

## **PÁGINA TITULAR**

### **TRATAMIENTO CON FÁRMACOS/AGENTES BIOLÓGICOS: CAPÍTULO 11**

#### **Nombre de los autores:**

María Luz Gámir Gámir

Almudena Román Pascual

#### **Cargo y centro de trabajo:**

María Luz Gámir Gámir  
Responsable de la Unidad de Reumatología Pediátrica  
Servicio de Reumatología  
Hospital Universitario Ramón y Cajal

Almudena Román Pascual  
Unidad de Reumatología Pediátrica  
Servicio de Reumatología  
Hospital Universitario Ramón y Cajal

#### **Dirección del centro de trabajo:**

Servicio de Reumatología  
Hospital Universitario Ramón y Cajal  
Carretera de Colmenar, Km 9.100. 28034 Madrid.

**Teléfono:** 913368697

**Fax:** 913368751

**Correo electrónico:** [almuromi@hotmail.com](mailto:almuromi@hotmail.com)

**ÍNDICE ANALÍTICO:** anticuerpos anti factor necrosis tumoral, citoquinas inflamatorias, terapia biológica, artritis idiopática juvenil.

**SINOPSIS:** El mejor conocimiento de la etiopatogenia de las enfermedades reumatológicas ha permitido el descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos dirigidos frente a dianas terapéuticas específicas.

En los últimos años el uso de la terapia biológica (TB) se ha extendido al área de la reumatología pediátrica, revolucionando así las opciones de tratamiento y cambiando radicalmente el pronóstico de estas enfermedades. Se revisan a continuación los principales fármacos biológicos y su uso en Artritis Idiopática Juvenil (AIJ).

### **1 Antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ )**

El TNF- $\alpha$  es una citoquina proinflamatoria secretada por linfocitos T, monocitos, macrófagos y otras células inflamatorias, que induce la activación de los linfocitos y la producción y liberación de otras citoquinas. Múltiples estudios han demostrado el papel que desempeña en la patogenia de las enfermedades reumatológicas, por lo que desde el inicio de la década de 1990 se consideró una posible diana terapéutica de estas enfermedades<sup>1</sup>.

#### **1.1 Etanercept (Enbrel®/Pfizer)**

Etanercept (ETN) es una proteína dimérica de fusión formada por el dominio extracelular soluble del receptor-2 o p75 del TNF- $\alpha$  (TNFR2/p75) y la región constante de una IgG1 humana. Impide la unión del TNF a sus receptores de superficie celular inhibiendo la actividad biológica del mismo<sup>2,3</sup>.

Se administra por vía subcutánea a dosis de 0.4 mg/Kg 2 veces por semana o 0.8 mg/Kg una vez a la semana<sup>4</sup>. Está aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en Estados Unidos para niños mayores de 2 años y por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para niños mayores de 4 años en el tratamiento de la AIJ de curso Poliarticular activa que han tenido una respuesta inadecuada, o que tienen una intolerancia probada, al metotrexato (MTX)<sup>4,5</sup>.

La eficacia y seguridad de ETN se demostró inicialmente en un estudio a doble ciego, controlado con placebo realizado por Lovell y colaboradores. El estudio incluía 69 pacientes con edades comprendidas entre los 4 y los 17 años con AIJ de curso poliarticular moderada o grave refractarios o intolerantes a MTX<sup>4,5</sup>. Estudios realizados con posterioridad han demostrado la seguridad y eficacia a largo plazo en tratamientos de 8 años de duración en los pacientes con AIJ de curso poliarticular<sup>4,5</sup>.

ETN también ha demostrado ser efectivo en otras categorías de AIJ (artritis relacionada con entesitis, artritis psoriásica y oligoarticular) aunque no tiene indicación aprobada para ellas.

#### **1.2 Infliximab (Remicade®/Meck Sharp & Dohme)**

Infliximab (INF) es un anticuerpo monoclonal quimérico producido mediante tecnología de ADN recombinante constituido por la región constante de IgG1 de origen humano y la región variable de origen murino<sup>7</sup>. Se une con alta afinidad tanto a la forma soluble como a la transmembrana del TNF- $\alpha$  inhibiendo su actividad funcional.

Se administra por vía intravenosa a dosis de 3-6 mg/Kg a la semana 0,2 y 6 y posteriormente cada 8 semanas<sup>8</sup>. No tiene indicación para la AIJ ni por la FDA ni por la EMA. La única indicación que posee en población pediátrica es para la Enfermedad de Crohn.

Pese a no tener la indicación existen datos sobre la seguridad y la eficacia de INF en AIJ. Ruperto y colaboradores realizaron un estudio randomizado, aleatorizado y controlado con placebo para la evaluación de la eficacia y la seguridad de INF en pacientes con AIJ de curso poliarticular. El estudio incluía 122 pacientes con AIJ de curso poliarticular refractaria a otros tratamientos. Los pacientes recibieron tratamiento con INF en combinación con MTX experimentando mejoría de los síntomas articulares. Además, demostraron que la dosis de 3 mg/Kg producía una tasa de efectos adversos mayor que la dosis de 6 mg/Kg con mayor número de reacciones infusionales y producción de anticuerpos dirigidos frente al INF<sup>9</sup>.

### ***1.3 Adalimumab (Humira®/Abbott)***

Adalimumab (ADA) es un anticuerpo monoclonal humano recombinante (IgG1). Se une específicamente al TNF- $\alpha$  (tanto al unido a membrana como al soluble) neutralizando su función biológica al bloquear su interacción con los receptores p55 y p75 del TNF- $\alpha$ <sup>10</sup>.

Se administra por vía subcutánea a dosis de 24 mg/m<sup>2</sup> cada 2 semanas en los pacientes con edades comprendidas entre los 4 y los 12 años. Por encima de los 12 años se administra 40 mg a semanas alternas independientemente de la superficie corporal<sup>11</sup>. La dosis máxima permitida es que 40 mg/quincenal. En combinación con metotrexato está indicada tanto por la FDA como por la EMA para el tratamiento de la AIJ de curso poliarticular activa moderada-severa en niños mayores de 4 años que han presentado una respuesta insuficiente a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES)<sup>11</sup>. Puede ser administrado en monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato o cuando el tratamiento continuado con metotrexato no sea posible.

Los datos preliminares sobre eficacia y seguridad en el periodo de 1 año fueron demostrados por Lovell et al en un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que incluía a 171 niños (de 4 a 17 años) con AIJ de curso Poliarticular. Posteriormente el mismo grupo de trabajo demostró que ADA administrado con o sin MTX mejoraba los signos y síntomas de los pacientes con AIJ de curso Poliarticular siendo mayor la tasa de respuesta si se administraba en combinación con MTX<sup>12</sup>.

### ***1.4 Otros inhibidores del TNF alfa***

#### ***1.4.1 Certolizumab (Cimzia®/UCB Pharma)***

Certolizumab pegol es un fragmento Fab' de un anticuerpo humanizado recombinante contra el TNF- $\alpha$  conjugado con polietilenglicol<sup>7</sup>. No se ha establecido su seguridad y eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años.

#### ***1.4.2 Golimumab (Simponi®/Schering-Plough)***

Golimumab es un anticuerpo monoclonal humano que forma complejos estables de gran afinidad con las dos formas bioactivas del TNF- $\alpha$  humano, la soluble y la transmembrana, impidiendo así la unión del TNF- $\alpha$  a sus receptores. No está

recomendado para su uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad debido a la ausencia de datos sobre eficacia y seguridad<sup>7</sup>.

## **2 Terapia dirigida frente a Linfocitos T: Abatacept (*Orencia*®/*Bristol-Myers Squibb*)**

Abatacept es una proteína de fusión obtenida mediante tecnología de ADN recombinante formada por el dominio extracelular del antígeno 4 del linfocito T citotóxico humano, unido a un fragmento cristalizado de la IgG1. Abatacept inhibe selectivamente la señal coestimuladora necesaria para la activación de los linfocitos T que expresan CD28<sup>2,3</sup>.

La dosis recomendada para pacientes entre 6 y 17 años de edad que pesan menos de 75 kg es de 10 mg/kg, según el peso corporal del paciente en cada administración. Para pacientes pediátricos que pesan 75 kg o más, se debe administrar siguiendo el régimen posológico de adultos, sin exceder la dosis máxima de 1.000 mg (entre 60 y 100 Kg: 750 mg, por encima de 100 Kg: 1000 mg). Se debe administrar como perfusión intravenosa en 30 minutos. Tras la administración inicial, se debe administrar 2 y 4 semanas después de la primera perfusión, y a partir de entonces, cada 4 semanas. Abatacept, en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de la AIJ de curso Poliarticular activa de moderada a grave, en pacientes pediátricos de 6 años o más que han presentado una respuesta inadecuada a otros FAMES<sup>13</sup>.

Ruperto y colaboradores demostraron en un estudio aleatorizado, randomizado, a doble ciego, controlado con placebo, la eficacia y seguridad de abatacept en niños entre 6 y 17 años con AIJ de curso poliarticular<sup>13</sup>.

## **3 Terapia dirigida frente a Linfocitos B: Rituximab (*MabThera*®/*Roche Farma*)**

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico (murino/humano), obtenido por ingeniería genética, dirigido contra el receptor CD20 presente en linfocitos pre-B y B maduros tanto normales como tumorales. Se une selectivamente al CD20 provocando una lisis celular, induciendo una rápida y sostenida depleción de linfocitos B. Los niveles de linfocitos B inician la recuperación a los 6 meses y vuelven a la normalidad en una media de 9-12 meses.

Para el tratamiento del Linfoma No Hodgkin se emplean infusiones semanales a dosis de 375 mg/m<sup>2</sup>/semana durante 4 semanas consecutivas, mientras que en los pacientes con Artritis Reumatoide se administra una dosis de 1 g endovenoso en el día 1 y 15. En caso de eficacia se recomienda administrar un nuevo ciclo a los 6 meses o cuando la enfermedad se reactive. No tiene indicación para AIJ y no existen ensayos clínicos sobre su uso en dicha patología, sólo existen en la literatura algunos casos anecdóticos<sup>8</sup>.

## **4 Antagonistas de la Interleuquina 6 (IL-6): Tocilizumab (*RoActemra*®/*Roche Farma*)**

La IL-6 es una citoquina proinflamatoria que participa en diversos procesos fisiológicos como la activación de los linfocitos T y osteoclastos, la inducción de la secreción de inmunoglobulinas y la inducción de síntesis hepática de proteínas de fase aguda. La IL-6 media la activación celular uniéndose a sus receptores, que pueden ser solubles o de membrana. Por tanto IL 6 tiene acciones locales (hueso y articulaciones) y sistémicas (fiebre, anemia) como las que aparecen en algunas enfermedades reumatológicas.

Tocilizumab (TCZ) es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado que se dirige tanto al receptor soluble como al de membrana de la IL-6, impidiendo la unión de la IL-6 a sus receptores y bloqueando su acción biológica<sup>14</sup>.

La dosis recomendada para su indicación en ficha técnica (Artritis Reumatoide) es de 8 mg/Kg en perfusión intravenosa durante 1 hora administrados 1 vez cada 4 semanas. En el caso de la población infantil las dosis que se están utilizando son en función del peso: en menores de 30 Kg se administran 12 mg/Kg y en mayores de ese peso, 8 mg/Kg. TCZ no tiene indicación aprobada en la actualidad para el tratamiento de la AIJ aunque existen datos preliminares que avalan su posible eficacia y seguridad para este grupo de pacientes.

Yokota y colaboradores demostraron en un estudio randomizado, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, la eficacia y seguridad de tocilizumab en pacientes con AIJ sistémica administrando dosis de 8 mg/Kg cada 2 semanas<sup>14,15</sup>. Se está llevando a cabo un estudio para evaluar la eficacia y seguridad de TCZ en pacientes con AIJs (estudio TENDER) cuyos datos preliminares se han comunicado en el último congreso EULAR celebrado en Londres (<http://clinicaltrials.gov/ct2/home>)<sup>16</sup>. Existe un estudio en marcha randomizado, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de TCZ en pacientes con AIJ de curso poliarticular con administración de TCZ cada 4 semanas, cuyos resultados resultan iniciales esperanzadores (<http://clinicaltrials.gov/ct2/home>).

## **5 Antagonistas de la Interleucina 1 (IL-1)**

La IL-1 es una citoquina proinflamatoria segregada por monocitos y macrófagos cuyo papel es fundamental en el mantenimiento de la inflamación a largo plazo, uniéndose a sus receptores, presentes en múltiples tipos celulares. En AIJ se ha demostrado un incremento de la producción de IL-1 por monocitos de sangre periférica y por los monocitos del líquido sinovial. Es por ello por lo que se han desarrollado dianas terapéuticas frente a la IL-1 y sus receptores<sup>17,18</sup>.

### **5.1 Anakinra (Kineret®/Amgen)**

Anakinra es un polipéptido recombinante que neutraliza la actividad biológica de la IL-1 alfa e IL-1 beta al inhibir por mecanismos competitivos su unión al receptor de tipo I de la IL-1 (IL-1RI).

Se administra por vía subcutánea a dosis de 1-2 mg/Kg/día, con una dosis máxima de 100 mg diarios. Anakinra no tiene indicación para el tratamiento de la AIJ en la actualidad, Su indicación en ficha técnica es para el tratamiento de la Artritis Reumatoide, en combinación con metotrexato, en aquellos pacientes que no hayan respondido a la administración de metotrexato en monoterapia.

Existen datos del uso de anakinra en la población infantil. Lequerré et al publicaron datos de eficacia y seguridad de su uso en pacientes con AIJ sistémica y Enfermedad de Still<sup>19</sup>.

La identificación de las bases moleculares de los Síndromes Periódicos Asociados a Criopirinas (CAPS), como el síndrome de Muckle Wells o el Síndrome CINCA, demuestran la importancia de la IL 1 beta en la patogenia de este grupo de

enfermedades, y por ello, el bloqueo de dicha molécula se considera una opción de tratamiento para estos síndromes. Neven et al publicaron datos de 10 pacientes, entre los 3 meses y los 20 años de edad, con el diagnóstico de un síndrome de CINCA que recibieron tratamiento con anakinra, comunicando eficacia del mismo con mejoría clínica significativa, pero sin alcanzar la remisión<sup>20</sup>.

### **5.2 Rilonacept (Arkalist®/Regeneron Brecon Pharmaceuticals)**

Rilonacept es una proteína de fusión dimérica compuesta por los dominios de fijación de los ligandos de las porciones extracelulares del receptor de la IL-1 de tipo I humana (IL-1RI) y de la proteína accesoria del receptor IL-1 (IL-1RAcP) unidos en línea a la porción Fc de la IgG1 humana. Bloquea la actividad de la citoquina IL-1 y se fija asimismo al antagonista del receptor IL-1 endógeno (IL-1ra), pero con menor afinidad que a IL-1 $\beta$  o IL-1 $\alpha$ <sup>17,18</sup>.

El tratamiento deberá iniciarse con una dosis de carga de 4,4 mg/kg, hasta un máximo de 320 mg vía subcutánea. El tratamiento de mantenimiento se realiza con una inyección una vez a la semana de 2,2 mg/kg, hasta un máximo de 160 mg. Este medicamento se ha autorizado en "Circunstancias excepcionales". Esta modalidad de aprobación significa que debido a la rareza de la enfermedad no ha sido posible obtener información completa de este medicamento. La EMA revisará anualmente la información nueva del medicamento que pueda estar disponible. Está indicado para el tratamiento de los CAPS con síntomas severos, entre los que se incluyen el Síndrome Autoinflamatorio Familiar inducido por el frío (FCAS) y el Síndrome de Muckle-Wells (MWS), en adultos y niños mayores de 12 años<sup>21</sup>.

### **5.3 Canakinumab (Ilaris®/Novartis)**

Canakinumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano anti IL-1 beta del isotipo IgG1/ $\kappa$  completamente humano. Canakinumab se une con alta afinidad específicamente a la IL-1 beta humana y neutraliza su actividad biológica mediante el bloqueo de la interacción con los receptores IL-1, lo que permite prevenir la activación del gen inducida por IL-1 beta y la producción de mediadores inflamatorios<sup>17</sup>.

La dosis recomendada es de 150 mg para pacientes con CAPS cuyo peso corporal sea > 40 kg y de 2 mg/kg para pacientes con CAPS cuyo peso corporal sea  $\geq 15$  kg y  $\leq 40$  kg. Se administra cada ocho semanas como una dosis única mediante una inyección subcutánea. Si no se consigue una respuesta clínica satisfactoria (resolución de la erupción y otros síntomas inflamatorios generalizados) una vez transcurridos 7 días desde el inicio del tratamiento, puede considerarse una segunda dosis de canakinumab de 150 mg ó 2 mg/kg. Si, en lo sucesivo, se consigue una respuesta completa al tratamiento, se debe mantener el régimen con dosis elevadas de 300 mg y 4 mg/kg. Igual que el Rilonacept, este medicamento se ha autorizado en "Circunstancias excepcionales". Canakinumb está indicado para el tratamiento de los CAPS en adultos, adolescentes y niños a partir de 4 años con un peso corporal por encima de 15 kg, incluidos el Síndrome de Muckle-Wells, la Enfermedad Neonatal Multisistémica Inflamatoria (NOMID)/ Síndrome Infantil Neurológico Cutáneo y Articular Crónico (CINCA), manifestaciones graves del Síndrome Autoinflamatorio Familiar inducido por el frío (FCAS) y la Urticaria Familiar Fría que presente signos y síntomas más allá de la erupción de tipo urticaria inducido por el frío<sup>22</sup>.

Existen estudios en curso para continuar evaluando la eficacia de dicha molécula en CAPS, Fiebre Mediterránea Familiar y AIJ sistémica. Tabla 1. Agentes Biológicos

## **6 Efectos adversos de la Terapia Biológica**

Son muchos los efectos adversos descritos con el uso de la Terapia Biológica; muchos de ellos comunes y algunos particulares de cada molécula<sup>23,24</sup>. A continuación se resumen brevemente los principales efectos adversos descritos con el uso de fármacos biológicos.

Tabla 2. Efectos adversos de la Terapia Biológica

## **7 Administración concomitante de fármacos biológicos**

La administración concomitante de un anti TNF y abatacept o de un anti TNF y anakinra se ha asociado con un aumento del riesgo de infecciones, incluyendo infecciones graves, sin que se produzca un aumento del beneficio clínico en comparación con la administración de un antagonista del TNF solo.

Por tanto no se recomienda la combinación de anti TNFs con abatacept o antagonistas de la IL1.

No existe evidencia suficiente que determine la seguridad y eficacia de abatacept en combinación con anakinra o rituximab. Recientemente se ha publicado una serie de casos de pacientes con AIJ sistémica refractaria al tratamiento y corticodependientes que recibieron tratamiento concomitante de abatacept y anakinra con éxito y sin un aumento significativo de la tasa de infecciones.

## **8 Vacunación y Terapia Biológica**

No deben administrarse vacunas vivas concomitante con los fármacos biológicos. Se recomienda que los pacientes sean vacunados según el Calendario de Vacunación antes de iniciar la TB<sup>2</sup>.

## **9 Situaciones Especiales**

### ***9.1 Uveítis asociada a Artritis Idiopática Juvenil***

En el caso de uveítis refractarias al tratamiento convencional (corticoides tópicos y sistémicos y metotrexato) los anticuerpos monoclonales dirigidos frente al TNF (ADA e INF) se han mostrado eficaces y son la terapia biológica de elección. También existen casos publicados en los que Abatacept y Rituximab han resultado eficaces, aunque ninguno de ellos tiene aprobada la indicación en estos casos.<sup>25,26,27,28</sup>

### ***9.2 Artritis Idiopática Juvenil Sistémica (AIJs)***

En la etiopatogenia de la AIJs está claramente implicadas 2 citoquinas pro inflamatorias: IL-1 e IL-6. Por ello, los antagonistas de IL-1 y de IL-6 han mostrado eficacia (a diferencia de los anti TNF) siendo de elección en pacientes que no responden a terapia convencional o que son cortico-dependientes<sup>19</sup>.

## **10 Guías 2011 del Colegio Americano de Reumatología (ACR) para el tratamiento de la AIJ**

En Abril de 2011 han sido publicadas las guías del ACR para el tratamiento de la AIJ. En dichas guías se incluyen las indicaciones del tratamiento con anti TNF (etanercept, adalimumab e infliximab), abatacept y anakinra en función de las características de la AIJ. Así en pacientes con historia de artritis de 4 o menos articulaciones se contempla el

tratamiento con anti TNF si no hay respuesta al tratamiento con AINEs, glucocorticoides intra articulares o metotrexato. En aquellos pacientes con historia de artritis de 5 o más articulaciones se contempla el uso de un primer anti TNF si hay fracaso al tratamiento con MTX, y de un segundo anti TNF o abatacept si no hay respuesta al primer anti TNF. En pacientes con AIJ sistémica y componente sistémico sin respuesta a AINEs o glucocorticoides sistémicos está indicado el tratamiento con anakinra y en aquellos en los que predomine el componente articular se contempla el uso de anti TNF, anakinra o abatacept<sup>24</sup>.

### Referencias Bibliográficas

1. Isaacs JD. Antibody engineering to develop new antirheumatic therapies. *Arthritis Res Ther* 2009;11(3):225. Epub 2009 May 19.
2. Breda L, Del Torto M, De Sanctis S, Chiarelli F. Biologics in children's autoimmune disorders: efficacy and safety. *Eur J Pediatr* 2011 Feb;170(2):157-67.
3. Beresford MW, Baildam EM. New advances in the management of juvenile idiopathic arthritis--2: the era of biologicals. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2009 Oct;94(5):151-6.
4. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Cawkwell GD, Silverman ED, Nocton JJ, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. N Engl J Med* 2000 Mar 16;342(11):763-9.
5. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Jones OY, Schneider R, Olson JC, et al. Long-term efficacy and safety of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: interim results from an ongoing multicenter, open-label, extended-treatment trial. *Arthritis Rheum* 2003 Jan; 48 (1): 218-26.
6. Tse SM, Burgos-Vargas R, Laxer RM. Anti-tumor necrosis factor alpha blockade in the treatment of juvenile spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 2005 Jul;52(7):2103-8.
7. Sheno S, Wallace CA. Tumor necrosis factor inhibitors in the management of juvenile idiopathic arthritis: an evidence-based review. *Paediatr Drugs* 2010 Dec 1;12(6):367-77.
8. Gartlehner G, Hansen RA, Jonas BL, Thieda P, Lohr KN. Biologics for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and critical analysis of the evidence. *Clin Rheumatol* 2008 Jan;27(1):67-76.
9. Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R, Wilkinson N, Woo P, Espada G, et al. A randomized, placebo-controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007 Sep;56(9):3096-106.
10. Ilowite NT. Update on biologics in juvenile idiopathic arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2008 Sep;20(5):613-8.
11. Martini G, Zulian F. Juvenile idiopathic arthritis: current and future treatment options. *Expert Opin Pharmacother* 2006 Mar;7(4):387-99.
12. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, Reiff A, Jung L, Jarosova K, et al. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2008 Aug 21;359(8):810-20.
13. Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, Paz E, Rubio-Pérez N, Silva CA, et al. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. *Lancet* 2008 Aug 2;372(9636):383-91.
14. Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Aihara Y, Takei S, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet* 2008 Mar 22;371(9617):998-1006.



15. Yokota S, Kishimoto T. Tocilizumab: molecular intervention therapy in children with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2010 Sep;6(5):735-43.
16. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (sJIA): 12-week data from the phase 3 tender trial. Abstract presented on 18<sup>th</sup> June 2010 at EULAR.
17. Wallace CA. Current management of juvenile idiopathic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006 Apr;20(2):279-300.
18. Hayward K, Wallace CA. Recent developments in anti-rheumatic drugs in pediatrics: treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Res Ther* 2009;11(1):216.
19. Lequerré T, Quartier P, Rosellini D, Alaoui F, De Bandt M, Mejjad O, et al. Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still disease: preliminary experience in France. *Ann Rheum Dis* 2008 Mar;67(3):302-8.
20. Neven B, Marvillet I, Terrada C, Ferster A, Boddaert N, Couloignier V, et al. Long-term efficacy of the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in ten patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease/chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome. *Arthritis Rheum*. 2010 Jan;62(1):258-67.
21. Hoffman HM, Throne ML, Amar NJ, Sebai M, Kivitz AJ, Kavanaugh A, et al. Efficacy and safety of rilonacept (interleukin-1 Trap) in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: results from two sequential placebo-controlled studies. *Arthritis Rheum* 2008 Aug;58(8):2443-52.
22. Lachmann HJ, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner JB, Leslie KS, Hachulla E, Quartier P, et al. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N Engl J Med* 2009 Jun 4;360(23):2416-25.
23. Hashkes PJ, Uziel Y, Laxer RM. The safety profile of biologic therapies for juvenile idiopathic arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2010 Oct;6(10):561-71.
24. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011 Apr;63(4):465-82.
25. Tynjälä P, Kotaniemi K, Lindahl P, Latva K, Aalto K, Honkanen V, et al. Adalimumab in juvenile idiopathic arthritis-associated chronic anterior uveitis. *Rheumatology (Oxford)* 2008 Mar;47(3):339-44.
26. Tynjälä P, Lindahl P, Honkanen V, Lahdenne P, Kotaniemi K. Infliximab and etanercept in the treatment of chronic uveitis associated with refractory juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007 Apr;66(4):548-50.
27. Kenawy N, Cleary G, Mewar D, Beare N, Chandna A, Pearce I. Abatacept: a potential therapy in refractory cases of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011 Feb;249(2):297-300.
28. Heiligenhaus A, Miserocchi E, Heinz C, Gerloni V, Kotaniemi K. Treatment of severe uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis with anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab). *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Mar 4.

