

Linee guida per la diagnosi, monitoraggio e terapia dell'artrite reumatoide

Introduzione

L'artrite reumatoide (AR) è una malattia infiammatoria cronica autoimmune ad eziologia sconosciuta che colpisce primitivamente le articolazioni diartrodiali. È caratterizzata da dolore, tumefazione e distruzione articolare, disabilità funzionale, coinvolgimento sistemico e compromissione della durata e della qualità della vita (1).

L'AR rappresenta un importante problema di salute pubblica anche in Italia in virtù della sua frequenza, poiché colpisce in genere soggetti in età lavorativa e a causa dei considerevoli costi legati al trattamento. Il danno articolare si manifesta radiologicamente nel 70% dei casi nei primi 2 anni e nel 50% dei casi già dopo 6 mesi sono evidenti alterazioni erosive con metodiche più sensibili come la risonanza magnetica. La diagnosi della malattia è prevalentemente clinica. La malattia colpisce più frequentemente il sesso femminile (2 su 3) e tra i fattori di rischio sembrano particolarmente importanti la familiarità e il fumo di sigaretta. Può insorgere a ogni età, ma in particolare tra i 30 e i 60 anni.

La prevalenza è 0,3-1% (Organizzazione Mondiale della Sanità [OMS]). Taluni studi documentano come in altre nazioni, quali Regno Unito e Stati Uniti, sia dimostrabile una progressiva diminuzione, negli ultimi decenni, dell'incidenza dell'AR. Limitatamente all'area europea, l'AR sembra essere più frequente nelle popolazioni del Nord Europa. Per quanto riguarda il bacino del Mediterraneo, la malattia sembra essere meno severa, con manifestazioni extra articolari meno frequenti. In Italia vi sono solo due studi di prevalenza prodotti nell'ultimo decennio, con percentuali che variano dallo 0,3% (Cimmino) allo 0,73% (ISTAT).

Il numero di pazienti con AR in Italia risulta compreso quindi, a seconda della stima applicata, in un'ampia forbice che va da 140.000 a 410.000. Nel *setting* della Medicina Generale sembra verosimile una stima di 2-3 pazienti con AR per ogni 1000 assistiti. Le linee guida per il trattamento dell'AR mirano a preservare lo stato funzionale, a prevenire o limitare il danno articolare e a indurre la remissione.

Diagnosi dell'AR

L'esordio della malattia può avvenire con diverse modalità (Tab. I); l'artrite può coinvolgere da subito le piccole articolazioni di mani e piedi in modo bilaterale e simmetrico oppure colpire inizialmente una sola articolazione e successivamente estendersi ad altre.

Può esordire, più spesso negli anziani, in modo esplosivo, con franche manifestazioni sistemiche (febbre, dimagrimento, astenia), oppure in modo subdolo, con prevalenti sintomi soggettivi, quali artralgie e astenia. Talvolta la malattia è preceduta, anche di anni, da un reumatismo palindromico, un'artrite recidivante di solito di breve durata, che si risolve completamente tra un attacco e l'altro. Talora è preceduta, o si associa nelle fasi iniziali, da una tenosinovite della guaina dei flessori del carpo (sindrome del tunnel carpale) con compressione del mediano, oppure da una tenosinovite degli estensori.

Il dolore articolare ha carattere tipicamente infiammatorio ed è prevalentemente notturno-mattutino, migliorando nel corso della giornata e si accompagna a rigidità mattutina che caratteristicamente dura più di un'ora. L'American College of Rheumatology (ACR) ha individuato nel 1987 i criteri per la diagnosi di AR (2). Com'è noto si tratta di un set di criteri elaborati su una casistica di AR stabilizzate, con un'età media di malattia piuttosto elevata (7,7 anni), con un'elevata sensibilità e specificità (rispettivamente 83,5- 90% e 86-90%) solo per questo gruppo di pazienti e dopo i primi 3 mesi.

Tali criteri sono stati creati con finalità classificative allo scopo di identificare, per motivo di studio e sperimentali, soggetti con diagnosi certa. Per questo i criteri ACR sono inadeguati ai fini diagnostici e, ancor più, ai fini di una diagnosi precoce, in quanto non possono essere impiegati per porre diagnosi di AR all'esordio, meglio nota con la terminologia anglosassone di Early Rheumatoid Arthritis (ERA) (3).

La diagnosi precoce. L'attenzione alle fasi di insorgenza della flogosi articolare cronica e conseguentemente la necessità di una diagnosi di artrite nelle fasi precoci, si è fatta più stringente da quando le informazioni tratte dalla letteratura degli ultimi 10 anni indicano che il danno articolare si produce precocemente e che un intervento terapeutico nelle fasi iniziali della malattia rappresenta un'opportunità (concetto di "window of opportunity") da non lasciarsi sfuggire per modificare concretamente il decorso dell'AR.

Il trattamento precoce (entro 3-6 mesi) permette di rallentare, se non interrompere, la progressione del danno articolare. Alcuni trial inoltre indicano che la terapia con *Disease Modifying Anti- Rheumatic Drugs* (DMARDs) inserita precocemente rallenta l'evoluzione del danno radiologico e riduce la velocità di progressione della malattia. Sensibilità e specificità dei criteri ACR scendono d'altra parte al 57% e 47% quando utilizzati per differenziare le forme iniziali. È emersa pertanto la necessità di individuare indicatori diagnostici delle fasi precoci di malattia, mediante i quali identificare i soggetti a rischio con segni e sintomi di allarme (red flags) premonitori di un'artrite persistente (4).

A tal riguardo è stato raccomandato di sottoporre tempestivamente alla osservazione specialistica reumatologica i soggetti a rischio con segni e sintomi di allarme (Tab. I)

Tab. I. **Criteri per la diagnosi precoce (early arthritis)**

1. Flogosi di 3 o più articolazioni persistente per più di 6 settimane: IFP-MCF-polso-gomito-ginocchio-tibiotarsiche-MTF
2. Interessamento delle articolazioni metacarpofalangee metatarsofalangee e con "segno della gronda" positivo (Fig.1) . Manovra della gronda o squeeze test": la mano del medico comprime in senso LL l'intera sequenza delle articolazioni del MC o MT3.
3. Rigidità mattutina uguale o maggiore di 30

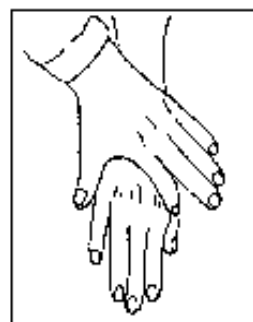


FIGURA 1
Segno della gronda.

La presenza di questi semplici elementi clinici è sufficiente per sospettare un'artrite all'esordio (early arthritis) e per l'invio allo specialista reumatologo.

I rilievi clinici possono trovare il supporto degli esami di laboratorio e della diagnostica per immagini

Criteri ACR/EULAR 2010 per la classificazione della AR

Dopo 23 anni sono stati proposti i nuovi Criteri Classificativi ACR/EULAR dell'artrite reumatoide. Anche i nuovi criteri sono classificativi e non diagnostici ma, valutati rispetto ai precedenti mostrano un migliore valore predittivo. I criteri si basano su un punteggio che deve essere uguale o maggiore di 6 per poter classificare una artrite come artrite reumatoide.

Essi si basano sui seguenti parametri:

Impegno articolare con articolazione dolente e tumefatta	
1 grossa articolazione	0
2-10 grosse articolazioni	1
1-3 piccole articolazioni	2
4-10 piccole articolazioni	3
più 10 piccole articolazioni	5
Fattore Reumatoide e anticorpi anti peptici citrullinati ciclici	
FR e CC-P negativi	0
FR ++ e CC-P ++	2
FR +++ e CC-P +++	3
Durata della malattia	

inferiore a 6 settimane	0
più di 6 settimane	1
Proteina C reattiva e Velocità di Eritrosedimentazione	
PCR e VES nella norma	0
PCR e VES aumentata	1

Da notare che rispetto ai precedenti criteri ACR del 1987 la mancanza del criterio radiologico in quanto nella discussione della lettura si è osservato la non completa definizione dell'erosione radiologica e il suo valore predittivo nel tempo. Inoltre, altro aspetto clinico diverso rispetto ai precedenti è quello di aver accomunato, e non separato come era in precedenza, le articolazioni dolenti e tumefatte. Nella classificazione, inoltre, sono comparsi gli anticorpi anti peptici citrullinati ciclici il cui valore diagnostico è ormai riconosciuto.

Indagini ematochimiche e Indagini strumentali da eseguire nel sospetto diagnostico di artrite reumatoide.

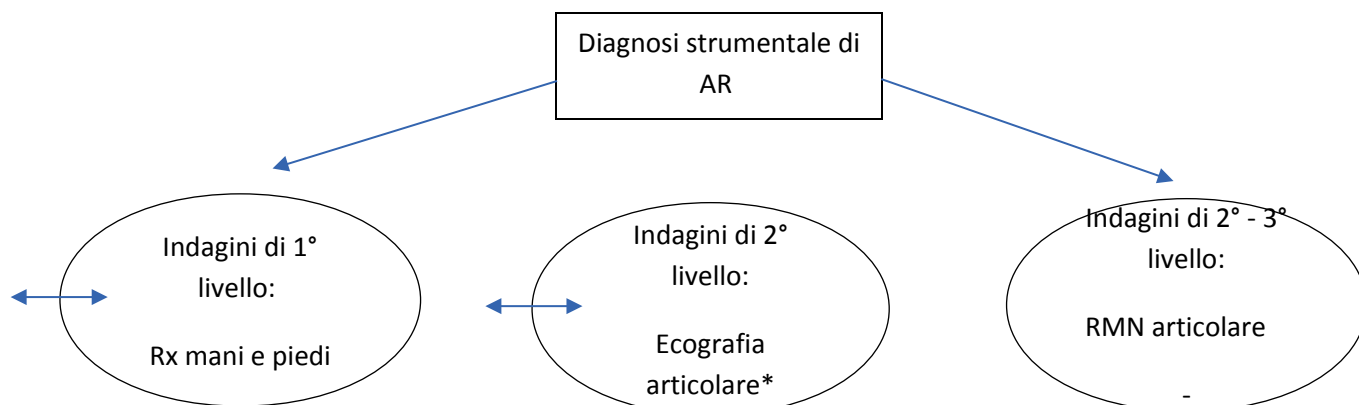
La diagnosi di AR, come già ricordato, è prevalentemente clinica e talora richiede un breve periodo di osservazione per valutare l'evoluzione dei sintomi.

Nel sospetto di malattia, è utile sottoporre il paziente a indagini di laboratorio e strumentali di primo livello. Gli indici di flogosi, in particolare la proteina C reattiva, specie se persistentemente elevati, hanno un discreto valore predittivo di persistenza e aggressività della malattia, anche se nelle fasi iniziali tali parametri possono risultare normali.

Il fattore reumatoide non è un test diagnostico di per sé, la sua positività può essere aspecifica, di possibile riscontro anche in soggetti sani, specie se fumatori, o in soggetti affetti da altre patologie, reumatiche (come la malattia di Sjögren e la crioglobulinemia mista nelle quali il fattore reumatoide è spesso ad alto titolo) e non, ma ha valore predittivo di persistenza e aggressività della malattia (Ib, B), specie se la sua positività è associata a quella degli anticorpi anticitrullina. Questi ultimi anticorpi, di recente introduzione nella pratica clinica, sono dotati di elevata specificità per l'AR (Ia, A).

La radiologia convenzionale, anche se non è una tecnica molto sensibile per la precoce identificazione delle erosioni articolari, rimane il *gold standard* per la valutazione del danno articolare e per il suo monitoraggio nel tempo. Nelle fasi iniziali vi può essere anche edema delle parti molli e osteopenia periarticolare.

L'ecografia articolare, in mani esperte, può evidenziare precocemente la presenza di erosioni articolari non visibili radiologicamente. Inoltre, con la metodica *power-doppler*, può fornire importanti informazioni sulla vascolarizzazione del panno sinoviale e sulla sua attività flogistica. Anche la risonanza magnetica può evidenziare precocemente le erosioni articolari e identificare la presenza di edema osseo che predice la futura erosione. Queste ultime due metodiche, benché dotate di elevata sensibilità diagnostica, sono da considerare di secondo livello.



*L'ecografia è da considerarsi di secondo livello perché la sensibilità e specificità dipendono dall'operatore ed è quindi consigliabile che sia eseguita, per questo specifico quesito, da specialisti reumatologi o da radiologi particolarmente esperti in ecografia muscoloscheletrica.

Le difficoltà della diagnosi tempestiva di artrite reumatoide

La diagnostica differenziale nelle prime settimane di malattia è particolarmente complessa, essendo molteplici le possibili cause di artrite (Tab. 4) e non può prescindere da un elevato livello di competenza specialistica e dalla disponibilità di metodiche di imaging relativamente sofisticate. Nell'accertamento diagnostico (e prognostico) di un'artrite reumatoide rientrano obbligatoriamente gli indici di flogosi (VES e PCR), il dosaggio di autoanticorpi (fattore reumatoide e anti-peptidi citrullinati) (Ib, B) e le radiografie di mani e piedi. Tuttavia, in fase iniziale, una quota rilevante di pazienti non presenta né elevazione di VES e PCR, né autoanticorpi, né alterazioni radiografiche.

Vi sono peraltro questioni critiche relativamente alla diagnosi precoce. Intanto, non è chiara la definizione di EA (*early arthritis*), che può essere un'artrite reumatoide all'esordio ma anche essere confusa con altri disturbi muscolo-scheletrici (Tab. II).

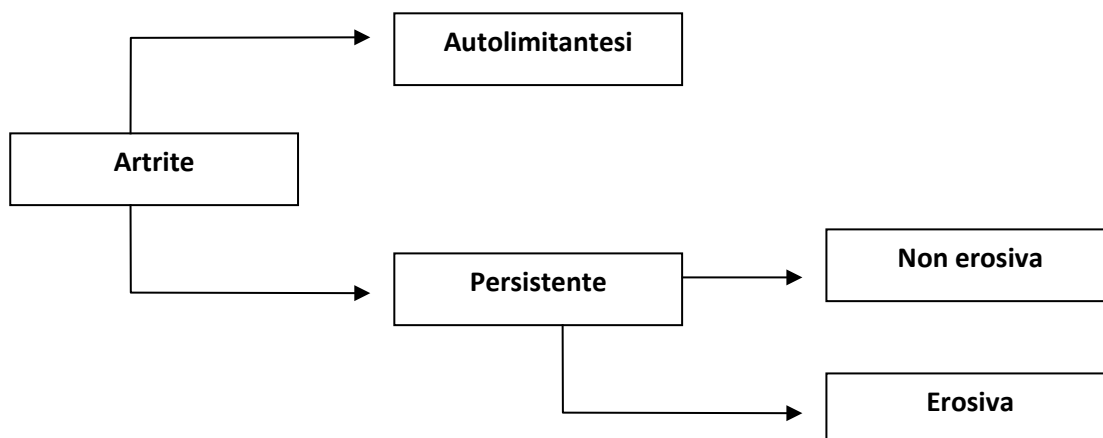
Tabella II. Diagnosi differenziale di un'artrite all'esordio.

Fibromialgia	astenia, artralgie, dolori diffusi e muscolotendinei, ma manca la flogosi articolare
Spondiloartriti sieronegative	artriti reattive, criterio anamnestico, spesso autolimitantesi; artropatia psoriasica; malattie infiammatorie intestinali
Artriti post-virali	rosolia, parvovirus
Gotta poliarticolare e condrocalcinosi	senile
Connettiviti	lupus eritematoso sistemico, connettiviti indifferenziate, sclerodermia
Altre	Sarcoidosi, polimialgia reumatica, artriti paraneoplastiche

Indicatori predittivi di persistenza e severità

Il decorso di un'AR non è omogeneo, ed è necessaria una valutazione del rischio di persistenza della flogosi con evoluzione verso il danno articolare (III, C). L'osservazione della malattia estesa a 12 settimane riduce il rischio di includere forme autolimitanti, mentre la presenza di più di tre caratteristiche predice una evoluzione aggressiva (Ia, A) e consiglia una terapia più decisa (associazione di farmaci) in grado di controllare l'attività riducendo la progressione radiologica e quindi la disabilità. In conclusione si possono individuare, dopo il primo set di indagini e un'osservazione di 1-3 mesi, tre tipologie di AR all'esordio con evoluzione differente (Visser), come evidenziato in Fig. 2.

Fig.1 AR all'esordio con evoluzione differente



Dall'analisi dei dati della letteratura emerge l'importanza di valutare gli indicatori prognostici più affidabili quanto più precocemente possibile dopo l'esordio clinico di malattia (Ia, A) . Questo approccio richiede un rapido accesso alle strutture con la possibilità di visite ambulatoriali in tempi brevi e un'osservazione continuata per qualche mese, caratteristiche che si ottengono dalla integrazione tra Medicina Generale e specialista reumatologo.

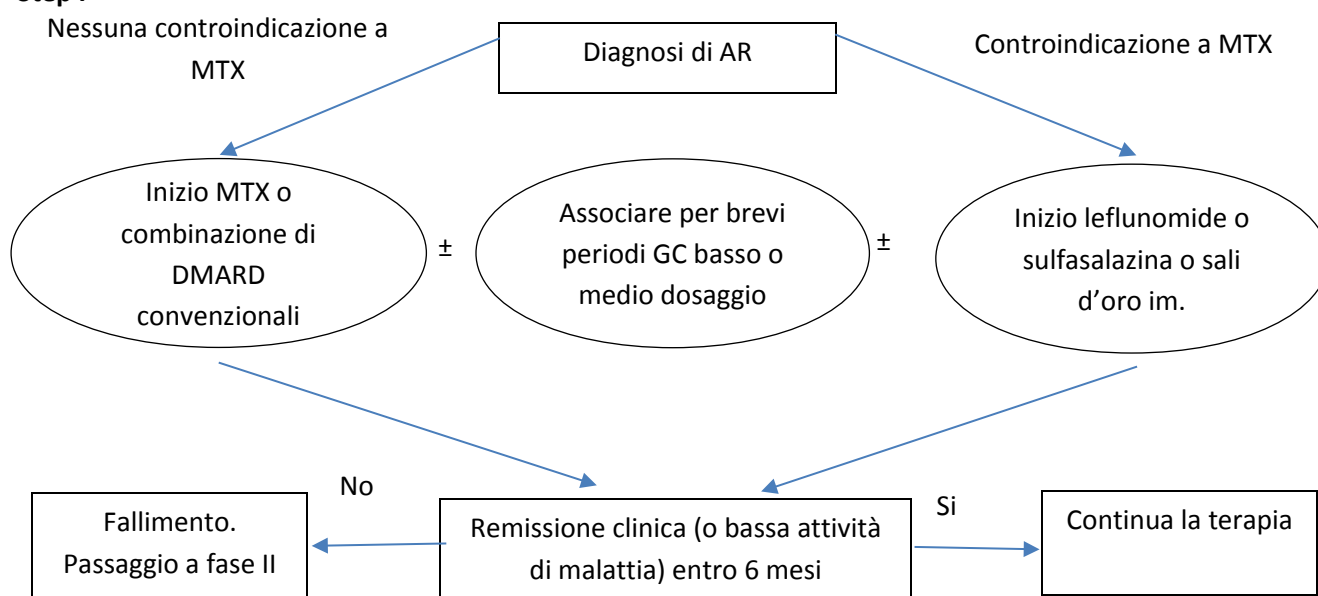
Trattamento dell'AR e suo monitoraggio

Le conoscenze più recenti nel trattamento dell'AR partono dal concetto che diagnosi e terapia precoce possono modificare l'andamento della malattia.

La terapia dell'AR dovrebbe essere guidata sulla base degli elementi che predicono una malattia a prognosi sfavorevole (5) come la positività degli autoanticorpi (Ib, B) fattore reumatoide (FR), anti peptidi citrullinati (CCP), la presenza di elevata attività di malattia (Ia, A) e di precoce danno articolare (erosioni) (III, C).

Nel 2010, la task force dell'EULAR ha formulato 12 raccomandazioni per il trattamento dell'AR con DMARD sintetici e biologici (6), tali raccomandazioni sono state recepite e modificate da una consensus italiana (7). In generale in base alle raccomandazioni EULAR il trattamento dell'AR dovrebbe seguire tre step decisionali successivi (8).

Step I



Il trattamento con DMARD sintetici dovrebbe essere iniziato al momento della diagnosi (Ia, A) e dovrebbe avere come obiettivo la remissione o almeno la bassa attività di malattia, il più presto possibile in tutti i pazienti.

Il MTX dovrebbe far parte della prima strategia di trattamento in tutti i pazienti con AR attiva (Ia, A).

Nell'AR il MTX può essere somministrato a 7,5 a 25 mg una volta a settimana per via im o sc (a dosaggi inferiori a 10mg/settimana è utilizzabile anche la via orale). Dopo 24 ore dalla somministrazione di MTX dovrebbe essere somministrato acido folico (5mg per os) per ridurre gli effetti collaterali.

In presenza di controindicazioni (o intolleranza) a MTX, i seguenti DMARD dovrebbero essere considerati come prima strategia terapeutica: leflunomide (20 mg una volta al giorno), sulfasalazina (1000 mg due volte al giorno, posologia da raggiungere iniziando da 500 mg al giorno ed incrementando la posologia di 500 mg ogni settimana) o sali d'oro iniettabili (oramai poco utilizzati per scarsa tollerabilità).

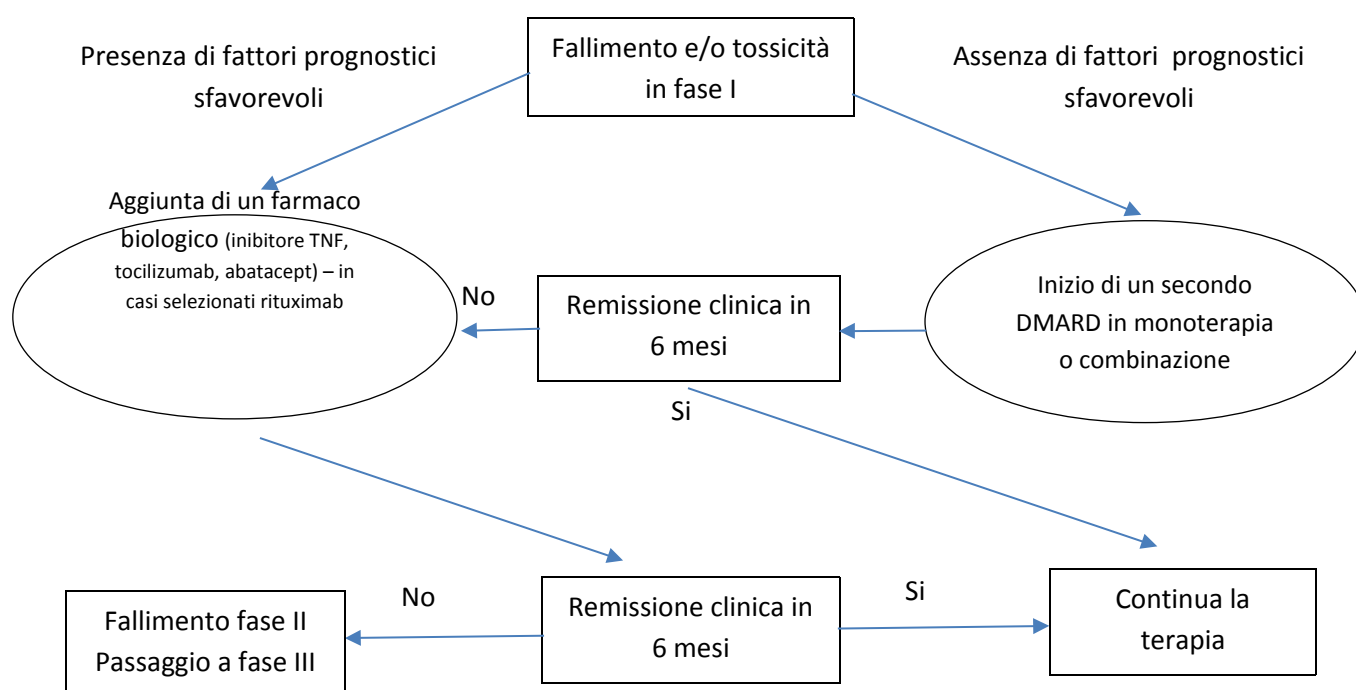
In casi particolari (pazienti anziani, bassa attività di malattia, assenza di fattori prognostici negativi) può essere valutata l'introduzione in terapia di idrossiclorochina a dosaggi di 200 mg due volte al giorno. Il farmaco è in genere ben tollerato ma è necessario un controllo oculistico annuale poiché può dare luogo a fenomeni di accumulo oculare (peraltro reversibili alla sospensione).

I glucocorticoidi aggiunti a dosaggi bassi o moderatamente elevati ai DMARD sintetici, determinano un beneficio come trattamento iniziale a breve termine, ma dovrebbero essere ridotti il più rapidamente possibile in base all'andamento clinico (Ia, A).

Screening: Prima di iniziare la terapia con MTX e leflunomide è raccomandato l'esecuzione dei marker dell'epatite e una radiografia del torace (Ib/III, D) (9-10).

Monitoraggio: Durante una terapia con DMARD, ed in particolare nei primi periodi di somministrazione, è necessario monitorare ogni 4 settimane i valori di transaminasi, emocromo e della pressione arteriosa (per leflunomide) (III, D).

Step II



In assenza di fattori prognostici sfavorevoli, si può utilizzare un altro DMARD sintetico in combinazione o in monoterapia.

Nei pazienti che rispondono insufficientemente a MTX e/o a un altro DMARD sintetico, con o senza glucocorticoidi, in presenza di fattori prognostici negativi (positività di FR/CCP ad alto titolo, severa attività di malattia, precoce danno articolare), dovrebbero essere utilizzati DMARD biologici (livello di evidenza Ib, forza della raccomandazione B); la pratica corrente prevede di iniziare con un inibitore del TNF (infliximab, adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab), od un anti IL-6 (tocilizumab) od un inibitore del processo di costimolazione (abatacept), che preferibilmente dovrebbe essere somministrato in combinazione con MTX (Ib, A).

In caso di intolleranza al MTX, anche altri DMARD possono essere somministrati in combinazione con biologico (es. leflunomide, sulfasalazina, azatioprina, ciclosporina A) (Ib, A). In casi selezionati si può anche ricorrere alla monoterapia (Ib, A).

I farmaci anti-TNF sono somministrabili per via sottocutanea (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab) o per via endovenosa. La posologia di infliximab è di 3 mg/kg (con possibile incremento del dosaggio) in infusioni della durata di circa 2 ore. Le successive somministrazioni sono previste a 2 e 6 settimane dalla prima. In seguito gli intervalli variano da 6 a 8 settimane in base all'andamento clinico. Per ridurre gli

eventi avversi acuti si può effettuare una premedicazione con steroidi (6MP 20 mg, paracetamolo 500 mg e antistaminico).

Per quanto riguarda i farmaci antiTNF a somministrazione sottocutanea, etanercept viene somministrato ad una posologia di 25 mg due volte a settimana o 50 mg ogni settimana, adalimumab a 40 mg ogni 2 settimane, golimumab 50 mg ogni mese, certolizumab ogni 2 settimane ad una posologia di 400 mg per le prime tre somministrazioni ed in seguito a 200 mg.

Abatacept viene somministrato mensilmente in infusioni di circa 30 minuti ad un dosaggio che varia in base al peso corporeo (500 mg per pazienti con meno di 60 kg di peso, 750 mg per pazienti tra 60 e 100 kg, 1000 mg se > 100 kg) o con iniezioni sottocutanee di 125 mg settimanali. Tocilizumab viene somministrato mensilmente con infusioni di 1 ora ad una posologia di 8 mg ogni kg di peso corporeo (dosaggio massimo 800 mg) o con iniezioni sottocutanee di 162 mg ogni settimana.

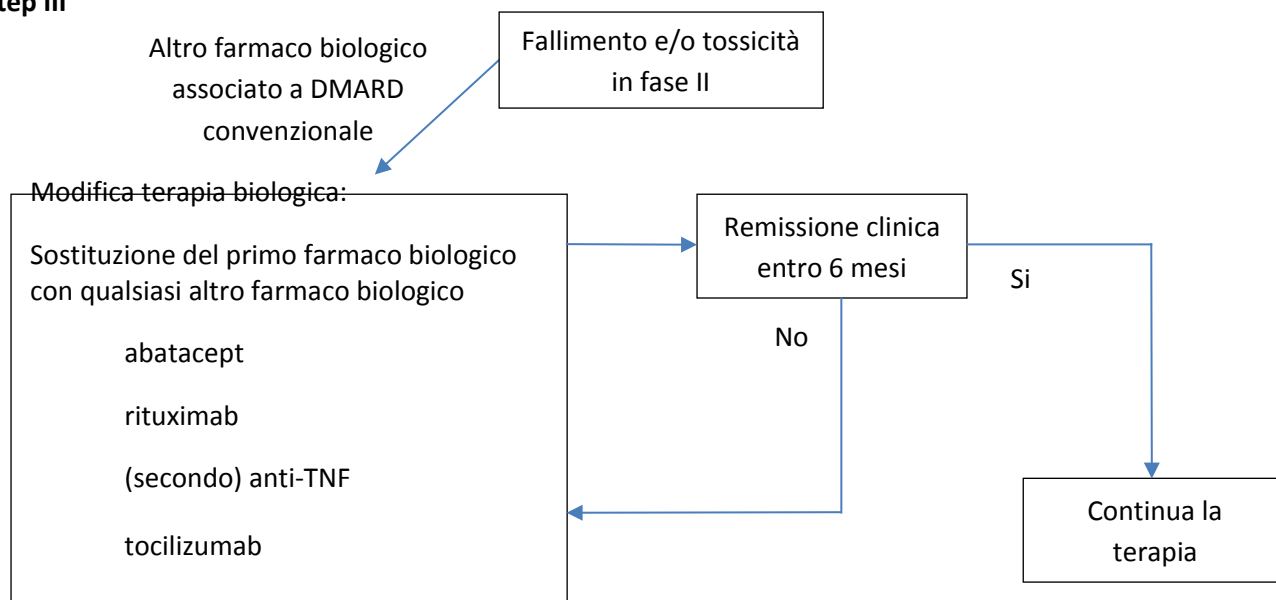
Studi recenti hanno confrontato tocilizumab e adalimumab in monoterapia (11) o abatacept e adalimumab in termini di tollerabilità ed efficacia (12).

La scelta del farmaco biologico si deve basare su una attenta valutazione delle comorbidità e deve inoltre tenere conto anche delle caratteristiche cliniche e sierologiche del paziente (13).

Screening: data la loro potente attività immunosoppressiva la loro somministrazione deve essere preceduta da uno screening per infezione tubercolare latente; convenzionalmente vengono eseguite radiografia del torace in due proiezioni e intradermoreazione secondo Mantoux e/o Quantiferon TB gold riservando l'utilizzo della TAC torace come esame di secondo livello in soggetti che necessitano di ulteriori accertamenti (grado di raccomandazione B); molto recentemente, alcuni autori hanno proposto un nuovo protocollo che prevede l'esecuzione di Mantoux e Quantiferon, riservando la radiografia del torace nei casi positivi ad uno dei due test (14). Deve essere inoltre indagata la presenza di infezione cronica da virus epatitici (HBV, HCV) (grado di raccomandazione C). È inoltre indispensabile un accurata anamnesi per escludere la presenza di possibili foci infettivi cronici e storia di pregressa neoplasia negli ultimi 5 anni (grado di raccomandazione D). In caso di positività agli esami di screening si consiglia una valutazione specialistica per valutare caso per caso le linee di comportamento.

Monitoraggio: Tutti i pazienti in terapia con farmaci biologici dovrebbero eseguire monitoraggio di emocromo e transaminasi in accordo con il profilo ematologico e epatologico di ogni paziente (grado di raccomandazione B). In generale la ripetizione dello screening antitubercolare andrebbe considerata solo in aree a alta prevalenza (grado di raccomandazione C) mentre per l'epatite B non vi sono ad oggi indicazioni precise. In caso di chirurgia elettiva il farmaco biologico dovrebbe essere sospeso almeno per un periodo di 2-4 volte la durata della sua emivita, in base anche al tipo della chirurgia (grado di raccomandazione C).

Step III



Quando si modifica il trattamento, occorre considerare oltre all'attività di malattia altri fattori, come la progressione del danno strutturale, le comorbidità e la sicurezza (13).

I pazienti con AR nei quali è fallito il primo inibitore TNF, dovrebbero ricevere un altro inibitore TNF o altre categorie di farmaci come abatacept, tocilizumab o rituximab, preferibilmente in associazione ad un DMARD sintetico. La somministrazione di abatacept e tocilizumab avviene mediante via endovenosa o sottocutanea mentre la somministrazione di rituximab è esclusivamente per via endovenosa. Per il monitoraggio, sono valide le stesse raccomandazioni espresse sopra per i farmaci antiTNF.

Rituximab viene somministrato in due infusioni da 1000 mg ciascuna, intervallate di 2 settimane. Al fine di ridurre l'incidenza e la severità delle reazioni infusionali correlate, i pazienti devono ricevere un trattamento con 100 mg di metilprednisolone per via endovenosa (completato 30 minuti prima dell'infusione). La premedicazione con *paracetamolo* ed un farmaco antistaminico (ad es. *difenidramina*) deve sempre essere somministrata prima di ciascuna infusione di rituximab. La velocità di infusione varia in base alla tollerabilità del paziente. La necessità di ulteriori trattamenti deve essere valutata dopo 24 settimane.

Nei casi di AR severa refrattaria o con controindicazioni agli agenti biologici o ai precedentemente menzionati DMARD sintetici si possono utilizzare i seguenti DMARD sintetici in monoterapia o in combinazione con alcuni di cui sopra: azatioprina, ciclosporina A (o eccezionalmente ciclofosfamide)

Una strategia terapeutica aggressiva dovrebbe essere considerata in tutti i pazienti, sebbene pazienti con fattori prognostici più severi ne traggano maggiore vantaggio.

Farmaci Biosimilari

In accordo con la più recente definizione EMA (23 Ottobre 2014 CHMP/437/04 Rev 1) con il termine "biosimilare" si indica un farmaco biologico che contiene una versione del principio attivo già autorizzato di un farmaco biologico in EEA (medicinale di riferimento o originatore). Un approfondito ed accurato esercizio di comparabilità sancisce la similarità del biosimilare al medicinale di riferimento in termini di qualità, attività biologica, efficacia e sicurezza clinica (14).

L'Agenzia Europea dei Medicinali EMA ha recentemente approvato il primo anticorpo monoclonale biosimilare di infliximab per il trattamento dell'artrite reumatoide, spondilite anchilosante, malattia di Crohn, colite ulcerosa, artrite psoriasica e psoriasi (15).

Per quanto riguarda il biosimilare di infliximab (CT-P13), il primo ad essere immesso in commercio in Europa nel corso del 2014, sono stati condotti 2 studi clinici randomizzati controllati, uno sull'artrite reumatoide (AR) (studio PLANETRA) e uno sulla spondilite anchilosante (studio PLANETAS), che avevano come obiettivo la valutazione dell'efficacia, della sicurezza e della farmacocinetica rispetto ad infliximab. Infliximab biosimilare è stato testato con uno studio randomizzato di fase I atto a valutare la farmacocinetica e la farmacodinamica in pazienti affetti da spondilite anchilosante (studio PLANETAS) e di uno studio randomizzato di fase 3 disegnato per dimostrare l'efficacia e sicurezza in pazienti affetti da artrite reumatoide (studio PLANETRA). Entrambi gli studi sono studi randomizzati di confronto diretto "testa a testa" tra infliximab biosimilare e originatore (16-17). Tuttavia, i dati attualmente disponibili riguardano casistiche numericamente limitate e non consentono di ottenere informazioni sufficienti riguardo l'efficacia, la sicurezza a lungo termine e gli eventi avversi rari nel medio-lungo termine.

Le recenti linee guida EULAR 2013 (8) per la gestione del paziente affetto da artrite reumatoide (raccomandazioni 9 e 10 della terapia con DMARDs biologici) considerano l'infliximab biosimilare al pari dell'originatore avendo dimostrato lo stesso profilo di efficacia e sicurezza (8). L'intercambiabilità fra un biosimilare ed il suo prodotto di riferimento o fra 2 biosimilari dovrebbe essere valutata per ciascun farmaco biosimilare e per ciascuna indicazione terapeutica ed approvata solo dopo studi clinici mirati (18).

La sostituibilità automatica di un farmaco biologico potrebbe determinare dei rischi per la sicurezza dei pazienti e, come dichiarato anche dall'EMA, complicare la farmacovigilanza post-marketing. La sostituibilità automatica non deve essere applicabile ai farmaci biologici/biosimilari (19).

Recentemente uno studio ha considerato il numero di episodi di tubercolosi in una popolazione di pazienti trattati con diversi farmaci biologici. I dati indicano una percentuale di infezioni tubercolari variabile nei pazienti trattati con Infliximab originale (0,09%), Adalimumab (0,07%), Certolizumab (0,49%), Etanercept (0,03%), Golimumab (0,04%) che risulta differente da quella quella rilevata in infliximab biosimilare (0,99%) (20). Tale dato è stato oggetto di discussione e rimane un punto al quale dedicare particolare attenzione secondo EMA [European Medicines Agency, EMA/CHMP/589317/2013 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Procedure No. EMEA/H/C/002576/0000. Remsima assessment report. 27 June 2013] che pertanto recita come segue: "A numerical imbalance in serious adverse events was observed in the study CT-P13 3.1 with a higher number of serious infections, including active tuberculosis....Serious infections, including tuberculosis will be closely monitored on a longer term...". Questa considerazione deve pertanto essere presa in considerazione dai prescrittori quando scelgano infliximab biosimilare e soprattutto dalle autorità regionali che permettano un follow up adeguato dei pazienti trattati con biosimilari.

Nella valutazione dell'approccio terapeutico nel paziente con artrite reumatoide, la Commissione ha anche preso in considerazione i più recenti dati di farmacoeconomia sull'approccio globale alla patologia reumatica che devono valutare l'impatto economico del farmaco in funzione della qualità della vita del paziente (21). La presente Commissione sulle linee guida della Regione Toscana concorda nel riconoscere nei farmaci biosimilari una ulteriore opportunità per la cura del malato di AR e raccomanda, qualsiasi sia la decisione delle autorità regionali sulla loro prescrivibilità, di attivare un monitoraggio stretto della loro sicurezza ed efficacia anche in confronto non solo al farmaco originatore ma anche agli altri della stessa categoria. L'uso di uno strumento operativo in Regione Toscana, rappresentato dal progetto ASTRAGALUS disegnato appositamente per monitorare soprattutto la sicurezza dei farmaci biologici, potrebbe essere preso in considerazione nell'immediato futuro. La proposta della Commissione quindi è di utilizzare tale strumento, peraltro già operativo, per il monitoraggio anche dei nuovi farmaci biologici inclusi i biosimilari. In alternativa a questo strumento la Commissione segnala anche il progetto MITRA della Società Italiana di Reumatologia specificamente dedicato alla AR per la valutazione dei DMARD sintetici e dei farmaci biologici sul territorio nazionale.

Bibliografia

1. Drossaers-Bakker KW, de Buck M, van Zeben D, Zwinderman AH, Breedveld FC, Hazes JM. Long-term course and outcome of functional capacity in rheumatoid arthritis: the effect of disease activity and radiologic damage over time. *Arthritis Rheum* 1999;42:1854-60.
2. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.
3. Atzeni F, Sarzi-Puttini P. Artrite reumatoide all'esordio. *Reumatismo* 2007;592:100-17.
4. Emery P, Breedveld FC, Dougados M, Kalden JR, Schiff MH, Smolen JS. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis* 2002;61:290-7.
5. Caporali R, Conti F, Alivernini S, Atzeni F, Serio B, Cutolo M, Valesini G et al. "Raccomandazioni per l'utilizzo dei farmaci biologici nella gestione dei pazienti con artrite reumatoide - Efficacia clinica," *Reumatismo* 2012, vol. 64, no. S1, pp. 7-16.
6. Combe B, Landewe R, Lukas C, Bolosiu HD, Breedveld F, Dougados M, Emery P, et al. "EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT)," *Ann Rheum Dis* 2007, vol. 66, no. 1, pp. 34-45.

7. Sarzi-Puttini P, Marchesoni A, Caporali R, Govoni M, Battellino M, Batticciotto A, and Atzeni F, "Le raccomandazioni delle società scientifiche per il trattamento dei reumatismi infiammatori con i farmaci biologici: anno 2010.," Current opinion in rheumatology Edizione Italiana 2010, vol. 5, no. 4, pp. 34–45.
8. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. "EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. Ann Rheum Dis 2014, vol. 73, no. 3, pp. 492–509.
9. Visser K and van der Heijde DMFM, "Risk and management of liver toxicity during methotrexate treatment in rheumatoid and psoriatic arthritis: a systematic review of the literature," Clin. Exp. Rheumatol. 2009, vol. 27, no. 6, pp. 1017–1025.
10. Kremer JM, Alarcón GS, Lightfoot RW, Willkens RF, Furst DE, Williams HJ, Dent PM, and Weinblatt ME, "Methotrexate for Rheumatoid Arthritis," Arthritis & Rheumatism 1994, vol. 37, no. 3, pp. 316–328.
11. Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, Dikranian A, Alten R, Pavelka K, Klearman M, Musselman D, Agarwal S, Green J, Kavanaugh A; ADACTA Study Investigators. [Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis \(ADACTA\): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial.](#) Lancet. 2013 May 4;381(9877):1541-50
12. Schiff M, Weinblatt ME, Valente R, van der Heijde D, Citera G, Elegbe A, Maldonado M, Fleischmann R. [Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: two-year efficacy and safety findings from AMPLE trial.](#) Ann Rheum Dis. 2014 Jan;73(1):86-94
13. Isaacs JD, Ferraccioli G. [The need for personalised medicine for rheumatoid arthritis.](#) Ann Rheum Dis. 2011 Jan;70(1):4-7
14. Guideline on similar biological medicinal products 23 October 2014 CHMP/437/04 Rev 1 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)
15. EPAR (European Public Assessment Report). Inflectra™ infliximab - Assessment Report for Inflectra (Doc. Ref. EMEA/H/C/002778/0000) 27 June 2013, EMA/CHMP/589422/2013
16. Park W, Hrycaj P, et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. Ann Rheum Dis. 2013;72(10):1605-12
17. Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. Ann Rheum Dis. 2013;72(10):1613–20.
18. Fiorino G, Girolomoni G, Lapadula G, Orlando A, Danese S, Olivieri I, on behalf of SIR, SIDeMaST, and IG-IBD. The use of biosimilars in immune-mediated disease: A joint Italian Society of Rheumatology (SIR), Italian Society of Dermatology (SIDeMaST), and Italian Group of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD) position paper. Autoimmunity Rev 2014;13: 751-55
19. Atzeni F, Sebastiani M, Ricci C, Celano A, Gremese E, Iannone F, Meroni PL, Minghetti P, Sarzi-Puttini PC, Ferraccioli G, Lapadula G. Position paper of Italian Rheumatologists on the use of biosimilar drugs. Clin Exp Rheumatol 2014 ;3:1-4
20. [Cantini F, Nannini C, Niccoli L, Iannone F, Delogu G, Garlaschi G, Sanduzzi A, Matucci A, Prignano F, Conversano M, Goletti D](#): Guidance for the management of patients with latent tuberculosis infection requiring biologic therapy in rheumatology and dermatology clinical practice. [Autoimmun Rev.](#) 2015 Jan 21
21. Ganz ML, Hansen BB, Valencia X, Strandberg-Larsen M. [Key data elements for use in cost-utility modeling of biological treatments for rheumatoid arthritis.](#) J Med Econ. 2015; 19:1-10.