Adalimumab nell’artrite reumatoide giovanile

Data 08 giugno 2009
Categoria reumatologia

Adalimumab, in monoterapia o in associazione a metotrexato, migliora i segni e i sintomi della malattia nei bambini affetti da artrite reumatoide giovanile poliarticolare.

L’artrite reumatoide giovanile rappresenta la patologia reumatica più comune dell’infanzia ed è una delle cause più importanti di invalidità nei bambini. Il trattamento settimanale con metotrexato (per via orale o parenterale) alla dose di 15 mg/m2 si è dimostrato efficace nella terapia di questa patologia. Recentemente, gli antagonisti del TNF si sono dimostrati efficaci nel trattamento dell’artrite reumatoide giovanile poliarticolare.
Adalimumab (*) è un anticorpo monoclonale umano anti-TNF. Nei pazienti adulti affetti da artrite reumatoide, il trattamento con adalimumab, somministrato in monoterapia o in associazione a metotrexato, riduce i segni e i sintomi della malattia, migliora la qualità della vita e inibisce la progressione radiografica.

L’obiettivo di questo studio, condotto anche da ricercatori italiani, era valutare l’efficacia e la sicurezza di adalimumab nei bambini affetti da artrite reumatoide giovanile poliarticolare.

Nello studio sono stati arruolati pazienti di età compresa fra 4 e 17 anni affetti da artrite reumatoide giovanile attiva che non avevano risposto adeguatamente al trattamento con FANS e non erano mai stati trattati con metotrexato o erano stati precedentemente trattati con metotrexato, ma avevano manifestato reazioni avverse al farmaco o una risposta inadeguata. Tra i criteri di esclusione vi erano alterazioni dei parametri ematologici, epatici o renali, presenza di patologie infettive in atto o storia recente di malattie infettive gravi che avevano richiesto ricovero o trattamento antibiotico endovenoso, storia recente di trattamento con vaccini attenuati o farmaci biologici, immunoglobuline per via intravenosa, agenti citotossici, farmaci sperimentali, DMARD (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs) diversi da metorexato o corticosteroidi somministrati per via intra-articolare, intramuscolare o endovenosa.

Lo studio, randomizzato, in doppio cieco, controllato versus placebo, multicentrico, prevedeva una prima fase di lead-in in aperto della durata di 16 settimane, una seconda fase in doppio cieco di sospensione di 32 settimane e un’estensione finale in aperto. Per la fase di lead-in in aperto, i pazienti sono stati stratificati a seconda della terapia o meno con metotrexato. Nel primo gruppo sono stati inseriti pazienti mai trattati con metotrexato o che lo avevano sospeso da almeno 2 settimane. Il secondo gruppo comprendeva pazienti in trattamento con metotrexato (almeno 10 mg/m2/sett) per un periodo di almeno 3 mesi precedenti lo studio. Questi pazienti hanno continuato il trattamento con metotrexato alle stesse dosi durante la fase di lead-in in aperto e quella in doppio cieco. Durante la fase di lead-in tutti i pazienti dei due gruppi sono stati trattati con adalimumab 24 mg/m2/sett (fino ad un massimo di 40 mg) per via sottocutanea a settimane alterne per 16 settimane. Alla 16° settimana i pazienti con risposta ai criteri dell’American College of Rheumatology Pediatric 30 (ACR Pedi 30: miglioramento =30% del punteggio in almeno 3 dei 6 criteri cardine per l’artrite reumatoide giovanile e un peggioramento =30% in non più di 1 degli stessi criteri), venivano randomizzati in doppio cieco secondo un rapporto 1:1 nei rispettivi gruppi per il trattamento sottocutaneo (1 somministrazione settimanale a settimane alterne) con adalimumab o placebo per le 32 settimane successive. Tutti i pazienti randomizzati in questa fase sono stati trattati con adalimumab nell’estensione in aperto.

L’end point primario di efficacia dello studio consisteva nella percentuale di pazienti non trattati con metotrexato che avevano manifestato una riacutizzazione della patologia (peggioramento del 30% di almeno 3 dei 6 criteri per l’artrite reumatoide giovanile e miglioramento del 30% in non più di 1 degli stessi criteri) durante la fase dello studio in doppio cieco (dalla 16° alla 48° settimana). La tollerabilità di adalimumab è stata valutata sulla base dell’esame fisico, dei parametri di laboratorio, dei segni vitali e degli eventi avversi.

Le fasi di studio in aperto e in doppio cieco sono state condotte da Settembre 2002 a Gennaio 2005 mentre l’estensione in aperto era ancora in corso al momento della pubblicazione di questo articolo. Dei 171 pazienti arruolati nella fase in aperto, 160 hanno completato la fase di lead-in e 133 sono stati arruolati per quella in doppio cieco.

Nel 74% dei pazienti che non assumevano metotrexato (64/86) e nel 94% di quelli che lo assumevano (80/85) è stato valutato un punteggio ACR del 30% alla 16° settimana dall’inizio dello studio; questi pazienti sono stati arruolati per il trattamento in doppio cieco.

Fra i pazienti che non ricevevano metotrexato, una riacutizzazione della patologia si è manifestata nel 43% dei soggetti che assumevano adalimumab vs il 71% di quelli che ricevevano placebo (p=0.03). Fra i pazienti in trattamento con metotrexato, la riacutizzazione della malattia si è verificata nel 37% dei pazienti in terapia con adalimumab vs il 65% con placebo (p=0.02). Alla 48° settimana, la percentuale di pazienti trattati con metotrexato con risposte ACR Pedi 30, 50, 70 o 90 era significativamente più elevata in quelli che ricevevano adalimumab rispetto a placebo. La differenza fra i pazienti non trattati con metotrexato che ricevevano adalimumab e placebo non è stata significativa.

Eventi avversi gravi possibilmente associati al trattamento con adalimumab si sono manifestati in 14 pazienti: 6 durante la fase in aperto, 1 durante quella in doppio cieco e 7 durante l’estensione in aperto. Di queste reazioni, 7 erano

infezioni gravi. La fase finale dello studio in aperto ha verificato che le risposte ACR Pedi rimanevano sostenute dopo 2 anni di trattamento.

Adalimumab, in monoterapia o in associazione a metotrexato, migliora i segni e i sintomi della malattia nei bambini affetti da artrite reumatoide giovanile poliarticolare. La riacutizzazione della malattia è risultata significativamente meno frequente nei bambini che ricevevano adalimumab rispetto a placebo. La risposta al trattamento con adalimumab rimaneva sostenuta dopo 2 anni di trattamento continuativo.
Adalimumab sembra rappresentare un'opzione terapeutica efficace nel trattamento dell'artrite reumatoide giovanile nella popolazione pediatrica.

(*) in Italia, adalimumab (Humira®, classe H OSP2) è indicato, in associazione a metotrexato, per:
- il trattamento di pazienti adulti affetti da artrite reumatoide attiva di grado da moderato a grave quando la risposta ai DMARD, compreso il metotrexato, risulta inadeguata.
- il trattamento dell'artrite reumatoide grave, attiva e progressiva in adulti non precedentemente trattati con metotrexato.
Adalimumab è anche indicato per il trattamento dell'artrite psoriasica, spondilite anchilosante, morbo di Crohn e psoriasi.

Conflitto di interesse

Lo studio è stato finanziato dall'Abbott, produttrice di adalimumab. Molti autori dichiarano di aver ricevuto compensi per consulenze da varie ditte farmaceutiche.

Dottoressa Sabrina Montagnani e Dott. Marco Tuccori

Riferimento bibliografico

Lovell DJ et al. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. N Engl Med 2008; 359: 810-20.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]