

MONITORAGGIO TERAPEUTICO DEI FARMACI ANTICORPI MONOCLONALI NELLE MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI

Position Paper

Marzo 2022



GRUPPO DI LAVORO

Stefano Fogli, Antonio D'Avolio, Annalisa Capuano, Romano Danesi
Società Italiana di Farmacologia (SIF)

Maurizio Vecchi, Edoardo Vincenzo Savarino, Lorenzo Bertani
Società Italiana di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva (SIGE)

Francesco Costa, Michele Comberlato
Associazione Italiana Gastroenterologi e Endoscopisti Digestivi Ospedalieri (AIGO)

Erasmus Miele, Marina Aloï
Società Italiana di Pediatria (SIP)

Paolo Lionetti, Erasmus Miele
Società Italiana di Gastroenterologia Epatologia e Nutrizione Pediatrica (SIGENP)

INDICE

1 – FARMACI	3
2 – RAZIONALE	3
3 - INDICAZIONI CLINICHE	5
3.1 Inibitori del TNF α (infliximab, adalimumab, golimumab)	5
3.2 Inibitori dell'integrina $\alpha_4\beta_7$ (vedolizumab)	5
3.3 Inibitori delle IL-12/23 (ustekinumab).....	5
3.4 Biosimilari.....	5
4 – PARAMETRI FARMACOCINETICI E INTERVALLI TERAPEUTICI DI RIFERIMENTO	6
4.1 Inibitori del TNF α	6
4.1.1 Infliximab	6
4.1.2 Adalimumab	6
4.1.3 Golimumab	7
4.2 Inibitori dell'integrina $\alpha_4\beta_7$	7
4.2.1 Vedolizumab.....	7
4.3 Inibitori delle interleuchine (IL)-12/23	7
4.3.1 Ustekinumab	7
4.4 Anticorpi antifarmaco (ADA).....	7
5 – METODO DI ANALISI E LABORATORI ABILITATI A ESEGUIRE I TEST	8
6 – FIGURE PROFESSIONALI ABILITATE ALLA REFERTAZIONE	8
7 – ALGORITMO DECISIONALE.....	9
8 – CONCLUSIONI.....	12
9 – BIBLIOGRAFIA.....	12
10. FIGURE	14

1 – FARMACI

I farmaci biologici anticorpi monoclonali approvati per il trattamento delle malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI), oggetto di questa revisione, comprendono gli inibitori del TNF α , infliximab, adalimumab e golimumab, l'inibitore dell'integrina $\alpha_4\beta_7$, vedolizumab, e l'inibitore delle interleuchine (IL)-12/23, ustekinumab.

2 – RAZIONALE

Il monitoraggio terapeutico dei farmaci (*Therapeutic Drug Monitoring, TDM*) è uno strumento farmacologico decisionale che, contestualizzato alla valutazione clinica, può aiutare lo specialista a ottimizzare la terapia. Si basa sulla misurazione delle concentrazioni di farmaco nei campioni biologici (es. sangue, siero, feci) e ha lo scopo di massimizzare l'efficacia, ridurre la probabilità di reazioni avverse (in particolare, il fallimento terapeutico - *Drug Therapeutic Failure-DTF*), ed ottimizzare i costi del trattamento farmacologico.

Gli scenari clinici che giustificano la realizzazione del TDM degli anticorpi monoclonali e la ricerca di anticorpi antifarmaco nelle MICI sono:

- Quadro clinico di mancata risposta o perdita di risposta al trattamento

Un numero considerevole di pazienti con MICI trattati con farmaci anticorpi monoclonali può beneficiare del TDM. Infatti, nonostante la loro efficacia sia stata dimostrata in studi clinici randomizzati, fino al 25-30% dei pazienti trattati con questi farmaci non manifesta alcun miglioramento clinico dopo l'inizio della terapia (fallimento terapeutico primario) e fino al 40% dei pazienti perde la capacità di risposta ai farmaci nel tempo (fallimento terapeutico secondario).

- Correlazione concentrazione-risposta (efficacia e/o tossicità)

È stata dimostrata una correlazione tra le concentrazioni di valle (C_{trough}), cioè quelle misurate prima della somministrazione successiva del farmaco, e la risposta al trattamento e/o tossicità (ove presente), valutata mediante parametri clinici, endoscopici o con l'analisi di biomarcatori.

- Variabilità farmacocinetica interindividuale

A parità di dose somministrata, i valori delle concentrazioni di farmaco variano considerevolmente da paziente a paziente a seguito di diversi fattori che ne influenzano la clearance.

- Parametri farmacocinetici facilmente misurabili

Il TDM degli anticorpi monoclonali può essere effettuato senza particolare disagio per la/il paziente poiché è sufficiente un solo prelievo ematico per ottenere il valore di C_{trough} che può essere effettuato contestualmente ad altre analisi.

- Flessibilità terapeutica (dose, intervallo di somministrazione)

Lo schema terapeutico con questi farmaci è flessibile sia in termini di dose somministrata che d'intervallo di somministrazione.

- Disponibilità di metodi di analisi standardizzati e validati

Esistono metodi validati per il dosaggio dei farmaci e dei relativi anticorpi antifarmaco (v. paragrafo 5).

3 - INDICAZIONI CLINICHE¹

3.1 Inibitori del TNF α (*infliximab, adalimumab, golimumab*)

- Alla fine della fase d'induzione in tutti i pazienti
- Perdita di risposta alla terapia (fallimento terapeutico secondario)
- Almeno una volta durante la fase di mantenimento
- Reintroduzione della terapia dopo un periodo di sospensione (solo anticorpi antifarmaco)
- Modifica della posologia in base alla risposta clinica, biologica, o endoscopica

3.2 Inibitori dell'integrina $\alpha_4\beta_7$ (*vedolizumab*)

- Alla fine della fase d'induzione in caso di mancata risposta alla terapia (fallimento terapeutico primario)
- Perdita di risposta alla terapia (fallimento terapeutico secondario)

3.3 Inibitori delle IL-12/23 (*ustekinumab*)

- Alla fine della fase d'induzione in caso di mancata risposta alla terapia (fallimento terapeutico primario)
- Perdita di risposta alla terapia (fallimento terapeutico secondario)

3.4 Biosimilari

L'opportunità di realizzare un TDM in caso di *switch* dal farmaco di riferimento a un biosimilare o viceversa, oppure da un biosimilare a un altro nel corso di un trattamento già iniziato, rappresenta un argomento dibattuto. Un recente *position paper* del Gruppo Italiano per lo studio delle MICI (IG-IBD) ha stabilito la non inferiorità, in termini di efficacia, tollerabilità e

¹ Le indicazioni per l'impiego del TDM nella pratica clinica sono limitate per vedolizumab e ustekinumab. Questo perché sono disponibili solo studi di correlazione tra esposizione ai farmaci e la risposta, mentre non sono stati ancora pubblicati studi che confrontino l'impiego del TDM con l'ottimizzazione farmacologica su base empirica.

immunogenicità, tra infliximab e il biosimilare CT-P13, sia nei pazienti in terapia iniziale, sia in quelli che in seguito si erano sottoposti allo *switch*. Sebbene l'analisi per sottogruppi del principale studio analizzato (NOR-SWITCH) evidenziava un leggero vantaggio del farmaco *originator* sul biosimilare nei pazienti con morbo di Crohn, un recente studio di Fase 4 dello stesso gruppo di ricerca ha dimostrato che non vi sono sostanziali differenze tra infliximab *originator* e biosimilare in termini di efficacia, sicurezza, e immunogenicità, sia nei pazienti con morbo di Crohn sia in quelli con colite ulcerosa. Su questa base, non appare necessario l'utilizzo del TDM come strumento di controllo dello *switch* per infliximab, mentre potrebbe essere utile per altri anticorpi monoclonali per i quali non esistono ancora chiare evidenze nella letteratura scientifica.

4 – PARAMETRI FARMACOCINETICI E INTERVALLI TERAPEUTICI DI RIFERIMENTO²

4.1 Inibitori del TNF α

4.1.1 Infliximab

- *Post-induzione*
 - C_{trough} >3 $\mu\text{g/ml}$, settimana 14 (valori >7 $\mu\text{g/ml}$ sono associati a un aumento della probabilità di guarigione della mucosa)
- *Mantenimento*
 - C_{trough} >3 $\mu\text{g/ml}$ per i pazienti in remissione
 - C_{trough} >10 $\mu\text{g/ml}$ per i pazienti con malattia attiva

4.1.2 Adalimumab

- *Post-induzione*
 - C_{trough} \geq 5 $\mu\text{g/ml}$, settimana 4 (valori >7 $\mu\text{g/ml}$ sono associati a un aumento della probabilità di guarigione della mucosa)

² I parametri farmacocinetici utilizzati per il TDM possono variare in funzione dell'obiettivo del trattamento farmacologico (es. remissione clinica o endoscopica), stato di malattia (alta o bassa attività), e fase della terapia (induzione o mantenimento). Le reazioni avverse (principalmente cutanee) sono generalmente gestibili e quelle di grave entità (tali da portare a interruzione del trattamento) si manifestano raramente. Peraltro, non sono attualmente disponibili chiare evidenze di correlazione tra livelli plasmatici dei farmaci e tali reazioni avverse.

- *Mantenimento*
 - C_{trough} >5 µg/ml per i pazienti in remissione
 - C_{trough} >10 µg/ml per i pazienti con malattia attiva

4.1.3 Golimumab

- *Post-induzione*
 - C_{trough} ≥2,5 µg/ml, settimana 6
- *Mantenimento*
 - C_{trough} >1 µg/ml per i pazienti in remissione

4.2 Inibitori dell'integrina $\alpha_4\beta_7$

4.2.1 Vedolizumab

- *Post-induzione*
 - C_{trough} >18 µg/ml, settimana 14, per remissione clinica
- *Mantenimento*
 - C_{trough} >13 µg/ml, per i pazienti in remissione

4.3 Inibitori delle interleuchine (IL)-12/23

4.3.1 Ustekinumab

- *Post-induzione*
 - C_{trough} >3 µg/ml, settimana 8
- *Mantenimento*
 - C_{trough} >1 µg/ml per i pazienti in remissione

4.4 Anticorpi antifarmaco

- *Risultato qualitativo*
 - Valutazione presenza/assenza

- *Risultato semi-quantitativo/quantitativo*
 - Negativi, debolmente positivi (infliximab ≤ 9 $\mu\text{g/ml}$, adalimumab ≤ 4 $\mu\text{g/ml}$) o fortemente positivi (infliximab > 9 $\mu\text{g/ml}$, adalimumab > 4 $\mu\text{g/ml}$)

5 – METODO DI ANALISI E LABORATORI ABILITATI A ESEGUIRE I TEST

A oggi, tra le tecniche disponibili per la realizzazione del TDM dei farmaci anticorpi monoclonali in ambito routinario si possono annoverare principalmente le metodiche immunoenzimatiche (es. ELISA) e l'immunocromatografia (es. TLC). Per queste metodologie sono a disposizione Kit con prestazioni analitiche adeguate in termini di precisione ed accuratezza. I Kit utilizzati dovrebbero essere validati clinicamente e, preferibilmente, marchiati CE-IVD. Il monitoraggio plasmatico/sierico è necessario sia per il farmaco sia per gli eventuali anticorpi antifarmaco. In base alla metodica utilizzata, i test per gli anticorpi antifarmaco possono fornire risultati qualitativi (negativi o positivi), semi-quantitativi (negativi, debolmente positivi o fortemente positivi), o quantitativi.

I laboratori abilitati a eseguire i test dovrebbero essere, preferibilmente, certificati secondo le normative vigenti, avere un "*Turn Around Time (TAT)* compatibile con le esigenze cliniche e personale esperto dal punto di vista tecnico-analitico, per interpretare il risultato dell'analisi dal punto di vista farmacocinetico e farmacodinamico. L'analisi mediante POCT (Point-of-care Test) potrà rappresentare un'alternativa ai test centralizzati, premesso che l'esecuzione del test e la refertazione siano eseguite da personale esperto (v. paragrafo 6).

6 – FIGURE PROFESSIONALI ABILITATE ALLA REFERTAZIONE

Il trattamento di queste complesse patologie croniche intestinali su base autoimmunitaria, che spesso interessano anche altri organi e apparati, si è avvalso, negli ultimi anni, del fondamentale supporto dell'analisi di laboratorio. Seguendo il principio del "Treat-to-target", la definizione di una *timeline* personalizzata di monitoraggio con verifica di risposta e dosaggio dei livelli circolanti del farmaco utilizzato e di eventuali anticorpi

antifarmaco risulta, in scenari clinici ben definiti, di cruciale rilevanza per l'utilizzo ottimale della terapia e per la ricerca della migliore risposta sul paziente.

Come per altre categorie farmacologiche, il TDM dei farmaci anticorpi monoclonali non deve consistere semplicemente nell'esecuzione tecnica del test, ma deve poter offrire al clinico un servizio di consulenza qualificato per suggerimenti riguardanti l'aggiustamento di dose, la modulazione del trattamento verso una diversa classe di farmaci, e l'utilizzo di biosimilari. Per questo motivo, i professionisti abilitati alla refertazione sono il farmacologo clinico o, in sua assenza, figure professionali con competenza documentata nella farmacocinetica dei farmaci biologici. L'integrazione di queste competenze potrà migliorare la gestione farmacologica dei pazienti e attivare percorsi di eccellenza nelle strutture sanitarie preposte.

7 – ALGORITMO DECISIONALE

Il numero limitato di farmaci biologici attualmente disponibili per il trattamento delle MICI richiede spesso un loro aggiustamento posologico. Il TDM rappresenta una delle strategie più utili per ottimizzare le terapie biologiche, allo scopo di ottimizzarne l'efficacia riducendo i costi del trattamento.

In letteratura, la situazione clinica in cui maggiori sono le evidenze scientifiche a sostegno del TDM dei farmaci anticorpi monoclonali nelle MICI, è la gestione dei pazienti con perdita di risposta al trattamento farmacologico (*Loss of response, LOR*), che prevede, quindi, l'applicazione del TDM in modalità **“reactive”**. In questo contesto, la modulazione della terapia biologica basata sia sulla clinica che sul TDM si è dimostrata maggiormente efficace, soprattutto in termini di farmaco-economia, rispetto alla strategia empirica basata esclusivamente sulla valutazione del quadro clinico. Il dosaggio dei livelli plasmatici di farmaco e di anticorpi antifarmaco permette, infatti, di capire rapidamente quando sia possibile ottimizzare la terapia in atto (ad esempio, continuando a utilizzare lo stesso farmaco, ma variando l'intervallo tra somministrazioni successive o modificando la dose) e quando invece si renda necessario cambiare strategia farmacologica rimanendo all'interno della stessa classe (*switch*) oppure passando a un'altra classe di farmaci con differente meccanismo d'azione (*swap*).

Sulla base della letteratura corrente è plausibile raccomandare il seguente algoritmo decisionale per l'ottimizzazione della terapia farmacologica nei pazienti con *LOR* (v. Figura 1):

1. Livelli di farmaco (C_{trough}) bassi e assenza di anticorpi antifarmaco — Aumento della dose di farmaco e/o riduzione dell'intervallo di somministrazione
2. Livelli di farmaco (C_{trough}) bassi e presenza di anticorpi antifarmaco — *Switch* o aggiunta di immunosoppressore
3. Livelli di farmaco (C_{trough}) nel range terapeutico, indipendentemente dalla presenza di anticorpi antifarmaco — *Swap*

L'algoritmo si basa su un dosaggio degli anticorpi antifarmaco di tipo qualitativo. Laddove il laboratorio disponga di metodiche semi-quantitative o quantitative, il punto n. 2 per i farmaci infliximab e adalimumab può essere modificato come segue:

- 2a. Livelli di farmaco (C_{trough}) bassi e anticorpi antifarmaco debolmente positivi (infliximab ≤ 9 $\mu\text{g/ml}$, adalimumab ≤ 4 $\mu\text{g/ml}$) — Aumento della dose di farmaco, riduzione dell'intervallo di somministrazione, o aggiunta di immunosoppressore
- 2b. Livelli di farmaco (C_{trough}) bassi e anticorpi antifarmaco fortemente positivi (infliximab > 9 $\mu\text{g/ml}$, adalimumab > 4 $\mu\text{g/ml}$) — *Switch*

Il secondo scenario clinico è quello dove il TDM dei farmaci e degli anticorpi antifarmaco, è applicato all'inizio della terapia, durante il periodo d'induzione, consentendo una rapida valutazione della farmacocinetica e delle successive strategie di ottimizzazione farmacologica. In questa fase, infatti, il clinico che si trova a fronteggiare il massimo carico infiammatorio (tipico di una malattia con attività grave) ha la necessità di mantenere, nel paziente, livelli ottimali di farmaco. Dati recenti hanno chiaramente dimostrato che per i farmaci biologici impiegati nelle MICI, esiste un effetto dose-risposta, cioè una precisa correlazione tra i livelli plasmatici di farmaco e differenti *outcome* clinici a breve e lungo termine (remissione libera da steroidi, guarigione mucosale, chiusura delle fistole, ecc.). Per questi motivi l'applicazione del TDM e la ricerca di eventuali anticorpi antifarmaco durante le prime settimane di terapia, o alla fine del periodo d'induzione, possono essere

utili per differenziare precocemente pazienti che non rispondono al trattamento iniziale (*primary non-response, PNR*) da chi invece può ancora beneficiare del trattamento in atto mediante ottimizzazione della terapia (Figura 2). Nel primo caso, pazienti che manifestano ancora una malattia attiva con livelli di farmaco nel range terapeutico e assenza di anticorpi antifarmaco (fallimento farmacodinamico), richiederanno uno *swap* verso un farmaco con differente meccanismo d'azione. Nel secondo caso, la presenza di bassi livelli di farmaco, in assenza di anticorpi antifarmaco (fallimento farmacocinetico), renderà praticabile l'aumento di dose o la riduzione dell'intervallo di somministrazione come strategia di ottimizzazione terapeutica. L'ultimo scenario (fallimento immunologico), prevede la possibilità che la mancata risposta terapeutica sia imputabile a un meccanismo immunologico secondario alla formazione di anticorpi antifarmaco ad alto titolo in grado di neutralizzare gli effetti della terapia o di produrre un aumento della clearance. In questo caso si può prevedere uno *switch*, cioè il cambiamento del farmaco con un altro appartenente alla stessa classe (Figura 2).

Per alcuni farmaci biologici introdotti più recentemente sul mercato per la terapia delle MICI, come vedolizumab e ustekinumab, non esistono al momento studi di confronto tra un regime "**proactive**" di monitoraggio dei livelli di farmaco e un regime "**reactive**" (TDM solo in caso di mancata risposta primaria o perdita di risposta). Per i farmaci anti-TNF α , i dati sono discordanti, ma le recenti linee guida internazionali suggeriscono l'applicazione di una strategia di monitoraggio terapeutico in modalità "**proactive**", alla fine del periodo di induzione, raccomandando il TDM in tutti i pazienti in terapia con questi farmaci, indipendentemente dal riscontro clinico. Inoltre, le suddette linee guida suggeriscono di eseguire il TDM per farmaci e anticorpi antifarmaco almeno una volta nel corso del mantenimento, poiché tale approccio sarebbe associato a un vantaggio farmaco-economico. Infatti, non sono pochi i pazienti che dopo un trattamento con anti-TNF α più o meno lungo, pur essendo in remissione clinica, presentano livelli di farmaco estremamente bassi, spesso a causa dello sviluppo di anticorpi antifarmaco. In questo caso, la remissione clinica osservata non sarebbe più ascrivibile alla terapia in atto ma bensì all'effetto pregresso del trattamento, rendendo la prosecuzione dello stesso inutile dal punto di vista clinico e gravosa in termini farmaco-economici.

Nel bambino affetto da malattia di Crohn, un monitoraggio **“proactive”** dei livelli circolanti di adalimumab con aggiustamento degli intervalli e delle dosi di farmaco sulla base dei livelli sierici, si è dimostrato più efficace di un TDM **“reactive”** per ottenere una remissione clinica di malattia. Per tale motivo le recenti linee guida internazionali ne raccomandano l'uso routinario, al termine della fase di induzione, in tali pazienti.

8 – CONCLUSIONI

Gli anticorpi monoclonali hanno caratteristiche complesse, dal punto di vista farmacocinetico. Molti sono i fattori specifici del farmaco e del paziente che possono modulare il comportamento della farmacocinetica e che devono essere valutati per una migliore gestione dei regimi di trattamento. Il TDM è stato proposto e riconosciuto come un “tool” diagnostico utile a comprendere e rispondere alla variabilità nella risposta clinica e nella remissione della malattia. Per i farmaci anticorpi monoclonali l’ottimizzazione dose-guidata basata sul TDM nei singoli pazienti del farmaco e degli anticorpi antifarmaco rappresenta un esempio concreto di terapia mirata personalizzata.

9 – BIBLIOGRAFIA

- Assa et al. Proactive Monitoring of Adalimumab Trough Concentration Associated with Increased Clinical Remission in Children with Crohn's Disease Compared With Reactive Monitoring. *Gastroenterology*. 2019 Oct;157(4):985-996.e2.
- Brandse et al. Loss of infliximab into feces is associated with lack of response to therapy in patients with severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2015; 149:350-5.e2.
- Ben-Horin et al. Optimizing anti-TNF treatments in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev*. 2014 Jan;13(1):24-30.
- Cheifetz et al. A Comprehensive Literature Review and Expert Consensus Statement on Therapeutic Drug Monitoring of Biologics in Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol*. 2021; 116:2014-2025.
- Derijks et al. Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Clin Pharmacokinet*. 2018; 57:1075-1106.
- Dreesen et al. Practical recommendations for the use of therapeutic drug monitoring of biopharmaceuticals in inflammatory diseases. *Clin Pharmacol*. 2017; 9:101-111.
- Fiorino et al. Use of biosimilars in inflammatory bowel disease: a position update of the Italian Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD). *Dig Liver Dis*. 2019; 51:632-639.

- Gibson, et al. Review article: determination of the therapeutic range for therapeutic drug monitoring of adalimumab and infliximab in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020; 51:612-628
- Gole and Potočnik. Pre-Treatment Biomarkers of Anti-Tumour Necrosis Factor Therapy Response in Crohn's Disease-A Systematic Review and Gene Ontology Analysis. *Cells.* 2019; 8:515.
- Irving and Gecse. Optimizing Therapies Using Therapeutic Drug Monitoring: Current Strategies and Future Perspectives. *Gastroenterology* 2022; S0016-5085(22)00142-1
- Jørgensen et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2017; 389:2304-2316.
- Jørgensen et al. Efficacy and Safety of CT-P13 in Inflammatory Bowel Disease after Switching from Originator Infliximab: Exploratory Analyses from the NOR-SWITCH Main and Extension Trials. *BioDrug* 2020; 34:681-694.
- Martelli et al. Cost-effectiveness of drug monitoring of anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease and rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Gastroenterol.* 2017; 52:19-25.
- Pugliese et al. Switching from IFX originator to biosimilar CT-P13 does not impact effectiveness, safety and immunogenicity in a large cohort of IBD patients. *Expert Opin Biol Ther.* 2021; 21:97-104.
- Papamichael et al. Appropriate therapeutic drug monitoring of biologic agents for patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17:1655-1668.e3.
- Peyrin-Biroulet et al. Loss of response to vedolizumab and ability of dose intensification to restore response in patients with Crohn's disease or ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019; 17:838-846.e2.
- Peyrin-Biroulet et al. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease: meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008; 6(6):644-53.
- Pugliese et al. Switching from IFX originator to biosimilar CT-P13 does not impact effectiveness, safety and immunogenicity in a large cohort of IBD patients. *Expert Opin Biol Ther.* 2021; 21:97-104.
- Segaert et al. Clinical Signs, Pathophysiology and Management of Cutaneous Side Effects of Anti-Tumor Necrosis Factor Agents. *Am J Clin Dermatol* 2017; 18:771-787.
- Sparrow, et al. Therapeutic drug monitoring of biologics during induction to prevent primary non-response. *J Crohns Colitis.* 2020; 14:542-556.
- Turner et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care-An Evidence-based Guideline from European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018; 67:257-291.
- van Rheenen et al. The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update. *J Crohns Colitis.* 2020; jjaa161 [doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa161]
- Vermeire S, et al. How, when, and for whom should we perform therapeutic drug monitoring? *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020; 18:1291-1299.

10. FIGURE

Algoritmo decisionale in pazienti MICI in trattamento con mabs sottoposti a TDM in modalità "Reactive"

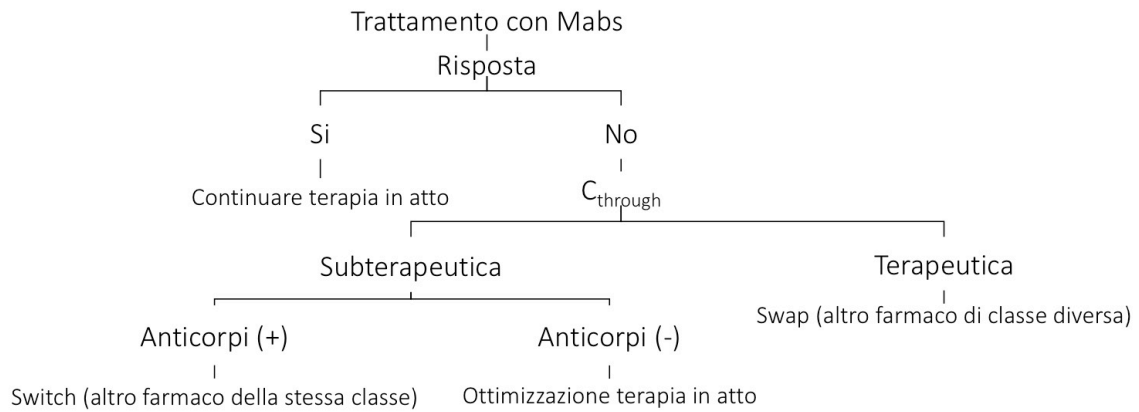


Figura 1

Algoritmo decisionale in pazienti MICI in trattamento con mabs sottoposti a TDM in modalità "Proactive"

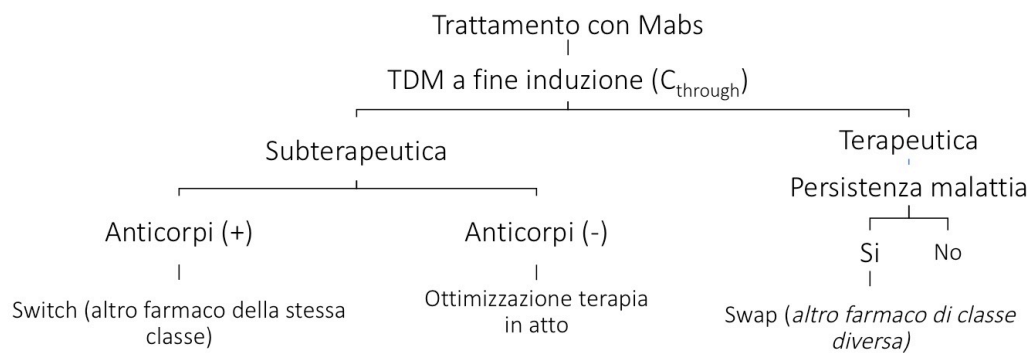


Figura 2