



[https://printo.it/pediatric-rheumatology/CH\\_IT/intro](https://printo.it/pediatric-rheumatology/CH_IT/intro)

## Le Terapie Farmacologiche

Versione 2016

### 13. Farmaci biologici

Negli ultimi anni sono state introdotte nuove prospettive con sostanze note come agenti biologici. I medici utilizzano questo termine per i farmaci prodotti tramite ingegneria biologica che, a differenza del metotrexato o leflunomide, sono principalmente diretti contro molecole specifiche (fattore di necrosi tumorale o TNF, interleuchina 1 o 6, antagonista recettoriale della cellula T). Gli agenti biologici sono stati identificati come mezzi importanti per bloccare il processo infiammatorio tipico dell'AIG. Attualmente esistono diversi agenti biologici quasi tutti approvati per l'uso nell'AIG.

Gli agenti biologici sono molto costosi. Sono stati sviluppati farmaci biosimilari per molti di questi trattamenti, in modo che dopo la scadenza del brevetto potrebbero essere disponibili farmaci simili a un costo inferiore.

In generale, gli agenti biologici sono tutti associati a un maggior rischio di infezione. Quindi, è importante insistere sull'informazione del paziente/genitore e sulle misure di profilassi, come le vaccinazioni (sapere che i vaccini vivi attenuati sono raccomandati solo prima dell'inizio del trattamento, mentre altri vaccini possono essere effettuati durante il trattamento). È obbligatorio anche sottoporsi a controlli per la tubercolosi (test cutaneo della tubercolosi o PPD) nei pazienti per i quali si considera il trattamento biologico. In generale, ogni volta che si verifica un'infezione, la terapia con agente biologico deve essere interrotta almeno temporaneamente. Tuttavia, l'interruzione deve essere sempre discussa con il proprio medico caso per caso.

Per la possibile associazione con i tumori, vedere la sezione sull'anti-TNF di seguito.

Esistono solo informazioni limitate sull'uso di farmaci biologici durante

---

la gravidanza ma in generale si raccomanda di interrompere l'uso dei farmaci; inoltre, si raccomanda una valutazione caso per caso. I rischi associati all'uso di altri agenti biologici possono essere simili a quelli discussi per i trattamenti anti-TNF; tuttavia, il numero di pazienti trattati è minore e il follow-up è più breve. Alcune complicanze osservate sul trattamento, come la sindrome da attivazione dei macrofagi in alcuni pazienti, sembrano essere più probabilmente legate alla malattia sottostante (AIG sistemica per sindrome da attivazione dei macrofagi) piuttosto che al trattamento stesso. Iniezioni dolorose con conseguente interruzione del trattamento si notano principalmente con l'anakinra. Le reazioni anafilattiche si osservano principalmente con i trattamenti endovenosi.

### **13.1 Agenti anti-TNF**

I farmaci anti-TNF bloccano selettivamente il TNF, un mediatore essenziale del processo infiammatorio. Si utilizzano da soli o in associazione al metotrexato e sono efficaci nella maggior parte dei pazienti. Il loro effetto è piuttosto rapido e la loro sicurezza ha dimostrato di essere buona, almeno per pochi anni di trattamento (vedere la sezione sicurezza di seguito); tuttavia, sono necessari follow-up più lunghi per stabilire potenziali effetti collaterali a lungo termine. Gli agenti biologici per l'AIG, compresi diversi tipi di agenti bloccanti di TNF, sono i più usati e differiscono principalmente in termini di metodo e frequenza di somministrazione. L'etanercept viene somministrato una o due volte a settimana, l'adalimumab per via sottocutanea ogni 2 settimane e l'infliximab con infusione endovenosa mensile. Altri sono ancora in fase di studio (es. golimumab e certolizumab pegol). In generale, gli anti-TNF vengono impiegati per la maggior parte delle categorie AIG a eccezione dell'AIG sistemica in cui normalmente vengono usati altri agenti biologici, come l'anti IL-1 (anakinra e canakinumab) e l'anti IL-6 (tocilizumab). L'oligoartrite persistente normalmente non è trattata con agenti biologici. Come per tutti gli altri farmaci di secondo livello, gli agenti biologici devono essere somministrati sotto stretto controllo medico. Tutti i farmaci hanno un potente effetto antinfiammatorio che persiste fintanto che vengono somministrati. Gli effetti collaterali sono rappresentati principalmente da una maggiore suscettibilità alle infezioni, soprattutto tubercolosi.

---

La prova di infezioni gravi deve portare all'interruzione del farmaco. In alcuni rari casi, il trattamento è stato associato allo sviluppo di malattie autoimmuni diverse dall'artrite. Non ci sono prove che il trattamento possa causare una maggiore incidenza di cancro nei bambini.

Diversi anni fa, la Food and Drug Administration ha emesso un avviso circa il possibile aumento di tumori (soprattutto linfomi) associati a un uso più prolungato di questi farmaci. Non ci sono prove scientifiche che questo rischio sia reale, sebbene sia stato suggerito anche che la malattia autoimmune stessa possa essere associata a un piccolo aumento nel tasso di malignità (come avviene negli adulti). È importante che i medici discutano con le famiglie il profilo di rischio e di vantaggio associato all'uso di questi farmaci.

Poiché l'esperienza con gli inibitori del TNF è recente, sono ancora assenti dati di sicurezza reali a lungo termine. La prossima sezione descrive gli anti-TNF attualmente disponibili.

### **13.1.1 Etanercept**

**Descrizione:** L'etanercept è un bloccante del recettore del TNF, ovvero il farmaco evita il collegamento tra TNF e il suo recettore sulle cellule dell'infiammazione bloccando o riducendo il processo infiammatorio che è alla base dell'artrite idiopatica giovanile.

**Dosaggio/modalità di somministrazione:** L'etanercept è somministrato con iniezione sottocutanea, settimanalmente (0,8 mg/kg - massimo 50 mg - /settimana) o due volte a settimana (0,4 mg/kg - massimo 25 mg - 2 volte a settimana); i pazienti, oltre ai membri della famiglia, possono imparare a fare le iniezioni da soli.

**Effetti collaterali:** Si possono avere reazioni locali (chiazze rosse, prurito, gonfiore) nel sito di iniezione ma di solito hanno una durata breve e un'intensità leggera.

#### **Principali indicazioni nelle malattie reumatologiche**

**pediatriche:** Artrite idiopatica giovanile con decorso poliarticolare nei bambini che non hanno risposto ad altri farmaci come il metotrexato. È stato usato (senza prove chiare a oggi) per trattare l'uveite associata ad AIG quando il metotrexato e il trattamento steroideo topico non sono sufficienti.

### **13.1.2 Infliximab**

---

**Descrizione:** L'infliximab è un anticorpo monoclonale chimerico (parte del farmaco deriva dalle proteine del topo). Gli anticorpi monoclonali si legano al TNF bloccando o riducendo il processo infiammatorio che sta alla base dell'artrite idiopatica giovanile.

**Dosaggio/modalità di somministrazione:** L'infliximab è somministrato per via endovenosa in una struttura ospedaliera, di solito ogni 8 settimane (6 mg/kg ad ogni infusione) e in associazione con il metotrexato per ridurre i suoi effetti collaterali.

**Effetti collaterali:** Durante l'infusione, si possono avere reazioni allergiche, da reazioni leggere (fiato corto, sfoghi cutanei rossi, prurito) facilmente trattabili a reazioni allergiche gravi con ipotensione (pressione del sangue bassa) e rischio di shock. Queste reazioni allergiche si verificano più spesso dopo le prime infusioni e sono dovute all'immunizzazione contro una parte della molecola, che è originaria del topo. In caso di reazione allergica, l'uso del farmaco è interrotto. L'uso di un dosaggio inferiore (3 mg/kg/infusione), sebbene efficace, di solito è associato a una frequenza più alta di eventi avversi che potrebbero essere anche gravi.

#### **Principali indicazioni nelle malattie reumatologiche**

**pediatriche:** L'infliximab non è approvato per l'artrite idiopatica giovanile e viene usato off-label (ovvero non ci sono indicazioni sull'etichetta del farmaco per l'uso nell'artrite idiopatica giovanile).

### **13.1.3 Adalimumab**

**Descrizione:** L'adalimumab è un anticorpo monoclonale umano. Gli anticorpi monoclonali si legano al TNF bloccando o riducendo il processo infiammatorio che sta alla base dell'artrite idiopatica giovanile.

**Dosaggio/modalità di somministrazione:** Viene somministrato tramite iniezione sottocutanea ogni 2 settimane (24 mg/metro quadro a iniezione fino a un massimo di 40 mg a iniezione), di solito in associazione al metotrexato.

**Effetti collaterali:** Si possono avere reazioni locali (chiazze rosse, prurito, gonfiore) nel sito di iniezione ma di solito hanno una durata breve e un'intensità leggera.

#### **Principali indicazioni nelle malattie reumatologiche**

**pediatriche:** Artrite idiopatica giovanile con decorso poliarticolare nei bambini che non hanno risposto ad altri farmaci come il metotrexato. È stato usato (ad oggi senza prove chiare) per trattare l'uveite associata

---

ad AIG quando il metotrexato e il trattamento steroideo topico non sono sufficienti.

## 13.2 Altri agenti biologici

### 13.2.1 Abatacept

**Descrizione:** L'abatacept è un farmaco con un diverso meccanismo di azione diretto contro una molecola (CTLA4Ig) importante per l'attivazione dei globuli bianchi chiamati linfociti T. Attualmente, può essere usato per trattare i bambini con poliartrite che non rispondono al metotrexato o ad altri agenti biologici.

**Dosaggio/modalità di somministrazione:** L'abatacept è somministrato per via endovenosa in una struttura ospedaliera, mensilmente (6 mg/kg ad ogni infusione) e in associazione al metotrexato per ridurre i suoi effetti collaterali. L'abatacept sottocutaneo è in fase di studio per la stessa indicazione.

**Effetti collaterali:** A oggi non sono stati osservati effetti collaterali importanti.

#### **Principali indicazioni nelle malattie reumatologiche**

**pediatriche:** Artrite idiopatica giovanile con decorso poliarticolare nei bambini che non hanno risposto ad altri farmaci come il metotrexato o i farmaci anti-TNF.

### 13.2.2 Anakinra

**Descrizione:** L'anakinra è la versione ricombinante di una molecola naturale (antagonista recettoriale IL-1) che interferisce con l'azione dell'IL-1 per inibire il processo infiammatorio, in particolare nell'artrite idiopatica giovanile sistemica e sindromi antinfiammatorie come le sindromi periodiche associate alla criopirina (CAPS).

**Dosaggio/modalità di somministrazione:** L'anakinra è somministrata sottocutaneamente ogni giorno (di solito da 1 a 2 mg/kg, fino a 5 mg/kg in alcuni bambini che pesano poco e con un fenotipo grave, raramente più di 100 mg al giorno a ogni infusione giornaliera) nell'artrite idiopatica giovanile sistemica.

**Effetti collaterali:** Si possono avere reazioni locali (chiazze rosse, prurito, gonfiore) nel sito di iniezione ma di solito hanno una durata breve e un'intensità leggera. Eventi avversi gravi derivanti dal

---

trattamento sono rari; includono alcune infezioni gravi, alcuni casi di epatite e, nei pazienti con AIG sistemica, alcuni casi di sindrome da attivazione dei macrofagi.

### **Principali indicazioni nelle malattie reumatologiche**

**pediatriche:** Il farmaco è indicato nei pazienti con sindromi periodiche associate alla criopirina (CAPS) dopo i 2 anni. Spesso è usato off-label (ovvero in assenza di indicazione per il trattamento) nei pazienti con artrite idiopatica giovanile sistemica dipendenti da corticosteroidi e in alcune altre malattie autoinfiammatorie.

### **13.2.3 Canakinumab**

**Descrizione:** Il canakinumab è un anticorpo monoclonale di seconda generazione specifico per una molecola chiamata interleuchina 1 (IL1) e quindi inibisce il processo infiammatorio, in particolare nell'artrite idiopatica giovanile sistemica e nelle sindromi autoinfiammatorie, come le sindromi periodiche associate alla criopirina (CAPS).

**Dosaggio/modalità di somministrazione:** Il canakinumab è somministrato sottocutaneamente ogni mese (4 mg/kg ad ogni iniezione) nell'artrite idiopatica giovanile sistemica.

**Effetti collaterali:** Si possono avere reazioni locali (chiazze rosse, prurito, gonfiore) nel sito di iniezione ma di solito hanno una durata breve e un'intensità leggera.

### **Principali indicazioni nelle malattie reumatologiche**

**pediatriche:** Il farmaco ha recentemente ricevuto l'approvazione per l'uso nei pazienti con artrite idiopatica giovanile sistemica dipendenti da corticosteroidi e nei bambini con sindromi periodiche associate a criopirina (CAPS).

### **13.2.4 Tocilizumab**

**Descrizione:** Il tocilizumab è un anticorpo monoclonale specifico per il recettore di una molecola chiamata interleuchina 6 (IL6); inibisce il processo infiammatorio, in particolare nell'artrite idiopatica giovanile sistemica.

**Dosaggio/modalità di somministrazione:** Il tocilizumab viene somministrato in endovena nelle strutture ospedaliere. Nell'AIG sistemica, il tocilizumab viene somministrato ogni 15 giorni (8 mg/kg nei bambini che pesano più di 30 kg o 12 mg/kg nei bambini che

---

pesano meno di 30 kg) e di solito in associazione al metotrexato o ai corticosteroidi nell'artrite idiopatica giovanile sistemica. Nell'AIG non sistemica con decorso poliarticolare, il tocilizumab viene somministrato ogni 4 settimane (8 mg/kg nei bambini che pesano più di 30 kg o 10 mg/kg nei bambini che pesano meno di 30 kg).

**Effetti collaterali:** Si possono avere reazioni allergiche generiche. Altri eventi avversi gravi derivanti dal trattamento sono rari; includono alcune infezioni gravi, alcuni casi di epatite e, nei pazienti con AIG sistemica, alcuni casi di sindrome da attivazione dei macrofagi. A volte si osservano anomalie negli enzimi epatici (transaminasi) e diminuzione dei globuli bianchi come le piastrine e i neutrofili, così come alterazioni nel livello dei lipidi.

**Principali indicazioni nelle malattie reumatologiche pediatriche:** Il farmaco ha recentemente ricevuto l'approvazione per l'uso nei pazienti con artrite idiopatica giovanile sistemica dipendenti da corticosteroidi e anche nell'artrite idiopatica giovanile con decorso poliarticolare nei bambini che non hanno risposto ad altri farmaci come il metotrexato.

### **13.3 Altri agenti biologici disponibili o in fase di studio**

Esistono altri agenti biologici come il rilonacept (anti IL-1 per somministrazione sottocutanea), il rituximab (anti-CD20 per infusioni endovenose), il tofacitinib (inibitore di JAK-3 sotto forma di pillola) e altri usati nel trattamento di alcune malattie reumatiche degli adulti e solo in via sperimentale nei bambini. Gli studi per valutare il loro profilo di efficacia e sicurezza sono in corso o inizieranno nei prossimi anni. Attualmente, sono disponibili informazioni molto limitate riguardo il loro utilizzo nei bambini.

Nuovi farmaci sono in fase di sviluppo da parte di società farmaceutiche e ricercatori clinici appartenenti al Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO, Organizzazione internazionale di trial in reumatologia pediatrica) e al Paediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG, gruppo di studio collaborativo di reumatologia pediatrica, [www.prcsg.org](http://www.prcsg.org)). PRINTO e PRCSG sono impegnati nella revisione di protocolli, moduli di segnalazione casi, raccolta dati, analisi di dati e segnalazione di dati nella letteratura medica.

---

Prima che un nuovo farmaco possa essere prescritto, deve essere attentamente testato per valutare la sua sicurezza e la sua capacità di trattare i pazienti deve essere stabilita per mezzo degli studi clinici. In generale, lo sviluppo dei farmaci per i bambini segue quello per gli adulti, quindi a questo punto alcuni farmaci potrebbero essere disponibili soltanto per gli adulti. Con un numero crescente di farmaci a disposizione, l'uso off-label si dovrebbe verificare meno frequentemente. Potreste dare il vostro aiuto allo sviluppo di un nuovo farmaco partecipando a uno studio clinico.

Per ulteriori informazioni vi invitiamo a consultare i seguenti siti Web:

PRINTO [www.printo.it](http://www.printo.it) [www.pediatric-rheumatology.printo.it](http://www.pediatric-rheumatology.printo.it)

PRCSG [www.prcsg.org](http://www.prcsg.org)

Studi clinici in corso:

[www.clinicaltrialsregister.eu/](http://www.clinicaltrialsregister.eu/)

[www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

Piani per lo sviluppo di nuovi farmaci per i bambini in Europa:

[www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/pip\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d129](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/pip_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d129)

Farmaci autorizzati per l'uso nei bambini:

[www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

<http://labels.fda.gov> <http://labels.fda.gov>