

Linee guida terapeutiche /4

Trattamento sistemico dell'Artrite Idiopatica Giovanile

*con particolare riferimento
ai farmaci biologici*

A cura del Gruppo multidisciplinare
sui Farmaci Biologici in Reumatologia
Regione Emilia-Romagna

Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali

Gruppo di lavoro multidisciplinare in reumatologia RER

Reumatologi

Bigucci B (Azienda USL Romagna- Rimini)
De Fanti A. (Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia)
Ferri C. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Modena),
Fusconi M. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna)
Govoni M. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara)
Malavolta N. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna)
Miniaci A. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna)
Padovan M. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara)
Salvarani C. (Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia)
Sprocati M. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara)

Farmacisti

Tombari F. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna)

Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali

Carati D. (Servizio Politica del Farmaco)
Sangiorgi E. (Servizio Politica del Farmaco)

Metodologia e coordinamento

Marata A.M. (Area valutazione del farmaco - Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale)
Pasi E. (Area valutazione del farmaco - Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale)
De Palma R. (Area governo clinico - Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale)
Trombetti S. (Area governo clinico - Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale)

.....

Linee guida terapeutiche n. 4 - 2015

© Regione Emilia-Romagna 2015

Tutti i diritti riservati.

La riproduzione, in parte o totale, o la traduzione di questo documento sono consentite a condizione che venga citata la fonte e che la distribuzione non avvenga a fini di lucro o congiuntamente a prodotti commerciali.

Il presente documento è stato commissionato dalla Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali della Regione Emilia Romagna coerentemente con le strategie definite dalla Commissione Terapeutica Regionale e realizzato da un gruppo di lavoro multidisciplinare col supporto metodologico dell'Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale, in collaborazione col Servizio Politica del Farmaco.

Il presente documento va citato come:

Gruppo di lavoro multidisciplinare in reumatologia Regione Emilia-Romagna. Trattamento sistemico dell'Artrite Idiopatica Giovanile, con particolare riferimento ai farmaci biologici. Linee guida terapeutiche n.4. *Assessorato alla Sanità e Politiche Sociali Regione Emilia Romagna, Marzo 2015*

Premessa

Scopo del presente documento è la **definizione di criteri condivisi di uso appropriato dei farmaci, con particolare riferimento ai biologici, nel trattamento dell'artrite idiopatica giovanile (AIG)** sulla base delle migliori evidenze attualmente disponibili e del loro profilo beneficio-rischio.

Si tratta dell'aggiornamento delle precedenti raccomandazioni (Linee guida terapeutiche n.4 - Luglio 2012), che si è reso necessario per la pubblicazione di nuove linee-guida internazionali di indirizzo e per la commercializzazione di nuove molecole.

Il gruppo di lavoro (GdL) ha mantenuto l'approccio per quesiti, necessariamente modificati rispetto alla precedente versione, con risposte in forma di raccomandazioni d'uso o linee di indirizzo.

I quesiti individuati dal Panel sono:

- 1. Cosa si intende per artrite idiopatica giovanile (AIG) e come viene classificata?**
Quali sono gli scenari clinico-terapeutici identificati dal GdL?
Come definire il grado di attività della malattia ?
Quali sono i fattori prognostici di gravità della malattia? pag. 4
 - 2. Quali sono gli obiettivi e come definire la risposta al trattamento con farmaci convenzionali (cDMARDs) o biologici (bDMARDs)?** pag. 9
 - 3. Qual è la prima strategia terapeutica da applicare per il controllo dell'AIG nei vari scenari clinici?** pag. 11
 - 4. Quando iniziare il trattamento con farmaci bDMARDs nei vari scenari e quale farmaco utilizzare?** pag. 14
 - 5. Quale strategia terapeutica utilizzare se fallisce il 1° trattamento con biologico?** pag. 26
 - 6. Quando sospendere il trattamento?** Pag. 29
- Bibliografia** pag. 35

Quesito 1

- 1. Cosa si intende per artrite idiopatica giovanile (AIG) e come viene classificata?
Quali sono gli scenari clinico-terapeutici identificati dal GdL?
Come definire il grado di attività della malattia ?
Quali sono i fattori prognostici di gravità della malattia?**

DEFINIZIONE

Artrite idiopatica giovanile (AIG)

Il panel, facendo propria la definizione della International League of Associations for Rheumatology (ILAR), accettata anche dall'American College of Rheumatology (ACR), definisce l'**Artrite Idiopatica Giovanile (AIG)** come un'artrite la cui eziologia non è nota, che si manifesta prima dei 16 anni di età e persiste per almeno 6 settimane, non dovuta ad altre cause note, e la classifica nei seguenti 7 sottotipi in base alle caratteristiche cliniche che presenta nei primi 6 mesi di malattia:

- ARTRITE SISTEMICA
- OLIGOARTRITE
- POLIARTRITE FATTORE REUMATOIDE NEGATIVA
- POLIARTRITE FATTORE REUMATOIDE POSITIVA
- ARTRITE PSORIASICA,
- ENTESITE CORRELATA ALL'ARTRITE
- ARTRITE INDIFFERENZIATA.

Date la complessità dei quadri clinici sopra riportati e la possibilità di utilizzare uno stesso farmaco in più sottotipi di malattia, il GdL ha concordato di adottare gli scenari proposti dall'ACR:

Scenario 1: storia di artrite che interessa da 1 a 4 articolazioni-

Scenario 2: storia di artrite che interessa 5 o più articolazioni

Scenario 3: artrite sacro-iliaca in fase attiva

Scenario 4: presenza di malattia sistemica attiva con o senza artrite

Scenario 5: assenza di malattia sistemica attiva ma con artrite attiva

Grado di attività della JIA

Il GdL concorda nell'utilizzare i criteri proposti dall'ACR per identificare il grado di attività di malattia di ogni singolo scenario clinico/terapeutico che tiene conto di vari parametri, per i quali si rimanda alla Tabella 1.

Principali fattori prognostici di gravità della JIA

Per quanto riguarda i fattori prognostici che definiscono la gravità della malattia il panel concorda di adottare quelli proposti da ACR. Tali fattori sono diversi a seconda dello scenario clinico considerato e sono presentati nel dettaglio nella Tabella 2.

Motivazione e commenti del gruppo di lavoro

L'artrite idiopatica giovanile (JIA) è la patologia reumatologica più comune dell'infanzia. L'inquadramento diagnostico nei pazienti pediatrici con sintomatologia osteo-articolare può essere complesso alla luce della sintomatologia spesso subdola, per i variegati scenari clinici caratteristici

di questa malattia. La cura ed il follow-up di pazienti in età infantile o adolescenziale affetti da patologia reumatica deve essere eseguita nei centri pediatrici con specifica competenza ed esperienza in tema di malattie reumatologiche pediatriche. In caso di pazienti con sintomatologia osteo-articolare persistente e/o poco responsiva alla terapia, a completamento del percorso

diagnostico, il GdL ritiene auspicabile il coinvolgimento di tutti gli altri specialisti nell'ambito di un approccio multidisciplinare (reumatologo pediatra, pediatra, ortopedico, reumatologo dell'adulto e fisiatra).

L'AIG è un'entità clinica complessa ed eterogenea, la cui eziologia non è nota, ha basi genetiche diverse per cui la terminologia che la definisce e la classifica in sottotipi non è del tutto sovrapponibile fra le varie società scientifiche ed è oggetto di continua revisione.

Il panel ha deciso di adottare, come l'American College of Rheumatology (ACR), la definizione dell'International League of Associations for Rheumatology (ILAR): "artrite la cui eziologia non è nota che si manifesta prima dei 16 anni di età e persiste per almeno 6 settimane, non dovuta ad altre cause note o altrimenti inquadrabili (ad es. sacroileite con malattia infiammatoria cronica intestinale)" [Thomson W 2002].

Sulla base della manifestazioni cliniche che si presentano nei primi sei mesi, viene classificata nei seguenti sette sottotipi.

ARTRITE SISTEMICA

Artrite che interessa 1 o più articolazioni associata o preceduta da febbre della durata di almeno 2 settimane e che si manifesta per almeno 3 giorni consecutivi e si accompagna ad uno o più dei seguenti segni/sintomi: eritema non fisso, linfadenomegalie, epatomegalia/splenomegalia, sierosite.

OLIGOARTRITE

Artrite che interessa da 1 a 4 articolazioni, con alta prevalenza di uveite in particolare in presenza di anticorpi antinucleo (ANA).

POLIARTRITE FATTORE REUMATOIDE NEGATIVA

Artrite che interessa 5 o più articolazioni, con negatività del test per il fattore reumatoide.

POLIARTRITE FATTORE REUMATOIDE POSITIVA

Artrite che interessa 5 o più articolazioni, con positività di 2 test per il fattore reumatoide eseguiti a distanza di almeno 6 mesi.

ARTRITE PSORIASICA

Artrite in paziente o con psoriasi oppure con 2 dei seguenti criteri : dattilite; onicopatia psoriasica (puntinatura delle unghie - nail pitting - od onicolisi); psoriasi nei parenti di primo grado.

ENTESITE CORRELATA ALL'ARTRITE

Contemporanea presenza di artrite ed entesite oppure sola artrite od entesite associata ad almeno 2 dei seguenti sintomi/segni: anamnesi positiva per dolorabilità all'articolazione sacro-iliaca e/o dolore infiammatorio lombo-sacrale; presenza dell'antigene HLA-B27; insorgenza dell'artrite in un paziente maschio di età > 6 aa; uveite anteriore sintomatica; anamnesi positiva per spondilite anchilosante; sacroileite con malattia infiammatoria cronica intestinale; artrite reattiva.

ARTRITE INDIFFERENZIATA

Artrite che non soddisfa i criteri dei sottogruppi precedenti o presenta caratteristiche di due o più dei sottogruppi.

Con le prime raccomandazioni sul trattamento della AIG l'American College of Rheumatology nel 2011 [Beukelman T 2011], pur condividendo la definizione di malattia ed i sottotipi clinici identificati da ILAR, alla luce della loro complessità e del fatto che uno stesso farmaco ha indicazione in più sottotipi, al fine della scelta terapeutica, aveva identificato 5 differenti scenari. Tali scenari erano stati integralmente accettati dal GdL, nella stesura del precedente documento [Linee guida terapeutiche n.4 Luglio 2012] .

L'avanzamento delle conoscenze patogenetiche (seppure ancora largamente incomplete) e l'introduzione di nuovi farmaci, hanno recentemente portato l'ACR a revisionare le precedenti raccomandazioni che ora propongono 6 differenti scenari. L'aggiornamento del 2013 [Ringold S 2013] ha riguardato in particolare l'AIG sistemica che viene proposta in 3 differenti quadri fra i quali la sindrome da attivazione macrofagica (MAS). Il GdL ha deciso di non trattare la MAS in quanto rappresenta di fatto una complicanza di diversi altri quadri autoinfiammatori sistemici e richiede approcci terapeutici con farmaci diversi da quelli discussi nel presente documento.

Il GdL propone quindi i seguenti **5 scenari clinico- terapeutici**.

Scenario 1

Storia di artrite che interessa da 1 a 4 articolazioni.

Questo scenario comprende i sottotipi ILAR di oligoartrite persistente, artrite psoriasica, artrite con entesite ed artrite indifferenziata in pazienti che in tutta la loro storia clinica hanno sviluppato artrite al massimo in 4 articolazioni diverse.

Scenario 2

Storia di artrite che interessa 5 o più articolazioni.

Questo scenario comprende i sottotipi ILAR di oligoartrite estesa, poliartrite FR negativo, poliartrite FR positivo, artrite psoriasica, artrite con entesite ed artrite indifferenziata in pazienti che in tutta la loro storia clinica hanno sviluppato artrite al massimo in 5 o più articolazioni diverse.

Scenario 3

Artrite sacro-iliaca in fase attiva.

Questo scenario comprende tutti i pazienti con evidenza clinica **E** strumentale di infiammazione attiva (inclusa artrite associata ad entesite).

Scenario 4

Presenza di malattia sistemica attiva con o senza artrite.

Questo scenario comprende i pazienti che in tutta la loro storia clinica, oltre alle manifestazioni artritiche di vario grado, continuano a presentare una malattia sistemica attiva (definita sulla base della presenza di qualsiasi combinazione di febbre, linfadenomegalia, rash cutaneo evanescente, epatomegalia, splenomegalia, sierositi)

Nel caso che il quadro sistemico si risolve spontaneamente o dopo FANS e persista il solo interessamento artrite, il paziente rientra nello scenario 5.

Scenario 5:

ASSENZA DI MALATTIA SISTEMICA ATTIVA MA CON ARTRITE ATTIVA.

Questi pazienti hanno in passato soddisfatto i criteri dello scenario 4 che spontaneamente o dopo FANS si è risolto

e attualmente presentano le sole manifestazioni artritiche.

GRADO DI ATTIVITA' DI MALATTIA

Per quanto riguarda la definizione del grado di attività della malattia, secondo le raccomandazioni ACR questa viene distinta in: basso, moderato e alto. Tale valutazione tiene conto di:

- numero o tipo di articolazioni interessate,
- VES o PCR,
- valutazione complessiva di attività di malattia da parte del medico (scala da 0 a 10),
- valutazione di benessere da parte del paz./parente (scala da 0 a 10).

La definizione del grado di attività cambia a seconda dello scenario clinico (*vedi Tabella 1*).

FATTORI PROGNOSTICI

Anche per quanto riguarda i fattori prognostici nelle raccomandazioni ACR essi sono diversi a seconda dello scenario clinico considerato (*vedi Tabella 2*).

Nel 2012 il Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA, network di ricercatori clinici costituito da oltre 300 Reumatologi Pediatrici del Nord America) ha prodotto un documento di consensus sul trattamento della AIG sistemica [Dewitt EM 2012].

In esso vengono proposti 4 diversi piani di trattamento (steroidi, metotressato, anakinra e tocilizumab) applicabili alla malattia in base al suo grado di attività (ne vengono proposti 4: basso, medio, medio-alto ed alto, senza che peraltro se ne specificino i parametri per individuarli). Sebbene tale documento sia molto dettagliato per quanto concerne il dosaggio, le modalità di somministrazione del farmaco ed il follow-up a cui sottoporre il paziente, la mancanza di una chiara indicazione di come definire i diversi livelli di attività di malattia e di quale farmaco utilizzare ha indotto il GdL a preferire l'orientamento di ACR.

Indicatori di monitoraggio

Per ogni paziente trattato con farmaci biologici, è necessario individuare lo scenario di appartenenza e disporre dei seguenti parametri diagnostici:

- grado di attività sulla base dello scenario clinico di appartenenza (*Tabella 1*)
- fattori prognostici negativi (*Tabella 2*)

La documentazione clinica dovrà essere oggetto di verifiche, da parte delle Direzioni Sanitarie.

Le Direzioni dovranno inoltre favorire audit periodici tra i medici prescrittori.

Tabella 1. Definizione del livello di attività in funzione dello scenario clinico (secondo le LG ACR 2011 e 2013)

Scenario 1 Storia di artrite ≤ 4 articolazioni	Scenario 2 Storia di artrite ≥ 5 articolazioni	Scenario 3 sacroileite attiva (anche associata ad entesite)	Scenario 4 Artrite sistemica con malattia sistemica attiva con o senza artrite	Scenario 5 Artrite sistemica senza malattia sistemica attiva ma con artrite
<p>LIVELLI DI ATTIVITÀ DELLA MALATTIA</p> <p>Basso Debbono essere soddisfatti tutti i seguenti criteri: -Al massimo 1 articolazione in fase attiva -VES o PCR normali -Valutazione complessiva di attività di malattia del medico $< 3/10$ -Valutazione di benessere del paz./parente $< 2/10$</p> <p>Moderato Non debbono essere completamente soddisfatti nè i criteri per il basso livello nè quelli per l'alto livello, ma: -1 o più caratteristiche del basso livello E -meno di 3 caratteristiche dell'alto livello</p> <p>Alto Debbono essere soddisfatti almeno 3 dei seguenti criteri: -2 o più articolazioni in fase attiva -VES o PCR con valori più del doppio del margine superiore di normalità -Valutazione complessiva di attività di malattia del medico $\geq 7/10$ -Valutazione di benessere del paz./parente $\geq 4/10$</p>	<p>LIVELLI DI ATTIVITÀ DELLA MALATTIA</p> <p>Basso Debbono essere soddisfatti tutti i seguenti criteri: -Al massimo 4 articolazioni in fase attiva -VES o PCR normali -Valutazione complessiva di attività di malattia del medico $< 4/10$ -Valutazione di benessere del paz./parente $< 2/10$</p> <p>Moderato Non debbono essere completamente soddisfatti nè i criteri per il basso livello nè quelli per l'alto livello, ma: -1 o più caratteristiche del basso livello E -meno di 3 caratteristiche dell'alto livello</p> <p>Alto Debbono essere soddisfatti almeno 3 dei seguenti criteri: -8 o più articolazioni in fase attiva -VES o PCR con valori più del doppio del margine superiore di normalità -Valutazione complessiva di attività di malattia del medico $\geq 7/10$ -Valutazione di benessere del paz./parente $\geq 5/10$</p>	<p>LIVELLI DI ATTIVITÀ DELLA MALATTIA</p> <p>Basso Debbono essere soddisfatti tutti i seguenti criteri: - Normale flessione della schiena - VES o PCR normali - Valutazione complessiva di attività di malattia del medico $< 4/10$ - Valutazione di benessere del paz./parente $< 2/10$</p> <p>Moderato Non debbono essere completamente soddisfatti nè i criteri per il basso livello nè quelli per l'alto livello, ma: -1 o più caratteristiche del basso livello E -meno di 2 caratteristiche dell'alto livello</p> <p>Alto Debbono essere soddisfatti almeno 2 dei seguenti criteri: -VES o PCR con valori più del doppio del margine superiore di normalità -Valutazione complessiva di attività di malattia del medico $\geq 7/10$ -Valutazione di benessere del paz./parente $\geq 4/10$</p>	<p>ATTIVITÀ INIZIALE DI MALATTIA</p> <p>Livello 1 attività di malattia valutata dal medico $< 5/10$ n. articolazioni attive = 0</p> <p>Livello 2 attività di malattia valutata dal medico $< 5/10$ n. articolazioni attive ≥ 1 e ≤ 4</p> <p>Livello 3 attività di malattia valutata dal medico $< 5/10$ n. articolazioni attive > 4</p> <p>Livello 4 attività di malattia valutata dal medico $\geq 5/10$ n. articolazioni attive ≥ 0</p>	<p>LIVELLI DI ATTIVITÀ DELLA MALATTIA</p> <p>Livello 1 n. articolazioni attive ≥ 1 e ≤ 4</p> <p>Livello 2 n. articolazioni attive > 4</p>

Tabella 2. Fattori prognostici negativi in funzione dello scenario clinico (secondo la LG ACR 2011)

Scenario 1	Scenario 2	Scenario 3	Scenario 4	Scenario 5
<p>Deve essere soddisfatto almeno 1 dei seguenti fattori:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Interessamento dell'anca o del rachide cervicale - Artrite di caviglia o polso - Marcata o prolungata presenza di marker di infiammazione - Presenza di erosioni o riduzione della rima articolare all'RX. 	<p>Deve essere soddisfatto almeno 1 dei seguenti fattori:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Interessamento dell'anca o del rachide cervicale - Positività del fattore reumatoide - Presenza di anticorpi anti citrullina - Presenza di erosioni o riduzione della rima articolare all'RX. 	<ul style="list-style-type: none"> - Presenza di erosioni o riduzione della rima articolare all'RX. 	<p>Malattia sistemica attiva da 6 mesi in presenza dei seguenti elementi indicativi:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Febbre - Segni di flogosi sistemica (indici di laboratorio o segni clinici) - Necessità di trattamento con corticosteroidi sistemici 	<p>Deve essere soddisfatto almeno 1 dei seguenti fattori:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Interessamento dell'anca - Presenza di erosioni o riduzione della rima articolare all'RX.

Quesito 2

2. Quali sono gli obiettivi e come definire la risposta al trattamento con farmaci convenzionali (cDMARDs) o biologici (bDMARDs)?

DEFINIZIONE

L'**obiettivo prioritario** del trattamento è la remissione clinica, con il raggiungimento di uno stato di malattia inattiva. In caso di risposta solo parziale la terapia deve essere modificata, ove clinicamente possibile, con l'obiettivo di ottenere almeno la remissione clinica in corso di trattamento.

Si definisce **malattia inattiva** quando sono verificate tutte le seguenti condizioni:

- assenza di: artrite attiva, febbre, rash, sierosite, splenomegalia, linfadenopatia generalizzata ed uveite;
- VES e PCR normali;
- valutazione complessiva da parte del medico di attività di malattia quiescente.

Si definisce:

- **remissione clinica in corso di trattamento** se la malattia rimane inattiva per almeno 6 mesi durante il trattamento;
- **remissione clinica in assenza di trattamento** se la malattia rimane inattiva per almeno 12 mesi in assenza di trattamento o terapia per l'uveite.

Il gruppo di lavoro, facendo proprio l'approccio delle raccomandazioni ACR, ritiene di non utilizzare uno specifico score per valutare la **risposta al trattamento** sia ai cDMARDs che ai bDMARDs, ma di utilizzare per ogni scenario clinico considerato il livello di attività di malattia raggiunto rispetto al livello di partenza.

Motivazione e commenti del gruppo di lavoro

La disponibilità di nuovi ed efficaci trattamenti, potenzialmente in grado di sopprimere l'attività di malattia per lunghi periodi, ha indotto ACR a proporre e poi validare la definizione di **malattia inattiva** [Wallace CA 2005, Wallace CA 2011].

Si definisce **malattia inattiva** quando sono verificate tutte le seguenti condizioni:

- assenza di artrite attiva, febbre, rash, sierosite, splenomegalia, linfadenopatia generalizzata ed uveite;
- VES e PCR normali;
- valutazione complessiva da parte del medico di attività di malattia quiescente.

Lo stato di malattia inattiva può essere a sua volta diviso in:

- **remissione clinica in corso di trattamento** (almeno 6 mesi di malattia inattiva durante il trattamento);
- **remissione clinica in assenza di trattamento** (12 mesi di malattia inattiva in assenza di trattamento o terapia per l'uveite)

A differenza di quanto accade nella artrite reumatoide dell'adulto, l'obiettivo di ottenere uno stato di malattia inattiva è raggiungibile nella maggioranza dei pa-

zienti con AIG.

Premesso questo e considerata la fascia di età, il GdL condivide che il trattamento (con qualsiasi farmaco) abbia come obiettivo primario il raggiungimento di uno stato di malattia inattiva

In caso di risposta solo parziale la terapia deve essere modificata, ove clinicamente possibile, con l'obiettivo di ottenere una remissione clinica almeno in corso di trattamento.

Va osservato che per valutare la risposta la maggior parte degli studi utilizzano il criterio **ACR pedi(atric)_{30, 50, 70, 90, 100}**; in particolare l'esito primario valutato nella maggior parte degli studi è rappresentato dell'ACR pedi₃₀.

Si definisce **ACR pedi₃₀** un miglioramento di almeno il 30% rispetto al basale di 3 delle seguenti 6 variabili, con al massimo il peggioramento superiore al 30% di una solo delle rimanenti:

1. valutazione globale dell'attività di malattia (MD Global: physician global assessment of overall disease activity-range 0-10),
2. valutazione di benessere del paziente/parente,
3. capacità funzionale,
4. numero di articolazioni con artrite attiva,
5. numero di articolazioni con limitazione del movimento,
6. VES [Giannini EH 1997].

Per quanto riguarda la valutazione della risposta, facendo proprio l'approccio delle raccomandazioni ACR, il GdL ritiene di non utilizzare uno specifico score ma di valutare, per ogni scenario clinico considerato, esclusivamente il livello di attività di malattia raggiunto rispetto al livello di partenza.

Infine il GdL ha identificato il questionario JAMAR (Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report) come uno strumento in grado di offrire al medico informazioni oggettive e mirate sulla percezione del genitore e del bambino circa lo stato della malattia e l'efficacia dei trattamenti in corso [Filocamo G 2011](vedi allegati 1 e 2).

Indicatori di monitoraggio della raccomandazione

Per ogni paziente si dovrà disporre di una valutazione periodica di efficacia del trattamento eseguito. Nella documentazione clinica dovrà essere indicato il livello di attività di malattia raggiunto rispetto a quello di partenza.

Periodicamente ogni Centro dovrà calcolare la % di pazienti con malattia inattiva sul totale dei pazienti in carico specificando la % di pazienti in remissione clinica in corso di trattamento o in assenza di trattamento.

Quesito 3

3. Qual è la prima strategia terapeutica da applicare per il controllo dell'AIG nei vari scenari clinici?

RACCOMANDAZIONE

I trattamenti che dovrebbero essere considerati come terapia iniziale per il controllo dell'AIG sono i seguenti.

TERAPIE LOCALI

Le **iniezioni intrarticolari di corticosteroidi** dovrebbero essere considerate in tutti gli scenari clinici, in particolare in presenza di mono o oligoartrite, anche in associazione a terapie sistemiche. In particolare nello scenario 1 e in assenza di fattori prognostici negativi le iniezioni intrarticolari di corticosteroidi possono controllare la malattia.

TERAPIE SISTEMICHE

FANS (esclusa l'aspirina) se utilizzati da soli o in associazione con i cDMARDs possono ridurre/controllare le manifestazioni artritiche e quelle sistemiche.

Il GdL ne raccomanda l'uso in tutti gli scenari quando ritenuto clinicamente indicato.

cDMARDs:

- **metotressato** è l'unico ad avere l'indicazione registrata nell'AIG; è il farmaco più utilizzato.
il GdL ne suggerisce l'uso preferenzialmente per via sottocutanea, negli scenari 1, 2 e 5.
- **Sulfasalazina e leflunomide** non hanno l'indicazione registrata per il trattamento dell'AIG e il loro utilizzo deve seguire il percorso di prescrizione *off-label*. Hanno limitate prove di efficacia e il GdL ne raccomanda un uso estremamente limitato: la sulfasalazina nello scenario 3 potrebbe rappresentare un ulteriore tentativo terapeutico in caso di mancata risposta ai trattamenti standard; la leflunomide nello scenario 2 nei casi in cui MTX sia controindicato ed il clinico giudichi opportuno un tentativo con un cDMARDs prima di passare ad un bDMARDs.

corticosteroidi sistemici sono raccomandati come terapia iniziale in caso di malattia sistemica non controllata dai FANS in presenza di febbre e valutazione clinica globale (MD global) $\geq 7/10$. Negli altri scenari clinici dovrebbero essere prescritti per brevi periodi nelle fasi acute, in attesa di risposta ad altri trattamenti.

Motivazione e commenti del gruppo di lavoro

Il gruppo di lavoro, sulla base di quanto raccomandato nella LG ACR, concorda che le strategie terapeutiche vadano individuate tenendo conto dello scenario clinico, del livello di attività della malattia e dei fattori prognostici, nel rispetto delle indicazioni registrate.

Dato che i farmaci disponibili sono gli stessi della AR nell'adulto, per un'analisi più approfondita delle caratteristiche dei singoli principi attivi il GdL rimanda al documento regionale: "Trattamento sistemico dell'artrite reumatoide nell'adulto" linee guida terapeutiche/2 [Linee-guida terapeutiche n. 2 gennaio 2014].

Di seguito vengono presentati alcuni aspetti pertinenti l'uso di questi farmaci nella fascia pediatrica non affrontati nella LG regionale sopraccitata.

TERAPIE LOCALI CON CORTICOSTEROIDI

Il trattamento con iniezioni intrarticolari di corticosteroidi è di documentata efficacia, largamente utilizzato nella pratica clinica, e riportato in tutte le raccomandazioni. In questa fascia di età possono essere utilizzati: triamcinolone esacetone, sopra i 3 anni di età (acquistabile all'estero); metilprednisolone acetato utilizzabile anche prima dei 3 anni; triamcinolone acetone a partire dai 6 anni di età.

Commento del GdL

Il GdL raccomanda di considerarli in tutti gli scenari clinici, in particolare in presenza di mono o oligoartrite, anche in associazione a terapie sistemiche.

In particolare nello scenario 1 e in assenza di fattori prognostici negativi le iniezio-

ni intrarticolari di corticosteroidi possono controllare la malattia.

La risposta clinica ai trattamenti locali viene ritenuta adeguata quando la sua efficacia si mantiene per almeno 4 mesi.

TERAPIE SISTEMICHE

FANS

I FANS autorizzati per l'età pediatrica hanno dimostrato di essere efficaci nel ridurre le manifestazioni sistemiche e articolari; sono largamente utilizzati, da soli od in associazione con altri trattamenti.

Fra quelli autorizzati per l'uso in questa fascia di età sono disponibili: ibuprofene a partire dai 3 mesi di età; ketoprofene sale di lisina a partire dai 6 anni; flurbiprofene a partire dai 6 anni di età; naprossene sopra i 12 anni di età [Farmadati].

Commento del GdL

Il GdL ne raccomanda l'uso in tutti gli scenari quando ritenuto clinicamente indicato [Ringold S 2013].

cDMARDs

I benefici della terapia con cDMARDs nella AIG sono ampiamente dimostrati, il loro uso nella pratica clinica è consolidato e riconosciuto dalle linee guida.

METOTRESSATO (MTX)

Ha l'indicazione registrata per tale patologia con una posologia pediatrica di 10-15 mg /m² settimana. Può essere somministrato per os o per via parenterale (im o sc). Pur essendo documentata una maggiore biodisponibilità di MTX quando somministrato per via sottocutanea [Tukova J 2009], sono scarse le prove disponibili a supporto di una maggiore efficacia clinica nel trattamento dell'AIG della via parenterale rispetto alla via orale.

Una valutazione retrospettiva sui giovani pazienti arruolati nel registro tedesco (411, di cui 259 in trattamento con MTX per os e 152 con MTX sc) non ha mostrato nessuna differenza statisticamente significativa in termini di efficacia, persistenza in terapia e sicurezza [Klein al, 2012].

Le LG ACR 2011 [Beukelamn T 2011] e la Consensus del network CARRA [Dewitt EM 2012] ne raccomandano la somministrazione rispettivamente per via parenterale e via sottocutanea per la migliore

biodisponibilità i minori effetti avversi gastrointestinali in particolare quando è necessario usare alte dosi.

Le prove della efficacia clinica del MTX derivano da studi controllati randomizzati ma soprattutto da grandi studi retrospettivi e non controllati nei quali un miglioramento significativo (espresso in ACR Pedi30 o attraverso indicatori funzionali) è stato raggiunto in percentuali comprese tra il 48% ed il 89% dei pazienti trattati [Gowdie P 2010].

L'unica, e datata, revisione Cochrane disponibile (2 RCT con un numero complessivo di 165 paz.) ha osservato che il farmaco è efficace su abilità funzionale, mobilità articolare, qualità della vita, dolore e senso di benessere del paziente rispetto al placebo con nessuna differenza sul numero di sospensioni per eventi avversi [Takken T 2001].

E' abitualmente ben tollerato nei bambini, anche se presenta un numero di potenziali eventi avversi, sovrapponibili a quelli dell'adulto.

Commento del GdL

Il GdL suggerisce:

- di utilizzare MTX, preferenzialmente per via sottocutanea, negli scenari 1, 2 e 5 e raccomanda la supplementazione con acido folico a distanza di 24-48 ore;
- di valutarne l'efficacia al 3° o al 6° mese di terapia in rapporto al quadro clinico (vedi tab. 3);

Tab. 3 Tempi di valutazione dell'efficacia di MTX^ negli scenari clinici dell' AIG

	Attività di malattia		
	Alta	Moderata	Bassa
Artrite oligoarticolare	3*- 6	3*	-
Artrite poliarticolare	3	3	6

* in presenza di fattori prognostici negativi
^ o SSZ nello scenario 3

- di aumentarne la posologia fino alla dose massima consentita/tollerata, in caso di non raggiungimento di stato di malattia inattiva.

SULFASALAZINA (SSZ)

Presenta l'indicazione generica: "artrite reumatoide"; in scheda tecnica non vengono indicati dosaggi pediatrici e ne viene esplicitamente controindicato l'uso nei

bambini con meno di 2 anni di età. Tale uso si configura quindi come *off label*.

I dati disponibili in letteratura su questo farmaco sono datati, poco numerosi, prevalentemente su studi retrospettivi e su forme di artrite oligoarticolare, poliarticolare o di sacroileite associata ad entesite, e nelle raccomandazioni ACR il suo uso viene suggerito soprattutto in quest'ultima forma. Negli studi sopracitati risaltano l'alta percentuale (circa 1/3) di sospensione dal trattamento per eventi avversi (rash cutanei, sintomi gastro-intestinali e leucopenia) e la modesta efficacia, anche perchè la maggioranza degli studi di confronto è contro placebo.

Commento del GdL

Ciò premesso, il GdL ne raccomanda un uso estremamente limitato e nel rispetto della specifica normativa per la prescrizione *off-label*.

Nello scenario 3 la SSZ potrebbe rappresentare un ulteriore tentativo terapeutico in caso di mancata risposta ai trattamenti standard valutandone l'efficacia al terzo mese di terapia.

LEFLUNOMIDE (LEF)

Presenta l'indicazione generica: "artrite reumatoide attiva"; in scheda tecnica la leflunomide non è raccomandata nei pazienti di età inferiore ai 18 anni poichè l'efficacia e la sicurezza nell'artrite reumatoide giovanile non sono state studiate. Il suo uso si configura quindi come *off label*.

In un RCT su 94 pazienti della durata di 16 settimane, LEF (alla posologia di 100 mg il primo giorno, poi 10 mg a dì alterni nei pazienti di peso < 20 kg; 100 mg per 2 gg, poi 10 mg/die nei pazienti tra 20 e 40 kg di peso; 100 mg/die per 3 gg poi 20 mg/die nei pazienti di peso > 40 kg), è stata confrontata con MTX per via orale nelle forme poliarticolari di AIG.

Un ACR Pedi₃₀ è stato raggiunto nel 69% dei paz. trattati con LEF e nel 89% dei pazienti trattati con MTX. Tale efficacia è stata poi mantenuta nelle 36 settimane di estensione dello studio in aperto [Silverman E 2005].

E' stato recentemente pubblicato uno studio prospettico in aperto, della durata media di 37 mesi, sull'uso di LEF in 43 pazienti non responsivi a MTX da solo o in associazione con idrossiclorochina o sulfa-

salazina, nel qual il farmaco si è dimostrato efficace (ACR Pedi₃₀) nel 65% dei casi. Sette pazienti su 43 (16%) hanno dovuto interrompere il trattamento per effetti collaterali [de Castro Alcantara AC 2014].

Commento del GdL

Ciò premesso, il GdL ne raccomanda un uso estremamente limitato e nel rispetto della specifica normativa per la prescrizione *off-label*.

Nello scenario 2, nei casi in cui MTX sia controindicato ed il clinico giudichi opportuno un tentativo con un cDMARDs prima di passare ad un bDMARD, il trattamento con leflunomide potrebbe essere considerato valutandone l'efficacia al terzo mese di terapia.

Per quanto riguarda i rischi generici del trattamento con metotressato, sulfasalazina e leflunomide si rimanda al documento regionale: "Trattamento sistemico dell'artrite reumatoide nell'adulto" linee guida terapeutiche/2 [Linee-guida terapeutiche n. 2 gennaio 2014].

CORTICOSTEROIDI SISTEMICI

Non esistono prove di efficacia di qualità adeguata sull'uso dei corticosteroidi sistemici per il trattamento delle manifestazioni articolari.

Per quanto riguarda l'AIG sistemica, l'elevata incidenza di effetti collaterali conseguenti all'uso sistemico di cortisone, particolarmente dannosi in età pediatrica, (in particolare il ritardo nell'accrescimento staturale), impone prudenza.

Commento del GdL

Il GdL concorda con le LG ACR 2013 nel limitarne l'uso alla presenza di manifestazioni sistemiche non responsive ad almeno 2 settimane di FANS (febbre e valutazione clinica globale-MD global >7/10).

Negli altri scenari clinici, brevi cicli di steroide a bassa dose possono essere utilizzati come "terapia ponte" in attesa di risposta ad altri trattamenti

Per l'uso dei singoli farmaci nei vari scenari clinici si rimanda alla *Tabella 4*.

Indicatori di monitoraggio della raccomandazione

Dovrà essere possibile rilevare la % di utilizzo dei cDMARDs nei vari scenari.

Quesito 4

4. Quando iniziare il trattamento con farmaci bDMARDs nei vari scenari e quale farmaco utilizzare?

RACCOMANDAZIONE

Gli anti-TNF alfa etanercept e adalimumab, l'inibitore dell'IL-6 tocilizumab e la proteina recettoriale di fusione abatacept sono attualmente utilizzati e autorizzati **per il trattamento dell'AIG poliarticolare** (vedi tabella 5). Tali farmaci sono autorizzati a partire dai 2 anni di età con l'eccezione di abatacept che stato autorizzato a partire dai 6 anni.

Infliximab e adalimumab sono consentiti ai sensi della L.648/96 in caso di uveite severa refrattaria correlata all'AIG. Infliximab è il farmaco di prima scelta, adalimumab può essere utilizzato in caso di intolleranza o resistenza ad infliximab.

Per il trattamento dell'AIG sistemica sono attualmente utilizzati anakinra e tocilizumab; fino alla registrazione di tocilizumab, anakinra era l'unico farmaco con prove di efficacia e per tale motivo il suo uso è consolidato e attualmente prevalente anche in assenza di indicazione registrata. Un terzo farmaco, canakinumab, è in fase di negoziazione per la rimborsabilità da parte del SSN.

Il GdL dopo aver valutato gli studi e considerate le raccomandazioni delle LG ACR 2011 e 2013 concorda che il trattamento con bDMARDs dovrebbe essere **intrapreso solo dopo il fallimento della prima strategia terapeutica** utilizzando le dosi massime tollerate dei singoli farmaci per i tempi previsti (vedi quesito 3 Tabella 3).

La prima strategia terapeutica descritta per ogni scenario nel quesito 3 è riassunta nella tabella 4.

Tab. 4 Prima strategia terapeutica da applicare per il controllo dell'AIG nei vari scenari clinici

	Artrite oligoarticolare	Artrite poliarticolare	Artrite con sacroileite (anche associata ad entesite)	Malattia sistemica attiva ± artrite	Assenza di malattia sistemica attiva + artrite
FANS	✓	✓	✓	✓	✓
Corticosteroidi intrarticolari	✓	(✓)		(✓)	(✓)
cDMARDs	MTX	MTX	SSZ*	(MTX)	MTX
Corticosteroidi sistemici				✓	

* La SSZ non ha l'indicazione pediatrica; nel caso di uso *off label* (scenario 3) dovrà seguire le specifiche regole di prescrizione

Per quanto riguarda la scelta del bDMARD, fra quelli disponibili nel rispetto delle indicazioni registrate, il GdL raccomanda:

- **in assenza di malattia sistemica (scenari 1,2,3)**, di iniziare il trattamento con un anti-TNF alfa in associazione con MTX (se non controindicato e se tollerato); all'interno della classe degli anti-TNF alfa, in assenza di studi di confronto diretto, di considerare quello con il migliore rapporto costo/beneficio.
Abatacept e tocilizumab non sono raccomandati come prima scelta fra i bDMARDs (vedi quesito 5)
- **in presenza di malattia sistemica (scenario 4 e 5)**, che la scelta del bDMARDs con cui iniziare il trattamento tenga conto delle prove di efficacia disponibili, della via di somministrazione, dei dati di sicurezza, delle indicazioni registrate e, a parità di efficacia e sicurezza, del rapporto costo/beneficio.
Nel caso di prescrizione *off-label* dovrà essere rispettata la specifica normativa e seguito il percorso di prescrizione dedicato.

Motivazione e commenti del gruppo di lavoro

Il gruppo di lavoro ha fatto proprie le raccomandazioni terapeutiche della LG ACR 2011 e 2013; ha inoltre considerato sia gli studi clinici disponibili, sia le indicazioni registrate di tali farmaci nel nostro paese.

Di seguito, per semplicità, sono descritte le prove di efficacia e sicurezza sui bDMARDs suddivise per scenario prevalente e tipo di farmaco (anti-TNF alfa, anti IL-6 e anti IL-1).

Artrite Idiopatica Giovanile con prevalenza di manifestazioni articolari.

Farmaci anti-TNF alfa

ETANERCEPT

Uno studio utilizzato ai fini regolativi ha valutato il farmaco su 69 bambini (età dai 4 ai 17 anni) con JIA da moderata a grave intolleranti o resistenti a MTX.

Lo studio era costituito da 2 fasi:

Fase 1°: tutti i paz. ricevevano etanercept alla dose di 0.4 mg/kg sc (dose massima: 25 mg per dose) 2 volte la settimana per 3 mesi

Fase 2°: i paz. che avevano risposto al trattamento (ACR pedi₃₀) venivano randomizzati a continuare il trattamento con etanercept o a placebo per 4 mesi.

Risultati (efficacia)

Fase 1: il 74% dei paz. hanno risposto al trattamento e sono entrati nella fase 2°.

Fase 2: il 24% dei paz. in trattamento con etanercept ha presentato un peggioramento (flare), tale percentuale è salita al 77% nei pazienti in placebo (p=0.007). Il peggioramento si è verificato in un tempo mediano di 116 giorni nei trattati con etanercept e di 28 gg nei trattati con placebo.

Efficacia e sicurezza dai 2 anni di età

Etanercept ha ottenuto l'estensione per l'uso nei bambini con AIG dai 2 anni di età sulla base di uno studio in aperto che ha valutato i dati provenienti da un registro (594 pazienti dai 2 ai 18 anni affetti da AIG). Lo studio aveva l'obiettivo di valutare la sicurezza dell'uso di etanercept ±MTX a 36 mesi, rispetto ad una corte di controllo trattata con MTX±altri cDMARDs. [EMA EPAR Etanercept 2011]

L'Agenzia regolatoria Europea ha:

- riconosciuto che questo tipo di studio

non consente di ottenere prove formali di efficacia dai 2 ai 3 anni di età,

- ritenuto che le caratteristiche fisiopatologiche della malattia e la farmacodinamica di etanercept non siano significativamente differenti nei bambini fra i 2- 3 anni e sopra i 4anni,
- osservato che i dati di efficacia provenienti dal registro sono coerenti con quelli ottenuti sopra i 4 anni di età.

Rispetto al profilo di sicurezza, non sono emerse differenze statisticamente significative nel tipo, nella gravità, nella frequenza di reazioni avverse fra le due coorti in studio né fra i 2 -3 anni e dopo i 4 aa.

Pertanto EMA ha approvato l'estensione dell'uso di etanercept a partire dai 2 anni di età.

Etanercept non è stato studiato su bambini di età inferiore ai 2 anni.

ADALIMUMAB (ADM)

I **principali studi** attualmente disponibili per l'uso pediatrico di adalimumab nella JIG sono rappresentati da:

- 1 RCT di fase III;
- 1 studio di estensione in aperto i cui dati sono disponibili solo sul dossier regolativo europeo;
- 1 studio in aperto su un piccolo numero di pazienti considerato da EMA per l'estensione dell'uso a partire dai 2 anni di età; tale estensione non è stata ancora negoziata da AIFA e **per tale motivo adalimumab è attualmente rimborsabile dal SSN per il trattamento dell' AIG poliarticolare nei bambini dai 4 anni di età.**

Lo studio di fase III, è quello regolativo; si tratta di un RCT in doppio cieco, vs placebo su 171 paz. con AIG in fase attiva, di età 4-17 anni, (età media circa 11 anni di cui circa il 40% > 13 anni, e il 18% fra 4 e 7 anni) non responder ai FANS con una durata media della malattia di circa 4 aa; i candidati al trattamento dovevano avere almeno 5 articolazioni attive [Lovell DJ 2011].

Lo studio è disegnato in 2 fasi + una di estensione.

Fase 1 (pre-inclusione in aperto): 171 paz., stratificati in due gruppi (con MTX e senza MTX) sono stati trattati per 16 settimane, con adalimumab 24 mg/m² sc ogni 2 sett. (fino max 40 mg). 85 paz. erano in trattamento con MTX al dosaggio

di 10 mg/m²/sett. e lo hanno proseguito per tutto lo studio; 86 paz. non erano mai stati trattati con MTX o lo avevano sospeso da almeno 2 settimane dalla somministrazione del farmaco in studio.

Al termine della fase di pre-inclusione solo i paz. con un ACR Pedi ≥ 30 sono passati alla fase II dello studio.

Fase 2 (randomizzata in doppio cieco) 133 paz. sono stati randomizzati e trattati in doppio cieco per 32 settimane con adalimumab (ADM) 24 mg/m² sc o placebo (P) ogni 2 settimane.

Al termine delle 32 settimane i pazienti erano candidabili alla fase di estensione dello studio.

Fase 3 (in aperto) della durata di 104 settimane durante la quale 128 paz. (57 paz. non -MTX tratt. e 71 paz. MTX-tratt) sono stati trattati con ADM 24 mg/m² sc ogni 2 sett.

Complessivamente 19 soggetti, di cui 11 appartenenti al gruppo di base (età compresa tra 4 e 12 anni) e 8 appartenenti al gruppo di base (età compresa tra 13 e 17 anni), sono stati trattati per 6 anni o più.

Esito primario della fase 2 dello studio era la % di paz. con ricadute al termine del periodo in doppio cieco nel sottogruppo di paz. non trattati con MTX. Altri esiti erano la % di paz. con ricadute nel sottogruppo di paz. trattati con MTX e la % di paz. con ACR Pedi_{30/50/70/90}.

La sicurezza è stata valutata durante lo svolgimento dello studio e nei pazienti che hanno sospeso il trattamento per 70 gg dopo la sospensione.

Risultati (efficacia)

Fase 1: l'ACRPedi₃₀ è stato raggiunto:

-nel 94% dei paz. in trattamento con MTX (80/85)

-nel 74% dei paz.. non trattati con MTX (64/86).

6 paz. nel gruppo non-MTX e 9 paz. nel gruppo trattato con MTX hanno sospeso il trattamento per inefficacia.

Hanno completato la fase I 160 paz. I pazienti risultati eleggibili per la Fase II dello studio sono stati 133.

Fase 2

Nel sottogruppo di paz. non trattati con MTX, ADM ha mostrato una frequenza di ricaduta (esito primario) significativamente inferiore rispetto a P: 13/30 paz. con ADM vs 20/28 paz. con P (43% vs 71%).

Rispetto agli esiti secondari, nel gruppo di paz. trattati con MTX quelli randomizzati ad ADM mostrano una frequenza di ricaduta significativamente inferiore rispetto a P (37% vs il 65%).

ACR Pedi_{30/50/70/90}: nel sottogruppo non-MTX trattati non è stata osservata nessuna differenza rispetto al P, nel sottogruppo MTX-trattati ADM è risultato superiore a P per ACR Pedi_{30/50/70}.

Fase 3: 100/128 paz. hanno completato lo studio in aperto a 104 settimane.

Il tasso di risposta viene mantenuto per l'intera durata dello studio.

A 2 anni di trattamento, il 40% dei paz. raggiunge un ACR Pedi₁₀₀.

La durata di questa fase era variabile, e solo 5 paz. sono stati esposti al farmaco per un periodo di 136 settimane.

Studio di estensione in aperto

Non è disponibile alcuna pubblicazione che descriva tale studio ed i suoi risultati; dall'unica fonte di informazione [EMA EPAR Adalimumab 2011], si evince che nello studio di estensione ADM è stato testato a dosaggio fisso di 20 mg per paz. con peso < 30 kg e di 40 mg per paz. con peso ≥ 30 kg per una durata iniziale di 16 sett., estesa a 64 sett. su richiesta di EMA. I 106 paz., in precedenza trattati con una dose di ADM calcolata in base alla superficie corporea (24 mg/m² ogni 2 sett), proseguivano il trattamento a dosaggio fisso. Di questi il 50% ha mantenuto la dose precedente, l'altro 50% l'ha modificata.

Risultati: inizialmente, EMA ha ritenuto i dati dello studio insufficienti sia in termini di efficacia sia in termini di sicurezza per la scarsa numerosità del campione e la fase in aperto dello studio per cui ha autorizzato solo la dose fissa di 40 mg per i bambini di età >13 aa; successivamente, rianalizzando gli stessi dati ha concesso l'indicazione dai 4 anni utilizzando però fino ai 13 anni la dose pro/kg. Ha inoltre definito una confezione ad esclusivo uso pediatrico per facilitare la personalizzazione della dose.

Risultati (sicurezza).

Gli EA gravi possibilmente correlati col trattamento sono stati 3:

- 2 casi di polmonite nel gruppo non trattato con MTX;

- 1 caso di Herpes Zoster nel gruppo trattato con MTX.

12 pazienti hanno sospeso il trattamento per EA. Il numero di EA osservato era maggiore quando si impiegava una dose di ADM più elevata.

Per quanto riguarda la produzione di anticorpi anti adalimumab questa è risultata bassa e minore quando il farmaco era associato al MTX; nei pazienti ai quali non è stato somministrato MTX assieme ad adalimumab, l'incidenza è stata pari a 22/86 (25,6%) soggetti rispetto a 5/85 (5,9%), quando adalimumab è stato utilizzato in associazione al metotressato, questo ha indotto l'EMA ad autorizzare adalimumab "come monoterapia solo in caso di intolleranza al MTX o quando il trattamento continuato con metotressato non è appropriato."

Complessivamente il profilo di sicurezza è stato ritenuto dall'EMA sovrapponibile a quello degli adulti.

Lo studio in aperto per l'estensione dell'uso di adalimumab a partire dai 2 anni di età non è attualmente pubblicato e viene descritto sul dossier di estensione dell'Agenzia Regolatoria Europea [EMA EPAR adalimumab 2013_1].

Ha arruolato 32 pazienti affetti da AIG prevalentemente di tipo poliarticolare (media 65,6%) di grado da moderato a grave; i bambini, di età compresa fra i 2 e 4 anni (media 3 anni) o se sopra i 4 anni di peso <15Kg (media 13,4 Kg), dovevano essere intolleranti o aver fallito un precedente trattamento con almeno un cDMARDs e non avere mai ricevuto un trattamento con farmaci biologici. La maggior parte dei pazienti aveva assunto in precedenza MTX (78%), corticosteroidi (69%) e il 37,5% FANS. Durante lo studio adalimumab è stato somministrato sottocute alla dose di 24 mg/m² e fino ad un max di 20 mg ogni due settimane, per 24 settimane; il 72% dei pazienti ha continuato ad assumere MTX e il 44% corticosteroidi.

L'esito primario dello studio era valutare la sicurezza di adalimumab in questa fascia di età, mentre fra gli esiti secondari di efficacia sono stati valutati ACR Pedi_{30/50/70/90}

Risultati (efficacia)

Alle 12° e 24° settimana l'ACR Pedi₃₀ era stato raggiunto rispettivamente nel

95,5% e 90% dei pazienti; l'ACR Pedi_{30/70/90} era raggiunto nel 90,3%/61,3%/38,7% dei pazienti alla 12 settimana e nel 83,3%/73,3%/36,7% alla 24°.

Inoltre i pazienti che dopo 24 settimane avevano raggiunto l'ACR Pedi₃₀ (n=27/30) la risposta veniva mantenuta fino alla 60° settimana (primo periodo di estensione dello studio)

Risultati (sicurezza)

In questo piccolo studio gli eventi avversi correlati al trattamento in bambini di età compresa fra 2 e 4 anni sono risultati sovrapponibili a quelli osservati in precedenza nei pazienti di età superiore a 4 anni. Nell'ottica di continuare a monitorare il profilo di sicurezza di adalimumab in questi piccoli pazienti EMA ha chiesto al produttore di adalimumab la presentazione dei dati oltre il primo periodo di estensione dello studio (60 settimane). Tali dati, descritti nel Report assessment [EMA EPAR Adalimumab 2013_2] e che riguardano il secondo periodo di estensione del precedente studio (120 settimane), confermano il profilo di sicurezza di adalimumab in questa fascia di età.

Per una analisi dettagliata degli EA e delle controindicazioni o avvertenze d'uso di etanercept e adalimumab si rimanda al documento regionale: "Trattamento sistemico dell'artrite reumatoide nell'adulto" linee guida terapeutiche /2 (aggiornamento gennaio 2014).

Commenti sugli studi e raccomandazione del GdL

Sia adalimumab che etanercept sono stati studiati esclusivamente vs placebo; il confronto fra loro è quindi solo indiretto; l'analisi degli studi non consente di stabilire dei criteri forti per scegliere l'uno o l'altro farmaco rispetto ai dati di efficacia e/o sicurezza.

Il GdL è concorde nel raccomandare quale prima linea di trattamento con bDMARDs nei pazienti con AIG poliarticolare dopo fallimento di MTX l'uso di un anti-TNF alfa.

Nella scelta tra gli anti-TNF alfa disponibili per il singolo paziente, si dovrà considerare quello con il migliore rapporto costo/beneficio.

Riflessioni sui biosimilari disponibili nei prossimi anni

Nei prossimi anni saranno disponibili i biosimilari di etanercept ed adalimumab. Il GdL considera favorevolmente l'utilizzo dei biosimilari dei bDMARDs nella pratica clinica per il trattamento dell'AIG.

Farmaci inibitori dell'interleukina-6

TOCILIZUMAB

Tocilizumab è stato studiato in un RCT in doppio cieco in bambini dai 2 ai 17 anni (media 11 anni) con AIG da almeno 6 mesi (durata media della malattia 4 anni) e fattore reumatoide positivo o negativo [Brunner HI 2014].

I pazienti (n=188) avevano in media 20 articolazioni infiammate, il 71% non avevano tollerato o aveva avuto un risposta inadeguata a MTX, il 32% aveva già assunto un bDMARDs.

Il disegno dell'RCT permetteva ai pazienti di mantenere la terapia con MTX (media 79%) e corticosteroidi (media 46%).

Lo studio era disegnato su **3 fasi**:

Fase 1° in aperto della durata di 16 settimane, in cui tutti i pazienti (n=188) hanno ricevuto TCZ 8mg/kg se il loro peso era ≥ 30 kg oppure se di peso inferiore a 30 kg erano randomizzati (1:1) a TCZ 8mg/kg o 10mg/kg **ogni 4 settimane**.

Fase 2: alla 16° settimana i paz. (n=163) che avevano risposto al trattamento (ACR₃₀) venivano randomizzati in cieco a continuare il trattamento con TCZ o a placebo per 24 settimane o fino alla riacutizzazione della malattia.

Fase 3: dalla 40° settimana o dalla prima riacutizzazione, tutti i pazienti ricevevano TCZ in aperto, alla stessa dose impostata nella fase 1, per ulteriori 64 settimane. Questa fase è attualmente ancora in corso.

L'esito primario, valutato nella seconda parte dello studio, era la % dei pazienti che presentavano una riacutizzazione della malattia fra la 16° e la 40° settimana. Fra gli obiettivi secondari: la % di pazienti con risposta ACR Pedi₃₀ alla 16° settimana, la % di pazienti con ACR Pedi_{30/50/70} o con malattia clinica inattiva alla 40° settimana (definita come assenza di tutte le seguenti situazioni: articolazioni attive,

uveite e VES>20mm/h).

Risultati (efficacia)

Alla 16° settimana (prima fase dello studio) i pazienti che hanno ottenuto un ACR Pedi₃₀ sono stati l'89% (168/188).

Alla 40° settimana, (seconda fase dello studio) **l'esito primario** (% di riacutizzazioni della malattia) è stato significativamente inferiore nel gruppo di pazienti rimasti in terapia con TCZ (25,6%) rispetto al gruppo placebo (48,1%); la differenza aggiustata fra i due gruppi era -0,21 [IC95% da -0,35 a -0,08].

Dopo 40 settimane di trattamento anche gli esiti secondari erano raggiunti in percentuali significativamente maggiori nel gruppo trattato con tocilizumab rispetto al placebo, rispettivamente:

ACR Pedi₃₀: 74,4% vs 54,3%

ACR Pedi₅₀: 73,2% vs 51,9%

ACR Pedi₇₀: 64,6% vs 42%

La % di pazienti con malattia inattiva era del 36,6% (30/82) nel gruppo TCZ e del 17,3% (14/81) nel gruppo placebo (differenza aggiustata sui criteri di stratificazione dei pazienti al baseline: 0.18 [IC95% 0.05-0.32])

Nel gruppo placebo le riacutizzazioni si manifestavano a partire dal 28° giorno dalla randomizzazione prevista dalla fase 2.

Sia nel gruppo placebo che nel gruppo trattato con TCZ i pazienti con ACR Pedi₇₀ e ACR Pedi₉₀ erano:

-numericamente maggiori quando tocilizumab veniva associato a MTX;

-numericamente inferiori nei pazienti già trattati con biologici rispetto ai pazienti *naïve* ai bDMARDs;

-nessuna differenza di risposta è stata osservata rispetto alla negatività o positività al fattore reumatoide.

Il report dello studio non riporta una valutazione statistica di questi risultati.

Risultati (sicurezza)

In questo studio le reazioni avverse più frequenti (incidenza $\geq 5\%$) osservate nel gruppo trattato con TCZ a 40 settimane sono state:

-infezioni delle vie respiratorie superiori, tosse, mal di testa nasofaringiti, diarrea vomito e rash cutanei, neutropenia, alterazioni delle transaminasi, bilirubina e colesterolo, reazioni all'infusione.

La frequenza di neutropenia (3,7%) era simile a quella riportata negli studi

sull'AR degli adulti (4,7%) ma più bassa di quello osservato negli RCT sul trattamento dell'AIG sistemica (16,9%) in cui TCZ era somministrato ogni 2 settimane. Anche la frequenza di infezioni gravi era sovrapponibile a quella rilevata negli RCT per il trattamento dell'AR dell'adulto ma più bassa rispetto a quanto osservato per l'AIGs.

Commenti sullo studio e raccomandazione del GdL

La popolazione inclusa nello studio registrativo comprende un 30% di pazienti mai trattato con MTX, ed inoltre un 30% dei pazienti era già stato trattato con un anti-TNF alfa: questo rende i dati di efficacia di questo studio difficilmente trasferibili ad una popolazione che ha fallito la prima linea di trattamento con MTX.

Inoltre non sono disponibili studi di confronto diretto fra tocilizumab e anti-TNF alfa nella popolazione pediatrica.

Tocilizumab è somministrabile solo per via ev e questo può rappresentare un limite nella gestione del trattamento in particolare in questa fascia di età.

Infine, i dati di sicurezza per tocilizumab ad oggi disponibili nella popolazione pediatrica sono molto limitati a fronte di una esperienza clinica consolidata con gli anti-TNF alfa.

Sulla base di queste considerazioni il GdL non ritiene di raccomandare tocilizumab come prima linea biologica dopo fallimento di MTX.

Artrite Idiopatica Giovanile di tipo sistemico (AIGs)

Farmaci inibitori dell'interleuchina-6

TOCILIZUMAB

L'efficacia e la sicurezza di Tocilizumab nel trattamento dell'AIGs è stata valutata in un programma di studio multicentrico della durata di 5 anni articolato in tre diverse fasi:

- 1°. della durata di 12 settimane, randomizzata (2:1) in doppio cieco con l'obiettivo di valutare l'efficacia e la sicurezza di tocilizumab rispetto al placebo;
- 2°. di estensione della prima fase (fino a 2 anni), in aperto con lo scopo di con-

tinuare a valutare la sicurezza di tocilizumab e di verificare la possibilità di ridurre la dose o sospendere la terapia steroidea in corso;

- 3°. proseguimento dello studio di estensione in aperto per ulteriori 3 anni (tuttora in corso) per definire la sicurezza di tocilizumab nel lungo periodo (ADR e alterazioni laboratoristiche).

I risultati della prima fase dello studio (12 settimane) e quelli della seconda fino a 40 settimane sono descritti in un unico report che fa parte del dossier registrativo pubblicato dall'Agenzia Regolatoria Europea [De Benedetti F 2012].

I pazienti arruolati dovevano avere:

- una diagnosi di AIGs secondo i criteri ILAR,
- una malattia persistente da 6 o più mesi,
- una risposta non adeguata ad antinfiammatori non steroidei e glucocorticoidi,
- 5 o più articolazioni coinvolte oppure 2 o più articolazioni associate a febbre ($>38^{\circ}\text{C}$ per più di 5 gg durante i 14 giorni di screening dello studio).

I trattamenti in corso con FANS, corticosteroidi e MTX potevano essere mantenuti.

Nella prima parte dello studio, i pazienti (n=112) di età compresa fra 2 e 17 anni hanno ricevuto, in cieco, una dose di TCZ (n=75) per via endovenosa in base al peso corporeo (12 mg per un peso $<30\text{Kg}$ o 8 mg per un peso $\geq 30\text{ kg}$) o placebo (n= 37) **ad intervalli di 2 settimane per 12 settimane**. Durante questo periodo i pazienti del gruppo di controllo potevano essere trasferiti a terapia con tocilizumab in presenza dei seguenti criteri: febbre ($>38^{\circ}\text{C}$ per almeno 3 giorni consecutivi), sierosite sintomatica, sindrome da attivazione dei macrofagi o riattivazione dell'AIG definita come peggioramento $\geq 30\%$ di almeno 3 delle sei variabili ACR.

Dalla 12° sett. lo studio prevedeva che tutti i pazienti in terapia con placebo fossero trasferiti a terapia con tocilizumab.

La randomizzazione prevedeva una stratificazione dei pazienti in base al peso ($<$ o $\geq 30\text{Kg}$), durata della malattia (inferiore o superiore a 4 anni), dose di corticosteroide orale e utilizzo o meno di MTX.

Alla randomizzazione i pazienti (età media di 10 anni) avevano una malattia persistente (durata media 5 anni) e poliartrite (media di 27 articolazioni coinvolte); circa la metà aveva una sintomatologia sistemica (febbre o rash), era in terapia con MTX e/o corticosteroide orale (dal 70 al 90%) ed era stata trattata in precedenza con più di un cDMARDs (media 70%) o un biologico (media 81%).

L'esito primario valutato a 12 settimane era rappresentato dalla percentuale di pazienti con risposta ACR Pedi₃₀ (miglioramento $\geq 30\%$ di almeno 3 delle sei variabili del "core set" ACR per l'AIG) e assenza di febbre ($\geq 37^\circ\text{C}$) nei 7 giorni precedenti la valutazione. Fra gli esiti secondari erano: ACR Pedi_{30/50/70/90}, PCR, VES, riduzione dal baseline del n° di articolazioni coinvolte.

Risultati (efficacia a 12 settimane)

L'esito primario (ACR Pedi₃₀ e assenza di febbre) è stato raggiunto in percentuali significativamente maggiori nel gruppo trattato con TCZ verso placebo, rispettivamente 85% vs 24%, così come per gli esiti secondari ACR₅₀ (85,3% vs 10,8%), ACR₇₀ (70,7% vs 8,1%), PCR, VES e riduzione del n. articolazioni coinvolte.

Nei pazienti che avevano raggiunto un ACR₇₀ fra la 6-8 settimana il 24,3% (n=17) dei pazienti trattati con TCZ e il 3,2% dei pazienti nel gruppo di controllo è stato possibile ridurre del 20% la dose di corticosteroide orale senza una conseguente riacutizzazione dell'AIG o ricomparsa di sintomatologia sistemica. Di tale risultato non è stata fatta una valutazione statistica.

Risultati (efficacia a 52 settimane)

Nella fase di estensione in aperto, il 59% di 112 pazienti trattati con TCZ (75 paz. assegnati in precedenza + 37 paz trasferiti a TCZ dopo la 12 sett.) ha ottenuto una risposta in termini di ACR Pedi₉₀ e assenza di febbre.

Il 52% dei paz. con TCZ ha sospeso la terapia orale con cortisone e il 28% ha ottenuto i criteri che definiscono inattiva la malattia.

Risultati (sicurezza)

Le reazioni avverse più frequenti (incidenza $\geq 5\%$) osservate nel gruppo trattato con TCZ a 12 e 52 settimane erano:

-infezioni delle vie respiratorie superiori, tosse, mal di testa nasofaringiti, diarrea vomito e rash cutanei, neutropenia, alterazioni delle transaminasi, bilirubina e colesterolo, reazioni all'infusione.

Conclusioni Sicurezza

Il profilo di sicurezza di TCZ in questa fascia di età sembra sovrapponibile a quello degli adulti ad eccezione delle infezioni, infestazioni e della neutropenia che sembrano più frequenti che negli adulti.

Gli autori dello studio descrivono un rischio per anno di trattamento che si attesta intorno al 25% per gli eventi avversi gravi e all'11% per le infezioni gravi. Inoltre sono state riportate frequenti alterazioni delle transaminasi, anche se il loro significato clinico è tutt'ora sotto osservazione.

Il profilo di sicurezza di TCZ in questa fascia di età continua ad essere strettamente monitorato.

Farmaci inibitori dell'interleukina-1

ANAKINRA

È un antagonista umano del recettore dell'interleukina-1 prodotto in cellule di E. coli mediante la tecnologia del DNA ricombinante. In Italia è registrato e rimborsato dal SSN per:

- il trattamento dell'artrite reumatoide dell'adulto in associazione con MTX con risposta inadeguata al solo MTX; è inoltre inserito nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico SSN secondo la L. 648/96 per:
- il trattamento di pazienti affetti da sindromi auto infiammatorie in età pediatrica -TRAPS (TNFR-Associated Periodic Syndrome) non responders ai farmaci di prima scelta.

I primi dati sull'efficacia di anakinra nel trattamento dell'AIGs sono descritti in letteratura a partire dal 2004 inizialmente su piccole casistiche di pazienti [Verbsky JW 2004] [Pascual V 2005] successivamente su coorti poco più numerose di pazienti con malattia resistente a terapie a base di corticosteroide in associazione con MTX± anti TNF-alfa [Lequerrè T 2011].

In queste serie di casi anakinra ad un dosaggio compreso fra 1-2 mg/kg/die (max 100 mg) è risultato efficace nel controllare le manifestazioni sistemiche cliniche (febbre e rash) e biochimiche

(normalizzazione di VES e PCR) nella maggior parte dei pazienti. Le manifestazioni articolari, comunque sempre migliorate, non sono state controllate completamente in tutti i pazienti.

L'efficacia e la sicurezza di anakinra sono state inoltre descritte in uno studio prospettico in aperto [Gattorno M 2008] in un osservazionale [Nigrovic PA 2011] e in un unico RCT [Quartier P 2011] su un numero maggiore di pazienti con AIGs.

Il primo è uno studio italiano [Gattorno M 2008] che ha selezionato una piccola coorte di 22 pazienti di età compresa fra i 9 mesi e i 18 anni, con una durata di malattia dai 3 mesi agli 11 anni; tutti i pazienti presentavano una malattia attiva nonostante una terapia di lunga durata con corticosteroidi e l'aggiunta di un farmaco di seconda linea (MTX, CSA, AZA, anti-TNF alfa).

La dose di anakinra somministrata era di 1 mg/kg/die per via sottocutanea (max 100mg); la risposta al trattamento era valutata sulla base della variazione di parametri clinici e di laboratorio (febbre, rash, n. articolazioni attive, VES, PCR, conta dei globuli bianchi, emoglobina) osservati prima e dopo il trattamento.

Risultati (efficacia)

La risposta ad anakinra non è stata omogenea all'interno della coorte:

- circa il 50% dei pazienti (n=10) ha presentato una risposta clinica e biochimica completa ("complete responders") dopo circa 1 mese e a 4 mesi dall'inizio di anakinra è stato possibile sospendere qualsiasi altro farmaco;
- l'altro 50% (n=11) ha mostrato risposta incompleta o una non risposta, con iniziale recupero clinico perso poi nelle settimane successive, nonostante la possibilità di incremento della dose fino a 4 mg/die.

Lo studio osservazionale multicentrico [Nigrovic 2011] aveva l'obiettivo di valutare l'efficacia e la sicurezza di un approccio terapeutico comprendente anakinra + cDMARDs nelle prime fasi della malattia.

Lo studio ha osservato 46 pazienti per un periodo di 14,5 mesi (mediana) con AIGs (secondo i criteri ILAR), artrite attiva e sintomi sistemici in atto. Di questi 21

pazienti (45,6%) erano in trattamento con anakinra + corticosteroidi, 10 (22%) assumevano anakinra come monoterapia, 10 (22%) ricevevano anakinra + corticosteroidi+ cDMARDs, solo 5 (11%) anakinra+cDMARDs senza corticosteroidi. Il 75% dei pazienti faceva uso di FANS.

La risposta clinica era definita completa, parziale assente sulla base di valutazioni di laboratorio (parametri biochimici di fase acuta) e cliniche e della necessità di assumere corticosteroidi.

Risultati (efficacia)

A 30 giorni il 97% di 36 pazienti aveva ottenuto una risoluzione di rash e febbre, l'80% aveva valori di PCR nella norma mentre era ancora presente un'artrite attiva nel 39% dei pazienti; tale percentuale scendeva al 27% di 30 pazienti a tre mesi.

La maggior parte dei pazienti al secondo mese non assumeva più corticosteroidi.

Le percentuali di risposta osservate sono state:

Risposta completa: 59%

Risposta parziale 39%

Risposta assente 2%

Non è stata osservata un'associazione fra risposta parziale e dosi più basse di anakinra, terapia ritardata, malattia più grave.

Gli eventi avversi associati includevano: infezioni batteriche documentate in 2 pazienti e epatite in 1 paziente.

Risultati (sicurezza)

9 pazienti hanno presentato 11 episodi di MAS di cui 5 durante la somministrazione di anakinra. Si è osservata una reazione al sito d'iniezione del farmaco in 20 pazienti, 3 infezioni gravi e 2 episodi di bronchite.

L'RCT [Quartier P 2011] ha valutato in doppio cieco (1° fase dello studio) un trattamento con anakinra (2 mg/Kg sottocute al giorno, massimo 100 mg) verso placebo in 24 pazienti (età media 8 anni) con artrite idiopatica giovanile sistemica; successivamente al 1 mese di trattamento tutti i pazienti venivano trasferiti ad anakinra e lo studio proseguiva in aperto (2° fase).

Fra i principali criteri di inclusione c'era-

no: febbre $>38^{\circ}\text{C}$ (media 37,5% dei pazienti), VES 1° ora > 20 (media 50) e PCR > 20 mg/l (media 75mg/dl).

Erano esclusi i soggetti che avevano già assunto altri inibitori della IL-1 o con condizioni che controindicavano un trattamento con un farmaco immunosoppressivo. Corticosteroidi, farmaci immunosoppressori e cDMARDs dovevano essere interrotti 1 mese prima dell'inizio dello studio o per periodi più lunghi di tempo in base alla loro emivita.

Durante lo studio non era permesso l'uso di farmaci immunosoppressori o cDMARDs mentre FANS e corticosteroidi potevano essere assunti a dosi stabili fino alla fine della 1° fase dello studio (1° mese).

L'esito primario, valutato a 30 giorni, era la risposta definita come un miglioramento del 30% dei criteri ACR per l'artrite idiopatica giovanile, dalla risoluzione dei sintomi sistemici e dalla riduzione di almeno il 50% sia dei valori sierici della proteina C-reattiva che della VES rispetto al baseline.

Fra gli esiti secondari era inclusa la valutazione della sicurezza a 1 mese e a 12 mesi di terapia.

Risultati (efficacia)

Dopo 1 mese di terapia l'esito primario è stato raggiunto in 8/12 (67%) nel braccio in trattamento con anakinra e in 1/12 pazienti con placebo. Tale differenza è risultata statisticamente significativa.

Risultati (sicurezza)

Nella 1° fase dello studio (1 mese) sono state osservate 14 reazioni avverse nel gruppo con trattamento attivo e 13 in quello con placebo e nessuna reazione avversa grave.

Nel periodo di estensione in aperto (12 mesi) le reazioni avverse gravi sono state 6 (4 infezioni, 1 crollo vertebrale e 1 paziente con sintomi cutanei e gastrointestinali che hanno portato alla diagnosi di M. di Crohn).

Il limite di questo studio è rappresentato dal fatto che i pazienti, per essere arruolati, dovevano avere sospeso per almeno un mese qualsiasi trattamento immunosoppressivo, compresi gli steroidi intra-articolari o ev. Questa strategia è poco/nulla trasferibile ai pazienti con AIGs gravemente attiva (per il rischio di

evoluzione verso la Sindrome da Attivazione Macrofagica), in particolare quando ci si appresta ad iniziare una terapia con bDMARDs

In conclusione i dati di letteratura, pur numericamente non molto consistenti e di qualità metodologica non elevata, mostrano che il farmaco è efficace in particolare sulle manifestazioni sistemiche della malattia, meno su quelle articolari.

CANAKINUMAB (CAN)

È un anticorpo monoclonale umano che legandosi selettivamente all'interleuchina -1β , è in grado di inibirne l'attività biologica. Il farmaco è attualmente in commercio e rimborsato dal SSN per la seguente indicazioni terapeutica:

- il trattamento delle sindromi periodiche associate alla criopirina in adulti, adolescenti e bambini a partire dai 2 anni di età.

Ad agosto 2013 EMA ne ha approvato l'estensione d'indicazione nel trattamento dell'AIG sistemica ed è attualmente in fase di negoziazione della rimborsabilità SSN con AIFA.

Canakinumab è stato autorizzato sulla base dei risultati di due studi che ne hanno valutato efficacia e sicurezza e i cui risultati sono descritti in un unico report [Ruperto N 2012].

Le caratteristiche della popolazione arruolata in entrambi gli studi sono sovrapponibili. I pazienti avevano età compresa tra 2 e 19 aa (malattia diagnosticata da 1,8 -2,7 anni) ed una malattia sistemica (definita dalla presenza di febbre intermittente con picchi $>38^{\circ}\text{C}$; almeno 2 articolazioni attive e PCR >3 volte il limite superiore di norma).

Il disegno degli studi consentiva l'uso di FANS, MTX (fino a 20 mg/m²) e corticosteroidi (fino ad un equivalente di prednisone 1 mg/kg/die); al baseline il MTX era assunto dal 52% al 67% dei pazienti e il corticosteroide dal 60% al 72%.

Fra il 54% e il 66% dei pazienti aveva già assunto un biologico: in particolare etanercept (da 30% a 37% dei pazienti) e anakinra (circa 37% pazienti). Quest'ultimo farmaco è stato sospeso in circa la metà dei pazienti per motivazioni diverse da inefficacia o intolleranza.

Il primo studio è un RCT in doppio cieco (n=84 paz.) della durata di 29 giorni

che ha valutato l'efficacia di CAN somministrato sottocute in un'unica dose di 4 mg/Kg (max 300 mg) nei confronti del placebo.

L'ACR Pedi₃₀ (esito primario), misurato in 15° giornata è stato raggiunto in un numero significativamente maggiore di pazienti trattati con CAN (83,7%) rispetto al placebo (9,8%); tale risultato era mantenuto alla 29° giornata (81,4% vs 9,8%, rispettivamente).

Il secondo studio (n=177 pazienti, di cui 77 provenienti dallo studio precedente) era disegnato in due fasi principali, seguite da una terza fase di estensione, tuttora in corso.

1° fase (in aperto)

CAN veniva somministrato a tutti i pazienti alla dose di 4 mg/Kg (max 300 mg) ogni 28 giorni per un periodo di 12 - 32 settimane (mediana 16 settimane).

L'obiettivo era valutare la possibilità di una riduzione della posologia del corticosteroide (secondo criteri clinici di risposta e modalità di decremento posologico predefiniti) in almeno il 25% dei pazienti.

2° fase (in doppio cieco)

I pazienti (n=100) che nella prima fase avevano raggiunto stabilmente l'ACR Pedi 30 ed erano riusciti a sospendere o ridurre la dose di corticosteroide, venivano randomizzati (1:1) a CAN 4 mg/Kg ogni 4 settimane o placebo; l'obiettivo era dimostrare che il tempo necessario alla riacutizzazione della malattia era maggiore nel braccio di trattamento rispetto al placebo. Per questa fase era prevista una durata di 75 settimane.

Risultati fase 1°

Fra i paz arruolati, 128 (72%) assumeva il corticosteroide e fra questi è stato possibile ridurre la posologia (da una media di 0,34 mg/kg/die a 0,05 mg/Kg/die) nel 44,5% dei casi, mentre il 33% sono riusciti a sospendere l'assunzione.

Questa prima fase è stata portata a termine da 100 pazienti, che sono poi passati alla fase 2.

Risultati fase 2°

Per ogni braccio dello studio (n=50 paz.), si sono verificate 11 riacutizzazioni con CAN e 26 con placebo.

Il tempo mediano di riaccensione della malattia è risultato essere di 236 gg [IC

95% 141-449 gg] nei pazienti trattati con placebo, mentre non è stato possibile calcolarlo nei pazienti trattati con CAN in quanto meno del 50% di essi ha presentato una riacutizzazione durante questa fase. La probabilità stimata di riaccensione della malattia (Kaplan-Meier sulla popolazione ITT) è risultata quindi significativamente minore (-64%) nel gruppo trattato con CAN rispetto al placebo [HR 0.36; IC 95% 0.17-0.75]. E' però importante osservare che la stessa analisi ripetuta da EMA escludendo i 6 pazienti considerati come flare ma in realtà usciti dallo studio per altri motivi (4 per eventi avversi, 1 per ritiro del consenso ed 1 per violazione di protocollo, tutti del gruppo placebo) non ha mostrato differenze statisticamente significative fra il trattamento ed il placebo [HR 0.51; IC 95% 0.23-1.12].

In conclusione si può affermare che CAN è più efficace del placebo nel ridurre l'attività della AIG sistemica e determina una risposta veloce, clinicamente rilevante.

Tale risposta si mantiene clinicamente rilevante a 23 settimane (dato mediano) dalla sua sospensione

Canakinumab ha inoltre consentito una riduzione/sospensione del trattamento con corticosteroide in circa la metà dei pazienti.

Fa riflettere la decisione del NICE di non produrre un Technology Appraisal guidance [NICE TA 302] sulla base del mancato invio da parte del produttore di CAN della documentazione necessaria in quanto da lui "ritenuta non sufficientemente robusta per l'elaborazione di un TA su canakinumab per pazienti con AIGs candidabili al trattamento."

Risultati sicurezza

Nel primo studio (RCT in cieco) il 56% dei pazienti (24/43) trattati con canakinumab ha presentato un evento avverso rispetto al 39% (16/41) del gruppo di controllo; nel secondo studio (entrambe le fasi) le reazioni avverse osservate variavano dal 78-80% nel gruppo in trattamento attivo rispetto al 70% del gruppo placebo.

Fra le reazioni avverse molto frequenti (incidenza \geq 1/10) osservate con canakinumab nei due studi c'erano: nasofaringiti, tosse, febbre, vomito, diarrea,

infezioni delle vie respiratorie superiori e mal di testa. Sono state inoltre osservate alterazioni biochimiche transitorie come leucopenia, neutropenia e piastrinopenia. Gli studi non hanno documentato un aumento della Sindrome da Attivazione Macrofagica (MAS) nei pazienti trattati con CAN rispetto al trattamento di controllo, tuttavia le piccole dimensioni e la breve durata degli studi non permettono di trarre conclusioni definitive sulla frequenza di questa rara e pericolosa condizione. Il profilo di sicurezza di CAN in questa fascia di età continua ad essere strettamente monitorato da EMA.

Controindicazioni e principali precauzioni per l'uso di canakinumab (da RCP)
- Infezioni gravi in fase attiva rappresentano una controindicazione all'uso di CAN. Durante e dopo il trattamento con questo farmaco i pazienti devono essere attentamente monitorati per segni e sintomi d'infezione poiché il suo impiego è stato associato ad un aumento dell'incidenza di infezioni gravi.
- MAS (Sindrome di attivazione macrofagica). Particolare attenzione deve essere posta ai sintomi d'infezione (sepsi) o al peggioramento dell'AIGs in quanto possibili fattori scatenanti la MAS.
- Tubercolosi. Prima di iniziare la terapia i pazienti devono essere sottoposti a screening per escludere un'infezione tubercolare (TB) si attiva che latente.
- Vaccinazioni: non sono disponibili dati sul rischio di trasmissione secondaria di infezioni mediante vaccini vivi (attenuati) quindi non è indicato somministrare vaccini durante la terapia con CAN.
- Tumori: il rischio di sviluppare tumori con terapia a base di inibitori dell'IL-1 non è noto.

Valutate le prove di efficacia disponibili nella terapia dell'AIGs, vengono presentati di seguito i pro e i contro all'uso di ogni singolo farmaco.

TOCILIZUMAB

Pro

- efficacia documentata da un RCT, indicazione terapeutica autorizzata.

Contro

- profilo di sicurezza definito solo sulla base dello studio registrativo in quanto l'uso pediatrico è di recente introduzione nella pratica clinica;
- somministrazione per via endovenosa;
- la frequenza delle somministrazioni, ogni 2 settimane, rispecchia la più lunga persistenza in circolo del farmaco

che quindi non consente modifiche rapide del trattamento (sospensione/riduzione della dose) in caso di comparsa di eventi avversi.

ANAKINRA

Pro

- uso prevalente e consolidato nelle forme di tipo sistemico e quindi una maggior conoscenza del profilo di sicurezza nella pratica clinica;
- somministrazione quotidiana per via sottocutanea. La somministrazione giornaliera rispecchia la ridotta persistenza in circolo del farmaco che può rappresentare un vantaggio in caso di comparsa di eventi avversi clinicamente rilevanti, tali da richiedere la modifica della dose o la sospensione del trattamento.

Contro

- assenza di indicazione autorizzata;
- prove di efficacia su piccoli numeri di pazienti prevalentemente in studi osservazionali o serie di casi.

CANAKINUMAB

Pro

- efficacia documentata da un RCT;
- indicazione terapeutica autorizzata da EMA;
- somministrazione per via sottocutanea una volta al mese.

Contro

- indicazione terapeutica in fase di negoziazione AIFA e quindi **attualmente non rimborsabile dal SSN**;
- profilo di sicurezza definito solo sulla base dello studio di registrativo ma non legato alla pratica clinica;
- la frequenza delle somministrazioni, ogni 4 settimane, rispecchia la più lunga persistenza in circolo del farmaco che non consente modifiche rapide del trattamento (sospensione/riduzione della dose) in caso di comparsa di eventi avversi clinicamente rilevanti, tali da richiedere la modifica della dose o la sospensione del trattamento.

Raccomandazioni del GdL

Sulla base delle considerazioni sopra esposte il GdL propone che la scelta del farmaco biologico con cui iniziare il trattamento dell'AIG di tipo sistemico (scenari 4 e 5) tenga conto delle prove

di efficacia disponibili, della via di somministrazione, dei dati di sicurezza, delle indicazioni registrate e a parità di efficacia del rapporto costo/beneficio. Nel caso di prescrizione *off-label* dovrà essere rispettata la specifica normativa e seguito il percorso di prescrizione dedicato.

Indicatori di monitoraggio della raccomandazione

- Numero e % di pazienti in trattamento con i diversi bDMARDs nei vari scenari clinici;

Tabella 5

Indicazioni terapeutiche registrate dei farmaci biologici
(testuali da RCP www.ema.europa.eu—ultimo accesso 16/03/2015)

Anti-TNF alfa	
Etanercept	<p>Artrite idiopatica giovanile poliarticolare</p> <p>Trattamento dell'artrite giovanile poliarticolare idiopatica attiva in bambini e adolescenti a partire dai 2 anni d'età che hanno mostrato una risposta inadeguata, o che sono risultati intolleranti al metotressato.</p> <p>Etanercept non è stato studiato su bambini di età inferiore ai 2 anni.</p>
Adalimumab	<p>Artrite idiopatica giovanile poliarticolare</p> <p>Adalimumab in combinazione con metotressato è indicato per il trattamento dell'artrite idiopatica giovanile poliarticolare attiva, nei pazienti dai 2 anni di età*, che hanno avuto una risposta inadeguata ad uno o più farmaci anti-reumatici modificanti la malattia (DMARDs). Humira può essere somministrato come monoterapia in caso di intolleranza al metotressato o quando il trattamento continuato con metotressato non è appropriato (per l'efficacia in monoterapia vedere paragrafo 5.1).</p> <p>Adalimumab non è stato studiato in pazienti di età inferiore ai 2 anni.</p> <p><i>*Adalimumab è stato approvato da EMA nei bambini a partire dai 2 anni di età ma tale estensione non è stata ancora negoziata da AIFA . Per tale motivo è attualmente rimborsabile dal SSN a partire dai 4 anni di età.</i></p>
Anti-interleukina-6	
Tocilizumab	<ul style="list-style-type: none"> * Trattamento dell'artrite idiopatica giovanile sistemica attiva in pazienti di età uguale o superiore ai 2 anni che non abbiano risposto adeguatamente a precedente terapia con farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) e corticosteroidi sistemici. Può essere somministrato in monoterapia (in caso di intolleranza a MTX o quando il trattamento con MTX risulti inappropriato) o in associazione con MTX." * In combinazione con MTX è indicato per il trattamento della poliartrite idiopatica giovanile (fattore reumatoide positivo o negativo e oligoartrite estesa) in pazienti di età uguale o superiore ai 2 anni che non abbiano risposto adeguatamente a precedente terapia con MTX. Può essere somministrato in monoterapia in caso di intolleranza a MTX o quando sia inappropriato continuare un trattamento con MTX. <p>Tocilizumab non è stato studiato su bambini di età inferiore ai 2 anni.</p>
Proteina recettoriale di fusione	
Abatacept	<p>Artrite idiopatica giovanile poliarticolare</p> <p>In combinazione con metotressato è indicato per il trattamento dell'artrite idiopatica giovanile poliarticolare da moderata a grave in pazienti pediatriche dai 6 anni di età ed oltre che hanno avuto una risposta insufficiente agli altri DMARDs, incluso almeno un inibitore del TNF.</p> <p>Abatacept non è stato studiato in bambini di età inferiore ai 6 anni.</p>
Anti-interleukina-1	
Canakinumab*	<p>Artrite Idiopatica Giovanile Sistemica</p> <p>E' indicato per il trattamento dell'Artrite Idiopatica Giovanile Sistemica in fase attiva (SJIA) in pazienti a partire dai 2 anni di età che hanno risposto in modo non adeguato alla precedente terapia con farmaci anti infiammatori non steroidei (FANS) e corticosteroidi sistemici. Può essere somministrato come monoterapia o in associazione a metotressato</p> <p>Canakinumab non è stato studiato su bambini di età inferiore ai 2 anni.</p> <p><i>*Estensione d'indicazione approvata EMA il 26 agosto 2013 ma non ancora negoziata da AIFA e pertanto non rimborsabile dal SSN.</i></p>

Quesito 5

Quale strategia terapeutica utilizzare se fallisce il 1° trattamento con biologico?

RACCOMANDAZIONE

Nelle forme di **AIG poliarticolare** (scenari 2,3), dopo il fallimento di un primo anti-TNF alfa, in assenza di prove di efficacia dirette e in considerazione della maggior maneggevolezza ed esperienza clinica dei farmaci anti-TNF alfa, il GdL concorda sull'opportunità di un secondo tentativo con anti-TNF alfa prima di passare ad altra classe terapeutica (tocilizumab e abatacept)

Nelle forme di **AIG sistemica** la scelta del trattamento da utilizzare successiva alla prima non è supportata dalle evidenze.

Motivazione e commenti del gruppo di lavoro

Artrite Idiopatica Giovanile con prevalenza di manifestazioni articolari.

Strategia terapeutica a base di farmaci anti-TNF alfa

Nelle **forme poliarticolari** (scenari 2,3), dopo il fallimento di un primo anti-TNF alfa (remissione clinica non raggiunta dopo 4 mesi di terapia), le LG ACR 2011 raccomandano di passare ad un 2° anti-TNF alfa.

Dall'esperienza derivata dal trattamento dell'AR del paziente adulto, risulta che la maggior probabilità di successo di un secondo anti-TNF alfa si osserva in caso di sospensione del primo per intolleranza o perdita di efficacia.

In assenza di studi di confronto diretto fra bDMARDs e in considerazione della maggior maneggevolezza ed esperienza clinica dei farmaci anti-TNF alfa, il GdL concorda sull'opportunità di considerare un secondo tentativo con anti-TNF alfa prima di passare ad altra classe terapeutica.

Strategia terapeutica successiva agli anti-TNF alfa

TOCILIZUMAB

Sulla base della letteratura disponibile per la terapia delle **forme poliarticolari**, analizzata nel dettaglio nel quesito 4 (pag. 18), sulla base del fatto che il farmaco è somministrabile solo per via ev e

questo può rappresentare un limite nella gestione del trattamento, in particolare in questa fascia di età, il GdL concorda di considerare l'uso di tocilizumab dopo il fallimento della strategia terapeutica a base di farmaci anti-TNF alfa.

ABATACEPT (ABT)

I principali studi attualmente disponibili nel trattamento dell'AIG **poliarticolare** sono rappresentati da 1 RCT di fase III, 1 studio di estensione in aperto.

Lo studio di fase III, è quello registrativo; si tratta di un RCT in doppio cieco, vs P della durata di 10 mesi su 190 paz.. con AIG attiva, di età compresa fra 6 e 17 anni (non è descritta la distribuzione per fascia di età), durata media della malattia 4 aa e in media 16 articolazioni attive, non responder/intolleranti ad una precedente terapia con cDMARD (57 paz. hanno ricevuto un anti-TNF alfa). Il 74% dei paz. arruolati assume MTX (dose media 13,2 mg /sett) [Ruperto N 2008].

Lo studio si svolge in 2 fasi:

Fase 1 (pre-inclusione): 190 pazienti sono stati trattati per 4 mesi in aperto, con Abatacept (ABT) **10 mg/Kg ev alla settimana 0, 2,4 poi ogni 4 settimane** (al massimo 1000 mg).

Al termine della fase di preinclusione solo i paz. con un **ACR Pedi \geq 30** sono passati alla fase 2 dello studio.

Fase 2 (randomizzata in doppio cieco): 122 paz. sono stati randomizzati e trattati in doppio cieco per 6 mesi con **ABT 10 mg/Kg o Placebo (P)** ogni 4 settimane.

Al termine della fase randomizzata i pazienti erano candidabili alla fase di estensione.

L'**esito primario** valutato nella fase 2 è il tempo alla ricaduta (flare) (per flare si intende il peggioramento $\geq 30\%$ di almeno 3 delle 6 variabili ACR e il miglioramento in non più di una delle 6 variabili).

Lo studio di estensione (in aperto): 153 paz. (quelli che hanno terminato + paz. usciti per inefficacia nelle fasi precedenti) hanno assunto ABT **10 mg/Kg ev ogni 4 sett** (+ MTX se già lo assumevano) per 5 anni [Ruperto N 2010].

Esito primario di sicurezza: frequenza degli **EA e EA gravi**.

Esito primario di efficacia: miglioramento dell' ACR Pedi 30.

Risultati (efficacia)

Fase 1: 170/190 paz.. (89%) hanno completato il trattamento; l'ACR30 Pedi è stato raggiunto da 123 (65%) che sono eleggibili per la fase 2. Di questi il 76% era anti-TNF alfa naive e il 39% era già stato trattato in precedenza con un anti-TNF alfa.

Fase 2: Il 53% dei paz. con P vs il 20% dei paz.. trattati con ABT ha avuto una ricaduta (flare). Interrompono il trattamento per inefficacia 42 paz. (31 trattati con P e 11 trattati con ABT).

In realtà non è stato calcolato il tempo medio alla ricaduta (esito primario) nel gruppo trattato con ABT, adducendo come motivazione la scarsità di eventi; nel gruppo P era di 6 mesi.

Il rischio di ricaduta nei paz. trattati con abatacept era 1/3 rispetto ai trattati con P (HR 0.31, 95% CI 0.16-0.95).

Studio di estensione:

Il miglioramento di ACR pedi 30 si è mantenuto nel tempo (tutti i paz hanno assunto il farmaco per almeno 21 mesi).

Risultati (sicurezza)

Studio registrativo:

Nella fase 2 la frequenza di eventi avversi è stata simile nei 2 gruppi di trattamento.

Tra gli EA più frequenti sono stati:

- infezioni (45% ABT, 44% P),
- disturbi GI (17% ABT, 15% P),
- mal di testa (5% ABT, 2% P),
- tosse (0% ABT, 3% P).

Studio di estensione:

Gli EA più frequenti sono stati: nasorinofa-

ringite (25 paz.), infezioni delle vie aeree superiori (25), vomito (23), febbre (22).

EA gravi sono stati riportati in 23 paz.: artralgia (2), riacutizzazione (6), deformità plantare (2), febbre e vomito (2).

5 pazienti hanno manifestato reazione in seguito all' infusione ev.; 6 pazienti hanno presentato infezioni gravi (erisipela, herpes zoster, meningite, pielonefrite).

Non è stato osservato alcun caso di tubercolosi.

Abatacept non è stato studiato in bambini di età inferiore ai 6 anni.

Per una analisi dettagliata degli EA e delle controindicazioni o avvertenze d'uso di abatacept si rimanda al documento regionale: "trattamento sistemico dell'artrite reumatoide nell'adulto" linee guida terapeutiche /2 .

Commenti allo studio

Lo studio registrativo comprende una casistica solo per il 30% di pazienti non responder a anti-TNF alfa, quindi difficilmente trasferibile alla pratica clinica corrente.

Il disegno dello studio inoltre non ha consentito il calcolo dell'esito primario (tempo alla ricaduta invece della percentuale di pazienti con ricaduta) e ciò rende le prove di efficacia di bassa qualità.

Non esistono studi di confronto diretto fra abatacept e altri bDMARDs (anti-TNF alfa o tocilizumab). I dati di sicurezza per abatacept nella popolazione pediatrica sono molto limitati a fronte di un'esperienza clinica consolidata con gli anti-TNF alfa.

Il farmaco è somministrabile solo per via endovenosa e questo può rappresentare un limite nella gestione del trattamento, in particolare in questa fascia di età.

Considerazioni del GdL

Sulla base dei commenti sopra espressi il GdL raccomanda di considerare l'uso di abatacept in associazione con MTX dopo il fallimento della strategia terapeutica a base di farmaci anti-TNF alfa e di tocilizumab.

Artrite Idiopatica Giovanile di tipo sistemico (AIGs)

I pazienti con AIGs che hanno fallito una prima linea di trattamento con biologico, sono scarsamente rappresentati negli stu-

di disponibili quindi i dati non sono sufficienti per poter fare una scelta fra (anti IL-1 o anti IL-6). In questi casi il GdL concorda nel lasciare al clinico la valutazione del comportamento da tenere in ogni singolo paziente.

Indicatori di monitoraggio della raccomandazione

- Numero e % di pazienti in trattamento con anti-TNF alfa, abatacept e tocilizumab;
- Numero e % di pazienti che assumono abatacept o tocilizumab dopo il fallimento/la non tollerabilità di 1 anti-TNF alfa;
- Numero e % di pazienti che assumono abatacept o tocilizumab dopo il fallimento/la non tollerabilità di 2 anti-TNF alfa.

Quesito 6 Quando sospendere il trattamento?

RACCOMANDAZIONE

Il gruppo di lavoro ritiene ragionevole che dopo 6-12 mesi di inattività della malattia (remissione clinica), si valuti l'opportunità di sospendere il trattamento. La sospensione del biologico può essere considerata solo in caso di remissione prolungata della malattia e dopo avere provveduto preliminarmente alla sospensione del cortisone, utilizzando un DMARD convenzionale come eventuale terapia di mantenimento, ove sia ritenuta necessaria.

Quando sospendere il trattamento?

Ad oggi non esistono criteri clinici consolidati per sospendere la terapia con un anti-TNF alfa, quando viene raggiunta la remissione clinica (malattia inattiva).

Il gruppo di lavoro ritiene ragionevole che dopo 6-12 mesi di inattività della malattia (remissione clinica), si valuti l'opportunità di sospendere il trattamento. La sospensione del biologico può essere considerata solo in caso di remissione prolungata della malattia e dopo avere provveduto preliminarmente alla sospensione del cortisone, utilizzando un DMARD convenzionale come eventuale terapia di mantenimento, ove sia ritenuta necessaria.

L'unico studio attualmente disponibile che ha valutato tale possibilità è rappresentato da un piccolo studio retrospettivo di coorte [Baszis K 2011] su 171 pazienti con JIA (classificazione ILAR), insorta prima dei 16 anni di età e trattata con anti-TNF alfa + DMARDs. I pazienti sono stati seguiti per un periodo mediano di circa 5 anni con l'obiettivo di valutare l'effetto della sospensione dell'anti-TNF alfa.

Esito. Dei 255 trattamenti con anti-TNF alfa (corrispondenti a 171 pazienti valutati), 127 (50%) hanno raggiunto la remissione clinica (malattia inattiva per 6 mesi) in corso di terapia e continuato il trattamento per un tempo mediano di 6,1 mesi (range 0-67.9 mesi).

Fra i 182 trattamenti sospesi, solo 136 (75%) erano in remissione clinica al momento della sospensione dell'anti-TNF alfa; di questi:

- il 25% ha presentato una riacutizzazione entro 3 mesi dalla sospensione
- Il 25% ha presentato una riacutizzazione entro 6 mesi dalla sospensione;

- il rimanente 50% è rimasto inattivo per più di 6 mesi.

Al 12° mese dopo la sospensione il 32% era ancora in remissione.

Indicatori di monitoraggio della raccomandazione

- Ogni cambio di terapia da farmaci convenzionali a biologico dovrà essere documentato e motivato, in rapporto alle condizioni sopra definite.
- La compilazione di una scheda di monitoraggio clinico dovrà consentire di evidenziare i risultati ottenuti con ciascun bDMARDs utilizzato.

Allegato 1 Questionario JAMAR per il genitore [Filocamo G 2011].PATIENT ID _____
(ie Italy Paolo Rossi date of birth 25 March 1970 = IT PR 250370)

DATE OF VISIT (D/M/Y) _____

JUVENILE ARTHRITIS MULTIDIMENSIONAL ASSESSMENT REPORT (JAMAR)**9. Suo figlio sta assumendo farmaci per la cura dell'artrite?**Sì No

Se No, passi direttamente alla domanda 13.

Se Sì, risponda anche alle domande 10, 11 e 12.

10. Quali farmaci sta assumendo suo figlio in questo momento?

FANS (es. Naprosyn, Nurofen, Brufen)	<input type="checkbox"/>	Specifici	_____	<input type="checkbox"/>
Steroidi (es. Deltacortene)	<input type="checkbox"/>	Specifici	_____	<input type="checkbox"/>
Methotrexate (es. Metotressato, Reumaflex)	<input type="checkbox"/>	Compresse	<input type="checkbox"/>	Sottocutaneo <input type="checkbox"/>
				Intramuscolare <input type="checkbox"/>
Sulfasalazina (es. Salazopirina)	<input type="checkbox"/>	Ciclosporina (es. Sandimmun Neoral)		<input type="checkbox"/>
Etanercept (Enbrel)	<input type="checkbox"/>	Infliximab (Remicade)	<input type="checkbox"/>	Adalimumab (Humira)
				<input type="checkbox"/>
Golimumab (Simponi)	<input type="checkbox"/>	Certolizumab (Cimzia)	<input type="checkbox"/>	Abatacept (Orencia)
				<input type="checkbox"/>
Anakinra (Kineret)	<input type="checkbox"/>	Canakinumab (Ilaris)	<input type="checkbox"/>	Rilonacept (Arcalyst)
				<input type="checkbox"/>
Tocilizumab (Actemra)	<input type="checkbox"/>	Altro (specifici)	_____	<input type="checkbox"/>
Altro (specifici)	_____	<input type="checkbox"/>	Altro (specifici)	_____
				<input type="checkbox"/>

11. Nel periodo intercorso dalla visita precedente suo figlio ha presentato qualche disturbo attribuibile ai farmaci che sta assumendo?Sì No

Se Sì, specifichi nella seguente tabella

Febbre	<input type="checkbox"/>	Dolore o bruciore allo stomaco	<input type="checkbox"/>
Mal di testa	<input type="checkbox"/>	Nausea	<input type="checkbox"/>
Eruzioni cutanee	<input type="checkbox"/>	Vomito	<input type="checkbox"/>
Afte alla bocca	<input type="checkbox"/>	Stitichezza	<input type="checkbox"/>
Dolore o gonfiore alle gengive	<input type="checkbox"/>	Diarrea	<input type="checkbox"/>
Aumento della peluria	<input type="checkbox"/>	Presenza di sangue nelle feci o feci di colore nero	<input type="checkbox"/>
Aumento di peso	<input type="checkbox"/>	Presenza di sangue nelle urine	<input type="checkbox"/>
Perdita di peso	<input type="checkbox"/>	Gonfiore, lividi, dolore, arrossamento, etc, nel punto dell'iniezione	<input type="checkbox"/>
Alterazioni dell'umore (eccitazione, depressione, ansia)	<input type="checkbox"/>	Altro (specifici)	_____
			<input type="checkbox"/>
Disturbi del sonno	<input type="checkbox"/>	Altro (specifici)	_____
			<input type="checkbox"/>

12. A casa la terapia viene assunta con regolarità da suo figlio, come prescritto dal medico?Sì No

Se No, perché?

Rifiuto del bambino	<input type="checkbox"/>	Troppe somministrazioni nell'arco della giornata	<input type="checkbox"/>
Difficoltà organizzative (es. problemi con la somministrazione a scuola)	<input type="checkbox"/>	Paura degli effetti collaterali dei farmaci	<input type="checkbox"/>
Il bambino assume troppi farmaci	<input type="checkbox"/>	Altro (specifici)	_____
			<input type="checkbox"/>

Qual è il farmaco che comporta più difficoltà ad essere somministrato regolarmente?**13. Suo figlio frequenta la scuola?**Sì No Se Sì, quali problemi causa la malattia nell'attività scolastica di suo figlio?

Nessun problema	<input type="checkbox"/>	Difficoltà nel rapporto con gli insegnanti	<input type="checkbox"/>
Numerose assenze	<input type="checkbox"/>	Calo di rendimento	<input type="checkbox"/>
Difficoltà a rimanere seduto a lungo	<input type="checkbox"/>	Altro (specifici)	_____
			<input type="checkbox"/>

JUVENILE ARTHRITIS MULTIDIMENSIONAL ASSESSMENT REPORT (JAMAR)

Traduzione italiana

Versione per il bambino

Nome e cognome del paziente (o iniziali) _____ Data: _____

L'obiettivo di questo questionario è raccogliere informazioni sullo stato attuale della tua malattia.

Le tue risposte serviranno a migliorare la nostra valutazione clinica.

Ti chiediamo di leggere attentamente le seguenti domande e di scegliere le risposte che ritieni più opportune.

Se hai dubbi o bisogno di chiarimenti chiedi pure il nostro aiuto.

Non ci sono risposte giuste o sbagliate.

Ti chiediamo semplicemente di rispondere come meglio credi o senti.

1. Valutazione dell'abilità funzionale

Scegli le risposte che meglio descrivono la tua capacità di svolgere le attività sotto elencate, nel corso delle ultime quattro settimane.

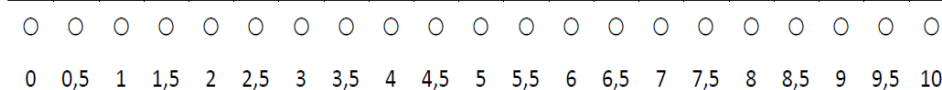
Indica solo le difficoltà o le limitazioni causate dalla malattia.

	Nessuna difficoltà	Qualche difficoltà	Molta difficoltà	Incapace di farlo
1. Correre su terreno piano per almeno 10 metri	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Salire 5 gradini	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Fare un salto in avanti	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Piegarti sulle ginocchia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Piegarti a raccogliere un oggetto dal pavimento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Compiere attività che richiedono l'uso delle dita delle mani	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Aprire e chiudere i pugni	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Stringere un oggetto con le mani	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Aprire una porta abbassando la maniglia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Aprire e chiudere un rubinetto o riaprire un barattolo precedentemente aperto	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Distendere le braccia completamente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Portare le mani dietro la nuca	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Girare il capo fino a guardarti dietro le spalle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Piegare la testa all'indietro fino a guardare il soffitto	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Mordere un panino o una mela	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2. Quanto dolore hai avuto a causa della malattia durante l'ultima settimana?

(indica il punteggio più adeguato)

NESSUN DOLORE



MASSIMO DOLORE



BIBLIOGRAFIA

- [Beukelman T 2011] Beukelman T et al. American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Initiation and Safety Monitoring of Therapeutic Agents for the Treatment of Arthritis and Systemic Features. *Arthritis Care & Research*. 2011;63(4):465–82.
- [Baszis K 2011] Baszis K et al. Clinical Outcomes After Withdrawal of Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis: A Twelve-Year Experience. *Arthritis Rheum*. 2011 Oct;63(10):3163–8.
- [Brunner HI 2014] Brunner HI, Ruperto N, Zuber Z, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial. *Ann Rheum Dis* Published Online First: 16 May 2014 doi:10.1136/annrheumdis-2014-205351.
- [De Benedetti F 2012] De Benedetti F. et al. Randomized Trial of Tocilizumab in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *N Engl J Med* 2012;367:2385-95.
- [de Castro Alcantara AC 2014]. de Castro Alcantara AC et al. A Longterm Prospective Real-life Experience with Leflunomide in Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Rheumatol* 2014;41:338–44.
- [Dewitt EM 2012] Dewitt EM et al. Consensus Treatment Plans for New-Onset Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care & Research* 2012;64(7):1001–10.
- [EMA EPAR Etanercept 2004] Assessment report for Enbrel® (etanercept). Enbrel Scientific discussion. First published 18/10/2006. Disponibile online: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000262/WC500027358.pdf (ultimo accesso Febbraio 2015).
- [EMA EPAR Etanercept 2011] Assessment Report - Variation Enbrel Procedure No. Type II variation EMEA/H/C/262/II/126 26 settembre 2011. Disponibile online: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000262/WC500113063.pdf (ultimo accesso Febbraio 2015).
- [EMA EPAR Adalimumab 2011] Assessment Report– Variation Humira Procedure No. EMEA/H/C/000481/II/00081-G 17 febbraio 2011. Disponibile online: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000481/WC500106499.pdf (ultimo accesso Febbraio 2015).
- [EMA EPAR adalimumab Jan 2013] Assessment report for Humira® (adalimumab) Procedure No. EMEA/H/C/000481/II/0102 17 gennaio 2013
- [EMA EPAR adalimumab Dec 2013] Assessment report for Humira® (adalimumab) Procedure No. EMEA/H/C/000481/II/0125 18 dicembre 2013
- [Farmadati] Farmadati-Banca dati del farmaco e parafarmaco. Aggiornamento n.63 del 14 aprile 2015.
- [Filocamo G 2011] Filocamo G et al. A New Approach to Clinical Care of Juvenile Idiopathic Arthritis: The Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report. *J Rheumatol* 2011;38:938–53.
- [Gattorno M 2008] Gattorno M et al. The Pattern of Response to Anti-Interleukin-1 Treatment Distinguishes Two Subsets of Patients With Systemic-Onset Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2008;58:1505–1515.
- [Giannini EH 1997] Giannini EH et al. Preliminary Definition Of Improvement In Juvenile Arthritis. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1202-9.
- [Gowdie P 2010] Gowdie P. Review of Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs in Paediatric Rheumatic disease September 2010 WHO 18th Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/18/applications/DMARDs/en/ [accesso febbraio 2015].
- [Lequerrè T 2011] Lequerrè T et al. Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still disease: preliminary experience in France. *Ann Rheum Dis* 2008;67:302–308.
- [Linee-guida terapeutiche n. 2 gennaio 2014] Gruppo di lavoro multidisciplinare in Reumatologia Regione Emilia-Romagna. Trattamento sistemico dell'Artrite Reumatoide nell'adulto con particolare riferimento ai farmaci biologici. Linee guida terapeutiche n.2 *Assessorato alla Sanità e Politiche Sociali della Regione Emilia Romagna*, marzo 2010.
- [Linee-guida terapeutiche n.4 Luglio 2012] Gruppo di lavoro multidisciplinare in reumatologia Regione Emilia-Romagna. Trattamento sistemico dell'Artrite Idiopatica Giova-

nile, con particolare riferimento ai farmaci biologici. Linee guida terapeutiche n.4. Assessorato alla Sanità e Politiche Sociali Regione Emilia Romagna, luglio 2012.

- [Lovell DJ 2011]. Lovell DJ et al. Adalimumab with or without Methotrexate in Juvenile Rheumatoid Arthritis N Eng J Med. 2008;359;810-20.
- [NICE TA 302] TA 302 (novembre 2013) Canakinumab for treating systemic juvenile idiopathic arthritis (terminated appraisal) NICE technology appraisal guidance 302. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta302/resources/guidance-canakinumab-for-treating-systemic-juvenile-idiopathic-arthritis-terminated-appraisal-pdf>.
- [Nigrovic PA] Nigrovic PA et al. Anakinra as First-Line Disease-Modifying Therapy in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis -Report of Forty-Six Patients From an International Multicenter Series. Arthritis & Rheumatism 2011; 63:545-55.
- [Pascual V 2005] Pascual V et al. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. JEM 2005;201:1479-86.
- [Quartier P 2011] Quartier P et al. A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial). Ann Rheum Dis 2011;70:747-54.
- [Ringold S 2013] Ringold S et al. 2013 Update of the 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Recommendations for the Medical Therapy of Children With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Tuberculosis Screening Among Children Receiving Biologic Medications. Arthritis Care & Research 2013;65(10):1551-63.
- [Ruperto N 2008] Ruperto N et al Abatacept in Children With Juvenile Idiopathic Arthritis: A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Withdrawal Trial Lancet 2008;372:383-91.
- [Ruperto N 2010] Ruperto N, Lovell D J et al. Long term Safety and Efficacy of Abatacept in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis Arthritis & Rheumatism Vol. 62, No 6, June 2010 pp 1792-1802.
- [Ruperto N 2012]. Ruperto N et al. Two Randomized Trials of Canakinumab in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. N Engl J Med 2012;367:2396-406.
- [Silverman E 2005]. Silverman E et al. Leflu-
- nomide or Methotrexate for Juvenile Rheumatoid Arthritis. N Engl J Med 2005;352:1655-66.
- [Takken T 2001] Takken T et al. Methotrexate for treating juvenile idiopathic arthritis (Review) Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 4. Art. No.: CD003129. DOI: 10.1002/14651858.CD003129.
- [Thomson W 2002] Thomson W et al. Juvenile idiopathic arthritis classified by the ILAR criteria: HLA associations in UK patients. Rheumatology 2002;41:1183-9.
- [Tukova J 2009]. Tukova J et al. Methotrexate bioavailability after oral and subcutaneous administration in children with juvenile idiopathic arthritis. Clinical and Experimental Rheumatology 2009; 27: 1047-1053.
- [Verbsky JW 2004] Verbsky JW, White AJ. Case Report- Effective Use of the Recombinant Interleukin 1 Receptor Antagonist Anakinra in Therapy Resistant Systemic Onset Juvenile Rheumatoid Arthritis. The Journal of Rheumatology 2004;31:2071-75.
- [Wallace CA 2005] Wallace CA et al. Patterns of Clinical Remission in Select Categories of Juvenile Idiopathic Arthritis. Arthritis Rheum. 2005;52(11):3554-62.
- [Wallace CA 2011] Wallace CA, Giannini EH et al. American College of Rheumatology Provisional Criteria for Defining Clinical Inactive Disease in Select Categories of Juvenile Idiopathic Arthritis. Arthritis Care & Research 2011;63(7):929-36.