

Indicazioni terapeutiche approvate e ulteriori possibili applicazioni dei farmaci biologici anti-TNF α

Approved indications and other possible utilizations of anti-TNF α biologic drugs

W. Grassi, C. Montecucco¹

Clinica Reumatologica, Università Politecnica delle Marche, Ancona;

¹Unità Operativa di Reumatologia, IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia

SUMMARY

The article describes the EMEA approved indications of TNF α antagonists (adalimumab, etanercept and infliximab) in the various clinical conditions and their increasing use in diseases other than those already approved. The Authors discuss their use during pregnancy, the efficacy of a second TNF α antagonist after failure or side effects development with a previous biologic agent and the different efficacy of the various agents depending on the different clinical conditions.

Reumatismo, 2005; 57 - N. 4 (Suppl. 1):30-33

INTRODUZIONE

L'avvento di farmaci in grado di bloccare il TNF α ha profondamente modificato la strategia terapeutica utilizzata per il trattamento dell'artrite reumatoide (AR) e di altre malattie reumatiche. Gli agenti bloccanti il TNF α attualmente disponibili in Italia sono l'adalimumab, l'etanercept e l'infliximab. Tutti e tre sono altamente efficaci nell'AR (1). I requisiti di base per il trattamento con gli agenti bloccanti il TNF α nell'AR prevedono una diagnosi certa, una malattia attiva e una mancata risposta o una intolleranza ad un adeguato trattamento con DMARDs (2). Tuttavia, dato che gli anti-TNF α sono stati valutati in trial clinici controllati su pazienti mai trattati con methotrexate (3-6), tali farmaci vengono considerati anche come DMARD di prima scelta in pazienti selezionati; in particolare, l'etanercept e l'infliximab sono indicati anche in questa popolazione di pazienti.

Tutte le indicazioni approvate dall'European Medicines Evaluation Agency (EMA) per l'uso di que-

Tabella 1 - Indicazioni dell'EMA riguardo gli agenti bloccanti il TNF α .

- | | |
|---------------|---|
| • ETANERCEPT: | AR refrattaria, AR MTX-naive, Artrite Reumatoide Giovanile, Artrite psoriasica, Spondilite Anchilosante, Psoriasi |
| • INFlixIMAB: | AR refrattaria, AR MTX-naive, Spondilite Anchilosante, Artrite Psoriasica, Malattia di Crohn |
| • ADALIMUMAB: | AR refrattaria, AR early, Artrite psoriasica |

sti agenti biologici sono elencate nella Tabella I; in aggiunta alla AR, sono presenti anche la spondilite anchilosante, l'artrite psoriasica, l'artrite reumatoide giovanile poliarticolare, la psoriasi e la malattia di Crohn (Tab. I).

Alcune delle differenze tra le tre molecole in termini di indicazioni approvate non riflettono differenze nell'efficacia clinica, ma solo differenze nella programmazione e nella esecuzione temporale dei trial clinici controllati, e di conseguenza nella tempistica di invio della documentazione alle autorità regolatorie.

L'adalimumab, ad esempio, è probabilmente efficace nella malattia di Crohn (8), così come l'infliximab lo è nella psoriasi (9, 10). Nell'artrite cronica giovanile, trial clinici controllati sono disponibili solo per l'etanercept (11, 12), che è l'unico anti-TNF per il quale è stato approvato l'impiego nei bambini.

Indirizzo per la corrispondenza:

Prof. Walter Grassi

Clinica Reumatologica

Università Politecnica delle Marche

Ospedale A. Murri

Via dei Colli, 52 - 60035 Jesi (AN)

E-mail: walter.grassi@univpm.it

Tabella II - Studi aneddotici con gli agenti bloccanti il TNF alfa in varie patologie (modificata da Ref. 2).

Malattia di Still dell'adulto	Malattia di Kawasaki	Sciatica
Amiloidosi	Istiocitosi multicentrica	Sclerodermia
Malattia di Behçet	Mielodisplasia	Lupus eritematoso sistemico
Cirrosi ed epatite	Febbre periodica infantile	Arterite di Takayasu
Dermatomirosite	Polimiosite	Uveite
Febbre familiare mediterranea	Policondrite	Vasculite
Arterite a cellule giganti	Sindrome SAPHO	
Epatite C	Sarcoidosi	

Ciononostante, la loro efficacia può variare in altre condizioni patologiche. L'infliximab mostra una buona efficacia nella malattia di Crohn, a differenza dell'etanercept (13-15), il che suggerisce una diversa attività biologica in questa malattia. Possono esistere varie ragioni farmacologiche e farmacocinetiche per spiegare questa differenza, compreso l'effetto degli anticorpi monoclonali sul TNF α transmembrana e la conseguente interferenza con la risposta cellulare di tipo granulomatoso (16). Questo fatto potrebbe spiegare perché l'infliximab sembra essere più efficace dell'etanercept nelle malattie granulomatose croniche come la sarcoidosi refrattaria (17, 18), così come più frequentemente associato ad una riattivazione di patologie granulomatose su base infettiva, come la tubercolosi.

L'impiego di agenti bloccanti il TNF α nel trattamento di numerosi disordini infiammatori al di fuori delle indicazioni autorizzate sta aumentando. L'infliximab e l'etanercept si sono rivelati efficaci in casi refrattari di malattia di Still dell'adulto (19-21), anche se non sono stati ancora eseguiti trial clinici controllati. Studi in aperto hanno dimostrato che l'etanercept è efficace anche nelle spondilartropatie indifferenziate (22). Esperienze cliniche aneddotiche hanno mostrato che gli agenti bloccanti il TNF α possono essere efficaci in molti altri disordini, come riportato nella tabella II. Nel caso della malattia di Behçet, così come in altre malattie infiammatorie oculari, il beneficio clinico sembra più rilevante con l'infliximab che con l'etaner-

cept (23-31). Uno studio pilota ha dimostrato l'efficacia dell'infliximab nella polimialgia reumatica (32) (Tab. II).

Per quanto riguarda il problema dell'uso di un altro agente bloccante il TNF α in quei pazienti che non rispondono o hanno sviluppano effetti collaterali gravi dopo un precedente trattamento con anti-TNF α , la letteratura indica come i pazienti con AR trattati con un secondo agente bloccante il TNF α possano in molti casi rispondere bene (2, 33-35). Risultati simili sono stati riportati di recente in uno studio in aperto sull'adalimumab in pazienti con una precedente mancata risposta o intolleranza all'infliximab per malattia di Crohn (8).

Gli agenti bloccanti il TNF α non dovrebbero essere usati in gravidanza, data l'esperienza limitata (2). Studi su animali non hanno evidenziato tossicità materna, embriotossicità o teratogenicità per gli inibitori del TNF α (36). Da un recente studio su 96 gravidanze esposte direttamente all'infliximab per AR o malattia di Crohn (37) e da segnalazioni di gravidanze in pazienti con AR trattate con etanercept (38, 39), non è stato rilevato un rischio aumentato di effetti avversi rispetto a quanto atteso per la popolazione generale delle donne gravide. Tuttavia, per escludere qualsiasi rischio fetale è necessario effettuare follow-up su un campione più numeroso di pazienti. Secondo la FDA, il rischio potenziale per il feto, da A (il più sicuro) a X (il meno sicuro), è attualmente considerato di grado B per tutti i tre gli inibitori del TNF α .

RIASSUNTO

Il lavoro riporta le indicazioni approvate dall'EMA per gli antagonisti del TNF α (adalimumab, etanercept e infliximab) nelle varie condizioni cliniche e il loro utilizzo crescente in malattie diverse da quelle per le quali sono stati già approvati. Gli Autori discutono il loro utilizzo in gravidanza, l'efficacia di un secondo antagonista del TNF α dopo il fallimento o lo sviluppo di effetti collaterali con un differente agente biologico e la diversa efficacia dei vari agenti a secondo delle diverse condizioni cliniche.

Parole chiave - Tumor Necrosis Factor α , farmaci, malattie reumatiche.

Key words - Tumor Necrosis Factor α , drugs, rheumatic diseases.

BIBLIOGRAFIA

1. Hochberg MC, Tracy JK, Hawkins-Holt M, Flores RH. Comparison of the efficacy of the tumour necrosis factor alpha blocking agents adalimumab, etanercept, and infliximab when added to methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62 (suppl 2): ii13-ii16.
2. Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Burmester GR, Bijlsma JW, et al. Updated consensus statement on biological agents, specifically tumour necrosis factor a (TNFa) blocking agents and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra), for the treatment of rheumatic diseases, 2004. *Ann Rheum Dis* 2004; 63 (Suppl II): ii2-ii12.
3. Bathon JM, Martin RW, Fleishmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1586-93.
4. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 675-81.
5. StClair EW, van der Heijde DMFM, Smolen J, Maini RN, Bathon JM, Emery P, et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3432-43.
6. Breedveld FC, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, Perez JL, et al. Early treatment of rheumatoid arthritis (RA) with adalimumab (Humira) plus methotrexate vs. adalimumab alone or methotrexate alone: the PREMIER study. Poster presented at ACR, Annual Scientific Meeting, 2004.
7. Scheinfeld N. Adalimumab (HUMIRA): a review. *J Drugs Dermatol* 2003; 2: 375-7.
8. Sandborn WJ, Hanauer S, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Kane S, Cohen R, et al. An open-label study of the human anti-TNF monoclonal antibody adalimumab in subjects with prior loss of response or intolerance to infliximab for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1984-9.
9. Tutrone WD, Saini R, Weinberg JM. Biological therapy for psoriasis: an overview of infliximab, etanercept, efalizumab and alefacept. *Drugs* 2004; 7: 45-9.
10. Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD, Dooley LT, Baker DG, Gottlieb AB. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1842-7.
11. Culy CR, Keating GM. Etanercept: an updated review of its use in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and juvenile rheumatoid arthritis. *Drugs* 2002; 62: 2493-537.
12. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Cawkwell GD, Silverman ED, Nocton JJ, Stein LD, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. N Engl J Med* 2000; 342: 763-9.
13. Sandborn WJ, Hanauer SB, Katz S, Safdi M, Wolf DG, Baerg RD, et al. Etanercept for active Crohn's disease: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2001; 121: 1088-94.
14. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1541-9.
15. Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, D'Haens G, Carbonez A, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 601-8.
16. Olleros ML, Guler R, Corazza N, Vesin D, Eugster HP, Marchal G, et al. Transmembrane TNF induces an efficient cell-mediated immunity and resistance to *Mycobacterium bovis* bacillus Calmette-Guerin infection in the absence of secreted TNF and lymphotoxin-alpha. *J Immunol* 2002; 168: 3394-401.
17. Utz JP, Limper AH, Kalra S, Specks U, Scott JP, Vuk-Pavlovic Z, et al. Etanercept for the treatment of stage II and III progressive pulmonary sarcoidosis. *Chest* 2003; 124: 177-85.
18. Pritchard C, Nadarajah K. Tumor necrosis factor alpha inhibitor treatment for sarcoidosis refractory to conventional treatments: a report of five patients. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 318-20.
19. Cavagna L, Caporali R, Bobbio-Pallavicini F, Epis O, Montecucco C. Infliximab in the treatment of adult Still's disease refractory to conventional therapy. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19: 329-32.
20. Kraetsch HG, Antoni C, Kalden JR, Manger B. Successful treatment of a small cohort of patients with adult onset of Still's disease with infliximab: first experiences. *Ann Rheum Dis* 2001; 60 (suppl 3): iii55-iii57.
21. Husni ME, Maier AL, Mease PJ, Overman SS, Frasier P, Gravallese EM, et al. Etanercept in the treatment of adult patients with Still's disease. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1171-6.
22. Brandt J, Khariousov A, Listing J, Haibel H, Sorensen H, Rudwaleit M, et al. Successful short term treatment of patients with severe undifferentiated spondyloarthritis with the anti-tumor necrosis factor-alpha fusion receptor protein etanercept. *J Rheumatol* 2004; 31: 531-8.
23. Estrach C, Mpofu S, Moots RJ. Behcet's syndrome: response to infliximab after failure of etanercept. *Rheumatology* 2002; 41: 1213-4.
24. Hassard PV, Binder SW, Nelson V, Vasiliauskas EA. Anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy for gastrointestinal Behcet's disease: a case report. *Gastroenterology* 2001; 120: 995-9.
25. Licata G, Pinto A, Tuttolomondo A, Banco A, Ciccia F, Ferrante A, et al. Antitumor necrosis factor alpha monoclonal antibody therapy for recalcitrant cerebral vasculitis in a patient with Behcet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 280-1.
26. Rozenbaum M, Rosner I, Portnoy E. Remission of Behcet's syndrome with TNFalpha blocking treatment. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 283-4.
27. Saulsbury FT, Mann JA. Treatment with infliximab for

- a child with Behçet's disease. *Arthritis Rheum* 2003; 49: 599-600.
28. Sfikakis PP. Behçet's disease: a new target for anti-tumour necrosis factor treatment. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(suppl 2): ii51-ii53.
 29. Sfikakis PP, Theodossiadis PG, Katsiari CG, Kaklamanis P, Markomichelakis NN. Effect of infliximab on sight-threatening panuveitis in Behçet's disease. *Lancet* 2001; 358: 295-6.
 30. Smith JR, Levinson RD, Holland GN, Jabs DA, Robinson MR, Whitcup SM, et al. Differential efficacy of tumor necrosis factor inhibition in the management of inflammatory eye disease and associated rheumatic disease. *Arthritis Rheum* 2001; 45: 252-7.
 31. Hashkes PJ, Shajrawi I. Sarcoid-related uveitis occurring during etanercept therapy. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: 645-6.
 32. Salvarani C, Cantini F, Niccoli L, Catanoso MG, Macchioni P, Pulsatelli L, et al. Treatment of refractory polymyalgia rheumatica with infliximab: a pilot study. *J Rheumatol* 2003; 30: 760-3.
 33. van Vollenhoven RF. Switching between biological agents. *Clin Exp Rheumatol*. 2004; 22 (Suppl 35): S115-21.
 34. Burmester GR, Monteagudo Sáez I, Malaise M, Canas da Silva J, Webber DG, Kupper H. Efficacy and safety of adalimumab (Humira®) in European clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2004; 63 (Suppl 1): S90.
 35. Buch MH, Seto Y, Bingham SJ, Bejarano V, Bryer D, White J, Emery P. C-Reactive Protein as a Predictor of Infliximab Treatment Outcome in Patients with Rheumatoid Arthritis. Defining Subtypes of Nonresponse and Subsequent Response to Etanercept. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 42-8.
 36. Goroir BP, Peppel K, Silva M, Beutler B. The biosynthesis of tumor necrosis factor during pregnancy: studies with a CAT reporter transgene and TNF inhibitors. *European Cytokine Network* 1992; 3: 533-7.
 37. Katz JA, Antoni C, Keenan GF, Smith DE, Jacobs SJ, Lichtenstein GR. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2385-92.
 38. Rump JA, Usadel S, Schönborn H. Pregnancy and etanercept - Two cases and follow up. *EULAR* 2004.
 39. Feyertag J, Dinhof G, Salzer H, Dunky A. Pregnancy in a rheumatoid arthritis patient treated with etanercept. *EULAR* 2004.