

Direzione: SALUTE E INTEGRAZIONE SOCIOSANITARIA**Area:** FARMACI E DISPOSITIVI**DETERMINAZIONE - GSA (con firma digitale)****N.** G02023 **del** 16/02/2023**Proposta n.** 6002 **del** 10/02/2023**Oggetto:**

Linee di indirizzo regionali per il trattamento delle patologie autoimmuni ed immuno-mediate: malattie infiammatorie croniche intestinali, artrite reumatoide, spondiloartriti, artrite psoriasica e psoriasi con approfondimento ai farmaci biotecnologici. Strutture sanitarie abilitate alla prescrizione dei farmaci biologici.

Proponente:

Estensore

GIULIANI MARCELLO

_____firma elettronica_____

Responsabile del procedimento

GIULIANI MARCELLO

_____firma elettronica_____

Responsabile dell' Area

L. LOMBARDOZZI

_____firma digitale_____

Direttore Regionale

M. ANNICCHIARICO

_____firma digitale_____

Firma di Concerto

Oggetto: Linee di indirizzo regionali per il trattamento delle patologie autoimmuni ed immuno-mediate: malattie infiammatorie croniche intestinali, artrite reumatoide, spondiloartriti, artrite psoriasica e psoriasi con approfondimento ai farmaci biotecnologici. Strutture sanitarie abilitate alla prescrizione dei farmaci biologici.

**Il Direttore della Direzione Regionale
Salute e Integrazione Sociosanitaria**

SU PROPOSTA del Dirigente dell'Area Farmaci e dispositivi;

VISTO il Decreto Legislativo 30 dicembre 1992, n. 502 e successive modificazioni ed integrazioni concernente: "Riordino della disciplina in materia sanitaria, a norma dell'art. 1 della legge 23 ottobre 1992, n. 421 e successive modificazioni";

VISTA la L.R. del 18 febbraio 2002, n. 6 e successive modifiche ed integrazioni;

VISTO il Regolamento Regionale 6 settembre 2002, n.1 *"Regolamento di organizzazione degli uffici e dei servizi della Giunta Regionale"* e successive modifiche ed integrazioni;

VISTO il decreto del Commissario *ad acta* n. U0073 del 23 novembre 2009 "Razionalizzazione dell'uso dei farmaci biologici in: Artrite Reumatoide, Psoriasi, Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali (MICI)";

VISTA la determinazione n. D0242 del 29/01/2010 avente come oggetto "Integrazioni e modifica al decreto n. U0073";

VISTA la determinazione n. D1022 del 08/03/2010 avente come oggetto "Integrazioni e modifiche alla determinazione n. D0242 del 29/01/2010";

VISTA la determinazione n. D4125 del 06/10/2010 avente come oggetto "Integrazioni e modifiche alla determinazione n. D1022 del 08/03/2010;

VISTA la determinazione n. B0341 del 24/01/2011 avente come oggetto "Integrazioni e modifiche alla determinazione n. D4125 del 06/10/2010;

VISTA la determinazione n. G04195 del 11 dicembre 2013 "Integrazioni dell'elenco dei centri abilitati alla prescrizione dei medicinali biologici di cui al decreto Commissariale n.73 del 23.11.2009;

VISTA la determinazione n. G01523 del 12/02/2014 avente come oggetto "Integrazioni e modifiche al decreto Commissariale n. U0073 del 23.11.2009 e successive determinazioni di aggiornamento"

VISTA la determinazione n. G08697 del 17/6/2014 "Integrazioni e modifiche al decreto Commissariale n. U0073 del 23.11.2009 e successive determinazioni di aggiornamento";

VISTA la determinazione n. G14147 del 6/10/2014 “Integrazioni e modifiche al decreto Commissariale n. U0073 del 23.11.2009 e ss.mm.ii. ai sensi del punto 7 dello stesso Decreto-aggiornamento centri per le Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali –MICI”;

VISTA la determinazione n. G16527 del 18/11/2014 “Integrazioni e modifiche al decreto Commissariale n. U0073 del 23.11.2009 e ss.mm.ii. ai sensi del punto 7 dello stesso Decreto-aggiornamento centri per le Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali –MICI. Nuove schede regionali per la prescrizione di Adalimumab e Infliximab”;

VISTA la determinazione n. G10439 del 3/9/2015 “Centri Antares – Integrazioni e modifiche al decreto Commissariale n. 73 del 23.11.2009 e successive determinazioni di aggiornamento”;

VISTA la determinazione n. G08814 del 12.7.2018 “Centri Antares – Integrazioni e modifiche al decreto Commissariale n. 73 del 23.11.2009 e successive determinazioni di aggiornamento”;

VISTA la determinazione “G11203 del 27/08/2019 “Integrazione al decreto Commissariale n. 73 del 23.11.2009 e successive determinazioni di aggiornamento, aggiornamento centri MICI”;

VISTA la determinazione n. G00801 del 30.01.2020 “Integrazione al decreto Commissariale n. 73 del 23.11.2009 e successive determinazioni di aggiornamento, aggiornamento centri PSOCARE”;

VISTA la determinazione n. G07401 del 09.06.2022 “Integrazione al decreto Commissariale n. 73 del 23.11.2009 e successive determinazioni di aggiornamento, aggiornamento centri per la prescrizione dei medicinali biologici anti TNF alfa per la Artrite Reumatoide”;

VISTA la nota GR349200/39.21 del 19.04.2021 della Direzione Regionale Salute e Integrazione Sociosanitaria in cui vengono effettuate delle valutazioni farmacoeconomiche nell’uso dei farmaci biologici per le malattie infiammatorie croniche intestinali, artrite reumatoide e psoriasi;

TENUTOCONTO della determinazione G04240 del 07.04.2022 “Indicatori 2022 sulla spesa Farmaceutica Convenzionata e Distribuzione Per Conto”;

TENUTO CONTO della determinazione G05080 del 28 aprile 2022 “Indicatori 2022 sulla spesa Farmaceutica Ospedaliera”;

VISTA la Delibera di Giunta n. 1044 del 31/12/2020 “*Conferimento dell’incarico di Direttore della Direzione regionale Salute e Integrazione sociosanitaria ai sensi del regolamento di organizzazione 6 settembre 2002, n. 1 e successive modificazioni. Approvazione schema di contratto.*” con cui è stato conferito al Dott. Massimo Annicchiarico l’incarico di Direttore della Direzione regionale Salute e Integrazione Sociosanitaria a decorrere dalla data di sottoscrizione del contratto;

CONSIDERATO che, ai fini di perseguire gli obiettivi di efficacia, di imparzialità, di pubblicità e di trasparenza propri della Legge 7 agosto 1990, n.241, il Responsabile della istruttoria del presente provvedimento è il dr. Marcello Giuliani, funzionario dell’Area Farmaci e dispositivi della Direzione Regionale Salute e Politiche Sociali;

CONSIDERATO che dall’analisi del flusso informativo denominato File F in cui sono rendicontati i farmaci biologici, sono stati individuati i centri con il maggior numero di assistiti in carico;

PRESO ATTO che, al fine di redigere un documento che tenga conto degli aspetti clinici, organizzativi e di sostenibilità e in un'ottica di multidisciplinarietà, si è ritenuto di coinvolgere i clinici operanti presso le suddette strutture;

CONSIDERATO che dal lavoro congiunto dei diversi stakeholder è stato elaborato il documento “Linee di indirizzo regionali per il trattamento delle patologie autoimmuni ed immuno-mediate: malattie infiammatorie croniche intestinali, artrite reumatoide, spondiloartriti, artrite psoriasica e psoriasi con approfondimento ai farmaci biotecnologici” che fa parte integrante del presente provvedimento;

TENUTO CONTO che ai fini della sostenibilità delle terapie con i farmaci biologici sono stati inseriti nelle linee di indirizzo di cui al punto precedente gli schemi *costo/terapia/anni paziente* dei trattamenti con i suddetti farmaci, che potranno essere aggiornati in esito alle procedure regionali di acquisizione dei farmaci nonché in relazione alla rimborsabilità da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco –AIFA di nuovi farmaci;

PRESO ATTO delle strutture sanitarie abilitate alla prescrizione dei farmaci biologici autorizzate nel territorio della Regione Lazio, così come sono state estrapolate dai sistemi informatici tramite il codice ICD9 e che sono riportate negli allegati, che fanno parte integrante del presente provvedimento, denominati:

- “Strutture sanitarie abilitate alla prescrizione dei farmaci biologici per Artrite Reumatoide, Spondilite Anchilosante e Artrite Psoriasica”
- “Strutture sanitarie abilitate alla prescrizione dei farmaci biologici per la Psoriasi”
- “Strutture sanitarie abilitate alla prescrizione dei farmaci biologici per le malattie Infiammatorie Croniche Intestinali –MICI”;

RITENUTO di adottare il documento “Linee di indirizzo regionali per il trattamento delle patologie autoimmuni ed immuno-mediate: malattie infiammatorie croniche intestinali, artrite reumatoide, spondiloartriti, artrite psoriasica e psoriasi con approfondimento ai farmaci biotecnologici”, nonché i centri abilitati alla prescrizione dei medicinali biologici suddivisi per tipologia di indicazione e riportati negli allegati di cui al punto precedente, nonché gli allegati di cui al punto precedente;

DETERMINA

per i motivi di cui in premessa che si intendono integralmente riportati ed approvati:

- di adottare il documento denominato “Linee di indirizzo regionali per il trattamento delle patologie autoimmuni ed immuno-mediate: malattie infiammatorie croniche intestinali, artrite reumatoide, spondiloartriti, artrite psoriasica e psoriasi con approfondimento ai farmaci biotecnologici” che fa parte integrante del presente provvedimento;
- di adottare gli elenchi delle strutture sanitarie abilitate alla prescrizione dei farmaci biologici autorizzate nel territorio della Regione Lazio, che fanno parte integrante del presente provvedimento, denominati:
 - “Strutture sanitarie abilitate alla prescrizione dei farmaci biologici per Artrite Reumatoide, Spondilite Anchilosante e Artrite Psoriasica”
 - “Strutture sanitarie abilitate alla prescrizione dei farmaci biologici per la Psoriasi”

- “Strutture sanitarie abilitate alla prescrizione dei farmaci biologici per le malattie Infiammatorie Croniche Intestinali –MICI”;

La presente determinazione sarà portata a conoscenza delle Aziende UU.SS.LL. ed Ospedaliere, agli IRCCS, agli Ospedali Classificati, agli Ordini Professionali dei Farmacisti e dei Medici e resa disponibile sul sito web della Regione Lazio all'indirizzo www.regione.lazio.it nel link dedicato alla Sanità.

Il Direttore
Massimo Annicchiarico

Copia



REGIONE
LAZIO

DIREZIONE Regionale Salute e Integrazione Sociosanitaria

Area Farmaci e dispositivi

LINEE DI INDIRIZZO REGIONALI PER IL TRATTAMENTO DELLE PATOLOGIE AUTOIMMUNI ED IMMUNO-MEDIATE:

Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali,

Artrite Reumatoide, Spondiloartriti,

Artrite Psoriasica e Psoriasi

con approfondimento sui farmaci biotecnologici

INDICE

Parte Generale	3
Introduzione	3
Obiettivo	3
Inquadramento clinico	4
A) Visita di inizio del trattamento con farmaci biologici o nuove molecole	4
B) Visita di monitoraggio dell'efficacia a breve-medio termine	5
C) Visita di monitoraggio di efficacia annuale	5
D) Visita di monitoraggio straordinaria	5
Dati di farmacoutilizzazione	6
Assistiti in trattamento con biologici e nuove molecole	6
Assistiti Naive trattati per farmaci biologici e nuove molecole	7
Classi terapeutiche e meccanismi d'azione	8
Profili di sicurezza	10
A) Controindicazioni	10
B) Avvertenze speciali e precauzioni d'uso	13
C) Effetti collaterali e sospette reazioni avverse	16
Spesa farmaceutica	17
Biosimilari e raccomandazioni d'uso	18
Modalità prescrittive	19
Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali	20
Malattie Infiammatorie Croniche Reumatologiche	37
Malattie Infiammatorie Croniche Dermatologiche	54
Considerazioni Finali	Errore. Il segnalibro non è definito.
Bibliografia	Errore. Il segnalibro non è definito.

Parte Generale

Introduzione

I dati dell'ultimo Rapporto AIFA Osmed 2021¹ indicano che circa il 3-5% della popolazione generale è in trattamento farmacologico per patologie autoimmuni e immuno-mediate. L'incidenza e la prevalenza variano a seconda delle patologie, e la loro severità dipende dalle caratteristiche sociodemografiche (quali età, sesso, etnia), dalla durata dei sintomi di malattia prima della diagnosi e dalla presenza di patologie concomitanti (comorbidità). Da circa 20 anni, oltre ai farmaci immunosoppressori tradizionali, sono disponibili nell'armamentario terapeutico, i cosiddetti farmaci biologici, di cui gli inibitori del TNF-alfa, sono stati i primi ad essere commercializzati. Questi farmaci hanno dimostrato un'elevata efficacia non solo nel controllare i sintomi e l'attività della malattia, ma anche modificare la prognosi a lungo termine di tali patologie. Oltre agli anti TNF-alfa, nuove molecole sono attualmente a disposizione, come gli anti-interleuchine, gli inibitori della co-stimolazione del segnale intercellulare e le piccole molecole che bloccano la trasmissione intracellulare del segnale di trascrizione. Tutte queste molecole, compresi gli immunosoppressori convenzionali, sono genericamente chiamati farmaci che modificano la malattia reumatica (Disease Modifying anti-Rheumatic Drugs – DMARDs) che cutanea. Inoltre, i dati nazionali e regionali contenuti in questo rapporto indicano un incremento del numero di tali patologie e un bisogno crescente di tali farmaci.

In un'ottica di sostenibilità ed efficacia, al fine di garantire la terapia più appropriata a tutti gli assistiti affetti da tali patologie si rende necessario ottimizzare la presa in carico terapeutica, sulla base delle evidenze scientifiche attualmente disponibili.

Obiettivo

Questo documento si pone quindi l'obiettivo di fornire raccomandazioni sull'impiego dei farmaci biologici e delle nuove molecole, in termini di:

- 1 – criteri di scelta, nel caso siano presenti più alternative terapeutiche, per avviare/ modificare/ la terapia con un farmaco biologico/nuova molecola (strategia d'avvio e di modifica del trattamento farmacologico) identificando dall'inizio potenziali marcatori di efficacia/risposta
- 2 – criteri di sospensione della terapia biologica/nuove molecole (strategia d'uscita), considerando anche l'aderenza alla terapia e il monitoraggio dell'efficacia e della appropriatezza della stessa (monitoraggio della strategia terapeutica)
- 3 – criteri di fragilità/eccezionalità/appropriatezza che potrebbero giustificare una personalizzazione precoce della cura e il monitoraggio dell'efficacia e della appropriatezza della stessa.

Inquadramento clinico

Al fine di ottimizzare la gestione dei pazienti gastroenterologici, reumatologici e dermatologici con patologie autoimmuni e immuno-mediate, candidati a terapia con farmaci biologici e nuove molecole, già monitorate dal registro regionale HOSP, è opportuno creare un percorso clinico-terapeutico che sia il più possibile omogeneo pur tenendo conto delle peculiarità di ogni patologia, e di ogni paziente. Tale monitoraggio nasce dall'esigenza di garantire appropriatezza, efficacia, sicurezza e sostenibilità nella gestione di tali patologie.

Il piano terapeutico associato all'erogazione del farmaco biologico e delle nuove molecole dovrà essere contestuale ad una visita medica di valutazione del paziente:

- a) all'induzione del trattamento,
- b) dopo 3-6 mesi dal suo inizio,
- c) dopo 6 mesi o in condizioni di stabilità ogni 12 mesi
- d) qualora sopraggiungano motivazioni cliniche che possano indirizzare ad un cambio della terapia (visita straordinaria).

La scelta del farmaco biologico e della nuova molecola da parte del medico avverrà nel pieno rispetto della deontologia professionale e dell'autorizzazione al suo utilizzo prevista dagli enti regolatori deputati e in conformità alle linee guida nazionali e internazionali di riferimento^{2,3} e rispettando i principi di efficacia, sicurezza e sostenibilità della spesa farmaceutica.

A) Visita di inizio del trattamento con farmaci biologici o nuove molecole

In questa visita dovranno essere chiariti, per ciascuna delle patologie indicate in questo documento, i criteri clinici che possano portare i pazienti a iniziare una terapia con farmaci biologici o con nuove molecole.

L'inizio di tali trattamenti si deve basare su alcune caratteristiche di attività della malattia, del profilo clinico del paziente e della risposta clinica ad un precedente farmaco, anche non biologico, e deve inoltre identificare chiaramente gli obiettivi di risposta clinica. Di seguito sono elencate alcune condizioni che possono necessitare dell'utilizzo di tali farmaci:

- 1 – condizione di steroide resistenza/refrattarietà (patologie infiammatorie intestinali)
- 2 – condizione di steroide dipendenza (patologie infiammatorie intestinali)
- 3 – attività di malattia moderata/alta nonostante l'utilizzo a dosi efficaci di farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) convenzionali (spondilite anchilosante /spondiloartrite assiale e forme entesitiche di artrite psoriasica e spondiloartrite periferica)
- 4 – risposta inadeguata o intolleranza a terapia con farmaci convenzionali non biologici (artrite reumatoide, psoriasi a placche, e forma sinovitica di artrite psoriasica o spondiloartrite a predominanza sinoviale periferica)
- 5 – condizione clinica prioritaria dettata da fattori prognostici sfavorevoli, eventuale presenza di marcatori di risposta clinica specifici insufficiente (tutte le patologie indicate nel documento), comorbidità a forte impatto clinico prognostico.

In tale valutazione servirà inoltre specificare se il paziente ha già effettuato un farmaco biologico/nuova molecola: NAIVE (no farmaci biologici e nuove molecole in precedenza), esposizione precedente (indicare le linee terapeutiche utilizzate).

Per i pazienti NAIVE, fatto salvo eccezioni da specificare per ciascuna patologia, la terapia con biosimilare è da considerarsi come la PRIMA SCELTA TERAPEUTICA per ragioni di farmaco sostenibilità.

Nei pazienti già esposti ad un precedente farmaco biologico o a una nuova molecola, la scelta della successiva linea terapeutica dovrà basarsi su criteri di efficacia clinica, sicurezza e costo terapia, come mostrato nelle tabelle presenti nei capitoli dedicati, soggette ad aggiornamento.

In ciascuna sezione specialistica di questo documento, le condizioni cliniche non convenzionali che possono condizionare la scelta terapeutica, verranno indicate; tuttavia, ogni specialista dovrà tener conto di tutte le controindicazioni assolute e relative al farmaco scelto (o alla classe terapeutica) riportate nelle schede tecniche dei singoli farmaci. Vedi TABELLE 4-5

B) Visita di monitoraggio dell'efficacia a breve-medio termine

In questa valutazione clinica dovrà essere verificata la risposta clinica all'obiettivo terapeutico per il quale il paziente ha iniziato la terapia con farmaco biologico o nuova molecola e la sicurezza (effetti collaterali segnalati nella rete di farmacovigilanza AIFA) della stessa terapia.

In particolare, il medico dovrà valutare l'efficacia del trattamento proposto: l'efficacia potrà essere COMPLETA, INCOMPLETA O INSUFFICIENTE.

Nel paziente con risposta clinica INSUFFICIENTE il farmaco dovrà essere sospeso e se possibile sostituito.

C) Visita di monitoraggio di efficacia annuale

In questa valutazione clinica dovrà essere verificata la sicurezza e l'efficacia a lungo termine della risposta clinica in riferimento all'obiettivo terapeutico deciso per ogni paziente. Il medico dovrà giudicare l'efficacia del trattamento proposto: l'efficacia potrà essere COMPLETA, INCOMPLETA E INSUFFICIENTE.

Nel paziente con risposta clinica INSUFFICIENTE il farmaco dovrà essere sospeso e se possibile sostituito.

Nel caso di pazienti con efficacia COMPLETA e in remissione clinica persistente il medico valuterà l'opportunità di continuare la terapia modificando lo schema posologico, chiarendo la motivazione di tale scelta (es. persistenza di lesioni organiche anche in assenza di sintomi, fattori prognostici negativi, altro).

D) Visita di monitoraggio straordinaria

Questa valutazione clinica potrà essere attivata in ogni momento della storia clinica del paziente e come per le altre visite dovrà essere verificata la sicurezza e l'efficacia del trattamento e sulla base delle condizioni cliniche il medico potrà modificare o interrompere il trattamento in funzione delle condizioni cliniche.

Dati di farmaco-utilizzazione

Assistiti in trattamento con biologici e nuove molecole

Da un'analisi dei flussi amministrativi del File F e dei Piani terapeutici online HOSP si evidenzia un andamento di crescita dei pazienti in terapia con farmaci biologici e nuove molecole, coerente con i dati nazionali.

Di seguito in tabella si elenca il numero di pazienti trattati per ogni farmaco disponibile negli anni dal 2017 al 1° semestre 2022.

TABELLA 1 Numero pazienti trattati per principio attivo (2017-1 semestre 2022)

Farmaco	Assistiti Trattati					
	2017	2018	2019	2020	2021	1° sem 2022
ADALIMUMAB	3.446	3.544	4.132	4.290	4.934	4.441
ETANERCEPT	2.905	2.746	2.929	2.818	2.910	2.446
INFLIXIMAB	1.499	1.546	1.699	1.739	1.886	1.652
CERTOLIZUMAB PEGOL	422	458	515	579	729	607
GOLIMUMAB	838	834	825	759	779	684
USTEKINUMAB	1.049	1.239	1.418	1.385	1.452	1.298
SECUKINUMAB	403	717	1.004	1.067	1.269	1.143
TOCILIZUMAB	521	521	654	551	565	421
IXEKIZUMAB	1	202	310	464	659	547
GUSELKUMAB			165	311	457	452
SARILUMAB			77	146	151	132
RISANKIZUMAB				82	354	388
TILDRAKIZUMAB				43	175	160
BRODALUMAB			37	132	223	192
ANAKINRA	19	19	22	26	21	17
CANAKINUMAB			1	2	2	3
VEDOLIZUMAB	410	370	592	652	758	648
ABATACEPT	537	598	659	643	700	584
RITUXIMAB	157	204	203	224	166	101
BARICITINIB		185	359	390	450	373
TOFACITINIB			159	236	312	247
UPADACITINIB					86	137
FILGOTINIB						82
APREMILAST	33	169	282	247	368	143
DIMETILFUMARATO			54	101	47	24
Totale	12.240	13.352	16.096	16.887	19.453	16.922

Assistiti Naive trattati con farmaci biologici e nuove molecole

Analoga analisi è stata effettuata sui pazienti incidenti utilizzando come data index il 2017.

Assistiti Naive* trattati per farmaco; Andamento negli anni 2018-2021

(*ogni anno è stato sottratto dai dati presenti fino al 2017)

TABELLA 2 Numero pazienti Naive per principio attivo (2018-2021)

Farmaco	2018	2019	2020	2021
ETANERCEPT	426	488	323	410
INFLIXIMAB	313	476	367	410
ADALIMUMAB	612	1.026	710	1.125
CERTOLIZUMAB PEGOL	49	112	76	97
GOLIMUMAB	101	105	44	38
ABATACEPT	100	135	56	85
TOFACITINIB	.	91	47	49
APREMILAST	110	215	207	284
VEDOLIZUMAB	133	127	106	131
BARICITINIB	.	176	50	56
UPADACITINIB	.	.	.	29
ANAKINRA	37	59	57	103
USTEKINUMAB	127	212	88	114
TOCILIZUMAB	68	147	69	70
SECUKINUMAB	214	245	126	171
BRODALUMAB	.	19	56	40
IXEKIZUMAB	77	75	64	93
SARILUMAB	.	44	35	23
GUSELKUMAB	.	71	75	81
TILDRAKIZUMAB	.	.	29	81
RISANKIZUMAB	.	.	47	136
Totale	2.367	3.823	2.632	3.869

Classi terapeutiche e meccanismi d'azione

Di seguito in tabella sono indicate le specialità medicinali, attualmente in commercio ed aggiudicate nelle gare regionali, e i meccanismi d'azione per le quali si riporta il nome del farmaco originatore e biosimilare ove disponibile.

TABELLA 3 Meccanismi d'azione e specialità medicinali, attualmente in commercio ed aggiudicate nelle gare regionali

Meccanismo d'azione	Principio attivo	Specialità medicinale
<u>Anti- TNFα</u>	INFLIXIMAB	<i>Remicade/Inflectra/Remsima/ Flixabi/Zessly</i>
	ADALIMUMAB	<i>Humira/Imraldi/Amgevita/Hyrimoz</i>
	GOLIMUMAB	<i>Simponi</i>
	CERTOLIZUMAB	<i>Cimzia</i>
	ETANERCEPT	<i>Enbrel/Benepali/Erelzi</i>
<u>Anti- CD20</u>	RITUXIMAB	<i>Truxima/Rixathon</i>
<u>Inibitore segnale di costimolazione</u>	ABATACEPT	<i>Orencia</i>
<u>Anti-integrina $\alpha 4\beta 7$</u>	VEDOLIZUMAB	<i>Entyvio</i>
<u>Inibitori JAK</u>	TOFACITINIB	<i>Xeljanz</i>
	FILGOTINIB	<i>Jyseleca</i>
	UPADACITINIB	<i>Rinvoq</i>
	BARICITINIB	<i>Olumiant</i>

<u>Anti-IL 1</u>	ANAKINRA	<i>Kineret</i>
<u>Anti-IL 6R</u>	TOCILIZUMAB	<i>Roactemra</i>
	SARILUMAB	<i>Kevzara</i>
<u>Anti IL12 e IL23</u>	USTEKINUMAB	<i>Stelara</i>
<u>Anti -IL23</u>	TILDRAKIZUMAB	<i>Ilumetri</i>
	RISANKIZUMAB	<i>Skyrizi</i>
	GUSELKUMAB	<i>Tremfya</i>
<u>Anti IL17</u>	BRODALUMAB	<i>Kyntheum</i>
	IXEKIZUMAB	<i>Taltz</i>
	SECUKINUMAB	<i>Cosentyx</i>
	BIMEKIZUMAB	<i>Bimzelx</i>
<u>Anti-PDE 4</u>	APREMILAST	<i>Otezla</i>
<u>Immuno-modulatorio</u>	DIMETILFUMARATO	<i>Skilarence</i>

Profili di sicurezza

Nella valutazione del profilo di sicurezza devono essere consultate sia le controindicazioni che le avvertenze speciali e precauzioni d'uso; una condizione può essere controindicata per alcuni farmaci mentre può essere una avvertenza speciale per altri.

Inoltre, nel caso di pazienti con storia di neoplasia pregressa o neoplasia attiva dovrà essere valutato per singolo paziente il rapporto rischio beneficio e previo consulto con un oncologo.

Nelle successive tabelle sono state riportate le informazioni ricavate dalle rispettive schede tecniche (RCP) aggiornate alla data di pubblicazione di questo documento, alle quali si rimanda per ulteriori approfondimenti e successivi aggiornamenti.

Le sezioni sono suddivise in 3 parti ai fini di una migliore lettura.

A) Controindicazioni

TABELLA 4.1 Controindicazioni Anti TNF

Controindicazioni	Anti TNF				
	ADALIMUMAB	INFLIXIMAB	ETANERCEPT	GOLIMUMAB	CERTOLIZUMAB
Presenza di ipersensibilità al principio attivo o agli eccipienti	✓	✓	✓	✓	✓
Infezioni gravi, infezioni opportunistiche, attive, TBC attiva	✓	✓	✓	✓	✓
Insufficienza cardiaca da moderata a severa (Classe III/IV NYHA - New York Heart Association -)	✓	✓		✓	✓

TABELLA 4.2 Controindicazioni Inibitori Interleuchine

CONTRO-INDICAZIONI	Inibitori IL12-IL23	Inibitori IL23			anti IL6R		Inibitori IL1	Inibitori IL17		
	USTEKINUMAB	GUSELKUMAB	RISANKIZUMAB	TILDRAKIZUMAB	SARILUMAB	TOCILIZUMAB	ANAKINRA	BRODALUMAB	IXEKIZUMAB	SECUKINUMAB
Presenza di ipersensibilità al principio attivo o agli eccipienti	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Infezioni gravi, infezioni opportunistiche, attive, TBC attiva	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓	✓
Neutropenia							✓			
Morbo di Crohn attivo								✓		

TABELLA 4.3 Controindicazioni Inibitori Jak ed altri farmaci

CONTROINDICAZIONI	Inibitori Jak				Inibitore Segnale Di Costimolazione	Anti CD20	Anti PDE4	Anti integrina $\alpha 4\beta 7$
	BARACITINIB	TOFACITINIB	UPADACITINIB	FILGOTINIB	ABATACEPT	RITUXIMAB	APREMILAST	VEDOLIZUMAB
Presenza di ipersensibilità al principio attivo o agli eccipienti	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Gravidanza	✓	✓	✓	✓			✓	
Allattamento		✓						
Uso contraccettivi o terapia ormonale sostitutiva		✓ (solo se 10 mg 2 volte dì)						
Infezioni gravi, infezioni opportunistiche, attive, TBC attiva		✓	✓	✓	✓	✓		✓
Insufficienza cardiaca da moderata a severa (Classe IV NYHA - New York Heart Association)						✓		
Scompenso cardiaco		✓ (solo se 10 mg 2 volte dì)						
Immunocompromissione severa						✓		
Compromissione epatica severa		✓	✓					
Pregresse trombosi - trombofilia ereditaria		✓ (solo se 10 mg 2 volte dì)						
Neoplasia		✓ (solo se 10 mg 2 volte dì)						
Pazienti sottoposti ad intervento chirurgico maggiore		✓ (solo se 10 mg 2 volte dì)						
Embolia polmonare		✓ (solo se 10 mg 2 volte dì)						

B) Avvertenze speciali e precauzioni d'uso

Tabella 5.1 Principali avvertenze e precauzioni d'uso Anti TNF

PRINCIPALI AVVERTENZE SPECIALI E PRECAUZIONI D'USO	Anti TNF				
	ADALIMUMAB	INFLIXIMAB	ETANERCEPT	GOLIMUMAB	CERTOLIZUMAB
Gravidanza	✓	✓	✓	✓	
Allattamento	✓	✓	✓	✓	
Donne in età fertile (Intenzione ad intraprendere una gravidanza)	✓	✓	✓	✓	
Infezioni gravi, acute o croniche, ricorrenti, latenti	✓	✓	✓	✓	✓
Eventi neurologici (malattia demielinizzante)	✓	✓	✓	✓	✓
Tbc latente	✓	✓	✓	✓	✓
Hbv latente	✓	✓	✓	✓	✓
Insufficienza cardiaca lieve o scompenso cardiaco	✓	✓		✓	✓

Tabella 5.2 Principali avvertenze e precauzioni d'uso Inibitori Interleuchine

PRINCIPALI AVVERTENZE SPECIALI E PRECAUZIONI D'USO	Inibitori IL12-IL23	Inibitori IL23			anti IL6R		Inibitori IL1	Inibitori IL17		
	USTEKINUMAB	GUSELKUMAB	RISANKIZUMAB	TILDRAKIZUMAB	SARILUMAB	TOCILIZUMAB	ANAKINRA	BRODALUMAB	IXEKIZUMAB	SECUKINUMAB
Co-somministrazione farmaci substrato CYP					✓	✓				
Metotrexato e/o altri farmaci immunosoppressori	✓									
Gravidanza	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Allattamento	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Donne in età fertile (Intenzione ad intraprendere una gravidanza)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Compromissione epatica severa					✓	✓	✓			
Infezioni gravi, acute o croniche, ricorrenti, latenti	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Neutropenia					✓	✓				
Eventi neurologici (malattia demyelinizzante)						✓				
Tbc latente		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Hbv latente							✓			

Tabella 5.3 Principali avvertenze e precauzioni d'uso Inibitori Jak ed altri farmaci

PRINCIPALI AVVERTENZE SPECIALI E PRECAUZIONI D'USO (RCP)	Inibitori Jak				Inibitore Segnale Di Costimolazione	Anti CD20	Anti PDE4	Anti integrina $\alpha 4\beta 7$
	BARICITINIB	TOFACITINIB	UPADACITINIB	FILGOTINIB	ABATACEPT	RITUXIMAB	APREMILAST	VEDOLIZUMAB
Intolleranza al lattosio		✓		✓			✓	
Co-somministrazione induttori CYP3A4		✓	✓				✓	
Co-somministrazione inibitori CYP3A4		✓	✓					
Co-somministrazione farmaci substrato CYP				✓				
Metotrexato e/o altri farmaci immunosoppressori	✓	✓	✓	✓				
Gravidanza	✓	✓			✓	✓		✓
Allattamento	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Donne in età fertile (Intenzione ad intraprendere una gravidanza)		✓	✓	✓	✓	✓		✓
Compromissione epatica severa	✓		✓	✓				
Infezioni gravi, acute o croniche, ricorrenti, latenti	✓	✓	✓	✓	✓	✓		
Neutropenia	✓	✓	✓	✓		✓		
Linfocitopenia	✓	✓	✓	✓				
Pregresse trombosi i trombofilia ereditaria	✓			✓				
Embolia polmonare e malattia polmonare interstiziale		✓	✓	✓				
Tbc latente		✓	✓	✓	✓	✓		
Hbv latente					✓	✓		

C) Effetti collaterali e sospette reazioni avverse

Per eventuali effetti collaterali ed interazioni farmacologiche si rimanda alle schede tecniche di ciascun farmaco e si ricorda l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da parte dei clinici e dei pazienti stessi.

La legislazione vigente definisce la reazione avversa come un effetto nocivo e non voluto conseguente all'uso di un medicinale (art. 1 comma 2a D.M. Salute 30/04/2015). Tale normativa richiede a tutti gli operatori sanitari e ai cittadini di segnalare qualsiasi sospetta reazione avversa (grave e non grave, nota e non nota) derivanti da errore terapeutico, abuso, misuso, uso off-label, sovradosaggio ed esposizione professionale nonché la mancata efficacia. In relazione al significato di uso off-label va precisato che questa condizione riguarda l'uso del medicinale non in accordo con le condizioni di autorizzazione non solo nelle indicazioni terapeutiche, ma anche nella via di somministrazione e nella posologia. A partire dal 20 giugno 2022, una sospetta reazione avversa può essere segnalata attraverso una delle seguenti modalità:

- compilando la scheda di segnalazione e inviandola via e-mail al Responsabile di farmacovigilanza della propria struttura di appartenenza i cui recapiti possono essere reperiti sullo stesso sito regionale o sul sito AIFA. Il Responsabile Locale di Farmacovigilanza, entro 7 giorni dalla data di ricezione, provvederà all'inserimento delle segnalazioni valide nella Rete nazionale di Farmacovigilanza (RNF).
- compilando la scheda di segnalazione e inviandola via e-mail al Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) del medicinale che si sospetta abbia causato la reazione avversa.
- direttamente on-line sul sito AIFA (<https://servizionline.aifa.gov.it/schedasegnalazioni/#/>), ex VigiFarmaco, ora dismesso. Di seguito si riporta l'immagine della pagina di accesso al sistema di segnalazione: ad accesso avvenuto, l'utente, con ruolo di operatore sanitario o di cittadino, può compilare la segnalazione tenendo conto della possibilità di visualizzare la Guida alla compilazione, disponibile in ogni sezione della scheda.

Il gruppo di lavoro vuole sottolineare l'importanza della segnalazione ed invitare i clinici ed i pazienti a segnalare possibili eventi avversi in quanto strumento utile per valutare ed aggiornare il rapporto rischio beneficio di un farmaco e rilevare potenziali segnali di sicurezza ed adottare eventuali interventi regolatori, quali la modifica della Scheda Tecnica del Farmaco, l'introduzione di note di limitazione alla prescrizione o di note informative per pazienti ed operatori sanitari e nei casi più gravi la revoca dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Spesa farmaceutica

La spesa sostenuta dal SSN per queste categorie di farmaci ha da sempre rivestito un ruolo rilevante.

Grazie alla perdita della protezione brevettuale di alcuni principi attivi largamente utilizzati come adalimumab, etanercept e infliximab (che negli anni precedenti rappresentavano il 70% della spesa) dal 2018 si registra un contenimento della spesa.

Nel 2021 la spesa riprende a crescere sia per l'aumento del numero totale degli assistiti trattati (aumento del 20% circa) sia per l'utilizzo di farmaci di recente introduzione in commercio e quindi ancora coperti da brevetto, a volte caratterizzati da nuovi meccanismi di azione, che risultano quindi più costosi.

Di seguito si riporta la tabella riassuntiva con l'andamento negli anni 2017- 1° sem. 2022.

TABELLA 6 Spesa Regione Lazio per farmaco negli anni 2017- 1° sem. 2022

	2017	2018	2019	2020	2021	1° sem. 2022
ETANERCEPT	€ 22.531.459	€ 19.104.651	€ 17.656.876	€ 13.038.118	€ 11.362.531	€ 3.526.057
INFLIXIMAB	€ 11.046.224	€ 8.330.630	€ 9.084.100	€ 5.063.229	€ 4.466.095	€ 2.205.744
ADALIMUMAB	€ 40.208.322	€ 30.012.053	€ 14.600.805	€ 10.545.465	€ 6.849.114	€ 3.429.656
CERTOLIZUMAB	€ 2.770.084	€ 2.637.473	€ 3.562.621	€ 3.585.747	€ 4.044.273	€ 1.928.023
GOLIMUMAB	€ 8.231.003	€ 7.439.339	€ 7.698.051	€ 6.471.834	€ 5.674.673	€ 2.634.029
ABATACEPT	€ 4.285.339	€ 4.675.619	€ 5.847.512	€ 5.827.221	€ 5.882.607	€ 2.749.304
TOFACITINIB			€ 553.136	€ 1.194.055	€ 1.558.816	€ 896.972
APREMILAST	€ 21.746	€ 55.413	€ 89.068	€ 77.100	€ 116.310	€ 73.786
VEDOLIZUMAB	€ 5.026.958	€ 5.862.183	€ 6.926.107	€ 7.363.909	€ 8.688.827	€ 4.157.469
BARICITINIB			€ 1.913.157	€ 2.662.453	€ 2.862.951	€ 1.315.576
UPADACITINIB					€ 188.970	€ 469.624
ANAKINRA	€ 437.165	€ 526.025	€ 676.842	€ 861.021	€ 1.473.391	€ 524.713
USTEKINUMAB	€ 9.145.291	€ 9.221.531	€ 14.445.675	€ 14.333.176	€ 15.356.708	€ 8.050.762
TOCILIZUMAB	€ 4.005.782	€ 3.497.000	€ 5.076.888	€ 4.751.758	€ 5.412.625	€ 2.524.363
SECUKINUMAB	€ 3.581.248	€ 6.443.180	€ 8.356.866	€ 9.081.912	€ 10.447.815	€ 5.345.834
BRODALUMAB			€ 113.998	€ 779.097	€ 1.527.125	€ 864.436
IXEKIZUMAB	€ 1.767	€ 1.583.513	€ 3.104.544	€ 3.672.354	€ 5.011.396	€ 2.895.352
SARILUMAB			€ 223.213	€ 807.653	€ 876.691	€ 421.601
GUSELKUMAB			€ 1.005.738	€ 2.691.164	€ 3.575.657	€ 2.057.714
TILDRAKIZUMAB				€ 155.064	€ 1.154.769	€ 801.669
RISANKIZUMAB				€ 356.511	€ 2.794.835	€ 2.274.620
Totale	€ 111.292.388	€ 99.388.610	€ 100.935.198	€ 93.318.843	€ 99.326.180	€ 49.147.303

Biosimilari e raccomandazioni d'uso

L'EMA e l'HMA (Heads of Medicines Agencies, la rete dei Direttori delle Agenzie per i Medicinali) hanno rilasciato, a settembre 2022, una dichiarazione congiunta confermando che i medicinali biosimilari approvati nell'Unione europea (UE) sono intercambiabili con il medicinale di riferimento o con un biosimilare equivalente.

“I medicinali biosimilari approvati dall’EMA a partire dal 2006 sono 86. Negli ultimi 15 anni, questi medicinali sono stati oggetto di attento esame e monitoraggio e l'esperienza acquisita nella pratica clinica, ha dimostrato che sono paragonabili ai rispettivi medicinali di riferimento in termini di efficacia, sicurezza e immunogenicità, per cui sono intercambiabili.

La posizione dell'EMA si basa sull'esperienza acquisita nella pratica clinica, considerando che è ormai comune che i medici prescrivano i medicinali biologici in maniera intercambiabile. I biosimilari approvati hanno dimostrato un'efficacia, una sicurezza e un'immunogenicità simili a quelle dei rispettivi medicinali di riferimento e l'analisi dei dati di sicurezza relativi a più di un milione di pazienti trattati non ha sollevato problemi di sicurezza. Pertanto, gli esperti dell'UE hanno ritenuto che, quando un biosimilare è approvato nell'UE, può essere utilizzato al posto del medicinale di riferimento (o viceversa) o sostituito da un altro biosimilare dello stesso medicinale di riferimento.”⁴

“In Italia la sostituibilità automatica da parte del farmacista tra farmaco biologico di riferimento e un suo biosimilare o tra biosimilari non è consentita e dovrebbe avvenire solo dopo consultazione con il medico prescrittore.”⁵

Nel 2015 l'infliximab è stato il primo farmaco a perdere la protezione brevettuale seguito da altri inibitori del TNF alfa come l'etanercept e l'adalimumab. I biosimilari nel corso degli anni hanno confermato la loro efficacia e sicurezza tali da raggiungere nel 2021 un tasso di prescrizione, nella Regione Lazio, pari al 98% (infliximab), 82% (adalimumab) e al 66% (etanercept).

Questa scelta di prescrizione ha contribuito alla sostenibilità del sistema e alla possibilità di trattare tutti gli assistiti aventi necessità.

Nel secondo Position Paper del 2018⁶, AIFA definisce il ruolo dei biosimilari nella sostenibilità economica del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Nel documento si afferma che i medicinali biosimilari:

- possono svolgere un ruolo nodale in quanto offrono l'opportunità di garantire l'accesso ai farmaci biologici per tutti i pazienti che ne necessitano;
- i risparmi generati dal loro utilizzo possono contribuire al finanziamento della spesa per l'accesso ai nuovi farmaci, anche biologici, rendendo sempre più accessibile l'innovazione terapeutica;
- la scelta del trattamento rimane una decisione clinica affidata al medico prescrittore a cui è anche demandato il compito di contribuire a un utilizzo appropriato delle risorse ai fini della sostenibilità del sistema sanitario e la corretta informazione del paziente sull'uso dei biosimilari.” (GU 104 del 7 maggio 2018).

Si raccomanda, quindi, un utilizzo prioritario del farmaco biosimilare nell'avvio della terapia biologica fatti salvi i casi di intolleranza, controindicazione o casi clinici peculiari che necessitino di un meccanismo di azione differente o di un ricorso a un farmaco biologico originator.

Modalità prescrittive

La Regione Lazio ha istituito già dal 2009, un sistema di prescrizione on-line dedicato ai farmaci biologici che registra anche il dato relativo alla diagnosi di malattia per la quale vengono utilizzati questi farmaci.

I dati estratti da questo sistema sono riportati nelle successive sezioni del documento.

La codifica ICD9 (INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF DISEASES), riconosciuta a livello nazionale ed internazionale, è quella utilizzata per identificare le differenti patologie.

Di seguito in tabella la transcodifica dell'ICD9 e la descrizione di patologia.

Ai fini della rappresentazione dei dati sono state prese in considerazione le 5 codifiche principali (555, 556, 696, 714, e 720).

TABELLA 7 Transcodifica ICD9 e descrizione di patologia

Patologia	Descrizione Patologia	ICD9_CM
MALATTIA DI CROHN	Enterite regionale dell'intestino tenue	555.0
	Enterite regionale dell'intestino crasso	555.1
	Enterite regionale dell'intestino tenue e crasso	555.2
	Enterite regionale, sito non specificato	555.9
	Enterocolite ulcerosa (cronica)	556.0
	Proctite ulcerosa (cronica)	556.2
	Proctosigmoidite ulcerosa (cronica)	556.3
	Colite ulcerosa localizzata al colon	556.5
	Ileocolite ulcerosa (cronica)	556.1
ARTRITE PSORIASICA	Artropatia psoriasica	696.0
PSORIASI	Altre psoriasi	696.1
ARTRITE REUMATOIDE	Artrite reumatoide	714.0
	Poliartropatie infiammatorie non specificate	714.9
	Artrite reumatoide giovanile, cronica o non specificata, poliarticolare	714.30
	Artrite reumatoide giovanile acuta poliarticolare	714.31
	Artrite reumatoide giovanile pauciarticolare	714.32
	Artrite reumatoide giovanile monoarticolare	714.33
SPONDILITE ANCHILOSANTE	Spondilite anchilosante	720.0

Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali

Le malattie infiammatorie croniche intestinali-MICI (in inglese "IBD", *Inflammatory Bowel Disease*) sono delle patologie che coinvolgono primariamente l'apparato gastrointestinale, ad eziologia sconosciuta e patogenesi autoimmune.

Si distinguono primariamente due entità nosologiche:

1. la Malattia di Crohn che si caratterizza per una flogosi che coinvolge a tutto spessore la parete intestinale (transmurale) e che può coinvolgere in tutta la sua interezza il tubo gastroenterico dalla bocca fino all'ano;
2. la Rettocolite Ulcerosa, che invece è caratterizzata da una flogosi esclusivamente dello strato mucoso e che inizia nel retto e si può estendere fino a coinvolgere tutto il colon.

Le MICI coinvolgono primariamente la popolazione giovane-adulta e si caratterizzano da un decorso clinico "a poussè" con alternanza di periodi di remissione e periodi di riacutizzazione, con conseguenti importanti limitazioni nelle attività quotidiane e compromissione della qualità di vita. I sintomi variano molto a seconda del tipo, della localizzazione e dell'estensione della malattia e della risposta alla terapia e vanno dalla diarrea con muco e sangue con anemizzazione, calo ponderale e rischio di addome acuto come nella colite ulcerosa moderata e severa, al malassorbimento, diarrea, subocclusioni intestinali e addome acuto come nella malattia di Crohn a comportamento infiammatorio-stenosante e/o fistolizzante a condizioni cliniche intermedie o differenti.

Si stima che in Italia circa 200.000 persone siano oggi affette da queste patologie con un'incidenza stimata intorno ai 10-15 nuovi casi su 100.000 abitanti all'anno e una prevalenza calcolata di circa lo 0,2 - 0,4%. Nei prossimi 10 anni è stimata una possibile crescita della prevalenza di oltre il 30-40%.

Negli ultimi 10 anni le diagnosi di nuovi casi e il numero di ammalati sono aumentati di circa 20 volte. Le IBD colpiscono con la stessa frequenza i due sessi, con un esordio clinico prevalentemente in età giovanile (20 - 40 anni), seppure non è raro avere una diagnosi in età avanzata (> 65 anni) o in età pediatrica.

Dopo la diagnosi di IBD⁸, il paziente entra in un percorso di cura che può prevedere sia l'utilizzo di farmaci tradizionali a dispensazione territoriale (steroidi orali e topici, mesalazina, salazopirina, azatioprina, methotrexate) ma anche farmaci biologici e nuove molecole a dispensazione/somministrazione ospedaliera. Tale percorso prevede, inoltre, l'esecuzione di esami di monitoraggio (sia biochimici che strumentali) con frequenza e modalità stabiliti in base alle necessità del singolo paziente, che concorrono insieme alla clinica alla caratterizzazione dell'attività di malattia e alla stratificazione di rischio di recidiva della malattia.

Ad oggi non esistono indici clinici, endoscopici, ecografici, radiologici e bioumorali validati per una stratificazione clinica standardizzata della malattia. Tuttavia alcuni di tali indici sono adottati in pratica clinica come strumenti utili alla stratificazione della gravità di malattia dei pazienti e al monitoraggio di risposta clinica. Tra questi, alcuni si sono diffusi per la semplicità e la riproducibilità e vengono riportati nelle successive tabelle: Partial Mayo Score e Mayo score endoscopico per la colite ulcerosa, Harvey Bradshaw index per la malattia di Crohn.

La classificazione di Montreal è tra le classificazioni più accettate per standardizzare la classificazione sia della malattia di Crohn sia della colite ulcerosa.

Tabella 8.1 Partial Mayo score

Mayo Index	0	1	2	3
Stool frequency	Normal	1-2/day>normal	3-4/day>normal	5/day>normal
Rectal bleeding	None	Streaks	Obvious	Mostly blood
Physician's global assesement	Normal	Mild	Moderate	Severe

Tabella 8.2 Endoscopy Mayo score

Mayo Index	0	1	2	3
Mucosa (endoscopic Mayo score)	Normal	Mild friability	Moderate friability	Spontaneous bleeding

Tabella 9 HARVEY-BRADSHAW INDEX (HBI)

<i>Parametro</i>	Input e punteggio
<i>1. Benessere del paziente (giorno precedente)</i>	0 = buono 1 = leggermente inferiore alla norma 2 = scarso 3 = molto scarso 4 = pessimo
<i>2. Dolore addominale (giorno precedente)</i>	0 = assente 1 = lieve 2 = moderato 3 = severo
<i>3. Numero di evacuazioni liquide o molli (giorno precedente)</i>	Possibilità di indicare un numero intero da 1 a 25
<i>4. Massa addominale</i>	0 = assente 1 = dubbia 2 = definita 3 = definita e sensibile alla palpazione
<i>5. Presenza di complicanze</i>	No (0 punti) Sì (attivazione del menu a tendina con possibilità di selezione multipla; ogni complicazione selezionata si conteggia con 1 punto) • Artralgia • Uveite • Eritema nodoso • Ulcera aftoide • Pioderma gangrenoso • Fissurazione anale • Comparsa di una nuova fistola • Ascesso

Somma dei punteggi di tutti i 5 parametri: _____

Decodifica: < 5 remissione; 5 – 7 attività lieve; 8 – 16 attività moderata; > 16 attività grave

FIGURA 1 Montreal classification for Crohn's disease ⁷

Phenotypes	Age, location, behaviour
Age at diagnosis	A1: < 16 yr
	A2: between 17 - 40 yr
	A3: > 40 yr
Location	L1: ileal
	L2: colonic
	L3: ileocolonic
	L4: isolated upper GI
Behaviour	B1: non-stricturing and non-penetrating
	B2: stricturing
	B3: penetrating
	p: perianal disease modifier

FIGURA 2 Montreal classification for ulcerative colitis ⁷

Extent	Anatomy
E1 - Ulcerative proctitis	Distal to rectosigmoid junction
E2 – Left-sided UC	Distal to the splenic flexure
E3 – Extensive UC	Proximal to the splenic flexure
Severity	Definition
S0 – Clinical remission	Asymptomatic
S1 - Mild	≤ 4 stools/day (± blood), no systemic involvement, normal ESR
S2 - Moderate	≥ 4 stools/day, minimal sign of systemic toxicity
S3 - Severe	At least 6 bloody stools/day, pulse rate at least 90 bpm, T at least 37.5°C, Hb less than 10.5g/100ml, ESR >30mm/h

Obiettivi del trattamento

Lo scopo generale del trattamento farmacologico deve essere stabilito dal medico insieme al paziente al momento dell'avvio della terapia farmacologica e si pone differenti obiettivi in relazione alla condizione clinica del paziente. In particolare, il principale obiettivo terapeutico in pazienti affetti da MICI è il raggiungimento di una remissione clinica sostenuta definita come assenza di sintomi attribuibili alla malattia di Crohn e alla colite ulcerosa nel tempo. Partendo dagli indici clinici sopra presentati si può affermare che la remissione clinica corrisponda a punteggi clinici del Partial Mayo score minori di 2 e dell'Harvey Bradshaw minori di 5.

Tuttavia, qualora non sia possibile raggiungere la remissione, è ragionevole porsi come obiettivo uno stato di bassa attività di malattia.

In aggiunta agli obiettivi terapeutici clinici, la risposta e la remissione clinica ad una terapia farmacologica possono essere associate ad una risposta/remissione strumentale/laboratoristica di malattia misurata mediante tecniche endoscopiche (i.e. miglioramento o normalizzazione del Mayo score endoscopico per la colite ulcerosa), radiologiche (entero RMN/TAC, ecografia per malattia di Crohn e/o di laboratorio (i.e. normalizzazione della proteina c reattiva, riduzione/normalizzazione della calprotectina fecale). Malgrado l'importanza sempre crescente di tali valutazioni e la loro valenza come parametri di efficacia usati singolarmente o in combinazione a valutazioni cliniche, il loro ruolo nella gestione terapeutica delle MICI deve ancora essere standardizzato.

MALATTIA DI CROHN

Farmaci Biosimilari ad oggi disponibili: Adalimumab, Infliximab

Farmaci Biologici/Nuove Molecole Disponibili: Vedolizumab, Ustekinumab

Approccio terapeutico

La budesonide e gli steroidi rappresentano in genere la prima linea terapeutica in questa patologia, con o senza l'impiego di farmaci immunosoppressori (i.e. azatioprina, methotrexate) ed antibiotici. La presenza di malattia perianale complessa rappresenta la condizione clinica che suggerisce fortemente l'impiego di una terapia medica di secondo livello come farmaci biologici/nuove molecole.

Strategia d'ingresso al biologico/nuova molecola

L'inizio di un trattamento con farmaco biologico/nuove molecole può avvenire in accordo a:

- condizione di steroide resistenza/refrattarietà: sintomi clinici misurati con Harvey Bradshaw index ≥ 8 nonostante la terapia concomitante con steroidi;
- condizione di steroide dipendenza: malattia che necessita almeno 2 cicli di trattamento steroideo in 1 anno e/o che recidiva dopo trattamento con steroidi entro 3 mesi dalla loro sospensione;
- intolleranza o controindicazione assoluta e/o relativa alle terapie standard (diabetici per steroide, etc)
- condizione clinica prioritaria dettata da fattori prognostici sfavorevoli, eventuale presenza di marcatori di risposta specifici come ad esempio pazienti con malattia perianale, pazienti con malattia di Crohn del tratto alto dell'intestino (es. duodeno, digiuno e ileo prossimale), pazienti operati per la prevenzione di recidiva post operatoria, PAZIENTI CHE PRESENTINO MALATTIA ENDOSCOPICAMENTE ATTIVA anche in assenza di sintomi (i.e. presenza di ulcere) secondo output clinici ; pazienti che presentino una malattia estesa, pazienti con manifestazioni extraintestinali.

Nella prescrizione, per pazienti NAIVE, la terapia con farmaco biosimilare è da considerare come PRIMA SCELTA TERAPEUTICA.

La scelta del secondo farmaco dovrà considerare il costo/terapia/paziente più vantaggioso a parità di efficacia e sicurezza.

Strategia d'uscita

Se durante un monitoraggio periodico (entro 3-6 mesi dall'inizio del farmaco o durante il follow-up annuale) il paziente presenta una risposta insufficiente alla terapia, la strategia consigliata è in primis quella di ottimizzare la terapia in accordo a quanto previsto dalle schede tecniche dei farmaci considerati (ie. aumento del dosaggio di infliximab fino a 10 mg/kg ovvero riduzione dell'intervallo di adalimumab a ogni 7 giorni, di ustekinumab a ogni 8 settimane a vedolizumab ogni 4 settimane). A seguire, se malgrado l'ottimizzazione non si ottenesse una risposta adeguata, rimane l'opzione di modificare il trattamento, o cycling all'interno della stessa classe (es. da un primo anti-TNF α un secondo anti-TNF α) o switch terapeutico (es. da anti-TNF α ad altro meccanismo d'azione). I dati di letteratura ad oggi disponibili non consentono di trarre delle conclusioni definitive sulla maggiore o minore efficacia del cycling rispetto allo switching. L'efficacia del secondo anti-TNF α risulta inferiore nei pazienti con inefficacia primaria (o "primary failure", ovvero pazienti che non migliorano entro la fase di induzione della remissione come previsto dalla scheda tecnica di ciascun farmaco), rispetto ai pazienti in cui il primo anti-TNF α è stato sospeso per inefficacia secondaria ("secondary failure" ovvero pazienti che avevano risposto alla terapia di induzione e/o di mantenimento del farmaco) o intolleranza. Pertanto, può esser considerato valido il cycling terapeutico all'interno della stessa classe di farmaco, benché, in caso di inefficacia primaria, sia fisiopatologicamente più logico pensare a un cambio di classe.

Casi particolari in cui dovrebbe essere preferito lo switching a classe diversa sono:

- casi in cui il primo farmaco ha indotto un effetto avverso che può essere considerato "di classe", come ad esempio una malattia demielinizzante, oppure una sindrome lupus-like.

Criteri di fragilità/eccezionalità che potrebbero giustificare una personalizzazione della cura

Nella scelta del farmaco è di fondamentale importanza considerare il paziente nel suo insieme, con particolare attenzione alla storia clinica e alle comorbidità.

Le caratteristiche di malattia di Crohn che possono richiedere il ricorso a farmaci biologici non ANTI-TNF, alla prima prescrizione sono i seguenti:

- controindicazioni farmacologiche di classe;
- comorbidità immunologiche responsive a specifici pathway farmacologici (es. pazienti con psoriasi sovrapposta con caratteristiche definite congiuntamente allo specialista dermatologo, pazienti con spondiloartrite sovrapposta con caratteristiche definite congiuntamente allo specialista reumatologo)
- obesità severa BMI>40;
- HBV latente;
- Malattie demielinizzanti.

Visita di induzione al trattamento

L'inizio di un trattamento con farmaco biologico/nuove molecole può avvenire in accordo a:
1) condizione di steroido resistenza/refrattarietà: sintomi clinici misurati con Harvey Bradshaw index ≥ 8 nonostante la terapia concomitante con steroidi;

2) condizione di steroide dipendenza: malattia che necessita almeno 2 cicli di trattamento steroideo in 1 anno e/o che recidiva dopo trattamento con steroidi entro 3 mesi dalla loro sospensione;

3) condizione clinica prioritaria dettata da fattori prognostici sfavorevoli, eventuale presenza di marcatori di risposta clinica specifici: pazienti con malattia perianale, pazienti con malattia di Crohn del tratto alto dell'intestino (es. duodeno, digiuno e ileo prossimale), pazienti operati per la prevenzione di recidiva post operatoria.

Nella prescrizione, per pazienti NAIVE, la terapia con farmaco biosimilare è da considerare come PRIMA SCELTA TERAPEUTICA.

Nei pazienti già esposti a primo farmaco biologico o nuove molecole, la scelta del secondo farmaco dovrà considerare la scelta farmaco-economica più vantaggiosa a parità di efficacia e sicurezza.

Le caratteristiche di malattia di Crohn che possono richiedere ricorso a farmaci non ANTI-TNF, alla prima o seconda prescrizione sono i seguenti: pazienti con comorbidità immunologiche responsive a specifici pathway farmacologici (es. pazienti con psoriasi sovrapposta, pazienti con spondiloartrite), pazienti con patologia oncologica in atto, stato di gravidanza e di allattamento, pazienti che pianifichino una gravidanza.

Visita di monitoraggio a breve-medio termine

L'efficacia dovrà essere misurata in funzione del criterio scelto per l'induzione del trattamento.

1 – condizione di steroide resistenza/refrattarietà:

RISPOSTA COMPLETA per sintomi clinici misurati con Harvey Bradshaw index <5 nonostante la terapia concomitante con steroidi; RISPOSTA INSUFFICIENTE per sintomi clinici misurati con Harvey Bradshaw index >5 nonostante la terapia concomitante con steroidi; RISPOSTA INCOMPLETA per casi intermedi.

2 – condizione di steroide-dipendenza:

RISPOSTA COMPLETA per malattia che NON necessita trattamento steroideo; RISPOSTA INSUFFICIENTE per malattia che necessita di trattamento steroideo RISPOSTA INCOMPLETA per casi intermedi.

3 – condizione clinica prioritaria.

L'efficacia è stabilita dal clinico sulla base della rivalutazione clinica della condizione per la quale il trattamento è stato iniziato. (i.e. RISPOSTA COMPLETA per controllo della malattia perianale, riduzione dell'attività endoscopica, controllo delle manifestazioni extra intestinali).

Visita di monitoraggio di efficacia annuale

L'efficacia sarà definita come descritto nel paragrafo precedente.

Nel caso di pazienti con EFFICACIA COMPLETA, il medico dovrà dichiarare la necessità di continuare o meno la terapia. Ai fini di un corretto monitoraggio della malattia può essere opportuno i seguenti parametri:

- a) persistenza di lesioni organiche anche in assenza di sintomi come dimostrato da colonscopia/ileoscopia, ecografia dell'intestino, entero TC/RMN, esami bioumorali (i.e. calprotectina fecale, pcr, ves);
- b) fattori prognostici negativi (paziente fumatore, malattia fistolizzante, presenza di malattia perianale, pazienti con età alla diagnosi di crohn <17 anni o <40);
- c) altro (da specificare).

Visita di monitoraggio straordinaria

In questa valutazione clinica dovrà essere verificata la sicurezza e l'efficacia del trattamento. In tale valutazione il medico potrà modificare o interrompere il trattamento in funzione delle condizioni cliniche del paziente ed in accordo alle linee guida vigenti.

RETTOCOLITE ULCEROSA

Farmaci Biosimilari ad oggi disponibili: Adalimumab, Infliximab

Farmaci Biologici/Nuove Molecole attualmente disponibili: Golimumab, Vedolizumab, Ustekinumab, Tofacitinib

Approccio terapeutico

Mesalazina, budesonide, beclometasone e gli altri steroidi rappresentano in genere la prima linea terapeutica in questa patologia (in particolare per le forme sinistre e di pancolite), con o senza l'impiego di farmaci immunosoppressori (i.e. azatioprina).

Strategia d'ingresso al biologico/nuova molecola

L'inizio di un trattamento con farmaco biologico/nuove molecole può avvenire in accordo a:

- 1 – condizione di steroido resistenza/refrattarietà: sintomi clinici misurati con CLINICAL MAYO SCORE maggiore di 4 nonostante la terapia concomitante con steroidi;
- 2 – condizione di steroido dipendenza: malattia che necessita almeno 2 cicli di trattamento steroideo in 1 anno e/o che recidiva dopo trattamento con steroidi entro 3 mesi dalla loro sospensione, o abbiano recidiva clinica durante il tapering del cortisone;
- 3 – Intolleranza e/o controindicazioni assolute ed avvertenze speciali a terapia convenzionale;
- 4 – condizione clinica prioritaria dettata da fattori prognostici sfavorevoli: paziente cronicamente attivo, pazienti che presentino malattia endoscopicamente attiva anche paucisintomatica dopo ciclo completo di terapia convenzionale (i.e. Presenza di ulcere);
- 5 - pazienti con manifestazioni extra intestinali.

La scelta del secondo farmaco dovrà considerare la scelta FARMACO-economica più vantaggiosa a parità di efficacia e sicurezza.

Nella prescrizione, per pazienti NAIVE, la terapia con farmaco biosimilare è da considerare come PRIMA SCELTA TERAPEUTICA.

Nei pazienti già esposti a primo farmaco biologico e nuove molecole, la scelta del secondo farmaco dovrà considerare il costo/terapia/paziente più vantaggioso a parità di efficacia e sicurezza.

Strategia d'uscita

Se durante un monitoraggio periodico (entro 3-6 mesi dall'inizio del farmaco o durante il follow-up annuale) il paziente presenta una risposta insufficiente alla terapia, la strategia consigliata è in primis quella di ottimizzare la terapia in accordo a quanto previsto dalle schede tecniche dei farmaci considerati (i.e. aumento del dosaggio

di infliximab fino a 10 mg/kg ovvero riduzione dell'intervallo di adalimumab a ogni 7 giorni, di ustekinumab a ogni 8 settimane a vedolizumab ogni 4 settimane, aumento del dosaggio del TOFACITINIB a 10 mg per 2 die). A seguire, se malgrado l'ottimizzazione non si ottenesse una risposta adeguata, rimane l'opzione di cambiare il trattamento, o con cycling all'interno della stessa classe (es. da un primo anti-TNF α un secondo anti-TNF α) o switch terapeutico (es. da anti-TNF α ad altro meccanismo d'azione). I dati di letteratura ad oggi disponibili non consentono di trarre delle conclusioni definitive sulla maggiore o minore efficacia del cycling rispetto allo switching. L'efficacia del secondo anti-TNF α risulta inferiore nei pazienti con *inefficacia primaria* (o "*primary failure*", ovvero pazienti che non migliorano entro la fase di induzione della remissione come previsto dalla scheda tecnica di ciascun farmaco), rispetto ai pazienti in cui il primo anti-TNF α è stato sospeso per *inefficacia secondaria* ("*secondary failure*" ovvero pazienti che avevano risposto alla terapia di induzione e/o di mantenimento del farmaco) o intolleranza. Pertanto, può esser considerato valido il cycling terapeutico all'interno della stessa classe di farmaco, benché, in caso di inefficacia primaria, sia fisiopatologicamente più logico pensare a un cambio di classe.

Casi particolari in cui dovrebbe essere preferito lo switching a classe diversa sono:

- casi in cui il primo farmaco ha indotto un effetto avverso che può essere considerato "di classe", come ad esempio una malattia demielinizzante, oppure una sindrome lupus-like.

Criteri di fragilità/eccezionalità che potrebbero giustificare una personalizzazione della cura

Nella scelta del farmaco, è di fondamentale importanza considerare il paziente nel suo insieme, con particolare attenzione alla storia clinica e alle comorbidità, con l'obiettivo di non creare ulteriori complicanze.

Le caratteristiche di malattia di Rettocolite Ulcerosa che possono richiedere il ricorso a farmaci non Anti TNF biosimilari, alla prima prescrizione sono i seguenti:

1. controindicazioni farmacologiche di classe;
2. comorbidità immunologiche responsive a specifici pathway farmacologici (es. pazienti con psoriasi sovrapposta con caratteristiche definite congiuntamente allo specialista dermatologo, pazienti con spondiloartrite sovrapposta con caratteristiche definite congiuntamente allo specialista reumatologo);
3. obesità severa BMI>40;
4. HBV latente;
5. malattie demielinizzanti.

Visita di induzione al trattamento

L'inizio di un trattamento con farmaco biologico/nuove molecole può avvenire in accordo a:

- 1) condizione di steroide resistenza/refrattarietà: sintomi clinici misurati con CLINICAL MAYO SCORE maggiore di 4 nonostante la terapia concomitante con steroidi;
- 2) condizione di steroide dipendenza: malattia che necessita almeno 2 cicli di trattamento steroideo in 1 anno e/o che recidiva dopo trattamento con steroidi entro 3 mesi dalla loro sospensione;
- 3) condizione clinica prioritaria dettata da fattori prognostici sfavorevoli, eventuale presenza di marcatori di risposta clinica specifici: pazienti con storia di pancolite severa alla diagnosi, pazienti con ulcere all'endoscopia anche se paucisintomatici.

Nella prescrizione, per pazienti NAIVE, la terapia con farmaco biosimilare è da considerare come prima scelta terapeutica.

Nei pazienti già esposti a primo farmaco biologico e nuove molecole, la scelta del secondo farmaco dovrà considerare la scelta farmaco-economica più vantaggiosa a parità di efficacia e sicurezza come rappresentato nella Tabella 11.

Visita di monitoraggio a breve-medio termine

L'efficacia dovrà essere misurata in funzione del criterio scelto per l'induzione del trattamento tra i 3 e 6 mesi e poi ogni anno.

1 – Per la condizione di steroide resistenza/refrattarietà

RISPOSTA COMPLETA per sintomi clinici misurati con CLINICAL MAYO score index<2 nonostante la terapia concomitante con steroidi;

RISPOSTA INSUFFICIENTE per sintomi clinici misurati con Clinical Mayo score>4 nonostante la terapia concomitante con steroidi;

RISPOSTA INCOMPLETA per casi intermedi.

2 – condizione di steroide dipendenza

RISPOSTA COMPLETA per malattia che NON necessita trattamento steroideo;

RISPOSTA INSUFFICIENTE per malattia che necessita di trattamento steroideo;

RISPOSTA INCOMPLETA per casi intermedi.

3 – condizione clinica prioritaria

L'efficacia è stabilita dal clinico sulla base della rivalutazione clinica della condizione per la quale il trattamento è stato iniziato.

Visita di monitoraggio di efficacia annuale

L'efficacia sarà definita come nel paragrafo precedente con redazione di nuovo piano terapeutico.

Nel caso di pazienti con EFFICACIA COMPLETA, il medico dovrà dichiarare la necessità di continuare o meno la terapia. Ai fini di un corretto monitoraggio della malattia può essere opportuno i seguenti parametri:

- a) persistenza di lesioni organiche anche in assenza di sintomi come dimostrato da colonscopia/ileoscopia, ecografia dell'intestino, esami bioumorali (i.e. calprotectina fecale, pcr, ves..)
- b) fattori prognostici negativi (paziente con diagnosi di pancolite, paziente con storia di malattia cronicamente attiva, pazienti con età alla diagnosi di Crohn <17 anni o <40)
- c) altro (da specificare)

Visita di monitoraggio straordinaria

In questa valutazione clinica dovrà essere verificata la sicurezza e l'efficacia del trattamento. In tale valutazione il medico potrà modificare o interrompere il trattamento in funzione delle condizioni cliniche del paziente ed in accordo alle linee guida vigenti.

Copia

Dati regionali sui trattamenti farmacologici

Nelle tabelle successive sono riportati il numero di assistiti trattati e distinti per diagnosi e farmaco utilizzato. La fonte dei dati deriva dalle schede terapeutiche registrate nel database regionale HOsp dagli specialisti abilitati alla prescrizione dei farmaci biologici e nuove molecole. Il periodo considerato è 1 gennaio 2017 – 30 giugno 2022.

Tabella 10.1 Assistiti trattati univoci MICI

Assistiti trattati univoci MICI (totale periodo)	5.468
Colite ulcerosa (%)	51%
Crohn (%)	49%

Tabella 10.2 Assistiti trattati MICI per patologia 2017-1° sem 2022

Diagnosi	Assistiti trattati					
	2017	2018	2019	2020	2021	1° sem 2022
Assistiti totali MICI	2.189	2.546	2.915	3.057	3.354	3.445
Colite Ulcerosa (%)	48%	50%	51%	53%	48%	44%
Crohn (%)	52%	50%	49%	47%	52%	56%

Tabella 10.3 Assistiti trattati (%) MICI per principio attivo 2017-1° sem 2022

Farmaco	Assistiti trattati (%)					
	2017	2018	2019	2020	2021	1° sem. 2022
INFLIXIMAB	47%	44%	40%	41%	37%	35%
ADALIMUMAB	37%	37%	33%	30%	29%	28%
USTEKINUMAB	0%	1%	10%	11%	12%	17%
VEDOLIZUMAB	12%	15%	14%	16%	18%	17%
GOLIMUMAB	3%	3%	3%	2%	2%	2%
TOFACITINIB					1%	2%

Indicazioni rimborsate SSN, posologie e costi terapia

Nelle tabelle/grafici successivi sono riportate per ogni farmaco utilizzato le indicazioni autorizzate e rimborsate dal SSN, gli schemi posologici come descritti nelle rispettive schede tecniche ed i costi calcolati in base alle aggiudicazioni delle gare regionali e alla posologia raccomandata.

Tabella 11 Indicazioni rimborsate SSN, posologie e costi terapia per malattie infiammatorie croniche intestinali

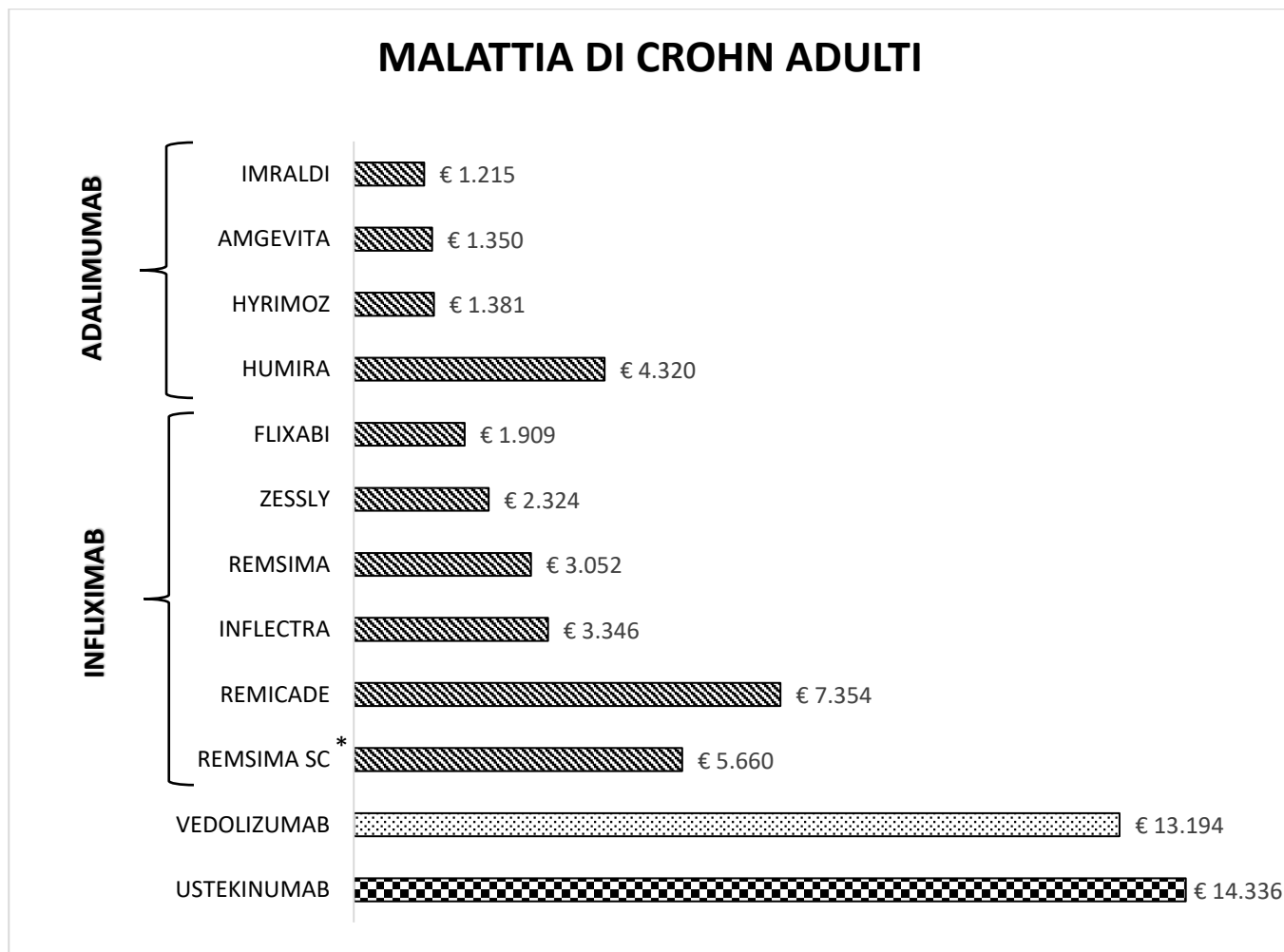
Farmaco/Indicazione	Malattia di Crohn adulti	Colite ulcerosa adulti	Malattia di Crohn fistolizzante adulti	Colite ulcerosa bambini (6 - 17 anni)	Malattia di Crohn bambini (6 - 17 anni)
Infliximab EV	<u>EV: 5mg/Kg alle sett: 0 - 2- 6, poi ogni 8 sett.</u>				<u>5mg/Kg alle sett: 0 - 2- 6, poi ogni 8 sett. Costo per paziente peso 50 Kg</u>
Infliximab SC	<u>Induzione REMSINA EV: 5mg/Kg alle sett: 0 e 2; Mantenimento SC 120 mg alla sett 6, poi ogni 2 sett</u>				
Adalimumab	<u>80 mg alla settimana 0, mantenimento 40 mg/2sett o 40 mg/sett . (27 dosi primo anno, poi 26 dosi)</u>	<u>160 mg alla settimana 0, seguita da una dose di 80 mg alla settimana 2, mantenimento 40 mg/2sett o 40 mg/sett. (31 dosi primo anno, poi 26 dosi)</u>			<u>80 mg alla settimana 0, mantenimento 40 mg/2sett o 40 mg/sett per peso > 40 Kg</u>
Golimumab		<u>Pazienti con peso < 80 kg : dose iniziale 200 mg, 100 mg alla settimana 2, poi 50 mg ogni 4 settimane</u>			
Ustekinumab	<u>Circa 6 mg/Kg alla settimana 0 , Mantenimento: 90 mg alla settimana 8, poi ogni 12 settimane.</u>				
Vedolizumab	<u>300 mg alla settimana 0, 2 e 6, poi ogni otto settimane. In alcuni casi 300 mg ogni quattro settimane.</u>				
Tofacitinib		<u>Induzione: 10 mg due volte al giorno per 8 settimane (max 16 settimane) Poi 5 mg due volte al giorno (52 settimane)</u>			

Colite ulcerosa pediatrica: Adalimumab è approvato ma non rimborsato dal SSN.

Costo terapie annuale I.V.A. esclusa (primo anno) Pz 70 Kg Terapia Standard

(I costi si riferiscono alle posologie sottolineate nella Tabella 11)

Grafico 1 Costo terapie annuale malattia di Crohn adulti

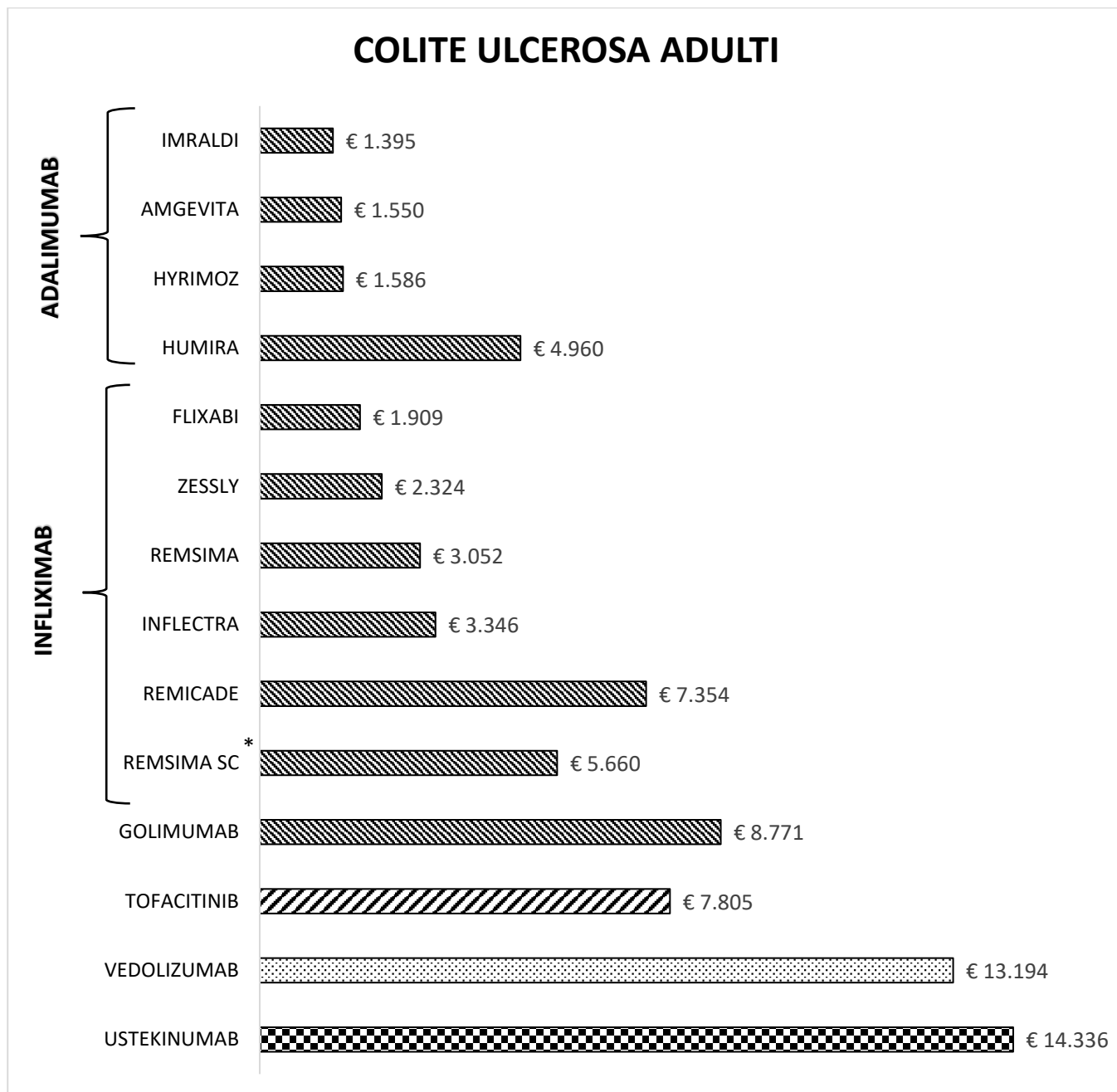


* Sono in corso revisioni del prezzo

Costo terapie annuale I.V.A. esclusa (primo anno) Pz 70 Kg Terapia Standard

(I costi si riferiscono alle posologie sottolineate nella Tabella 11)

Grafico 2 Costo terapie annuale colite ulcerosa adulti

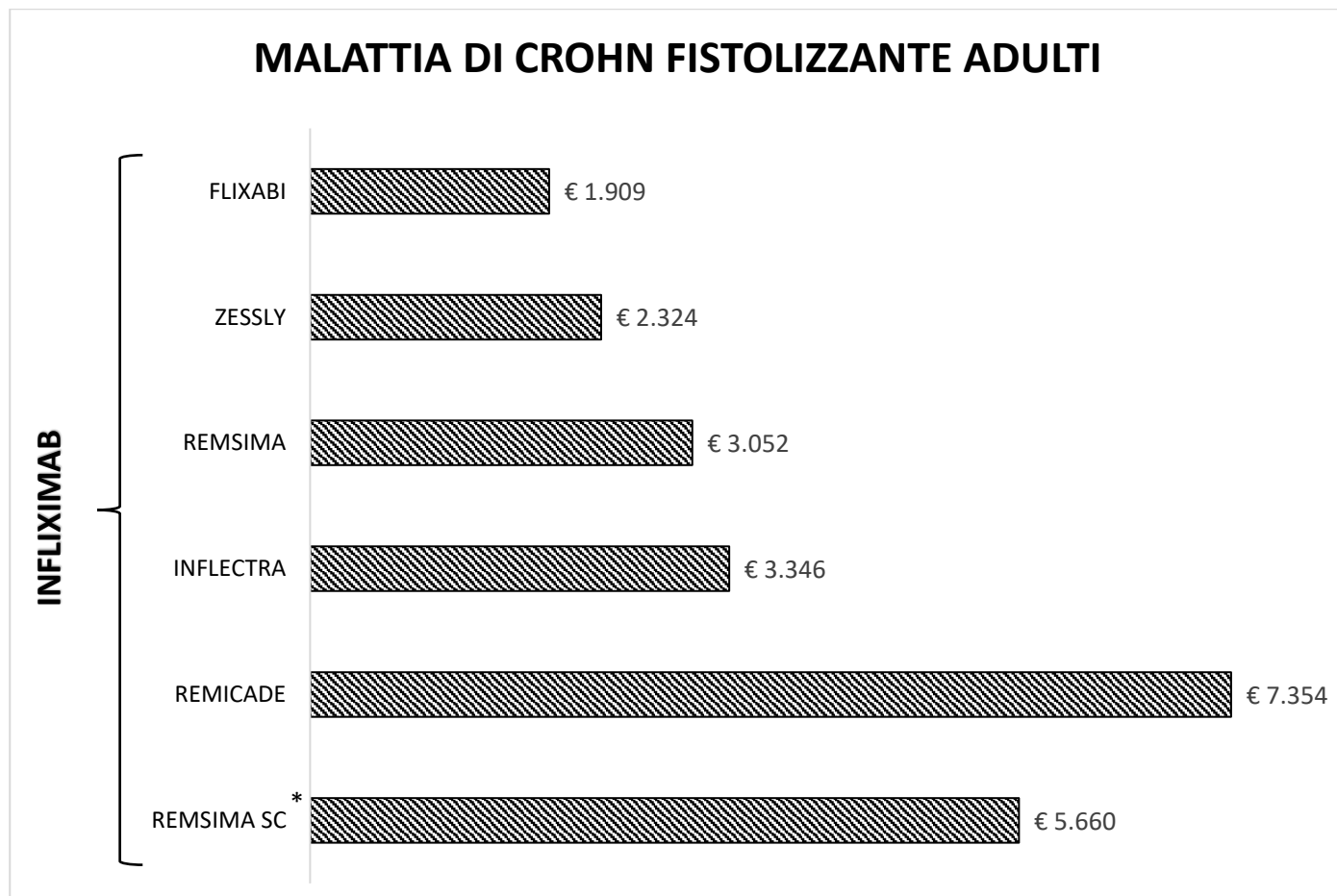


* Sono in corso revisioni del prezzo

Costo terapie annuale I.V.A. esclusa (primo anno) Pz 70 Kg Terapia Standard

(I costi si riferiscono alle posologie sottolineate nella Tabella 11)

Grafico 3 Costo terapie annuale malattia di Crohn fistolizzante adulti

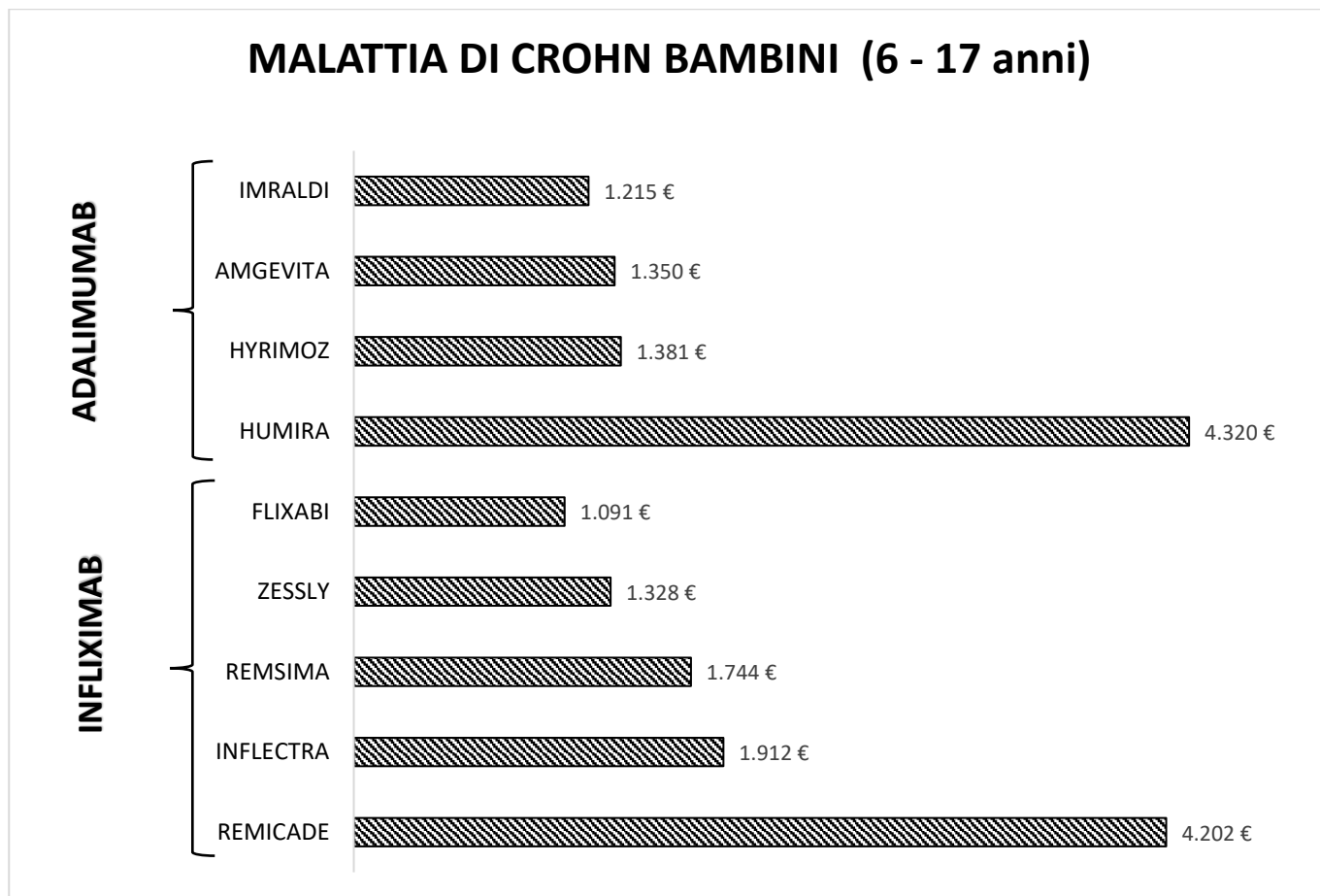


* Sono in corso revisioni del prezzo

Costo terapie annuale I.V.A. esclusa (primo anno) Pz pediatrico di 50 Kg Terapia Standard

(I costi si riferiscono alle posologie sottolineate nella Tabella 11)

GRAFICO 4 Costo terapie annuale malattia di Crohn bambini (6 - 17 ANNI)



Malattie Infiammatorie Croniche Reumatologiche

ARTRITE REUMATOIDE

L'artrite reumatoide (AR) è una malattia infiammatoria cronica autoimmune sistemica che colpisce principalmente le articolazioni, ma anche altri organi ed apparati. Il sesso femminile è colpito rispetto al sesso maschile, con un rapporto F:M da 2:1 a 3:1. La malattia si manifesta in un'età compresa tra i 30 e i 60 anni. La prevalenza è 0,3-1%, con incidenza media annua di 0,02-0,05%. Il numero stimato di persone affette da AR in Italia risulterebbe pari a circa 400.000. La malattia è associata ad importante rischio di disabilità e morbidità, con un importante impatto sulla qualità della vita e sui costi sociali diretti ed indiretti.

I pazienti con AR possono presentare un coinvolgimento extra articolare caratterizzato da impegno cardiopolmonare, renale, oculare e un impegno di tipo vasculitico. L'AR si associa a importanti comorbidità quali l'aterosclerosi accelerata con aumento del rischio cardiovascolare e a un rischio aumentato di neoplasie ematologiche (soprattutto linfomi).

L'attività dell'AR viene valutata con indici clinimetrici compositi (Disease Activity Score (DAS) calcolato includendo 28 o 44 articolazioni, Simplified Disease Activity Index (SDAI), Clinical Disease Activity Index (CDAI) che presentano comunque delle limitazioni intrinseche, in quanto non considerano tutte le manifestazioni di attività della malattia. Ogni indice composito identifica dei ranges di attività di malattia come segue:

Tabella 12 Ranges di attività di malattia artrite reumatoide

	DAS44	DAS28	SDAI	CDAI
Remissione	<1.6	<2.6	≤3.3	≤2.8
Bassa attività di malattia	>1.6 - ≤2.4	>2.6 - ≤3.2	>3.3 - ≤11	>2.8 - ≤10
Moderata attività di malattia	>2.4 - ≤3.7	>3.2 - ≤5.1	>11 - ≤26	>10 - ≤22
Alta attività di malattia	>3.7	>5.1	>26	>22

La malattia non controllata determina erosioni articolari, le quali portano a deformazioni, perdita di funzione articolare, disabilità irreversibile e aumentata mortalità. Inoltre, come definito in precedenza, l'infiammazione costante associata alla malattia stessa, ma anche all'utilizzo di terapie antiinfiammatorie ad alto dosaggio, come i glucocorticoidi o i FANS, aumenta il rischio cardiovascolare.

L'AR si definisce **aggressiva** in presenza di: persistente attività di malattia e/o evidenza di malattia erosiva. I principali **fattori prognostici negativi** in corso di AR sono rappresentati da:

- Elevato numero di articolazioni tumefatte;
- Livelli elevati di fattore reumatoide (FR) e/o di anticorpi anti-peptidi ciclici citrullinati (anticitrullina);
- L'HAQ (Health Assessment Questionnaire) con uno score elevato;
- La presenza di malattia extra-articolare;
- La presenza di erosioni o comunque di progressione radiologica;
- I valori di VES o PCR persistentemente elevati.

Obiettivi del trattamento

L'obiettivo generale del trattamento farmacologico deve essere stabilito dal medico insieme al paziente al momento dell'avvio della terapia farmacologica (scelta condivisa) e si pone differenti target sulla base del profilo del paziente e dell'evoluzione della malattia. In particolare, il principale obiettivo terapeutico per i pazienti affetti da AR, soprattutto se di insorgenza recente (cosiddetta early RA) cioè entro i 6 mesi dalla comparsa dei sintomi clinici, è il raggiungimento di una remissione clinica completa definita come: SDAI $\leq$ 3.3 o più favorevolmente il raggiungimento di uno stato di remissione ACR/EULAR *(Boolean). Tuttavia, qualora la remissione possa non essere raggiungibile, è ragionevole porsi come obiettivo uno stato di bassa attività di malattia (cosiddetto LDA) definito come in tabella 12.

La strategia terapeutica di riferimento per la gestione del paziente con AR è un trattamento “*treat to target*”, cioè un aggiustamento terapeutico in tappe successive fino al raggiungimento, in un periodo di 3-6 mesi, degli obiettivi sopra riportati.

Approccio terapeutico

Il methotrexate (MTX) rappresenta il farmaco immunosoppressore di riferimento e se ne raccomanda l'utilizzo in monoterapia o come parte di una strategia di combinazione con altri DMARDs convenzionali in pazienti in cui la monoterapia con MTX ha fallito e non vi sono fattori prognostici negativi (vedi sopra). L'uso dei glucocorticoidi per via sistemica dovrebbe essere riservato ai primi mesi della terapia, mentre nelle fasi successive il loro utilizzo andrebbe limitato a brevi periodi, alla dose minima efficace per trattare eventuali riacutizzazioni. Qualora dopo 3 mesi il paziente non abbia presentato miglioramento o, in seguito a un miglioramento iniziale, dopo 6 mesi non abbia raggiunto l'obiettivo terapeutico prefissato nonostante il MTX sia stato assunto a dosaggio completo (o massimale tollerato), o sopravvengano intolleranza e/o controindicazioni a tale farmaco, il paziente è candidabile all'utilizzo di farmaci biologici o nuove molecole.

I farmaci attualmente disponibili appartengono alla categoria dei farmaci biologici, a loro volta suddivisi in farmaci anti-TNF α (ADALIMUMAB, CERTOLIZUMAB, ETANERCEPT, GOLIMUMAB, INFLIXIMAB e loro biosimilari) e non anti-TNF α (ABATACEPT, SARILIMUMAB, TOCILIZIMAB, RITUXIMAB originator o biosimilare) ed alle nuove molecole (BARICITINIB, TOFACITINIB, UPATACITINIB, FILGOTINIB).

Di seguito alcuni termini per definire la risposta terapeutica.

È definita **inefficacia primaria** la mancata risposta al farmaco.

È definita **inefficacia secondaria** la perdita di efficacia del farmaco nel tempo.

È definita **risposta completa** il raggiungimento dell'obiettivo prefissato per il paziente (remissione clinica o bassa attività di malattia in assenza di glucocorticoidi).

È definita **risposta incompleta** la risposta alla terapia farmacologica in corso senza il raggiungimento dell'obiettivo prefissato per il singolo paziente (remissione o bassa attività di malattia).

È definita **risposta insufficiente** la mancata risposta alla terapia farmacologica in corso.

Tali definizioni si applicano anche alle spondiloartriti e all'artrite psoriasica che saranno presentate nei prossimi capitoli.

Strategia d'ingresso al biologico/nuova molecola

- assenza di risposta, risposta incompleta o perdita di efficacia alla terapia con MTX a dosaggio pieno (o massimale tollerato) dopo almeno 3-6 mesi di trattamento;
- impossibilità di ridurre/sospendere la terapia concomitante con glucocorticoidi;
- efficacia insufficiente sul danno osteo-articolare: comparsa di nuove lesioni radiografiche (erosioni o riduzione della rima articolare) o progressione delle erosioni esistenti;
- peggioramento o comparsa di manifestazioni extra-articolari della malattia;

- intolleranza, controindicazioni o effetti collaterali alla terapia con MTX.

In queste situazioni, data la vasta esperienza clinica con i farmaci anti-TNF α , è raccomandabile iniziare la terapia con gli anti-TNF α biosimilari.

Le ragioni per scegliere in prima linea un diverso meccanismo d'azione o un farmaco anti-TNF α originator (gravidanza certolizumab) sono costituite da:

- Manifestazioni extra-articolari:
 - a. impegno polmonare interstiziale: determina una preferenza per i farmaci non anti-TNF α in particolare rituximab biosimilare e abatacept (in presenza di storia di pregresse infezioni polmonari)
- Comorbidità che controindicano l'utilizzo degli anti-TNF α da controindicazioni o avvertenze speciali in tabella:
 - a. concomitante connettivite
 - b. infezioni frequenti (preferenza per abatacept)
 - c. donne in età fertile con desiderio di gravidanza entro un anno dall'inizio del farmaco biologico: indicato l'utilizzo di certolizumab
 - d. obesità severa (BMI $\geq$ 40)
 - e. HBV latente
 - f. malattie demielinizzanti

Strategia d'uscita

Se durante un monitoraggio periodico (entro 3-6 mesi dall'inizio del farmaco o durante il follow-up annuale) il paziente presenta una risposta insufficiente alla terapia, la strategia consigliata è quella di cambiare il trattamento, o con una rotazione ("cycling") all'interno della stessa classe (es. da un primo anti-TNF α un secondo anti-TNF α) o con un cambiamento di meccanismo d'azione farmacologica ("switching") (es. da anti-TNF α ad altro meccanismo d'azione come anticitochinici o nuove molecole). I dati di letteratura ad oggi disponibili non consentono di trarre delle conclusioni definitive sulla maggiore o minore efficacia del cycling rispetto allo switching. L'efficacia del secondo anti-TNF α risulta inferiore nei pazienti con inefficacia primaria, rispetto ai pazienti in cui il primo anti-TNF α è stato sospeso per inefficacia secondaria o intolleranza. Pertanto, può esser considerato valido il cycling terapeutico all'interno della stessa classe di farmaco, benché, in caso di inefficacia primaria, sia fisiopatologicamente più logico pensare a un cambio di classe.

Casi particolari in cui dovrebbe essere preferito lo switching a classe diversa:

- casi in cui il primo farmaco ha indotto un effetto avverso che può essere considerato "di classe", come ad esempio una malattia demielinizzante, oppure una sindrome lupus-like
- effetti avversi da ipersensibilità di tipo II (allergia)

Strategia di sospensione del trattamento con farmaci biologici/nuove molecole, strategie di monitoraggio, e ridefinizione dell'intervallo di rivalutazione per continuare il trattamento

- **Strategia di monitoraggio:** approccio “treat-to-target” volto alla remissione di malattia o ad una bassa attività di malattia.

Il raggiungimento di questi obiettivi dovrebbe idealmente essere controllato a 3-4 mesi dall’inizio di una nuova terapia, mentre quando il paziente raggiunge la remissione, sono accettabili controlli più dilazionati nel tempo, ad esempio ogni 6-12 mesi.

Tuttavia, la semplice valutazione clinica misurata con gli indici clinimetrici compositi sopraindicati non comprende la valutazione delle manifestazioni extra-articolari (come l’impegno polmonare, oculare o vasculitico) e non permette di evidenziare le cosiddette sinoviti infra cliniche che necessitano l’utilizzo di una valutazione con metodiche di imaging (per esempio l’ecografia articolare) e che contribuiscono alla progressione del danno erosivo radiograficamente valutabile. Tali manifestazioni, soprattutto quelle extra-articolari, possono rappresentare un carico di malattia significativo.

- **Strategie di sospensione/riduzione del trattamento:** Quando il paziente raggiunge l’obiettivo terapeutico prefissato con una terapia stabile che non comprende il glucocorticoide e lo mantiene per un lasso di tempo di almeno due controlli successivi a distanza di 6 mesi, una graduale riduzione di posologia. La riduzione del dosaggio di farmaco può essere fatta tramite “spacing” (allungamento dell’intervallo di somministrazione) oppure con riduzione della posologia (ove possibile).

In caso di mantenimento dell’obiettivo terapeutico anche dopo la riduzione del farmaco biologico/nuova molecola in corso, si potrà considerare la sua sospensione come raccomandato dalla recente letteratura, nonostante la stessa letteratura riporti la comparsa di riacutizzazioni della malattia ad intervalli variabili, soprattutto nelle forme di malattia che presentano una lunga durata di evoluzione. Infatti, nei pazienti con AR di insorgenza recente, è possibile mantenere una remissione sostenuta anche dopo la sospensione del farmaco biologico.

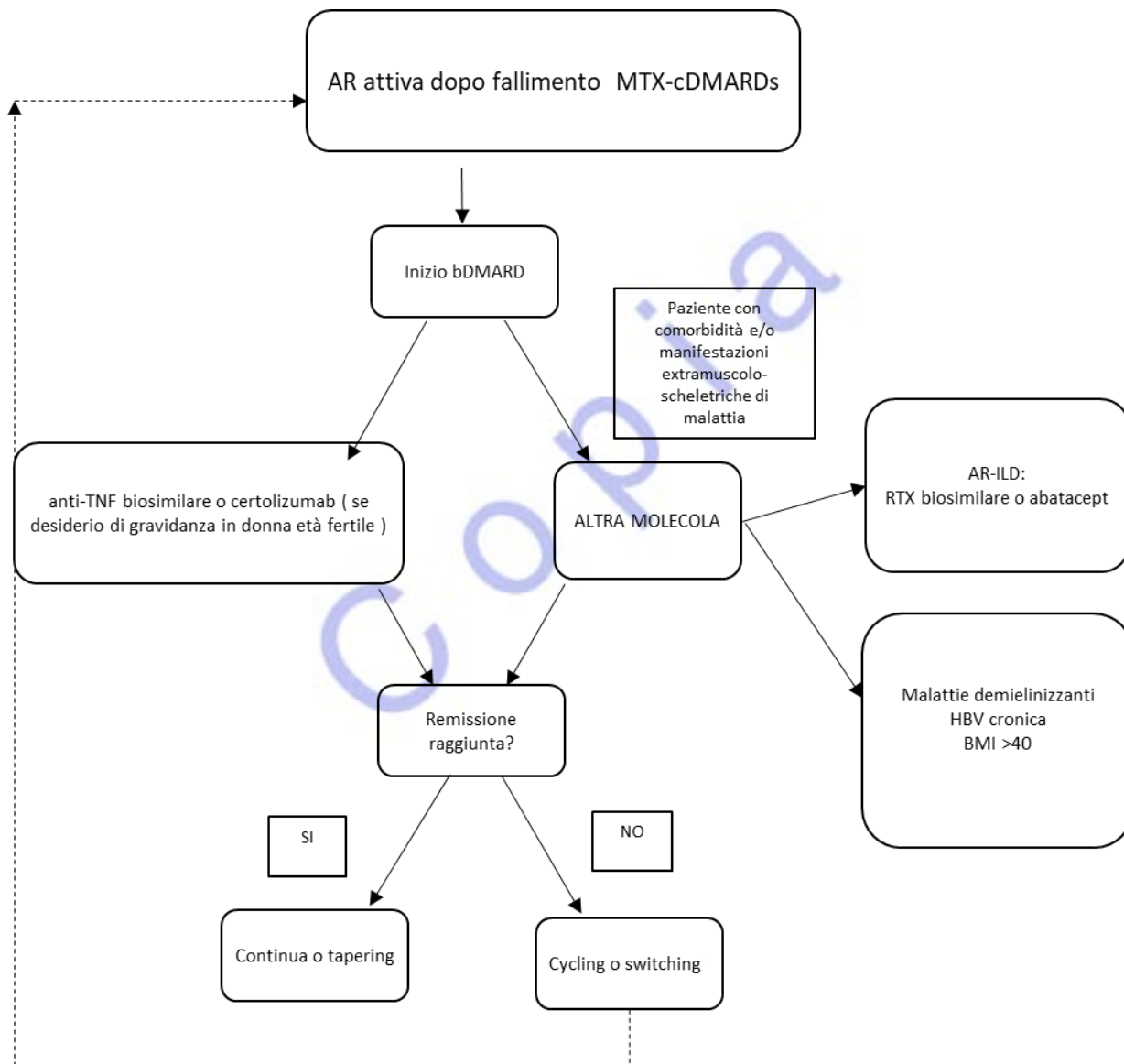
Una valutazione globale dell’AR, che comprenda oltre alla valutazione degli indici clinimetrici anche la valutazione ecografica durante il periodo di remissione clinica, permette di guidare la strategia di ARRESTO o RIDUZIONE e ridurre le ricadute di malattia, evidenziando quelle forme caratterizzate da una sinovite infra-clinica.

Criteri di fragilità/eccezionalità che potrebbero giustificare una personalizzazione della cura

Nella scelta del farmaco, è di fondamentale importanza considerare il paziente nel suo insieme, con particolare attenzione alla storia clinica e alle comorbidità, con l’obiettivo di non creare ulteriori complicanze.

AR attiva

- Obiettivo terapeutico prefissato non raggiunto con MTX a dosaggio completo o massimale tollerato
- Impossibilità di ridurre/ sospendere la terapia con glucocorticoidi
- Efficacia insufficiente sul danno osteo-articolare
- Peggioramento di manifestazioni extraarticolari della malattia
- Intolleranza, controindicazioni o effetti collaterali alla terapia con MTX



**Dopo il fallimento del primo bDMARD (in axSpA NON raccomandata associazione con csDMARDs), è indicato l'uso di un secondo biologico/nuova molecola. Tutti i farmaci biologici/ nuove molecole approvate per questa indicazione, sono efficaci in questa situazione. Le evidenze attualmente disponibili non consentono di indirizzare verso una definita strategia terapeutica nella scelta del farmaco biologico/nuova molecola, pertanto la scelta deve essere guidata da criteri clinici considerando le caratteristiche della malattia, le manifestazioni extraarticolari, le comorbidità. A parità di efficacia e sicurezza, dovrà essere considerato il rapporto costo/terapia dei singoli trattamenti. In caso di insuccesso di due anti-TNF non è raccomandato l'uso di un terzo inibitore del TNF.*

SPONDILOARTRITE ASSIALE

Le spondiloartriti assiali (axSpA) rappresentano un gruppo di malattie infiammatorie croniche con prevalente interessamento dello scheletro assiale, ma che possono avere anche manifestazioni muscoloscheletriche periferiche (entesite, dattilite, artrite) e extra-articolari (psoriasi, malattie infiammatorie croniche dell'intestino-IBD, uveite). Si distinguono, all'interno delle axSpA, le forme radiografiche (r-axSpA, precedentemente note come "spondilite anchilosante") e le forme non radiografiche (nr-axSpA). Le axSpA hanno una prevalenza mondiale stimata tra 0.5 e 0.8%, una distribuzione più o meno equa tra i sessi (solo nella r-axSpA, ma non nelle axSpA in generale, il rapporto M:F è circa 3:1), e colpiscono pazienti giovani in età lavorativa: l'età di esordio è quasi sempre ≤ 45 anni, con significativo impatto sulla qualità di vita e sulla capacità lavorativa.

Obiettivi del trattamento

Obiettivo generale del trattamento farmacologico è il raggiungimento di una remissione clinica definita come: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (ASDAS) <1.1 o Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) ≤ 2 . Qualora la remissione non possa essere raggiunta, è ragionevole porsi come obiettivo il raggiungimento di una bassa attività di malattia (ASDAS <2.1 o BASDAI <4).

La strategia terapeutica di riferimento attuale per la gestione del paziente con axSpA è un trattamento "*treat to target*", cioè un aggiustamento terapeutico in tappe successive fino al raggiungimento, in tempi di 3-6 mesi, degli obiettivi sopra riportati.

Approccio terapeutico

Le axSpA rappresentano, nel contesto delle malattie infiammatorie croniche per le quali è autorizzato l'uso dei farmaci biologici, un caso peculiare perché l'interessamento assiale non è responsivo ai farmaci di fondo tradizionali. Pertanto, la prima linea terapeutica è rappresentata dai soli farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS). Peraltro, in questa malattia, è sostanzialmente inefficace la terapia corticosteroidea. I farmaci attualmente disponibili appartengono alla categoria dei farmaci biologici, a loro volta suddivisi in farmaci anti-TNF α (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab e loro biosimilari) e non anti-TNF α o anti-citochinici (ANTI-IL17) ed alle nuove molecole (baricitinib, tofacitinib, upatacitinib).

Strategia di entrata del farmaco biologico/nuova molecola

- axSpA con attività di malattia, espressa dagli indici ASDAS ≥ 2.1 oppure BASDAI ≥ 4 ;
- Fallimento di almeno 2 FANS, utilizzati alla massima dose tollerata per almeno 4 settimane, o impossibilità di utilizzare i FANS in modo continuativo a causa dell'insorgenza di effetti avversi;
- Manifestazioni come entesite e dattilite, che non rispondono alla terapia con FANS o con steroidi (anche in infiltrazione) e che non sono responsive ai farmaci di fondo tradizionali;
- Per le nr-axSpA: è necessario avere almeno indici di flogosi (proteina C reattiva) elevati e/o una risonanza magnetica del bacino che evidenzia edema osseo delle sacroiliache.

In queste situazioni data la vasta esperienza clinica con i farmaci anti-TNF α è indicato iniziare la terapia con gli anti-TNF α biosimilari, se non sussistono ragioni specifiche per scegliere altri farmaci.

Motivazioni per scegliere in prima linea un determinato meccanismo d'azione sono costituite da:

- manifestazioni extra-articolari:

- a. presenza di manifestazioni psoriasiche di grado severo (PASI=15): determina una preferenza per i farmaci anti IL-17
 - b. uveite: determina una preferenza per gli anti-TNF α biosimilari
- comorbidità che controindicano l'utilizzo degli anti-TNF α (e quindi determinano una preferenza per altre molecole):
 - a. insufficienza cardiaca classe III/IV
 - b. malattie demielinizzanti
 - c. concomitante connettivite
 - d. coinvolgimento polmonare
- comorbidità che controindicano uso degli anti-IL17 (e quindi determinano preferenza per anti-TNF α biosimilari o anti JAK): IBD
- comorbidità che controindicano l'uso degli anti-JAK (e quindi determinano una preferenza per anti-TNF α o anti-IL-17):
 - a. alto rischio cardiovascolare
 - b. storia di trombosi o embolia polmonare
 - c. storia di pregressa neoplasia

Strategie di uscita

- Se durante un monitoraggio periodico (entro 3-6 mesi dall'inizio del farmaco o durante il follow-up annuale) il paziente presenta una risposta insufficiente alla terapia, può essere accettabile l'aumento di dosaggio del farmaco (tramite la riduzione dell'intervallo di somministrazione), laddove vi sia esperienza clinica e scientifica nell'uso di dosaggi maggiori.
- Se la risposta al farmaco è insufficiente, nonostante l'ottimizzazione, o se si osserva un'inefficacia primaria o inefficacia secondaria non responsiva all'ottimizzazione, la strategia consigliata è quella di cambiare il trattamento, o con una rotazione ("cycling") all'interno della stessa classe (es. da un primo anti-TNF α un secondo anti-TNF α) o con un cambiamento di meccanismo d'azione farmacologica ("switching") (es. da anti-TNF α ad altro meccanismo d'azione come anticitochinici o nuove molecole). I dati di letteratura ad oggi disponibili non consentono di trarre delle conclusioni definitive sulla maggiore o minore efficacia del cycling rispetto allo switching, ma suggeriscono una certa efficacia nel cycling. Pertanto, può essere considerato valido il cycling terapeutico all'interno della stessa classe di farmaco, benché, in caso di inefficacia primaria, sia fisiopatologicamente più logico pensare a un cambio di classe.

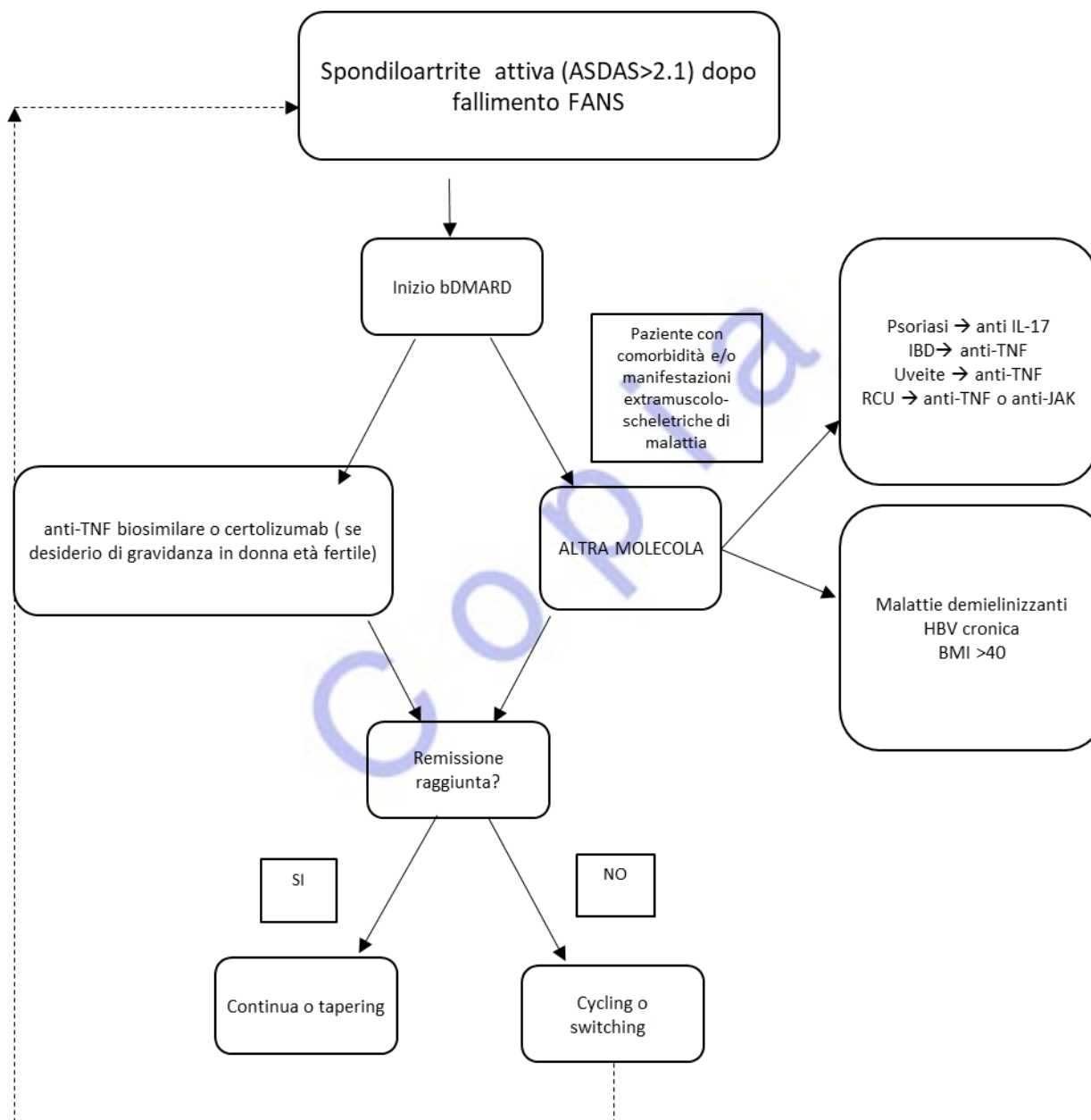
Strategia di sospensione del trattamento con farmaci biologici/nuove molecole, strategie di monitoraggio, e ridefinizione dell'intervallo di rivalutazione per continuare il trattamento

- **Strategia di monitoraggio** : Il raggiungimento dell'obiettivo terapeutico prefissato (remissione o bassa attività di malattia) dovrebbe idealmente essere verificato entro 3-6 mesi dall'inizio di una nuova terapia, mentre quando il paziente raggiunge poi la remissione, sono accettabili controlli più dilazionati, ad esempio ogni 6-12 mesi.
- **Strategia di sospensione/riduzione**: Nel momento in cui il paziente raggiunge la remissione persistente, una strategia valida può essere la riduzione del dosaggio del farmaco . Ciò può essere fatta tramite "spacing" (allungamento dell'intervallo di somministrazione) oppure con riduzione della posologia fino alla eventuale sospensione.

Criteri di fragilità/eccezionalità che potrebbero giustificare una personalizzazione della cura

Vedasi situazioni speciali e comorbidità elencate nel paragrafo “artrite reumatoide”.

Figura 4 Algoritmo terapeutico spondiloartriti assiali



**Dopo il fallimento del primo bDMARD (in axSpA NON raccomandata associazione con csDMARDs), è indicato l'uso di un secondo biologico/nuova molecola. Tutti i farmaci biologici/nuove molecole approvate per questa indicazione, sono efficaci in questa situazione. Le evidenze attualmente disponibili non consentono di indirizzare verso una definita strategia terapeutica nella scelta del farmaco biologico/nuova molecola, pertanto la scelta deve essere guidata da criteri clinici considerando le caratteristiche della malattia, le manifestazioni extraarticolari, le comorbidità. A parità di efficacia e sicurezza, dovrà essere considerato il rapporto costo/terapia dei singoli trattamenti. In caso di insuccesso di due anti-TNF non è raccomandato l'uso di un terzo inibitore del TNF.*

Dati Regionali sui trattamenti farmacologici

Nelle tabelle/grafici successivi sono riportati il numero di assistiti trattati e distinti per diagnosi e farmaco utilizzato. La fonte dei dati deriva dalle schede terapeutiche registrate nel database regionale HOsp dagli specialisti abilitati alla prescrizione dei farmaci biologici e nuove molecole. Il periodo considerato è 1 gennaio 2017 – 30 giugno 2022.

Artrite Reumatoide

Totale assistiti univoci trattati nel periodo: 6.665

Tabella 13.1 Assistiti trattati artrite reumatoide per patologia 2017-1° sem 2022

DIAGNOSI	Assistiti trattati					
	2017	2018	2019	2020	2021	1° sem. 2022
Artrite Reumatoide	3.118	3.481	4.004	4.319	4.301	3.484

Tabella 13.2 Assistiti trattati (%) artrite reumatoide per principio attivo 2017-1° sem 2022

FARMACO	Assistiti trattati (%)					
	2017	2018	2019	2020	2021	1°sem 2022
ETANERCEPT	29%	27%	24%	23%	22%	24%
ADALIMUMAB	21%	18%	17%	19%	18%	18%
INFLIXIMAB	2%	2%	2%	2%	1%	1%
CERTOLIZUMAB PEGOL	7%	6%	6%	5%	6%	5%
GOLIMUMAB	5%	5%	4%	4%	4%	4%
ABATACEPT	16%	16%	15%	14%	14%	14%
TOCILIZUMAB	15%	14%	13%	11%	12%	10%
RITUXIMAB	5%	6%	5%	5%	4%	3%
SARILUMAB			2%	3%	3%	2%
ANAKINRA	1%	1%	1%	1%	0,5%	0,5%
BARICITINIB	0%	5%	8%	8%	9%	8%
TOFACITINIB			4%	5%	6%	4%
UPADACITINIB					1%	4%
FILGOTINIB						2%

Spondilite anchilosante/spondiloartrite assiale

Totale assistiti univoci trattati nel periodo: 1.841

Tabella 14.1 Assistiti trattati spondilite anchilosante per patologia 2017-1° sem 2022

DIAGNOSI	Assistiti trattati					
	2017	2018	2019	2020	2021	1° sem. 2022
Spondilite Anchilosante	964	1.082	1.157	1.181	1.168	964

Tabella 14.2 Assistiti trattati (%) spondilite anchilosante per principio attivo 2017-1° sem 2022

FARMACO	Assistiti trattati (%)					
	2017	2018	2019	2020	2021	1°sem 2022
ADALIMUMAB	38%	37%	39%	40%	39%	42%
ETANERCEPT	24%	21%	21%	21%	21%	19%
INFLIXIMAB	15%	13%	12%	9%	9%	9%
CERTOLIZUMAB PEGOL	4%	5%	5%	5%	5%	5%
GOLIMUMAB	16%	16%	14%	13%	13%	13%
SECUKINUMAB	3%	8%	10%	12%	13%	12%

Indicazioni rimborsate SSN, Posologie e Costi terapia

Nelle tabelle successive sono riportate per ogni farmaco utilizzato le indicazioni autorizzate e rimborsate dal SSN, gli schemi posologici come descritti nelle rispettive schede tecniche ed i costi calcolati in base alle aggiudicazioni delle gare regionali e alla posologia raccomandata.

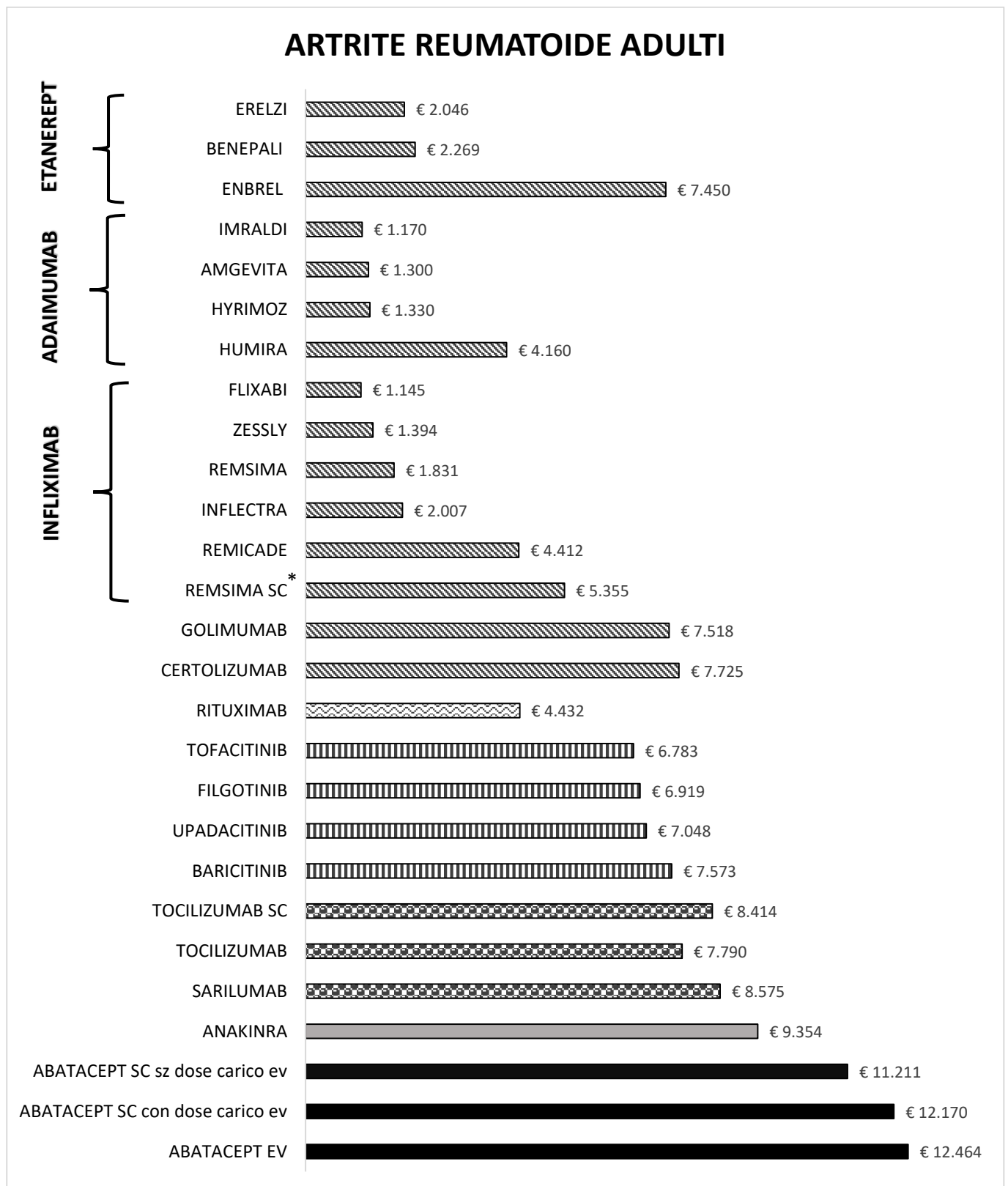
Tabella 15 Indicazioni rimborsate SSN, posologie e costi terapia malattie infiammatorie croniche reumatologiche

Farmaco/Indicazione	Artrite reumatoide adulti	Artrite idiopatica giovanile	Spondilite Anchilosante (spondiloartrite assiale) adulti
Adalimumab	<u>40 mg/2sett</u>	<u>24 mg/m² (max 20 mg per età compresa tra 2 e 4 anni e max 40 mg per età > 4 anni) ogni due settimane</u>	<u>40 mg/2sett</u>
Infliximab EV	<u>3mg/Kg alle sett: 0 - 2- 6, poi ogni 8 sett.</u>		<u>5mg/Kg alle sett: 0 - 2- 6, poi ogni 8 sett.</u>
Infliximab SC	<u>Induzione REMSINA EV: 3mg/Kg alle sett: 0 e 2; Mantenimento SC 120 mg alla sett 6, poi ogni 2 sett</u>		<u>Induzione REMSINA EV: 5mg/Kg alle sett: 0 e 2; Mantenimento SC 120 mg alla sett 6, poi ogni 2 sett</u>
Etanercept	<u>50 mg/sett o 25 mg due volte/sett</u>	<u>0,4 mg/kg (max 25 mg), due volte a settimana</u>	<u>50 mg/sett o 25 mg due volte/sett</u>
Certolizumab	<u>400 mg alle settimane 0, 2 e 4, poi 200 mg ogni 2 settimane.</u>		<u>400 mg alle settimane 0, 2 e 4, poi 200 mg ogni 2 settimane.</u>
Golimumab	<u>50 mg una volta al mese</u>	<u>Pazienti peso > 40Kg: 50 mg una volta al mese</u>	<u>50 mg una volta al mese</u>
Upadacitinib	<u>15 mg una volta al giorno</u>		<u>15 mg una volta al giorno</u>
Tofacitinib	<u>5 mg due volte al giorno</u>		
Baricitinib	<u>4 mg una volta al giorno o 2 mg una volta al giorno se età ≥ 75 anni, pregresse infezioni o raggiunto controllo della malattia.</u>		
Filgotinib	<u>200 mg una volta al giorno</u>		
Secukinumab			<u>150 mg alle settimane 0, 1, 2, 3 e 4, poi una volta al mese.</u>
Sarilumab	<u>200 mg una volta ogni 2 settimane. Riduzione a 150 mg una volta ogni 2 settimane per neutropenia, trombocitopenia etc.</u>		
Tocilizumab	<u>8 mg/kg (minimo 480 mg, max 800 mg) ogni quattro settimane.</u> <u>In alternativa 162 mg SC a settimana</u>	<u>dai 2 anni in poi: 8 mg/kg ogni 4 settimane per peso ≥ 30 kg o 10 mg/kg se peso < 30 kg. Costo Paziente 50 Kg</u>	
Anakinra	<u>100 mg al giorno</u>		
Abatacept	<u>Endovena: Paziente peso da 60 a 100 kg: 750 mg ogni 4 settimane; < 60 kg: 500 mg ogni 4 settimane; >100Kg: 1000 mg ogni 4 settimane.</u> <u>Sottocute: 125 mg a settimana con o senza dose di carico e.v. 750 mg</u>	<u>per età tra i 6 ed i 17 anni che pesano meno di 75 kg è 10 mg/kg; per peso > 75Kg segue posologia adulti .</u>	
Rituximab	<u>2 infusioni da 1000 mg (a distanza di 2 settimane) eventualmente ripetute dopo 24 settimane</u>		

Costo terapie annuale I.V.A. esclusa (primo anno) Pz 70 Kg Terapia Standard

(I costi si riferiscono alle posologie sottolineate nella Tabella 15)

Grafico 5 Costo terapie annuale artrite reumatoide adulti

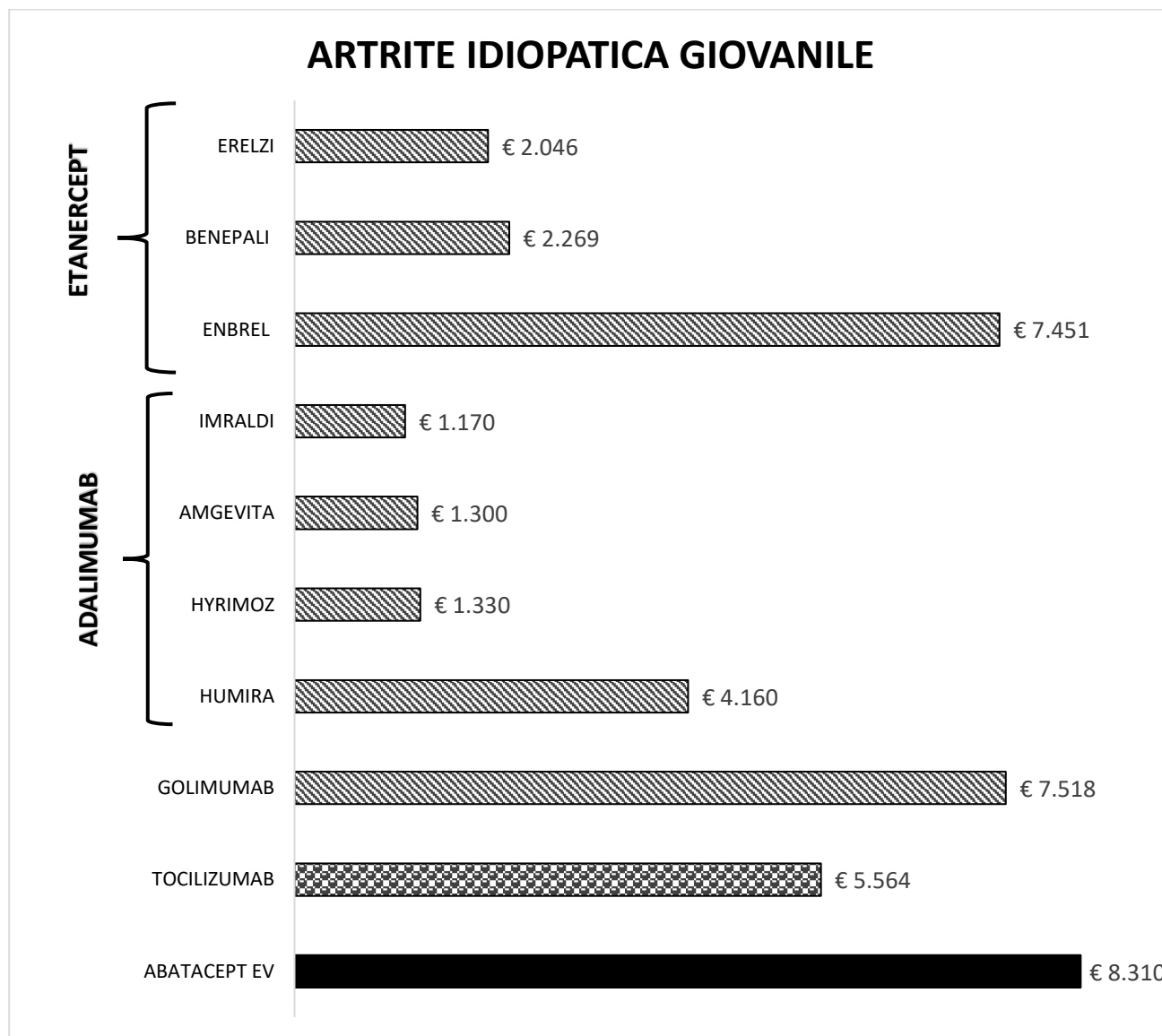


* Sono in corso revisioni del prezzo

Costo terapie annuale I.V.A. esclusa (primo anno) Pz 50 Kg Terapia Standard

(I costi si riferiscono alle posologie sottolineate nella Tabella 15)

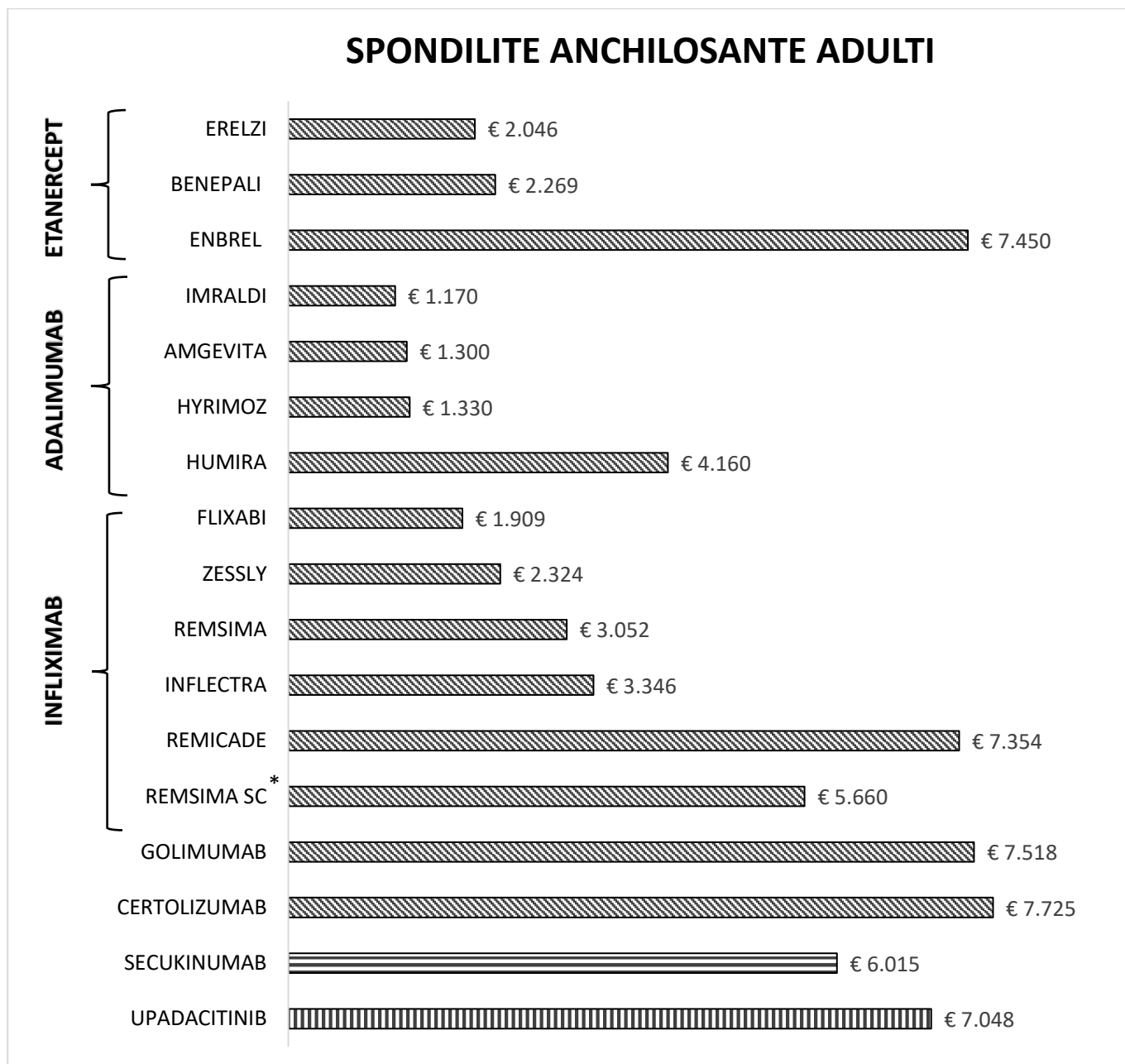
Grafico 6 Costo terapie annuale artrite idiopatica giovanile



Costo terapie annuale I.V.A. esclusa (primo anno) Pz 70 Kg Terapia Standard

(I costi si riferiscono alle posologie sottolineate nella Tabella 15)

Grafico 7 Costo terapie annuale spondilite anchilosante adulti



* Sono in corso revisioni del prezzo

ARTRITE PSORIASICA

L'artrite psoriasica (AP) è una malattia infiammatoria cronica che non rappresenta semplicemente un'artrite associata alla psoriasi, ma è una patologia dalle manifestazioni estremamente eterogenee, peraltro classificabile all'interno della famiglia delle spondiloartriti, di cui fanno parte sia le axSpA -precedentemente discusse- sia l'AP. In effetti, i pazienti possono essere colpiti da qualsiasi combinazione delle seguenti manifestazioni: artrite periferica, spondilite (interessamento assiale), entesite, dattilite, psoriasi (interessamento cutaneo), onicopatia. Inoltre, presentano, più frequentemente rispetto alla popolazione generale, IBD e uveite. Tutte queste manifestazioni vengono spesso indicate come "domini" di malattia.

Obiettivi del trattamento

Obiettivo generale del trattamento farmacologico è il raggiungimento di una minima attività di malattia che viene attualmente valutata sulla base di indici clinimetrici compositi. Tra quelli disponibili per valutare lo stato di malattia, c'è la Minimal Disease Activity, (MDA) definita dal raggiungimento di almeno 5/7 dei seguenti obiettivi:

- Numero di articolazioni dolenti ≤ 1 ;
- Numero di articolazioni tumefatte ≤ 1 ;
- PASI ≥ 75 ;
- Dolore avvertito dal paziente espresso secondo visual analogue scale (VAS) ≤ 15 ;
- Attività di malattia definita dal paziente (PtGA) secondo VAS ≤ 20 ;
- Health Assessment Questionnaire (HAQ) (questionario su qualità di vita) ≤ 5 ;
- Numero di entesi dolorabili ≤ 1 .

Un altro indice composito utilizzato per valutare l'attività di malattia è il Disease Activity in PSoriatic Arthritis (DAPSA) i cui valori tra 0-4 indicano remissione, 5-14 attività di malattia minima, 15-28 moderata, >28 severa.

E' da tener presente tuttavia che, né la MDA né il DAPSA includono una valutazione di tutti i domini della malattia che non vengono presi in considerazione dallo score come uveite, IBD, onicopatia e che possono rappresentare un carico di malattia significativo per il paziente.

La strategia terapeutica di riferimento attuale per la gestione del paziente con AP è un trattamento "*treat to target*", cioè un aggiustamento terapeutico in tappe successive fino al raggiungimento, in tempi di 3-6 mesi, degli obiettivi sopra riportati.

Strategia di entrata del farmaco biologico/nuova molecola

Nell'AP i criteri di scelta terapeutica si basano su:

- 1) i domini di malattia psoriasica, che possono rispondere o meno a determinati trattamenti;
- 2) la presenza di comorbidità.

La strategia terapeutica deve essere individuata considerando lo scenario clinico prevalente nelle due componenti articolare e cutanea e i fattori prognostici ad esso correlati. L'utilizzo dei farmaci biologici è secondario a inefficacia, intolleranza o controindicazione a farmaci convenzionali sistemici non biologici.

Di seguito i criteri che, nella pratica clinica, determinano l'utilizzo del farmaco biologico/nuova molecola:

- 1) artrite periferica non responsiva alla terapia di fondo tradizionale (cDMARDs);
- 2) domini di malattia su cui i cDMARDs sono notoriamente inefficaci: dattilite, entesite, spondilite;
- 3) componente cutanea rilevante in associazione ai sintomi articolari (v. paragrafo "psoriasi").

I farmaci attualmente disponibili appartengono alla categoria dei farmaci biologici, a loro volta suddivisi in farmaci anti-TNF α (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab e loro biosimilari) e non anti-TNF α o anti-citochinici (ANTI-IL17, ANTI-IL23, ANTI-IL12/23) ed alle nuove molecole (baricitinib, tofacitinib, upatacitinib).

In queste situazioni, data la vasta esperienza clinica con i farmaci anti-TNF α ed in assenza di patologia cutanea grave (PASI>15), è indicato iniziare la terapia con gli anti-TNF α biosimilari, se non sussistono ragioni specifiche di scelta di specifici anti-TNF α (certolizumab in gravidanza) o di altri meccanismi d'azione.

Ragioni per scegliere in prima linea un determinato meccanismo d'azione, sono prevalentemente guidate da manifestazioni extra-articolari e comorbidità già elencate nelle axSpA (v.sopra).

- manifestazioni extra-articolari:
 - a. psoriasi PASI>15: determina una preferenza per i farmaci anti-IL23 e anti-IL17;
 - b. IBD: determina una preferenza per gli anti-TNF biosimilari eccetto etanercept;
 - c. uveite: determina una preferenza per gli anti-TNF biosimilari eccetto etanercept.

Per quanto riguarda le comorbidità che controindicano l'utilizzo degli anti-TNF, degli anti-IL17 e degli anti-JAK vedasi "spondiloartite assiale".

Strategia di uscita

vedasi trattazione in "spondiloartrite assiale"

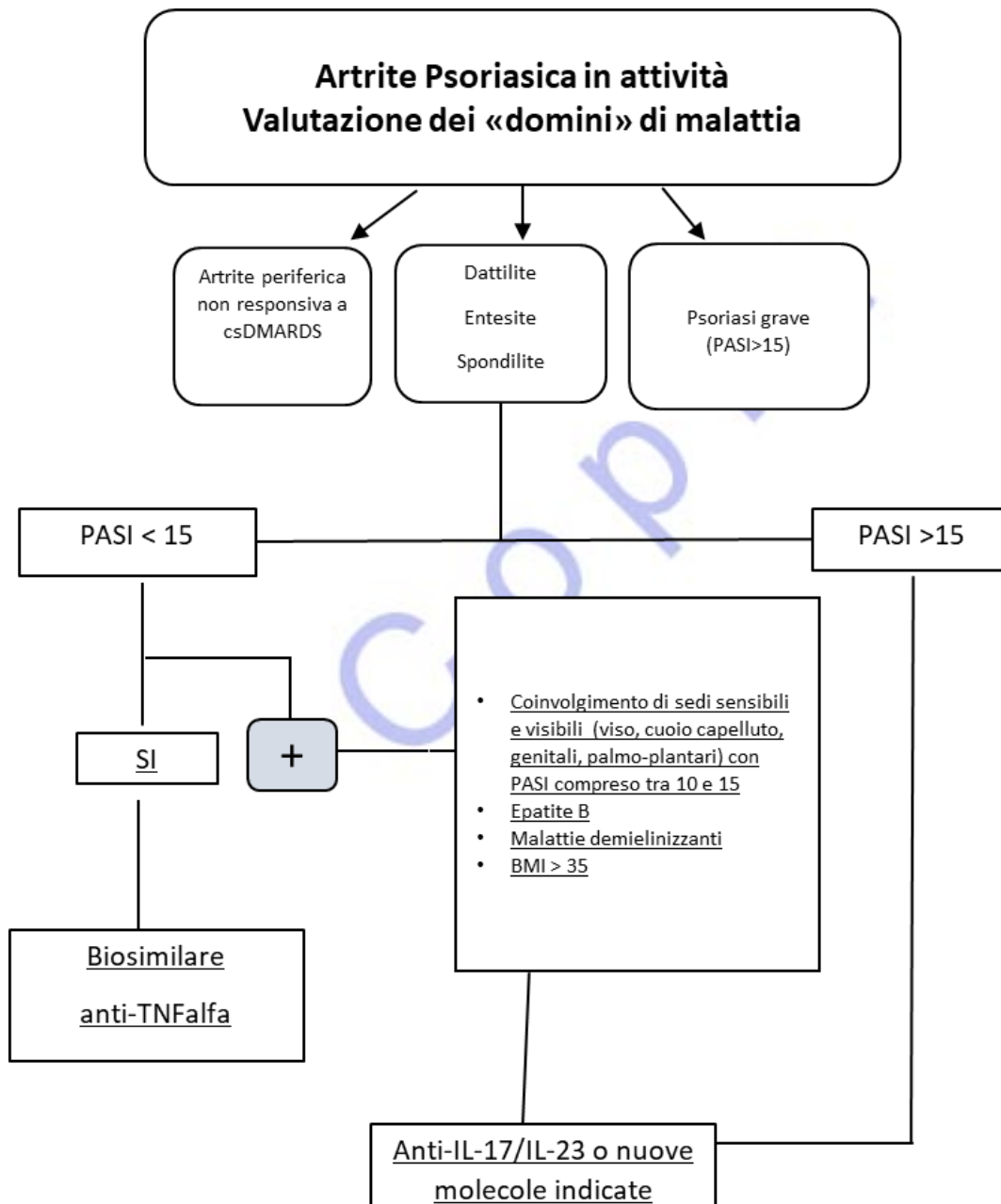
Strategia di sospensione del trattamento con farmaci biologici/nuove molecole, strategie di monitoraggio, e ridefinizione dell'intervallo di rivalutazione per continuare il trattamento

- **Strategia di monitoraggio:** ancora una volta, l'approccio "treat-to-target", è ciò che guida i principi di trattamento del paziente al fine di raggiungere una minima attività di malattia (Minimal Disease Activity, MDA). Il raggiungimento di questo target dovrebbe idealmente essere controllato entro 3 mesi dall'inizio di una nuova terapia, mentre quando il paziente raggiunge poi la remissione, sono accettabili controlli più dilazionati, ad esempio ogni 6 -12 mesi.
- **Strategia di sospensione/riduzione:** Nel momento in cui il paziente raggiunge una minima attività di malattia, una strategia valida per ridurre i possibili effetti avversi del farmaco, e allo stesso tempo mantenere il controllo di attività di malattia, è la riduzione del dosaggio del farmaco. Ciò può essere fatta tramite "spacing" (allungamento dell'intervallo di somministrazione) oppure con riduzione della posologia. Se il farmaco viene sospeso del tutto, è altamente probabile che la AP si riacutizzi, come hanno dimostrato diversi studi in letteratura (diversamente da quanto accade nelle IBD e nella psoriasi).

Criteri di fragilità/eccezionalità che potrebbero giustificare una personalizzazione della cura

Vedasi trattazione in “artrite reumatoide”. In aggiunta, può essere menzionato il fatto che per l’artrite psoriasica è approvato l’utilizzo anche della piccola molecola apremilast, in caso di controindicazioni ai farmaci biologici e nuove molecole.

FIGURA 5 Algoritmo terapeutico Artrite Psoriasica



Malattie Infiammatorie Croniche Dermatologiche

PSORIASI

La psoriasi è una patologia cutanea, immuno-mediata, a decorso cronico, con prevalenza nella popolazione italiana pari al 3%, e maggiore penetranza nel sesso maschile⁹. Si può dunque stimare che in Italia siano quasi 2.000.000 i soggetti affetti dalla dermatosi. Recenti evidenze scientifiche mostrano che uno stato infiammatorio sistemico cronico rappresenta l'elemento comune che lega la psoriasi a varie comorbidità sistemiche con notevole impatto clinico-prognostico. La più nota è senz'altro l'associazione con l'artrite psoriasica, periferica o centrale, presente in una proporzione variabile dal 10 al 30% dei soggetti con psoriasi cutanea. A questa vanno inoltre menzionate le malattie infiammatorie croniche intestinali (morbo di Crohn e retto-colite ulcerosa), patologie oculari (uveite), patologie cardiovascolari (infarto miocardico, arteriosclerosi, ipertensione), dislipidemie, steatosi epatica non alcolica, sindrome metabolica, diabete e patologie psichiatriche (depressione, ansia). La psoriasi mostra un notevole polimorfismo clinico per aspetto, estensione, distribuzione ed evoluzione delle lesioni. La lesione più caratteristica è rappresentata dalla placca eritemato-desquamativa che identifica la variante più comune, appunto nota come psoriasi in placche. A questa, a seconda della morfologia, dell'estensione e delle sedi interessate, si aggiungono la psoriasi guttata, la psoriasi nummulare, la psoriasi intertriginosa, la psoriasi ungueale, la psoriasi delle mucose. La psoriasi eritrodermica e la psoriasi pustolosa generalizzata rappresentano poi delle reali emergenze dermatologiche per gravità ed evoluzione.

Obiettivo del trattamento

Il target terapeutico ottimale è rappresentato dal PASI 90, cioè la riduzione di almeno il 90% del valore di PASI iniziale, il quale pur non rappresentando una remissione totale delle lesioni cutanee, correla con un impatto quasi nullo della malattia sulla qualità di vita del paziente (raggiungimento del DLQI 0-1). Al contrario, in caso di miglioramento parziale della malattia cutanea (PASI 50, PASI75) persiste un impatto della malattia sulla qualità di vita dei pazienti. E' noto che il raggiungimento del PASI 75, ed anche del PASI 90, è più difficile da ottenere in alcune sottopopolazioni di pazienti come quelli che hanno fallito più trattamenti biologici (cosiddetti bio-experienced vs bio-naive), pazienti con BMI elevato (BMI>35).

Alcuni studi clinici indicano che un PASI basale >15, in pazienti con psoriasi esclusivamente cutanea, è un indicatore di bassa risposta PASI 75 agli agenti anti-TNF.

Altri studi suggeriscono che, nei pazienti con psoriasi grave (PASI >15), peso corporeo elevato, giovane età e psoriasi a localizzazione speciale (ad esempio, palmo delle mani e pianta dei piedi, volto, area genitale), altre molecole consentano di ottenere una risposta ottimale.

Pertanto, l'uso del farmaco biologico anti-TNF come prima linea di trattamento, non può essere considerato ottimale in categorie selezionate di pazienti affetti da psoriasi a placche al fine del raggiungimento del target terapeutico.

Al contrario, gli anti-TNFa possono essere il trattamento di prima scelta in pazienti con psoriasi associata ad IBD, PsA, idrosadenite e uveiti e nei pazienti che non presentino le condizioni cliniche succitate con un PASI≥10.

Strategia di entrata del farmaco biologico/nuova molecola

- Refrattarietà e/o controindicazioni a terapie sistemiche convenzionali in pazienti ad alto rischio di evoluzione in patologie invalidanti come l'artrite psoriasica.
- Refrattarietà e/o controindicazioni a terapie sistemiche convenzionali in pazienti con grado di severità di malattia moderato-severo inteso come:
 - PASI $\geq$ 10 o BSA $\geq$ 10%, oppure
 - PASI<10 e BSA <10 se associato a lesioni al viso o a lesioni palmari, plantari, ungueali o genitali.

Strategia di Uscita

Il fallimento primario verrà definito come "il non raggiungimento del PASI75" (miglioramento di almeno il 75% del PASI score al baseline) nelle prime 12-16 settimane di terapia, in base al farmaco, e permetterà di accedere a farmaco di altra classe.

Tempi per la valutazione della risposta terapeutica per il goal terapeutico PASI 75

Tabella 16 Tempi per la valutazione della risposta terapeutica per il goal terapeutico PASI 75

Farmaco biologico	Settimana dopo inizio del trattamento
Adalimumab	16
Etanercept	16
Infliximab	16
Certolizumab pegol	16
Ustekinumab	16
Guselkumab	16
Risankizumab	16
Tildrakizumab	16
Brodalumab	16
Secukinumab	16
Ixekizumab	16

Strategia di sospensione del trattamento con farmaci biologici/nuove molecole, strategie di monitoraggio, e ridefinizione dell'intervallo di rivalutazione per continuare il trattamento

- **Strategia di monitoraggio:** il monitoraggio e la valutazione della risposta terapeutica verranno eseguiti nei primi 3-6 mesi dall'inizio del trattamento in relazione alle condizioni del paziente e successivamente ogni 6 mesi;
- **Strategia di sospensione/riduzione:** in pazienti che hanno remissione da più di 1 anno si può considerare o di sospendere o allungare i tempi di somministrazione. Dati ottenuti da trial clinici effettuati con farmaci anti-IL-23 hanno mostrato la possibilità di persistenza della risposta terapeutica anche per alcuni mesi dopo la sospensione del trattamento.

Criteri di fragilità/eccezionalità che potrebbero giustificare una personalizzazione della cura

I pazienti che possono accedere direttamente al farmaco anti-IL senza prima effettuare terapia con biosimilare sono quelli con un elevato carico di malattia ($PASI > 15$ o $10 < PASI < 15$ ma malattia in sedi speciali) in cui la risposta al trattamento richiesta deve essere rapida ed ottimale.

Altri profili di pazienti con condizioni di fragilità ed eccezionalità in cui i farmaci di altre classi andrebbero preferiti rispetto ai farmaci biologici anti-TNF: pazienti eritrodermici o suberitrodermici (1-2% dei casi di psoriasi), pazienti con coinvolgimento grave delle aree sensibili e visibili (es. forma palmoplantare : 3-4% dei casi), pazienti con concomitante infezione cronica da HBV (<1%), pazienti con TB latente (<1%), pazienti con malattie demielinizzanti , pazienti con insufficienza cardiaca congestizia di classe III/IV (<1%), pazienti oncologici.

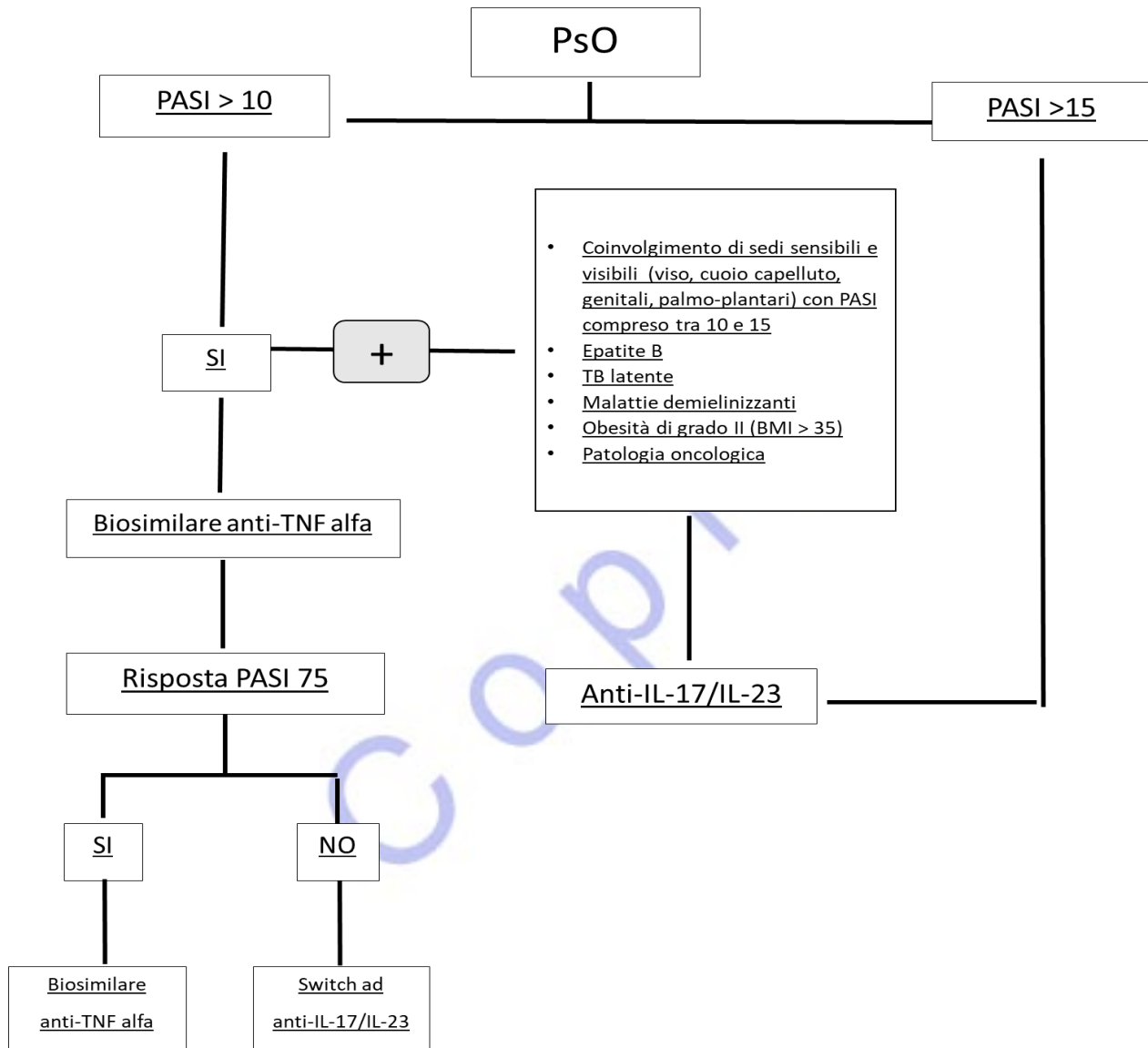
Inquadramento clinico

Inquadramento terapeutico (algoritmo)

Accesso a terapie sistemiche biologiche in caso di:

- fallimento di almeno una linea di terapia convenzionale e
- $PASI \geq 10$ o $BSA \geq 10\%$, oppure
- $DLQI \geq 10$ ($PASI < 10$ e $BSA < 10$) se associato a lesioni al viso o a lesioni palmari, plantari, ungueali o genitali, oppure
- $DLQI \geq 10$ ($PASI < 10$ e $BSA < 10$) in presenza di una mancata risposta al trattamento topico, o quando proponibile, al trattamento con fototerapia.

Figura 6 Algoritmo terapeutico psoriasi



Psoriasi Pediatrica

Il management terapeutico della psoriasi pediatrica è spesso complicato in virtù della mancanza di linee guida ufficiali, di studi a supporto dell'utilizzo di farmaci convenzionali non biologici, comunemente adoperati per il trattamento della psoriasi nell'adulto, e a causa del numero limitato di opzioni terapeutiche.

Al pari della psoriasi degli adulti, la psoriasi pediatrica può essere associata a comorbidità tra cui obesità, iperlipidemia, ipertensione, diabete mellito, morbo di Crohn e artrite psoriasica, che possono guidare la scelta terapeutica.

Negli ultimi anni, alcuni farmaci biologici hanno ottenuto l'approvazione da parte dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA) e dall'AIFA per il trattamento di pazienti pediatrici con psoriasi grave.

Queste nuove opzioni, che stanno cambiando il management dei bambini-adolescenti con psoriasi di grado da moderato a grave sono gli anti-TNF (etanercept, adalimumab), ustekinumab (non rimborsato attualmente da AIFA) e le anti IL-17 (secukinumab ed ixekizumab).

Attualmente, l'accesso alle terapie biologiche secondo criteri di rimborsabilità e scheda tecnica AIFA, può essere valutato caso per caso dopo fallimento, intolleranza o controindicazione a terapia topica e fototerapia.

Copia

Dati Regionali sui trattamenti farmacologici

Nelle tabelle/ grafici successivi sono riportati il numero di assistiti trattati e distinti per diagnosi e farmaco utilizzato. La fonte dei dati deriva dalle schede terapeutiche registrate nel database regionale HOsp dagli specialisti abilitati alla prescrizione dei farmaci biologici e nuove molecole. Il periodo considerato è 1 gennaio 2017 – 30 giugno 2022.

Tabella 17.1 Assistiti trattati univoci psoriasi o artrite psoriasica

Assistiti trattati univoci (totale periodo)	10.432
Psoriasi (%)	38%
Artrite Psoriasica (%)	62%

Tabella 17.2 Assistiti trattati psoriasi o artrite psoriasica per patologia 2017-1° sem 2022

DIAGNOSI	Assistiti trattati					
	2017	2018	2019	2020	2021	1° sem. 2022
Assistiti con diagnosi di Psoriasi o Artrite Psoriasica	4.933	5.501	6.233	6.671	7.090	6.089
Psoriasi	1.663	1.680	2.190	2.530	2.575	2.332
Artrite Psoriasica	3.624	4.144	4.465	4.702	4.867	4.117

Tabella 17.3 Assistiti trattati (%) psoriasi o artrite psoriasica per principio attivo 2017-1° sem 2022

FARMACO	Assistiti trattati (%)					
	2017	2018	2019	2020	2021	1°sem 2022
ADALIMUMAB	27%	25%	25%	25%	24%	27%
ETANERCEPT	29%	26%	22%	19%	17%	16%
INFLIXIMAB	4%	3%	3%	2%	2%	2%
CERTOLIZUMAB PEGOL	3%	3%	3%	4%	5%	4%
GOLIMUMAB	8%	7%	6%	5%	4%	4%
SECUKINUMAB	8%	11%	13%	13%	13%	13%
USTEKINUMAB	21%	21%	18%	15%	12%	9%
IXEKIZUMAB		4%	5%	7%	8%	8%
GUSELKUMAB			3%	5%	5%	7%
RISANKIZUMAB				1%	4%	4%
TILDRAKIZUMAB				1%	2%	3%
BRODALUMAB			1%	2%	3%	3%
DIMETILFUMARATO			1%	1%	1%	0,4%
TOFACITINIB						1%

Indicazioni rimborsate SSN, Posologie e Costi terapia

Nelle tabelle successive sono riportate per ogni farmaco utilizzato le indicazioni autorizzate e rimborsate dal SSN, gli schemi posologici come descritti nelle rispettive schede tecniche ed i costi calcolati in base alle aggiudicazioni delle gare regionali e alla posologia raccomandata.

Tabella 18 Indicazioni rimborsate SSN, posologie e costi terapia psoriasi, psoriasi a placche adulti o artrite psoriasica

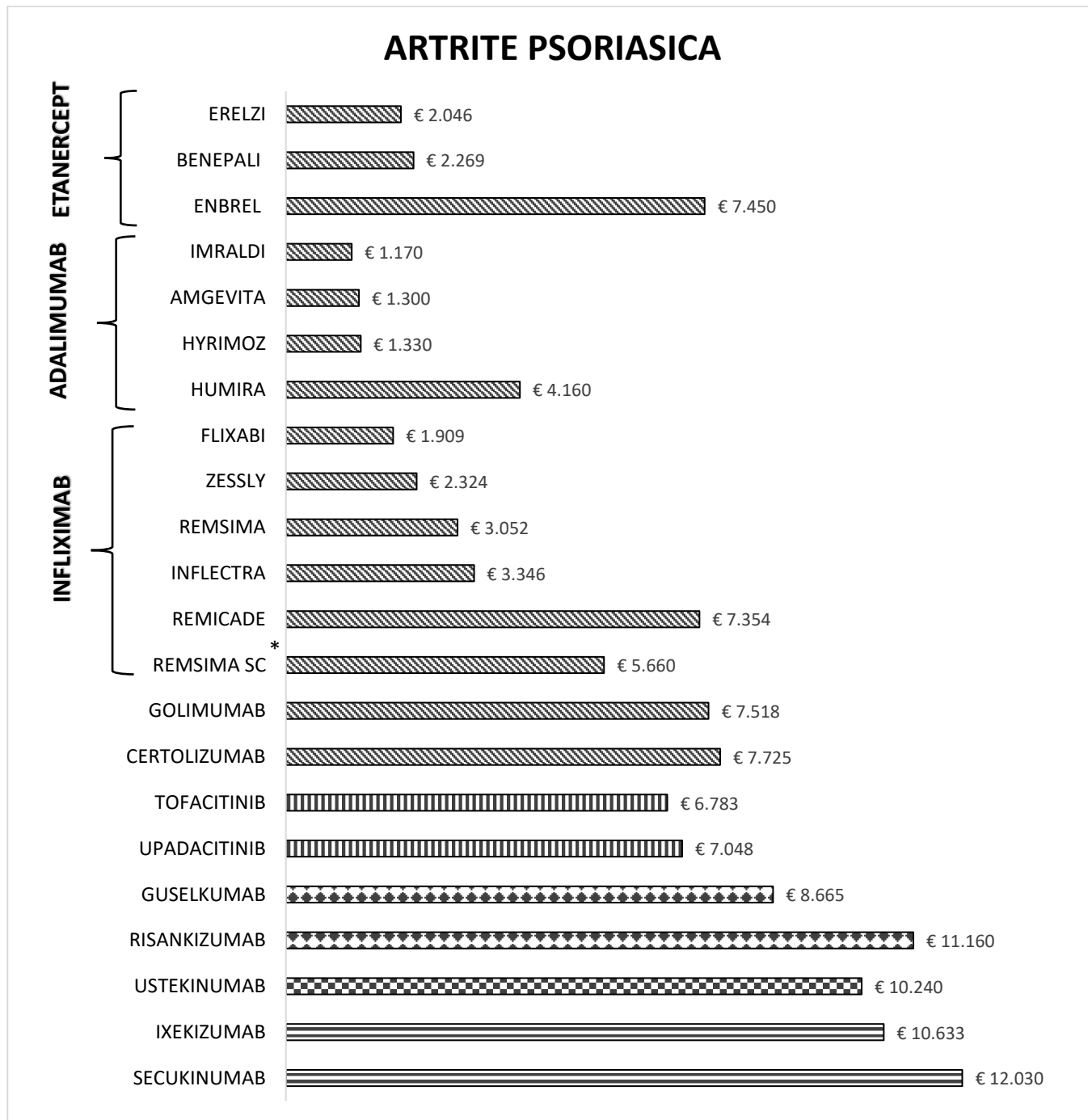
Farmaco/ Indicazione	Artrite Psoriasica	Psoriasi a placche adulti	Psoriasi a placche pediatrica
Etanercept	<u>50 mg/sett o 25 mg due volte/sett</u>	<u>50 mg/sett o 25 mg due volte/sett (massimo 24 settimane)</u>	<u>0,8 mg/kg (max 50 mg) / settimana fino a 24 settimane</u>
Infliximab ev	<u>5mg/Kg alle sett: 0 - 2- 6, poi ogni 8 sett.</u>	<u>5mg/Kg alle sett: 0 - 2- 6, poi ogni 8 sett.</u>	-
Infliximab sc	<u>Induzione REMSINA EV: 5mg/Kg alle sett: 0 e 2; Mantenimento SC 120 mg alla sett 6, poi ogni 2 sett</u>	<u>Induzione REMSINA EV: 5mg/Kg alle sett: 0 e 2; Mantenimento SC 120 mg alla sett 6, poi ogni 2 sett.</u>	
Adalimumab	<u>40 mg/2sett</u>	<u>80 mg alla settimana 0, mantenimento 40 mg/2sett o 40 mg/sett.</u>	<u>0,8 mg /kg (max 40 mg) ogni due settimane</u>
Certolizumab	<u>400 mg alle settimane 0, 2 e 4, poi 200 mg ogni 2 settimane</u>	<u>400 mg alle settimane 0, 2 e 4, poi 200 mg ogni 2 settimane. Una dose da 400 mg ogni 2 settimane può essere presa in considerazione nei pazienti con risposta insufficiente</u>	
Golimumab	<u>50 mg una volta al mese</u>	-	
Ustekinumab	<u>45 mg alla settimana 0 e 4, poi ogni 12 settimane; nei pazienti con un peso > 100 kg si può usare 90 mg.</u>	<u>45 mg alla settimana 0 e 4, poi ogni 12 settimane; nei pazienti con un peso > 100 kg si può usare 90 mg.</u>	<u>Età > 12 anni: alla settimana 0 e 4, poi ogni 12 settimane. Peso < 60 kg 0,75 mg/kg; ≥ 60-≤ 100 kg 45 mg; > 100 kg 90 mg</u>
Secukinumab	<u>300 mg alle settimane 0, 1, 2, 3 e 4, poi una volta al mese.</u>	<u>150 o 300 mg alle settimane 0, 1, 2, 3 e 4, poi una volta al mese</u>	<u>Età > 6 anni: alle settimane 0, 1, 2, 3 e 4, seguito da un dosaggio di mantenimento mensile. Peso < 25 kg, 75 mg; 25 - < 50 kg, 75 mg; ≥ 50 kg, 150 mg (in alcuni casi può essere aumentata a 300 mg)</u>

Ixekizumab	<u>160 mg alla settimana 0, poi 80 mg ogni 4 settimane (14 dosi)</u>	<u>160 mg alla settimana 0, poi 80 mg alle settimane 2, 4, 6, 8, 10 e 12, e poi 80 mg ogni 4 settimane</u>	
Tildrakizumab		<u>100 mg alle settimane 0 e 4, poi ogni 12 settimane</u> Nei pazienti con determinate caratteristiche (e.g. alto carico di malattia, peso corporeo ≥ 90 kg) 200 mg possono garantire una maggiore efficacia	
Brodalumab	-	<u>210 mg alle settimane 0, 1 e 2, poi ogni 2 settimane</u>	
Risankizumab	<u>150 mg alla settimana 0, 4, poi ogni 12 settimane</u>	<u>150 mg alla settimana 0, 4, poi ogni 12 settimane</u>	
Guselkumab	<u>100 mg alla settimana 0 e 4, poi ogni 8 settimane</u>	<u>100 mg alla settimana 0 e 4, poi ogni 8 settimane.</u> Per i pazienti ad alto rischio di danno articolare, secondo il giudizio clinico, si può prendere in considerazione la somministrazione di una dose di 100 mg ogni 4 settimane	
Tofacitinib	<u>5 mg due volte al giorno</u>		
Upadacitinib	<u>15 mg una volta al giorno</u>		
Dimetilfumarato		E' prevista una dose iniziale bassa, da aumentare successivamente in modo graduale	

Costo terapie annuale I.V.A. esclusa (primo anno) Pz 70 Kg Terapia Standard

(I costi si riferiscono alle posologie sottolineate nella Tabella 18)

Grafico 8 Costo terapie annuale artrite psoriasica

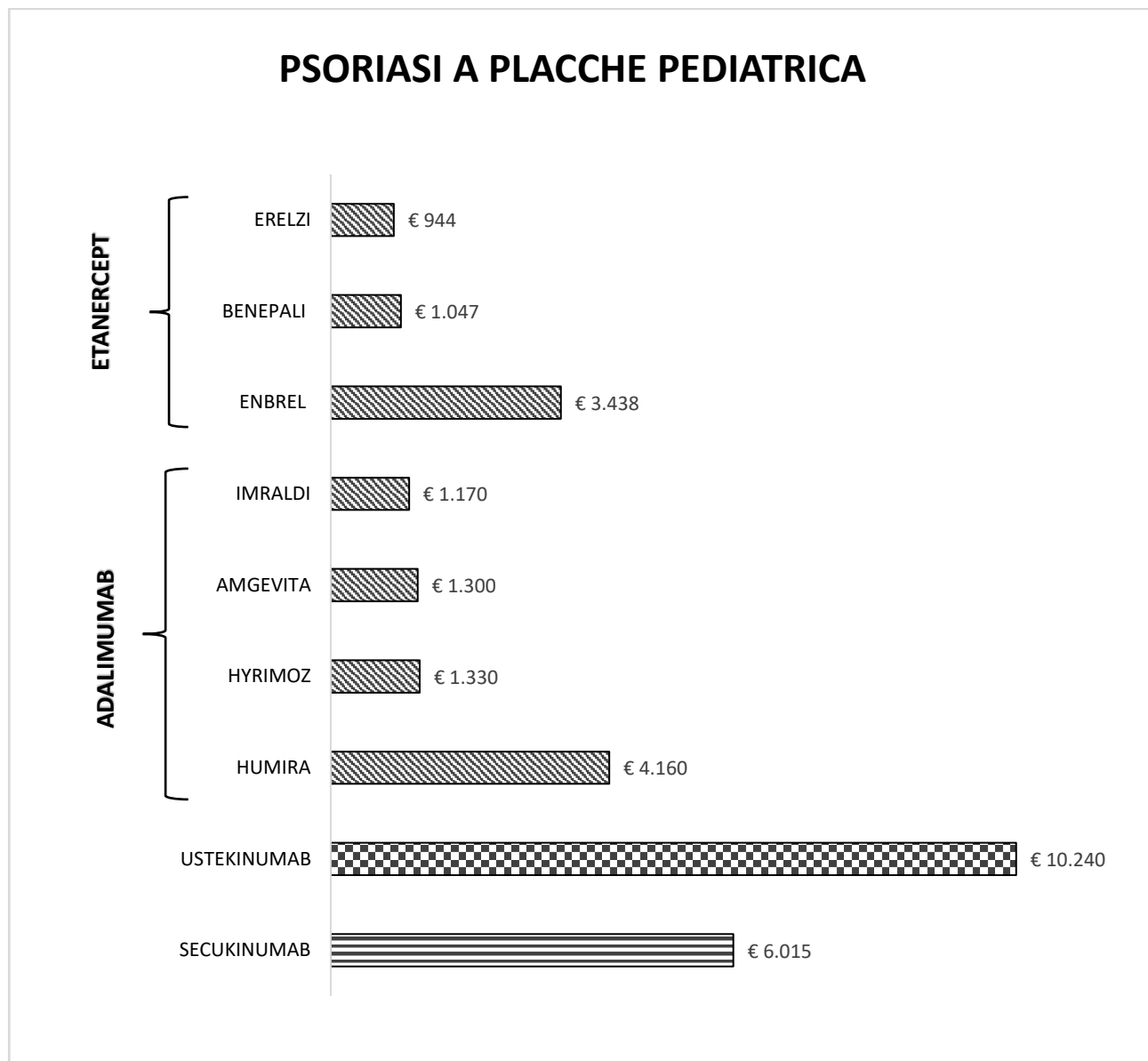


* Sono in corso revisioni del prezzo

Costo terapie annuale I.V.A. esclusa (primo anno) Pz 50 Kg Terapia Standard

(I costi si riferiscono alle posologie sottolineate nella Tabella 18)

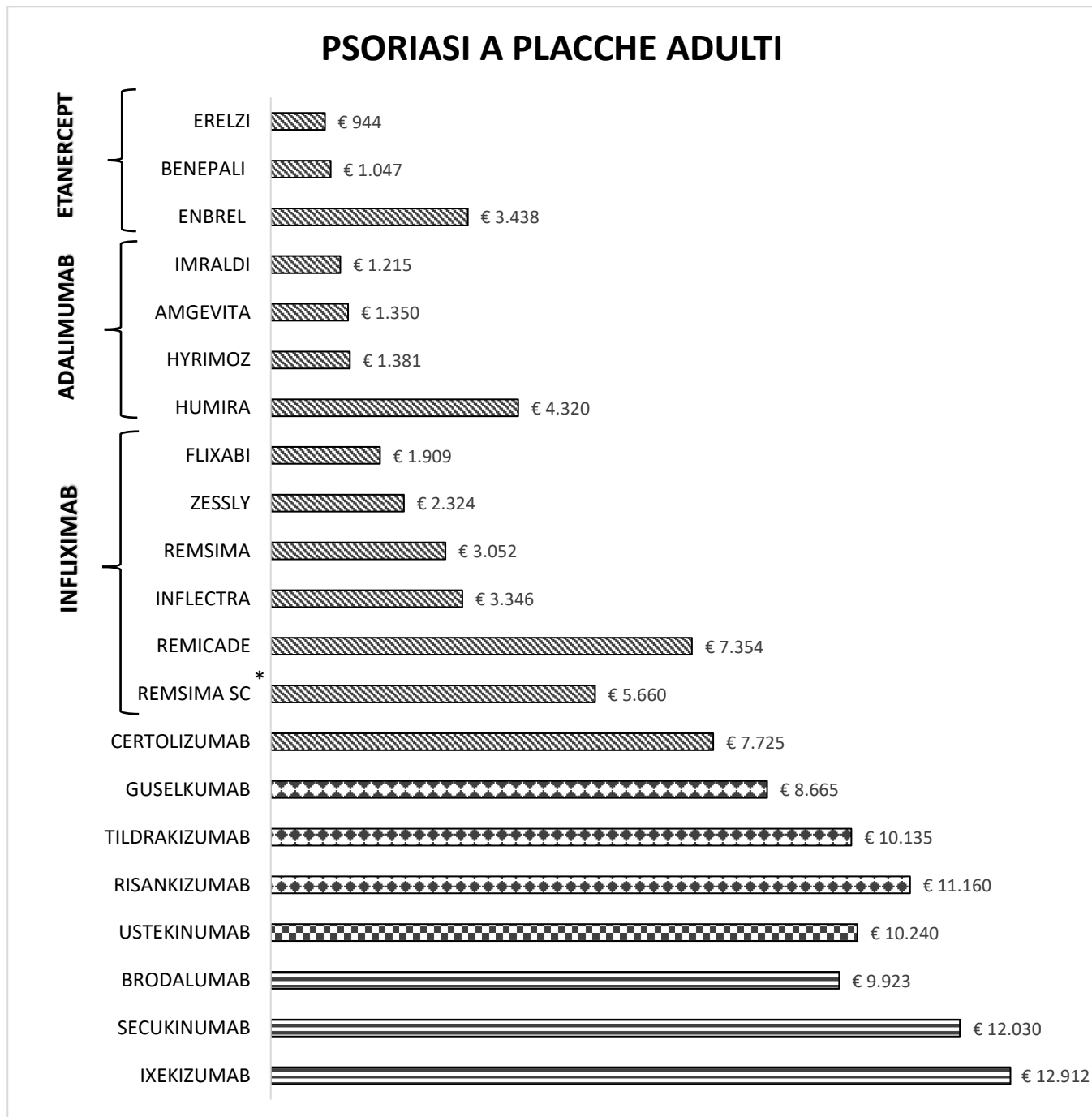
Grafico 9 Costo terapie annuale psoriasi a placche pediatrica



Costo terapie annuale I.V.A. esclusa (primo anno) Pz 70 Kg Terapia Standard

(I costi si riferiscono alle posologie sottolineate nella Tabella 18)

GRAFICO 10 Costo terapie annuale psoriasi a placche adulti



* Sono in corso revisioni del prezzo

Considerazioni Finali

Per tutte le malattie oggetto di questo documento vanno incoraggiati:

a) approcci multidisciplinari volti alla ottimizzazione della terapia

Nella valutazione del paziente è molto importante l'interazione tra gli specialisti, quali il reumatologo, il gastroenterologo, il dermatologo, il cardiologo, il pneumologo, l'infettivologo e l'oculista, che possono contribuire alla scelta del farmaco con il profilo rischio/beneficio migliore.

b) criteri di qualità e innovazione

Fondamentale è considerare che le conoscenze nell'ambito delle malattie infiammatorie autoimmuni e immuno-mediate si accrescono di anno in anno e la letteratura fornisce sempre nuovi dati anche sulle strategie terapeutiche e sulla terapia personalizzata che saranno oggetto di aggiornamento periodico di questo documento.

Copia

Bibliografia

- 1) OSMED - <https://www.aifa.gov.it/-/l-uso-dei-farmaci-in-italia-rapporto-osmed-2021>
- 2) EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update,
- 3) The Italian Society for Rheumatology clinical practice guidelines for rheumatoid arthritis 2019
- 4) Dichiarazione congiunta EMA e HMA (Heads of Medicines Agencies, la rete dei Direttori delle Agenzie per i Medicinali), 19 settembre 2022 EMA/627319/2022
- 5) <https://www.aifa.gov.it/farmaci-biosimilari>
- 6) Secondo Position Paper – AIFA 2018
- 7) Silverberg MS, et al. Can J Gastroenterol 2005
- 8) Maaser 2019 ECCO Guidelines; Sturm 2019 ECCO Guidelines
- 9) Naldi L, Colombo P, Placchesi EB, Piccitto R, et al.; PrakTis Study Centers. Study design and preliminary results from the pilot phase of the PrakTis study: self-reported diagnoses of selected skin diseases in a representative sample of the Italian population. Dermatology 2004; 208:38-42

Strutture sanitarie abilitate alla prescrizione dei farmaci biologici per Artrite Reumatoide, Spondilite Anchilosante e Artrite Psoriasica
STRUTTURA
COMPL. OSP. S.FILIPPO NERI - ASL Roma 1
OSPEDALE GENERALE SANTO SPIRITO - ASL Roma 1
OSPEDALE NUOVO REGINA MARGHERITA - ASL Roma 1
OSPEDALE SANDRO PERTINI - ASL Roma 2
OSPEDALE - OSPEDALE S. EUGENIO - ASL Roma 2
OSP. C.T.O. ANDREA ALESINI - ASL RM3
OSPEDALE CIVILE SAN PAOLO - ASL Roma 4
OSPEDALE PADRE PIO - ASL Roma 4
OSPEDALE DEI CASTELLI - ASL Roma 6
OSPEDALE DI VELLETRI - ASL Roma 6
OSP. S.GIUSEPPE MARINO - ASL Roma 6
OSP. S.SEBASTIANO - ASL Roma 6
OSP. VILLA ALBANI ANZIO - ASL Roma 6
OSPEDALE DI BELCOLLE - ASL Viterbo
PRESIDIO OSPEDALIERO CENTRO - Fioroni Terracina - ASL Latina
PRESIDIO OSPEDALIERO NORD - S. Maria Goretti - ASL Latina
OSPEDALE S.CAMILLO DE LELLIS - ASL Rieti
AZ. OSP. UNIV. POLICLINICO TOR VERGATA
AZIENDA OSP. POLICLINICO S. ANDREA
OSPEDALE F.SPAZIANI - ASL Frosinone
AZIENDA POLICLINICO UMBERTO I
OSPEDALE - AZ.OSP.SAN CAMILLO-FORLANINI
OSPEDALE - AZIENDA OSPEDALIERA S. GIOVANNI/ADDOLORATA
POLICLINICO GEMELLI
I D I
I.F.O. S. GALLICANO
I.N.I. SRL
OSP. REGINA APOSTOLORUM ALBANO
OSPEDALE FATEBENEFRAELLI ISOLA
OSPEDALE PEDIATRICO BAMBINO GESU'
OSPEDALE SAN CARLO DI NANCY
OSPEDALE SAN PIETRO FATEBENEFRAELLI
POLICL. UNIV. CAMPUS BIO MEDICO

Strutture sanitarie abilitate alla prescrizione dei farmaci biologici per la Psoriasi	
STRUTTURA	
OSPEDALE NUOVO REGINA MARGHERITA - ASL Roma 1	
OSP. S.SEBASTIANO - ASL Roma 6	
OSPEDALE DI BELCOLLE - ASL Viterbo	
OSPEDALE F.SPAZIANI - ASL Frosinone	
PRESIDIO OSPEDALIERO CENTRO - Fioroni Terracina - ASL Latina	
AZ. OSP. UNIV. POLICLINICO TOR VERGATA	
AZIENDA OSP. POLICLINICO S. ANDREA	
AZIENDA POLICLINICO UMBERTO I	
POLICLINICO GEMELLI	
I D I	
I.F.O. S. GALLICANO	
OSPEDALE PEDIATRICO BAMBINO GESU`	

Strutture sanitarie abilitate alla prescrizione dei farmaci biologici per le Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali -MICI
STRUTTURA
COMPL. OSP. S.FILIPPO NERI - ASL Roma 1
OSPEDALE NUOVO REGINA MARGHERITA - ASL Roma 1
OSPEDALE - OSPEDALE S. EUGENIO - ASL Roma 2
OSPEDALE SANDRO PERTINI -ASL Roma 2
OSP. REGINA APOSTOLORUM ALBANO - ASL Roma 6
OSPEDALE DEI CASTELLI - ASL Roma 6
OSPEDALE DI BELCOLLE - ASL Viterbo
OSPEDALE F.SPAZIANI - ASL Frosinone
OSPEDALE SANTA SCOLASTICA CASSINO - ASL Frosinone
PRESIDIO OSPEDALIERO NORD - S. Maria Goretti - ASL Latina
OSPEDALE S.CAMILLO DE LELLIS - ASL Rieti
AZ. OSP. UNIV. POLICLINICO TOR VERGATA
AZIENDA OSP. POLICLINICO S. ANDREA
AZIENDA POLICLINICO UMBERTO I
OSPEDALE - AZ.OSP.SAN CAMILLO-FORLANINI
OSPEDALE - AZIENDA OSPEDALIERA S. GIOVANNI/ADDOLORATA
POLICLINICO GEMELLI
OSPEDALE PEDIATRICO BAMBINO GESU`
OSPEDALE SAN CARLO DI NANCY
POLICL. UNIV. CAMPUS BIO MEDICO