

PERCORSO TERAPEUTICO NEL TRATTAMENTO DELL'ARTRITE REUMATOIDE

L'atteggiamento terapeutico della AR è profondamente mutato nel corso degli ultimi anni. Hanno contribuito a tale mutamento le migliori conoscenze patogenetiche della malattia e alcune importanti acquisizioni cliniche:

1. l'AR è una malattia cronica, sistemica, che riduce l'aspettativa di vita;
2. è una malattia invalidante, con elevati costi economici e sociali;
3. le alterazioni anatomiche articolari (erosioni) si sviluppano con maggiore velocità all'inizio della malattia e sono responsabili di un danno irreversibile;
4. le probabilità di indurre, mediante farmaci, una remissione della AR è maggiore nelle prime fasi della malattia.

LA REMISSIONE RAPPRESENTA L'OBIETTIVO PRINCIPALE DELLA TERAPIA.

DMARD (Disease Modifying Anti-Reumatic Drugs) iniziale
 Il Methotrexate è considerato il farmaco ancora per la terapia dell'AR, da solo o in associazione con altri DMARDs. In alternativa possono essere impiegati Leflunomide, Idrossiclorochina, Sulfasalazina, Ciclosporina.

TERAPIA AR

DMARDs

- methotrexate
- leflunomide
- idrossiclorochina
- sulfasalazina
- ciclosporina

SINTOMATICI

- cortisone
- FANS

ANTI - TNF

- etanercept
- infliximab
- adalimumab

NUOVI BIOLOGICI *

- rituximab
- abatacept

(* solo al fallimento Anti-TNF)

Lu

QUANDO I BIOLOGICI

I farmaci biologici anti-TNF α devono essere impiegati nelle forme di AR attiva (DAS44 > 3,7 o DAS28 > 5,1), resistente al metotrexate a dosi \geq 15 mg/settimana, impiegato per almeno 12 settimane, indipendentemente dalla fase di malattia. In caso di intolleranza o controindicazioni all'impiego di MTX - di altri DMARDs (quali Salazopirina, Leflunomide, Ciclosporina, Fosfocrisolo a dosi piene da almeno 12 settimane).

NB Nuovi biologici in arrivo:

- Tocilizumab
- Golimumab

Tutti gli anti-TNF inducono migliori risultati quando utilizzati in associazione con MTX.

Dopo le prime 12 settimane di trattamento è necessaria un'attenta rivalutazione dei pazienti mirata a misurare risposta terapeutica; in caso di risposta buona o moderata (definita come dallo schema allegato in Tabella I) la terapia verrà continuata, in caso contrario essa verrà sospesa.

In casi particolari lo specialista potrà consigliare la continuazione della terapia (parere positivo dell'esperto) nonostante il mancato raggiungimento dei valori clinimetrici (DAS) sotto indicati.

Tabella I : Miglioramento del DAS rispetto alla valutazione iniziale

DAS	DAS28	Miglioramento del DAS o DAS28 rispetto alle valutazioni iniziali		
		>1,2	>0,6 e \leq 1,2	\leq 0,6
\leq 2,4	\leq 3,2	Buono		
>2,4 e \leq 3,7	>3,2 e \leq 5,1		Moderato	
> 3,7	> 5,1			Nessuno

In caso di inefficacia del primo anti-TNF è giustificato l'impiego di altro anti-TNF o altro farmaco biologico. Anche questo secondo trattamento andrà monitorizzato e sottoposto a valutazione di efficacia entro le 12 settimane.

Li

La sospensione della terapia sarà indicata in caso di eventi avversi gravi, insorgenza di neoplasie, infezioni gravi intercorrenti, gravidanza.

Nel caso dell'Artropatia Psoriasica (AP) sono eleggibili al trattamento pazienti con artrite infiammatoria associata a Psoriasi cutanea o, in assenza di lesioni cutanee, a psoriasi in un familiare di primo grado. L'approccio sarà diverso nelle diverse forme cliniche.

Nelle forme di **artrite periferica prevalente** sarà indicato l'impiego di anti-TNF in caso di mancata risposta ai FANS (almeno due, alle dosi terapeutiche, per almeno 3 mesi), alla terapia infiltrativa locale con steroidi (almeno 2 infiltrazioni) ed al trattamento con almeno uno dei tre farmaci di fondo più comunemente impiegati nell'AP (methotrexate, ciclosporina, sulfasalazina), somministrati alle dosi terapeutiche per almeno 3 mesi.

Dovranno inoltre essere presenti: una o più articolazioni tumefatte e almeno 2 dei seguenti 4 criteri:

- Giudizio paziente \geq 40 mm (VAS 100 mm)
- BASFI \geq 40 mm (VAS 100 mm)
- \geq 3 articolazioni dolenti
- VES 1° ora \geq 28 mm/I ora o PCR aumentata

Nelle forme di **entesite periferica prevalente** sarà indicato l'impiego di anti-TNF in caso di mancata risposta ai FANS (almeno due, alle dosi terapeutiche, per almeno 3 mesi), alla terapia infiltrativa locale con steroidi (almeno 2 infiltrazioni) e Entesite dolente alla pressione (\geq 2 su una scala Likert 0-4), Giudizio paziente \geq 40 mm (VAS 100 mm), BASFI \geq 40 mm (VAS 100 mm).

Nelle forme **con interessamento assiale (sacroileite e/o spondilite) prevalente** il trattamento con farmaci anti-TNF deve essere preso in considerazione in caso di mancata risposta ai FANS (almeno due, alle dosi terapeutiche, per almeno 3 mesi) e almeno 3 dei seguenti 4 criteri: Giudizio del paziente \geq 40 mm (scala visiva analogica di 100 mm); Dolore infiammatorio \geq 40 mm (scala visiva analogica di 100 mm); Compromissione funzionale secondo BASFI \geq 40 mm (scala visiva analogica di 100 mm); VES \geq 28 mm/I ora o PCR aumentata.

Anche nel caso dell'AP è indispensabile un'attenta valutazione di efficacia alla scadenza delle 12 settimane di cura.

Per l'Artrite periferica il trattamento è considerato efficace in caso di:

- Riduzione del 20% del numero delle articolazioni dolenti e tumefatte e di almeno 3 dei restanti 5 parametri definiti come criteri di risposta clinica dall'American College of Rheumatology (ACR20).
- Parere positivo dell'esperto sulla opportunità di continuare la terapia.

Per l'Entesite periferica il trattamento verrà considerato efficace in caso di:

- Riduzione percentuale del 50% o riduzione assoluta di almeno 2 (scala 0-10) del BASDAI.
- Parere positivo dell'esperto sulla opportunità di continuare la terapia.

In caso di Spondilite e/o sacroileite il trattamento verrà considerato efficace in caso di:

- Riduzione percentuale del 50% o riduzione assoluta di almeno 2 (scala 0-10) del BASDAI.
- Parere positivo dell'esperto sulla opportunità di continuare la terapia.

La sospensione per inefficacia è obbligatoria dopo 12 settimane di trattamento in caso di:

- Per l'Artrite periferica: In caso di mancato ottenimento del criterio di risposta sulla base del giudizio dell'esperto, è obbligatoria in caso di mancata risposta all'ACR20.
- Per l'Entesite periferica: mancato ottenimento del criterio di risposta.
- Per la Spondilite e/o Sacroileite: mancato ottenimento del criterio di risposta.

La sospensione viene stabilita, senza limiti temporali, in caso di comparsa di ogni evento avverso grave correlato al farmaco, insorgenza di neoplasia, infezione severa intercorrente (la sospensione può essere temporanea), gravidanza (la sospensione può essere temporanea).

Nel caso della Spondilite Anchilosante (SA) i pazienti da trattare con inibitori del TNF devono:

1. Rispondere ai criteri di New York modificati per la spondilite anchilosante;
2. Avere una malattia attiva da almeno 4 settimane con un BASDAI di almeno 4 (0-10) e con il parere positivo di un esperto sulla necessità di iniziare la terapia con anti-TNF
3. Non aver risposto ad almeno due tentativi adeguati di terapia antiflogistica non steroidea con due differenti farmaci;
4. Non aver risposto sia ai FANS che alla sulfasalazina in caso di interessamento articolare periferico;
5. Non aver risposto alle infiltrazioni locali di steroidi in caso di interessamento di entesi periferiche;
6. Non avere controindicazioni.

E' necessario distinguere tre diverse modalità a secondo delle due forme cliniche: SA con solo interessamento assiale, SA con artrite periferica, SA con entesite periferica.

In un paziente affetto da SA con solo interessamento assiale la terapia con anti-TNF α deve essere iniziata se la malattia non risponde ai FANS e se sono presenti almeno tre delle seguenti condizioni:

- Giudizio globale del paziente ≥ 40 mm [su una scala analogica visiva (VAS) di 100 mm]
- Dolore infiammatorio ≥ 40 mm [su una scala analogica visiva (VAS) di 100 mm]
- Compromissione funzionale (BASFI) ≥ 40 mm [su una scala analogica visiva (VAS) di 100 mm]
- VES > 28 mm/I ora o PCR aumentata.

In un paziente affetto da SA con artrite periferica la terapia con anti-TNF α deve essere iniziata se l'artrite periferica non risponde ai FANS, se è presente almeno una articolazione tumefatta e se si realizzano almeno tre delle seguenti condizioni:

- Giudizio globale del paziente ≥ 40 mm [su una scala analogica visiva (VAS) di 100 mm]
- Almeno tre articolazioni dolenti
- Compromissione funzionale (BASFI) ≥ 40 mm [su una scala analogica visiva (VAS) di 100 mm]
- VES > 28 mm/I ora o PCR aumentata

In un paziente affetto da SA con entesite periferica la terapia con anti-TNF α deve essere iniziata in presenza di tutte e cinque le seguenti condizioni:

- L'entesite periferica non risponde ai FANS
- Giudizio globale del paziente ≥ 40 mm [su una scala analogica visiva (VAS) di 100 mm]
- Dolore all'entesi ≥ 2 (Scala Likert 0-4)
- Compromissione funzionale (BASFI) ≥ 40 mm [su una scala analogica visiva (VAS) di 100 mm]
- Refrattarietà alla terapia locale con steroidi (≥ 2 infiltrazioni)

Anche nel caso della SA è indispensabile un'attenta valutazione di efficacia alla scadenza delle 12 settimane di cura.

Nel caso della **SA con solo interessamento assiale** la terapia viene giudicata efficace in caso di riduzione del 50% del BASDAI o comunque una sua riduzione assoluta di almeno 2 (scala 0-10).

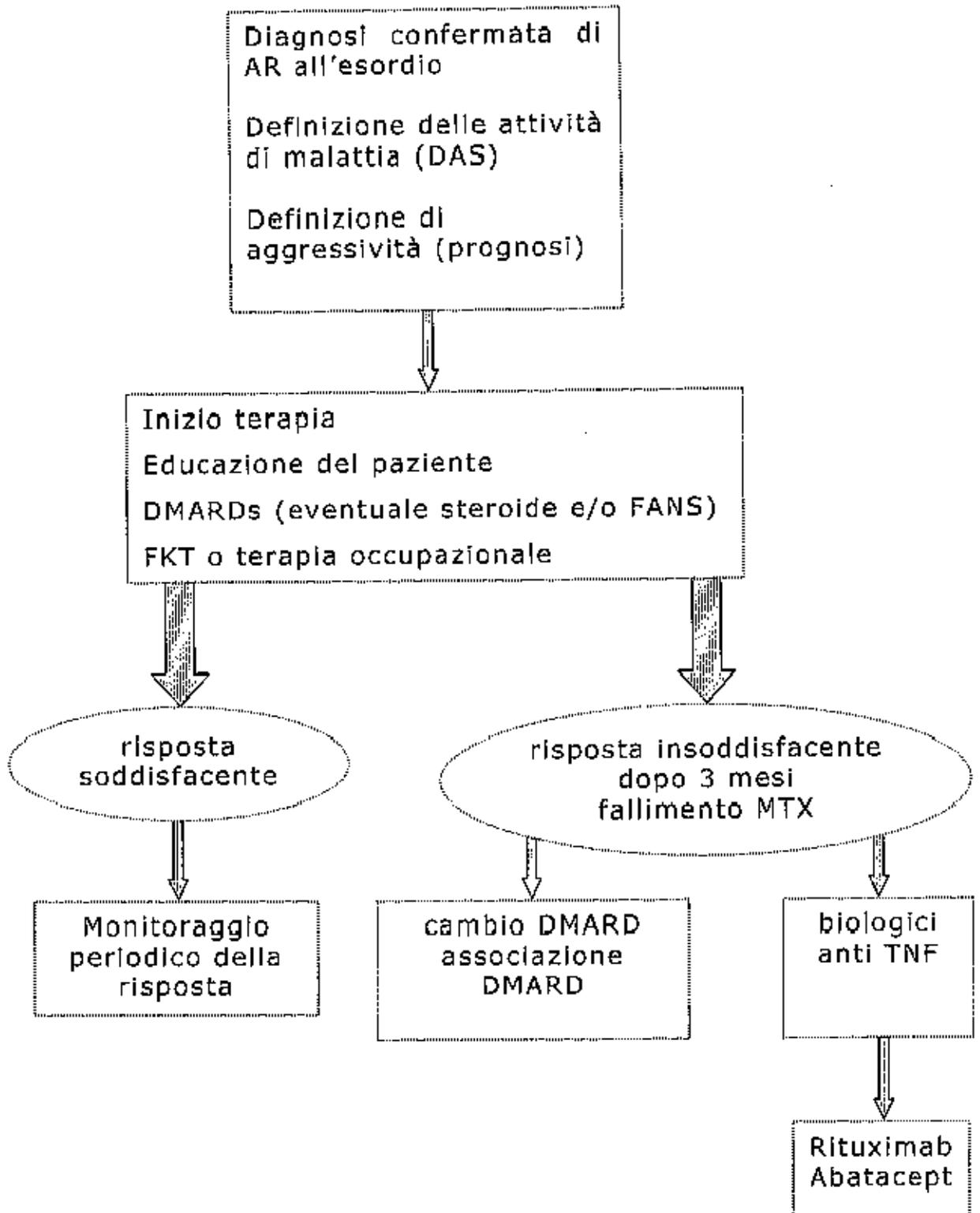
Nel caso di **SA con artrite periferica** la terapia viene giudicata efficace in caso di riduzione del 20% del numero delle articolazioni dolenti e tumefatte e di almeno 3 dei restanti 5 parametri del criteri ACR di risposta.

Nel caso di **SA con entesite periferica** la terapia viene giudicata efficace in caso di riduzione del 50% del BASDAI o comunque una sua riduzione assoluta di almeno 2 (scala 0-10).

Dopo 12 settimane di trattamento la terapia deve essere sospesa in caso di assenza di efficacia valutata come sopra indicato.

La sospensione viene stabilita, senza limiti temporali, in caso di comparsa di ogni evento avverso grave correlato al farmaco, insorgenza di neoplasia, infezione severa intercorrente (la sospensione può essere temporanea), gravidanza (la sospensione può essere temporanea).

FLOW-CHART TERAPIA AR



Dr

Raccomandazioni Farmacoeconomiche :

Obiettivo: ottimizzazione dell'uso dei farmaci biologici ad alto costo. Valutazione del rapporto costo-efficacia da parte di organismi internazionali indipendenti.

Dalla tabella che segue si può evincere che, al fine di poter garantire a tutti i cittadini i trattamenti con farmaci tecnologicamente avanzati se pur ad alto costo, là dove indicato e secondo scelta del clinico, sia opportuno l'utilizzo del farmaco che consenta appropriatezza della cura e programmazione della spesa, al fine del miglior impiego di risorse pubbliche. **In tale ottica si suggerisce l'utilizzo del prodotto a miglior costo efficacia**



Indicazioni	ENBREL® (etanercept)	Humira® (adalimumab)	Remicade® (infliximab)	Mabthera® (rituximab)	Oroncia® (abatcept)
<p>§ Artrite reumatoide (moderata/grave)</p> <p>§ AR Giovanile</p> <p>§ Spondilite Anchilosante</p> <p>§ Artrite Psoriasica</p> <p>§ Psoriasi</p>	<p>§ Artrite reumatoide (moderata/grave)</p> <p>§ Spondilite Anchilosante</p> <p>§ Artrite Psoriasica</p> <p>§ Psoriasi</p>	<p>§ Artrite reumatoide (grave-progressiva) solo con MTX</p> <p>§ Spondilite Anchilosante</p> <p>§ Artrite Psoriasica</p> <p>§ Psoriasi</p>	<p>§ Artrite Reumatoide (severa) solo con MTX</p>	<p>§ Artrite Reumatoide (grave) solo con MTX</p>	<p>§ Artrite Reumatoide (grave) solo con MTX</p>
<p>Profilo di sicurezza</p>	<p>§ Unico anti-TNF autorizzato nei bambini >4 anni.</p> <p>§ Minor rischio di infezioni opportunistiche e TBC rispetto al MAB</p>	<p>§ Elevata incidenza di infezioni opportunistiche e riattivazione TBC</p> <p>§ Neoplasie maligne e malattie linfoproliferative</p> <p>§ Reazioni infussionali</p>	<p>§ Depressione con steroidi e.v.</p> <p>§ Richiede attenta valutazione rischio/beneficio</p>	<p>Nessuna reazione infussionale o rischi di TBC</p>	
<p>M.L.A.</p>	<p>§ Inibizione fisiologica di tutta la famiglia TNF, in forma solubile o di membrana</p> <p>§ Possibile induzione di anticorpi anti-farmaco che non modificano la risposta clinica</p>	<p>§ Inibizione del TNF di membrana</p> <p>§ Possibile induzione di anticorpi anti-farmaco associati all'aumento della clearance ed alla riduzione dell'efficacia al farmaco</p>	<p>§ Inibizione delle cellule-B, CD20 positive</p> <p>§ Induzione di anticorpi anti-farmaco</p>	<p>Modulazione selettiva dei linfociti-T, CD-28 positivi</p>	
<p>Posologia</p>	<p>§ 1 fiala da 25 mg 2 volte la settimana per via s.c.</p> <p>§ Durante il trattamento non sono previsti aggiustamenti del dosaggio.</p>	<p>§ 1 fiala da 40 mg ogni 2 settimane per via s.c.</p> <p>§ Possibili aumenti di dosaggio ad 1 fiala da 40mg/ogni settimana per via s.c.</p>	<p>§ 3 mg/Kg/8 sett. per via e.v.</p> <p>§ Possibili aumenti di dosaggio:</p> <ul style="list-style-type: none"> - fino a 7.5mg/Kg/8 sett. oppure 3mg/Kg/4 settimane - Rischi di reazioni infussionali 	<p>§ 2 infusioni 1000mg ciascuna a distanza di 2 settimane</p> <p>§ Premedicazione con steroidi e.v.</p> <p>§ Richiede attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio</p>	<p>747 mg ogni 4 settimane</p>
<p>costi per anno di terapia</p>	<p>dosaggio e costi fissi</p> <p>dose: 25 mg/2 sett sc</p> <p>costo per paziente anno € 12.447</p>	<p>dosaggio e costi</p> <p>dose: 40 mg/2 sett s.c.</p> <p>costo per paziente anno € 12.206</p> <p>dose: 40 mg/1 sett s.c.</p> <p>costo per paziente anno € 24.412</p>	<p>dosaggio e costi</p> <p>dose 3mg/Kg 9 cicli e.v</p> <p>costo per paziente anno € 12.465</p> <p>dose 5mg/Kg 8 cicli e.v</p> <p>costo per paziente anno € 16.860</p>	<p>dosaggio e costi</p> <p>1 ciclo 1gr e.v. x2</p> <p>costo per paziente anno € 5.273</p> <p>2 ciclo 1gr e.v. x2</p> <p>costo per paziente anno € 10.547</p>	<p>dosaggio e costi</p> <p>750 mg x13 cicli</p> <p>costo per paziente anno € 12.503,40</p>

PERCORSO TERAPEUTICO NEL TRATTAMENTO DELLA PSORIASI

In Italia la frequenza della psoriasi nella popolazione adulta è di circa il 2,7% con una prevalenza di casi nel sesso maschile rispetto a quello femminile. Di questi il 10% è affetto dalla forma severa, definita tale in base a criteri convenzionali internazionali, tali da rendere necessario anche il ricovero.

5. la psoriasi è una malattia infiammatoria ad andamento cronico-recidivante; i fattori di rischio sono sia genetici che ambientali. Il fumo di sigaretta è fortemente associato alla pustolosi palmoplantare.
6. la psoriasi cronica a placche è la forma più frequente. Circa l'80% dei pazienti è affetto da questa forma
7. la gravità della malattia è definita da indici numerici che uniscono l'estensione delle lesioni con segno clinico, Psoriasis Area and Severity index (PASI) identificando categorie di gravità elencate nella tabella sottostante:

Categoria di gravità	Proposta linee guida Italiane	Criteri Efficacy Working Party EMEA
In remissione e minima	Assenza stabile di lesioni. Segni minori/borderline di psoriasi	
Lieve	Meno del 10% superficie corporea	Meno del 10% superficie corporea ben controllata con terapia topica
Moderata	Dai 10 al 25% superficie corporea coinvolta. Meno del 10% se interessate aree come viso e mani	Più del 10% della superficie corporea. Il ricorso alla terapia topica è possibile ma problematico
Moderata-grave		Interessa più del 10% e non risponde alla terapia topica. Meno del 10% se interessate aree come viso e mani
Grave	Più del 25% dell'area superficie corporea o meno del 25% in forma instabile e progressiva, Psoriasi artropatica, psoriasi pustolosa di Hallopeau	Più del 20% della superficie corporea o meno del 20% ma con importanti manifestazioni locali
Grave a prognosi riservata	Associata a sintomi sistemici; psoriasi pustolosa generalizzata; psoriasi eritrodermica	

8. Effetti terapeutici attesi: diminuzione delle lesioni cutanee, miglioramento dei questionari di valutazione della Qualità della

hr

vita e della scala di valutazione depressione e ansia. Valutazione dell'efficacia del trattamento sistemico ed il profilo di sicurezza delle varie opzioni terapeutiche

9. Terapie disponibili:

I° SCHEMA TERAPEUTICO

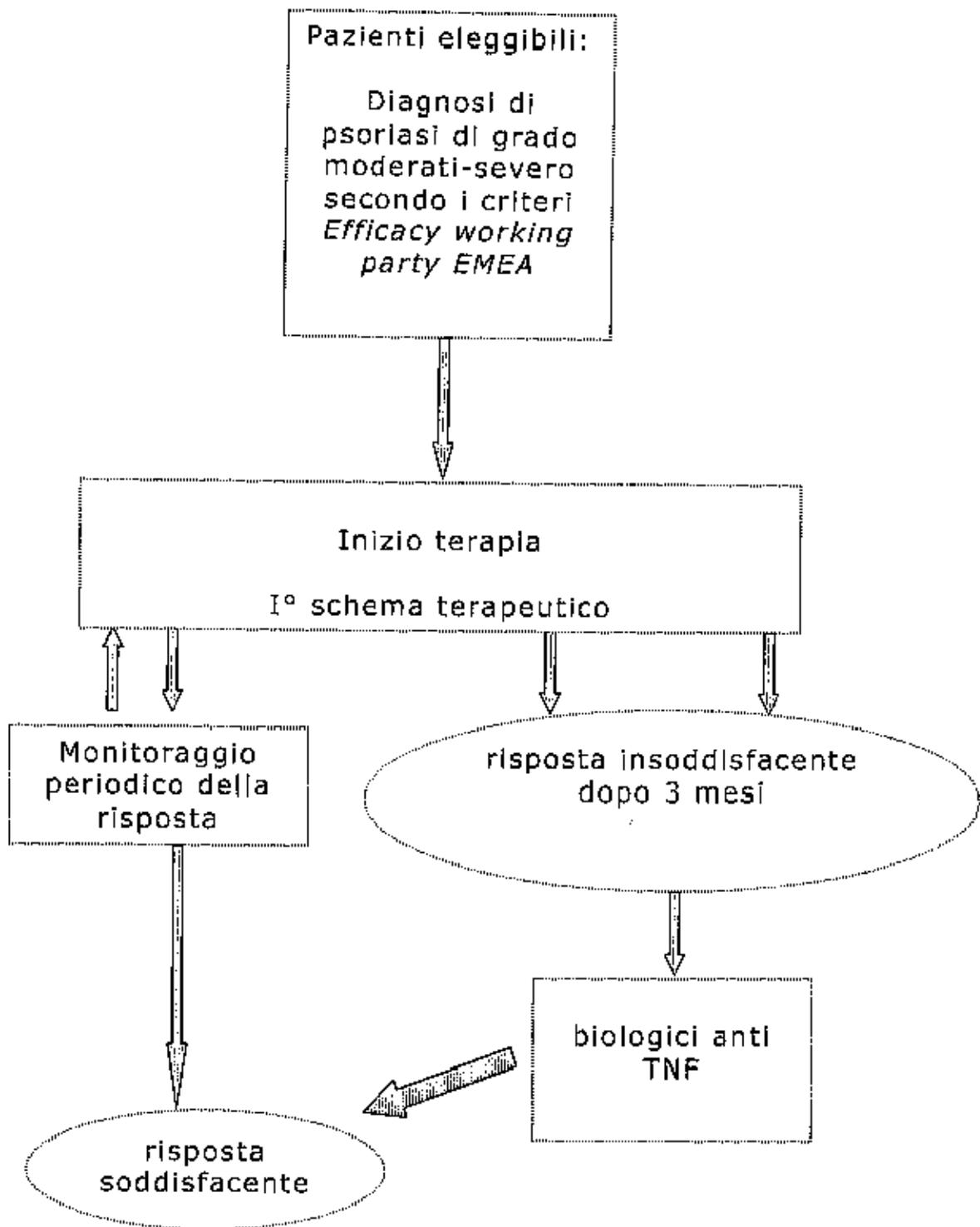
- Fotochemioterapia (PUVA terapia sistemica)
- Ciclosporina
- Acitretina
- Metotrexato

I BIOLOGICI

i farmaci biologici anti-TNF α devono essere impiegati nelle forme di Psoriasi di grado moderato-severo che non hanno risposto o presentano controindicazioni o siano intolleranti alle terapie sistemiche elencate nel I° schema terapeutico.

- Etanercept
- Adalimumab
- Infliximab

hb

**FLOW-CHART TERAPIA SISTEMICA CON PSORIASI
MODERATA-SEVERA**

RL

Raccomandazioni Farmaco-economiche :

Obiettivo: ottimizzazione dell'uso dei farmaci biologici ad alto costo. Valutazione del rapporto costo-efficacia da schede tecniche EMEA e prezzi da gara Regione Lazio.

Dalla tabella che segue si può evincere che, al fine di poter garantire a tutti i cittadini i trattamenti con farmaci tecnologicamente avanzati se pur ad alto costo, là dove indicato e secondo scelta del clinico, sia opportuno l'utilizzo del farmaco che consenta appropriatezza della cura e programmazione della spesa, al fine del miglior impiego di risorse pubbliche. **In tale ottica si suggerisce l'utilizzo del prodotto a miglior costo efficacia.**



	ENBREL® (etanercept)	Humira® (adalimumab)	Remicade® (infliximab)
Indicazioni	<p>§ Artrite reumatoide (moderata/grave)</p> <p>§ AR Giovanile</p> <p>§ Spondilite Anchilosante</p> <p>§ Artrite Psoriasica</p> <p>§ Psoriasi</p>	<p>§ Artrite reumatoide (moderata/grave)</p> <p>§ Spondilite Anchilosante</p> <p>§ Artrite Psoriasica</p> <p>§ Psoriasi</p>	<p>§ Artrite reumatoide (grave-progressiva) solo con MTX</p> <p>§ Spondilite Anchilosante</p> <p>§ Artrite Psoriasica</p> <p>§ Psoriasi</p>
Profilo di sicurezza	<p>trattamento della psoriasi a placche da moderata a severa</p> <p>§ Minor rischio di infezioni opportunistiche e TBC rispetto ai MAB</p>	<p>§ Tollerabilità simile ai MAB.</p> <p>§ Rischio di TBC ed infezioni, simile ad Enbrel ma migliore di Remicade</p>	<p>§ Elevata incidenza di infezioni opportunistiche e riattivazione TBC</p> <p>§ Neoplasie maligne e malattie infuoproferative</p>
M.o.A.	<p>§ Inibizione fisiologica di tutta la famiglia TNF, in forma solubile o di membrana</p> <p>§ Possibile induzione di anticorpi anti-farmaco che non modificano la risposta clinica</p>	<p>§ Inibizione del TNF di membrana</p> <p>§ Possibile induzione di anticorpi anti-farmaco associati all'aumento della clearance ed alla induzione dell'efficacia</p>	<p>§ Reazioni infussionali</p> <p>§ Inibizione del TNF di membrana</p> <p>§ Possibile induzione di anticorpi anti-farmaco che riducono la risposta al farmaco</p>
Posologia	<p>§ 1 fiala da 25 mg 2 volte la settimana per via s.c. o 50 mg 1 volta a settimana. Possono essere utilizzati 50 mg due volte a settimana per 12 settimane, seguiti, se necessario da una dose di 50 mg a settimana. Il trattamento deve continuare, per un massimo di 24 settimane. Il trattamento deve essere sospeso in mancanza di risposta dopo 12 settimane</p>	<p>§ dose iniziale 80 mg per via se seguita da fiala da 40 mg ogni 2 settimane per via s.c. Nei pazienti che non hanno risposto in maniera soddisfacente dopo 16 settimane la terapia deve essere rivalutata</p>	<p>§ cura prima in fisione di 5mg/Kg seguita da infusioni supplementari con lo stesso dosaggio alla settimana 2 e 6 dalla prima infusione ripetute poi da infusioni da 5mg/Kg/8 sett. per via e.v. Il trattamento deve essere sospeso in mancanza di risposta dopo 12 settimane</p>
costi per anno di terapia	<p>dose: 25 mg/2 volte sett se per 24 sett costo medio per paziente anno € 9.576</p> <p>dose: 50 mg /2 v sett per 12 sett, poi 25 mg/2 v sett per 12 sett.; 12 sett. in media sospensione, poi 25 mg /2 v sett. costo medio per paziente anno € 12.449</p>	<p>dose: 40 mg ogni 2 sett s.c. costo medio per paziente anno € 12.206</p> <p>dose: 1 dose 80 mg poi 40 mg ogni 2 sett s.c. costo medio per paziente anno € 12.675,00</p>	<p>dose: 5mg/Kg 8 cicli e.v costo medio per paziente anno € 16.860</p>

PERCORSO TERAPEUTICO NEL TRATTAMENTO DELLA MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI (MICI)

Le malattie infiammatorie intestinali tendono a manifestarsi clinicamente tra la seconda e la quarta decade di vita, senza differenze rilevanti tra i due sessi. In Italia l'incidenza di malattia è di circa 80 nuovi casi per milione di abitanti all'anno, con una prevalenza di circa 121-40 casi su 100.000 abitanti, rispettivamente di colite ulcerosa e di malattia di Crohn. Considerando che la malattia dura per tutta la vita e non riduce l'aspettativa di vita si può stimare che in Italia vi siano tra 250.000 e 300.000 soggetti affetti da colite ulcerosa o malattia di Crohn (Trallori G., Palli D., Seleva G., Bardazzi G., Bonanomi A.G., D'Albasio G., Galli M., Vannozzi G., Milla M., Tarantino O., Renai F., Messori A., Amorosi A., Pacini F., Morettini A. A population-based study of Inflammatory bowel disease in Florence over 15 years (1978-1992). Scand J Gastroenterol. 1996 sep; 31(9):892-9).

1. La Colite Ulcerosa (CU) e la Malattia di Crohn (MC) sono due malattie caratterizzate da un processo infiammatorio dell'intestino a decorso cronico, con fasi alterne di benessere e di riacutizzazione. Le due malattie hanno molte caratteristiche in comune e per questo sono raggruppate sotto il termine di malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI). Le differenze più importanti sono rappresentate dal fatto che la colite ulcerosa è una malattia limitata al colon che può essere interessata con un'estensione variabile, mentre la malattia di Crohn può colpire qualsiasi tratto del canale alimentare, dalla bocca all'ano. Nella malattia di Crohn la localizzazione più frequente è l'ileo terminale, con o senza un contemporaneo coinvolgimento del colon. Nella colite ulcerosa il processo infiammatorio è continuo ed interessa la mucosa intestinale, mentre nella malattia di Crohn il processo infiammatorio colpisce la parete intestinale a tutto spessore, con alternanza di segmenti malati e tratti sani. In alcuni casi nei quali l'infiammazione è localizzata al colon non è possibile una diagnosi differenziale per la presenza di alterazioni comuni alle due malattie; in questi casi la malattia viene definita come colite indeterminata. Il suo comportamento clinico tende a ricordare maggiormente quello della colite ulcerosa, ma non sono rari i casi nei quali, con il tempo, è possibile una ri-classificazione (come colite ulcerosa o come malattia di Crohn).

2. La causa delle MICI non è ancora nota, ma tutti i dati disponibili suggeriscono che esse derivino dalla interazione di più fattori diversi. Tra questi i più importanti sembrano essere quelli genetici, ambientali ed immunologici che, insieme, concorrono a provocare la malattia. Si

RL

ritiene infatti che le persone che si ammalano di CU o di MC ereditino alcune alterazioni dei sistemi di controllo dei processi infiammatori.

3. Secondo le linee guida dell' "European Crohn & Colitis Organisation (ECCO)" (2006) possiamo classificare la Malattia di Crohn in 4 sottogruppi in base alla severità di malattia:

<p>Lieve CDAI 150-220</p>	<p>Pazienti ambulatoriali, che tollerano una alimentazione per via orale, senza manifestazioni di, dolorabilità e/o massa addominale, ostruzione con perdita di peso $\leq 10\%$. PCR in genere al di sopra dei valori normali</p>
<p>Moderata CDAI 220-450</p>	<p>Pazienti che non hanno risposto al trattamento per la malattia Lieve o con sintomi più importanti, perdita di peso significativa $> 10\%$, dolore o massa addominale dolorabile, vomito intermittente (senza manifestazioni ostruttive). PCR al di sopra dei valori normali</p>
<p>Severa CDAI > 450</p>	<p>Pazienti con sintomi persistenti nonostante regime terapeutico intensivo o pazienti che si presentano con febbre alta, vomito persistente, evidenza di ostruzione intestinale, cachessia o evidenza di un ascesso addominale. PCR elevata</p>
<p>In remissione CDAI < 150</p>	<p>Pazienti asintomatici o senza sequele infiammatorie seguito a terapia farmacologica o a resezione chirurgica senza evidenza di malattia residua</p>

L'attività clinica della colite ulcerosa è classificata secondo criteri di Truelove e Witts adattati (Truelove SC, Witts LS. Cortisone in ulcerative colitis: final report on a therapeutic trial. Br Med J 1955;ii:1041-8)

	Lieve	Moderata	Severa
Evacuazioni con sangue/giorno	<4	4 o più	≥ 6
Frequenza cardiaca	<90/m'	≤ 90/m'	> 90/m'
Temperatura	< 37,5°C	≤ 37,8°C	> 37,8°C
Emoglobina	< 11,5 gr/dl	≥ 10,5 gr/dl	< 10,5 gr/dl
VES o	< 20 mm/h	≤ 30 mm/h	> 30 mm/h
PCR	normale	< 30 mg/l	< 30 mg/l

4. Effetti terapeutici attesi: la terapia (farmacologica, nutrizionale e chirurgica) non è curativa, non ha ruolo profilattico, lo scopo è quello di controllare la sintomatologia, evitare le complicazioni, evitare il ritardo nella crescita nei bambini, indurre lo stato di remissione e prolungarlo il più possibile assicurando una buona qualità della vita.

R

10. Terapie farmacologiche disponibili:**I° SCHEMA TERAPEUTICO**

- **Aminosalicilati, salicilati, 5-ASA**

Salazopirina, sulfasalazina,
mesalazina, mesalamina

Corticosteroidi per via sistemica

Idrocortisone Prednisone, prednisolone,
metilprednisolone, betametasona, deflazacort

Corticosteroidi ad assorbimento ridotto

Budesonide, beclometasona dipropionato

Antibiotici

Metronidazolo, ciprofloxacina, rifamixina

Immunosoppressori, immunomodulatori

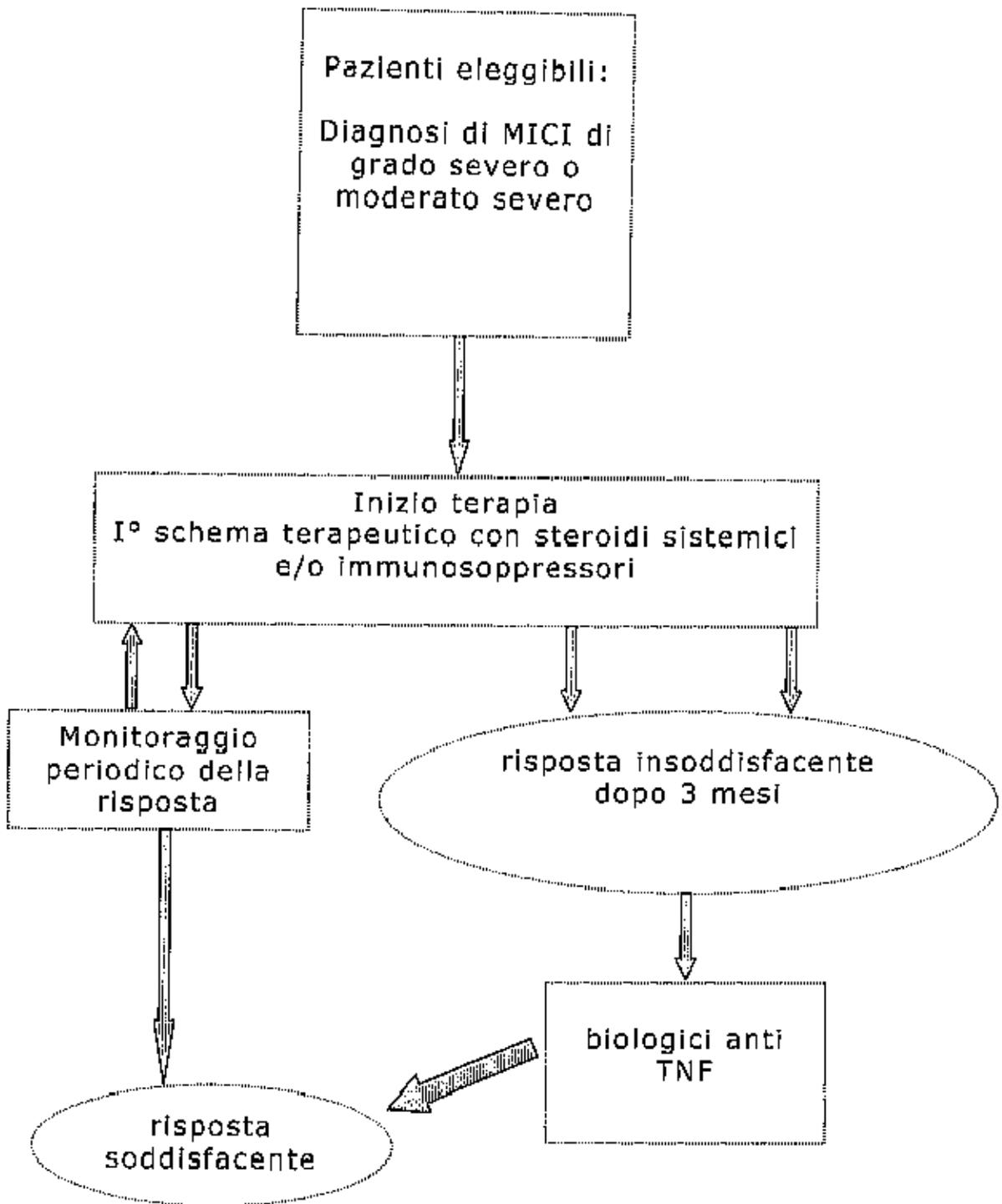
Azatioprina, 6-mercaptopurina, metotrexato,
ciclosporina

I BIOLOGICI

I farmaci biologici anti-TNF α devono essere impiegati nelle forme di colite ulcerosa in fase attiva di grado moderato-severo e nelle forme di Malattia Crohn di grado severo, moderato severo o fistolizzante che non hanno risposto o, presentano controindicazioni o siano intolleranti alle terapie sistemiche elencate nel I° schema terapeutico secondo le indicazioni riportate in scheda tecnica EMA.

- Adalimumab
- Infliximab

FLOW-CHART TERAPIA SISTEMICA CON CROHN ATTIVO DI GRADO SEVERO E COLITE ULCEROSA ATTIVA DI GRADO MODERATO-SEVERO



SA

Raccomandazioni Farmacoeconomiche :

Obiettivo: ottimizzazione dell'uso dei farmaci biologici ad alto costo. Valutazione del rapporto costo-efficacia da schede tecniche EMEA e prezzi da gara regionale

Dalla tabella che segue si può evincere che, al fine di poter garantire a tutti i cittadini i trattamenti con farmaci tecnologicamente avanzati se pur ad alto costo, là dove indicato e secondo scelta del clinico, sia opportuno l'utilizzo del farmaco che consenta appropriatezza della cura e programmazione della spesa, al fine del miglior impiego di risorse pubbliche.
In tale ottica si suggerisce l'utilizzo del prodotto a miglior costo efficacia.

Rh

	Humira® (adalimumab)	Remicade® (infliximab)
Indicazioni	<ul style="list-style-type: none"> § Malattia di Crohn attiva grave adulti 	<ul style="list-style-type: none"> § Colite ulcerosa § Malattia di Crohn nei bambini § Malattia di Crohn negli adulti
Profilo di sicurezza	<ul style="list-style-type: none"> § Tollerabilità simile ai MAB. § Rischio di TBC ed infezioni, simile ad Enbrel ma migliore di Remicade 	<ul style="list-style-type: none"> § Elevata incidenza di infezioni opportunistiche e riattivazione TBC § Neoplasie maligne e malattie infoproliferative § Reazioni infusionali
M.o.A.	<ul style="list-style-type: none"> § Inibizione del TNF di membrana § Possibile induzione di anticorpi antifarmaco associati all'aumento della clearance ed alla riduzione dell'efficacia 	<ul style="list-style-type: none"> § Inibizione del TNF di membrana § Possibile induzione di anticorpi antifarmaco che riducono la risposta al farmaco
Posologia	<p>§ La dose di Humira indicata in caso di terapia di induzione è pari a 80 mg alla settimana 0 per i pazienti adulti affetti da malattia di Crohn grave, seguita da una dose di 40 mg alla settimana 2. Nel caso in cui sia necessario indurre una risposta più rapida alla terapia, può essere somministrata una dose pari a 160 mg alla settimana 0 (tale dose può essere somministrata praticando quattro iniezioni nel corso di un giorno oppure due iniezioni al giorno per due giorni consecutivi), seguita da 80 mg alla settimana 2, tenendo presente che il rischio di eventi avversi risulta maggiore durante l'induzione.</p> <p>Dopo il trattamento di induzione, la dose indicata è pari a 40 mg a settimane alterne, somministrata per via sottocutanea.</p>	<p>§ Una prima infusione di 5mg/kg seguita da infusioni supplementari con lo stesso dosaggio alla settimana 2 e 6 dalla prima infusione ripetute poi da infusioni da 5mg/Kg/8 sett. per via e.v.</p> <p>Il trattamento deve essere sospeso in mancanza di risposta dopo 12 settimane</p>
costi per anno di terapia	<p>dose: 40 mg/ogni 2 sett s.c. costo medio per paziente anno € 12.206</p> <p>dose: 1 dose 80 mg poi 40 mg/ogni 2 sett s.c costo medio per paziente anno € 12.675</p> <p>dose: 1 dose 160 mg poi 40 mg/ogni 2 sett s.c costo medio per paziente anno € 14.084</p>	<p>dose 5mg/Kg 8 cicli e.v costo medio annuo per paziente peso medio 70 kg € 16.860</p>

hr