

INTRODUZIONE

Esistono delle differenze tra i farmaci biologici anti-TNF α ?

Are there differences among anti-TNF α biological drugs?

G. Valesini

Dipartimento di Clinica e Terapia Medica Applicata, Cattedra di Reumatologia, Università degli Studi "La Sapienza", Roma

SUMMARY

Objective: To provide an analysis and a guide tool in using TNF α -antagonists in the current clinical practice.

Methods: Review of the literature on the differences among the three TNF α -antagonists in terms of molecular structure, mechanism of action, pharmacokinetics, effects on the immune and neuroendocrine systems, and therapeutic indications.

Results and conclusions: Unfortunately, results of direct comparison studies are lacking. One could obviate this problem by performing statistical-mathematical extrapolations, but there are very few and very small-sized published experimental evidences.

Reumatismo, 2005; 57 - N. 4 (Suppl. 1):1-2

INTRODUZIONE

Oltre 10 anni fa, in un'epoca in cui le opzioni terapeutiche per le malattie reumatiche erano ancora relativamente limitate, Daniel Furst (1) scriveva un celebre articolo intitolato "*Are there differences among nonsteroidal antiinflammatory drugs?*", nel quale sottolineava l'utilità di individuare e riconoscere diverse classi di antinfiammatori in funzione del meccanismo d'azione, delle caratteristiche farmacologiche e, in ultima analisi, dell'impiego nella pratica clinica.

Oggi, nell'era dei biologici, con questa rassegna ci si propone di applicare quel tipo di valutazione comparativa ai farmaci anti-TNF che stanno diventando, grazie alla loro indubbia efficacia, trattamenti di riferimento per diverse patologie reumatiche (e non solo).

Come allora, infatti, ci si interrogava sul fatto se esistessero e quali fossero le differenze tra gli antinfiammatori, anche oggi il reumatologo si trova di fronte ad una situazione in cui deve poter sce-

gliere tra tre prodotti che si sono dimostrati capaci di migliorare segni e sintomi di malattia, nonché di inibire la progressione del danno strutturale, nei pazienti affetti da Artrite Reumatoide (AR) attiva e da spondiloartropatie.

I preparati oggi in uso, due anticorpi monoclonali anti-TNF α ed una proteina di fusione costituita dal recettore p75 del TNF α , hanno trovato applicazione clinica in virtù della loro dimostrata efficacia e sicurezza di impiego; i tre farmaci presentano però significative differenze tra loro e, ritenendo utile ribadire tutti gli elementi conoscitivi attualmente disponibili per adottare scelte terapeutiche consapevoli, nei capitoli seguenti saranno presi in esame nel dettaglio gli elementi differenziativi.

Questa disamina risulta più facile per quanto attiene agli aspetti "di base", mentre è più problematica quando si tiene conto dei dati clinici e soprattutto dell'efficacia.

Un approccio razionale a questo apparente dilemma potrebbe essere quello di utilizzare un criterio di valutazione basato sulla gerarchia delle evidenze (2) ed in questa luce il peso maggiore avrebbero gli studi di confronto "*head-to-head*", ma risultati di studi di questo tipo non sono oggi disponibili ed è difficile pensare che ne vengano prodotti nel breve-medio periodo.

La maggiore limitazione a condurre studi di que-

Indirizzo per la corrispondenza:

Prof. Guido Valesini

Dipartimento di Terapia Medica

Università degli Studi "La Sapienza"

00161 Roma

E-mail: guido.valesini@uniroma1.it

sto tipo è rappresentata, infatti, principalmente dalle dimensioni dei campioni da confrontare per mettere in evidenza differenze o similitudini. Una possibilità per ovviare alla mancanza di risultati di studi di confronto diretto può derivare da estrapolazioni statistico-matematiche (3) ma anche in questo caso poche e di dimensioni limitate sono le evidenze sperimentali pubblicate (4).

Va considerato inoltre che nella scelta del trattamento incidono, oltre all'efficacia, ulteriori fattori quali la sicurezza, la tollerabilità, la via di somministrazione ed i costi; forse l'unica risposta ai numerosi interrogativi ancora aperti in questo campo potrà derivare dagli studi osservazionali a lungo termine, specie quelli generati dall'analisi dei dati di registri nazionali (5).

Dal momento che i farmaci in oggetto sono destinati alla cura di patologie croniche, spesso alta-

mente invalidanti, un'ulteriore considerazione merita la necessità di tener conto del mondo reale piuttosto che delle astrazioni rappresentate dai trials clinici; questo vuol dire che assai frequentemente i pazienti arruolati ad un tipo di trattamento presentano esigenze cliniche peculiari che necessitano di modifiche di terapia: basti pensare alle reazioni di ipersensibilità, alla presenza di comorbidità, alle esigenze organizzative ed alla compliance (6, 7). Scopo di questa rassegna sarà quello di valutare le differenze tra gli anti-TNF α per quanto attiene alla struttura molecolare, al meccanismo di azione, alla farmacocinetica, agli effetti sul sistema immunitario e su quello neuroendocrino, alle differenze nelle indicazioni terapeutiche; tutto questo allo scopo di fornire uno strumento di analisi e di guida alla pratica clinica nell'impiego dei tre prodotti biologici.

RIASSUNTO

Questo supplemento valuta le differenze tra gli anti-TNF α relative alla struttura molecolare, al meccanismo di azione, alla farmacocinetica, agli effetti sul sistema immunitario e su quello neuroendocrino e alle differenze nelle indicazioni terapeutiche. Mancano purtroppo risultati di studi di confronto diretto; per ovviare a ciò potrebbero essere effettuate estrapolazioni statistico-matematiche, ma anche in questo caso le evidenze sperimentali pubblicate sono poche e di dimensioni limitate. Lo scopo che si prefigge tale rassegna è quello di fornire uno strumento di analisi e di guida alla pratica clinica nell'impiego dei tre prodotti biologici

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

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

BIBLIOGRAFIA

1. Furst DE. Are there differences among nonsteroidal antiinflammatory drugs? *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1-19.
2. McAlister FA, Laupacis A, Wells GA, Sackett DL, for the Evidence-Based Medicine Working Group. Users' guide to the medical literature XIX. Applying clinical trial results. B. Guidelines for determining whether a drug is exerting (more than) a class effect. *JAMA* 1999; 282: 1371-7.
3. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50: 683-91.
4. Mikuls TR, Moreland LW. TNF blockade in the treatment of rheumatoid arthritis: infliximab versus etanercept. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2001; 2: 75-84.
5. Hochberg MC, Tracy JK, Hawkins-Holt M, Flores RH. Comparison of the efficacy of the tumour necrosis factor α blocking agents adalimumab, etanercept, and infliximab when added to methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62 (Suppl II): ii13-ii16.
6. Schwartzman S, Morgan GJ. Does route of administration affect the outcome of TNF antagonist therapy? *Arthritis Res Ther* 2004; 6 (Suppl 2): S19-S23.
7. Schwartzman S, Fleischmann R, Morgan GJ. Do anti-TNF agents have equal efficacy in patients with rheumatoid arthritis? *Arthritis Res Ther* 2004; 6 (Suppl 2): S3-S11.