

Linee guida terapeutiche / 2

**Trattamento sistemico
dell'Artrite Reumatoide nell'adulto**
con particolare riferimento ai farmaci biologici

SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI

A cura del Gruppo multidisciplinare sui Farmaci Biologici in Reumatologia
Regione Emilia-Romagna

Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali

Gennaio 2014

Premessa

Scopo della presente sintesi è quello di fornire una versione tascabile delle raccomandazioni del documento "Linee guida terapeutiche. Trattamento sistemico dell'artrite reumatoide nell'adulto con particolare riferimento ai farmaci biologici". Quest'ultimo integra e sostituisce le precedenti LG terapeutiche (Doc PTR n. 97 - Trattamento sistemico dell'artrite reumatoide nell'adulto, marzo 2010; Doc PTR n. 126 - Il posto in terapia di tocilizumab, febbraio 2011; Doc PTR n. 143 - Il posto in terapia di certolizumab e golimumab, giugno 2011) elaborate dal Gruppo di lavoro multidisciplinare sui Farmaci Biologici in Reumatologia della Regione Emilia-Romagna.

Il documento originale e le sue integrazioni derivano dall'analisi delle migliori evidenze disponibili sulla classificazione, i criteri diagnostici e le terapie per il trattamento dell'AR, con particolare riferimento alla definizione del loro profilo beneficio-rischio. Il documento considera tale patologia anche nella sua fase precoce ("early rheumatoid arthritis"). Il gruppo di lavoro ha scelto un approccio per quesiti e risposte in forma di raccomandazioni d'uso o linee di indirizzo.

Il presente documento propone una sintesi delle raccomandazioni.

Il testo completo della Linea guida è disponibile on line sul portale Saluter all'indirizzo: <http://www.saluter.it/documentazione/ptr>



Linee guida terapeutiche n. 2 - Sintesi delle raccomandazioni (gennaio 2014)

© Regione Emilia-Romagna 2014

Tutti i diritti riservati. La riproduzione, in parte o totale, o la traduzione di questo documento sono consentite a condizione che venga citata la fonte e che la distribuzione non avvenga a fini di lucro o congiuntamente a prodotti commerciali.

Il presente documento è stato commissionato dalla Commissione Terapeutica Regionale e realizzato da un gruppo di lavoro multidisciplinare col supporto metodologico dell'Area Valutazione del Farmaco dell'Agenzia sanitaria e sociale regionale in collaborazione col Servizio Politica del Farmaco.

Impaginazione: Barbara Paltrinieri (Agenzia sanitaria e sociale regionale)

Stampa: Centro stampa - Regione Emilia-Romagna

I quesiti clinici

1. Cosa si intende per "early rheumatoid arthritis" e per AR aggressiva? Cosa si intende per erosione articolare e come si identifica tale lesione? Come definire il grado di attività dell'AR? Quali sono i fattori prognostici di gravità della malattia?	pag. 4
2. Come definire la risposta al trattamento con i farmaci convenzionali (cDMARDs) o biologici (bDMARDs)?	pag. 7
3. Quando iniziare un trattamento con farmaci biologici?	pag. 9
4. Qual è il posto in terapia per i farmaci anti-TNF alfa, quali i criteri di scelta nella pratica clinica? Quali i dati di sicurezza per i farmaci anti-TNF alfa?	pag. 15
5. Quale posto in terapia per rituximab	pag. 30
6. Quale posto in terapia per abatacept	pag. 34
7. Quale posto in terapia per tocilizumab	pag. 37
8. Quali cDMARDs possono essere utilizzati in alternativa a MTX? Qual è il ruolo della monoterapia con bDMARDs?	pag. 50
9. Esistono indicazioni all'associazione di due farmaci biologici?	pag. 52
10. Quale farmaco utilizzare se fallisce il 1° trattamento con biologico?	pag. 53
11. Ci sono criteri per definire la durata del trattamento con farmaco biologico in caso di risposta positiva?	pag. 55

Gli indicatori per monitorare il grado di adesione alle raccomandazioni sono riportati nella versione integrale della Linea Guida all'interno di ogni singola raccomandazione.

Quesito 1

- **Che cosa si intende per “early rheumatoid arthritis” e per AR aggressiva?**
- **Che cosa si intende per erosione articolare e come si identifica tale lesione?**
- **Come definire il grado di attività dell’ AR?**
- **Quali sono i fattori prognostici di gravità della malattia?**

Definizioni

Early rheumatoid arthritis

Il GdL concorda nel definire “early rheumatoid arthritis” un quadro clinico di AR con esordio non oltre i 6 mesi.

AR aggressiva

L’AR viene definita “aggressiva” quando è presente almeno una erosione articolare e/o è presente una elevata attività clinica di malattia.

Erosioni articolari

La radiografia convenzionale rappresenta il mezzo più diffuso, rapido ed economico per evidenziare le erosioni articolari; in realtà tale tecnica non ne consente, in molti casi, una individuazione precoce.

Viene quindi ribadita l’importanza dello strumento ecografico e in particolare dell’eco power-doppler, in quanto mezzo certamente più economico della risonanza magnetica e più efficace della radiografia convenzionale per evidenziare precocemente le erosioni e la attività infiammatoria del panno sinoviale.

Il GdL ribadisce che tutte le metodiche diagnostiche sono comunque utili, ma l’ecografia è più sensibile.

La presenza di erosioni (a prescindere dalla tecnica impiegata per la diagnosi) è un importante indice di aggressività.

Grado di attività dell’AR

La valutazione di attività dell’AR viene routinariamente fatta utilizzando il DAS (Disease Activity Score) e precisamente il DAS₂₈; in caso la malattia sia predominante negli arti inferiori il gruppo di lavoro propone di adottare il DAS₄₄.

Per definire il grado di attività dell'AR il gruppo di lavoro concorda di adottare i valori di DAS₂₈ indicati dalle principali Linee Guida:

- Remissione: DAS₂₈ < 2,6
- Bassa attività (low disease activity): DAS₂₈ ≤ 3,2
- Attività moderata: DAS₂₈ > 3.2 e ≤ 5.1
- Attività elevata: DAS₂₈ > 5.1

Il calcolo del DAS dovrebbe essere eseguito almeno in 2 occasioni a distanza di 1 mese.

Principali fattori prognostici di gravità dell'AR (fattori prognostici negativi)

Per quanto riguarda i fattori prognostici che definiscono la gravità della malattia il GdL concorda di adottare quelli definiti nella LG dell'ACR 2008 e precisamente:

- AR attiva con elevato numero di articolazioni tumefatte e dolenti
- presenza di erosioni o comunque di progressione radiologica
- livelli elevati di Fattore Reumatoide (FR) e/o presenza di anticorpi anti peptidi ciclicicitrullinati (anti citrullina)
- HAQ score elevato
- presenza di malattia extra articolare.

Quesito 2

Come definire la risposta al trattamento con i farmaci convenzionali (cDMARDs) o biologici (bDMARDs)?

Definizioni

Obiettivo del trattamento farmacologico è la remissione clinica e funzionale o almeno il raggiungimento di uno stato di Low Disease Activity (LDA) e la mancata progressione radiologica della malattia.

In particolare col trattamento ci si propone:

- un miglioramento clinico e funzionale e cioè:
 - il controllo dei sintomi (dolore, astenia, rigidità articolare, ecc.)
 - la riduzione dell'attività di malattia (controllo degli indici di flogosi)
 - il miglioramento della funzione motoria
- un rallentamento o arresto del danno osteo-articolare
- la prevenzione della disabilità

Nell'**early rheumatoid arthritis** l'obiettivo è quello di raggiungere la remissione. I criteri per definire la remissione possono essere:

- il solo DAS₂₈: <2.6

oppure

- utilizzando i più recenti criteri ACR/EULAR, tutti i seguenti requisiti:
 - n. di articolazioni dolenti ≤ 1
 - n. di articolazioni tumefatte ≤ 1
 - PCR $\leq 1\text{mg/dL}$
 - PGA ≤ 1 (su scala da 1 a 10) o SDAI ≤ 3.3

Nelle **forme di lunga durata**, nelle quali tali obiettivi possono non essere raggiungibili, è ragionevole l'obiettivo di ottenere una bassa attività di malattia (DAS₂₈ $\leq 3,2$).

Nella pratica clinica corrente, per definire la risposta clinica del singolo paziente, il gruppo di lavoro propone di utilizzare i criteri espressi dalla LG HAS che, oltre ad applicare i criteri EULAR (clinici), considera anche l'effetto sul danno strutturale osteo-articolare.

La valutazione del risultato dovrà avvenire dopo 12-24 settimane dall'inizio del trattamento (a seconda della terapia attuata) considerando:

1. **i criteri EULAR** (*vedi versione integrale della Linea guida*) che:
 - per tutti i livelli di malattia si definisce **"non risposta"** un decremento del $DAS \leq 0,6$;
 - se $DAS_{28} \leq 5,1$ si definisce **"risposta moderata"** un decremento di $DAS > 0,6$ e $\leq 1,2$;
 - se $DAS_{28} > 5,1$ il decremento precedente è considerato come una non risposta; in tal caso per definire la risposta moderata deve prodursi un decremento di $DAS_{28} > 1,2$

Viene definita "non risposta" anche:

2. una **"risposta non stabile"**: (dopo una iniziale risposta clinica, si manifesta un aggravamento persistente dei parametri di attività) osservata in 2 visite eseguite con un intervallo da 1 a 3 mesi.

oppure

3. **impossibilità di ridurre/sospendere la terapia corticosteroidea** di mantenimento a dosaggi tali da rendere accettabile il rapporto beneficio/rischio della terapia.

oppure

4. **efficacia insufficiente sul danno osteo-articolare**. Entro 6 mesi dall'inizio del trattamento si osserva una progressione delle lesioni esistenti o la comparsa di nuove lesioni (in particolare erosioni o riduzione della rima articolare).

Quesito 3

Quando iniziare un trattamento con farmaci biologici?

Raccomandazione

I farmaci biologici (bDMARDs) devono essere riservati **ai pazienti che non rispondono adeguatamente ai DMARDs convenzionali** (cDMARDs).

Fra questi ultimi si dovranno scegliere quelli che hanno dimostrato di ridurre l'infiammazione e di rallentare la progressione delle lesioni osteo-articolari e cioè: methotrexate (MTX), leflunomide (LEF), sulfasalazina (SSZ), idrossiclorochina (HCQ), ciclosporina, sali d'oro.

Il Gruppo di lavoro raccomanda di iniziare il trattamento con bDMARDs, quando sono presenti **entrambe** le condizioni elencate di seguito:

1. **fallimento di almeno un trattamento** (assunto per almeno 3-6 mesi) con un cDMARD di 1° scelta (MTX*, leflunomide) somministrato da solo, alle dosi terapeutiche massime tollerate (le dosi mediamente utilizzate per MTX sono di 15-20 mg/sett.) o in associazione con altri cDMARDs.

In caso di fallimento di un 1° trattamento con altro cDMARD (*sulfasalazina, idrossiclorochina, ciclosporina, sali d'oro*) l'utilizzo del biologico è giustificato solo dopo aver valutato la risposta a un trattamento con MTX e/o leflunomide, se non controindicati.

2. **AR in fase attiva** o con **danno strutturale progressivo** definite come:

- AR in fase attiva: [DAS₂₈ >5,1 o DAS₂₈ >3,2 + dipendenza dai corticosteroidi] + evidenza clinica (tumefazione dolente) o strumentale (ecografia) o biologica (VES, PCR) di infiammazione.
- danno strutturale progressivo: la comparsa e/o il peggioramento di lesioni osteo-articolari (erosioni) fra una valutazione e la successiva.

**Il MTX rappresenta il cDMARD di riferimento in quanto è stato utilizzato nella maggior parte degli studi sulla terapia dell'AR. E' inoltre il farmaco utilizzato in associazione in tutti gli studi registrativi dei farmaci biologici.*

Per la scelta del farmaco da utilizzare si rimanda alle raccomandazioni descritte nei quesiti 4, 5, 6, 7.

Quesito 4

- Qual è il posto in terapia per i farmaci anti-TNF alfa, quali i criteri di scelta nella pratica clinica?
- Quali i dati di sicurezza per i farmaci anti-TNF alfa?

Raccomandazione

Il gruppo di lavoro è concorde nel ritenere che attualmente i dati di efficacia e sicurezza più numerosi sono disponibili per gli anti-TNF alfa e pertanto **raccomanda di iniziare il trattamento con farmaco biologico utilizzando un anti-TNF alfa, in combinazione con MTX** (se non controindicato e se tollerato), **nei pazienti con AR che rispondono ad entrambi i seguenti requisiti** (*vedi quesito 3*):

- fallimento o intolleranza ad almeno un cDMARD di 1° scelta
- AR in fase attiva o con danno strutturale progressivo

All'interno della classe degli anti-TNF alfa in assenza di studi di confronto diretto e sulla base delle attuali evidenze sul loro uso nel lungo termine (registri), il gruppo di lavoro raccomanda di considerare:

- adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab (o un loro biosimilare), come farmaci di riferimento. **Adalimumab, etanercept, infliximab** ad oggi presentano maggiori dati di efficacia e sicurezza.

Il gruppo di lavoro ha identificato alcuni elementi clinici di cui tenere conto nella scelta dello specifico farmaco nel singolo paziente:

- possibile utilizzo in monoterapia se MTX non è utilizzabile (etanercept e adalimumab)
- rischio di riattivazione di una malattia tubercolare latente (etanercept)
- malattia infiammatoria intestinale (infliximab o adalimumab)
- manifestazioni oculari (infliximab o adalimumab).

In assenza degli elementi clinici sopra indicati, la scelta fra i diversi farmaci nel singolo paziente, dovrà considerare quello con il **migliore rapporto costo/beneficio**, nel rispetto delle preferenze del paziente.

Il gruppo di lavoro NON raccomanda l'uso di certolizumab in monoterapia in quanto supportato da un unico studio e dai risultati di un'analisi per sottogruppi.

Quesito 5

Quale posto in terapia per rituximab?

Raccomandazione

In considerazione delle attuali indicazioni registrate: *"rituximab in associazione a metotressato è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide attiva di grado grave in pazienti adulti che hanno mostrato un'inadeguata risposta o un'intolleranza ad altri farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD), comprendenti uno o più inibitori del fattore di necrosi tumorale (TNF).*

Rituximab ha mostrato di ridurre la percentuale di progressione del danno articolare, come valutato mediante raggi X e di migliorare le funzioni fisiche, quando somministrato in associazione a metotressato".

Dopo un'analisi della letteratura disponibile e in coerenza con le raccomandazioni già elaborate per gli altri farmaci biologici, il gruppo di lavoro, concorda che rituximab, in combinazione con MTX, in coerenza con le indicazioni al trattamento con farmaci biologici (*vedi quesito 3 pag. 8*), rappresenta un'**opzione terapeutica in presenza di tutte le seguenti condizioni:**

- AR attiva o con danno strutturale progressivo (*vedi definizione nel quesito 3 a pag. 8*)
- fallimento o intolleranza ad almeno un cDMARD
- fallimento per inefficacia/intolleranza ad almeno un anti-TNF alfa.

Quesito 6

Quale posto in terapia per abatacept?

Raccomandazione

In considerazione delle attuali indicazioni registrate: *"abatacept in combinazione con metotressato è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide attiva da moderata a grave in pazienti adulti che hanno avuto una risposta insufficiente alla precedente terapia con uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARDs) incluso metotressato (MTX) o un inibitore del Fattore di Necrosi Tumorale (TNF)-alfa";*

dopo un'analisi della letteratura disponibile e in coerenza con le raccomandazioni già elaborate per gli altri farmaci biologici, il gruppo di lavoro concorda che abatacept, in combinazione con MTX rappresenta una opzione terapeutica in presenza di tutte le seguenti condizioni:

- AR attiva o con danno strutturale progressivo (*vedi definizione nel quesito 3 a pag. 8*);
- fallimento o intolleranza ad almeno un cDMARD.

Sebbene abatacept, possa essere utilizzato come 1° biologico, il GdL ribadisce l'opportunità di **utilizzare preferibilmente un anti-TNF alfa come prima opzione di trattamento.**

In assenza di studi di confronto "testa a testa" fra abatacept e tocilizumab, la scelta della strategia terapeutica alternativa all'anti-TNF alfa dovrà essere decisa caso per caso secondo il giudizio del reumatologo, in base alle specifiche caratteristiche del singolo paziente e al miglior rapporto costo/beneficio.

La formulazione sottocutanea di abatacept è risultata sovrapponibile in termini di efficacia e sicurezza a quella endovenosa.

Quesito 7

Quale il posto in terapia per tocilizumab?

Raccomandazione

In considerazione delle attuali indicazioni registrate: *"tocilizumab, in associazione con metotressato (MTX), è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide (AR) attiva da moderata a grave in pazienti adulti che non abbiano risposto adeguatamente o siano intolleranti a precedente terapia con uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARDs) o antagonisti del fattore di necrosi tumorale (TNF). In questi pazienti tocilizumab può essere somministrato in monoterapia in caso di intolleranza a MTX o quando sia inappropriato continuare un trattamento con MTX.*

Tocilizumab ha dimostrato di ridurre la percentuale di progressione del danno articolare, come valutato mediante raggi X, e di migliorare le funzioni fisiche quando somministrato in associazione con MTX", dopo un'analisi della letteratura disponibile e in coerenza con le raccomandazioni già elaborate per gli altri farmaci biologici, il GdL concorda che **tocilizumab, in combinazione con MTX** (anche in monoterapia in caso di intolleranza a MTX) rappresenta una opzione terapeutica in presenza di tutte le seguenti condizioni:

- AR attiva, o con danno strutturale progressivo (*vedi definizione nel quesito 3 a pag. 8*);
- fallimento o intolleranza ad almeno un cDMARD.

Sebbene tocilizumab, possa essere utilizzato come 1° biologico, il GdL ribadisce l'opportunità di **utilizzare preferibilmente un anti-TNF alfa come prima opzione di trattamento.**

In assenza di studi di confronto "testa a testa" fra tocilizumab e abatacept, la scelta della strategia terapeutica alternativa all'anti-TNF alfa dovrà essere decisa caso per caso secondo il giudizio del reumatologo, in base alle specifiche caratteristiche del singolo paziente e al miglior rapporto costo/beneficio.

Quesito 8

- **Quali cDMARDs possono essere utilizzati in alternativa al MTX?**
- **Qual è il ruolo della monoterapia con bDMARDs?**

Raccomandazione

Non sono attualmente disponibili dati conclusivi rispetto all'efficacia dell'associazione fra cDMARDs diversi da MTX e bDMARDs; alcuni studi osservazionali suggeriscono pari efficacia se al biologico viene associata leflunomide, sulfasalazina o idrossiclorochina.

In presenza di controindicazioni all'uso del MTX e quando lo specifico caso clinico lo richieda un bDMARD potrà comunque essere associato al cDMARD in corso in quel momento, applicando la normativa vigente per i trattamenti off-label.

L'efficacia dei biologici (su sintomi, limitazioni funzionali e progressione radiologica) è maggiore se associati al MTX, senza un rilevante aumento degli eventi avversi; studi osservazionali hanno dimostrato che tale associazione riduce anche il rischio di sospensione del trattamento.

Quesito 9

Esistono indicazioni all'associazione di due farmaci biologici?

Raccomandazione

Il GdL **raccomanda di NON associare fra loro i farmaci biologici** attualmente disponibili; gli studi eseguiti dimostrano infatti una maggiore incidenza di eventi avversi in assenza di maggiore efficacia clinica.

Quesito 10

Quale farmaco utilizzare se fallisce il 1° trattamento con biologico?

Raccomandazione

Il gruppo di lavoro concorda che in caso di fallimento del primo anti-TNF alfa si possa considerare la somministrazione di un secondo anti-TNF alfa.

La probabilità di risposta favorevole al 2° anti-TNF alfa sembra essere maggiore in caso di sospensione per comparsa di eventi avversi e per inefficacia secondaria (perdita di efficacia durante il trattamento).

Una volta fallito il 1° anti-TNF alfa, in assenza di evidenze forti che guidino la scelta del secondo biologico (2° anti-TNF alfa, ABA, RTX, TCZ), il gruppo di lavoro concorda che la decisione debba essere presa in base a criteri clinici, valutando anche il rapporto costo/beneficio.

In caso di insuccesso anche del 2° anti-TNF alfa, il gruppo di lavoro ritiene NON giustificato un ulteriore tentativo con altri anti-TNF alfa.

Quesito 11

Ci sono criteri per definire la durata del trattamento con biologico in caso di risposta positiva?

Raccomandazione

Il Gruppo di lavoro sulla base delle poche evidenze disponibili e della propria esperienza clinica ritiene che in caso di remissione della malattia (vedi quesito 2) mantenuta a due controlli successivi a distanza di 6 mesi e con una terapia stabile che non comprenda uno steroide, la riduzione della dose del bDMARD (applicando ove necessario la procedura off-label) o la sua sospensione possano essere considerate.

Non esistono ad oggi criteri condivisi per decidere la modalità di sospensione del trattamento in caso di remissione prolungata.

Indicazioni registrate dei farmaci biologici per l'artrite reumatoide

Adalimumab

In combinazione con metotressato, è indicato per:

- il trattamento di pazienti adulti affetti da artrite reumatoide attiva di grado da moderato a severo quando la risposta ai farmaci anti-reumatici modificanti la malattia (DMARDs), compreso il metotressato, risulta inadeguata.
- il trattamento dell'artrite reumatoide grave, attiva e progressiva in adulti non precedentemente trattati con metotressato.

Come monoterapia in caso di intolleranza al metotressato o quando il trattamento continuato con metotressato non è appropriato.

In combinazione con metotressato, inibisce la progressione del danno strutturale, valutata radiograficamente, e migliora la funzionalità fisica in questa popolazione di pazienti.

Certolizumab

In combinazione con metotressato, è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide (AR) attiva di grado da moderato a grave in pazienti adulti quando la risposta ai farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARDs), incluso il metotressato, sia risultata inadeguata.

Può essere somministrato in monoterapia in caso di intolleranza al metotressato o quando un trattamento continuativo con metotressato sia inappropriato.

Ha mostrato di ridurre la velocità di progressione del danno articolare valutato radiograficamente e di migliorare la funzione fisica quando somministrato in combinazione con metotressato.

Infliximab

In associazione con metotrexato, è indicato per la riduzione dei segni e dei sintomi e il miglioramento della funzione fisica in:

- pazienti adulti con malattia in fase attiva quando la risposta ai farmaci anti-reumatici che modificano la malattia (DMARDs), incluso il metotressato, sia stata inadeguata;
- pazienti adulti con malattia grave, in fase attiva e progressiva non trattata precedentemente con metotrexato o altri DMARDs.

In questa popolazione di pazienti è stato dimostrato, mediante valutazione radiografica, una riduzione del tasso di progressione del danno articolare.

Etanercept

In associazione con metotressato è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide in fase attiva da moderata a grave negli adulti quando la risposta ai farmaci antireumatici modificanti la malattia, metotressato incluso (a meno che controindicato) è risultata inadeguata.

Può essere utilizzato in monoterapia in caso di intolleranza al metotressato o quando il trattamento continuo con il metotressato è inappropriato.

E' indicato anche nel trattamento dell'artrite reumatoide grave, attiva e progressiva negli adulti non trattati precedentemente con metotressato.

Da solo o in associazione con metotressato, ha dimostrato di ridurre il tasso di progressione del danno delle articolazioni, come misurato radiograficamente, e di migliorare la funzione fisica.

Golimumab

In associazione con metotressato, è indicato per:

- il trattamento dell'artrite reumatoide in fase attiva di grado da moderato a grave, in pazienti adulti, quando la risposta ai farmaci anti-reumatici che modificano la malattia (DMARD), incluso MTX, sia stata inadeguata.
- il trattamento dell'artrite reumatoide grave, attiva e progressiva negli adulti non precedentemente trattati con MTX.

In associazione con metotressato, ha dimostrato di ridurre la percentuale di progressione del danno articolare misurato tramite raggi X e di migliorare la funzionalità fisica.

Rituximab

In associazione a metotressato è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide attiva di grado grave in pazienti adulti che hanno mostrato un'inadeguata risposta o un'intolleranza ad altri farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD), comprendenti uno o più inibitori del fattore di necrosi tumorale (TNF).

Rituximab ha mostrato di ridurre la percentuale di progressione del danno articolare, come valutato mediante raggi X e di migliorare le funzioni fisiche, quando somministrato in associazione a metotressato.

Abatacept

In combinazione con metotressato è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide attiva da moderata a grave in pazienti adulti che hanno avuto una risposta insufficiente alla precedente terapia con uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARDs) incluso metotressato (MTX) o un inibitore del fattore di necrosi tumorale (TNF)-alfa.

Tocilizumab

In associazione con metotressato, è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide (AR) attiva da moderata a grave in pazienti adulti che non abbiano risposto adeguatamente o siano intolleranti a precedente terapia con uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARDs) o antagonisti del fattore di necrosi tumorale (TNF).

In questi pazienti tocilizumab può essere somministrato in monoterapia in caso di intolleranza a MTX o quando sia inappropriato continuare un trattamento con MTX.

Tocilizumab ha dimostrato di ridurre la percentuale di progressione del danno articolare, come valutato mediante raggi X, e di migliorare le funzioni fisiche quando somministrato in associazione con MTX.

Costo di un anno di trattamento

I valori indicati in tabella sono stati calcolati sul prezzo *ex factory*, considerato lo sconto obbligatorio per la cessione a strutture del SSN e la posologia* indicata in scheda tecnica

Farmaco	1° anno di trattamento	Anni successivi
Adalimumab sc	12.113 ¹	12.113 ¹
Certolizumab sc	9.904 ²	8.880 ³
Etanercept sc	12.448 ⁴	12.448 ⁴
Infliximab ev	8.970 ⁵	6.480 ⁶
Golimumab sc	11.678 ⁷	11.678 ⁷
Rituximab ev	da 5.273 a 10.546 ⁸	da 5.273 a 10.546 ⁸
Abatacept ev	13.574 ⁹	12.604 ¹⁰
Abatacept sc	13.324 ¹¹	12.355 ¹²
Tocilizumab ev	13.962 ¹³	13.962 ¹³

***Note: posologia utilizzata per il calcolo dei costi**

1. 40 mg ogni 2 settimane
2. 400 mg alle settimane 0, 2, 4 poi 200 mg ogni 2 settimane
3. 200 mg ogni 2 settimane
4. 50 mg ogni settimana
5. 3 mg/kg alle settimane 0, 2, 6 poi ogni 8 settimane (su pazienti di 75 kg)
6. 3 mg/kg ogni 8 settimane (su pazienti di 75 kg)
7. 50 mg ogni mese
8. Una infusione da 1.000 mg alle settimane 0 e 2, eventualmente ripetibili dopo 6 mesi
9. 750 mg ogni 4 settimane, comprensivo delle dosi alle settimane 0, 2 e 4 (su pazienti di peso >60 kg)
10. Per un paziente di peso >60 kg (750 mg ogni 4 settimane)
11. Dose di carico ev il primo giorno di trattamento (750 mg) poi 125 mg sc ogni settimana
12. 125 mg ogni settimana
13. Pazienti di 75 kg alla dose di 8 mg/kg ogni 4 settimane

Il Gruppo di lavoro regionale sui farmaci biologici in reumatologia

Reumatologi

Bezzi A. (Azienda USL di Rimini)

Corvetta A. (Azienda USL di Rimini)

Ferri C. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Modena),

Fusconi M. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna)

Govoni M. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara)

Malavolta N. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna)

Mascia M.T. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Modena)

Salvarani C. (Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia)

Sebastiani M. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Modena)

Farmacisti

Fiacchi P. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna)

Direzione sanitaria

Taglioni M. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna)

Direzione generale sanità e politiche sociali

Martelli L. (Servizio Politica del Farmaco)

Carati D. (Servizio Politica del Farmaco)

Sangiorgi E. (Servizio Politica del Farmaco)

Metodologia e coordinamento

Marata A.M. (Area valutazione del farmaco - Agenzia sanitaria e sociale regionale)

Pasi E. (Area valutazione del farmaco - Agenzia sanitaria e sociale regionale)

Trombetti S. (Area Governo Clinico - Agenzia sanitaria e sociale regionale)

