Studio Osservazionale ANTARES

TRATTAMENTO DEI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE

CON FARMACI "BIOLOGICI" ANTI TNFa

Premessa

L'artrite reumatoide (AR) é una poliartropatia infiammatoria cronica caratterizzata da dolore, impotenza funzionale e distruzione delle strutture articolari.

Studi anglosassoni indicano che a 10 anni dalla diagnosi ben il 44% dei pazienti risulta inabile al lavoro e dopo 20 anni di malattia circa il 25% dei casi è stato sottoposto ad almeno un intervento chirurgico di artroprotesi (Wolfe F et al. 1998). Inoltre i pazienti con AR hanno una mortalità significativamente più elevata di quella attesa nella popolazione generale (Wolfe F. et al. 1994, Pincus T. 1995). In Italia si stima che la prevalenza dell'AR sia lo 0.5% (circa 300.000 malati). Il 22% é costretto ad abbandonare ogni tipo di lavoro ed il 10% necessita di assistenza continuata.
Tra i farmaci in grado di controllare la malattia, i cosiddetti DMARDs (disease modifying anti-rheumatic drugs), quelli più in uso e maggiormente efficaci sono gli antimalarici di sintesi come l'idrossiclorochina, il Methotrexate, la Sulfasalazina, i sali d'oro iniettabili, la Ciclosporina e, introdotta in questi ultimi tempi, la Leflunomide. Questi vengono usati singolarmente, in associazione tra loro o con i corticosteroidi. I risultati ottenuti con questi trattamenti non sono tuttavia completamente soddisfacenti in quanto una rilevante aliquota di pazienti è di fatto refrattaria o solo parzialmente responsiva alla terapia mentre altri pazienti non risultano trattabili a causa di intolleranze farmacologiche. In base ai dati disponibili si stima che in Italia i casi con AR refrattaria siano circa 7000; per quanto riguarda l'artrite reumatoide giovanile poliarticolare, si stima che i casi siano 400-500.

Terapia anti-TNFa nell'Artrite Reumatoide

Le recenti acquisizioni sul processo reumatoide nelle sue diverse componenti di flogosi, proliferazione sinoviale e distruzione articolare hanno permesso di mettere a punto farmaci, ottenuti mediante biotecnologie, selettivamente mirati ai meccanismi patogenetici della malattia. Molti farmaci biologici potenzialmente attivi nell'AR sono attualmente in fase di studio. Tra questi, gli agenti in grado di bloccare il TNFα Etanercept e Infliximab) sono quelli maggiormente sperimentati e gli unici ad essere attualmente autorizzati all'uso clinico in Europa e negli USA.

L'Etanercept é una proteina di fusione costituita da un dimero della porzione extracellulare del recettore p75 per il TNFα associato al frammento Fc di una IgG1 umana. E' somministrato per via sottocutanea alla dose di 25 mg due volte la settimana. Studi clinici ne dimostrano l'efficacia e la tollerabilità anche in pazienti affetti da artrite reumatoide poliarticolare giovanile. Il dosaggio utilizzato nel corso dei trial clinici in pazienti dai 4 ai 17 anni è di 0,4mg/Kg (fino ad un massimo di 25mg) due volte alla settimana (Lovell DJ. et al. 2000). L'Infliximab é un anticorpo chimerico (umano-murino) somministrato per infusione endovenosa lenta ad una dose compresa fra 3 e 10 mg/Kg ogni 4-8 settimane. L'uso di Infliximab va associato a quello del Methotrexate.

Efficacia clinica

Il trattamento anti-TNFα si é dimostrato efficace in studi controllati a breve termine (1 anno) sia in monoterapia (Etanercept) che in terapia di combinazione con Methotrexate (Etanercept e Infliximab). L'efficacia di questi trattamenti risulta spesso superiore a quella dei trattamenti convenzionali, ma non tale da giustificarne per ora l'impiego alternativo in pazienti non precedentemente trattati (Bathon JM. et al 2000). Appare invece di grande rilevanza clinica l'efficacia dimostrata dai farmaci anti-TNFα nei pazienti con malattia in fase persistentemente attiva nonostante un adeguato trattamento con Methotrexate (Maini R et al 1999, Weinblatt et al. 1999).
In pazienti con AR in fase attiva e non responsiva alle comuni terapie di fondo Etanercept ed Infliximab si sono dimostrati significativamente più efficaci rispetto al placebo. Il livello di risposta clinica, valutato con il criterio ACR20% è del 59% dopo sei mesi per Etanercept (Moreland LW et al 1999) e del 42-59% dopo un anno (a seconda dei dosaggi e degli intervalli tra i dosaggi) per Infliximab (Lipsky PE et al 2000). Quest'ultimo studio riporta inoltre una riduzione della progressione radiologica della malattia significativamente superiore a quella osservata con solo Methotrexate nei pazienti con malattia refrattaria trattati con Infliximab + Methotrexate.

Tossicità

Il maggior problema di tossicità si riferisce alla comparsa di infezioni, talora gravi e fatali. Sono stati anche descritti alcuni casi di riattivazione della tubercolosi. Questi effetti indesiderati possono essere in parte legati ai trattamenti concomitanti e a fattori di rischio del paziente come ad esempio diabete scompensato, ulcere cutanee croniche, artriti settiche misconosciute.

Sono riportate con discreta frequenza reazioni locali al sito di iniezione sottocutanea e reazioni orticarioidi e febbrili a seguito di infusione endovenosa

Altri aspetti includono la comparsa di anticorpi anti-dsDNA e, eccezionalmente, di manifestazioni simil-lupiche, malattie demielinizzanti e citopenie.

I dati finora rilevati indicano, nei pazienti con AR trattati con anti-TNFα una frequenza di neoplasie non superiore a quella attesa nei non trattati.

Per maggiori informazioni si rimanda alla scheda tecnica dell'Etanercept (Allegato 1) e dell'Infliximab (Allegato 2).

Obiettivi

I nuovi farmaci anti-TNFα hanno dimostrato una significativa efficacia clinica nell'AR tale da giustificarne una collocazione di rilievo nell'ambito della strategia terapeutica di questa malattia. In considerazione delle conoscenze ancora parziali sugli effetti terapeutici e tossici è quanto mai opportuno provvedere ad una raccolta di dati clinici omogenei e rigorosi.

Obiettivi specifici dello studio sono la valutazione, diretta ed accurata, dell'impiego di questi farmaci sulla popolazione ("outcome post-trial") in termini di efficacia e tollerabilità e la valutazione dell'efficienza della rete assistenziale individuata secondo i criteri di scelta stabiliti dallo studio stesso

Ammissione al trattamento

I farmaci Etanercept e Infliximab devono essere prescritti secondo le indicazioni autorizzate e contenute nella scheda tecnica (Allegato 1, 2).
I criteri di inclusione sono diversi per l'artrite reumatoide in pazienti con età ≥16 anni e per l'artrite reumatoide giovanile poliarticolare (pazienti con età ≥ 4 anni e <16 anni):

Pazienti con età ³ 16 anni

Per essere inclusi nel programma di trattamento con anti-TNFα (vedi Piano terapeutico) i pazienti devono soddisfare tutte le seguenti condizioni:

- **Diagnosi accertata di AR** classificabile secondo i criteri dell'American College of Rheumatology (ACR) (Allegato 3 – Tabella 1).
- **Resistenza a terapia di combinazione**

  Ogni paziente deve essere stato trattato con almeno due DMARDs in combinazione, uno dei quali deve essere stato il Methotrexate e la risposta a questi farmaci deve essere stata inadeguata. Nel caso in cui il Methotrexate sia controindicato o non tollerato devono essere stati utilizzati almeno due fra gli altri DMARDs.

I DMARDs, le dosi ed il periodo minimo di trattamento sono i seguenti:

Methotrexate 15-20 mg/ settimana da almeno 3 mesi.
Sulfasalazina cp. 2-3 g/ dì da almeno 3 mesi
Ciclosporina cp. 3-5 mg/Kg/ dì da almeno 3 mesi
Leflunomide cp. 20 mg/ dì da almeno 3 mesi
Aurotiosolfato di sodio fiale I.M. 100 mg/ settimana da almeno 6 mesi
Idrossiclorochina 5 mg/Kg/ dì da almeno 6 mesi

- **AR in fase di conclamata attività** (nonostante i precedenti trattamenti) valutata in base al calcolo del Disease Activity Score (DAS). La malattia è considerata attiva se il DAS risulta ≥ 3,7 (Allegato 3 – Tabella 2).

Pazienti con età ³ 4 anni e <16 anni

Per essere inclusi nel programma di trattamento con anti-TNFα (vedi Piano terapeutico) i pazienti devono soddisfare tutte le seguenti condizioni:

- **Diagnosi accertata di artrite reumatoide giovanile poliarticolare** classificabile secondo i criteri dell'American College of Rheumatology (ACR) (Allegato 4 – Tabella 1).
- **AR in fase di conclamata attività**: 5 o più articolazioni attive (Allegato 4 - Tabella 2).
- **Mancata risposta al trattamento con Methotrexate** al dosaggio di 15-20 mg/m^2 per almeno 3 mesi, oppure se vi è intolleranza a tale farmaco

Nello studio saranno inclusi anche i pazienti che hanno già cominciato il trattamento con i farmaci Infliximab ed Etanercept prima dell'avvio dello studio stesso, indipendentemente dal valore del DAS. Per questi casi la scheda di inizio trattamento

deve essere ugualmente compilata riportando la data e il luogo in cui il trattamento è stato iniziato.

Criteri di esclusione dei pazienti

Vanno in ogni caso seguite e rispettate le indicazioni riportate sulla scheda tecnica, usando in particolare grande cautela nei pazienti a rischio di infezioni. L'uso di questi farmaci non é al momento consentito in gravidanza per mancanza di studi adeguati.

Viene considerata controindicazione ciascuna delle seguenti condizioni:

- Ipersensibilità nota al farmaco
- Sepsi o gravi fattori di rischio per sepsi
- Infezioni in atto
- Tubercolosi in atto oppure pregressa e non adeguatamente trattata
- Neoplasie (esclusi i basaliomi)
- Insufficienza cardiaca da moderata a grave (classe III/IV NYHA)

NEW YORK HEART ASSOCIATION (NYHA) CLASSIFICATION:

Classe I	Pazienti con malattia cardiaca ma *senza* le limitazioni derivanti dall'attività fisica; l'attività fisica ordinaria non causa sintomi.
Classe II	Pazienti con malattia cardiaca con conseguente *limitazione leggera*, o moderata, di attività fisica; stanno bene a riposo o sotto sforzo moderato.
Classe III	Pazienti con malattia cardiaca con conseguente *profonda limitazione* di attività fisica; stanno bene soltanto a riposo
Classe IV	Pazienti con malattia cardiaca che dovrebbero stare a *riposo completo*, limitati a letto o in poltrona; qualsiasi attività fisica provoca disagio e i sintomi si presentano a riposo.

Criteri di sospensione del trattamento

Il trattamento deve essere sospeso nei casi in cui si verificano le condizioni previste dai criteri di esclusione, nel caso di scarsa compliance o di tossicità (vedi anche quanto riportato nelle schede tecniche). Il trattamento deve essere comunque sospeso in tutti i casi in cui, secondo il giudizio del medico curante, il beneficio clinico sia insufficiente per giustificare una continuazione della terapia.

In questo studio si propone una valutazione della risposta al trattamento secondo il seguente schema:

Pazienti di età ³ 16 anni

La valutazione della risposta deve essere effettuata dopo 14 settimane di trattamento e si consiglia la sospensione in caso di mancato ottenimento dei seguenti risultati:

- riduzione ≥20% del numero delle articolazioni dolenti e tumefatte e di almeno 3 dei restanti 5 parametri definiti come criteri di risposta clinica dell'American College of Rheumatology (ACR 20) (Allegato 3 – Tabella 10).

Pazienti di età ³ 4 anni e <16 anni

La valutazione della risposta deve essere effettuata dopo 14 settimane di trattamento e si consiglia la sospensione in caso di mancato ottenimento dei seguenti risultati:

- miglioramento del 30% di almeno 3 delle 6 variabili del core-set (Giannini EH. Arthritis Rheum 1997), con non più di una delle rimanenti variabili peggiorata più del 30% (Allegato 4 – Tabella 6).

Non esistono al momento evidenze cliniche circa l'uso di un secondo preparato anti-TNFα in caso di mancata risposta o di intolleranza al primo.

Piano terapeutico

Il trattamento con agenti anti-TNF alfa deve essere iniziato e seguito da un medico specialista che abbia esperienza nella diagnosi e nel trattamento dell'artrite reumatoide o dell'artrite reumatoide giovanile poliarticolare.

Nonostante i criteri di classificazione dell'artrite reumatoide (e i criteri di inclusione nello studio) siano diversi per i pazienti con età ≥ 4 anni e <16 e quelli con età ≥ 16 anni, le indicazioni per il trattamento hanno limiti di età diversi. Infatti, il trattamento con Etanercept è autorizzato per i bambini e gli adolescenti con età ≥ 4 anni e <18 anni; non essendovi studi definitivi, non è al momento autorizzato l'impiego di Infliximab in questa fascia d'età.

Nei pazienti con età ≥18 anni, si potrà iniziare, a scelta, con Etanercept o Infliximab secondo le indicazioni contenute nelle schede tecniche (Allegato 1 e 2).

Poiché la posologia e la via di somministrazione dei due farmaci sono diverse anche l'erogazione sarà diversa a seconda del farmaco usato secondo lo schema riportato nella Tavola 1A-1B. L'Infliximab deve essere somministrato presso un centro specialistico mentre l'Etanercept viene consegnato al paziente, da un centro specialistico, in occasione delle visite di controllo, in quantità tali da coprire il periodo di trattamento tra un controllo e l'altro.

Monitoraggio e registrazione dei dati

I pazienti seguiti dai rispettivi centri dovranno essere accuratamente valutati prima dell'inizio del trattamento e monitorati durante e dopo il trattamento. In particolare verranno raccolte le seguenti informazioni:

- dati demografici e attività, durata, caratteristiche cliniche e radiologiche di malattia prima del trattamento;
- evoluzione clinica secondo le indicazioni parametriche validate sopra riportate;
- dati relativi alla tossicità correlata al trattamento con anti-TNFα o trattamenti concomitanti;

La registrazione dei dati viene effettuata dagli specialisti dei centri su schede computerizzabili (Allegato 5, 6) secondo il seguente schema:

1. ***scheda di inizio trattamento***
   Viene compilata per ogni paziente al momento della prima prescrizione del farmaco.
   In questa scheda vengono riportati i dati per la caratterizzazione del paziente, per la valutazione basale della malattia e i dati relativi al piano terapeutico previsto.

Le scale e i questionari per la valutazione dello stato di malattia sono riportati nell'allegato 3 (per gli adulti) e nell'allegato 4 per i bambini e gli adolescenti con età ≥ 4 anni e <16 anni .

2. ***scheda di monitoraggio***

   Viene compilata dopo 14, 22 e 54 settimane di terapia, e ogni volta che si renda necessaria una modifica del piano terapeutico o vengano riportati eventi avversi gravi che richiedono l'intervento dello specialista. Per i pazienti che hanno superato le 54 settimane di follow-up i successivi monitoraggi devono essere effettuati alle settimane 78 e 102. La scheda di monitoraggio deve, comunque, essere compilata nel caso di sospensione della terapia.

   La scheda consente una valutazione periodica della risposta e della tollerabilità della terapia. In questa scheda vengono riportati i risultati degli esami di laboratorio, le osservazioni sulla compliance al trattamento e gli eventi avversi (le scale per la valutazione della gravità degli eventi avversi e del grado di correlazione dell'evento avverso con la terapia sono riportate nell'allegato 7).

   La compilazione di queste schede non sostituisce le normali procedure di segnalazione degli eventi avversi.

   Le scale e i questionari per la valutazione dello stato di malattia sono riportati nell'allegato 3 (per gli adulti) e nell'allegato 4 per i bambini e gli adolescenti con età ≥ 4 anni e <16 anni .

Le schede per il monitoraggio dei pazienti adulti sono scaricabili da un'apposita area del sito internet della Società Italiana di Reumatologia (www.reumatologia.it). L'invio dei dati al database della SIR deve avvenire per via telematica. Solo eccezionalmente, in caso di Centri non ancora dotati di adeguata strumentazione, la raccolta dei dati potrà essere effettuata con materiale cartaceo.

Le schede per il monitoraggio dei bambini e degli adolescenti saranno scaricabili da un'area di un sito appositamente predisposto dal Gruppo di studio di Reumatologia della Società Italiana di Pediatria (http://www.medit.it/printo/antares). La raccolta dei dati, in questo caso, deve avvenire sulle schede cartacee, le quali devono essere inviate, con cadenza mensile, al seguente indirizzo (Prof. A.Martini- IRCCS Istituto G.Gaslini-Pediatria II-Largo Gaslini 5-16147 Genova).

Solo eccezionalmente, in caso di Centri non ancora dotati di adeguata strumentazione, la raccolta dei dati potrà essere effettuata con materiale cartaceo.

Tutti i dati raccolti saranno analizzati dal Ministero della Sanità in collaborazione con la SIR e con il Gruppo di studio di Reumatologia della SIP.

Si prevede per lo studio la durata di 24 mesi. I pazienti ammessi al trattamento nel secondo anno dello studio, verranno, comunque, seguiti per un periodo minimo di un anno.

Ruolo del Medico di Medicina Generale e del Pediatra di libera scelta

Benché si tratti di prestazioni terapeutiche da effettuarsi in ambito specialistico su pazienti selezionati, il ruolo del Medico di Medicina Generale e del Pediatra di libera scelta resta fondamentale per una adeguata assistenza dei pazienti con AR. Nel caso specifico, i punti maggiormente qualificanti appaiono i seguenti:

- Informazione del paziente onde evitare false aspettative e richieste di trattamento non motivate.
- Identificazione di eventuali pazienti refrattari alla terapia di combinazione comprendente methotrexate e passibili di trattamento con anti-TNFα ma che non afferiscono ad ambulatori specialistici. A tale scopo andranno applicati i seguenti criteri preliminari rilevabili da parte dello stesso medico curante:

  > 5 articolazioni dolenti

  > 5 articolazioni tumefatte (rilevate obiettivamente dal medico)

  valori di proteina C-reattiva serica > 20 mg/l (o VES > 28 mm alla I ora)

  Se presenti contemporaneamente, questi criteri possono costituire indice di malattia in fase attiva e quindi motivare l'invio del paziente al centro specialistico.

3. Collaborazione con il centro di trattamento nel monitoraggio della risposta, degli eventi avversi e di patologie concomitanti

La collaborazione dei Medici di Medicina Generale e dei Pediatri di libera scelta sarà assicurata con una adeguata informazione da parte del centro specialistico.

Requisiti dei centri di trattamento

Sulla base di quanto esposto in precedenza é chiaro che un siffatto trattamento in regime controllato e registrato non può prescindere da una struttura accreditata ospedaliera o universitaria con specifica competenza specialistica.

I farmaci in questione dovranno pertanto essere dispensati da centri qualificati e classificabili come:

- Strutture complesse di Reumatologia;
- Strutture di Immunologia Clinica con specifica e comprovata competenza nel trattamento dell'artrite reumatoide.
- Qualora il numero di tali strutture dovesse risultare insufficiente in ambito regionale, potranno essere identificati ulteriori centri di trattamento con le caratteristiche seguenti:

  strutture complesse, comunque denominate che abbiano al loro interno strutture semplici di Reumatologia formalmente riconosciute dall'Azienda Sanitaria o Ospedaliera, con disponibilità di ambulatorio, day-hospital e degenza.

Limitatamente ai pazienti con artrite reumatoide giovanile poliarticolare (età ≥ 4 e <16 anni):

- strutture complesse di Pediatria aventi, preferibilmente, nel loro ambito unità semplici o equivalenti di Reumatologia.

Le Regioni e le Province Autonome individueranno, secondo i criteri predetti, i centri specialistici idonei alla diagnosi e al trattamento dell'AR e comunicheranno la lista dei centri identificati al Ministero della Sanità.

TAVOLA 1 A

Artrite reumatoide dell'adulto: programma terapeutico con Infliximab (Remicade)

PROTOCOLLO ANTARES: FLOW CHART PER INFLIXIMAB (REMICADE)											
	Settimana										
	0	2	6	14	22	30	38	46	54	78	102
Visita di controllo e infusione	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Dati demografici / anamnesi	●										
Precedenti terapie	●										
Screening per TBC	●										
Dati bioumorali	●			●	●				●	●	●
Indice di Ritchie	●										
Scala VAS-dolore	●			●	●				●	●	●
Valutazione articolazioni tumefatte e dolenti	●			●	●				●	●	●
Valutazione globale dell'attività di malattia da parte del paziente	●			●	●				●	●	●
Valutazione globale dell'attività di malattia da parte del medico	●			●	●				●	●	●
Stato globale di salute (GH)	●										
Questionario HAQ (valutazione dello stato funzionale da parte del paziente)	●			●	●				●	●	●

Artrite reumatoide dell'adulto: programma terapeutico con Etanercept (Enbrel)

Etanercept (Enbrel) deve essere somministrato al dosaggio di 25mg s.c. due volte alla settimana. Il farmaco viene consegnato al paziente presso il centro reumatologico di riferimento, in occasione delle visite di controllo come riportato in tabella

PROTOCOLLO ANTARES: FLOW CHART PER ETANERCEPT (ENBREL)											
	Settimana										
	0	2	6	14	22	30	38	46	54	78	102
Visita di controllo e consegna del farmaco	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Dati demografici / anamnesi	●										
Precedenti terapie	●										
Screening per TBC	●										
Dati bioumorali	●			●	●				●	●	●
Indice di Ritchie	●										
Scala VAS-dolore	●			●	●				●	●	●
Valutazione articolazioni tumefatte e dolenti	●			●	●				●	●	●
Valutazione globale dell'attività di malattia da parte del paziente	●			●	●				●	●	●
Valutazione globale dell'attività di malattia da parte del medico	●			●	●				●	●	●
Stato globale di salute (GH)	●										
Questionario HAQ (valutazione dello stato funzionale da parte del paziente)	●			●	●				●	●	●

TAVOLA 1B

Artrite reumatoide giovanile: programma terapeutico con Etanercept (Enbrel)

Etanercept (Enbrel) deve essere somministrato al dosaggio di 0,4 mg/Kg (fino ad un massimo di 25mg) s.c. due volte alla settimana. Il farmaco viene consegnato ai parenti del paziente presso il centro reumatologico di riferimento, in occasione delle visite di controllo come riportato in tabella

PROTOCOLLO ANTARES: FLOW CHART PER ETANERCEPT (ENBREL)											
	Settimana										
	0	2	6	14	22	30	38	46	54	78	102
Visita di controllo e consegna del farmaco	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Dati demografici / anamnesi	●										
Precedenti terapie	●										
Screening per TBC	●										
Dati bioumorali	●			●	●				●	●	●
Valutazione articolare	●			●	●				●	●	●
Valutazione globale dell'attività di malattia da parte del paziente	●			●	●				●	●	●
Valutazione globale dell'attività di malattia da parte del medico	●			●	●				●	●	●
Questionario CHAQ (abilità funzionale)	●			●	●				●	●	●

Al protocollo si allegano i seguenti documenti:

Allegato 1 Scheda tecnica di Enbrel (Etanercept)

Allegato 2 Scheda tecnica di Remicade (Infliximab)

Allegato 3 contenente le seguenti tabelle:
1- Criteri classificativi dell'American College of Rheumatology per l'artrite reumatoide
2- Calcolo del DAS
3- Valutazione articolare
4- Esame obiettivo apparato locomotore - Indice di Ritchie
5- Scala Vas-dolore
6- Valutazione globale dell'attività di malattia (paziente)
7- Valutazione globale dell'attività di malattia (medico)
8- Stato globale di salute (GH)
9- Health assessment questionnaire (HAQ)
10-Criteri di risposta clinica dell'American College of Rheumatology per l'artrite reumatoide

Allegato 4 contenente le seguenti tabelle:
1- Criteri classificativi dell'American College of Rheumatology per l'artrite reumatoide giovanile poliarticolare
2- Valutazione articolare
3- Valutazione globale dell'attività di malattia (medico)
4- Istruzioni per il calcolo del punteggio globale per il CHAQ
5- Questionario per la valutazione dello stato di salute dei bambini (CHAQ)
6- Criteri di miglioramento dell'artrite reumatoide giovanile poliarticolare

Allegato 5 contenente le schede di raccolta dati per il trattamento dei pazienti affetti da ARTRITE REUMATOIDE con farmaci biologici anti TNFα:
- Scheda di inizio trattamento
- Scheda di monitoraggio

Allegato 6 contenente le schede di raccolta dati per il trattamento dei pazienti affetti da ARTRITE REUMATOIDE GIOVANILE POLIARTICOLARE con Etanercept:
- Scheda di inizio trattamento
- Scheda di monitoraggio

Allegato 7 contenente:
- Scala per la valutazione della gravità degli eventi avversi
- Scala per la valutazione del grado di correlazione dell'evento avverso osservato con la terapia

Tutti gli allegati sono accessibili attraverso il sito del Ministero della Sanità (**www.sanita.it/osmed/antares.asp**) e possono essere richiesti al Dipartimento per la Valutazione dei Medicinali e la Farmacovigilanza (Studio Antares – fax 06 5994 3554).

Bibliografia

Bathon JM, Martin RW, Fleishmann RM Tesser JR, Schiff HM, Keystone EC: A comparison of Etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2000; 343: 1586-93

Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, Lovell DJ, Felson DT, Martini A. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. Arthritis Rheum. 1997;40:1202-9

Lipsky PE et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. N Engl J Med. 2000;343(22):1594-602.

Lovell DJ et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2000;342(11):763-9.

Maini et al. Infliximab (chimeric anti-TNF monoclonal antibody) versus placebo in RA patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. Lancet 1999; 354: 1932-39.

Moreland et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. Ann Intern Med 1999; 130: 478-86.

Pincus T. The underestimated long term medical and economic consequences of RA. Drugs 1995; 50 (suppl 1): 1-74.

Weinblatt et al. Trial of etanercept, a recombinant TNF receptor: Fc fusion protein in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. NEJM 1999; 340: 252-259.

Wolfe F et al. The long term outcomes of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1998; 41: 1072-82

Wolfe F et al. The mortality of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1994; 37: 481-9

Altri riferimenti bibliografici di interesse

Arnett FC, Edworty SM, Block DA et al. The ARA 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1988, 31:315-324.

Choy EHS, Panayi GS: Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2001; 344: 907-16

Cimmino MA, Parisi M, Moggiana G, Mela GS, Accardo S: Prevalence of rheumatoid arthritis in Italy: the Chiavari study. Ann Rheum Dis 1998; 57: 315-8

Emery P, Panayi G, Sturrock R, Williams B: Targeted therapies in rheumatoid arthritis: the need for action. Rheumatology 1999; 38: 911-2.

Dougados M et al. Combination therapy in early RA. AN RCT of sulfasalazine and methotrexate compared with the single components. Ann Rheum Dis 1999; 58: 220-5.

Felson DT, Anderson JJ, Boers M et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1995; 38: 727-35

Jonsson B et al. Locomotor status and costs in destructive RA. Acta Orthop scand 1992; 63: 207-12.

Maini et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis monoclonal antibody combined with low dose methotrexate in RA. Arthritis Rheum 1998; 41: 1552-63.

McIntosh E. The cost of rheumatoid arthritis. Br J Rheumatol 1996; 35: 781-90.

Montanelli R: L'artrite reumatoide in cifre. Il Sole 24Ore Sanità, 6-12 febbraio 2001; 25.

Pasero G, Priolo F, Marubini E et al. Slow progression of joint damage in early rheumatoid arthritis treated with cyclosporin A. Arthritis Rheum 1996; 39: 1006-15

Prevoo MLL, Van't Hoff MA, Kuper HH, Van Leeuwen MA, Van de Putte LBA, Van Riel PLCM. Modified Disease Activity Scores that include twenty-eight joint counts: development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis . Arthritis Rheum 1995; 38: 44-8.

Salaffi F, Peroni M, Ferraccioli GF . Discriminating ability of composite indices for measuring disease activity in rheumatoid arthritis: a comparison of the Chronic Arthritis Systemic Index, Disease Activity Score and Thompson's articular index. Rheumatology 2000; 39: 90-6

Silman A, Klareskog L, Breedeld F, Bresnihan B, Maini R, Van Riel P, Symmons D. Proposal to establish a register for the long term surveillance of advers events in patients with rheumatic diseases exposed to biological agents: the EULAR Surveillance Register for Biological Compounds. Ann Rheum Dis 2000; 59: 419-20

Smolen et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulfasalazine in active rheumatoid arthritis: a double blind randomized trial. Lancet 1999; 353: 259-66.

Sokka T et al. Work disability in RA 10 years after the diagnosis. J Rheumatology 1999; 26: 1681-5.

Strand V, Cohen S, Schiff M et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. Arch Intern Med 1999; 159: 2542-2550.

Tugwell et al. Combination therapy with cyclosporin and methotrexate in severe RA. NEJM 1995; 333: 137-41.

Van Gestel AM, Haagsma CJ, Van Riel PLCM. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. Arthritis Rheum 1998, 41; 1845-1850.

Wiles N, Symmons DP, Harrison B, Barrett E, Barrett JH, Scott DG, Silman AJ. Estimating the incidence of rheumatoid arthritis: trying to hit a moving target? Arthritis Rheum. 1999; 42:1339-46.