato in Reumatologia nel 1986 all'Università di Catania con 50/50 e lode, qualificato Ortopedico e Traumatologo alla Clinica Ortopedica Cristo Re di Messina dal 1984 al 1991.

Docente - Tutor di Medicina Generale dell'Università di Messina; Docente-tutor del Corso di Formazione Specifica in Medicina Generale della Regione Sicilia.

Animatore di Formazione dei corsi ECM.

Autore di numerose pubblicazioni scientifiche su vari argomenti di reumatologia ed ortopedia.

MMG operante nell'Azienda Sanitaria Territoriale di Messina.

Nota : Il lavoro sui Farmaci Biologici in Reumatologia è una summa di studi sulle opere tematiche dei più prestigiosi autori italiani e stranieri , citati in bibliografia, con esperienze maturate "sul campo" da propri pazienti trattati con le suddette molecole innovative nei Centri Reumatologici Accreditati , per lo più ubicati in sede extraregionale rispetto alla Regione Sicilia da cui provenivano.

Premessa

Più di sei anni fa sono comparsi nel panorama della reumatologia italiana i cosiddetti farmaci biologici, che - dopo un'iniziale e consueta fase di sperimentazione e di utilizzo "*ad uso compassionevole*" - sono entrati a far parte a pieno titolo del corredo terapeutico del reumatologo, con indicazioni sempre più vaste ed articolate.

Considerata la particolare natura e le caratteristiche peculiari dei farmaci biologici è sicuramente necessario fare il punto della situazione sull'effettivo impiego nella pratica clinica dei farmaci in oggetto.

- *Considerata la particolare natura dei farmaci biologici è sicuramente necessario fare il punto della situazione sull'effettivo impiego nella pratica clinica dei farmaci in oggetto....*

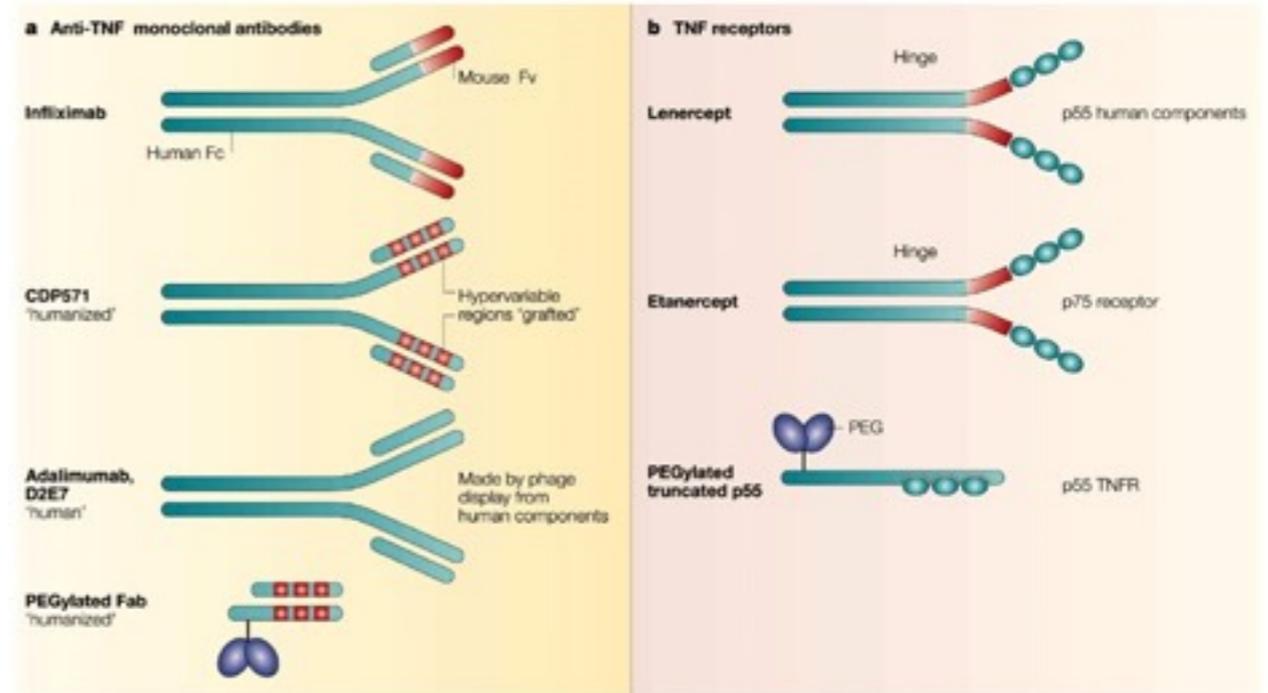
BIOCHIMICA DEI FARMACI BIOLOGICI

Il termine “*biologico*” con cui si è soliti definire questi farmaci fa riferimento alla loro peculiare natura e modalità d’azione.

E’ bene ricordare come nel corso degli ultimi decenni gli studi in campo immunologico abbiano dimostrato l’importanza, nella patogenesi delle malattie reumatiche, di specifiche sostanze circolanti, derivate dalle cellule del sistema immunitario, chiamate *citochine*.

Più recentemente l’attenzione è stata focalizzata su alcune di queste sostanze come **l’interleuchina 1** e soprattutto **necrosis factor-alpha (TNF-alfa)**, per via del ruolo prioritario che esse rivestono nel processo di flogosi e della possibilità di sfruttare dal punto di vista terapeutico l’utilizzo di molecole di sintesi capaci di bloccarne l’attività.

Con queste finalità sono nati i farmaci biologici, che altro non sono se non recettori o anticorpi (sintetizzati in laboratorio, ma del tutto simili per caratteristiche e struttura a quelli prodotti dal nostro stesso organismo) capaci di legarsi alle suddette citochine, interrompendo la cascata infiammatoria che caratterizza diverse malattie in campo reumatologico e non.



Nature Reviews | Immunology

INDICAZIONI DEI FARMACI BIOLOGICI PIU'NOTI .

Attualmente in Italia sono già a disposizione 4 farmaci biologici utilizzati per varie indicazioni nel campo della reumatologia, mentre diversi altri sono per ora riservati ad un utilizzo nell'ambito di protocolli e trials di studio in via di completamento in Italia e all'estero.

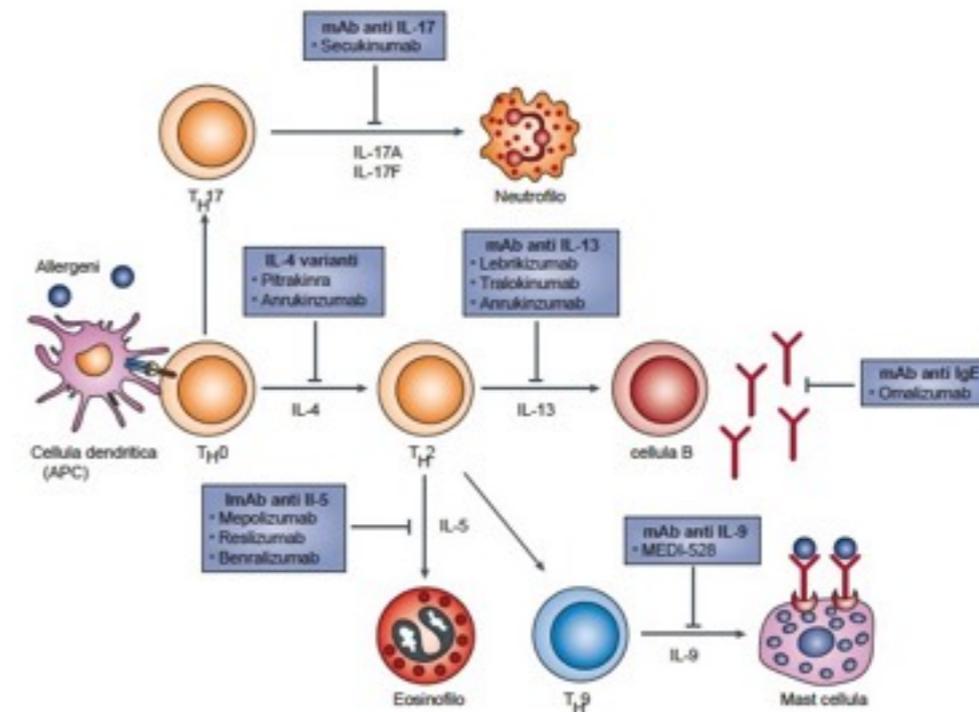
Dopo un'iniziale fase di utilizzo più estensivo, l'unico farmaco **anti-interleuchina-1** (*Anakirna, Kineret*) è stato progressivamente dismesso poiché si è dimostrato efficace solo in una percentuale modesta di pazienti e viene tuttora riservato solo in casi particolari.

Mentre scrivo, è in auge lo studio un'altra interleuchina la **IL6**, il cui *blocco biologico* avrebbe interessanti effetti curativi sull'artrite reumatoide.

Maggior fortuna hanno avuto invece i farmaci **anti TNFalfa**, che si sono via via costruiti un ruolo ben preciso nel panorama delle soluzioni terapeutiche a disposizione non solo del reumatologo, ma anche del gastroenterologo (trattamento del morbo di Crohn) e del dermatologo (per la cura della psoriasi).

A tutt'oggi esistono in commercio 3 **farmaci anti-TNFalfa**: (**Infliximab**, Remicade; **Etanercept**, Enbrel; **adalimumab**, Humira), che il mercato italiano ha posto in circolo in tempi diversi, ma che sono sostanzialmente uguali .

Senza dilungarsi troppo, è possibile affermare che i farmaci anti TNFalfa vengono oggi abitualmente utilizzati per lo più nella pratica clinica in reumatologia per il trattamento dell'artrite reumatoide, dell'artropatia psoriasica e della spondilite anchilosante.



Progetto

Antares

Progetto Antares

- *Il Progetto Antares ha indicato alcuni centri reumatologici di eccellenza, cui è stata attribuita la possibilità di prescrivere e somministrare i farmaci biologici in esclusiva sotto rigido controllo ...*

Data la peculiarità dei farmaci anti –TNF alfa in termini clinici e farmaco – economici, dall'estate del 2001 alla primavera del 2004, la prescrizione di tali presidi farmacologici è stata legata al cosiddetto “**Progetto Antares**” elaborato dalla Società Italiana di Reumatologia (SIR) con il patrocinio del Ministero della Salute.

Il *Progetto Antares* ha indicato alcuni centri reumatologici di eccellenza, cui è stata attribuita la possibilità di prescrivere e somministrare i farmaci biologici in esclusiva sotto rigido controllo; ha stabilito le caratteristiche indispensabili a considerare il singolo caso clinico come meritevole di trattamento con anti – TNFalfa, sulla base specifici criteri di inclusione (relativi al grado di attività e di gravità della malattia) e di esclusione (comorbilità plurime o condizioni controindicanti il trattamento con biologici); ha istituito una banca dati nella quale raccogliere tutti i riferimenti relativi alla casistica di utilizzo dei biologici in Italia, così da ricavarne informazioni utili sull'eventuale impiego su più vasta scala dei farmaci anti-TNF alfa.

Il termine del **Progetto Antares** ha svincolato lo specialista dai vincoli di adesione al protocollo di studio, ma è cambiato poco, giacchè quelli che fino al 2004 erano considerati criteri rigidi, sono rimasti validi co-

me linee guida applicate da tutti i centri reumatologici di prescrizione e somministrazione.

Fino ad oggi quindi l'utilizzo dei farmaci **anti-TNF alfa** viene riservato a quei casi di artropatia psoriasica e spondilite anchilosante caratterizzati da un particolare grado di attività di malattia e da una evidente tendenza alla refrattarietà ai trattamenti con farmaci di fondo tradizionali quali *methotrexate*, *ciclosporina A*, *leflunomide (Arava)*, *antimalarici di sintesi* (cloroquina ed idrossicloroquina) e *salazopirina*.

Tollerabilità ed efficacia

- *Nel corso degli ultimi dieci anni sono stati condotti numerosi trials di valutazione di ciascun farmaco biologico attualmente in commercio...*

L'esperienza clinica riguardo all'impiego dei farmaci biologici in reumatologia dal momento della loro introduzione ad oggi può ritenersi ormai quasi completa.

Nel corso degli ultimi dieci anni sono stati condotti numerosi trials di valutazione di ciascun farmaco biologico attualmente in commercio, testato di volta in volta con indicazioni, in condizioni e situazioni diverse. In tal modo è stato possibile ricavare un gran numero di informazioni su efficacia, tollerabilità e sicurezza del singolo principio utilizzato per il trattamento sia dell'artrite reumatoide, che dell'artropatia psoriasica, che della spondilite anchilosante.

Il quadro complessivo emergente dall'analisi dei dati ottenuti è il seguente:

1) I farmaci biologici si sono certamente dimostrati più efficaci dei farmaci tradizionali (**DMARDS**) nel controllo a breve e medio termine della sintomatologia e nella capacità di rallentare la progressione della malattia e di ritardare il danno radiologico e la conseguente disabilità che ne deriva. Risulta pertanto una comprovata capacità di migliorare la qualità della vita dei soggetti trattati.

2)Purtroppo i farmaci biologici non sono sempre ben tollerati, sia in caso di somministrazione sottocutanea che endovenosa. Reazioni di natura allergica si sono verificate in entrambe le modalità di somministrazione anche se di intensità lieve tanto da essere facilmente controllabili.

3)Accanto alle reazioni allergiche è insorto in taluni casi un danno epato-renale (epatopatia tossica ed insufficienza renale) ad esito infausto.

4) I dati relativi alla sicurezza a breve e medio termine dimostrano come i farmaci biologici presentino un *profilo di safety* non sempre del tutto paragonabile ai **DMARDS** tradizionali ed è necessario pertanto eseguire, prima del trattamento del paziente, un insieme di screenings volti ad accertare l'idoneità del soggetto a tale trattamento e l'inesistenza di possibili controindicazioni sia nell'immediato che nel tempo a venire.

Il monitoraggio del paziente trattato deve sempre essere pertanto preciso, attento e costante nel corso degli anni anche se il trattamento è venuto a cessare.

5)Non essendo disponibili studi comparativi l'efficacia dei 3 farmaci biologici **anti-TNFalfa** deve essere giudicata, obtorto collo, assimilabile per le tre molecole ed almeno così sembra a tutt'oggi che sia.

IMPATTO ECONOMICO - FARMACO

Una nota dolens, e non di poco conto in periodi di ristrettezze del SSN di questi tempi, è il costo della terapia con **anti-TNFalfa** che ad oggi oscilla tra i 6000 ed i 15.000 € a seconda della molecola usata, del protocollo utilizzato e della sua durata nel tempo.

E' vero che, anche studi *ex post* sull'artrite reumatoide trattata, hanno dimostrato un forte calo di incidenza della disabilità con riduzioni consistenti di spesa per la collettività.

Quindi sotto certi aspetti una terapia con farmaci biologici dell'artrite reumatoide, se ben riuscita, è un investimento nel tempo.

Conclusioni

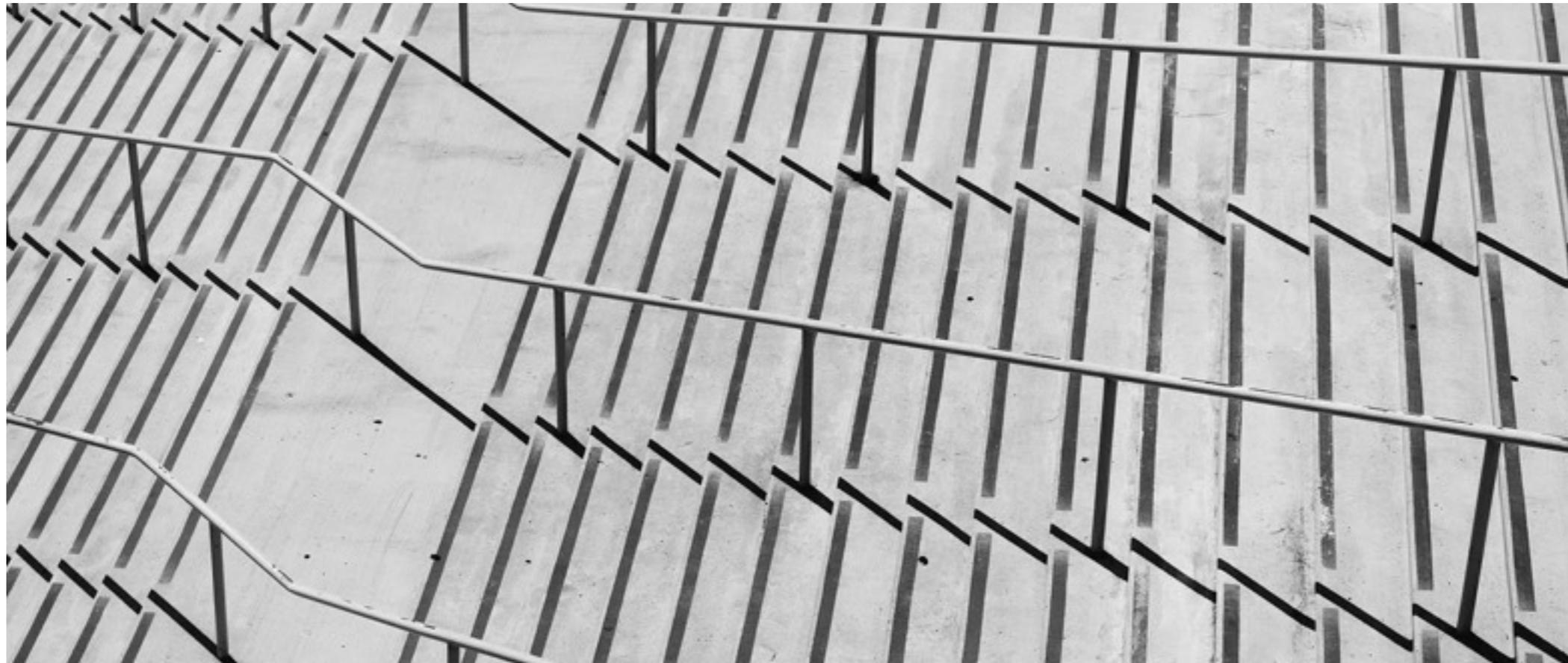
La terapia delle reumoartropatie più invalidanti realizzata con i farmaci biologici, con le dovute cautele, può costituire un successo nella sconfitta delle invalidità consequenziali per un vasto pubblico.

E' anche vero però che la prudenza è d'obbligo ed a tutt'oggi non si possono trattare tutti i pazienti disinvoltamente come si è soliti fare con i **DMARDS**, d'altro canto però sembra che persistano ormai le condizioni per allargarne l'impiego alla medicina territoriale di equipe e non solo ai centri di eccellenza.

C'è da aggiungere, per amore di completezza, che le attuali molecole disponibili vanno ulteriormente studiate anche al fine di reperirne di similari sotto il profilo del meccanismo d'azione farmacologico, ma al contempo meno tossiche e, se possibile, totalmente prive di pericolosi effetti collaterali.

- *La terapia delle reumoartropatie più invalidanti realizzata con i farmaci biologici, con le dovute cautele, può costituire un successo, ma la prudenza è d'obbligo...*

Bibliografia



- 1) Società Italiana di Reumatologia (SIR). **Linee guida per la diagnosi precoce e la terapia dell'Artrite Reumatoide**, a cura del Comitato Esecutivo SIR per lo Sviluppo delle Linee Guida. 2004. Disponibile online da: <http://www.reumatologia.it/obj/>
- 2) Singh R, Robinson DB, El-Gabalawy HS. **Emerging Biologic Therapies in Rheumatoid Arthritis: Cell Targets and Cytokines**. Curr Opin Rheumatol 2005; 17 (3) : 274-9.
- 3) National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). **Rheumatoid Arthritis: National clinical guideline for management and treatment in adults** (aggiornate ad Aprile 2009). Disponibile online da: <http://www.nice.org>.
- 4) Boers M. **Understanding the window of opportunity concept in early rheumatoid arthritis**. Arthritis Rheum 2003;48(7):1771-4.
- 5) De Leonardis F, Alivernini S, Bonacci E, et al. **Italian consensus on the recommendations about the use of methotrexate for the treatment of rheumatic diseases with a focus on rheumatoid arthritis: results from the "3E initiative"**. Reumatismo 2010; 62 (1) : 34-45.
- 6) Dernis E, Ruysen-Witrand A, Mouterde G, et al. **Use of glucocorticoids in rheumatoid arthritis - Practical modalities of glucocorticoid therapy: Recommendations for clinical practice based on data from the literature and expert opinion**. Joint Bone Spine 2010 May 13. [Epub ahead of print].
- 7) Gorter SL, Bijlsma JW, Cutolo M, et al. **Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with glucocorticoids: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis**. Ann Rheum Dis 2010;69(6):1010-4.
- 8) Todoerti M, Scirè CA, Boffini N, Bugatti S, Montecucco C, Caporali R. **Early disease control by low-dose prednisone comedication may affect the quality of remission in patients with early rheumatoid arthritis**. Ann N Y Acad Sci 2010;1193(1):139-45.
- 9) Van Vollenhoven RF. **Treatment of rheumatoid arthritis: state of the art 2009**. Nat Rev Rheumatol 2009; 5 (10) : 531-41.
- 10) Lettera aperta SIR sul corretto impiego dei farmaci biologici nei pazienti con artrite reumatoide e spondiloartriti, 12 Febbraio 2009, disponibile on line su: <http://www.reumatologia.it/obj/file/farmaci/Lettera-aperta-corretto-uso-dei-biologici.pdf>.

11) Combe B, Codreanu C, Fiocco U, et al. **Etanercept and sulfasalazine, alone and combined, in patients with active rheumatoid arthritis despite receiving sulfasalazine: a doubleblind comparison.** Ann Rheum Dis 2006;65(10):1357–62.

12) Jones G, Sebba A, Gu J, et al. **Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study.** Ann Rheum Dis 2010;69(1):88-96.

13) Klareskog L, Van Der HD, de Jager JP, et al. **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(9410):675–81.

14) Van der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez VV, et al.

Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. Arthritis Rheumatism 2006; 54(4) : 1063–74.

15) Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, et al. **Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial.** Arthritis Rheum 2003;48(1):35–45.

16) Van der Heijde D, Klareskog L, Singh A, et al. **Patient reported outcomes in a trial of combination therapy with etanercept and methotrexate for rheuma-**

toid arthritis: the TEMPO trial. Ann Rheum Dis 2006;65(3):328–34.

17) Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, et al. **Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial.** Arthritis Rheum 2004;50(5):1400–11.

18) Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, 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 (12) : 2563–71.

19) Westhovens R, Cole JC, Li T, et al. **Improved health-related quality of life for rheumatoid arthritis patients treated with abatacept who have inadequate response to anti-TNF therapy in a double-blind, placebo-controlled, multicentre randomized clinical trial.** Rheumatology 2006;45(10):1238–46.

20) Strand V, Balbir GA, Pavelka K, et al. **Sustained benefit in rheumatoid arthritis following one course of rituximab: improvements in physical function over 2 years.** Rheumatology 2006;45(12) : 1505–13. FARMACI BIOLOGICI IN REUMATOLOGIA

21) Ennio G. Favalli : **Studi del Dipartimento e Cattedra di Reumatologia Istituto Ortopedico G. Pini-Milano.**