

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Corso di Laurea Magistrale a ciclo unico in Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino

Direttore: Prof. Eugenio Baraldi

U.O.S.D. Reumatologia Pediatrica

Direttore: Prof. Francesco Zulian

TESI DI LAUREA

Sicurezza ed Efficacia dei farmaci anti-TNF α nell'Artrite
Idiopatica Giovanile: confronto tra biosimilare e originator

(BIO-JUNIOR-Study)

Relatore: Prof. Francesco Zulian

Correlatore: Dott.ssa Giorgia Martini

Laureando: Marco Fiorito

Anno Accademico 2022/2023

INDICE

1. RIASSUNTO	1
2. ABSTRACT	3
3. INTRODUZIONE	5
3.1 Artrite idiopatica giovanile	5
3.2 Classificazione	6
3.3 Epidemiologia.....	10
3.4 Eziologia e patogenesi	12
3.5 Manifestazioni cliniche	16
3.6 Diagnosi	25
3.7 Trattamento.....	32
3.8 Decorso e prognosi	38
3.9 Farmaci anti-TNF α	42
4. SCOPO DELLO STUDIO	45
5. MATERIALI E METODI	46
6. RISULTATI	50
6.1. Popolazione dello studio	50
6.2. Caratteristiche dei gruppi all'inizio della terapia	54
6.3. Analisi del raggiungimento della remissione	57
6.4. Gestione della terapia	60
6.5. Analisi delle ricadute	64
6.6. Effetti collaterali.....	69
7. DISCUSSIONE	71
8. CONCLUSIONI	75
9. BIBLIOGRAFIA	77

1. RIASSUNTO

Presupposti dello studio

I farmaci anti-TNF α , Adalimumab in particolare, rappresentano un cardine del trattamento dell'Artrite Idiopatica Giovanile. Rispetto all'originale, i biosimilari presentano caratteristiche chimico-fisiche e attività biologica simili, ma il loro costo più contenuto ha indotto gli enti regolatori ad incentivarne l'uso. Studi sull'adulto con artrite reumatoide dimostrano che i biosimilari presentano un profilo di efficacia e sicurezza sovrapponibile a quello dei farmaci originali, ma ad oggi mancano studi in età pediatrica.

Scopo dello studio

Il BIO-JUNIOR Study compara l'efficacia e la sicurezza dei farmaci biosimilari di Adalimumab con quelle del farmaco originale in una coorte di pazienti naïve ai farmaci biotecnologici.

Materiali e Metodi

Si tratta di uno studio di tipo longitudinale retrospettivo condotto su pazienti affetti da AIG, AIG associata ad uveite o uveite isolata seguiti dall'Unità di Reumatologia Pediatrica di Padova. Tutti i pazienti hanno assunto Adalimumab per un periodo di almeno 9 mesi e sono stati divisi in due gruppi: pazienti trattati con farmaco originale e pazienti trattati con biosimilare. Sono state analizzate le caratteristiche demografiche e cliniche all'inizio della terapia, l'attività di malattia articolare mediante il JADAS-10 e di malattia oculare tramite i criteri SUN, le eventuali modifiche della terapia durante il follow-up e gli eventuali effetti collaterali. La remissione di AIG è definita come $JADAS \leq 1.5$ e/o come riduzione di articolazioni attive di almeno un terzo per almeno 6 mesi e le ricadute di artrite sono identificate come riscontro di $JADAS \geq 4$. Le remissioni di uveite sono definite come assenza di attività, valutata tramite i criteri SUN, per almeno 6 mesi e le ricadute di malattia oculare sono definite seguendo i criteri SUN.

Risultati

Sono stati inclusi 112 pazienti (F:M = 3.5), 74 trattati con farmaco originale e 32 con biosimilare. I due gruppi non presentano differenze significative per caratteristiche cliniche e terapia, a parte per la durata della terapia con cDMARDs (27.2 mesi nel gruppo BIO e 35.2 nel gruppo ORI, $p=0.026$) e per l'attività di malattia (JADAS-10 medio 9.76 nel gruppo BIO e 6.35 nel gruppo ORI, $p<0.05$). Il 93.1% dei pazienti con malattia articolare attiva al tempo zero (81 su 87) ha raggiunto la remissione (49 su 52 in originale e 32 su 34 in biosimilare) con una differenza significativa tra i due gruppi nel tempo necessario al raggiungimento della remissione stessa (in media 13.8 mesi con originale e 8.5 mesi con biosimilare, $p=0.009$). Per l'uveite la percentuale di remissione è del 95.7% e viene raggiunta in media in 8.0 mesi con originale e 9.1 mesi con biosimilare, senza differenza statisticamente significativa. Per quanto riguarda le ricadute articolari 45 pazienti ne hanno presentato almeno una, 40 con originale (51.3%) e 5 con biosimilare (14.7%). Tale differenza è statisticamente significativa ($p<0.05$), ma la frequenza annuale media di ricaduta, normalizzata per la durata del follow-up, non è significativamente diversa tra i due gruppi (0.53 per ORI e 0.32 per BIO con $p=0.276$). La distanza tra inizio della terapia e prima ricaduta non presenta differenze significative (35.3 e 25.2 mesi con originale e biosimilari rispettivamente, $p=0.226$). 39 pazienti hanno presentato una ricaduta oculare, 37 con originale (71.2%) e 2 con biosimilare (40.0%). La sopravvivenza libera da ricadute oculari è in media di 28.3 mesi nel gruppo dell'originale e di 22.0 mesi nel gruppo dei biosimilari, senza differenza significativa. 16 pazienti (14 con originale e 2 con biosimilare) hanno riportato episodi infettivi, mentre 18 (15 in originale e 3 in biosimilare) hanno invece presentato altri effetti collaterali. In entrambi i casi, la differenza non è significativa.

Conclusioni

In pazienti naïve ai farmaci biotecnologici i biosimilari di Adalimumab mostrano efficacia e tolleranza sovrapponibili all'originator. Negli ultimi anni un utilizzo più precoce degli anti-TNF appare un fattore determinante nel ridurre il tempo per il raggiungimento della remissione di malattia.

2. ABSTRACT

Background

Anti-TNF α medications, Adalimumab in particular, are a cornerstone of the treatment for Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA). In comparison to the original medication, biosimilars exhibit similar chemical and biological characteristics. However, their lower cost has prompted regulatory bodies to encourage their use. Studies in adults with rheumatoid arthritis demonstrate that biosimilars have an efficacy and safety profile comparable to that of the original drugs, but as of now, there is a lack of studies in the pediatric age group.

Objective

The BIO-JUNIOR Study compares the efficacy and safety of biosimilar Adalimumab drugs with those of the original medication in a cohort of patients naïve to biotechnology drugs.

Methods

This is a retrospective longitudinal study conducted on patients with Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA), JIA associated with uveitis, or isolated uveitis who were followed by the Pediatric Rheumatology Unit of Padua. All patients were treated with Adalimumab for a minimum of 9 months and were divided into two groups: patients treated with the original medication and patients treated with the biosimilar. The study examined demographic and clinical characteristics at the beginning of the therapy, joint disease activity using the JADAS-10 score, and ocular disease activity based on SUN criteria. It also considered any changes in treatment during the follow-up period and any potential side effects. Remission of JIA is defined as a JADAS score of ≤ 1.5 and/or a reduction in active joints by at least one-third for at least 6 months, while arthritis relapses are identified by a JADAS score of ≥ 4 . Remission of uveitis is defined as the absence of activity, assessed using SUN criteria, for at least 6 months, and ocular disease relapses are defined according to SUN criteria.

Results

112 patients were included (F:M=3.5), 74 were treated with the original medication and 32 with the biosimilar. The two groups did not show significant differences in clinical characteristics and therapy, except for the duration of treatment with cDMARDs (27.2 months in the BIO group and 35.2 months in the ORI group, $p=0.026$) and for disease activity (JADAS-10 9.76 in the BIO group and 6.35 in the ORI group, $p<0.05$). Among the patients with active joint disease at baseline (87), 93.1% achieved remission (49 out of 52 in the ORI group and 32 out of 34 in the BIO group), with a significant difference in the time taken to achieve remission (8.5 months in the BIO group and 13.8 months in the ORI group, $p=0.009$). Regarding uveitis, remission was achieved by 95.7% of patients, with an average time of 8.0 months in the ORI group and 9.1 months in the BIO group, without statistically significant differences. In terms of arthritis relapses, 45 patients experienced at least one relapse, 40 in the ORI group (51.3%) and 5 in the BIO group (14.7%). This difference was statistically significant ($p<0.05$), but the average annual relapse rate, adjusted for follow-up duration, was not significantly different (0.53 for the original and 0.32 for the biosimilar, $p=0.276$). The time between the start of therapy and the first relapse did not show significant differences (35.3 months for the original and 25.2 months for the biosimilar, $p=0.226$). 39 patients experienced ocular relapses, 37 in the ORI group (71.2%) and 2 in the BIO group (40.0%). The average relapse-free survival was 28.3 months in the ORI group and 22.0 months in the BIO group, without significant differences. 16 patients (14 in the ORI group and 2 in the BIO group) reported infectious episodes, while 18 patients (15 in the ORI group and 3 in the BIO group) experienced other side effects. In both cases, the differences were not statistically significant.

Conclusions

In patients who are naïve to biologic drugs, biosimilars of Adalimumab demonstrate comparable effectiveness and tolerability to the original. In recent years, early use of anti-TNF agents appears to be a crucial factor in reducing the time required to achieve disease remission.

3. INTRODUZIONE

3.1. Artrite Idiopatica Giovanile

L'artrite idiopatica giovanile, conosciuta anche come AIG o JIA (*Juvenile Idiopathic Arthritis*), è una patologia autoimmune caratterizzata dallo sviluppo, in soggetti di età inferiore a 16 anni, di artrite a carico di una o più articolazioni, della durata di più di 6 settimane e senza cause sottostanti. Essa rappresenta la più comune patologia reumatologica nel bambino e una delle cause in assoluto più frequenti di malattia cronica in età infantile; in quanto tale, è motivo di importante disabilità a breve e lungo termine in età pediatrica [1]. Per la precisione, con il termine AIG viene identificato un gruppo piuttosto eterogeneo di disturbi[2]. Dal momento che l'eziopatogenesi dell'AIG è ancora ad oggi poco conosciuta, non è semplice stabilire una netta distinzione tra i vari sottotipi, per cui negli anni sono stati proposti diversi schemi classificativi [2].

3.2. Classificazione

La prima classificazione dell'AIG, proposta dall'ACR (*American College of Rheumatology*) nel 1977, si riferiva alla malattia come Artrite Reumatoide Giovanile (ARG o JRA, *Juvenile Rheumatoid Arthritis*). Nello stesso anno è stata proposta dall'EULAR (*European League Against Rheumatism*) anche un'altra classificazione, la quale utilizzava il termine di Artrite Cronica Giovanile (ACG o JCA, *Juvenile Chronic Arthritis*) [1, 3].

Le due classificazioni presentavano alcuni criteri in comune, ad esempio l'età del paziente all'esordio inferiore a 16 anni, la presenza di artrite attiva in una o più articolazioni e l'esclusione di altre cause di artrite.

Già per quanto riguarda quest'ultimo punto però sorgevano le prime grandi incongruenze, in particolare quelle relative alla distinzione in sottotipi della malattia, dato che la classificazione EULAR considerava come forme di AIG anche l'artrite psoriasica e la spondilite anchilosante, includendo inoltre le artriti associate a malattie infiammatorie croniche intestinali. Secondo la classificazione ACR, invece, tutte queste patologie dovevano essere escluse per poter formulare la diagnosi. Inoltre, il modello EULAR considerava anche l'eventuale positività del fattore reumatoide (FR) per distinguere due diverse forme di malattia poliarticolare, la quale è invece considerata come una singola entità dalla classificazione ACR (Tabella I). Un'altra importante differenza riguardava la durata minima della malattia per poter stabilirne la diagnosi, che corrispondeva ad almeno sei settimane per ACR e ad almeno tre mesi per EULAR.

Tabella I. Sottotipi di malattia secondo ACR e EULAR

Sottotipi di Artrite Reumatoide Giovanile secondo ACR	Sottotipi di Artrite Cronica Giovanile secondo EULAR
Oligoarticolare: <5 articolazioni coinvolte	Pauciarticolare: <5 articolazioni coinvolte
Poliarticolare: ≥5 articolazioni coinvolte	Poliarticolare: ≥5 articolazioni coinvolte e FR -

Sistemica: artrite associata a febbre con andamento caratteristico	Artrite reumatoide giovanile: ≥ 5 articolazioni coinvolte e FR +
	Sistemica: artrite associata a febbre con andamento caratteristico
	Spondilite anchilosante
	Artrite psoriasica

Si specifica che, per entrambe le classificazioni, la presenza di artrite attiva è definita come la presenza di tumefazione o versamento, o la presenza di almeno due dei seguenti segni: limitazione dell'estensione dei movimenti, ipersensibilità o dolore evocati dal movimento, aumento della temperatura a livello locale.

Inoltre, per quanto riguarda il numero delle articolazioni coinvolte, ogni articolazione viene considerata singolarmente, eccetto quelle del rachide cervicale, del carpo e del tarso, le quali sono invece sempre conteggiate come un'unica articolazione [3].

Negli anni, le incongruenze tra le due classificazioni e le relative difficoltà nel confronto tra i diversi centri ospedalieri resero necessario elaborare un altro modello classificativo che fosse globalmente condiviso ed utilizzato per la diagnosi e l'inquadramento della malattia. La classificazione in questione, proposta dall'ILAR (*International League of Associations for Rheumatology*) per la prima volta nel 1995, si riferisce alla malattia chiamandola Artrite Idiopatica Giovanile ed è la classificazione attualmente in uso [3], dunque quella a cui si fa riferimento in questa trattazione.

La classificazione ILAR [4], aggiornata nel 2001, identifica con il termine AIG le artriti che si manifestano prima dei 16 anni per almeno 6 settimane consecutive e che non sono riconducibili ad altre cause note (Tabella II). I sottotipi di malattia riconosciuti sono sette e per ciascuno sono indicati criteri diagnostici precisi e definiti, permettendo di evitare la confusione diagnostica emersa con le precedenti classificazioni. Tra le novità introdotte dall'ILAR si evidenzia la distinzione della malattia oligoarticolare in due

ulteriori forme, persistente ed oligo-estesa, definite sulla base del numero di articolazioni coinvolte durante il decorso della malattia; inoltre, è stata aggiunta la categoria delle artriti indifferenziate, che include sia forme di artrite che non soddisfano i criteri per nessuno degli altri sottotipi forme che potrebbero potenzialmente rientrare nella diagnosi di più di un sottotipo.

Tabella II. Criteri ILAR per la diagnosi di Artrite Idiopatica Giovanile (Edmonton, 2001)

Età all'esordio < 16 anni
Presenza di artrite attiva in una o più articolazioni
Durata di malattia ≥ 6 settimane
Esclusione di altre cause di artrite
<p>Sottotipo, definito in base alle caratteristiche della malattia all'esordio:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sistemica: artrite in ≥1 articolazione con, o preceduta da, febbre della durata di almeno due settimane e accompagnata da almeno un altro sintomo sistemico tra esantema eritematoso evanescente, visceromegalie e sierosite - Oligoarticolare: ≤ 4 articolazioni coinvolte per i primi 6 mesi di malattia <ul style="list-style-type: none"> o Persistente: ≤ 4 articolazioni durante l'intero decorso della malattia o Estesa: dopo i primi 6 mesi estensione della malattia a > 4 articolazioni - Poliarticolare: > 4 articolazioni coinvolte per i primi 6 mesi di malattia <ul style="list-style-type: none"> o FR- o FR+ - Artrite psoriasica: artrite e psoriasi, o artrite e almeno uno tra dattilite, onicolisi e psoriasi in un parente di primo grado - Artrite-entesite correlata: Artrite e entesite, o artrite o entesite con almeno due tra storia personale di dolorabilità dell'articolazione sacroiliaca, positività per HLA-B27, esordio in un maschio con più di 6 anni, uveite anteriore acuta sintomatica o storia di spondilite anchilosante, sacroileite con malattia infiammatoria intestinale o uveite anteriore acuta in un parente di primo grado - Artrite indifferenziata: <ul style="list-style-type: none"> o Non ascrivibile ad altre categorie o Ascrivibile a più di una categoria

Sebbene la classificazione ILAR abbia reso notevolmente più semplice la diagnosi e l'inquadramento di AIG, anche questo modello classificativo

presenta alcuni limiti. Infatti, così come gli altri sistemi proposti, anche la classificazione ILAR si basa prevalentemente su criteri clinici e non su criteri eziopatologici/molecolari, a causa dell'estrema complessità dei meccanismi patogenetici della malattia e delle scarse conoscenze a riguardo. Per questo, da alcuni anni sono in corso dei tentativi di elaborare dei nuovi schemi classificativi quanto più fedeli alla realtà ed in linea con le nuove scoperte [5,6], riguardanti aspetti immunologici [7] e genetici [8].

3.3. Epidemiologia

Come già accennato, l'artrite cronica non è un disturbo raro in età pediatrica, anche se senza dubbio è meno frequente che in età adulta. I valori precisi di incidenza e prevalenza di AIG non sono noti, poiché la diffusione della malattia varia molto in base all'area geografica considerata, sia per la differenza tra le varie etnie in termini di fattori ambientali e suscettibilità genetica, sia per la mancanza di dati epidemiologici, specialmente per quanto riguarda i paesi in via di sviluppo. Se ci si basa sui criteri ILAR, i valori di prevalenza di AIG nella popolazione caucasica sono stimati tra 3,8 e 400 casi su 100.000 abitanti e quelli di incidenza variano tra 1,6 e 23 nuovi casi annui su 100.000 abitanti. Inoltre, sempre in riferimento alla popolazione caucasica, si stima che a livello globale circa 8 milioni di persone sotto i 18 anni di età siano affette da artrite cronica, perlopiù non diagnosticata [3].

Negli ultimi anni sono stati effettuati molti studi per comprendere al meglio la diffusione di AIG nelle diverse aree geografiche [8,9]; in particolare, sono stati raccolti molti dati relativi alla situazione della malattia nei paesi africani e del Medio Oriente [10]. Uno studio condotto nel 2007 (da Saurenmann et al.) mostra una prevalenza molto maggiore di AIG nella popolazione pediatrica europea rispetto a quella africana, asiatica ed indiana. Inoltre, tra i vari gruppi etnici non cambia solo la prevalenza, ma anche la ripartizione nei diversi sottogruppi di AIG: tutte le forme della malattia sono infatti più frequenti in bambini europei, ad eccezione della forma poliarticolare FR+ che invece colpisce maggiormente pazienti africani o indiani [11].

In generale, tra le varie forme di AIG, la più frequente è la oligoarticolare (50-60%, sempre con notevoli variazioni in base all'etnia) e la seconda è quella poliarticolare (30-40%, considerando sia il sottogruppo FR- che quello FR+); seguono la forma sistemica (10-20%), l'artrite entesite-correlata e l'artrite psoriasica (meno del 10% ciascuna).

Per quanto riguarda la distribuzione di malattia rispetto al sesso, la forma sistemica non ha una predominanza di genere, mentre sia quella oligoarticolare che quella poliarticolare colpiscono più facilmente il sesso

femminile, con una frequenza rispettivamente tre e cinque volte maggiore rispetto al sesso maschile.

Infine, tra i diversi sottogruppi può variare sensibilmente l'età di esordio della malattia. Infatti, la forma oligoarticolare ha un picco tra i 2 e i 4 anni, mentre l'artrite psoriasica e l'artrite entesite-correlata esordiscono più tardivamente, tra i 7 e i 12 anni. La forma poliarticolare presenta un andamento bimodale, con un picco tra i 2 e i 4 anni ed un altro tra i 10 e i 14; la forma sistemica invece sembra essere diagnosticata in maniera abbastanza omogenea in tutta l'età pediatrica [2].

3.4. Eziologia e patogenesi

Alla base dell'AIG vi è un meccanismo infiammatorio-autoimmunitario a carico della sinovia, il tessuto che riveste le diartrosi e che produce il liquido sinoviale. Le cellule immunitarie infiltrano la sinovia, producendo una vasta gamma di citochine che mantengono della flogosi articolare, inducono la proliferazione delle cellule sinoviali, la produzione di liquido sinoviale da parte di esse e, nelle fasi finali della malattia, determinano l'erosione della cartilagine e dell'osso contiguo.

I precisi meccanismi con cui si innesca tale processo infiammatorio sono sconosciuti. Per definizione infatti, l'AIG è una malattia idiopatica, la cui eziologia e patogenesi sono ben poco conosciute, anche se è globalmente condivisa l'idea che sia una malattia multifattoriale, al cui sviluppo concorrono fattori ambientali e predisposizione immunogenetica, probabilmente in combinazioni diverse per i vari sottotipi [1,2].

Il fatto che la genetica influenzi l'eziopatogenesi è supportato da diversi elementi, ad esempio l'estrema variabilità nella manifestazione dei diversi sottotipi di AIG in individui di differenti etnie e la maggiore prevalenza di malattia nel sesso femminile, cosa che implica anche un potenziale ruolo di fattori ormonali nello sviluppo della patologia [12].

La base immunogenetica dell'AIG è piuttosto complessa. La più forte associazione riguarda i diversi alleli del complesso maggiore di istocompatibilità (*Human Leukocyte Antigen*, HLA) di classe I e di classe II, anche se sono state individuate molte associazioni con geni non-HLA [2].

Per quanto riguarda i geni HLA, il locus DR sembra avere un ruolo importante; mentre nell'adulto il fenotipo DR4 è fortemente implicato nella genesi dell'artrite reumatoide, alcuni studi effettuati sulla popolazione pediatrica hanno dimostrato una associazione dell'AIG con i fenotipi DR5 e DR8. L'unica forma di AIG in cui è presente un'associazione con DR4 è quella poliarticolare FR+, per cui si può ipotizzare una correlazione tra questo sottotipo di malattia nel bambino e l'artrite reumatoide nell'adulto [1].

Esistono innumerevoli associazioni genetiche tra specifici alleli HLA ed i vari sottotipi di AIG (Tabella III) , in particolare si evidenzia il legame tra l'artrite entesite-correlata ed il gene HLA-B27.

Inoltre, molti geni non-HLA risultano coinvolti nello sviluppo della malattia e tra questi in particolare quelli codificanti citochine come il fattore di necrosi tumorale α (TNF- α), l'interleuchina-1 e l'interleuchina-6 [2, 13, 14].

Tabella III. Associazione tra sottotipi di AIG e alleli HLA

Fenotipo	Alleli che aumentano la suscettibilità alla malattia
Oligoarticolare	A2, DRB1*01, DRB1*08, DRB1*11, DRB1*13, DPB1*02, DQA1*04, DQB1*04
Poliarticolare RF-	DRB1*04, DQA1*03, DQB1*03
Poliarticolare RF+	A2, DRB1*08, DQA1*04, DQB1*03
Artrite psoriasica	DRB1*01, DQA1*0101
ERA	B27, DRB1*01, DQA1*0101, DQB1*05
Sistemica	DRB1*04, DRB1*11, DQA1*05

Nonostante le numerose prove a sostegno dell'importanza della suscettibilità genetica alla base della malattia, la familiarità per lo sviluppo di AIG non è così rilevante. Alcuni studi dimostrano infatti che all'interno di una famiglia non è particolarmente comune la presenza di più casi di malattia; nel caso tuttavia vi siano più individui affetti all'interno della stessa famiglia, essi tendono a manifestare lo stesso sottotipo di patologia [12].

Questo fatto suggerisce che per lo sviluppo della malattia, oltre alla predisposizione genetica, è necessario anche il contributo dei fattori ambientali. A questo proposito, talvolta si possono riconoscere dei fattori scatenanti esterni ben precisi, in particolari traumi e infezioni batteriche o virali; inoltre, anche livelli anomali di ormoni sessuali possono fungere tra trigger per l'innescamento del meccanismo patogenetico [2].

Secondo alcuni studi, elevati livelli di stress [15] e perturbazioni del microbiota intestinale [16] possono favorire l'insorgenza dell'AIG.

Infine, il fumo e le infezioni durante la gravidanza possono aumentare il rischio per il bambino di sviluppare la malattia in futuro [12].

Come già accennato, le certezze riguardo i meccanismi di origine dell'AIG non sono molte. Nel complesso si ipotizza che, in soggetti geneticamente predisposti, un trigger ambientale possa innescare un processo autoimmune attraverso un fenomeno di mimetismo molecolare. Il sistema immunitario risponde dunque in maniera anomala allo stimolo esterno e invece che dirigersi contro antigeni non-self, agisce contro antigeni propri dell'organismo, aggredendo e danneggiando in particolare cellule e tessuti articolari.

Tutto ciò può avvenire in due modi:

- Disordini della risposta acquisita, sia umorale che cellulo-mediata.
I linfociti T hanno un ruolo cruciale nella patogenesi di AIG, in particolare delle forme oligoarticolare e poliarticolare FR-, poiché sono responsabili della produzione di un profilo citochinico composto prevalentemente da TNF- α , IL-6 ed IL-1 α , che a sua volta favorisce la risposta dei linfociti T helper di tipo 1 e di molte altre cellule immunitarie [2,12].
Anche i linfociti B sembrano essere implicati, poichè esiste in quasi tutti i casi uno stato di ipergammaglobulinemia policlonale caratterizzata da anticorpi contro antigeni batterici o virali, anticorpi linfocitotossici ed immunocomplessi. Questi ultimi sono spesso rappresentati da complessi FR-IgG [1];
- Disordini della risposta innata, caratterizzati specialmente da una risposta patologica di macrofagi, neutrofilii e cellule NK [2].

Qualsiasi sia il meccanismo principalmente coinvolto, il ruolo delle citochine è essenziale per lo sviluppo della patologia. In questo senso, anche la genetica ha un peso importante, poiché l'ereditarietà di determinati alleli citochinici può determinare un'eccessiva risposta infiammatoria che può esitare in forme di malattia anche gravi [2].

Nel dettaglio, IL-6 è espressa maggiormente nella forma sistemica, nella quale è particolarmente attiva nel determinare le complicanze extra-articolari della malattia, specialmente la febbre.

IL-1 α ed IL-1 β sono invece altamente espresse nelle forme oligoarticolare e poliarticolare, così come il TNF- α , in grado di stimolare una massiva

produzione di altre citochine che insieme mantengono attiva la flogosi articolare [1].

Proprio per questo, il TNF- α è uno dei principali target farmacologici nella terapia dell'AIG.

Tutte le alterazioni immunologiche descritte esitano nella sinovite: le cellule immunitarie che attaccano ed infiltrano la sinovia e le citochine da loro prodotte sono responsabili del mantenimento della flogosi articolare, della proliferazione delle cellule sinoviali e, nelle fasi finali, dell'erosione della cartilagine e dell'osso contiguo [2].

3.5. Manifestazioni cliniche

L'AIG è caratterizzata in generale dalla presenza di tre grandi gruppi di manifestazioni cliniche:

1. Segni e sintomi costituzionali, molto frequenti in caso di AIG sistemica ma solitamente assenti nelle altre forme;
2. Segni e sintomi muscoloscheletrici, necessari per poter porre diagnosi di qualunque forma della malattia;
3. Segni e sintomi extra-articolari, rappresentati in particolare dall'uveite e spesso sinonimo di severità della malattia.

Le manifestazioni costituzionali sono in genere preponderanti nella forma sistemica, possono essere presenti e a volte invalidanti nella forma poliarticolare, mentre molto più raramente incidono sul benessere dei pazienti affetti da AIG oligoarticolare [3].

I sintomi sistemici sono costituiti da febbre, astenia ed irritabilità, scarsa qualità del sonno, anoressia, perdita di peso e ritardo della crescita, dello sviluppo puberale e della comparsa dei caratteri sessuali secondari.

La febbre è l'elemento caratterizzante la forma sistemica, nella quale si manifesta con un andamento tipico (Figura 1), ossia per almeno due settimane per una o due volte al giorno, spesso di sera, con picchi di temperatura anche superiori ai 39°C ed un rapido ritorno a temperature normali o lievemente superiori al normale [2].

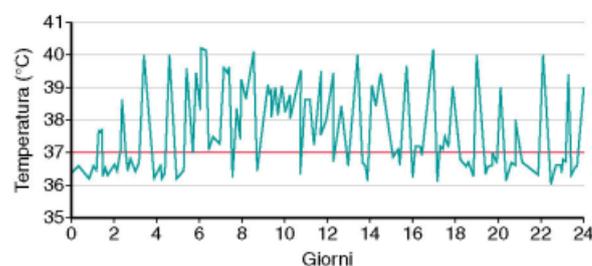


Figura 1. Esempio di curva termica in paziente affetto da AIG sistemica. Febbre intermittente con picchi elevati.

(Da Ravelli A, Martini A: Juvenile idiopathic arthritis, Lancet 369:767-778, 2007).

In genere, le manifestazioni sistemiche sono più frequenti all'esordio della malattia e durante le fasi in cui quest'ultima è scarsamente controllata. I DMARDs (*Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs*) hanno permesso di ottenere un miglior controllo della malattia e dunque una minore incidenza di manifestazioni sistemiche, in particolare di gravi conseguenze sulla crescita e sullo sviluppo del bambino; ecco perché un mancato trattamento o un trattamento non adeguato vanno assolutamente evitati [3].

Tra i sintomi muscoloscheletrici, come detto in precedenza, quello essenziale e sempre presente per poter fare diagnosi di AIG è l'artrite. Oltre a questa però, la malattia si può caratterizzare anche per altre manifestazioni più o meno frequenti a carico dell'apparato muscoloscheletrico, tra cui:

- Tenosinovite: processo infiammatorio a carico di una guaina tendinea, in particolare a livello dei tendini estensori delle dita, sia della mano che del piede, ma anche dei tendini di alcuni muscoli della gamba [3];
- Entesite: infiammazione dell'inserzione di un tendine su una superficie ossea; quest'ultima caratterizza la forma di AIG entesite-correlata;
- Borsite: infiammazione di una borsa sierosa, struttura che riduce l'attrito tra due strutture anatomiche adiacenti grazie al liquido sinoviale contenuto al suo interno. Le borse più frequentemente coinvolte in corso di AIG sono quella trocanterica, olecranica, pre-patellare, infra-patellare e retro-calcaneare;
- Danno muscolare, caratterizzato spesso da atrofia e debolezza dei muscoli adiacenti ad un'articolazione infiammata. Talvolta, il danno muscolare può esitare addirittura nell'accorciamento del muscolo stesso o di un tendine e nel conseguente atteggiamento in flessione dell'articolazione interessata [3];
- Danno osseo, in particolare osteopenia. Livelli particolarmente ridotti di massa ossea si associano di solito ad una malattia articolare di lunga durata, a livelli elevati di citochine, ad inattività fisica, a deficit

nutrizionali e carenza di vitamina D o ad una prolungata assunzione di corticosteroidi.

Talvolta il danno osseo può incidere anche in maniera importante sulla crescita del bambino, determinando la minore crescita in lunghezza delle ossa dell'arto affetto. Se il processo patologico è unilaterale, ciò può causare un'asimmetria tra i due arti, in genere quelli inferiori. Inoltre, se l'artrite coinvolge l'articolazione temporo-mandibolare (ATM), il risultato può essere una micrognazia o una retrognazia, con un'apertura asimmetrica della bocca in caso di coinvolgimento di un solo lato [3].

Per quanto riguarda l'artrite in pazienti affetti da AIG, l'andamento tipico è caratterizzato dal susseguirsi di fasi alterne di riacutizzazione e remissione. Le articolazioni colpite presentano spesso uno o più segni di flogosi in fase attiva, tra cui tumefazione, dolore a riposo, alla palpazione o alla mobilizzazione, calore al tatto e ridotta escursione motoria. In genere, le articolazioni attive non sono erimatose. Nelle fasi iniziali di malattia questi sintomi a volte si presentano in maniera acuta ed in altri casi sono più sfumati; inoltre, spesso si associano a rigidità articolare [2]. Quest'ultima è evidente specialmente al mattino o dopo un prolungato periodo di inattività, in genere perdura per un tempo superiore a 15 minuti e si manifesta con andamento claudicante, lentezza e difficoltà nello svolgere senza impaccio le normali attività di vita quotidiana [3]

La tumefazione delle articolazioni attive è uno dei segni più comuni di AIG e può essere dovuta ad un versamento intra-articolare, all'ipertrofia della membrana sinoviale, all'edema dei tessuti molli peri-articolari o allo sviluppo di cisti sinoviali secondarie.

Il dolore è presente nella quasi totalità dei casi, specialmente se provocato dalla mobilizzazione attiva o passiva o semplicemente dalla palpazione. Il dolore a riposo è invece meno frequente, anche se comunque non è raro. La presenza di dolore, in ogni sua forma, è un elemento che incide molto sulla disabilità funzionale dei pazienti affetti da AIG, poiché li limita in molte attività di vita quotidiana e nelle relazioni, riducendone dunque la qualità di vita [3].

La limitazione funzionale, che come il calore al tatto è spesso presente in fase attiva, in genere è causata dal dolore o dalla tumefazione, ma a volte può essere dovuta ad alterazioni strutturali secondarie all'infiammazione o alla prolungata inattività dell'articolazione e le contratture muscolari che ne conseguono. In genere, il movimento che viene primariamente compromesso è l'estensione, tanto che i pazienti spesso assumono un atteggiamento in flessione dell'articolazione coinvolta (Figura 2). Più nel dettaglio, però, i movimenti che vengono maggiormente limitati dipendono dal tipo di articolazione colpita [3]:

- Estensione del collo in caso di artrite del rachide cervicale;
- Intrarotazione e flessione a livello dell'anca;
- Estensione del ginocchio;
- Estensione e flessione di gomito, polso e mano;
- Dorsiflessione della caviglia.



Figura 2. Artrite del ginocchio destro con tumefazione e contrattura in flessione
(Da Wu EY, Van Mater HA, Rabinovich CE: Artrite Idiopatica Giovanile. In: Pediatria di Nelson, Kliegman RM, Stanton B, Geme JS, Schor NF, Behrman RE, Elsevier, 2012, pp 871-881)

L'AIG può interessare tutte le articolazioni, anche se alcune di queste sono colpite più di frequente rispetto ad altre. Generalmente, le grandi articolazioni come ginocchia, caviglie, gomiti, polsi, spalle e anche sono spesso coinvolte, ma anche le piccole articolazioni di piedi e mani risultano non di rado affette. Un aspetto da sottolineare è che il coinvolgimento delle

diverse articolazioni dipende anche dallo specifico sottotipo di AIG e che, in linea di massima, le differenti forme di malattia sono caratterizzate da specifici pattern di malattia articolare:

- le grandi articolazioni sono interessate prevalentemente nella forma oligoarticolare, specialmente quelle degli arti inferiori, come ginocchio e caviglia. Meno frequente è il coinvolgimento isolato dell'anca, quasi mai segno d'esordio di malattia, o delle articolazioni degli arti superiori; l'infiammazione di queste ultime è infatti più spesso segno di malattia poliarticolare [2];
- le piccole articolazioni sono più tipicamente coinvolte nella forma poliarticolare;
- le piccole e le grandi articolazioni risultano affette sia nella forma psoriasica, in modo asimmetrico, che nella forma poliarticolare, in maniera simmetrica [17];
- il coinvolgimento delle articolazioni del polso e delle dita delle mani è caratteristico dell'artrite psoriasica [17].

Per qualsiasi sottotipo di malattia, articolazioni che di norma sono colpite meno frequentemente sono quelle del rachide cervicale e l'ATM.

Per quanto riguarda quest'ultima, i segni e i sintomi di un suo coinvolgimento possono essere la deviazione laterale o la protrusione della mandibola all'apertura della bocca, la ridotta distanza tra gli incisivi alla massima apertura della bocca e la presenza di scrosci o crepitii articolari. Non sempre queste manifestazioni cliniche sono presenti, ma talvolta possono essere anche molto gravi, fino ad importanti difficoltà nel linguaggio e nell'alimentazione [18].

L'interessamento del rachide cervicale si caratterizza invece per una ridotta capacità di estensione del collo e per un raro ma possibile rischio di sublussazione atlantoassiale e di potenziali sequele neurologiche [2].

Le manifestazioni extra-articolari possono complicare la malattia in ogni momento del suo decorso e sono più o meno frequenti in relazione al sottotipo di malattia. Tra i più comuni disturbi extra-articolari si riportano:

- malattie oculari, ad esempio congiuntivite, sclerite, cheratocongiuntivite e soprattutto uveite, che è la manifestazione extra-articolare in assoluto più frequente. Tutti i bambini con AIG durante la loro vita hanno un rischio importante di sviluppare una qualsiasi forma di malattia oculare;
- malattie della cute, del sottocute e degli annessi, frequenti in particolare nella forma poliarticolare FR+ e nell'artrite psoriasica. Nel primo caso, sono tipici i noduli sottocutanei [12], mentre nel secondo è caratteristico lo sviluppo di psoriasi, con un interessamento delle unghie molto maggiore che nella psoriasi isolata [19].

Più di rado si manifestano comorbidità a carico del cuore, come pericarditi, miocarditi, endocarditi e valvulopatie, o del polmone, come la fibrosi interstiziale; in genere queste sono più frequenti nella forma sistemica [20]. Nemmeno le manifestazioni gastrointestinali sono particolarmente frequenti; qualora si dovessero presentare, si sospetterebbe una AIG entesite-correlata, probabilmente associata ad una malattia infiammatoria cronica intestinale [21]. Infine, sempre per quanto riguarda la forma sistemica, una complicanza rara ma potenzialmente mortale è la MAS (*Macrophage Activation Syndrome*). Quest'ultima può esordire in qualsiasi momento della malattia e tipicamente si presenta in modo acuto con picchi febbrili elevati, anemia grave, leucopenia e trombocitopenia con porpora e sanguinamento mucosale [2].

Come accennato in precedenza, la più comune complicanza dell'AIG è l'uveite. Con questo termine si identifica ogni processo infiammatorio a carico dell'uvea, tunica di rivestimento dell'occhio posta tra l'iride, internamente, e cornea e sclera esternamente.

L'uvea è costituita da tre diversi elementi in stretto rapporto tra loro, ovvero l'iride anteriormente, il corpo ciliare nel mezzo e la coroide posteriormente (Figura 3).

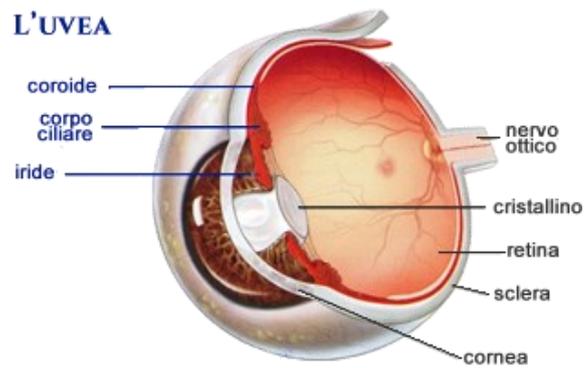


Figura 3. Struttura dell'occhio e in particolare dell'uvea
 (<https://www.medicooculista.roma.it/malattie-oculari-roma/uveiti/>)

L'uveite viene classificata, secondo i criteri SUN [22] (*Standardization of Uveitis Nomenclature*), in quattro forme in base alla sede prevalentemente colpita dal processo infiammatorio:

- anteriore, se ad essere colpita è prevalentemente l'iride. Questa forma è la più frequente e comprende l'irite e l'iridociclite, a seconda che sia colpita solo l'iride o anche la parte anteriore del corpo ciliare;
- intermedia, se è interessato soprattutto il corpo ciliare posteriore;
- posteriore, se viene colpita la coroide. In questo caso si parla di coroidite o di corioretinite se l'infiammazione coinvolge in parte anche la retina;
- pan-uveite, se il processo flogistico colpisce tutte le componenti dell'uvea.

Sempre secondo il SUN, l'uveite si può distinguere anche in improvvisa o insidiosa, in base all'esordio, nonché in limitata o persistente, in base alla durata di malattia rispettivamente di meno o più di 3 mesi. Infine, l'uveite può essere distinta in acuta, in caso di esordio improvviso e durata limitata, ricorrente se caratterizzata da multipli episodi separati da periodi di inattività maggiori di tre mesi o cronica in caso di malattia persistente con periodi di benessere inferiori a tre mesi [22].

La maggior parte delle uveiti in bambini affetti da AIG è anteriore ad esordio insidioso e decorso ricorrente o cronico. La prevalenza di uveite associata ad artrite idiopatica non è nota con certezza, anche se sembra ci siano

differenze importanti tra le varie regioni geografiche, esattamente come per l'AIG stessa [23].

Il rischio di sviluppare uveite in corso di AIG varia molto in relazione al sottotipo di malattia, al sesso, all'età all'esordio di AIG, positività o negatività agli ANA, ovvero gli anticorpi anti-nucleo. In particolare, la frequenza di uveite è massima tra i pazienti con forma oligoarticolare, in pazienti di sesso femminile, nei casi di esordio precoce dell'AIG, specialmente se sotto i 7 anni e in caso di positività ANA. Inoltre, da recenti studi emerge che la positività dell'antigene HLA-B27 e gli elevati livelli di VES al momento della diagnosi di AIG rappresentano un fattore di rischio [23].

Per quanto riguarda la patogenesi dell'uveite, sembrano avere un ruolo sia i linfociti T che i linfociti B, mentre le citochine più coinvolte sono quelle implicate anche nello sviluppo dell'AIG, in particolare IL-1 β , IL-6 e TNF- α , a cui si aggiungono IFN- γ e IL-2. Anche in questo caso il meccanismo patogenetico, di verosimile natura autoimmune, non è ancora ben definito. L'associazione tra lo sviluppo di uveite e la positività agli ANA fa ipotizzare un possibile ruolo di questi autoanticorpi nella patogenesi, mentre in relazione ad una possibile base genetica sono spesso coinvolti il gene che codifica per TNF- α , molti geni HLA di classe II e, specialmente in caso di uveite anteriore, il gene di classe I HLA-B27 [23].

L'uveite spesso decorre in maniera asintomatica, rendendone difficili la diagnosi e il trattamento tempestivo e causando importanti complicanze. Tra queste ultime si segnalano la formazione di sinechie (Figura 4), cheratopatia a banda (Figura 5), cataratta, glaucoma, distacco di retina e riduzione del visus fino alla cecità completa. Se l'uveite viene trattata adeguatamente e precocemente, risponde bene alla terapia; ciò avviene più frequentemente in caso di uveite anteriore acuta, la quale si presenta da subito con arrossamento e dolore oculare, fotofobia, mal di testa e talvolta alterazioni della vista, sintomi che di solito consentono una diagnosi più rapida ed un minor numero di complicanze.

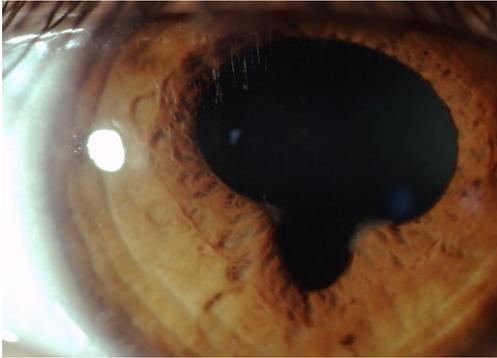


Figura 4. Sinechie, aderenze tra iride e cristallino che deformano la pupilla
(<https://www.dalpasso.it/info/glossario/patologia-r-z/>)



Figura 5. Cheratopatia a bandelletta, accumulo di calcio a livello corneale
(<https://www.dalpasso.it/info/glossario/patologia-a-h/>)

Oltre il 90% delle diagnosi di uveite avviene nei primi quattro anni dall'esordio dell'AIG. L'intervallo tra l'insorgenza delle due patologie è uno dei maggiori fattori predittivi della severità dell'uveite; più precocemente insorge quest'ultima, più il quadro rischia di essere severo [24, 25, 26].

In genere l'uveite compare in seguito all'esordio della malattia articolare, anche se in alcuni casi le due possono comparire contemporaneamente; più raramente l'uveite insorge prima dell'AIG e in questo caso la malattia è più difficile da gestire, poiché spesso è asintomatica ed il ritardo diagnostico può esitare nelle gravi conseguenze descritte in precedenza.

Tutti i bambini affetti da AIG devono essere sottoposti a screening oftalmologici regolari basati su un esame dell'occhio tramite lampada a fessura. Attualmente, le linee guida per stabilire la cadenza delle visite di screening si basano sull'età del paziente, sulla ANA-positività e soprattutto sul sottotipo di AIG [27] (controlli più ravvicinati per la forma oligoarticolare e via via con un intervallo sempre maggiore per quella poliarticolare e quella sistemica). È importante sottolineare che il decorso dell'uveite si caratterizza per riaccensioni periodiche di malattia indipendenti da quelle dell'artrite, per cui bisogna continuare a svolgere i controlli oftalmologici periodici anche se l'artrite è in fase di remissione o completamente controllata.

3.6. Diagnosi

La diagnosi di AIG è una diagnosi di esclusione, per cui è innanzitutto necessario escludere altre forme di artrite secondaria, ed è una diagnosi prevalentemente clinica, dal momento che non esistono esami di laboratorio o di imaging specifici per la malattia che consentano di avere una certezza diagnostica. Tutti questi esami vengono infatti usati solo a supporto delle ipotesi formulate attraverso l'osservazione clinica e possono inoltre risultare nella norma in pazienti in realtà affetti da AIG. La storia clinica ed un buon esame obiettivo sono dunque fondamentali.

Per quanto riguarda la valutazione clinica, un aspetto fondamentale è naturalmente la presenza di artrite [2]. Per questo, all'esame obiettivo si ricercano attentamente l'eventuale gonfiore a livello di una o più articolazioni e la presenza o meno di calore al tatto ed inoltre si esegue una palpazione seguita da una mobilizzazione attiva e passiva delle articolazioni coinvolte, per valutare i possibili movimenti effettuabili dal paziente e l'eventuale presenza di dolore. Vanno analizzate tutte le articolazioni, senza circoscrivere la valutazione alle singole articolazioni coinvolte dalla malattia. Si deve sempre considerare che la malattia può non essere manifesta fin da subito, specialmente per quanto riguarda articolazioni come quelle delle anche, della colonna o l'ATM, dove i sintomi all'esordio sono sfumati e di lieve entità, a volte nemmeno valutabili all'esame obiettivo.

Se dopo una adeguata anamnesi ed un esame obiettivo completo persiste il sospetto di AIG, si devono eseguire degli esami di laboratorio, sia per procedere nella diagnosi differenziale, sia per iniziare eventualmente a farsi un'idea sullo specifico sottotipo di AIG.

Alcuni tra gli esami di laboratorio da effettuare in caso di sospetta AIG sono:

- Emocromo, le cui alterazioni possono in alcuni casi essere correlate al grado di infiammazione, ad esempio aumenti del numero di globuli bianchi o di pastrine [2];
- Indici di flogosi, in particolare VES e PCR. Il loro aumento è molto frequente in corso di AIG, in particolare nella forma sistemica, però

VES e PCR possono risultare nella norma anche in caso di artrite attiva [2];

- Dosaggio delle immunoglobuline sieriche, che spesso rileva uno stato di ipergammaglobulinemia policlonale a carico di tutte le sottoclassi di immunoglobuline, in particolare IgG ed IgA [1];
- Dosaggio di autoanticorpi, specialmente anticorpi anti-nucleo (ANA), fattore reumatoide (FR) e anticorpi anti-peptidi citrullinati (anti-CCP). Per quanto riguarda i primi, il dosaggio avviene all'esordio della malattia, anche a scopo classificativo. Le pazienti di sesso femminile e i bambini affetti dalla forma oligoarticolare o poliarticolare presentano più di frequente un titolo degli ANA elevato, il quale raggiunge la sua prevalenza massima in termini di sieropositività nei pazienti che manifestano anche uveite anteriore. Si ricorda che il titolo degli ANA correla con un maggior rischio di sviluppare uveite in pazienti che ancora non ne sono colpiti [23], motivo per cui i bambini ANA+ devono essere sottoposti a controlli oculistici più ravvicinati [28]. Il Fattore Reumatoide è invece un autoanticorpo IgM che riconosce la porzione Fc delle IgG umane. Esso è in genere indice di malattia più aggressiva ed è presente con frequenza maggiore in pazienti affetti da AIG poliarticolare della malattia [2]. Infine, gli anti-CCP sono presenti soprattutto nel sottotipo poliarticolare FR+ e molto meno frequenti in tutti gli altri sottotipi di AIG [29]. Questi anticorpi sono gli stessi che caratterizzano l'artrite reumatoide dell'adulto, insieme al FR, e proprio come quest'ultimo correlano con una maggiore aggressività di malattia nel bambino. Al momento gli anticorpi anti-CCP non hanno valenza classificativa, dato che non rientrano nella classificazione ILAR, dunque i pazienti positivi a questi anticorpi e FR- sono comunque esclusi dalla diagnosi di forma poliarticolare FR+. È probabile però che per differenziare i vari sottotipi di malattia in futuro si terrà maggiormente in considerazione il profilo sierologico, compresi gli anti-CCP. Tutti gli anticorpi appena descritti non sono specifici per AIG, poiché possono risultare positivi anche in pazienti affetti da altri disturbi autoimmuni e addirittura in bambini sani. In questi ultimi, specialmente per quanto riguarda gli

ANA, la prognosi è ottimale, nel senso che con ogni probabilità essi non svilupperanno in futuro AIG o un'altra patologia di carattere autoimmune [30];

- Valutazione del profilo genetico HLA, in particolare ricerca dell'aplotipo HLA-B27. Si ricorda che quest'ultimo è associato ad un maggior rischio di uveite [23] ed inoltre la sua positività è tipica nell'artrite entesite-correlata e nell'artrite associata a malattie infiammatorie croniche intestinali [31];
- Analisi e coltura del liquido sinoviale estratto tramite artrocentesi, esame da svolgere in ogni caso di artrite acuta di natura incerta. In caso di AIG spesso il liquido sinoviale presenta caratteristiche di tipo infiammatorio, quindi colore giallo torbido con viscosità ridotta, elevati valori di globuli bianchi rappresentati in gran parte da neutrofili ed esame colturale negativo; non ci sono invece particolari differenze tra i diversi sottotipi di malattia.

Gli esami di imaging non sono sempre utilizzati nella valutazione di un bambino con sospetta AIG. Spesso si ricorre all'imaging in caso di rapida o importante variazione della sintomatologia o se si considera un intervento chirurgico. Inoltre, l'imaging può risultare utile per escludere altre potenziali cause di dolore e tumefazione articolare, tra cui traumi, tumori e infezioni. Più che per la diagnosi, queste tecniche sono importanti per seguire il decorso della malattia e le possibili complicanze tardive, ad esempio erosioni ossee, precoce sviluppo dei nuclei di ossificazione e/o fusione anticipata delle cartilagini di accrescimento con conseguente possibile dismetria degli arti [32].

L'RX è l'esame più rapido e facilmente reperibile, ma il suo difetto principale è che non è in grado di rilevare l'iperplasia sinoviale e dunque di definire al meglio il grado dell'infiammazione. Nelle fasi iniziali della malattia, l'RX può risultare normale oppure può evidenziare alterazioni precoci ed aspecifiche come edema dei tessuti molli e osteopenia periarticolare. Nelle fasi più avanzate di proliferazione sinoviale si possono invece evidenziare osteopenia diffusa, erosione cartilaginea e dell'osso subcondrale, riduzione dello spazio articolare fino all'anchilosi, neoapposizione di tessuto osseo

periostale a livello della rima articolare con rimodellamento epifisario e scorretto allineamento articolare (Figura 6).



Figura 6. Le frecce complete indicano aree di erosione ossea, mentre le punte di freccia mostrano delle zone di riduzione dello spazio articolare con anchilosi. Si nota inoltre un'importante osteopenia periarticolare e un non corretto allineamento dell'ulna

(Da Sheybani EF, Khanna G, White AJ, Demertzies JL: Imaging of juvenile idiopathic arthritis: a multimodality approach. Radiographics 2013; 33(5): 1253-1273)

L'ecografia è un esame operatore-dipendente, che se utilizzato correttamente è in grado di identificare bene la presenza di ipertrofia sinoviale (Figura 7a), versamento articolare (Figura 7b), erosione di osso e cartilagine ed anche entesiti e tenosinoviti [33]. L'esecuzione di ecografie seriate durante il decorso della malattia permette di valutare il grado di attività della stessa e l'eventuale risposta alla terapia [32]. Infine, l'ecografia è utilizzata come guida durante le biopsie percutanee ed in corso di artrocentesi.

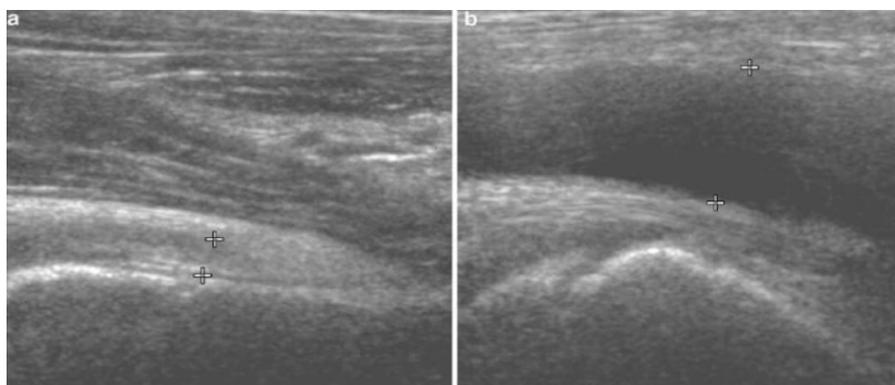


Figura 7a, Figura 7b. Tra i segni +, nella figura 7a si nota una sinovia ispessita, mentre nella figura 7b si evidenzia un ingente versamento articolare

(Da Johnson K: Imaging of juvenile idiopathic arthritis. Pediatr Radiol 2006; 36(8): 743-758)

La RMN è la tecnica di imaging migliore in caso di AIG, poiché consente di visualizzare in alta risoluzione sia il tessuto osseo che i tessuti molli [33]. A differenza dell’RX, la risonanza con mezzo di contrasto è in grado di rilevare la sinovite con molta sensibilità anche nelle fasi molto precoci di malattia. Inoltre, la RM consente di identificare lesioni infiammatorie extra-articolari occulte come tenosinoviti ed entesiti in maniera migliore rispetto all’ecografia. [34] In generale, la RM è molto più sensibile sia alle alterazioni precoci che nel rilevare erosioni ossee (Figura 8) rispetto alle altre tecniche di imaging [35] ed è anche l’unica in grado di rilevare l’edema osseo [32,34], considerato nell’AIG come nell’artrite reumatoide dell’adulto un forte predittore di futura erosione ossea.



Figura 8. Sequenza coronale T1-pesata del polso sinistro. Le frecce indicano diverse aree di erosione ossea

(Da Sheybani EF, Khanna G, White AJ, Demertzi JL: Imaging of juvenile idiopathic arthritis: a multimodality approach. *Radiographics* 2013; 33(5): 1253-1273)

Nei casi in cui la diagnosi rimane dubbia dopo una adeguata valutazione clinica, laboratoristica e di imaging, la biopsia sinoviale può essere un esame da prendere in considerazione; quest’ultima non viene però usata di routine, poiché si tratta di una tecnica invasiva.

La diagnosi differenziale di AIG è molto complessa, per cui è fondamentale escludere altre possibili cause di artrite attraverso l’anamnesi, valutando ad esempio la modalità d’esordio del disturbo, il numero di articolazioni coinvolte e l’eventuale presenza di sintomi sistemici, l’esame obiettivo e gli

esami di laboratorio ed imaging [2]. Tra le principali patologie dell'infanzia che possono presentare artrite come manifestazione, oltre all'AIG, ci sono:

- Patologie autoimmuni ed infiammatorie, tra cui in particolare il LES (*Lupus Eritematoso Sistemico*), ma anche dermatomiosite, sclerodermia, sindrome di Sjogren, malattia di Behcet, malattie infiammatorie croniche intestinali, sarcoidosi e sindromi vasculitiche. Tra queste ultime, si nomina in particolare la porpora da deposito di IgA, ma possono essere causa di artrite anche la poliartrite nodosa, la Sindrome di Kawasaki e la granulomatosi con poliangiite [2];
- Malattie infettive, sia batteriche che virali. L'artrite settica, infezione che colpisce direttamente a livello articolare, è spesso causata da un'infezione batterica, ma artriti infettive possono essere causate anche da virus come rosolia, morbillo, parvovirus o EBV. Una particolare infezione che può determinare artrite è quella provocata dal batterio *Borrelia burgdorferi*, trasmessa tramite il morso di alcune zecche e nota come Malattia di Lyme. Essa può presentarsi con artrite o artralgia migrante in bambini residenti in zone endemiche o che abbiano viaggiato recentemente in tali zone [2,36]. In alcuni casi, in genere da una a tre settimane dopo un'infezione extra-articolare, spesso respiratoria o gastrointestinale, si possono verificare delle artriti post-infettive a patogenesi immunomediata; il dato anamnestico relativo ad una recente infezione è necessario per indirizzare la diagnosi verso questo tipo di disturbo [2];
- Febbre reumatica acuta (ARF), un disturbo infiammatorio generalizzato che si verifica qualche settimana dopo una faringite da Streptococco β -emolitico di gruppo A non trattata. L'artrite, in genere una poliartrite migrante, è il sintomo più comune, anche se non estremamente specifico, in caso di ARF [2];
- Patologie tumorali, in particolare varie forme di leucemia; sono malattie da considerare nella diagnosi differenziale, poiché possono mimare un'artrite cronica [37]. Un intenso dolore notturno che provoca il risveglio del paziente e la presenza di citopenia sono elementi che rafforzano il sospetto di neoplasia, ma per una diagnosi certa è necessario l'esame del midollo osseo [2];

- Traumi o dolori della crescita; questi ultimi in particolare rappresentano un'affezione molto comune che coinvolge fino al 20% dei bambini in età scolastica [38]. Questo tipo di disturbo deve essere sospettato in bambini dai 4 ai 12 anni che lamentano dolori serali agli arti inferiori, privi di sintomatologia al mattino e con esami negativi [2];
- Più raramente la causa di artrite in età infantile è attribuibile ad emoglobinopatie come la sferocitosi ereditaria, a coagulopatie come l'emofilia, a disturbi metabolici congeniti o acquisiti, a neuropatie, a sindromi dolorose croniche come la fibromialgia o ad artriti da corpo estraneo [2].

Dopo aver escluso il maggior numero possibile di altre potenziali cause di artrite ed aver eventualmente formulato la diagnosi di AIG, si deve distinguere il sottotipo della malattia secondo degli specifici criteri stabiliti dalla classificazione ILAR [4]. Tra gli elementi da valutare in tal senso ci sono ad esempio il numero di articolazioni colpite, la presenza di sintomi sistemici, di psoriasi attiva o di familiarità per psoriasi, di sacroileite attiva o di storia personale di sacroileite, spondilite anchilosante o artrite entesite-correlata. Inoltre si valuta la positività di FR e di HLA-B27, la presenza di uveite, il sesso del paziente e l'età d'esordio della malattia.

3.7. Trattamento

La gestione di bambini e ragazzi affetti da AIG richiede un approccio multidisciplinare. Questi pazienti devono innanzitutto ricevere una diagnosi corretta e quanto più precoce possibile, per poi essere indirizzati verso un team di diversi professionisti, tra cui pediatri esperti in reumatologia pediatrica, oculisti, specialisti in terapia fisica e riabilitazione e talvolta anche chirurghi, nutrizionisti e psicologi [12,39]. Inoltre, nel momento in cui questi pazienti raggiungono la maggior età, è essenziale una stretta collaborazione tra reumatologi pediatrici e dell'adulto per il passaggio di presa in carico [40].

Il trattamento dell'AIG presenta diversi obiettivi, tra cui innanzitutto il raggiungimento della completa remissione di segni e sintomi dell'infiammazione, in particolare del dolore. Questo consente a sua volta di prevenire o arrestare la progressione del danno articolare, permettendo così al paziente di crescere e svilupparsi normalmente [2,39]. Attualmente è possibile anche pensare di raggiungere e mantenere a lungo una totale remissione della malattia [12]. Per conseguire tali obiettivi sono necessari il rapido avvio di una terapia farmacologica adeguata, lo sviluppo di piani di terapia fisica ed occupazionale e la promozione di uno stile di vita sano, ad esempio ottimizzando l'apporto di calcio e vitamina D ed incrementando i livelli di attività fisica [2,12].

Tutti i bambini affetti da AIG necessitano di un trattamento individualizzato, programmato sulla base delle caratteristiche di malattia, come il sottotipo, la gravità, la presenza di complicanze come l'uveite ed altri fattori prognostici sfavorevoli e l'eventuale pregressa risposta ai farmaci. Per una corretta gestione della malattia, il trattamento farmacologico dovrebbe sempre proseguire durante la persistenza della malattia ed andrebbe costantemente monitorato per individuare potenziali effetti tossici dei farmaci utilizzati. La sospensione del trattamento dovrebbe avvenire solo in seguito ad una totale e prolungata remissione di malattia [2].

Fatte queste premesse, si può dire che i cardini della terapia dell'AIG sono sostanzialmente tre, ovvero la terapia farmacologica, la medicina fisica e riabilitativa e, in alcuni casi selezionati, la chirurgia.

Fatte queste premesse, si può dire che i cardini della terapia dell'AIG sono sostanzialmente tre, ovvero la terapia farmacologica, la medicina fisica e riabilitativa e, in alcuni casi selezionati, la chirurgia.

Per quanto riguarda la terapia farmacologica, le classi di farmaci utilizzate per il trattamento della malattia sono molte, ovvero:

- FANS, come naprossene, ibuprofene, meloxicam e indometacina;
- Corticosteroidi, sia per via orale che tramite iniezioni intra-articolari;
- cDMARDs (*Conventional Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs*), primo fra tutti il Metotrexato (MTX);
- Farmaci biologici, gli ultimi ad essere stati introdotti ed ottima soluzione in caso di fallimento della prima linea di terapia.

I FANS costituiscono tradizionalmente il primissimo approccio al trattamento dell'AIG, anche se una buona parte dei pazienti (in particolare quelli affetti da forme poliarticolare e sistemica) non risponde adeguatamente a questi farmaci. Il tempo medio di risposta ai FANS va dalle 2 alle 12 settimane, per cui prima di considerare delle aggiunte alla terapia sarebbe opportuno attendere almeno qualche settimana [41].

I corticosteroidi per via sistemica, specialmente prednisone e metilprednisolone, possono essere utilizzati in casi specifici per periodi limitati, ad esempio per il controllo dell'uveite o in caso di necessità di una copertura farmacologica in attesa della risposta terapeutica dei DMARDs. Proprio questi ultimi farmaci hanno permesso di ridurre considerevolmente l'utilizzo degli steroidi nella gestione di AIG. Attualmente, l'utilizzo di corticosteroidi sistemici per periodi lunghi è infatti limitato ai casi di malattia severa e diffusa, accompagnata da sintomi sistemici o danno d'organo nelle forme sistemiche o non responsiva ad altri farmaci come i FANS. L'uso di steroidi per via orale in maniera prolungata è causa di noti effetti collaterali, tra cui sindrome di Cushing, osteopenia e ritardo di crescita; inoltre, questi

farmaci non prevengono la distruzione articolare e non modificano la storia naturale dell'AIG [2].

I cDMARDs sono tra i farmaci più utilizzati per l'ottenimento della remissione della patologia. Si tratta di farmaci immunomodulanti, in grado di modificare il processo autoimmune alla base della malattia. Come detto, il più comune tra i cDMARDs è il metotrexato, il farmaco più efficace ed anche il meno tossico della categoria [42]. Altri cDMARDs sono sulfasalazina, azatioprina, ciclosporina e leflunomide e gli antimalarici cloroquina e idrossicloroquina. MTX può essere somministrato per via orale o intramuscolare, in genere una volta a settimana. Possono essere necessarie da sei a dodici settimane per apprezzarne l'effetto terapeutico [2]. Gli effetti collaterali, tra cui disturbi gastrointestinali come nausea e vomito ed epatotossicità, sono più frequenti in caso di somministrazione per via orale, per cui per i pazienti che risultano intolleranti al MTX in questa formulazione o per quelli che devono ricevere alte dosi di farmaco, si predilige la somministrazione intramuscolo. L'assunzione di acido folico nel giorno seguente alla somministrazione di MTX è molto importante per ridurre gli effetti indesiderati.

Se anche la terapia con MTX non è sufficiente a controllare adeguatamente la malattia, è necessario introdurre un DMARD biologico.

I farmaci biologici sono molecole prodotte in laboratorio con metodiche di ingegneria molecolare, molto efficaci nel controllo della malattia ed essenziali come strategia terapeutica in caso di fallimento delle terapie di prima linea. Infatti, questi farmaci vengono spesso usati, in combinazione a MTX o ad un altro cDMARD, in pazienti che non rispondono ai farmaci di prima linea, oppure in pazienti che non tollerano i cDMARDs per via degli effetti collaterali; in quest'ultimo caso i farmaci biologici vengono usati anche in monoterapia [43, 44]. Gli unici casi in cui normalmente queste molecole vengono somministrate già all'esordio sono quelli in cui la malattia è molto severa e/o in cui presenta fin da subito indici prognostici sfavorevoli [2]. Attualmente sono in corso vari studi per valutare il ruolo dei farmaci biologici come trattamento precoce e aggressivo nella gestione della AIG. Ad esempio, la combinazione tra farmaco anti-TNF α e MTX sembra risultare

utile anche in bambini con malattia più lieve all'esordio, mentre i farmaci anti-IL1 spesso inducono una risposta rapida ed intensa all'esordio di forme in cui predominano i sintomi sistemici [2].

L'efficacia dei DMARDs biologici è dovuta al fatto che la loro azione è mirata contro specifiche sostanze infiammatorie prodotte dalla malattia, le quali vengono dunque inattivate.

Esistono diverse categorie di questi agenti terapeutici, ciascuna diretta contro una specifica molecola:

- Anti-TNF, come Adalimumab ed Etanercept;
- Anti-CTLA4, tra cui Abatacept;
- Anti-CD20, ad esempio Rituximab;
- Anti-IL1, in particolare Anakinra e Canakinumab;
- Anti-IL6, come Tocilizumab.

Tutti questi farmaci vengono somministrati per via sottocutanea o per via endovenosa, ad intervalli variabili a seconda della loro emivita e dello stato di attività della malattia. Il loro principale effetto collaterale è l'immunosoppressione, che a sua volta aumenta il rischio di infezioni (in particolare la riattivazione tubercolosi in fase latente), nonché di neoplasie maligne. Pertanto ogni paziente, prima di iniziare la somministrazione di un qualsiasi farmaco biologico, deve essere sottoposto a esami per la valutazione del rischio di tali effetti avversi, in particolare il Quantiferon per identificare una tubercolosi latente o attiva e i test sierologici per la ricerca degli agenti delle epatiti virali, soprattutto HBV [45]. Inoltre, le vaccinazioni con microrganismi vivi attenuati, come antimorbillo, antiparotite e antirosolia, devono necessariamente essere rimandate per evitare un'eventuale diffusione dell'infezione, ma quest'ultimo aspetto è valido anche per steroidi e DMARDs non biologici.

Un'ulteriore opzione di terapia farmacologica è l'infiltrazione intra-articolare locale con steroidi a lungo rilascio, molto utile nel caso in caso di artrite monoarticolare o oligoarticolare. In questo senso, i farmaci più comunemente utilizzati sono il Triamcinolone Hexacetone (TH) e il Triamcinolone Acetonide (TA), entrambi caratterizzati da una lunga durata

d'azione che consente loro di controllare per qualche mese l'infiammazione locale. TH dovrebbe essere sempre preferito a TA, poiché più efficace sia a breve distanza di tempo che per lunghi periodi [46]. In ogni caso, entrambi sono molto sicuri ed efficaci, poiché agendo a livello locale hanno un ottimo assorbimento nel sito colpito dalla malattia attiva e un assorbimento quasi nullo a livello sistemico, per cui gli effetti collaterali generali sono pochissimi[47]; il principale di questi effetti avversi consiste nella formazione di un'area di atrofia sottocutanea a livello della sede di iniezione.

Un'altra strategia terapeutica nella gestione dell'AIG è rappresentata dalle terapie fisiche e riabilitative; queste ultime in particolare hanno praticamente pari importanza rispetto alla terapia farmacologica. Alcuni esempi sono:

- Kinesiterapia, un tipo di terapia riabilitativa che comprende esercizi di mobilizzazione per migliorare la capacità di movimento articolare e ridurre le contratture antalgiche e anche esercizi volti ad aumentare la forza e la resistenza muscolare. Un esempio comune è l'idrokinesiterapia, un tipo di riabilitazione da eseguire in acqua tramite esercizi di movimento in scarico articolare. La riabilitazione deve essere avviata il prima possibile e deve essere eseguita in maniera costante [1]. Inoltre, è importante incoraggiare i bambini affetti da AIG a svolgere un'attività sportiva, qualora le loro condizioni lo permettessero, per tutti gli effetti positivi che lo sport ha sull'organismo, sia dal punto di vista fisico che psicologico. In genere si consigliano sport in cui lo stress meccanico sia minimo, come nuoto e ciclismo;
- Termoterapia, una forma di terapia fisica basata sull'applicazione di alte o basse temperature a livello delle articolazioni colpite. Il freddo, sotto forma di impacchi di ghiaccio, è utile nella fase acuta dell'infiammazione per il suo effetto antidolorifico ed antiinfiammatorio. Bagni in acqua calda ed impacchi caldo-umidi sono invece efficaci nel ridurre la contrattura muscolare o nel diminuire il dolore a livello locale, anche se le alte temperature vanno usate con cautela, dal momento che potrebbero peggiorare la flogosi articolare invece che ridurla [1];

- Applicazione di ortesi, ovvero dispositivi in grado di proteggere e stabilizzare l'articolazione, di evitare sollecitazioni dolorose e contratture antalgiche e di limitare le deformità articolari. In genere le ortesi si usano di notte, dal momento che durante il sonno si verifica un maggiore rilassamento muscolare e anche per non limitare lo svolgimento delle attività quotidiane del bambino [1].

Infine, il trattamento chirurgico non rappresenta una strategia di prima linea, anche se in alcuni casi selezionati può essere estremamente importante. In ogni caso, non si tratta mai di una scelta terapeutica alternativa a farmaci e terapia riabilitativa, ma è sempre un trattamento complementare, volto principalmente a prevenire a correggere condizioni di rigidità o di deformità articolari.

Un ultimo aspetto da considerare nella gestione dell'AIG è quello del trattamento della sua principale complicanza, ovvero l'uveite. In questo caso deve esistere una stretta collaborazione tra reumatologo pediatrico ed oculista, per stabilire in ogni fase della malattia il miglior trattamento possibile per il paziente.

Le uveiti asintomatiche devono essere periodicamente controllate tramite esami oftalmologici con lampada a fessura. Nel momento in cui si presenta la sintomatologia, per prima cosa si utilizzano steroidi topici, sistemici o somministrati con iniezioni pericoculari e farmaci miotici. In caso di uno scarso successo di questo primo intervento farmacologico, i DMARDs vanno iniziati precocemente, anche per limitare i periodi di utilizzo degli steroidi; sia MTX che i farmaci biologici, in particolare gli anti-TNF α , sono infatti estremamente utili in casi gravi di uveite [2].

3.8. Decorso e prognosi

L'evoluzione della malattia nel tempo e la relativa prognosi non possono essere previsti con certezza per ogni singolo paziente. Quello che è certo è che la prognosi della malattia non trattata è negativa, però grazie all'introduzione dei farmaci biologici è stato possibile migliorare notevolmente l'outcome dell'AIG, specialmente se diagnosticata e trattata precocemente [2]. Attualmente, quasi tutti i casi di AIG entrano in remissione dopo un periodo di tempo più o meno lungo, anche se spesso per mantenere quest'ultima il paziente deve proseguire il trattamento farmacologico [48].

I criteri di Wallace rappresentano attualmente uno dei modi più comuni per valutare il decorso clinico dell'AIG e per definirne lo stato di attività. Secondo i criteri originali la malattia è inattiva in assenza di articolazioni attive, di uveite e di manifestazioni sistemiche attribuibili ad AIG, con valori normali di PCR e VES e un giudizio positivo del medico sulla condizione complessiva della malattia del paziente [49]. A questi criteri è stata aggiunta in seguito la presenza di rigidità mattutina per meno di 15 minuti, sempre come criterio di inattività di malattia [50].

I criteri di Wallace delineano tre diverse possibilità:

- Clinical remission off medication (CR), ossia il caso di inattività della malattia per 12 mesi consecutivi in assenza di trattamento in atto per artrite e per uveite;
- Clinical remission on medication (CRM), rappresentato dall'inattività di malattia per 6 mesi consecutivi con una terapia ancora in atto;
- Active (A), cioè la presenza di segni di malattia attiva.

Un altro metodo per valutare lo stato di attività della malattia è l'uso di score come il JADAS (*Juvenile Arthritis Disease Activity Score*) [51] (Tabella IV), il quale è composto da:

- Valutazione globale dell'attività di malattia da parte del medico, misurata con un punteggio da 1 a 10 su una scala VAS (*Visual Analogic Scale*);

- Valutazione sul benessere generale del paziente da parte del paziente stesso o dei genitori, misurata allo stesso modo della precedente;
- Misurazione del numero di articolazioni attive. In genere si considerano tutte le articolazioni del corpo, assegnando un punto per ogni articolazione attiva, fino ad arrivare ad un punteggio di 10 (JADAS-10). Oltre le dieci articolazioni attive il punteggio rimane comunque al massimo di 10. In alternativa si possono considerare solamente 27 articolazioni, tra cui le grandi articolazioni ed alcune piccole articolazioni delle mani e del rachide cervicale; in questo caso, il punteggio risulta al massimo 27 (JADAS-27), mentre se si aggiungono altre articolazioni alla misurazione ridotta appena descritta si compone il JADAS-71 [52];
- Misurazione dei valori degli indici di flogosi. In genere si considera la VES, anche se esiste uno score detto JADAS-CRP che al contrario considera la PCR [53]. In entrambi i casi, il valore si ottiene attraverso una normalizzazione del valore misurato su una scala da 1 a 10. Inoltre, esiste anche il cJADAS; quest'ultimo score non considera la misurazione degli indici di flogosi, dato che questi ultimi non sono sempre misurati di routine nel follow-up della malattia [54].

Tabella IV. Differenze tra i diversi score JADAS esistenti

(Da Consolaro A, Giancane G, Schiappapietra B, Davi S, Calandra S, Lanni S, Ravelli A. Clinical outcome measures in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2016 Apr 18;14(1):23.)

Versione dello score	Valutazione del medico	Valutazione del paziente / genitore	Numero di articolazioni	Indici di flogosi	Totale
JADAS					
JADAS-10	0-10 VAS	0-10 VAS	0-10	VES 0-10	0-40
JADAS-27	0-10 VAS	0-10 VAS	0-27	VES 0-10	0-57
JADAS-71	0-10 VAS	0-10 VAS	0-71	VES 0-10	0-101
JADAS-CRP					
JADAS-10	0-10 VAS	0-10 VAS	0-10	VES 0-10	0-40

JADAS-27	0-10 VAS	0-10 VAS	0-27	VES 0-10	0-57
JADAS-71	0-10 VAS	0-10 VAS	0-71	VES 0-10	0-101
cJADAS					
cJADAS-10	0-10 VAS	0-10 VAS	0-10		0-30
cJADAS-27	0-10 VAS	0-10 VAS	0-27		0-47
cJADAS-71	0-10 VAS	0-10 VAS	0-71		0-91

Il valore totale di JADAS si calcola sommando i singoli punteggi dei quattro componenti dello score; i diversi valori ottenuti rappresentano gli stati di inattività e di bassa, moderata o elevata attività di malattia, con delle distinzioni per quanto riguarda il sottotipo oligoarticolare o poliarticolare (Tabella V). Nel complesso, per tutte le versioni dello score e per entrambe le forme di AIG, la malattia risulta inattiva con un valore di JADAS \leq 1 [55].

Tabella V. Valori di JADAS-10 relativi all'attività di AIG

(Da Consolaro A, Giancane G, Schiappapietra B, Davi S, Calandra S, Lanni S, Ravelli A. Clinical outcome measures in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2016 Apr 18;14(1):23.)

Attività di malattia	Jadas-10
AIG oligoarticolare	
Nessuna attività	\leq 1
Bassa attività	1.1-2
Moderata attività	2.1-4.2
Elevata attività	>4.2
AIG poliarticolare	
Nessuna attività	\leq 1
Bassa attività	1.1-3.8
Moderata attività	3.9-10.5
Elevata attività	>10.5

Sebbene, come detto, il decorso dell'AIG sia potenzialmente diverso per ogni singolo paziente, in linea di massima i diversi sottotipi della patologia rispondono in maniera differente al trattamento, pur esistendo delle differenze in termini di prognosi anche tra pazienti con la stessa forma di

malattia. In generale, i pazienti con miglior prognosi sono quelli affetti dalla forma oligoarticolare-persistente; la maggior parte di questi giunge ad una remissione clinica. La malattia oligoarticolare-estesa presenta una prognosi più sfavorevole, anche se migliore delle forme poliarticolare e sistemica. Inoltre, sempre per quanto riguarda la forma oligoarticolare, il rischio di sviluppare uveite cronica è maggiore che in ogni altra forma; questo può rappresentare un fattore prognostico negativo, specialmente se questa complicanza non riceve una diagnosi e un trattamento precoci. Le forme poliarticolare e sistemica, specialmente quest'ultima, rimangono attive più a lungo e richiedono un trattamento più aggressivo e precoce [2].

Complessivamente, solo un terzo dei bambini è in remissione completa a 10 anni dalla diagnosi [56], però sembra che in questi pazienti il rischio di ricaduta di malattia sia inferiore al 20% [49].

In conclusione, nonostante i progressi nella capacità diagnostica e terapeutica della malattia e nelle conoscenze sulla sua eziopatogenesi, l'AIG rimane una causa di dolore cronico e di disabilità sociale e dunque impatta in maniera importante sulla qualità di vita e sugli aspetti psicologici, educazionali, sportivi, professionali ed economici dei pazienti colpiti e delle loro famiglie [3]. L'adattamento psicosociale di questi pazienti può essere infatti molto difficoltoso, tanto che molti di essi faticano ad inserirsi a livello scolastico e professionale, hanno più difficoltà nella socializzazione, un maggior numero di assenze scolastiche rispetto ai bambini sani e sono più frequentemente disoccupati in età lavorativa [2].

3.9. Farmaci anti-TNF α

Il TNF- α è una citochina molto importante nella patogenesi dell'AIG, dal momento che è in grado di indurre una risposta infiammatoria prolungata favorendo il rilascio di ulteriori citochine pro-infiammatorie come IL-1, IL-6 e IL-8, le quali a loro volta stimolano il riassorbimento osseo e cartilagineo. Inoltre, il TNF induce la maturazione degli osteoclasti, incrementando ulteriormente il danno osseo, e favorisce la produzione di specie reattive dell'ossigeno, con un effetto amplificativo sull'infiammazione articolare [57]. I livelli di TNF correlano con l'attività della malattia, per cui nel momento in cui si ha una riduzione di questa citochina spesso si assiste ad un miglioramento clinico del paziente.

I farmaci biologici in grado di inibire direttamente il TNF sono estremamente efficaci in molte condizioni caratterizzate da importanti processi flogistici, tra cui quasi tutte le forme di AIG, fatta eccezione per alcuni casi di malattia sistemica. Pertanto, come affermato in precedenza, questa classe di farmaci è uno dei cardini del trattamento farmacologico della patologia, specialmente in associazione a cDMARDs come il metotrexato. Nonostante non siano ancora considerati farmaci di prima linea, se non in casi di malattia particolarmente severa già all'esordio, probabilmente il loro utilizzo negli anni sarà sempre più precoce.

Come per tutti i farmaci biologici, i principali effetti collaterali degli agenti anti-TNF sono il rischio di infezioni, in particolare tubercolosi, infezioni fungine e infezioni opportunistiche, o il rischio di sviluppo di patologie neoplastiche, specialmente linfomi. Per via della loro forte azione immunosoppressiva, una terapia con questi farmaci non andrebbe mai avviata in caso di infezioni attive e andrebbe eventualmente sospesa se dovessero svilupparsi infezioni severe o sepsi [58].

I principali farmaci anti-TNF α in uso in età pediatrica e dunque anche in pazienti affetti da AIG sono:

- Adalimumab;
- Etanercept;
- Infliximab;
- Golimumab;

- Certolizumab.

Tra questi, i due più usati sono adalimumab ed etanercept, mentre gli altri tre, in particolare certolizumab e golimumab sono ancora poco considerati nel trattamento di bambini affetti da AIG, anche se sono in corso diversi studi per valutarne sicurezza ed efficacia. Infatti, anche se alte dosi di infliximab sono già utilizzate in alcuni casi di artrite refrattaria o particolarmente severa, attualmente le conoscenze riguardo la sicurezza di questa terapia non sono molte, anche se da alcune analisi preliminari sembra che essa sia sicura, oltre che efficace [59]. Inoltre, anche gli ultimi studi su golimumab [60] e certolizumab [61] hanno mostrato dei buoni risultati di efficacia e sicurezza di questi farmaci in bambini con artrite idiopatica giovanile.

Etanercept è invece il primo farmaco ad essere stato approvato in passato per la gestione dell'AIG [57] ed è molto utilizzato anche attualmente, specialmente in bambini sopra i due anni con forma poliarticolare. In Europa viene inoltre usato per trattare forme di artrite psoriasica e entesite-correlata in ragazzi dai 12 ai 17 anni [58];

Per finire, adalimumab è un anticorpo monoclonale umano ricombinante IgG1 che agisce in modo simile ad infliximab e golimumab, inibendo sia il TNF solubile che quello sulla superficie cellulare [58]. Questo è il farmaco oggetto del BIO-JUNIOR-Study, nonché l'agente anti-TNF più frequentemente utilizzato per il trattamento dell'AIG. Adalimumab è stato approvato per il trattamento di forme moderate o severe di AIG poliarticolare e, in Europa, per artrite entesite-correlata in bambini sopra ai sei anni d'età e per artrite psoriasica per bambini sopra ai quattro anni d'età, in questi ultimi due casi solo se il paziente non risponde o è intollerante alla terapia di prima linea [62]. Questo farmaco è dotato di un'emivita di circa 2 settimane e viene somministrato per via sottocutanea secondo uno schema di dosaggio ben preciso [58]:

- 10mg per bambini dai 10 ai 15kg;
- 20mg da 15 a 30kg;
- 40mg per peso superiore ai 30kg.

Come per gli altri anti-TNF, bisogna indagare l'eventuale presenza di tubercolosi latente o attiva e di epatite B prima di avviare una terapia con questo farmaco e periodicamente durante il corso del trattamento; inoltre, è necessario sospendere il trattamento in caso di sospette infezioni batteriche, varicella o morbillo. L'eventuale risposta al farmaco può essere visibile dalle 2 alle 4 settimane, ma può risultare anche più tardiva. La valutazione dell'attività di malattia si esegue pertanto ogni uno o due mesi subito dopo l'avvio della terapia, mentre in seguito può essere eseguita anche ogni 3-6 mesi, in base al decorso della malattia stessa [58]. Da uno studio (di Lovell et al.) del 2008 è emerso che i casi di eventi avversi gravi del trattamento con adalimumab non sono molto frequenti e che la metà di questi casi sono rappresentati da infezioni severe, tra cui broncolpolmoniti e polmoniti, faringiti e infezioni virali, specialmente da herpes simplex ed herpes zoster. Gli effetti collaterali più comuni sono rappresentati sempre dalle infezioni, in genere lievi o moderate, oltre che dalle reazioni nel sito di iniezione [63]. Per quanto riguarda queste ultime, lo sviluppo di nuove formulazioni di adalimumab prive di citrato ha permesso di ridurre significativamente la frequenza di insorgenza [58].

Per Adalimumab, così come per Etanercept, da qualche anno esistono dei farmaci biosimilari, che per definizione sono dei prodotti simili ad un altro prodotto di riferimento già approvato in termini di sicurezza, efficacia, potenza, qualità e immunogenicità. Ovviamente, nessuna molecola biosimilare può essere del tutto identica ad un farmaco originale, per cui il profilo di efficacia e sicurezza dei due prodotti può essere solo sovrapponibile e non perfettamente uguale. Detto ciò, molti di questi farmaci biosimilari di Adalimumab sono attualmente in commercio e dal momento che sono significativamente meno costosi del prodotto originale vengono sempre più considerati sia per pazienti già in trattamento con adalimumab che in pazienti che non lo hanno mai assunto prima [64].

4. SCOPO DELLO STUDIO

Si è detto che i farmaci biosimilari presentano caratteristiche chimico-fisiche e attività biologica assolutamente comparabili ai farmaci biotecnologici originari, ma i loro costi sono decisamente inferiori. Pertanto, gli enti regolatori ne stanno inducendo sempre di più l'uso in pazienti che non hanno mai assunto farmaci biologici in precedenza. In letteratura sono presenti diversi studi che dimostrano profili di efficacia e sicurezza simili tra farmaci biologici e biosimilari nel trattamento dell'artrite reumatoide dell'adulto [65], ma gli stessi dati in età pediatrica sono molto più limitati. L'obiettivo del BIO-JUNIOR Study è quello di valutare l'efficacia e la sicurezza dei farmaci biosimilari di Adalimumab in una coorte di pazienti affetti da AIG isolata, AIG associata ad uveite o uveite isolata.

5. MATERIALI E METODI

Il BIO-JUNIOR Study è uno studio di tipo longitudinale retrospettivo.

Sono stati arruolati pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile isolata o associata ad uveite, definita secondo i criteri di classificazione ILAR [4], e pazienti affetti da uveite isolata, diagnosticata seguendo i criteri SUN [22]. Tutti i pazienti inclusi sono stati seguiti presso l'Unità di Reumatologia Pediatrica del Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino di Padova. Un criterio di inclusione fondamentale dello studio è rappresentato da un periodo di almeno 9 mesi di follow-up in terapia con Adalimumab.

I pazienti sono così stati divisi in due grandi gruppi:

- Gruppo ORI in cui sono inclusi i pazienti a cui è stato somministrato il farmaco originale di Adalimumab (HUMIRA®);
- Gruppo BIO in cui sono inclusi i pazienti a cui è stato somministrato un farmaco biosimilare di Adalimumab (in particolare AMGEVITA®, IDACIO® o HYRIMOZ®).

Tutti i pazienti sono stati valutati dall'inizio del trattamento con Adalimumab fino all'ultima visita presso la Reumatologia Pediatrica di Padova, incluse quelle precedenti all'eventuale passaggio di presa in carico presso un altro centro di Reumatologia Pediatrica o presso l'UOC di Reumatologia dell'adulto di Padova. Tutte le informazioni in ambito clinico e laboratoristico dall'anno 2012 in poi sono state ottenute attraverso la consultazione dei referti di visite ambulatoriali programmate o di ricoveri ospedalieri presso l'Unità di Reumatologia Pediatrica di Padova. Allo stesso modo sono stati valutati i referti delle visite oculistiche pediatriche.

I pazienti per i quali la data di avvio di Adalimumab risale ad una data antecedente al 2012 sono stati contattati telefonicamente per ottenere tutte le informazioni mancanti, necessarie per inserirli nello studio, mediante un'intervista strutturata.

Tramite i referti della visita ambulatoriale corrispondenti alla data dell'inizio del farmaco sono stati raccolti diversi dati demografici, tra cui in primis l'età all'esordio della malattia e la diagnosi della stessa, distinta in:

- AIG oligoarticolare-persistente;
- AIG oligoarticolare-estesa;
- AIG poliarticolare;
- Artrite psoriasica;
- Artrite entesite-correlata;
- Altro, corrispondente ad uveite isolata.

Dal punto di vista anamnestico è stata inoltre indagata la presenza di eventuali malattie concomitanti; l'insorgenza di una comorbidità è stata poi considerata anche nel corso del follow-up del trattamento. Per quanto riguarda gli esami di laboratorio sono stati considerati, al momento dell'avvio del farmaco, la presenza di fattore reumatoide (FR), la positività per l'antigene HLA-B27 e i livelli sierici degli autoanticorpi anti-nucleo (ANA); questi ultimi sono stati considerati positivi per titoli superiori a 1:160 e sono stati controllati anche durante il follow-up della terapia, ogni 6-12 mesi a seconda dello stato di attività della malattia.

Sempre alla data di avvio del farmaco anti-TNF sono state valutate l'eventuale terapia già in atto, in particolare cDMARDs (MTX o sulfasalazina) e/o steroidi con i relativi dosaggi, la dose iniziale di Adalimumab, i livelli di indici di flogosi quali VES e PCR, lo stato di attività dell'uveite e alcuni parametri relativi allo stato di attività dell'AIG, ovvero il numero complessivo di articolazioni attive e il valore dello score composito per valutare l'attività di malattia JADAS-10 [51].

Dal momento dell'avvio del farmaco, tutti i pazienti sono stati monitorati con controlli periodici a cadenza regolare in base allo stato di attività della malattia. In particolare, ogni 3 o 6 mesi sono state eseguite visite ambulatoriali di reumatologia pediatrica per valutare le condizioni generali del paziente, il numero di articolazioni attive, quindi tumefatte e calde, gli indici di flogosi ed il valore di JADAS-10. Inoltre, sono state eseguite visite oculistiche ogni 1, 2 o 4 mesi, con esame del visus e valutazione del segmento anteriore dell'occhio mediante lampada a fessura.

L'outcome di remissione clinica di AIG è stato definito come la persistenza in maniera continuativa di un valore di JADAS-10 ≤ 1.5 per almeno 6 mesi.

In aggiunta, per pazienti con un numero elevato di articolazioni attive al momento dell'avvio della terapia, è stata considerata come remissione clinica anche la riduzione di almeno un terzo del numero di articolazioni attive per almeno 6 mesi consecutivi.

La remissione clinica dell'uveite è invece stata valutata mediante i criteri SUN, come assenza di ricadute per un tempo di almeno 6 mesi.

Nei casi in cui è stata ottenuta una remissione clinica di AIG, uveite o entrambe, sono stati poi calcolati il tempo necessario per raggiungerla ed i valori di VES e PCR al momento della remissione.

Le recidive articolari sono state definite come la presenza di un valore di JADAS-10 ≥ 4 , mentre quelle oculari sono state definite mediante i criteri SUN. Per ognuno di questi eventi è stato riportato il dosaggio del farmaco anti-TNF al momento della recidiva e gli interventi terapeutici messi in atto per contrastare la ricaduta stessa; questi ultimi sono rappresentati in particolare dall'aumento del dosaggio dei cDMARDs o dell'anti-TNF e/o dall'avvio di una terapia steroidea sistemica, oltre che da artrocentesi con infiltrazione intra-articolare di steroidi per eventi articolari e correzione della terapia topica per eventi oculari.

Tutti gli eventuali effetti collaterali associati alla somministrazione del farmaco anti-TNF durante tutta la durata del follow-up sono stati registrati. Per quanto riguarda le complicanze infettive, oltre alle infezioni severe che hanno causato il ricovero del paziente, sono stati considerati anche gli episodi infettivi lievi o moderati in base al numero di eventi in un anno e all'età del paziente, in particolare:

- Più di sei episodi all'anno per bambini con età inferiore agli otto anni;
- Più di tre episodi annuali per bambini di almeno otto anni d'età.

Infine, sono state considerate tutte le eventuali riduzioni del dosaggio dei cDMARDs e dell'Adalimumab, nonché le sospensioni degli stessi farmaci. Per ogni caso di sospensione dell'assunzione del farmaco anti-TNF è stato indicato il motivo, tra cui scarso controllo di malattia, buon controllo di malattia, sospensione autonoma decisa dal paziente o dai genitori, infezioni

o effetti collaterali; inoltre, è stata considerata l'eventuale ripresa dello stesso farmaco in seguito ad ogni sospensione temporanea.

Con riferimento a ciascuna variabile considerata nello studio, sono state calcolate le distribuzioni assolute e percentuali dei soggetti. Per le variabili di tipo quantitativo sono stati calcolati i principali indicatori di centralità e di variabilità. L'associazione tra il farmaco di trattamento (Humira o farmaco diverso) ed altre variabili categoriche rilevate all'esordio della malattia è stata indagata utilizzando test non parametrici (test χ^2 di Pearson e test esatto di Fisher, anche nella versione estesa - Fisher-Freeman-Halton – quando la dimensione della tabella era superiore a 2x2). Nel caso di variabili numeriche, la valutazione delle differenze tra i due gruppi di soggetti (Humira e altro farmaco) è stata indagata con lo Student t-test o il test non parametrico U di Mann-Whitney, previa verifica della non normalità delle distribuzioni delle variabili considerate nell'analisi. Lo studio nel tempo della frequenza di ricaduta (separatamente per artrite e uveite) dalla data di inizio trattamento e lo studio del tempo per raggiungere la remissione sono stati eseguiti mediante l'analisi della curva di Kaplan-Meier; le distribuzioni di sopravvivenza dei due gruppi sono stata confrontate attraverso il log-rank test. È stato considerato statisticamente significativo un valore di p inferiore a 0.05 (test a due code). Tutte le analisi sono state effettuate utilizzando il software statistico IBM SPSS (Vers. 20.0).

6. RISULTATI

6.1. Popolazione dello studio

In questo studio sono stati arruolati inizialmente 117 pazienti, di cui 82 sono stati trattati con Adalimumab originator (gruppo ORI) e 35 con un farmaco biosimilare (gruppo BIO). Di questi ultimi, 20 hanno ricevuto una terapia con IDACIO®, 15 con AMGEVITA® e uno soltanto con HYRIMOZ®. Cinque pazienti, quattro appartenenti al gruppo ORI ed uno che rientrava nel gruppo BIO, non hanno soddisfatto i criteri di inclusione dello studio; due di questi non hanno infatti raggiunto i 9 mesi minimi di follow-up e gli altri tre sono stati seguiti in altri centri per quasi la totalità della durata della terapia.

Al termine dello studio sono stati inclusi quindi 112 pazienti, 78 nel gruppo ORI e 34 nel gruppo BIO (Figura 9).

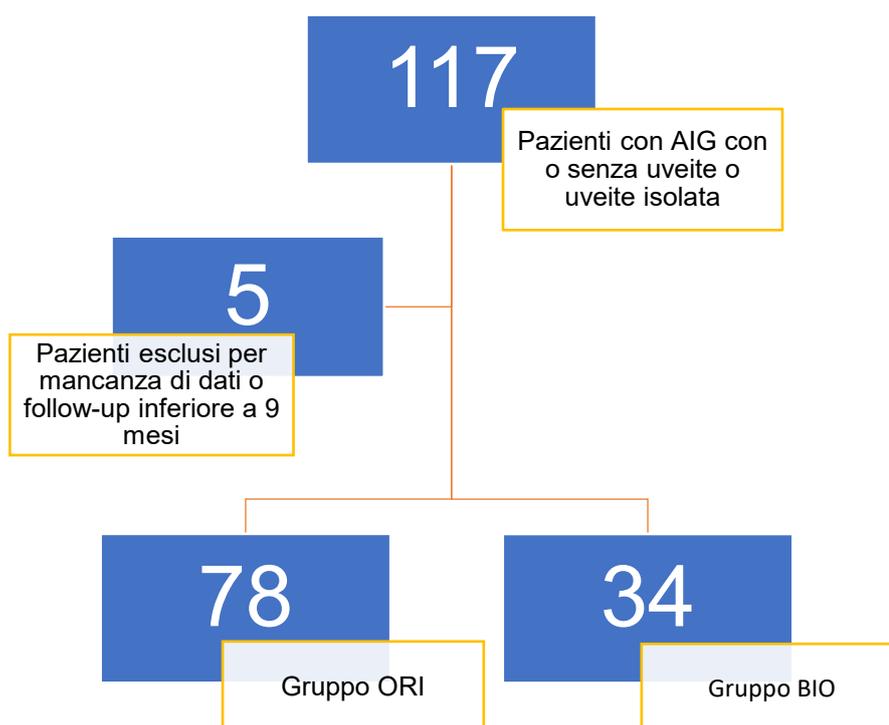


Figura 9. Flow chart riassuntiva dello studio

Per quanto riguarda il sesso (Figura 10), sono state incluse 87 femmine e 25 maschi, con un rapporto F:M di 3.5. Questa differenza di genere si

mantiene stabile all'interno dei due gruppi ($p=0,473$), con 16 maschi e 62 femmine nel gruppo ORI e 9 maschi e 25 femmine nel gruppo BIO.

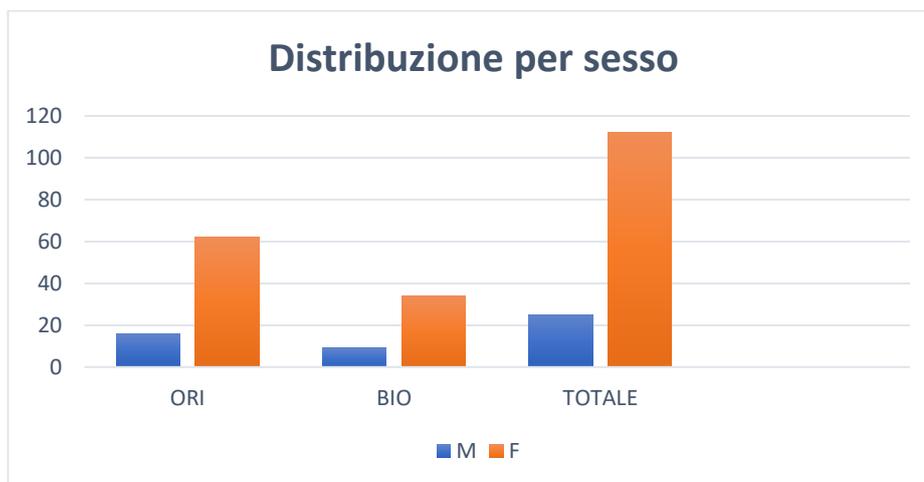


Figura 10. Distribuzione per sesso nei gruppi dello studio

L'età media alla diagnosi della malattia è complessivamente di 5.3 anni; in questo caso la differenza tra i due gruppi risulta statisticamente significativa ($p=0.009$), poiché il gruppo ORI presenta un'età media di 4.6 anni con una mediana di 3.3 anni, mentre per il gruppo BIO l'età media è di 7.0 anni con una mediana di 6.0 anni.

Come prevedibile, la durata del follow-up dal momento dell'inizio del farmaco è notevolmente diversa tra i due gruppi. Infatti, il tempo medio di follow-up nel gruppo ORI è di 5.6 anni, con una media invece di 1.9 anni nel gruppo BIO ($p<0.05$). Anche per il valore massimo di follow-up, 16.2 anni per l'originator contro i 4.2 anni dei biosimilari, la differenza è importante.

I valori relativi alla positività per ANA, HLA-B27 e FR sono molto simili tra i due gruppi. Non in tutti i pazienti sono stati misurati questi parametri, in particolare soltanto per 34 pazienti è presente un dato che rappresenti il valore misurato di HLA-B27. Tra questi, solamente 8 sono positivi, il 23.5% del totale. I pazienti ANA+, su 105 in cui questo valore è stato misurato, sono invece molti di più, ossia 93, l'88.6% del totale; in questo caso, la percentuale di positività ANA è del 90.0% per ORI e dell'80.0% per il gruppo BIO. Infine, per i 41 pazienti testati per FR, solo 4 sono i valori FR+, il 9.5% per il gruppo ORI ed il 10.0% per il gruppo BIO.

I pazienti presentano le seguenti diagnosi di malattia (Figura 11): 62 AIG oligoarticolare-persistente (55.3%), 14 AIG oligoarticolare-estesa (12.5%), 17 AIG poliarticolare (15.2%), 9 artrite psoriasica (8.0%), 5 sindrome entesite-artrite (4.5%), 5 uveite isolata (4.5%).

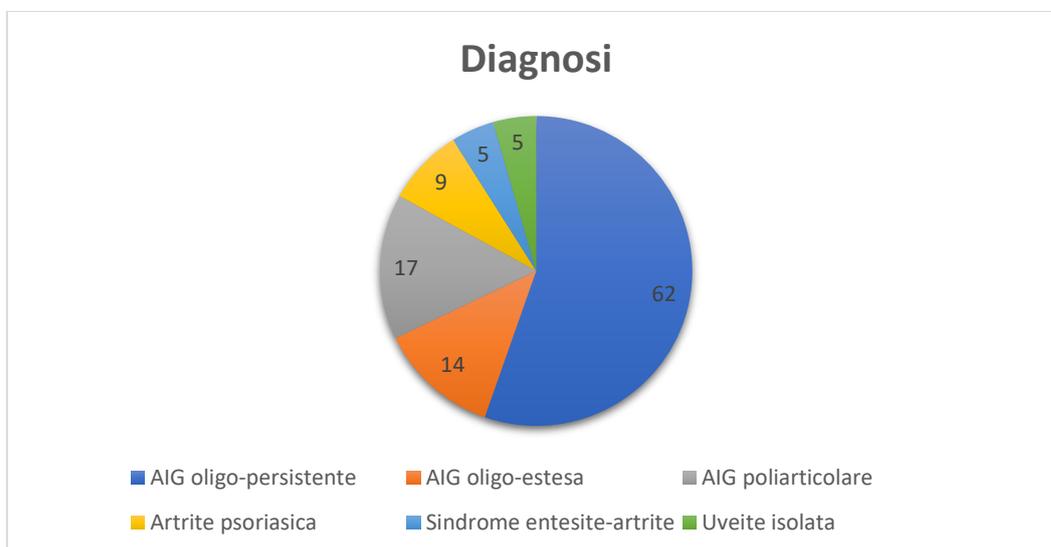


Figura 11. Distribuzione della diagnosi nella popolazione totale dello studio

All'interno del gruppo ORI, le diagnosi sono così distribuite: 43 oligo-persistente (55.1%), 13 oligo-estesa (16.6%), 8 poliarticolare (10.3%), 7 artrite psoriasica (9.0%), 2 sindrome entesite-artrite (2.6%), 5 uveite isolata (6.4%). Nel gruppo BIO sono invece risultate 19 AIG oligo-persistenti (55.9%), 1 AIG oligo-estesa (2.9%), 9 AIG poliarticolari (26.5%), 2 artriti psoriasiche (5.9%), 3 sindromi entesite-artrite (8.8%) e nessun caso di uveite isolata (Tabella VI).

Tabella VI. Distribuzione della diagnosi nei due gruppi

Diagnosi	Gruppo ORI (n, %)	Gruppo BIO (n, %)
AIG oligo-persistente	43, 55.1%	19, 55.9%
AIG oligo-estesa	13, 16.6%	1, 2.9%
AIG poliarticolare	8, 10.3%	9, 26.5%
Artrite psoriasica	7, 9.0%	2, 5.9%
Sindrome entesite-artrite B27	2, 2.6%	3, 8.8%
Uveite isolata	5, 6.4%	0, 0.0%

Una differenza importante ($p < 0.05$) riguarda i pazienti con diagnosi di uveite, sia essa isolata o associata ad AIG; nel complesso sono 57 i pazienti dello studio con una diagnosi di uveite, mentre 55 sono i pazienti trattati solo per AIG. Nel gruppo ORI però sono inclusi molti più pazienti con uveite (52) che senza (26), al contrario del gruppo BIO in cui si trovano 29 pazienti senza uveite e soli 5 pazienti che la presentano.

I pazienti con comorbidità sono 12 nel gruppo ORI e solamente 3 nel gruppo dei biosimilari. Quasi la metà presenta asma, mentre tra le altre comorbidità risultano disfunzioni del nodo del seno, dermatite atopica, fibromialgia, tireopatie autoimmuni, PCOS, Sindrome di Prader-Willi, emocromatosi ereditaria, anoressia nervosa, osteocondrite dissecante del ginocchio destro e linfedema primitivo dell'arto superiore sinistro.

6.2. Caratteristiche dei gruppi all'inizio della terapia

Al momento dell'avvio del farmaco, 110 pazienti erano già in trattamento (98.2%), il 50.0% con una combinazione tra metotrexato e steroide (MTX+PDN), seguito dal solo MTX (42.9%) e dalla sulfasalazina (5.4%). Solo due pazienti (1.8%), entrambi del gruppo ORI, non assumevano alcuna terapia, ma hanno iniziato ad assumere MTX insieme al farmaco anti-TNF (Tabella VII).

Tabella VII. Trattamento in atto al tempo 0

Terapia in atto al tempo 0	Gruppo ORI (n, %)	Gruppo BIO (n, %)	Totale (n, %)
MTX	35, 44.9%	13, 38.2%	48, 42.9%
MTX+PDN	39, 50.0%	17, 50.0%	56, 50.0%
Sulfasalazina	2, 2.6%	4, 11.8%	6, 5.4%
Nessuna terapia	2, 2.6%	0, 0.0%	2, 1.8%

In questo caso non ci sono particolari differenze tra i due gruppi, se non che la quota di pazienti che assumevano sulfasalazina è maggiore nel gruppo dei biosimilari (11.8%) rispetto al gruppo dell'originator (2.6%). Non sono state evidenziate differenze significative tra i due gruppi per quanto riguarda la dose media di MTX all'avvio di Adalimumab ($p=0.214$), che infatti è di 10.7mg/m² per il gruppo ORI e 10.1mg/m² per il gruppo dei biosimilari; sono minime le differenze ($p=0.634$) anche per quanto riguarda la dose di sulfasalazina all'inizio del follow-up, ovvero 26.2mg/kg nel gruppo ORI e 21.5mg/kg nel gruppo BIO. Nemmeno la differenza tra il dosaggio di PDN nei due gruppi è statisticamente significativa ($p=0.264$), in particolare è risultata una dose media di 0.16mg/kg per il gruppo ORI e di 1.02mg/kg per il gruppo BIO. Infine, i dosaggi medi di Adalimumab sono molto simili tra i due gruppi ($p=0.306$), dal momento che si ha un valore di 27.4mg/m² di farmaco originator e di 26.2mg/m² di biosimilare.

Una differenza significativa ($p=0.026$) si ha invece per il tempo medio di durata dell'eventuale terapia con cDMARDs prima dell'avvio del farmaco anti-TNF (Tabella VIII); il valore totale è di 32.8 mesi, 35.2 mesi nel gruppo ORI e 27.2 mesi nel gruppo BIO. Questa differenza è in gran parte legata alla precocità dell'esordio di malattia nel gruppo ORI rispetto all'altro

gruppo e al fatto che il farmaco originale veniva inizialmente avviato con un periodo di latenza rispetto alla diagnosi ben più lungo rispetto a quanto avviene per i farmaci biosimilari.

Tabella VIII. Durata in mesi di somministrazione di cDMARD al tempo 0

Gruppo	N	Media	Mediana	Minimo	Massimo	Deviazione std.
ORI	78	35.22	25.50	0.0	120.0	31.036
BIO	34	27.21	10.50	1.0	168.0	38.241
Totale	112	32.79	20.00	0.0	168.0	33.416

Per quanto riguarda le caratteristiche della malattia al tempo zero, il valore medio di JADAS-10 non si differenzia in maniera statisticamente significativa ($p < 0.05$) tra i due gruppi (Tabella IX); in particolare risulta di 6.35 nel gruppo ORI e di 9.76 nel gruppo dei farmaci biosimilari.

Tabella IX. Valori di JADAS al tempo 0

Gruppo	N	Media	Minimo	Massimo
ORI	73	6.35	0.0	24.0
BIO	34	9.76	2.0	23.0
Totale	107	7.44	0.0	24.0

Il calcolo è stato effettuato escludendo dal conteggio i cinque pazienti con uveite isolata, tutti inclusi nel gruppo ORI; nel gruppo BIO i pazienti avevano tutti un JADAS > 1.5 al momento dell'avvio di Adalimumab. Il valore massimo di JADAS nei due gruppi è di 24.0 per il gruppo ORI e di 23.0 per il gruppo BIO. Inoltre, sempre per quanto riguarda i pazienti con malattia articolare attiva all'avvio del farmaco anti-TNF, il numero medio di articolazioni attive è di 2.8 per il gruppo ORI e di 2.6 per il gruppo dei biosimilari.

Tra i 57 pazienti con diagnosi di uveite, 47 presentavano malattia oculare attiva al tempo zero, 3 su 5 nel gruppo BIO (60.0%) e 44 su 52 (84.6%) nel gruppo ORI. Le percentuali di positività di uveite all'inizio del follow-up sono quindi abbastanza simili, sebbene il numero di casi nel gruppo dei

biosimilari sia troppo basso per valutare se possa effettivamente esistere una differenza statisticamente significativa tra le due.

I valori medi di VES e di PCR risultano molto simili nel confronto tra i due gruppi. VES ha un valore totale medio di 19.49mm/h, 20.87mm/h nel gruppo ORI e 16.35mm/h nel gruppo BIO ($p=0.665$). La PCR media è risultata invece 8.53mg/L, con un valore di 9.36mg/L per il gruppo ORI e di 6.65mg/L per il gruppo dei biosimilari ($p=0.322$).

6.3. Analisi del raggiungimento della remissione

La maggior parte dei pazienti, 81 sugli 87 (93.1%) che presentavano un JADAS>1.5 all'inizio del follow-up, hanno raggiunto l'outcome remissione, definito come un valore di JADAS≤1.5 per almeno 6 mesi dopo l'inizio del trattamento con Adalimumab.

Il 92.5% dei casi all'interno del gruppo ORI ha raggiunto questo outcome, mentre si arriva al 94.1% nel gruppo BIO ($p=0.564$).

Il suddetto valore di JADAS viene raggiunto in media in 13.82 mesi per i pazienti del gruppo ORI e in 8.5 mesi in quelli trattati con biosimilare.

L'analisi di Kaplan-Meier evidenzia una differenza statisticamente molto significativa ($p=0,009$) tra i due gruppi per il tempo necessario al raggiungimento della remissione (Figura 12).

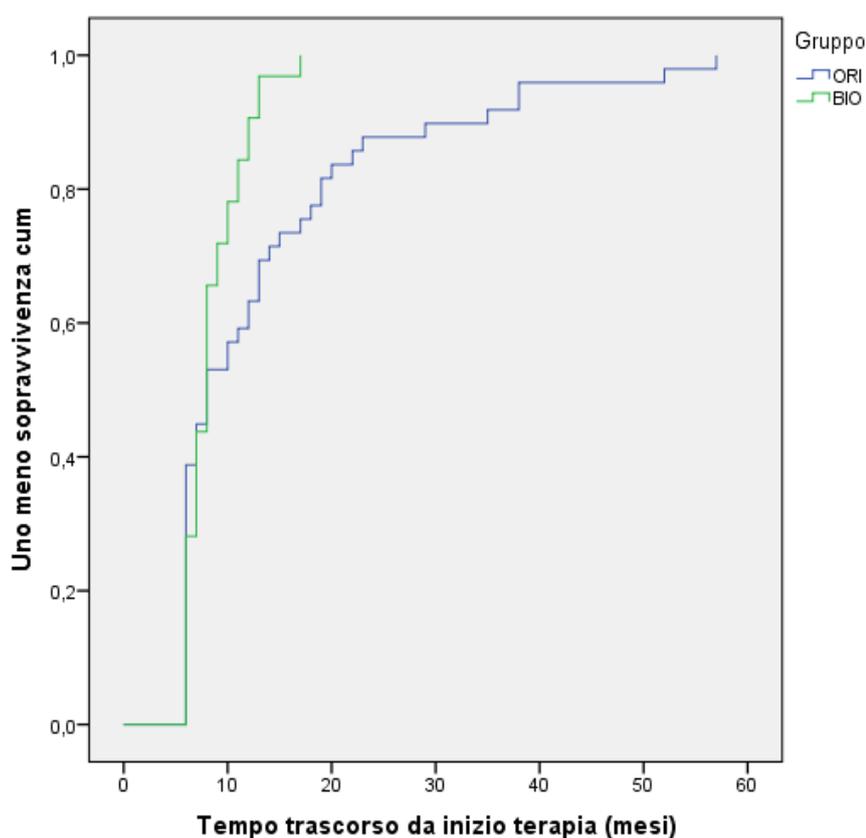


Figura 12. Curve di raggiungimento della remissione articolare (JADAS≤1,5 per almeno 6 mesi) nei due gruppi

Anche l'outcome corrispondente alla riduzione del numero di articolazioni di almeno un terzo per almeno 6 mesi viene raggiunto dalla maggior parte dei pazienti dall'inizio del follow-up (92.9%), con valori simili ($p=0.466$) per il gruppo del farmaco originale (94.0%) e dei biosimilari (91.2%). I tempi di raggiungimento dell'outcome rispecchiano quelli relativi all'outcome "JADAS \leq 1.5 per almeno 6 mesi", poiché si attestano in media sui 10.8 mesi con un massimo di 55.0 mesi per il gruppo ORI e sugli 8.2 mesi con un massimo di 17.0 mesi per il gruppo BIO ($p=0.219$).

L'outcome relativo alla remissione dell'uveite secondo i criteri SUN [22] per almeno 6 mesi è stato raggiunto da 45 pazienti con uveite attiva al tempo 0 su 47 (95.7%); 43 pazienti su 44 (97.7%) nel gruppo ORI e 2 su 3 (66.7%) nel gruppo BIO hanno avuto una remissione di malattia oculare dopo l'avvio del farmaco anti-TNF, con tempistiche in questo caso molto più simili, 8.1 mesi per l'originator e 9.0 mesi per i biosimilari ($p=0.739$). La differenza in percentuale tra i due gruppi in questo caso non può essere considerata statisticamente significativa per via dell'esiguo numero di casi nel gruppo BIO.

Infine, i valori medi di VES misurati sugli 81 pazienti che hanno avuto una remissione della malattia articolare sono simili tra i due gruppi, cioè 13.2mm/h per quanto riguarda l'originator e 8.0mm/h per i farmaci biosimilari ($p=0.158$). Quello che invece presenta una differenza significativa ($p=0.02$) tra i due gruppi è il valore di PCR al momento della remissione dell'AIG: tra i 49 pazienti del gruppo ORI inclusi in questa valutazione, il valore medio di PCR risulta 2.2mg/L, con una mediana di 2.0mg/L ed un valore massimo di 18.0mg/L, mentre per i 32 pazienti del gruppo BIO il valore medio è di 2,47mg/L, la mediana di 2.5mg/L e il valore massimo di 5.0mg/L (Tabella X).

Tabella X. Valori degli indici di flogosi al momento della remissione

Gruppo	N	Media	Mediana	Minimo	Massimo	Deviazione std.
VES						
ORI	49	13.18	6.00	1.0	77.0	14.916
BIO	32	7.94	5.50	2.0	51.0	8.915
Totale	81	11.11	6.00	1.0	77.0	13.075
PCR						
ORI	49	2.20	2.00	0.0	18.0	2.700
BIO	32	2.47	2.50	0.0	5.0	1.295
Totale	81	2.31	2.00	0.0	18.0	2.245

6.4. Gestione della terapia

Tutti i pazienti sono stati trattati con un cDMARD dall'inizio della terapia con Adalimumab. Durante il follow-up 97 pazienti (86.6%) hanno avuto almeno una riduzione di MTX o sulfasalazina, nel dettaglio l'84.6% dei pazienti nel gruppo ORI e il 91.2% dei pazienti nel gruppo BIO ($p=0.269$). In media, il numero di riduzioni del dosaggio del cDMARD nei pazienti trattati con l'anti-TNF originale è di 2.39, mentre nell'altro gruppo il valore risulta 1.68. La differenza tra i due è significativa ($p=0.007$), ma è influenzata dal valore massimo del numero di riduzioni, 7 per il gruppo dell'originator e 4 per il gruppo dei biosimilari. Per questo motivo è stata calcolata anche la frequenza media annua delle riduzioni, tenendo conto della durata molto diversa dei tempi di follow-up tra i due gruppi. La differenza anche in questo caso è significativa, ma i valori ottenuti sono opposti, perché nel gruppo ORI si raggiunge una frequenza di 0.6 riduzioni all'anno e nel gruppo BIO si arriva a 1.1 riduzioni annue ($p<0.05$). Anche per quanto riguarda il tempo medio trascorso per giungere alla prima riduzione del cDMARD la differenza è statisticamente significativa ($p=0,027$), ossia 12.4 mesi per il gruppo ORI e 8.8 mesi per il gruppo BIO. Infine, per quanto riguarda il numero di pazienti che hanno sospeso il cDMARD almeno una volta dall'inizio del follow-up, i valori sono coerenti all'interno dei due gruppi, poiché interessa 38 su 78 (48.7%) pazienti del gruppo ORI e 14 su 34 (41.2%) pazienti del gruppo BIO. La differenza ($p=0.005$) risiede anche in questo caso nel tempo necessario per arrivare a tale sospensione, in media 44.9 mesi nel gruppo del farmaco originale e 24.0 mesi nel gruppo dei biosimilari; va detto che la differenza tra i valori massimi è netta (120.5 mesi in originator e 38.0 mesi in biosimilare), ma le mediane rimangono comunque molto diverse, 39.0 mesi contro 24.5 mesi.

Adalimumab originator è stato ridotto di dosaggio almeno una volta nel corso del follow-up nel 47.7% dei casi, mentre i biosimilari nel 20.6%. Tale differenza è significativa ($p=0.007$), diversamente al tempo trascorso per raggiungere la prima delle eventuali riduzioni; in valore medio i risultati del gruppo ORI (42.1 mesi) si discostano abbastanza, anche se non in

maniera significativa ($p=0.183$), da quelli del gruppo dei biosimilari (27.6 mesi), ma le mediane (33.3 mesi e 24.3 mesi) sono più simili, dal momento che anche in questo caso il valore massimo in originator (120.5 mesi) è molto più alto che in biosimilare (42.0 mesi). Il numero di riduzioni totale è estremamente simile tra i due gruppi, in media 1.76 per il gruppo ORI e 1.3 per il gruppo BIO, ma la mediana risulta di 1.0 in entrambi i casi ($p=0.447$). Quello che invece è diverso in maniera significativa ($p=0.022$) è la frequenza media annua di riduzioni del farmaco originale (0.27) e dei biosimilari (0.39), poiché in questo caso si tiene conto della diversa durata media di follow-up tra i due.

Per quanto riguarda poi le sospensioni del farmaco anti-TNF (Figura 13), sono state considerati gli stop per buon controllo di malattia, cattivo controllo di malattia, effetti collaterali e infezioni, oltre alle sospensioni volontarie della terapia da parte di genitori o paziente. In questo caso la differenza tra i due gruppi è statisticamente significativa ($p=0.003$), poiché mentre 28 pazienti su 78 (36.0%) hanno sospeso il farmaco originator per qualsiasi motivo, solo 3 su 34 (8.8%) hanno interrotto la terapia con biosimilare.

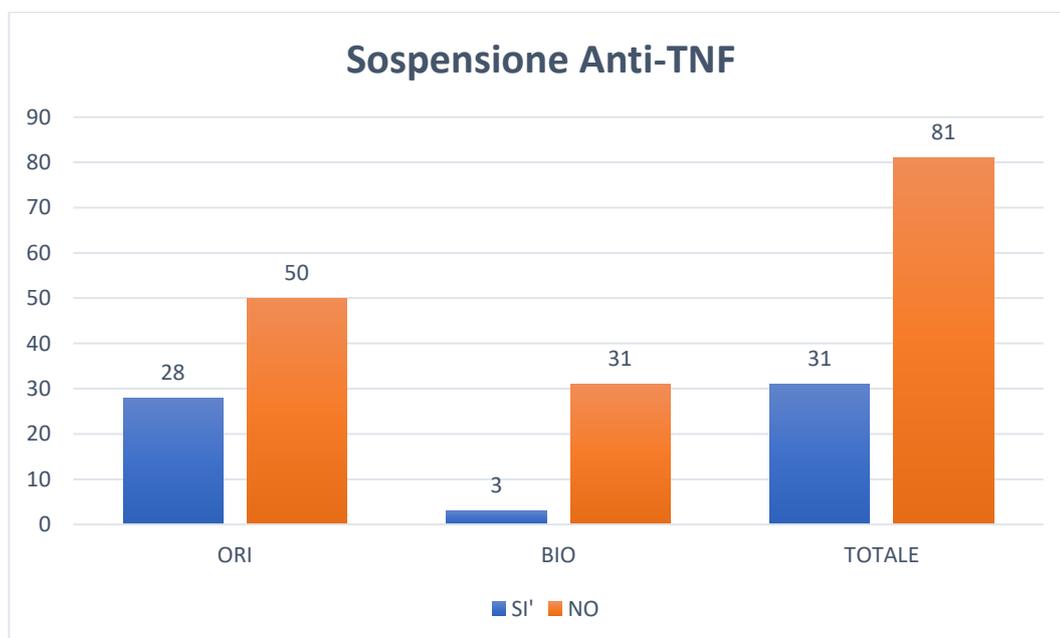


Figura 13. Distribuzione della sospensione dell'anti-TNF

Tra questi ultimi, uno ha sospeso il farmaco volontariamente, un altro per un duraturo ed ottimale controllo di malattia e l'ultimo per effetti collaterali. Tra i pazienti che hanno invece sospeso il farmaco originator (Figura 14), la maggior parte (60.7%) lo ha fatto per uno scarso controllo della malattia, in particolare nel 47.1% dei casi sia oculare che articolare, nel 29.4% solo articolare e nel 23.5% solo oculare. Per questi pazienti, la soluzione è stata il passaggio ad altri farmaci biologici, sia ad un altro anti-TNF come etanercept (29.4% dei casi), che ad altri farmaci come tocilizumab ed abatacept (70.6% dei casi). Nel 18.0% dei pazienti l'originator è stato sospeso per un buon controllo di malattia, mentre infezioni, effetti collaterali e sospensioni volontarie sono state cause dell'interruzione ciascuna nel 7.1% dei casi.



Figura 14. Motivi di sospensione dell'Anti-TNF

L'intervallo temporale medio tra l'inizio del follow-up e la sospensione dell'anti-TNF è risultato di 62.8 mesi per il gruppo ORI e di 18.0 mesi per il gruppo BIO, però sia il netto divario tra i valori massimi nei due gruppi (175.5 mesi e 36.8 mesi) che l'esiguo numero di casi di sospensione di un farmaco biosimilare impediscono di definire un'eventuale significatività statistica.

Tra i 31 pazienti che hanno sospeso la terapia con anti-TNF, in 9 hanno poi nuovamente avviato la terapia Adalimumab. Nello specifico, due pazienti trattati con biosimilare hanno ripreso lo stesso trattamento, un altro paziente trattato con biosimilare ha invece avviato l'originator, mentre 7 pazienti su 28 del gruppo ORI hanno ricominciato ad assumere l'originator stesso. Tra questi ultimi, 4 casi su 5 di sospensione per buon controllo di malattia sono stati poi seguiti da una ripresa del farmaco per ricaduta di malattia oculare, articolare o entrambe.

6.5. Analisi delle ricadute

I pazienti che durante il follow-up hanno presentato almeno una recidiva di artrite, identificata con un valore di JADAS \geq 4, sono stati 45, dunque il 40.2% del totale. La stragrande maggioranza (40 su 45 pazienti) sono inclusi nel gruppo ORI, più popolato e con un tempo medio di follow-up più lungo, mentre solo 5 pazienti su 34 del gruppo BIO sono ricaduti.

All'interno del gruppo ORI il 51.3% ha avuto una ricaduta almeno una volta, mentre solo il 14.7% dei pazienti che hanno assunto un biosimilare è ricaduto, una differenza che è statisticamente significativa ($p<0.05$). Il numero totale di eventi di recidiva articolare tra i pazienti dello studio è 97, tra cui 89 si sono manifestati nel gruppo ORI e soltanto 8 nel gruppo BIO. Il numero medio di ricadute nel gruppo del farmaco originale è 1.17 per paziente ed il valore massimo, raggiunto da uno solo di questi ultimi, è di 6. Nel gruppo BIO, il numero medio di ricadute per paziente è di 0.24 ed il massimo raggiunto è 4. Naturalmente, anche in questo caso la durata del follow-up influenza i valori nei due gruppi, per cui è stata calcolata la frequenza media annua di ricaduta articolare, la quale è risultata 0.26 per l'originator e 0.08 per i biosimilari, una differenza che è statisticamente significativa ($p=0,001$).

Al momento della prima ricaduta, nella maggior parte dei casi il dosaggio del farmaco biologico è risultato identico o ridotto rispetto al dosaggio iniziale, infatti soltanto in 3 casi, tutti nel gruppo ORI, la dose era aumentata rispetto al tempo 0. In particolare, nel gruppo ORI la dose di Adalimumab alla prima ricaduta è invariata rispetto a quella d'avvio nel 52.5% dei casi (21 pazienti su 40), mentre nel gruppo BIO la dose è ridotta nell'80.0% dei casi (4 pazienti su 5), ma questa differenza non è statisticamente significativa ($p=0.317$). Se invece si considerano tutti i singoli casi di ricaduta, complessivamente la dose è spesso mantenuta (47.4%), ma è maggiore la quota di casi in cui il dosaggio è aumentato rispetto all'avvio del farmaco (23.6%) e si riduce invece la percentuale di casi con dose ridotta (30.9%). In questo caso, all'interno dei due gruppi le differenze di dosaggio al tempo di ogni ricaduta sono più marcate rispetto a quelle relative alla sola prima ricaduta, 49,4% dose piena e 27.0% dose

ridotta per l'originator, 25% dose piena e 75% dose ridotta per i biosimilari. Tali differenze risultano statisticamente significative ($p=0.021$):. La tabella XI riporta le differenze tra le terapie in atto nei due gruppi al momento di ogni episodio di ricaduta articolare per i primi 3 eventi.

Tabella XI. Terapia in atto al momento delle ricadute di malattia articolare

N° ricaduta	Terapia in atto	Gruppo			
		ORI		BIO	
		N° di casi	%	N° di casi	%
1	Dose ridotta	16	40.0%	4	80.0%
	Dose piena	21	52.5%	1	20.0%
	Dose aumentata	3	7.5%	0	0.0%
2	Dose ridotta	4	15.4%	1	100.0%
	Dose piena	12	46.2%	0	0.0%
	Dose aumentata	10	38.5%	0	0.0%
3	Dose ridotta	2	14.3%	1	100.0%
	Dose piena	7	50.0%	0	0.0%
	Dose aumentata	5	35.7%	0	0.0%

Per quanto riguarda la terapia messa in atto in caso di recidiva articolare, in 40 pazienti (41.2%) è stato aumentato il dosaggio di Adalimumab, associandolo all' aumento di dose o alla ripresa del cDMARD non biologico (nel 21.6% degli eventi) o all'avvio di una terapia con steroide sistemico (nel 23.7% degli eventi). Artrocentesi con infiltrazione di steroidi intra-articolari sono state eseguite nel 39.2% delle ricadute e in 18 casi (18.6%) è stato attuato un altro tipo di intervento terapeutico, principalmente la sospensione dell'anti-TNF seguita dal passaggio ad altro farmaco biologico, soprattutto dalla terza ricaduta in poi.

Per quanto riguarda il tempo di sopravvivenza libero dalla prima ricaduta di malattia articolare dal momento dell'avvio del trattamento con Adalimumab, considerando unicamente i 45 pazienti che sono ricaduti almeno una volta, il valore medio complessivo risulta di 34.4 mesi. Per i

pazienti del gruppo ORI la media è più alta (35.3 mesi, con range 28.2-42.8) rispetto a quelli del gruppo BIO (25.2 mesi, con range 15.2-35.2). L'analisi di Kaplan-Meier non evidenzia differenze statisticamente significative tra i due gruppi ($p=0.22$). La figura 15 mostra le curve di sopravvivenza libera dal primo evento di ricaduta articolare nei due gruppi.

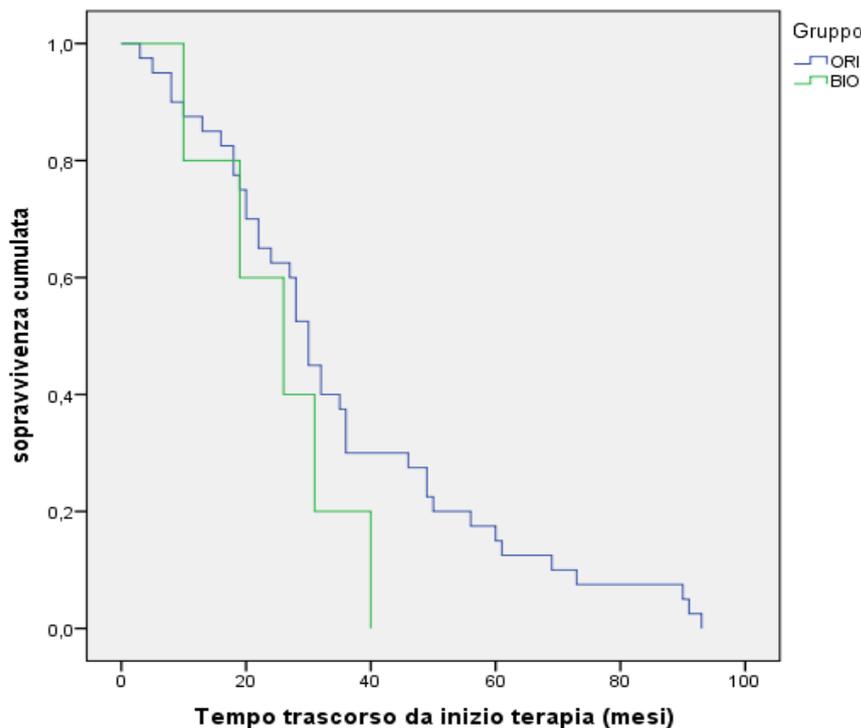


Figura 15. Curve di sopravvivenza libera da malattia articolare nei due gruppi

Tra i 57 pazienti che al momento dell'avvio del follow-up presentavano uveite, 39 sono ricaduti almeno una volta. Soltanto 2 su 5 pazienti nel gruppo BIO (40.0%) hanno presentato almeno una ricadiva, mentre nel gruppo ORI i casi sono stati 37 su 52 (71.2%); la differenza non è però significativa ($p=0.175$). Le ricadute nel complesso sono state 148, di cui soltanto due eventi di prima ricadiva appartengono al gruppo BIO, mentre tutti gli altri sono avvenuti nel gruppo ORI, fino ad un massimo di 8 ricadute per tre pazienti. In media il numero di ricadute per paziente è 2.81 in originator e 0.4 in biosimilare, ma normalizzando per il tempo di follow-up si ottiene una frequenza annuale media di ricadute di 0.53 per il gruppo ORI e 0.32 per il gruppo BIO, differenza che non risulta statisticamente significativa ($p=0.276$)

Il dosaggio di Adalimumab al momento della prima ricaduta è risultato per la maggior parte invariato rispetto all'inizio del follow-up (66.7%), mentre era ridotto nel 25.6% dei casi totali e aumentato nel 7.7%. Nei due gruppi le percentuali sono simili ($p=0.561$), l'unica differenza è che nel gruppo dei biosimilari il dosaggio non è mai risultato aumentato. Considerando nel complesso tutti i casi di ricaduta, la terapia con Adalimumab è risultata invariata nel 47.3% dei casi, aumentata nel 33.8% e ridotta nel 18.9% ed anche in questo caso la differenza tra i due gruppi non si è dimostrata statisticamente significativa ($p=0.456$).

Per quanto riguarda la terapia degli eventi di recidiva oculare, nel 98.0% (145 su 148) dei casi complessivi è stata aumentata o modificata la terapia topica oculare, associando questo intervento all'aumento o alla ripresa di Adalimumab in 30 casi (20.3% degli eventi), all'aumento o alla ripresa del cDMARD non biologico in 14 casi (9.5% degli eventi) o all'avvio di una terapia con steroide sistemico in 8 casi (5.4% degli eventi). La sospensione dell'anti-TNF seguita dal passaggio ad altro farmaco biologico ha rappresentato l'intervento terapeutico nel 4.1% dei casi, ma solo dalla terza ricaduta in poi.

Per quanto riguarda il tempo di sopravvivenza libero dalla prima ricaduta di malattia oculare dal momento dell'avvio del trattamento con Adalimumab, considerando unicamente i 39 pazienti che sono ricaduti almeno una volta, il valore medio complessivo risulta di 28.0 mesi. Per i pazienti del gruppo ORI la media è leggermente più alta (28.3 mesi, con range 21.1-35.3) rispetto a quelli trattati coi biosimilari (22.0 mesi, con range 4.4-39.6), ma l'analisi di Kaplan-Meier non ha evidenziato una differenza statisticamente significativa ($p=0.589$). La figura 16 mostra le curve di sopravvivenza libera dal primo evento di ricaduta oculare nei due gruppi.

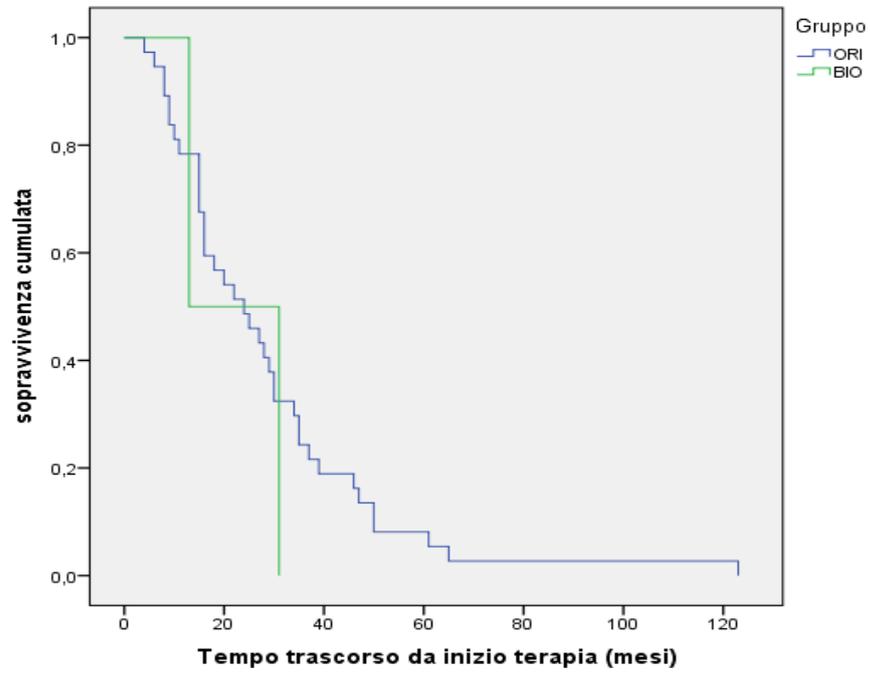


Figura 16. Curve di sopravvivenza libera da malattia oculare nei due gruppi

6.6. Effetti collaterali

I pazienti colpiti da eventi infettivi riconducibili alla somministrazione del farmaco, tra cui gli episodi gravi che hanno causato il ricovero del paziente, sono stati 16 (14.3%), 14 nel gruppo ORI (17.9%) e 2 nel gruppo BIO (5.9%). Tale differenza non risulta statisticamente significativa ($p>0.05$). I casi di infezione severa con ricovero sono stati 4, tutti nel gruppo ORI. Le infezioni di gran lunga più frequenti sono risultate quelle respiratorie, seguite dalle otiti. Seguono le infezioni gastrointestinali, che in due casi, peraltro, si sono manifestate in forma grave con conseguente ricovero, le infezioni urogenitali e le infezioni cutanee, tra cui un caso di impetigine diffusa che ha portato al ricovero del paziente.

I pazienti che hanno invece manifestato altri effetti collaterali associati alla somministrazione di Adalimumab sono 18 (16,1%), di cui 15 nel gruppo ORI (19.2%) e 3 nel gruppo BIO (8.8%). Tra questi ultimi, gli effetti avversi presentatisi sono stati un caso di reazione cutanea eczematosa, un caso di epistassi recidivanti in seguito alla somministrazione e un caso di intenso dolore e bruciore nel sito di iniezione. Il farmaco originator è invece stato associato a vari episodi di cefalea in 5 pazienti, dolore e bruciore in sede di iniezione in 4 pazienti, forte nausea in un caso, episodi febbrili ricorrenti dopo la somministrazione in un altro caso, mentre in 6 pazienti ha determinato reazioni cutanee psoriasiformi principalmente nella sede di iniezione. Nemmeno in questo caso la differenza tra i due gruppi risulta statisticamente significativa ($p>0.05$).

La figura 17 riassume i casi complessivi di effetti collaterali nella popolazione dello studio.

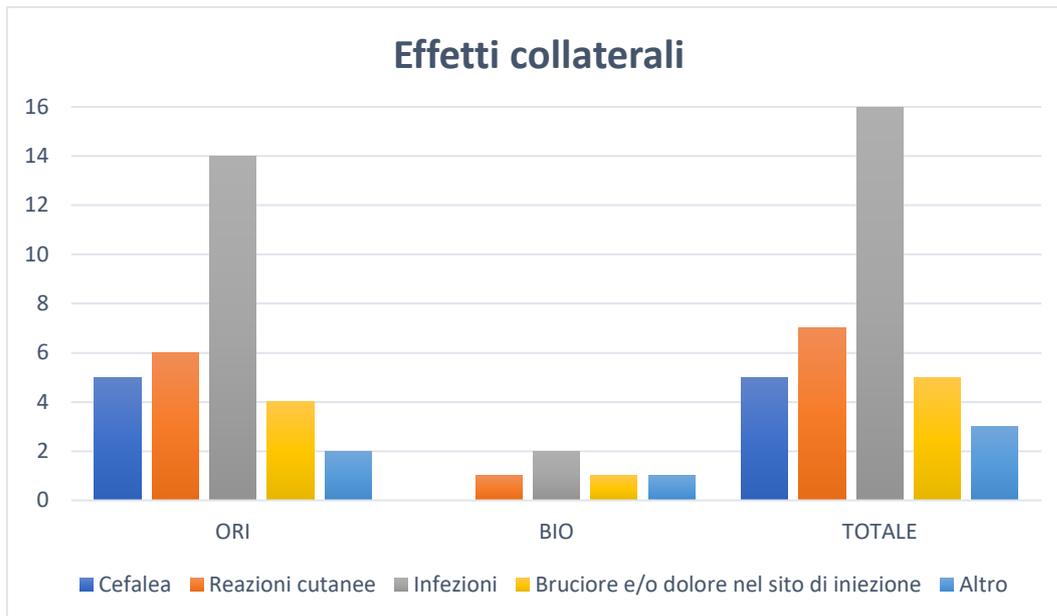


Figura 17. Distribuzione degli effetti collaterali nella popolazione dello studio

7. DISCUSSIONE

In questo studio, sono stati comparati il gruppo ORI e il gruppo BIO e, sebbene la numerosità dei due gruppi sia molto diversa, non sono emerse particolari differenze tra i due gruppi per quanto riguarda la maggior parte delle caratteristiche cliniche e demografiche e in tal senso si può affermare che lo studio non sia affetto da grossi bias di selezione. Alcune differenze riguardano l'età media alla diagnosi di malattia, significativamente più elevata nel gruppo BIO e la durata media del follow-up, viceversa significativamente maggiore nel gruppo ORI. Anche per quanto riguarda la diagnosi di uveite la differenza è importante, poiché nel gruppo BIO è incluso un numero minore di pazienti con uveite rispetto al gruppo ORI. Quest'ultimo aspetto potrebbe influenzare la severità della malattia dei pazienti inclusi in tale gruppo e di conseguenza anche i risultati relativi all'outcome remissione.

La terapia in atto al momento dell'avvio di Adalimumab è sovrapponibile nei due gruppi, ma il tempo medio di durata dell'eventuale terapia con cDMARDS prima dell'inizio del follow-up è significativamente più elevato nel gruppo ORI. Questo è senz'altro legato alla maggiore precocità di diagnosi nei pazienti di tale gruppo, ma soprattutto al fatto che i farmaci biotecnologici anti-TNF vengono affiancati ai cDMARDS nel trattamento dei pazienti affetti da AIG e/o uveite molto prima rispetto a quanto avveniva in passato, e di conseguenza i biosimilari, introdotti più recentemente, sono utilizzati più precocemente rispetto al farmaco originale.

Le caratteristiche cliniche al tempo 0 sono anch'esse sovrapponibili, con l'unica differenza significativa riguardante il valore di JADAS-10, più elevato in media nel gruppo BIO. Questa differenza è però in parte legata alla presenza nel gruppo ORI di numerosi pazienti con malattia articolare inattiva al tempo 0, i quali hanno dunque in un primo momento avviato la terapia con Adalimumab per trattare solamente l'uveite.

La remissione di AIG definita come $JADAS \leq 1.5$ per almeno 6 mesi viene raggiunta da quasi tutti i pazienti in entrambi i gruppi con percentuali praticamente identiche. La differenza risiede però nel tempo di raggiungimento di questo outcome, poiché dall'analisi di Kaplan-Meier risulta che i pazienti del gruppo ORI impiegano mediamente un tempo maggiore rispetto a quelli del gruppo BIO per raggiungere la remissione. Questa differenza può essere dovuta ad una maggiore severità dell'AIG nel gruppo ORI, probabilmente, come sopra citato, per via dell'elevato numero di pazienti con uveite come complicanza di malattia in questo gruppo. Inoltre, anche il fatto che mediamente i pazienti del gruppo BIO abbiano iniziato molto prima la terapia con Adalimumab rispetto a quelli del gruppo ORI, può avere avuto un significativo effetto sulla severità della malattia e ancora maggiore sulla velocità di raggiungimento della remissione dei pazienti in tale gruppo. In questo senso, l'approccio treat-to-target che consiste nel trattare la patologia più precocemente, in maniera mirata e con controlli seriat, ha sicuramente influenzato maggiormente i risultati del gruppo BIO, poiché il gruppo ORI include molti pazienti trattati in modo molto meno aggressivo e mirato.

Per quanto riguarda l'outcome remissione definito come riduzione del numero di articolazioni attive di almeno un terzo per almeno 6 mesi, i valori dei due gruppi sono simili sia in relazione alla percentuale di pazienti che raggiungono la remissione che al tempo necessario per raggiungerla. Lo stesso vale per la remissione di uveite secondo i criteri SUN, ma in questo caso il numero esiguo di pazienti trattati per uveite nel gruppo BIO non permette di trarre delle conclusioni definitive.

La gestione della terapia con cDMARDS e anti-TNF durante il follow-up è abbastanza equiparabile nei due gruppi, ma esistono alcune differenze significative. Ad esempio, la frequenza media annua di riduzioni dei cDMARDS è maggiore nel gruppo BIO, mentre sempre in questo gruppo il tempo necessario per raggiungere la prima di tali riduzioni è inferiore. Inoltre, seppur non in maniera significativa, anche il numero dei pazienti che hanno ridotto almeno una volta il cDMARD è più elevato nel gruppo BIO. Anche Adalimumab risulta venire ridotto mediamente più volte in un

anno e in maniera significativamente più precoce nel gruppo BIO che nel gruppo ORI. Tutti questi risultati possono essere spiegati ancora una volta con il differente approccio alla malattia dei pazienti dei due gruppi, poiché come detto nel gruppo BIO sono inclusi pazienti con malattia di durata minore e trattati in maniera più mirata.

Sia i cDMARDS che soprattutto Adalimumab presentano invece un tasso di sospensione più alto nel gruppo ORI che nel gruppo BIO, anche se entrambi vengono sospesi mediamente prima in quest'ultimo. Adalimumab è stato sospeso molte più volte nel gruppo ORI, principalmente per uno scarso controllo di malattia, ma anche per il raggiungimento della remissione della malattia, anche se in quest'ultimo caso è stato spesso necessario riprendere il trattamento successivamente, in seguito ad una ricaduta.

Il numero di ricadute intese come $JADAS \geq 4$ è significativamente più elevato nel gruppo ORI, così come la frequenza media annua di ricaduta calcolata dopo normalizzazione per durata del follow-up, per cui queste differenze non sembrano dovute alla durata maggiore del follow-up nel gruppo dell'originator. Dall'analisi di Kaplan-Meier emerge invece che il tempo medio di sopravvivenza libera dalla prima ricaduta è maggiore nel gruppo BIO, ma in questo caso la differenza non è significativa.

Anche le ricadute di uveite sono molto più frequenti nel gruppo ORI, ma né la differenza tra le frequenze medie annue nei due gruppi né quella tra la sopravvivenza media libera da recidiva emersa dall'analisi di Kaplan-Meier, risultano statisticamente significative. Anche in questo caso però, per quanto riguarda l'uveite è difficile valutare adeguatamente le differenze tra i due gruppi, data l'evidente differenza di numerosità nella casistica esaminata.

Non sono emersi molti casi di effetti collaterali associati ad Adalimumab nella popolazione dello studio. In percentuale tali effetti avversi si sono presentati maggiormente nel gruppo ORI, ma la differenza non è statisticamente significativa. Le infezioni rappresentano il disturbo più comune in entrambi i gruppi, ma soltanto nel gruppo ORI si sono talvolta

presentate in forma così grave da causare il ricovero del paziente. Anche gli altri effetti collaterali, come cefalea, reazioni cutanee o dolore nel sito di iniezione si sono presentati prevalentemente in forma lieve, mentre solo in un numero esiguo di casi, più frequenti nel gruppo ORI, gli effetti collaterali hanno causato la sospensione della terapia.

8. CONCLUSIONI

Il BIO-JUNIOR Study rappresenta il primo studio che si propone di confrontare l'efficacia e la sicurezza dei farmaci biosimilari di Adalimumab rispetto all'originale in una coorte di pazienti pediatriche affetti da AIG e/o uveite e naïve ai farmaci biotecnologici. Infatti, rispetto allo studio OBSIDIAN del 2022 (di Maccora et al.) [64], che valuta il profilo di efficacia e sicurezza dei farmaci biosimilari in una coorte di pazienti che eseguono uno switch dal farmaco originale, in questo studio sono inclusi nel gruppo dei biosimilari solamente pazienti che non hanno mai assunto un farmaco biologico precedentemente.

Tra i vantaggi di questo studio c'è il fatto che tutti i pazienti sono stati seguiti da un unico centro e per questo valutati sempre con gli stessi criteri diagnostici e con le stesse modalità operative durante tutto il follow-up. I due gruppi sono comparabili dal punto di vista delle caratteristiche cliniche e demografiche, per cui non sono presenti grossi bias di selezione.

I limiti di questo studio sono la natura retrospettiva, la differenza nel numero di pazienti inclusi nei due gruppi. Questo vale in particolare per i pazienti con uveite, cosa che non consente di valutare in modo statisticamente significativo l'efficacia e la sicurezza dei due farmaci per quanto riguarda questa complicanza dell'AIG. Anche la differenza di tempo tra la diagnosi di malattia e l'inizio della terapia sono significativamente diverse tra i due gruppi, il che potrebbe incidere in particolare sui risultati migliori per quanto riguarda il raggiungimento della remissione nei pazienti del gruppo dei biosimilari.

In conclusione, i farmaci biosimilari di Adalimumab sono risultati efficaci nel trattamento di pazienti affetti da AIG e/o uveite naïve ai farmaci biotecnologici, poichè sono caratterizzati da un tempo necessario per raggiungere la remissione minore, da un numero di ricadute minore e da un tempo libero da malattia maggiore rispetto all'originale. Inoltre, i biosimilari di Adalimumab appaiono sicuri, dal momento che non sono causa di effetti collaterali più frequentemente rispetto all'originale.

Dati i risultati incoraggianti del presente studio e alla luce del costo più contenuto rispetto a quello dell'originale, è auspicabile che in futuro tali

farmaci siano utilizzati precocemente in modo da modificare positivamente la storia clinica dei pazienti non responsivi ai cDMARDs e la loro qualità di vita. Studi prospettici comparativi sono necessari per confermare o meno i risultati di real life emersi dal presente studio riguardo la sicurezza e l'efficacia dei biosimilari di Adalimumab.

9. BIBLIOGRAFIA

- 1- Corona F, Petaccia A, Dell'Era L, Agostono C: Artrite Idiopatica Giovanile. In: Manuale di Pediatria – La Pratica Clinica, Zuccotti GV, Esculapio, 2016, pp 868-876.
- 2- Wu EY, Van Mater HA, Rabinovich CE: Artrite Idiopatica Giovanile. In: Pediatria di Nelson, Kliegman RM, Stanton B, Geme JS, Schor NF, Behrman RE, Elsevier, 2012, pp 871-881.
- 3- Petty RE, Laxer RM, Wedderburn LR: Juvenile Idiopathic Arthritis: Classification and basic concepts. In: Textbook of Pediatric Rheumatology, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR, Mellins ED, Fuhlbrigge RC, Elsevier, 2021, pp 209-215.
- 4- Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, He X, Maldonado-Cocco J, Orozco-Alcala J, Prieur AM, Suarez-Almazor ME, Woo P; International League of Associations for Rheumatology. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol.* 2004 Feb;31(2):390-2.
- 5- Rosenberg AM: Do we need a new classification of juvenile idiopathic arthritis? *Clin Immunol* 2020; 211: 108298.
- 6- Martini A, Ravelli A, Avcin T, Beresford MW, Burgos-Vargas R, Cuttica R, Ilowite NT, Khubchandani R, Laxer RM, Lovell DJ, Petty RE, Wallace CA, Wulffraat NM, Pistorio A, Ruperto N: Towards new classification criteria for juvenile idiopathic arthritis. First steps. *Pediatric International Trials Organization international consensus. J Rheumatol* 2019; 46(2): 190-197.
- 7- Ravelli A, Varnier GC, Oliveira S, Castell E, Arguedas O, Magnani A, Pistorio A, Ruperto N, Magni-Manzoni S, Galasso R, Lattanzi B, Dalprà S, Battagliese A, Verazza S, Allegra M, Martini A: Antinuclear antibody-positive patients should be grouped as a separate category in the classification of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2011; 63(1): 267-275.
- 8- Eisenstein EM, Berkun Y: Diagnosis and classification of juvenile idiopathic arthritis. *J Autoimmun* 2014; 48-49: 31-33.
- 9- Thierry S, Fautrel B, Lemelle I, Guillemin F: Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Joint Bone Spine* 2014; 81(2): 112-117.

- 10-AI-Mayouf, S.M., Al Mutairi, M., Bouayed, K. *et al.* Epidemiology and demographics of juvenile idiopathic arthritis in Africa and Middle East. *Pediatr Rheumatol* 19, 166 (2021).
- 11-Saurenmann RK, Rose JB, Tyrrell P, Feldman BM, Laxer RM, Schneider R, Silverman ED: Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in a multiethnic cohort: ethnicity as a risk factor. *Arthritis Rheum* 2007; 56(6): 1974-1984.
- 12-Rosenberg AM, Jariwala M, Cron RQ: Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis. In: *Textbook of Pediatric Rheumatology*, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR, Mellins ED, Fuhlbrigge RC, Elsevier, 2021, pp228-240.
- 13-Hersh AO, Prahalad S. Immunogenetics of juvenile idiopathic arthritis: A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2015 Nov;64:113-24.
- 14-Hinks A, Cobb J, Marion MC, Prahalad S, Sudman M, Bowes J, Martin P, Comeau ME, Sajuthi S, Andrews R, Brown M, Chen WM, Concannon P, Deloukas P, Edkins S, Eyre S, Gaffney PM, Guthery SL, Guthridge JM, Hunt SE, James JA, Keddache M, Moser KL, Nigrovic PA, Onengut-Gumuscu S, Onslow ML, Rosé CD, Rich SS, Steel KJ, Wakeland EK, Wallace CA, Wedderburn LR, Woo P: Dense Genotyping of immune loci in juvenile idiopathic arthritis identifies 14 new susceptibility loci. *Nat Genet* 2013; 45(6): 664-669.
- 15-Neufeld KM, Karunanayake CP, Maenz LY, Rosenberg AM: Stressful life events antedating chronic childhood arthritis. *J Rheumatol* 2013; 40(10): 1756-1765.
- 16-Xin L, He F, Li S, Zhou ZX, Ma XL. Intestinal microbiota and juvenile idiopathic arthritis: current understanding and future prospective. *World J Pediatr.* 2021 Feb;17(1):40-51.
- 17-Huemer C, Malleson PN, Cabral DA, Huemer M, Falger J, Zidek T, Petty RE: Patterns of joint involvement at onset differentiate oligoarticular juvenile psoriatic arthritis from pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002; 29(7): 1531-1535.
- 18-Stoll ML, Kau CH, Waite PD, Cron RQ. Temporomandibular joint arthritis in juvenile idiopathic arthritis, now what? *Pediatr Rheumatol Online J.* 2018 Apr 25;16(1):32
- 19-Nigrovic PA, Stoll ML: Psoriatic Juvenile Idiopathic Arthritis. In: *Textbook of Pediatric Rheumatology*, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR, Mellins ED, Fuhlbrigge RC, Elsevier, 2021, pp 268-278.

- 20-Kimura Y, Vastert SJ: Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. In: Textbook of Pediatric Rheumatology, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR, Mellins ED, Fuhlbrigge RC, Elsevier, 2021, pp 216-227.
- 21-Tse SM, Colbert RA: Enthesitis-Related Arthritis. In: Textbook of Pediatric Rheumatology, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR, Mellins ED, Fuhlbrigge RC, Elsevier, 2021, pp 250-267.
- 22-Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT; Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol*. 2005 Sep;140(3):509-16.
- 23-Sen ES, Ramanan AV, Rosenbaum JT: Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis. In: Textbook of Pediatric Rheumatology, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR, Mellins ED, Fuhlbrigge RC, Elsevier, 2021, pp 279-293.
- 24-Chalom EC, Goldsmith DP, Koehler MA, Bittar B, Rose CD, Ostrov BE, Keenan GF: Prevalence and outcome of uveitis in a regional cohort of patients with juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997; 24(10): 2031-2034.
- 25-Zulian F, Martini G, Falcini F, Gerloni V, Zannin ME, Pinello L, Fantini F, Facchin P: Early predictors of severe course of uveitis in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2002; 29(11): 2446-2453.
- 26-Zannin ME, Buscain I, Vittadello F, Martini G, Alessio M, Orsoni JG, Breda L, Rigante D, Cimaz R, Zulian F: Timing of uveitis onset in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the main predictor of severe course uveitis. *Acta Ophthalmol* 2012; 90(1): 91-95.
- 27-Guidelines for ophthalmologic examinations in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics* 1993; 92(2): 295.
- 28-Angeles-Han ST, Pelajo CF, Vogler LB, Rouster-Stevens K, Kennedy C, Ponder L, McCracken C, Lopez-Benitez J, Drews-Botsch C, Prahalad S: Risk markers of juvenile idiopathic arthritis associated uveitis in the Childhood Arthritis Rheumatology Research Alliance (CARRA) Registry. *J Rheumatol* 2013; 40(12): 2088-2098.
- 29-Tebo AE, Jaskowski T, Davis KW, Whiting A, Clifford B, Zeff A, McNally B, Hill HR, Bohnsack J, Prahalad S: Profiling anti-cyclic citrullinated

- peptide antibodies in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J* 2012; 10(1): 29.
- 30-Deane PM, Liard G, Siegel DM, Baum J: The outcome of children referred to a pediatric rheumatology clinic with a positive antinuclear antibody test but without an autoimmune disease. *Pediatrics* 1995; 95(6): 892-895.
- 31-Petty RE: HLA-B27 and rheumatic diseases of childhood. *J Rheumatol Suppl* 1990; 26: 7-10.
- 32-Johnson K: Imaging of juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Radiol* 2006; 36(8): 743-758.
- 33-Sheybani EF, Khanna G, White AJ, Demertzi J: Imaging of juvenile idiopathic arthritis: a multimodality approach. *Radiographics* 2013; 33(5): 1253-1273.
- 34-Damasio MB, Malattia C, Martini A, Tomà P: Synovial and inflammatory diseases in childhood: role of new imaging modalities in the assessment of patients with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Radiol* 2010; 40(6): 985-998.
- 35-Malattia C, Damasio MB, Magnaguagno F, et al.: Magnetic resonance imaging, ultrasonography, and conventional radiography in the assessment of bone erosions in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 59(12): 1764-1772.
- 36-Steere AC, Schoen RT, Taylor E: The clinical evolution of Lyme arthritis. *Ann Intern Med* 1987; 107(5): 725-731.
- 37-Cabral DA, Tucker LB: Malignancies in children who initially present with rheumatic complaints. *J Pediatr* 1999; 134(1): 53-57.
- 38-Peterson H: Growing pains. *Pediatr Clin North Am* 1986; 33: 1356.
- 39-Ringold S, Horneff G: Oligoarticular Juvenile Idiopathic Arthritis. In: *Textbook of Pediatric Rheumatology*, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR, Mellins ED, Fuhlbrigge RC, Elsevier, 2021, pp 241-249.
- 40-Conti F, Pontikaki I, D'Andrea M, Ravelli A, De Benedetti F: Patients with juvenile idiopathic arthritis become adults: the role of transitional care. *Clin Exp Rheumatol* 2018; 36(6): 1086-1094.

- 41-Lovell D, Giannini E, Brewer E: Time course of response to nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 1433.
- 42-Woo P Southwood TR, Prieur AM, Doré CJ, Grainger J, David J, Ryder C, Hasson N, Hall A, Lemelle I: Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43(8): 1849-1857.
- 43-McCurdy D, Parsa MF: Updates in juvenile idiopathic arthritis. *Adv Pediatr* 2021; 68: 143-170.
- 44-Vanoni F, Minoia F, Malattia C: Biologics in juvenile idiopathic arthritis: a narrative review. *Eur J Pediatr* 2017; 176: 1147–1153.
- 45-Kane SV. Preparing for biologic or immunosuppressant therapy. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2011 Aug;7(8):544-6.
- 46-Zulian F, Martini G, Gobber D, Agosto C, Gigante C, Zacchello F: Comparison of intra-articular triamcinolone hexacetonide and triamcinolone acetonide in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42(10): 1254-1259.
- 47-Huppertz H, Tschammler A, Horwitz A: Intraarticular corticosteroids for chronic arthritis in children: efficacy and effects on cartilage and growth. *J Pediatr* 1995; 127: 317.
- 48-Selvaag AM, Aulie HA, Lilleby V, Flatø B: Disease progression into adulthood and predictors of long-term active disease in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(1): 190-195.
- 49-Wallace CA, Ruperto N, Giannini E; Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance.; Pediatric Rheumatology International Trials Organization.; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group: Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2004; 31(11): 2290-2294.
- 50-Wallace CA, Giannini EH, Huang B, Itert L, Ruperto N. American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63:929–36.

- 51-Consolaro A, Ruperto N, Bazso A, Pistorio A, Magni-Manzoni S, Filocamo G, et al. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;61:658–66.
- 52-Bazso A, Consolaro A, Ruperto N, Pistorio A, Viola S, Magni-Manzoni S, et al. Development and testing of reduced joint counts in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2009;36:183–90.
- 53-Nordal EB, Zak M, Aalto K, Berntson L, Fasth A, Herlin T, et al. Validity and predictive ability of the juvenile arthritis disease activity score based on CRP versus ESR in a Nordic population-based setting. *Ann Rheum Dis.* 2012;71: 1122–7.
- 54-McErlane F, Beresford MW, Baildam EM, Chieng SE, Davidson JE, Foster HE, et al. Validity of a three-variable Juvenile Arthritis Disease Activity Score in children with new-onset juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72:1983–8.
- 55-Consolaro A, Giancane G, Schiappapietra B, Davì S, Calandra S, Lanni S, Ravelli A. Clinical outcome measures in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2016 Apr 18;14(1):23.
- 56-Fantini F, Gerloni V, Gattinara M, Cimaz R, Arnoldi C, Lupi E: Remission in juvenile chronic arthritis: a cohort study of 683 consecutive cases with a mean 10 year followup. *J Rheumatol* 2003; 30(3); 579-584.
- 57-Marzan KA. Role of adalimumab in the management of children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis and other rheumatic conditions. *Adolesc Health Med Ther.* 2012 Jun 20;3:85-93.
- 58-Brunner HI, Ruperto N: Therapeutics: Biologics and Small Molecules. In: *Textbook of Pediatric Rheumatology*, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR, Mellins ED, Fuhlbrigge RC, Elsevier, 2021, pp 175-194.
- 59-Tambralli A, Beukelman T, Weiser P, Atkinson TP, Cron RQ, Stoll ML. High doses of infliximab in the management of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2013 Oct;40(10):1749-55. doi: 10.3899/jrheum.130133. Epub 2013 Aug 15.
- 60-Zimmer A, Klein A, Horneff G. Golimumab for Treatment of Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis – Safety and Effectiveness

Updates from a Comparative Study [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2022; 74 (suppl 9).

- 61-Brunner HI, Ruperto N, Keltsev V, et al. A multi-center, open-label study to assess the pharmacokinetics, efficacy and safety of certolizumab pegol in children and adolescents with moderately to severely active poly-articular-course juvenile idiopathic arthritis: week 24 results. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68 (suppl 10). Abstract number: 947.
- 62-Horneff G, Seyger MMB, Arikani D, Kalabic J, Anderson JK, Lazar A, Williams DA, Wang C, Tarzynski-Potempa R, Hyams JS. Safety of Adalimumab in Pediatric Patients with Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis, Enthesitis-Related Arthritis, Psoriasis, and Crohn's Disease. *J Pediatr.* 2018 Oct;201:166-175.e3.
- 63-Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, et al. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2000;342(11): 763-769.
- 64-Maccora I, Lombardi N, Crescioli G, Bettiol A, Bonaiuti R, Pagnini I, Maniscalco V, Marrani E, Mastrolia MV, Ravaldi C, Consolini R, Cattalini M, Vannacci A, Simonini G. OBSIDIAN - real-world evidence of originator to biosimilar drug switch in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2022 Apr 11;61(4):1518-1528.
- 65-Huizinga TWJ, Torii Y, Muniz R. Adalimumab Biosimilars in the Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review of the Evidence for Biosimilarity. *Rheumatol Ther.* 2021 Mar;8(1):41-61.