

# HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT DELL'ETANERCEPT NEL TRATTAMENTO DELL'ARTRITE REUMATOIDE

## AUTHORS' AFFILIATIONS

**Walter Ricciardi, Maria Luisa di Pietro, Flavia Kheiraoui, Chiara de Waure, Maria Lucia Specchia, Maria Rosaria Gualano, Antonella Sferrazza, Chiara Cadeddu, Nicola Nicolotti, Silvio Capizzi, Giuseppe La Torre, Francesco Di Nardo**  
Centro di Ricerca in Valutazione delle Tecnologie Sanitarie, Istituto di Igiene, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

**Gianfranco Ferraccioli**

Università Cattolica del Sacro Cuore, Divisione di Reumatologia, Roma

**Pietro Refolo**

Università Cattolica del Sacro Cuore, Istituto di Bioetica, Roma

**Roberto Di Virgilio, Angela Maria Giardino**

Pfizer Italia Srl

**Patrizia Berto, Andrea Aiello**

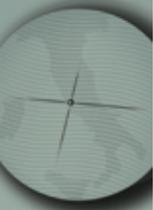
Pbe Consulting

**Giorgio L. Colombo**

Università degli Studi di Pavia, Facoltà di Farmacia

**Sergio Di Matteo**

S.A.V.E. Studi Analisi Valutazioni Economiche, Milano



QIIPH - 2012, VOLUME 1, NUMBER 3

# ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH

**Fausto Salaffi**

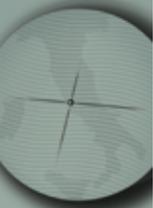
Università Politecnica delle Marche, Divisione di Reumatologia, Ancona

**Giovanni Lapadula**

Università degli Studi "Aldo Moro", Unità di Reumatologia, Bari

# Indice

1.	<b>INTRODUZIONE</b>	
	<b>INTRODUZIONE AL REPORT HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT DI ETANERCEPT NEL TRATTAMENTO DELL'ARTRITE REUMATOIDE</b>	
	<i>Flavia Kheiraoui, Walter Ricciardi</i> .....	1
2.	<b>CAPITOLO 2</b>	
	<b>EPIDEMIOLOGIA E BURDEN OF DISEASE DELL'ARTRITE REUMATOIDE</b>	
	<i>Chiara de Waure, Maria Rosaria Gualano, Antonella Sferrazza, Francesco Di Nardo, Chiara Cadeddu, Giuseppe La Torre, Walter Ricciardi</i> .....	3
3.	<b>CAPITOLO 3</b>	
	<b>APPROCCIO TERAPEUTICO ALL'ARTRITE REUMATOIDE (AR): FOCUS SUI FARMACI BIOLOGICI</b>	
	<i>Chiara Cadeddu, Chiara de Waure, Maria Rosaria Gualano, Nicola Nicolotti, Francesco Di Nardo, Giuseppe La Torre, Walter Ricciardi</i> .....	17
4.	<b>CAPITOLO 4</b>	
	<b>ASPETTI BIOTECNOLOGICI DI ETANERCEPT (ENBREL®)</b>	
	<i>Patrizia Berto, Andrea Aiello, Angela Maria Giardino</i> .....	35
5.	<b>CAPITOLO 5</b>	
	<b>VALUTAZIONI ECONOMICHE NELL'ARTRITE REUMATOIDE</b>	
	<i>Patrizia Berto, Andrea Aiello, Roberto Di Virgilio</i> .....	54
6.	<b>CAPITOLO 6</b>	
	<b>IMPATTO FARMACOECONOMICO DEL TRATTAMENTO DELL'ARTRITE REUMATOIDE CON FARMACI BIOLOGICI: I RISULTATI DEL REGISTRO GISEA</b>	
	<i>Giorgio L. Colombo, Sergio Di Matteo, Fausto Salaffi, Giovanni Lapadula, Gianfranco Ferraccioli</i> .....	66
7.	<b>CAPITOLO 7</b>	
	<b>ASPETTI ORGANIZZATIVI E GESTIONALI LEGATI ALL'UTILIZZO DI ETANERCEPT NEL TRATTAMENTO DELL'ARTRITE REUMATOIDE</b>	
	<i>Maria Lucia Specchia, Silvio Capizzi, Maria Assunta Veneziano, Flavia Kheiraoui, Luca Morelli, Giuseppe La Torre, Walter Ricciardi</i> .....	76
8.	<b>CAPITOLO 8</b>	
	<b>ANALISI ETICA IN UN PROCESSO DI HTA DI ETANERCEPT NEL TRATTAMENTO DELL'ARTRITE REUMATOIDE</b>	
	<i>Maria Luisa Di Pietro, Pietro Refolo</i> .....	96
9.	<b>CAPITOLO 9</b>	
	<b>ELEMENTI CHIAVE PER IL DECISORE</b>	
	<i>Chiara de Waure, Walter Ricciardi</i> .....	102



QIIPH - 2012, VOLUME 1, NUMBER 3

# ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH

# 1. Introduzione al Report Health Technology Assessment di Etanercept nel trattamento dell'Artrite Reumatoide

Flavia Kheiraoui, Walter Ricciardi

L'artrite reumatoide è una malattia degenerativa e sistemica che causa dolore, tumefazioni e impotenza funzionale delle articolazioni [1]. La severità della malattia, il decorso clinico e la risposta individuale ai trattamenti possono variare molto, così come i sintomi [2]. La patologia articolare può essere accompagnata da un interessamento di altri organi e apparati (apparato respiratorio, apparato cardiovascolare, sistema nervoso, etc.), delineando così un quadro clinico gravemente disabilitante e costi umani [3] ed economici non indifferenti (dolore totale; limitazione delle attività quotidiane e lavorative; necessità di assistenza) [4]. Sono disponibili - oggi - numerosi farmaci (DMARDs, glucocorticoidi, analgesici e FANS), utilizzati come trattamento di prima linea, mentre i farmaci biologici trovano indicazione come trattamento di seconda linea [5].

L'HTA con la sua multidisciplinarietà si occupa di valutare gli aspetti medici, economici, organizzativi e sociali dell'introduzione o dell'implementazione di tecnologie o interventi sanitari, ma ha anche la funzione di produrre evidenze indirizzate al miglioramento e alla diffusione delle conoscenze sulle tecnologie stesse e alla stima del loro impatto clinico, economico, sociale e organizzativo in modo accessibile e comprensibile ai diversi portatori di interesse. I decisori politici hanno bisogno di conoscere le potenzialità, i vantaggi e gli svantaggi dell'utilizzo delle diverse tecnologie sanitarie, al fine di poter valutare il beneficio derivante dal loro utilizzo.

Obiettivo di questo progetto è stato quello di realizzare un Report di Health Technology Assessment relativo alle patologie reumatiche e ai farmaci impiegati per il loro trattamento, con

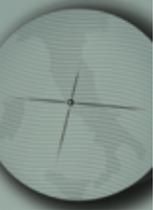
particolare riferimento a Etanercept (ENBREL®), farmaco biologico anti-TNF [6].

Presente sul mercato da dieci anni, Etanercept è indicato - in combinazione con methotrexate (MTX) - per il trattamento dell'artrite reumatoide in fase attiva moderata o grave negli adulti, quando la risposta ai DMARDs (MTX compreso) sia risultata inadeguata. E', invece, utilizzato anche in monoterapia in caso di intolleranza al MTX, o quando il trattamento continuo con MTX sia risultato inappropriato o in forme gravi, attive e progressive non precedentemente trattate con MTX. Da solo o in combinazione con MTX, Etanercept ha dimostrato di ridurre la progressione del danno articolare e di migliorare la funzione fisica.

Il Report è stato focalizzato sullo studio dell'epidemiologia e del burden of disease dell'AR in Italia e nel mondo, sulla panoramica delle strategie di trattamento disponibili, sugli aspetti biotecnologici di Etanercept e sul suo impatto clinico ed economico, sugli aspetti organizzativi legati al trattamento e sugli aspetti etici e sociali che ne conseguono.

E' stato infine redatto un capitolo contenente gli elementi chiave per i decisori, per fornire una sintesi dei risultati a supporto delle decisioni operative.

Il presente Report, redatto da un gruppo multidisciplinare secondo la metodologia di lavoro già consolidata dal Centro di Ricerca in Valutazione delle Tecnologie Sanitarie dell'Istituto di Igiene dell'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma, è stato inoltre validato da un gruppo di clinici esperti, che oltre a partecipare alle riunioni periodiche allargate del gruppo di lavoro, hanno fornito commenti e suggerimenti, arricchendo l'impostazione e i contenuti del rapporto.



### Bibliografia

- (1) Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2001; 358 (9285): 903-911
- (2) Jacoby R, Jayson M, Cosh J. Onset, early stages, and prognosis of rheumatoid arthritis: a clinical study of 100 patients with 11-year follow-up. *Br Med J* 1973;96-100
- (3) Salaffi F, Vaccaro CM, Manacorda T, et al. Health-related quality of life in patients with rheumatoid arthritis: assessment by a Italian version of the Arthritis Impact Measurement Scales, Version 2 (AIMS2). *Reumatismo* 2010;62(1):12-33
- (4) Michaud K, Messer J, Choi HK, Wolfe F. Direct medical costs and their predictors in patients with rheumatoid arthritis: a three-year study of 7,257 patients. *Arthritis Rheum* 2003;48:2750-2762
- (5) National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Rheumatoid arthritis: national clinical guideline for management and treatment in adults. London: Royal College of Physicians; 2009
- (6) Enbrel. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile online al sito: <http://www.ema.europa.eu>



## 2. Epidemiologia e burden of disease dell'Artrite Reumatoide

Chiara de Waure, Maria Rosaria Gualano, Antonella Sferrazza, Francesco Di Nardo, Chiara Cadeddu, Giuseppe La Torre, Walter Ricciardi

### INTRODUZIONE

L'Artrite Reumatoide (AR) è una malattia cronica infiammatoria multifattoriale caratterizzata da un danno progressivo a carico delle articolazioni sinoviali e da manifestazioni extra-articolari [1]. In Italia colpisce circa lo 0,5% della popolazione, con un rapporto femmine/maschi di 2-5:1, ed età di insorgenza variabile, più comune tra i 40 e i 70 anni [2]. Nonostante l'eziologia dell'AR sia ignota, si sa con certezza che l'autoimmunità gioca un ruolo chiave non solo nell'esordio della malattia, ma anche nelle fasi di progressione e cronicizzazione [3]. All'inizio, infatti, è probabilmente uno stimolo (trigger) ambientale a scatenare la malattia nell'individuo geneticamente suscettibile. In particolare, il fumo viene riconosciuto come il principale trigger: esso infatti raddoppierebbe il rischio di malattia [4], soprattutto nei soggetti portatori dello "shared epitope" HLA-DRB1 che condiziona la comparsa di positività agli autoanticorpi anti-peptide citrullinato (ACPA) [5]. La disregolazione del sistema immunitario è inoltre dimostrata dalla presenza di autoanticorpi, sia nel siero che nella sinovia, la cui comparsa può precedere le manifestazioni cliniche di diversi anni [6-10]. Il primo autoanticorpo riscontrato e descritto da Waaler nel 1940 nella popolazione affetta da AR è stato il Fattore Reumatoide (FR), diretto contro la regione Fc delle IgG; in seguito ne sono stati scoperti molti altri, diretti contro un ampio spettro di componenti cartilaginee, proteine, enzimi, proteine nucleari e contro il peptide ciclico citrullinato: questi ultimi sono considerati i più accurati marker sierologici per la diagnosi in fase precoce [11-13]. Tale quadro composito dimostra che l'AR non ha come target un unico autoantigene e avvalorata così l'ipotesi della presenza di un'accumulata autoreattività, sia nei linfociti B che in quelli T [12]. Lo spettro degli antigeni self e degli epitopi immunologicamente rilevanti è comunque variabile nel corso della patologia e il set di autoantigeni può differire da un individuo all'altro [12].

I linfociti T sono fortemente implicati nella patogenesi, come dimostrato da numerosi

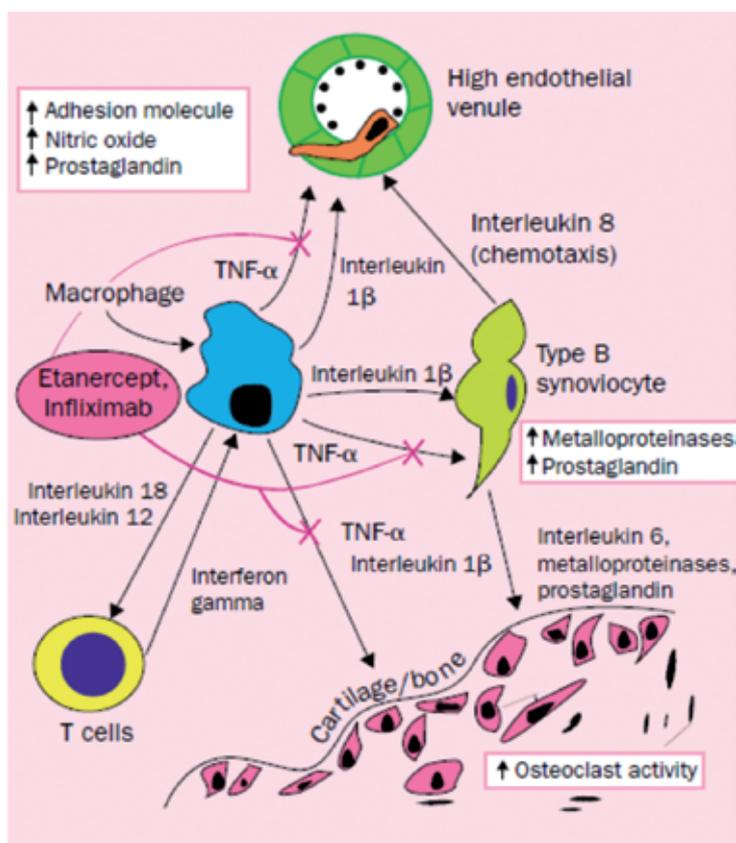
studi: sono stati infatti riscontrati nell'infiltrato mononucleare della sinovia, dove partecipano ai processi di presentazione dell'antigene insieme alle molecole del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) di classe II, e producono alcune citochine, come le interleuchine 2 e 17 (IL-2 e IL-17) e l'interferon gamma (IFN- $\gamma$ ), mediatrici dell'infiammazione del tessuto sinoviale [14-19].

Tra le varie citochine che partecipano al complesso meccanismo infiammatorio responsabile del danno articolare, il ruolo più importante è svolto dal Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- $\alpha$ ): per questo motivo lo sviluppo degli agenti diretti a bloccare tale molecola è stato considerato uno dei più importanti progressi nella terapia dell'AR [20]. Il TNF- $\alpha$  e l'IL-1, presenti in grande quantità nel liquido e nel tessuto sinoviale dei pazienti, agiscono sinergicamente nello stimolare in vitro in maniera diretta tutte le funzioni effettrici del tessuto sinoviale come la proliferazione, l'espressione di metalloproteinasi e di molecole di adesione, la secrezione di altre citochine e chemochine e la produzione di prostaglandine (Figura 1) [21-23] e, in maniera indiretta, tutto ciò che tali azioni determinano, come il reclutamento cellulare, l'infiammazione, la regolazione immunitaria, l'angiogenesi e la degradazione della matrice extracellulare [24]. Gli effetti sulla cartilagine e l'erosione ossea sono dovuti alla produzione, guidata dal TNF- $\alpha$ , di enzimi degradanti la matrice e di fattori osteoclastogenici, come il RANK-L [25].

Dal punto di vista clinico, il coinvolgimento dei tendini e delle borse sinoviali è frequente e spesso domina le fasi precoci della malattia [1]. Qualunque articolazione può essere colpita, ma in genere le prime interessate sono le metacarpofalangee, le interfalangee prossimali e le metatarsofalangee, oltre che le articolazioni di polso e ginocchio [1]. Le manifestazioni articolari e periarticolari includono gonfiore e dolorabilità alla palpazione, con rigidità mattutina che perdura tipicamente più di un'ora in relazione all'attività di malattia, e notevole limitazione nei movimenti

FIGURA 1

RAPPRESENTAZIONE SCHEMATICA SEMPLIFICATA DEL NETWORK CITOCHINICO IMPLICATO NELLA PATOGENESI DELL'AR [19] (TNF- $\alpha$ : TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA. LE FRECCHE NERE INDICANO EFFETTI DI UP-REGOLAZIONE, LE CROCI RAPPRESENTANO I PROCESSI BLOCCATI DAI FARMACI ANTI-TNFA).



a livello delle articolazioni colpite, senza segni radiologici di danno osseo [1, 19].

In realtà la presentazione clinica dell'AR può essere estremamente variabile, con un'insorgenza quasi sempre insidiosa e una diagnosi di certezza che arriva dopo molti mesi, o addirittura anni, dai primi sintomi [19]. L'esordio tipico è caratterizzato dall'edema simmetrico delle piccole articolazioni, più comunemente di quelle distali, accompagnato da dolore, debolezza, astenia, febbre, perdita di peso e depressione [19]. A livello articolare, oltre alla già citata dolorabilità alla palpazione, si riscontrano in fase precoce l'ispessimento sinoviale, il versamento e l'eritema; progressivamente compare anche la limitazione nei movimenti, che nel tempo può diventare totale a causa di anchilosi e sublussazioni [19].

Il decorso stesso della malattia è anch'esso molto eterogeneo, variando da forme di artrite lievi e autolimitantesi a forme infiammatorie multiorgano

gravate da elevata morbosità e mortalità [19]. Gli organi colpiti a livello extra articolare, con rispettive manifestazioni, sono i seguenti [19]:

- Cute: noduli reumatoidi e vasculite;
- Occhi: cheratocongiuntivite secca, irite ed episclerite;
- Mucosa orale: infiammazione delle ghiandole salivari ("sindrome secca");
- Apparato respiratorio: fibrosi polmonare, versamento pleurico, artrite cricoaritenoidica;
- Cuore: infiammazione del pericardio, formazione di noduli valvolari, miocardite;
- Sistema nervoso: mononeurite, neuropatie da intrappolamento, instabilità cervicale;
- Sangue: aumento degli indici di infiammazione (VES, proteine di fase acuta), anemia, trombocitosi, leucocitosi, linfoadenopatia, sindrome di Felty (splenomegalia, trombocitopenia);
- Vasi: vasculite.

L'esordio dell'AR è acuto o subacuto nel 25% dei pazienti, ma il pattern di presentazione include anche manifestazioni palindromiche (con episodi ricorrenti di oligoartrite, senza segni di danno radiologico residuo), monoarticolari (sia nelle forme a lento decorso che in quelle acute), sinovite extra-articolare (tenosinovite, borsite) e sindromi simil-polimialgiche (con sintomi indistinguibili da quelli della polimialgia reumatica nei soggetti anziani) [1]; nel 70% dei casi il passaggio dalla fase sinovite a quella erosiva avviene entro i primi 2 anni dall'esordio della malattia [19]. Una delle caratteristiche distintive dell'AR è, infatti, l'erosività: alcuni studi che hanno analizzato il decorso clinico e le anomalie a livello laboratoristico e radiologico hanno permesso di identificare i fattori prognostici della progressione dell'erosione articolare e quindi della cronicizzazione e dell'aggravamento dei sintomi [1, 19]. Tra essi si rilevano: la presenza del FR, la positività per gli alleli DR4, l'incremento progressivo della proteina C-reattiva (PCR), la precocità nelle manifestazioni erosive articolari, l'elevato numero di articolazioni colpite, la disabilità precoce, l'età avanzata all'esordio, la bassa scolarità e l'interessamento extra-articolare. Nessuno di essi tuttavia è sufficientemente affidabile da permettere al clinico di decidere il più opportuno percorso terapeutico a lungo termine, il quale viene oggi impostato sulla base di una continua valutazione dell'attività di malattia e della risposta al trattamento [19].

Tecniche radiografiche più sensibili, come la Risonanza Magnetica, sono in grado di identificare la marcata ipertrofia sinoviale, l'edema osseo e i cambiamenti erosivi fin da 4 mesi dall'esordio, molto prima, quindi, della comparsa del disallineamento articolare e della disabilità funzionale, indicatori di danno articolare irreversibile [19, 26, 27]. Inoltre indagini biotiche effettuate su articolazioni del ginocchio senza evidenza clinica di sintomi in pazienti con AR in fase "early" hanno evidenziato la presenza di sinovite attiva, sottolineando, anche in questo caso, la mancanza di correlazione tra la valutazione clinica e la progressione di malattia e il rapido sviluppo di sinovite poliarticolare [27]. La velocità con cui l'AR progredisce è oggetto di discussione: alcuni studi suggeriscono una cinetica di primo ordine, non lineare, con una progressione rapida nei primi anni, altri parlano di avanzamento continuo, lineare e a lungo termine per circa 20 anni [28-29], anche se si è osservato che il danno articolare irreversibile in realtà può giungere in qualsiasi fase dell'AR [19]. La diagnosi di AR è essenzialmente clinica e si

avvale di esami laboratoristici e radiografici per la conferma e la diagnosi differenziale [30]. Ciò è confermato dai criteri classificativi, i primi dei quali vennero creati al fine di distinguere l'AR da altri tipi di patologie che colpiscono le articolazioni [31, 32] e per aiutare i ricercatori nella selezione omogenea di gruppi di pazienti da arruolare nei trial clinici [33]. I criteri attualmente in uso sono i nuovi criteri classificativi elaborati nel 2010 dall'American College of Rheumatology (ACR) in collaborazione con la European League Against Rheumatism (EULAR) che semplificano ma allo stesso tempo approfondiscono i precedenti criteri del 1987 dell'ACR, rendendoli più specifici per l'AR [33].

I criteri del 1987 erano, infatti, caratterizzati da bassa sensibilità e specificità, soprattutto nei confronti di pazienti con AR in fase "early" e ancora di più verso quelli in fase pre-diagnostica che avrebbero poi sviluppato l'AR [32, 34, 35]. Una terapia efficace in fase "early" ritarda o addirittura evita le manifestazioni citate nei criteri del 1987 e due criteri (il danno articolare erosivo e il coinvolgimento extra-articolare) sono cambiamenti tardivi prevenibili con i farmaci al momento disponibili [36, 37]. Per queste ragioni i nuovi criteri del 2010 superano queste difficoltà, introducendo, tra i fattori considerati per la diagnosi il coinvolgimento articolare, lo status autoanticorpale, la risposta di fase acuta e la durata dei sintomi (Figura 2) [38]. Gli effetti dell'applicazione di questi nuovi criteri sulla pratica clinica saranno comunque evidenti soltanto nei prossimi anni [33].

## EPIDEMIOLOGIA DELL'ARTRITE REUMATOIDE

### Fattori di Rischio

Tra i principali fattori di rischio per l'insorgenza di AR si riconoscono quelli genetici: il 50% del rischio di sviluppare AR è, infatti, attribuibile a essi [39]. Allo stato attuale sono state individuate più di 30 regioni geniche in cui sono presenti polimorfismi di singoli nucleotidi (SNPs) associati allo sviluppo della malattia [40-43]. Nello specifico, i geni individuati sono il PTPN22 [44] e quelli del Complesso Maggiore di Istocompatibilità (HLA): fra questi ultimi sono chiamati in causa i polimorfismi degli alleli HLA-DRB1, la cui espressione di una sequenza amminoacidica comune, il cosiddetto "shared epitope", sembra peraltro associata al grado di severità della malattia [33, 45, 46]. Tuttavia, come

FIGURA 2

CRITERI CLASSIFICATIVI PER L'AR (1987 E 2010) (ADATTATA DA [33])

**Criteria ACR 1987**

1. Rigidità mattutina (per almeno 1 h)
2. Artrite di 3 o più aree articolari
3. Artrite delle mani (gonfiore in una o più articolazioni)
4. Artrite simmetrica
5. Noduli reumatoidi
6. Presenza del Fattore Reumatoide nel siero
7. Cambiamenti radiografici (erosioni)



**Criteria ACR/EULAR 2010**

1. Coinvolgimento articolare (0-5)
  - a. 1 articolazione media o grande (0)
  - b. 2-10 articolazioni medie o grandi (1)
  - c. 1-3 piccole articolazioni (grandi articolazioni non considerate) (2)
  - d. 4-10 piccole articolazioni (grandi articolazioni non considerate) (3)
  - e. Più di 10 articolazioni (di cui almeno una piccola) (5)
2. Sierologia (0-3)
  - a. FR e ACPA negativi (0)
  - b. Bassa positività di FR o ACPA (2)
  - c. Alta positività di RF o ACPA (3)
3. Indici di fase acuta (0-1)
  - a. VES e PCR normali (0)
  - b. VES o PCR anormali (1)
4. Durata dei sintomi (0-1)
  - a. Meno di 6 settimane (0)
  - b. 6 o più settimane (1)

emerso anche da altri studi, la presenza e la forza dell'associazione tra fattori genetici e AR e/o severità della malattia sono distinte a seconda dei gruppi etnici considerati [46, 47]. Ad esempio, nelle popolazioni degli Indiani d'America, si sono riscontrati dati molto elevati di prevalenza della malattia (5-7%), anche se si è osservato un trend in discesa negli ultimi decenni [48, 49].

L'AR è di più frequente riscontro nelle donne, con una frequenza doppia o tripla rispetto al genere maschile. Ciò sembrerebbe essere legato all'effetto stimolatore che gli estrogeni eserciterebbero sul sistema immunitario [50-52]. Uno studio [53], svoltosi in Grecia e durato più di 10 anni, ha analizzato 428 casi di AR trovando una prevalenza di 2,05 e 4,78 casi su 1.000 abitanti rispettivamente negli uomini e nelle donne. Nel Regno Unito, Symmons e colleghi [54] hanno stimato un tasso di incidenza annuo di 36 casi per 100.000 nelle donne e di 14 per 100.000 per gli uomini. L'AR si riscontra raramente negli uomini al di sotto dei 45 anni. Tuttavia, negli uomini, l'incidenza cresce di pari passo con l'età mentre nelle donne aumenta fino all'età di 45 anni mantenendo un plateau nella fascia di età 45-75 anni per poi diminuire.

Il picco di incidenza della patologia si riscontra in genere intorno ai 50 anni anche se esistono evidenze di esordi più tardivi della malattia [55, 56].

Tra i fattori di rischio non genetici ritroviamo quelli legati allo stile di vita, come il fumo e l'alimentazione, e altri come quelli ormonali e di natura infettiva. L'esposizione al fumo di sigaretta e, in particolar modo, la durata e le quantità consumate, sembrano condizionare sia lo sviluppo della malattia che il grado di severità della stessa [57, 58]. Altri fattori di rischio, per i quali tuttavia le evidenze a supporto sono piuttosto deboli, includono alcol, caffè e un basso livello socio-economico [57, 59], mentre un effetto protettivo sembrerebbe essere svolto dall'alto apporto di vitamina D, dal consumo di tè e dall'utilizzo di contraccettivi orali [59, 60, 61]. Anche la dieta mediterranea e, in particolare il pesce, gli oli vegetali e la verdura, sembrerebbero proteggere nei confronti della malattia e della severità della stessa [55]. Tra gli agenti infettivi individuati come possibili trigger vi sono alcuni virus (come il virus di Epstein Barr -EBV- [62-67] e il Parvovirus B19) [68, 69] e batteri (*Proteus mirabilis* [70] e batteri del cavo orale [71]).

**Prevalenza e incidenza  
Contesto nazionale**

In Italia pochi studi hanno indagato la prevalenza di AR. Di seguito sono trattati quelli più

recenti, condotti, a partire dagli anni '90 del secolo scorso, su soggetti di età superiore ai 16 anni.

Un'indagine epidemiologica condotta negli anni 1991-1992 nel comune di Chiavari ha mostrato una prevalenza dello 0,33% (0,13% nel genere maschile e 0,51% in quello femminile). I soggetti sono stati interpellati con l'utilizzo di un questionario con domande relative alla presenza di dolore e di tumefazioni articolari per più di 4 settimane consecutive, all'eventuale pregressa diagnosi di artrite, e alla presenza di rigidità mattutina [72]. Due studi successivi, condotti nelle Marche e in Sardegna, hanno riportato entrambi un dato di prevalenza di AR pari allo 0,46% [2, 73]. Lo studio più recente riporta i dati raccolti in Toscana nel periodo 2006-2007 e ha fatto emergere una prevalenza di diagnosi con conferma dello specialista reumatologo, in accordo ai criteri ACR, dello 0,4% [74]. Sostanzialmente, dai dati ricavati dagli studi italiani, emerge un quadro di prevalenza pressoché costante nel tempo e nei diversi contesti studiati, in cui la popolazione più colpita è sempre quella di genere femminile. I risultati di uno studio [75], condotto elaborando i dati Istat su popolazioni-campione, stimano la prevalenza dell'AR nella popolazione italiana pari a 0,73%.

Le principali caratteristiche degli studi di prevalenza condotti in Italia sono riportate nella Tabella 1.

Applicando i dati degli studi di prevalenza disponibili a quelli della popolazione residente in Italia al 2011 secondo l'Istat [76], si stima che la popolazione prevalente in Italia possa essere compresa tra 200.000 e 279.000 soggetti.

Nel 2003 sono stati pubblicati i risultati del progetto GIARA (Gruppo Italiano Artrite Reumatoide Aggressiva), promosso dalla Società Italiana di Reumatologia, da cui è emerso che circa il 15% dei pazienti con AR da meno di 2 anni era affetto da una forma aggressiva di AR e che il 35% di questi presentava anche erosioni articolari; la metà dei pazienti, inoltre, avevano altre comorbidità, principalmente rappresentate da malattie cardiovascolari [77].

Perciò che concerne i dati relativi all'incidenza, nel periodo 2005-2006, è stato realizzato uno studio in provincia di Firenze, tramite il supporto dei Medici di Medicina Generale. Un totale di 920 pazienti si sono rivolti allo specialista per sospetta AR, con una stima dell'incidenza della malattia in fase precoce pari allo 0,98‰ (IC95%: 0,64‰-

TABELLA 1

## CARATTERISTICHE DEGLI STUDI DI PREVALENZA DELL'AR CONDOTTI IN ITALIA.

Caratteristiche degli studi	Cimmino, 1998 [72]	Marotto, 2005 [73]	Salaffi, 2005 [2]	Della Rossa, 2010 [74]
Regione	Liguria	Sardegna	Marche	Toscana
Periodo dello studio	1991-1992	2002-2003	2004	2006-2007
N soggetti	3.294 (≥16 anni)	30.264 (≥18 anni)	2.155 (≥18 anni)	26.709 (>18 anni)
Setting	MMG	MMG	MMG	MMG
Metodi	Questionario di screening + criteri ACR	Questionario e criteri ACR	Questionario e criteri ACR	Questionario (compilato dai medici) e criteri ACR
Età media (anni)	48,3	62	57,8	66,5
Prevalenza AR (IC95%)	0,33% (0,13-0,53%)	0,46%	0,46% (0,33-0,59%)	0,40% (0,32-0,47%)
Dati stratificati per genere	F: 0,51% (0,18-0,84%) M: 0,13% (0-0,31%)	F: 0,73% M: 0,19%	n.d.	F: 0,63 (0,57-0,76%) M: 0,14 (0,08-0,19%)

n.d. = non disponibile

MMG: medici di medicina generale

1,32%), con una maggiore frequenza nel genere femminile (1,42%, IC95%: 0,85%-1,99%) [78]. In base a quest'unico studio italiano di incidenza, è stata elaborata una stima di casi incidenti di AR in Italia che oscilla tra 39.000 e 80.000 per anno.

### Contesto internazionale

L'epidemiologia dell'AR è caratterizzata da importanti variazioni tra i Paesi e le aree del mondo. Gli studi condotti nel Nord America e nel Nord Europa hanno riportato delle stime di prevalenza pari a 0,5-1,0% e di incidenza media annua pari a 0,02-0,05% [50-52, 56, 79-83].

La Figura 3 mostra come la prevalenza di AR nei Paesi del Nord Europa (5 casi per 1.000; min-max 4,4-8,0) e Nord America (10,7 casi per 1.000) sia più alta di quella registrata nel Sud Europa (3,3 casi per 1.000; min-max 3,1-5,0) e nei Paesi in via di sviluppo (3,5 casi per 1.000; min-max 2,4-3,6) [84].

Pari andamento si riscontra nei dati di incidenza: la Figura 4 mostra come nei Paesi dell'Europa meridionale (16,5 casi per 100.000 all'anno; min-max 9-24) ci sia una minore incidenza dell'AR rispetto ai Paesi del Nord America (38 casi per 100.000 per anno; min-max 31-45) e del Nord Europa (29 casi per 100.000 per anno; min-max 24-36).

Nel 2005 sono stati stimati 1,5 milioni di adulti

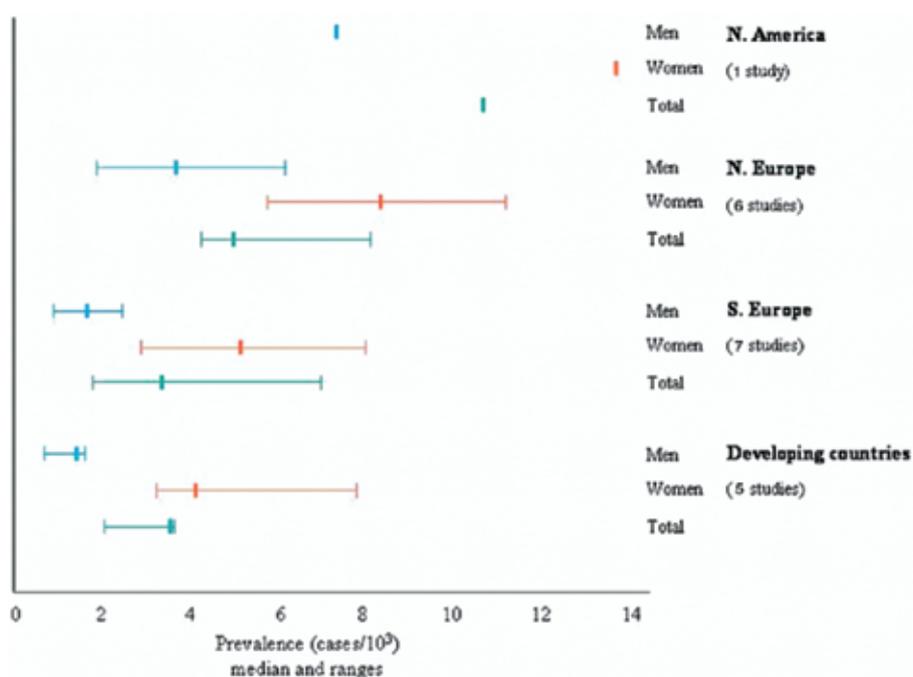
con AR negli Stati Uniti. Tale stima si è ricavata da uno studio condotto in Minnesota nel periodo 1955-2007 [85] che ha riportato un trend di prevalenza della patologia significativamente in crescita tra le donne (da 0,77% con IC95%:0,66-0,87 a 0,98% con IC95%:0,90-1,07 nel periodo 1995-2005). Si è inoltre evidenziato un aumento dei tassi di incidenza fino all'età di 74 anni (da 8,7 casi incidenti annuali per 100.000 nei soggetti di età compresa tra i 18 e i 34 anni a 89,4 casi nei soggetti di 65-74 anni) seguito da un decremento nelle età successive (53,5 casi su 100.000 nei soggetti con più di 85 anni).

Nel Regno Unito le persone affette da AR nel 2009 sono risultate pari a 400.000 con un'incidenza di malattia dell'1,5 e del 3,6 per 10.000 rispettivamente tra gli uomini e le donne [86]. Uno studio danese pubblicato nel 2009 [87] riporta i dati di incidenza di AR per il periodo 1995-2001, raccolti in diversi centri reumatologici con il supporto dei Medici di Medicina Generale. Dallo studio è emerso un tasso di incidenza pari a 35 per 100.000 annipersona (IC95%: 32-38).

Complessivamente comunque, il numero relativamente esiguo di evidenze, così come le differenze metodologiche nella definizione di casi e nel disegno degli studi, nonché la mancanza di lavori nei Paesi in via di sviluppo, limita la conoscenza globale in termini epidemiologici della patologia.

FIGURA 3

PREVALENZA DI AR NEI VARI PAESI DEL MONDO (MODIFICATA DA [84])



### Burden of disease

L'AR è, secondo la World Health Organization (WHO), la trentunesima causa di disabilità al mondo, determinando lo 0,8% degli anni di vita vissuti con disabilità (Years Lived with Disability - YLD) [88], e si rende responsabile, al 2000, di un totale di 4.636 anni di vita aggiustati per la disabilità (Disability Adjusted Life Years-DALYs) [89]. La disabilità è dovuta alla morbosità stessa della malattia e alla compresenza di patologie, tra le quali le più comuni sono le infezioni [90, 91], l'ipertensione [92] e le patologie cardiovascolari la cui presentazione clinica tende ad avvenire, nei pazienti con AR, un decennio in anticipo rispetto a quanto accade nella popolazione generale [93]; tra tutte di rilievo è in particolare lo scompenso cardiaco congestizio per il quale la popolazione affetta da AR ha un rischio raddoppiato rispetto alla popolazione generale, anche a parità di fattori di rischio [94].

La disabilità colpisce il paziente affetto da AR poco dopo l'esordio della malattia e aumenta con tendenza lineare [95]; entro 10 anni dall'esordio, infatti, almeno il 50-60% dei soggetti non è in grado di mantenere un lavoro a tempo pieno, ossia perde la capacità di proseguire la propria attività lavorativa o mantenere le stesse mansioni o lo stesso numero di ore lavorative [96] (Tabella 2 [97-119]).

I soggetti con esordio di malattia prima dei 45 anni d'età hanno le più alte probabilità di diventare severamente disabili; inoltre, a influenzare la perdita della capacità produttiva vanno le caratteristiche dell'attività lavorativa (tipo di lavoro, grado di impegno fisico richiesto, livello di autonomia), le caratteristiche del paziente (età, stato civile e sociale) e le caratteristiche della malattia (durata, livello di disabilità, attività di malattia) [88]. I lavori condotti a livello internazionale dimostrano come i soggetti con AR siano ad aumentato rischio di non avere un lavoro retribuito con un Odds Ratio variabile da 1,2 a 3,4 nei confronti dei soggetti non affetti da AR [120]. Peraltro, le limitazioni in ambito lavorativo iniziano a interessare i soggetti affetti da AR già nelle prime fasi di malattia con una percentuale di pazienti che usufruisce di indennità del 30% a 2 anni dalla diagnosi di malattia [120]. Un altro lavoro stima che un quarto dei pazienti con AR sia disabile al lavoro a 6,4 anni dall'esordio di malattia e che la metà invece lo divenga dopo 20,9 anni [104]. Un lavoro che ha indagato le dimensioni (fisica, mentale, gestione del tempo, risultato) della capacità lavorativa interessate in presenza di AR attraverso la somministrazione del Work Limitations Questionnaire (WLQ) ha dimostrato come tutte risultino compromesse con percentuali comunque variabili (rispettivamente pari al 27,5%, al 15,7%, al 28,6% e al 19,4%). La perdita di produttività globale è stata stimata

FIGURA 4

INCIDENZA DI AR NEI VARI PAESI DEL MONDO (MODIFICATA DA [84])

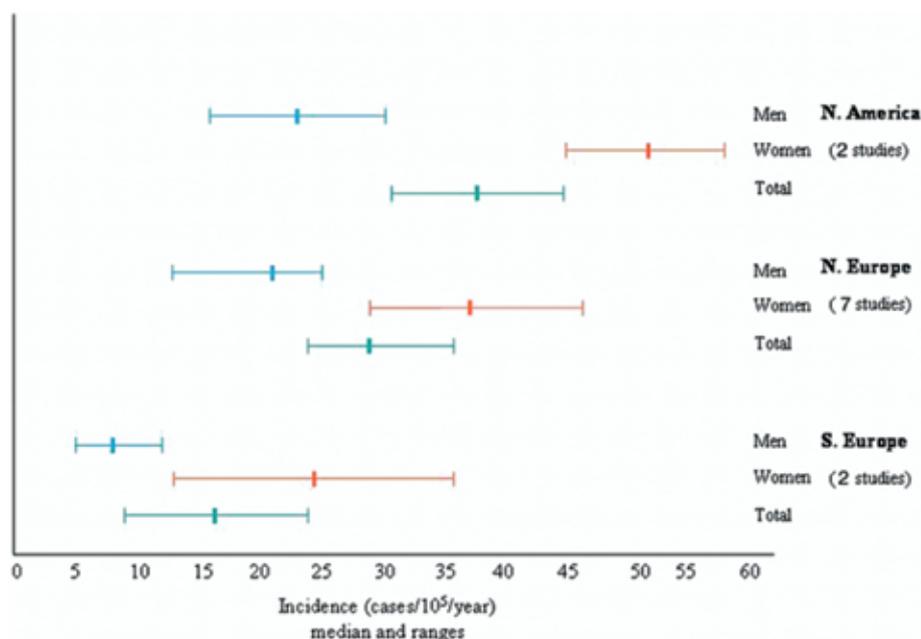


TABELLA 2

STUDI SULLA DISABILITÀ LAVORATIVA NEI PAZIENTI AFFETTI DA AR (MODIFICATA DA [97])	
Primo autore e anno	Percentuale di abbandono dell'attività lavorativa
<b>Stati Uniti</b>	
Yelin 1980 [98]	62% a 10 anni
Pincus 1984 [99]	85% a 9 anni
Yelin 1987 [100]	50% a 10 anni, 60% a 15 anni e 90% a 30 anni
Callahan 1992 [101]	43% a 5 anni
Reisine 1995 [102]	43% a 5 anni
Allaire 1996 [103]	21,7% a 7 anni
Wolfe 1998 [104]	23% a 5 anni, 31,5% a 10 anni e 50% a 20,9 anni
De Roos 1999 [105]	26,5% a 11 anni
<b>Europa</b>	
Makisara 1982 (Finlandia) [106]	40% a 5 anni, 50% a 10 anni e 67% a 15 anni
Borg 1991 (Norvegia) [107]	23% a 2 anni
Eberhardt 1993 (Svezia) [108]	37% a 2 anni
Doeglas 1995 (Olanda) [109]	42% a 2 anni
Mau 1996 (Germania) [110]	37% a 7 anni
Fex 1998 (Svezia) [111]	37% a 8 anni
Salaffi 1998 (Italia) [112]	41,3% a 6 anni
Sokka 1999 (Finlandia) [113]	19% a 2 anni e 44% a 10 anni
Albers 1999 (Olanda) [114]	14% a 1 anno, 42% a 3 anni e 75% a 5 anni
Jäntti 1999 (Finlandia) [115]	31% a 1 anno e 80% a 20 anni
Young 1999 (Inghilterra) [116]	40% a 5 anni
Barrett 2000 (Inghilterra) [117]	14% a 1 anno, 26% a 2 anni, 33% a 5 anni e 39% a 10 anni
Young 2000 (Inghilterra) [118]	22% a 5 anni
Chorus 2001 (Olanda) [119]	34% a 5 anni

del 4,9% con un incremento del 5,1% delle ore impiegate per restituire il medesimo risultato in termini di lavoro [121].

Nel rapporto ANMAR 2008 [122], tra gli intervistati lavoratori affetti da AR, il 22,7% ha segnalato una modificazione seria della propria attività lavorativa a causa della patologia; tuttavia, tale condizione ha interessato solo il 17,9% di coloro che avevano ricevuto una diagnosi negli ultimi 2 anni, contro il 30,1% di quanti convivevano con la malattia da più di 10 (Tabella 3).

In termini di caratteristiche della modifica, il 39,1% ha dichiarato di essere stato costretto a ridurre l'orario di lavoro, il 32,2% di essere andato in pensione, il 10,3% di aver fatto richiesta di pensionamento, il 10,4% di essere stato obbligato ad abbandonare il proprio lavoro e l'8% di aver cambiato lavoro. Non va inoltre dimenticata la percentuale elevata di pazienti che ha dichiarato di essersi assentato ripetutamente dal lavoro a causa di problemi

legati alla malattia, pari al 35% negli under 44.

La mortalità nei pazienti affetti da AR risulta complessivamente maggiore del 50-60% rispetto a quella della popolazione generale (Tabella 4) [123, 124]; l'AR è associata quindi ad una ridotta aspettativa di vita soprattutto nei Paesi in via di sviluppo [125, 126].

Si stima che gli anni di vita persi (Years of Life Lost - YLL -) in un soggetto affetto da AR siano compresi tra 3 e 7 nei Paesi ad alto reddito; le cause di morte risiedono principalmente nelle infezioni, nella patologia renale, polmonare e cardiovascolare [123,127]. In particolare, la patologia cardiovascolare sembrerebbe avere un ruolo predominante, con un aumento del rischio di decesso da causa cardiovascolare del 50-60% nei pazienti affetti da AR [128-130]. Esistono peraltro evidenze che suggerirebbero una maggiore fatalità degli eventi cardiovascolari e una diagnosi tardiva delle comorbidità cardiovascolari nella popolazione affetta da AR [131], così come

TABELLA 3

IMPATTO DELL'AR SULLA VITA LAVORATIVA [122]; * CALCOLATA DALLA DATA DI DIAGNOSI DI MALATTIA DA PARTE DEL REUMATOLOGO FINO A QUELLA DELL'INTERVISTA					
	Durata di malattia*				
	< 2 anni	2-5 anni	5-10 anni	>10 anni	Totale
Percentuale di soggetti che hanno modificato o interrotto il proprio lavoro a causa dell'AR	17,9%	20,5%	20,4%	30,1%	22,7%

TABELLA 4

RISCHI RELATIVI DI DECESSO NEI SOGGETTI AFFETTI DA AR [88]		
Fascia d'età	Maschi	Femmine
0 - 24	2,00	2,00
25 - 64	1,60	1,75
65 +	1,35	1,50

TABELLA 5

YLL E YLD PER AR IN EURO A (*ANDORRA, AUSTRIA, BELGIO, CIPRO, CROAZIA, DANIMARCA, FINLANDIA, FRANCIA, GERMANIA, GRECIA, IRLANDA, ISLANDA, ISRAELE, ITALIA, LUSSEMBURGO, MALTA, MONACO, NORVEGIA, OLANDA, PORTOGALLO, REGNO UNITO, REPUBBLICA CECA, SAN MARINO, SLOVENIA, SPAGNA, SVEZIA, SVIZZERA) E MONDO [88].				
Zona	YLD/100.000		YLL/100.000	
	Maschi	Femmine	Maschi	Femmine
EURO A*	53,3	139,5	2,2	6,9
MONDO	41,9	107,1	1,5	3,4

un'incrementata mortalità a 30 giorni a seguito di eventi cardiovascolari acuti [132].

In tabella 5 si riportano i dati di sintesi relativi ai YLD e ai YLL riportati dal report della WHO sul burden globale dell'AR.

## CONCLUSIONI

L'Artrite Reumatoide (AR) è una malattia cronica infiammatoria multifattoriale caratterizzata da un danno progressivo a carico delle articolazioni sinoviali e da manifestazioni extra-articolari che possono interessare la cute, gli occhi, la mucosa orale, l'apparato respiratorio, il cuore, il sistema nervoso, il sangue e i vasi. L'insorgenza della malattia è quasi sempre insidiosa e il decorso estremamente eterogeneo.

La malattia presenta massima incidenza dopo i 40 anni di età e interessa maggiormente il genere femminile con un rapporto di 2-5:1 rispetto agli uomini; tra i principali fattori di rischio ritroviamo quelli genetici e il fumo, probabilmente coinvolto anche nella determinazione della severità della malattia.

La prevalenza nella popolazione internazionale si attesta all'1% circa con importanti distinzioni in base all'area geografica; in Italia le stime variano dallo 0,33% allo 0,73% per un numero complessivo di pazienti variabile da 200.000 a 279.000. Per quello che attiene l'incidenza il dato italiano si attesterebbe su 98 casi su 100.000 all'anno con valori superiori nel sesso femminile (1,42‰, IC95%: 0,85‰-1,99‰); questo equivale a dire che il numero di casi incidenti stimati in Italia varia tra 38.801 e 80.027 per anno.

La malattia si configura come la trentunesima causa di anni di vita vissuti con disabilità a livello mondiale; in particolare rilevante è il burden of disease in termini di disabilità al lavoro che può raggiungere percentuali del 50-60% a 10 anni dall'esordio di malattia. Di rilievo è anche l'elevata percentuale di individui obbligati ad assentarsi ripetutamente dal lavoro a causa della malattia, in particolare tra i soggetti nell'acme della loro vita produttiva.

Anche il rischio di decesso risulta aumentato del 50-60% rispetto alla popolazione generale: a contribuire a tale dato va in particolare la mortalità da patologie cardio- e cerebro-vascolari.

## Bibliografia

- (1) Grassi W, De Angelis R, Lamanna G, Cervini C. The clinical features of rheumatoid arthritis. *Eur J Radiol* 1998;27 Suppl 1:S18-24.
- (2) Salaffi F, De Angelis R, Grassi W; MArche Pain Prevalence; INvestigation Group (MAPPING) study. Prevalence of musculoskeletal conditions in an Italian population sample: results of a regional community-based study. I. The MAPPING study. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(6):819-28.
- (3) Firestein GS, Budd RC, Harris ED Jr, et al. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 8th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2008.
- (4) Carlsen C, Hergens MP, Grunewald J, et al. Smoking, use of moist snuff, and risk of chronic inflammatory diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:1217-22.
- (5) Källberg H, Padyukov L, Plenge RM, et al. Gene-gene and gene-environment interactions involving HLA-DRB1, PTPN22, and smoking in two subsets of rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet* 2007;80:867-75.
- (6) Song YW, Kang EH. Autoantibodies in rheumatoid arthritis: rheumatoid factors and anticitrullinated protein antibodies. *QJM* 2010;103(3):139-46.
- (7) Aho K, Heliövaara M, Maatela J, Tuomi T, Palusuo T. Rheumatoid factors antedating clinical rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1991;18:1282-4.
- (8) Aho K, von Essen R, Kurki P, Palusuo T, Heliövaara M. Antikeratin antibody and antiperinuclear factor as markers for subclinical rheumatoid disease process. *J Rheumatol* 1993;20:1278-81.
- (9) Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum* 2004;50:380-6.
- (10) Rantapää-Dahlqvist S, de Jong BA, Berglin E, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:2741-9.
- (11) Waaler E. On the occurrence of a factor in human serum activating the specific agglutination of sheep red corpuscles. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1940;17:172-88.
- (12) Bläss S, Engel JM, Burmester GR. The immunologic homunculus in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999;42:2499-506.
- (13) Valesini G, Alessandri C. Anticitrullinated protein/peptide antibodies and rheumatoid factors: two distinct autoantibody systems. *Arthritis Res Ther* 2009;11(5):125.
- (14) Ria F, Penitente R, De Santis M, et al. Collagen-specific T-cell repertoire in blood and synovial fluid varies with disease activity in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2008;10(6):R135.
- (15) Zizzo G, De Santis M, Bosello SL, et al. Synovial fluid-derived T helper 17 cells correlate with inflammatory activity in arthritis, irrespectively of diagnosis. *Clin Immunol* 2011;138(1):107-16.
- (16) Rooney M, Whelan A, Feighery C, Bresnihan B. The immunohistologic features of synovitis, disease activity and in vitro IgM rheumatoid factor synthesis by blood mononuclear cells in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1989;16:459-67.
- (17) Uematsu Y, Wege H, Straus A, et al. The T-cell-receptor repertoire in the synovial fluid of a patient with rheumatoid arthritis is polyclonal. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:8534-38.
- (18) Wagner UG, Koetz K, Weyand CM, Goronzy JJ. Perturbation of the T cell repertoire in rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:14447-52.
- (19) Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2001;358(9285):903-11.
- (20) Fan PT, Leong KH. The use of biological agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Acad Med Singapore* 2007;36(2):128-34.
- (21) Michelutti A, Gremese E, Morassi F, et al. B-cell subsets in the joint compartments of seropositive and seronegative rheumatoid arthritis (RA) and No-RA arthritides express memory markers and ZAP70 and characterize the aggregate pattern irrespectively of the autoantibody status. *Mol Med* 2011;17(9-10):901-9.
- (22) Wood NC, Dickens E, Symons JA, Duff GW. In situ hybridization of interleukin-1 in CD14-positive cells in rheumatoid arthritis. *Clin Immunol Immunopathol* 1992;62:295-300.
- (23) Chu CQ, Field M, Feldmann M, Maini RN. Localization of tumor necrosis factor alpha in synovial tissues and at the cartilage-pannus junction in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1991;34:1125-32.
- (24) Nam J, Emery P. Aspects of TNF inhibitor therapy in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2010;20(4):325-30.
- (25) Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther* 2008;117(2):244-79.
- (26) McQueen FM, Stewart N, Crabbe J, et al. Magnetic resonance imaging of the wrist in early rheumatoid arthritis reveals a high prevalence of erosions at four months after symptom onset. *Ann Rheumatic Dis* 1998;57:350-56.
- (27) McGonagle D, Conaghan PG, O'Connor P, et al. The relationship between synovitis and bone changes in early untreated rheumatoid arthritis: a controlled magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum* 1999;42:1706-11.
- (28) Wolfe F, Sharp JT. Radiographic outcome of recent-onset

- rheumatoid arthritis: a 19-year study of radiographic progression. *Arthritis Rheum* 1998;41:1571-82.
- (29) Drossaers-Bakker KW, de Buck M, van Zeven 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.
- (30) Rindfleisch JA, Muller D. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *Am Fam Physician* 2005;72(6):1037-47.
- (31) Ropes MW, Bennett GA, Cobb S, Jacox R, Jessar RA. 1958 revision of diagnostic criteria for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1959;2:16-20.
- (32) Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.
- (33) Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2010;376(9746):1094-108.
- (34) Banal F, Dougados M, Combescurie C, Gossec L. Sensitivity and specificity of the American College of Rheumatology 1987 criteria for the diagnosis of rheumatoid arthritis according to disease duration: a systematic literature review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1184-91.
- (35) Morvan J, Berthelot J, Devauchelle-Pensec V, et al. Changes over time in the diagnosis of rheumatoid arthritis in a 10 year cohort. *J Rheumatol* 2009;36:2428-34.
- (36) van Dongen H, van Aken J, Lard LR, et al. Efficacy of methotrexate treatment in patients with probable rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2007;56:1424-32.
- (37) Bosello S, Fedele AL, Peluso G, Gremese E, Tolusso B, Ferraccioli G. Very early rheumatoid arthritis is the major predictor of major outcomes: clinical ACR remission and radiographic non-progression. *Ann Rheum Dis* 2011;70(7):1292-5.
- (38) Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010;62(9):2569-81.
- (39) van der Woude D, Houwing-Duistermaat JJ, Toes RE, et al. Quantitative heritability of anti-citrullinated protein antibody-positive and anti-citrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;60:916-23.
- (40) Barton A, Worthington J. Genetic susceptibility to rheumatoid arthritis: an emerging picture. *Arthritis Rheum* 2009;61:1441-46.
- (41) Orozco G, Eyre S, Hinks A, et al. Association of CD40 with rheumatoid arthritis confirmed in a large UK case-control study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:813-16.
- (42) Stahl EA, Raychaudhuri S, Remmers EF, et al. Genome-wide association study meta-analysis identifies seven new rheumatoid arthritis risk loci. *Nat Genet* 2010;42:508-14.
- (43) Plenge RM. Recent progress in rheumatoid arthritis genetics: one step towards improved patient care. *Curr Opin Rheumatol* 2009;21:262-71.
- (44) Totaro MC, Tolusso B, Napolioni V, et al. PTPN22 1858C>T polymorphism distribution in Europe and association with rheumatoid arthritis: case-control study and meta-analysis. *PLoS One* 2011;6(9):e24292.
- (45) Huizinga TWJ, Amos CI, van der Helm-van Mil AHM, et al. Refining the complex rheumatoid arthritis phenotype based on specificity of the HLA-DRB1 shared epitope for antibodies to citrullinated proteins. *Arthritis Rheum* 2005;52:3433-38.
- (46) Gorman JD, Lum RF, Chen JJ, Suarez-Almazor ME, Thomson G, Criswell LA. Impact of shared epitope genotype and ethnicity on erosive disease: a meta-analysis of 3,240 rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 2004;50(2):400-12.
- (47) Ioannidis JP, Tarassi K, Papadopoulos IA, et al. Shared epitopes and rheumatoid arthritis: disease associations in Greece and meta-analysis of Mediterranean European populations. *Semin Arthritis Rheum* 2002;31:361-70.
- (48) Del Puente A, Knowler WC, Pettitt DJ, Bennett PH. High incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in Pima Indians. *Am J Epidemiol* 1989;129:1170-8.
- (49) Enzer I, Dunn G, Jacobsson L, et al. An epidemiologic study of trends in prevalence of rheumatoid factor seropositivity in Pima Indians: evidence of a decline due to both secular and birth-cohort influences. *Arthritis Rheum* 2002;46(7):1729-34.
- (50) Riise T, Jacobsen BK, Gran JT. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in the county of Troms, northern Norway. *J Rheumatol* 2001;27:1386-9.
- (51) Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM. The epidemiology of rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, 1955-1985. *Arthritis Rheum* 1999;42:415-20.
- (52) Aho K, Kaipiainen-Seppanen O, Heliövaara M, Klaukka T. Epidemiology of rheumatoid arthritis in Finland. *Semin Arthritis Rheum* 1998;27:325-34.
- (53) Drosos AA, Alamanos I, Voulgari PV, et al. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis in northwest Greece 1987-1995. *J Rheumatol* 1997;24:2129-33.
- (54) Symmons DP, Barrett EM, Bankhead CR, Scott DG, Silman AJ. The incidence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: results of the Norfolk Arthritis Register. *Br J Rheumatol* 1994;33:735-9.
- (55) Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2005;4(3):130-6.
- (56) David L Scott, Frederick Wolfe, Tom W J Huizinga

- Rheumatoid arthritis *Lancet* 2010; 376: 1094-1108.
- (57) Liao KP, Alfredsson L, Karlson EW. Environmental influences on risk for rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2009;21(3):279-83.
- (58) Stolt P, Bengtsson C, Nordmark B, et al. Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis: results from a population based case-control study, using incident cases. *Ann Rheum Dis* 2003;62:835-841.
- (59) Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, et al. Coffee, tea, and caffeine consumption and risk of rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum* 2002;46:83-91.
- (60) Kuder SA, Peshimam AZ, Agraharam S. Environmental risk factors for rheumatoid arthritis. *Rev Environ Health* 2002;17:307-15.
- (61) Merlini LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum* 2004;50:72-7.
- (62) Balandraud N, Meynard JB, Auger I, et al. Epstein-Barr virus load in the peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis: accurate quantification using real-time polymerase chain reaction. *Arthritis Rheum* 2003;48(5):1223-8.
- (63) Lünemann JD, Frey O, Eidner T, et al. Increased frequency of EBV-specific effector memory CD8+ T cells correlates with higher viral load in rheumatoid arthritis. *J Immunol* 2008;181(2):991-1000.
- (64) Scotet E, David-Ameline J, Peyrat MA, et al. T cell response to Epstein-Barr virus transactivators in chronic rheumatoid arthritis. *J Exp Med* 1996;184(5):1791-800.
- (65) Tosato G, Steinberg AD, Blaese RM. Defective EBV-specific suppressor T-cell function in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1981;305(21):1238-43.
- (66) Tosato G, Steinberg AD, Yarchoan R, et al. Abnormally elevated frequency of Epstein-Barr virus-infected B cells in the blood of patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 1984;73(6):1789-95.
- (67) Alspaugh MA, Henle G, Lennette ET, Henle W. Elevated levels of antibodies to Epstein-Barr virus antigens in sera and synovial fluids of patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 1981;67(4):1134-40.
- (68) Kozireva SV, Zestkova JV, Mikazane HJ, et al. Incidence and clinical significance of parvovirus B19 infection in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2008;35(7):1265-70.
- (69) Saal JG, Steidle M, Einsele H, Müller CA, Fritz P, Zacher J. Persistence of B19 parvovirus in synovial membranes of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1992;12(4):147-51.
- (70) Ebringer A, Rashid T, Wilson C. Rheumatoid arthritis, Proteus, anti-CCP antibodies and Karl Popper. *Autoimmun Rev* 2010;9(4):216-23.
- (71) Loyola-Rodriguez JP, Martinez-Martinez RE, Abud-Mendoza C, Patiño-Marín N, Seymour GJ. Rheumatoid arthritis and the role of oral bacteria. *J Oral Microbiol* 2010;2.
- (72) Cimmino MA, Parisi M, Moggiana G, Mela GS, Accardo S. Prevalence of rheumatoid arthritis in Italy: the Chiavari Study. *Ann Rheum Dis* 1998;57:315-8.
- (73) Marotto D, Nieddu ME, Cossu A, Carcassi A. Prevalence of rheumatoid arthritis in North Sardinia: the Tempio Pausania's study. *Reumatismo* 2005;57(4):273-6.
- (74) Della Rossa A, Neri R, Talarico R, et al. Diagnosis and referral of rheumatoid arthritis by primary care physician: results of a pilot study on the city of Pisa, Italy. *Clin Rheumatol* 2010;29(1):71-81.
- (75) Ciocci A, Buratti L, Di Franco M, Mauceri MT. L'epidemiologia delle malattie reumatiche: confronto fra i dati italiani e quelli stranieri. *Reumatismo* 1999;51 Suppl 2:201.
- (76) <http://demo.istat.it> [Ultimo accesso 20/05/2012].
- (77) Marchesoni A, Govoni M, Valentini G. Il registro italiano della artrite reumatoide aggressiva (GIARA). *Reumatismo* 2003;55(3,Suppl5):72-76.
- (78) Benucci M, Cammelli E, Manfredi M, Saviola G, Baiardi P, Mannoni A. Early rheumatoid arthritis in Italy: study of incidence based on a two-level strategy in a sub-area of Florence (Scandicci-Le Signe). *Rheumatol Int* 2008;28(8):777-81.
- (79) MacGregor AJ, Silman AJ. Rheumatoid arthritis and other synovial disorders: classification and epidemiology. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. *Rheumatology*, 3rd ed. Mosby. p. 757-63.
- (80) Silman AJ, Hochberg MC. *Epidemiology of the rheumatic diseases*. 2nd edition. Oxford University Press, 2001.
- (81) Simonsson M, Bergman S, Jacobsson LT, Petersson IF, Svensson B. The prevalence of rheumatoid arthritis in Sweden. *Scand J Rheumatol* 1999;28:340-3.
- (82) Symmons D, Turner G, Webb R, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: new estimates for a new century. *Rheumatology* 2002;41:793-800.
- (83) Power D, Codd M, Ivers L, Sant S, Barry M. Prevalence of rheumatoid arthritis in Dublin, Ireland: a population based survey. *Ir J Med Sci* 1999;168:197-200.
- (84) Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and Prevalence of Rheumatoid Arthritis, Based on the 1987 American College of Rheumatology Criteria: A Systematic Review. *Semin Arthritis Rheum* 2006;36:182-8.
- (85) Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Therneau TM, Gabriel SE. Is the incidence of rheumatoid arthritis rising?: results from Olmsted County, Minnesota, 1955-2007. *Arthritis Rheum* 2010;62(6):1576-82.

- (86) Rheumatoid Arthritis: National Clinical Guideline for Management and Treatment in Adults. Editors National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK). Source London: Royal College of Physicians (UK); 2009 Feb. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance.
- (87) Pedersen JK, Kjær NK, Svendsen AJ, Hørslev-Petersen K. Incidence of rheumatoid arthritis from 1995 to 2001: impact of ascertainment from multiple sources. *Rheumatol Int* 2009; 29:411-5.
- (88) WHO - The Global Burden of Rheumatoid Arthritis in the year 2000.
- (89) WHO. The global burden of disease: 2004 update. Disponibile online da: [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/GBD\\_report\\_2004update\\_full.pdf](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf).
- (90) Doran M, Crowson C, Pond G, O'Fallon W, Gabriel S. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: A population-based study. *Arthritis Rheum* 2002;46(9):2287-2293.
- (91) Doran M, Crowson C, Pond G, O'Fallon W, Gabriel S. Predictors of infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46(9):2294-2300.
- (92) Panoulas VF, Douglas KM, Milionis HJ, et al. Prevalence and associations of hypertension and its control in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46(9):1477-1482.
- (93) Bacon PA, Stevens RJ, Carruthers DM, Young SP, Kitas GD. Accelerated atherogenesis in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 2002;1(6):338-347.
- (94) Nicola PJ, Maradit-Kremers H, Roger VL, et al. The risk of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: a population-based study over 46 years. *Arthritis Rheum* 2005;52(2):412-420.
- (95) Hochberg MC, Chang RW, Dwosh I, Lindsey S, Pincus T, Wolfe F. The American College of Rheumatology 1991 revised criteria for the classification of global functional status in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992; 35(5):498-502.
- (96) Brooks PM. *MJA Practice Essentials - Rheumatology*. Sydney: Australasian Medical Publishing Company Limited, 1997.
- (97) Salaffi F, Stancati A. Disability and quality of life of patients with rheumatoid arthritis: assessment and perspectives. *Reumatismo* 2004;56(Suppl. 1):87-106.
- (98) Yelin E, Meenan R, Nevitt M, Epstein W. Work disability in rheumatoid arthritis: effects of disease, social, and work factors. *Ann Rheum Dis* 1980;95:551-6.
- (99) Pincus T, Callahan LF, Sale WG, Brooks AL, Payne LE, Vaughn WK. Severe functional declines, work disability, and increased mortality in seventy-five rheumatoid arthritis patients studied over nine years. *Arthritis Rheum* 1984;27:864-72.
- (100) Yelin E, Henke C, Epstein W. The work dynamics of the person with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987;30:507-12.
- (101) Callahan LF, Bloch DA, Pincus T. Identification of work disability in rheumatoid arthritis: physical, radiographic and laboratory variables do not add explanatory power to demographic and functional variables. *J Clin Epidemiol* 1992;45:127-38.
- (102) Reisine S, McQuillan J, Fifield J. Predictors of work disability in rheumatoid arthritis patients. A five-year follow up. *Arthritis Rheum* 1995;38:1630-7.
- (103) Allaire SH, Anderson JJ, Meenan RF. Reducing work disability associated with rheumatoid arthritis: identification of additional risk factors and persons likely to benefit from intervention. *Arthritis Care Res* 1996; 9:349-57.
- (104) Wolfe F, Hawley DJ. The long-term outcomes of rheumatoid arthritis: Work disability: a prospective 18 year study of 823 patients. *J Rheumatol* 1998;25:2108-17.
- (105) De Roos AJ, Callahan LF. Differences by sex in correlates of work status in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res* 1999;12:381-91.
- (106) Makisara GL, Makisara P. Prognosis of functional capacity and work capacity in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 1982;1:117-25.
- (107) Borg G, Allander E, Berg E, Brodin U, From A, Trang L. Aurano-fin treatment in early rheumatoid arthritis may postpone early retirement. Results from a 2-year double blind trial. *J Rheumatol* 1991;18:1015-20.
- (108) Eberhardt K, Larsson BM, Nived K. Early rheumatoid arthritis-some social, economical, and psychological aspects. *Scand J Rheumatol* 1993;22:119-23.
- (109) Doeglas D, Suurmeijer T, Krol B, Sanderman R, van Leeuwen M, van Rijswijk M. Work disability in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1995;54:455-60.
- (110) Mau W, Bornmann M, Weber H, Weidemann HF, Hecker H, Raspe HH. Prediction of permanent work disability in a follow-up study of early rheumatoid arthritis: results of a tree structured analysis using RECPAM. *Br J Rheumatol* 1996;35:652-9.
- (111) Fex E, Larsson BM, Nived K, Eberhardt K. Effect of rheumatoid arthritis on work status and social and leisure time activities in patients followed 8 years from onset. *J Rheumatol* 1998;25:44-50.
- (112) Salaffi F, Ricciardi MR, Carotti M, Peroni M, Cervini C. La disabilità al lavoro nell'artrite reumatoide all'esordio: Valutazione prospettica di 6 anni. *Reumatismo* 1998;50 (Suppl 3):abstract 248.
- (113) Sokka T, Kautiainen H, Mottonen T, Hannonen P. Work disability in rheumatoid arthritis 10 years after the diagnosis. *J Rheumatol* 1999;26:1681-5.
- (114) Albers JM, Kuper HH, van Riel PL, et al. Socio-economic

- consequences of rheumatoid arthritis in the first years of the disease. *Rheumatology* 1999;38:423-30.
- (115) Jäntti J, Aho K, Kaarela K, Kautiainen H. Work disability in an inception cohort of patients with seropositive rheumatoid arthritis: a 20 year study. *Rheumatology* 1999;38:1138-41.
- (116) Young A, Biddle P, Cox N. Predicting work disability in early rheumatoid arthritis. Results from a 5 years inception cohort of 677 patients (abstract). *Ann Rheum Dis* 1999;58(suppl.):92.
- (117) Barrett EM, Scott DG, Wiles NJ, Symmons DP. The impact of rheumatoid arthritis on employment status in the early years of disease: a UK community-based study. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:1403-9.
- (118) Young A, Dixey J, Cox N, et al. How does functional disability in early rheumatoid arthritis (RA) affect patients and their lives? Results of 5 years of follow-up in 732 patients from the Early RA Study (ERAS). *Rheumatology* 2000;39:603-11.
- (119) Chorus AMJ, Miedema HS, Wevers CWJ, van der Linden S. Work factors and behavioural coping in relation to withdrawal from the labour force in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001;60:1025-32.
- (120) Geuskens GA, Burdorf A, Hazes JM. Consequences of rheumatoid arthritis for performance of social roles—a literature review. *J Rheumatol* 2007;34(6):1248-60.
- (121) Walker N, Michaud K, Wolfe F. Work limitations among working persons with rheumatoid arthritis: results, reliability, and validity of the work limitations questionnaire in 836 patients. *J Rheumatol* 2005;32(6):1006-12.
- (122) ANMAR, SIR, CENSIS: Un percorso ad ostacoli. Primo Rapporto Sociale sull'Artrite Reumatoide. 2008. Disponibile online al sito: [http://www.anmar-italia.it/images/stories/PDF/Report\\_Sociale\\_AR.pdf](http://www.anmar-italia.it/images/stories/PDF/Report_Sociale_AR.pdf).
- (123) Sokka T, Abelson B, Pincus T. Mortality in rheumatoid arthritis: 2008 update. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26(5 Suppl 51):S35-61.
- (124) Pieringer H, Pichler M. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with rheumatoid arthritis: vascular alterations and possible clinical implications. *QJM* 2011;104(1):13-26.
- (125) Darmawan J, Muirden KD, Valkenburg HA, Wigley RD. The epidemiology of rheumatoid arthritis in Indonesia. *Br J Rheumatol* 1993;32(7):537-540.
- (126) Choi HK, Hernan MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet* 2002;359(9313):1173-1177.
- (127) Wicks IP, Moore J, Fleming A. Australian mortality statistics for rheumatoid arthritis 1950-81: analysis of death certificate data. *Ann Rheum Dis* 1988; 47(7):563-569.
- (128) Levy L, Fautrel B, Barnetche T, Schaeffer T. Incidence and risk of fatal myocardial infarction and stroke events in rheumatoid arthritis patients. A systematic review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:673-9.
- (129) Aviñá-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etminan M, Esdaile JM, Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum* 2008;59:1690-7.
- (130) Meune C, Touzé E, Trinquart L, Allanore Y. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:1309-13.
- (131) Goodson N, Marks J, Lunt M, Symmons D. Cardiovascular admissions and mortality in an inception cohort of patients with rheumatoid arthritis with onset in the 1980s and 1990s. *Ann Rheum Dis* 2005;64(11):1595-1601.
- (132) Van Doornum S, Brand C, King B, Sundararajan V. Increased case fatality rates following a first acute cardiovascular event in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54(7):2061-8.



### 3. Approccio terapeutico all'Artrite Reumatoide (AR): focus sui farmaci biologici

Chiara Cadeddu, Chiara de Waure, Maria Rosaria Gualano, Nicola Nicolotti, Francesco Di Nardo, Giuseppe La Torre, Walter Ricciardi

#### INTRODUZIONE

Secondo le Linee Guida della Società Italiana di Reumatologia (SIR), la gestione terapeutica dell'Artrite Reumatoide (AR) ha come obiettivi principali [1]:

- Ridurre i sintomi, in particolare il dolore;
- Eliminare la sinovite;
- Eliminare l'attività di malattia, per prevenire il danno articolare e la disabilità funzionale.

Analogamente, il National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) individua nella modificazione del decorso della patologia, che ritardi o fermi del tutto la progressione radiologica correlata al progressivo deficit funzionale, la chiave per giungere alla remissione, scopo finale del trattamento [2]. Il raggiungimento degli obiettivi suddetti è tuttavia possibile solo intervenendo con la terapia in fase precoce [2]. In caso di malattia già avanzata l'obiettivo terapeutico è quello di minimizzarne l'attività (raggiungere la low disease activity), per ottimizzare la possibilità di prevenire l'avanzamento del danno articolare e le sue conseguenze invalidanti [2].

I farmaci attualmente utilizzati per il trattamento dell'AR sono [2]:

- Farmaci in grado di modificare il decorso della malattia (i cosiddetti DMARDs, Disease Modifying Antirheumatic Drugs);
- Glucocorticoidi;
- Analgesici e Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei (FANS);
- Farmaci biologici.

Come affermato anche nelle Linee Guida della British Society for Rheumatology (BSR), la gestione terapeutica del paziente differisce a seconda che l'AR sia in fase precoce (primi 2 anni) o sia già avanzata [3,4].

Dal momento che la distruzione articolare inizia entro poche settimane dall'esordio dei sintomi, è imperativo operare una diagnosi

tempestiva per rientrare nella cosiddetta "finestra di opportunità" che consente il trattamento precoce, fondamentale per ridurre la velocità di progressione della malattia [5-8]. Ciò è possibile oggi grazie all'utilizzo di DMARDs e/o farmaci biologici i quali, inibendo direttamente o indirettamente l'azione delle citochine pro-infiammatorie, rallentano l'avanzamento del danno strutturale [9, 10].

IDMARDs più importanti con le loro rispettive caratteristiche sono elencati in tabella 1.

Tra i **DMARDs** quello più utilizzato e con il quale si ottiene una migliore compliance è il *methotrexate* (MTX), pietra miliare della gran parte dei regimi terapeutici per l'AR [11-14]. Questo farmaco ha sostituito ormai da diversi anni i Sali d'oro con il grande vantaggio di un più rapido, benché ancora relativamente lento, inizio di azione e soprattutto di effetti collaterali meno gravi [15,16]. Nonostante il frequente utilizzo, la nota efficacia e la grande esperienza accumulata in più di 20 anni dalla sua introduzione nella pratica clinica, vere e proprie linee guida inerenti all'impiego del MTX in reumatologia non sono ad oggi disponibili [17]. Per tali motivi nel 2010 un gruppo di 37 reumatologi italiani ha formulato 15 raccomandazioni su vari aspetti correlati all'utilizzo del MTX nella pratica clinica, fondate sulla Evidence Based Medicine (EBM), che potranno fornire uno strumento utile per operare adeguatamente nella pratica clinica quotidiana [16].

I **glucocorticoidi** (GC) sono impiegati per il trattamento dell'AR fin dal 1948 [18]: l'entusiasmo determinato dagli straordinari miglioramenti ottenuti all'esordio si spense presto, quando medici e pazienti osservarono gli importanti eventi avversi legati a tale classe di farmaci [19]. Il potenziale dei GC nell'alleviare efficacemente i sintomi della malattia è comunque ben riconosciuto, al punto tale che questi farmaci sono tuttora ampiamente impiegati [19].

TABELLA 1

## DMARDS PER IL TRATTAMENTO DELL'AR (ADATTATO DA RINDFLEISCH JA ET AL. [6]).

DMARD	Posologia	Tempo necessario per osservare benefici	Reazioni avverse	Monitoraggio	Commenti
<i>Azatioprina</i>	2-2.5 mg/kg / die per os	2 – 3 mesi	Nausea Rare: leucopenia, sepsi, linfoma	Emocromo ogni 1-2 settimane finché si stabilizza il dosaggio, in seguito ogni 1-3 mesi	Meno utilizzato rispetto agli altri DMARDS per la maggiore tossicità
<i>Ciclosporina</i>	2,5-5 mg/kg/die per os	2-4 mesi	Nausea, parestesie, tremore, cefalea, ipertrofia gengivale, ipertricosi Rare: ipertensione, nefrite, sepsi	Creatininemia ogni 2 settimane finché si stabilizza il dosaggio, in seguito ogni mese; emocromo, test di funzionalità epatica e potassiemia	Beneficio clinico significativo fino a 1 anno, la tossicità ne limita l'utilizzo
<i>D-Penicillamina</i>	250-750 mg/die per os	3-6 mesi	Nausea, ageusia, rash, piastrinopenia reversibile Rare: proteinuria, autoimmunità tardiva	Emocromo e proteinuria ogni 2 settimane finché si stabilizza il dosaggio, in seguito ogni 1-3 mesi	Utilizzo meno frequente rispetto agli altri DMARDS
<i>Idrossiclorochina</i>	6 mg/kg//die per os	2-6 mesi	Nausea, cefalea Rare: dolore addominale, miopatia, retinopatia	Visita oculistica ogni 12 mesi in pazienti dai 40 anni in su e in pazienti con precedenti patologie oculari	Utilizzabile in caso di diagnosi incerta, modesta efficacia ma tossicità relativamente lieve
<i>Sali d'oro (intramuscolo)</i>	25-50 mg i.m. ogni 1-4 settimane	6-8 settimane	Ulcere orali, sintomi vasomotori dopo l'iniezione Rare: leucopenia, piastrinopenia, proteinuria, colite	Emocromo e proteinuria ogni 2 settimane finché si stabilizza il dosaggio, in seguito dopo ogni iniezione	Bassa compliance nei trial a causa dell'elevata tossicità
<i>Leflunomide</i>	20 mg/die per os	4-12 settimane	Nausea, diarrea, rash, alopecia, elevata teratogenicità (anche dopo sospensione) Rare: leucopenia, epatite, piastrinopenia	Esami sierologici per HBV e HCV nei pazienti ad alto rischio; emocromo, creatininemia e test di funzionalità epatica per 6 mesi e in seguito ogni 1-2 mesi. Ripetere AST o ALT ogni 2-4 settimane se inizialmente elevate e aggiustare la dose se necessario.	Inibisce la sintesi pirimidinica e può sopprimere l'attivazione delle cellule T; migliora molteplici outcome clinici e ritarda il danno radiografico articolare; può essere eliminata dall'organismo con la colestiramina in pazienti che vogliono intraprendere una gravidanza
<i>Methotrexate (MTX)</i>	10-25 mg/ settimana per os/i.m./s.c.	1-2 mesi	Nausea, diarrea, astenia, ulcere orali, rash, alopecia, transaminasi elevate Rare: neutropenia, piastrinopenia, polmonite, sepsi, epatite, linfoma EBV-correlato, accelerata formazione di noduli reumatoidi	Emocromo, creatininemia e test di funzionalità epatica ogni 1-2 mesi; ripetere transaminasi dopo 2-4 settimane se inizialmente elevate e aggiustare la dose secondo le necessità. Eseguire biopsia epatica se elevazione transaminasi persiste nonostante la sospensione.	Efficacia in tempi rapidi (6-10 settimane), tende a produrre risultati più duraturi nel tempo rispetto agli altri DMARDS e riduce la mortalità da tutte le cause. Può essere utilizzato in caso di diagnosi incerta. Spesso utilizzato in combinazione con biologici.
<i>Sulfasalazina</i>	2-3 g/die per os in dosi suddivise	1-3 mesi	Nausea, diarrea, cefalea, ulcere orali, rash, alopecia, opacità del cristallino, oligospermia reversibile, aumento transaminasi Rara: leucopenia	Emocromo ogni 2-4 settimane per i primi 3 mesi, in seguito ogni 3 mesi	Rapidità di efficacia (8-13 settimane), disponibile in supposte, possibilità di utilizzo in caso di diagnosi incerta, effetti modesti rispetto agli altri farmaci

Dalle recenti raccomandazioni di 14 esperti francesi, sviluppate sulla base di dati della letteratura ed esperienza clinica e relative all'utilizzo dei GC nella terapia dell'AR, è emerso quanto segue [19]:

- La terapia steroidea in bolo dovrebbe essere riservata a pazienti selezionati;
- Il GC di scelta per la terapia intra-articolare è il triamcinolone esacetone ed è necessario mantenere a riposo l'articolazione per circa 24 ore dopo l'iniezione;
- Per la terapia steroidea orale si consiglia di utilizzare agenti a breve emivita in monosomministrazione giornaliera;
- Si deve tendere all'utilizzo della dose più bassa possibile al fine di ridurre i possibili, tanti effetti collaterali e informare il paziente dei rischi e dei sintomi associati ad una brusca interruzione e quindi della necessità di riprendere prontamente la terapia al loro manifestarsi.

In altri recenti studi è stato inoltre evidenziato che l'utilizzo dei GC in fase iniziale di malattia è in grado di ridurre la progressione del danno radiografico, oltre che di indurre remissioni più durature [20,21].

Per il trattamento sintomatico del dolore, invece, le Linee Guida prevedono l'utilizzo di **analgesici** e, in seconda battuta, di **FANS**, da somministrare al minor dosaggio efficace [1]. Nonostante le nuove scoperte sulla sua fisiopatologia, gli efficaci approcci terapeutici emergenti e i nuovi farmaci, il cui profilo di sicurezza ne consente un utilizzo sicuro a lungo termine, il dolore continua infatti a rappresentare una delle maggiori cause di disabilità [22].

I **farmaci biologici** infine, detti anche modificatori di risposta biologica o più semplicemente biologici, sono in ordine temporale l'ultima classe di farmaci introdotta nel trattamento dell'AR [23]. Essi rappresentano agenti terapeutici in grado di inibire l'attività citochinica, l'attivazione cellulare e la trascrizione di geni dell'infiammazione attraverso diversi meccanismi [24]. Ne fanno parte anticorpi monoclonali, recettori solubili di citochine e forme ricombinanti di antagonisti naturali di citochine o di loro recettori [25].

I primi due farmaci biologici sviluppati per il trattamento dell'AR sono stati agenti bloccanti il Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), etanercept e infliximab [26]. Successivamente altri biologici sono entrati nella pratica clinica, tra cui anakinra (forma ricombinante dell'antagonista naturale del recettore dell'interleuchina-1), adalimumab

(anticorpo monoclonale interamente umanizzato anti- TNF- $\alpha$ ) e il più recente tocilizumab (anticorpo monoclonale umanizzato inibitore del recettore dell'interleuchina-6) [27-29]. In realtà oggi, parlando dei biologici, si sta implementando il concetto di "targeted therapy": si tende infatti a preferire sempre più il concetto di cosiddetti farmaci *immunomodulatori* in quanto molto più specifici e gravati da minori effetti collaterali rispetto ai vecchi immunosoppressori (agenti citotossici e corticosteroidi) [25].

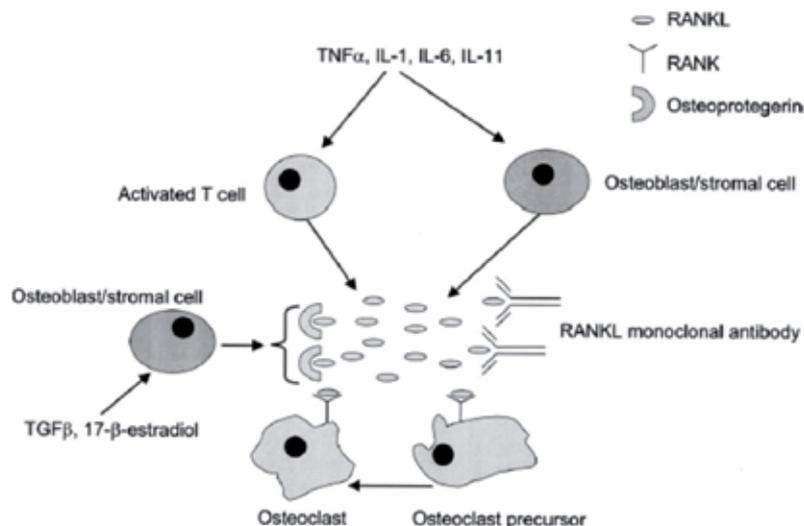
Alla luce delle evidenze disponibili, tra i vari farmaci il MTX rappresenta la terapia di fondo di scelta, in quanto dotato di miglior profilo efficacia/tossicità [1, 30]. La "terapia d'attacco", che prevede la combinazione di due o più DMARDs, è riservata soltanto a casi selezionati in cui la patologia si manifesta in maniera aggressiva [1]. Se dopo 3 mesi di terapia di combinazione il paziente non mostra miglioramenti, è consigliato in seconda linea orientarsi verso i farmaci biologici (in alternativa o preferibilmente in associazione al MTX o a un altro DMARD), che consentono il blocco selettivo di citochine ritenute importanti nella sequenza patogenetica della malattia (TNF- $\alpha$ , interleuchina-1, interleuchina-6) [1, 31]. L'aggiunta dei farmaci biologici alla terapia tradizionale riduce la progressione del danno articolare nella maggior parte dei pazienti, limitandone l'invalidità e migliorandone la qualità di vita [32]. In particolare, gli inibitori del TNF- $\alpha$  (meno quelli dell'interleuchina-1) rappresentano un'importante opzione terapeutica grazie alla loro capacità di ridurre rapidamente i sintomi e i segni della malattia, nonché di arrestare la progressione del danno strutturale (Figura 1) [33].

Anche per quanto riguarda la limitazione del danno articolare si è dimostrato radiologicamente che l'associazione di un biologico al MTX è più efficace rispetto al MTX da solo [35-37]. Per quanto riguarda il paziente non-responder a un primo DMARD, non è possibile raccomandare se optare per un altro DMARD o per un biologico a causa del limitato numero di studi di confronto diretto [2]. Dai pochi dati disponibili è emerso ad esempio che, in tale condizione, etanercept è superiore alla sulfasalazina per il controllo dei sintomi e il beneficio funzionale, ma le evidenze sono purtroppo ancora limitate [38]. Il beneficio sul controllo dei sintomi, sulla funzionalità e sulla qualità di vita conferito dall'associazione di un biologico a un DMARD tradizionale nei pazienti con malattia attiva è comunque notevole e osservabile in tutti gli studi [35-37, 39-44].

Nella tabella 2 sono riassunte le caratteristiche

FIGURA 1

I MECCANISMI DI RIASSORBIMENTO OSSEO CHE COINVOLGONO RANKL, RANK E OSTEOPROTEGERINA COME TARGET TERAPEUTICO DEGLI INIBITORI DEL TNF- $\alpha$  E DELL'INTERLEUCHINA-1 NELL'AR [34].



principali dei farmaci biologici attualmente in commercio per la terapia dell'AR; gli aspetti relativi alla loro efficacia e sicurezza verranno approfonditi a seguire.

## FARMACI BIOLOGICI

### Efficacia

**Inibitori del TNF- $\alpha$  (ATC L04AB):** Humira® (*adalimumab*), Remicade® (*infliximab*), Simponi® (*golimumab*), Cimzia® (*certolizumab*), Enbrel® (*etanercept*)

**Adalimumab** è un anticorpo monoclonale ricombinante umano IgG1, espresso in cellule ovariche di criceto cinese. Tale farmaco si lega specificamente al TNF $\alpha$  e blocca la sua interazione con i recettori di superficie p55 e p75 [46]. Per quanto riguarda l'AR, adalimumab, in combinazione con MTX, è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da malattia attiva di grado da moderato a grave quando la risposta ai DMARDs, compreso il MTX, risulta inadeguata e per il trattamento della forma grave, attiva e progressiva in adulti non precedentemente trattati con MTX. Adalimumab può essere somministrato come monoterapia in caso di intolleranza al MTX o quando il trattamento continuato con MTX non è appropriato. La dose raccomandata è di 40 mg, per via sottocutanea, a settimane alterne. Durante il trattamento con adalimumab

è possibile continuare l'assunzione di MTX, glucocorticoidi, salicilati, FANS o analgesici [46]. Per quanto riguarda l'efficacia di tale molecola, si riportano i risultati di una meta-analisi pubblicata nel 2010 [47]. Negli otto studi (trial clinici randomizzati controllati) inclusi nell'analisi, era prevista la somministrazione di adalimumab tutte le settimane o a settimane alterne, al dosaggio di 20 o 40 mg, da solo o in combinazione con MTX, e confrontato con il placebo, da solo o associato al MTX. L'outcome primario di questi studi era valutare l'efficacia in base alle risposte ACR20, ACR50 e ACR70. Per tutte e tre le risposte valutate, adalimumab, da solo o in combinazione con MTX, è risultato superiore rispetto al placebo, da solo o in combinazione con MTX, dopo sei mesi e anche dopo più di un anno di terapia. Dopo 52 settimane di trattamento, i Rischi Relativi (RR) di raggiungere le risposte ACR20, ACR50 e ACR70 sono stati rispettivamente 1,85 (IC95%=1,07-3,19), 2,80 (IC95%=1,16-6,77) e 3,23 (IC95%=1,37-7,61), comparando adalimumab associato con MTX versus MTX da solo [47]. In aggiunta, secondo i risultati dello studio PREMIER [48], in cui è stata paragonata l'efficacia della terapia con adalimumab associato a MTX rispetto alla monoterapia con MTX o con adalimumab, la terapia di combinazione è risultata superiore:

- per il miglioramento dei segni e dei sintomi di malattia (con il raggiungimento degli score ACR);
- per gli effetti di minore progressione radiografica (1,9 unità sharp vs. 10,4 unità

TABELLA 2

PRINCIPALI FARMACI BIOLOGICI PER IL TRATTAMENTO DELL'AR (ADATTATA DA RINDFLEISCH JA ET AL [6] E VAN VOLLENHOVEN RF. [45]).

Farmaco biologico	Posologia	Tempo necessario per osservare benefici	Reazioni avverse	Monitoraggio	Commenti
<i>Abatacept</i>	500-1000 mg/mese e.v.	Da 1 a 6 mesi	Reazioni infusionali, infezioni	Emocromo, test di funzionalità epatica, albumina, creatinina, VES e PCR ogni 1-2 mesi	Molecola CTLA4 ricombinante dimerizzata sulla porzione Fc di una IgG; blocca la costimolazione delle cellule T
<i>Adalimumab</i>	40 mg s.c. ogni 2 settimane con possibilità di aumentare la dose a 40 mg a settimana nei pazienti che mostrano una riduzione nella risposta	Da pochi giorni a 4 mesi (in combinazione con il MTX)	Reazioni infusionali, aumentato rischio infettivo (incluso la riattivazione tubercolare) Rari: disordini demielinizanti	Monitoraggio TBC, istoplasmosi e altre infezioni; emocromo e ALT prima di iniziare la terapia e ogni mese finché si stabilizza il dosaggio ed eventualmente ogni 2-3 mesi in seguito	Anticorpo monoclonale anti-TNF $\alpha$ , con capacità dimostrata di riduzione dell'attività di malattia con profilo di sicurezza accettabile
<i>Anakinra</i>	100-150 mg/die s.c.	Entro 12 settimane, effetti durevoli a partire da 24 settimane	Infezioni, neutropenia, cefalea, capogiri, nausea Rara: ipersensibilità	Emocromo prima di iniziare la terapia, ogni mese per i primi 3 mesi e in seguito ogni 3 mesi	Antagonista del recettore dell'interleuchina-1, utilizzato al fallimento di un DMARD o di un altro biologico
<i>Etanercept</i>	25 mg 2 volte alla settimana s.c. oppure 50 mg/settimana s.c.	Da pochi giorni a 12 settimane	Controindicato in caso di infezioni, lievi reazioni nel sito di iniezione Rara: demielinizzazione	Emocromo e ALT prima di iniziare la terapia, poi ogni mese finché si stabilizza la dose ed eventualmente ogni 2-3 mesi successivamente	Recettore ricombinante del TNF dimerizzato sulla porzione Fc di una IgG1 con capacità di inibizione del TNF- $\alpha$ e rallentamento del danno articolare
<i>Infliximab</i>	3 mg/kg i.v. alle settimane 0, 2 e 6, poi ogni 8 settimane (possibilità di aumentare la dose in caso di risposta incompleta)	Da pochi giorni a 4 mesi (in combinazione con il MTX)	Reazioni infusionali, aumentato rischio infettivo, inclusa la possibilità di riattivazione tubercolare Rari: disordini demielinizanti	Monitoraggio TBC, istoplasmosi e altre infezioni; emocromo e ALT prima di iniziare la terapia e ogni mese finché si stabilizza il dosaggio ed eventualmente ogni 2-3 mesi in seguito	Anticorpo monoclonale anti-TNF $\alpha$ , con capacità dimostrata di riduzione dell'attività di malattia con profilo di sicurezza accettabile
<i>Rituximab</i>	1000 mg, 2 infusioni e.v. a distanza di 2 settimane. Eventuale ripetizione del ciclo in caso di ripresa di attività di malattia dopo 6 mesi o più	Circa 3 mesi	Reazioni infusionali, infezioni	Esami sierologici per HBV e HCV prima di iniziare la terapia nei pazienti ad alto rischio; emocromo, conta delle cellule CD20+ periferiche, test di funzionalità renale, equilibrio idroelettrolitico	Struttura chimerica monoclonale, agisce attraverso la deplezione delle cellule B
<i>Golimumab</i>	50 mg s.c., una volta al mese, nello stesso giorno di ogni mese, in associazione a MTX	12-14 settimane	Sepsi, polmoniti, tubercolosi, infezioni fungine invasive, infezioni opportunistiche, disordini demielinizanti, linfomi, riattivazioni del virus dell'epatite B, processi autoimmuni (sindromi lupus-like), reazioni ematologiche	Monitoraggio TBC, istoplasmosi e altre infezioni; emocromo e ALT prima di iniziare la terapia e ogni mese	Anticorpo monoclonale umano che forma complessi stabili a elevata affinità sia per la forma solubile, sia per quella transmembrana bioattiva del TNF- $\alpha$ umano
<i>Certolizumab</i>	200 mg s.c./2 volte a settimana o 400 mg s.c./mese	Entro le prime 12 settimane di trattamento	Reazioni infusionali, aumentato rischio infettivo (incluso la riattivazione tubercolare) Rari: disordini demielinizanti	Monitoraggio TBC, istoplasmosi e altre infezioni; emocromo e ALT prima di iniziare la terapia e ogni mese	Frammento di anticorpo ricombinante umanizzato pegilato diretto contro il TNF- $\alpha$
<i>Tocilizumab</i>	8 mg/kg e.v. ogni 4 settimane	Da 2 settimane in poi	Reazioni infusionali, infezioni, citopenia, ipercolesterolemia	Emocromo e test di funzionalità epatica ogni 4-8 settimane; colesterolemia a 4-8 settimane dall'inizio della terapia, ogni 6 mesi in seguito	Anticorpo monoclonale umanizzato diretto contro il recettore dell'interleuchina-6

e 5,5 unità, dopo 2 anni di trattamento, per il gruppo con la terapia di combinazione, la monoterapia con MTX o adalimumab, rispettivamente);

c. per il successivo raggiungimento della remissione clinica.

**Infliximab** è un anticorpo monoclonale chimerico umano-murino ricombinante che si lega alla forma solubile e transmembrana del TNF- $\alpha$  con elevata affinità, così da neutralizzarne l'attività biologica [49]. L'indicazione all'uso del farmaco per l'AR prevede la somministrazione in pazienti adulti con malattia attiva, da moderata a grave, in combinazione con MTX, quando la risposta ai DMARD, compreso MTX, è inadeguata. La somministrazione del farmaco avviene tramite infusioni endovenose lente (almeno 2 ore) a un dosaggio di 3 mg/Kg, seguite da successive somministrazioni, dello stesso dosaggio, a 2 e a 6 settimane dal primo trattamento. Successivamente al primo ciclo, sono indicate infusioni ogni 2 mesi. E' possibile aumentare la dose in caso di risposta incompleta. Intervalli tra le somministrazioni superiori alle 16 settimane non sono raccomandati a causa dell'aumentato rischio di reazioni di ipersensibilità [50,51]. Recenti studi indicano la possibilità di infusioni con durata di non meno di un'ora in pazienti che hanno già ricevuto il farmaco e l'hanno ben tollerato [52]. Secondo i risultati della meta-analisi di Wiens e colleghi [47], che ha incluso sette trial che avevano valutato l'efficacia del farmaco, infliximab si è dimostrato superiore al placebo con MTX, nell'impiego dalle 14 alle 30 settimane, per tutte e tre le risposte ACR. Se impiegato invece a lungo termine (fino a 2 anni), il farmaco è risultato avere un'efficacia statisticamente significativa solo per il criterio ACR50, con un RR di 1,55 (IC95%=1,16-2,08), ma non per il raggiungimento dei livelli di risposta ACR20 (RR=1,67; IC95%= 0,99-2,80) e ACR70 (RR=1,60; IC95%=0,91-2,82).

**Golimumab** è una molecola di più recente introduzione ed è un anticorpo monoclonale umano, prodotto da linea cellulare di ibridomi murini con tecnologia DNA ricombinante, che forma complessi stabili a elevata affinità sia per la forma solubile, sia per quella transmembrana bioattiva del TNF- $\alpha$  umano, impedendone il legame ai suoi recettori. Come da scheda tecnica [53], le indicazioni di golimumab relativamente all'AR prevedono l'impiego, in associazione con MTX, per il trattamento dell'AR in fase attiva di grado da moderato a grave, in pazienti adulti, quando

la risposta ai DMARDs, incluso MTX, sia stata inadeguata, e per il trattamento dell'AR grave, attiva e progressiva negli adulti non precedentemente trattati con MTX. Il farmaco deve essere somministrato, in concomitanza con MTX, alla dose di 50 mg, una volta al mese, nello stesso giorno di ogni mese, tramite iniezione sottocutanea. L'efficacia di golimumab è stata valutata in tre trial clinici, condotti su più di 1.500 pazienti di età  $\geq 18$  anni. Lo studio GO-BEFORE [54] ha valutato 637 pazienti con AR in fase attiva, mai trattati con MTX né con un farmaco anti-TNF. Lo studio GO-FORWARD [55] ha valutato 444 pazienti che avevano già impiegato MTX. In questi studi, i pazienti sono stati randomizzati per ricevere placebo + MTX, golimumab 50 mg + MTX, golimumab 100 mg + MTX o golimumab 100 mg + placebo. Infine, lo studio GO-AFTER [56] ha valutato 445 pazienti trattati in precedenza con uno o più farmaci anti-TNF (adalimumab, etanercept, o infliximab). I pazienti sono stati assegnati per randomizzazione a placebo, golimumab 50 mg, o golimumab 100 mg. Durante lo studio, i pazienti hanno potuto continuare la terapia con MTX, sulfasalazina, e/o idrossiclorochina. I pazienti avevano interrotto le precedenti terapie con anti-TNF per i seguenti motivi: mancanza di efficacia (58%), intolleranza (13%), e/o motivi diversi da sicurezza o efficacia (ad esempio per ragioni finanziarie).

I risultati di questi studi, relativamente ai livelli di risposta ACR, sono mostrati nella Tabella 3.

**Certolizumab pegol** è un frammento di anticorpo ricombinante umanizzato pegilato diretto contro il TNF- $\alpha$ . La coniugazione a polietilene glicole (PEG) permette di aumentare l'emivita della molecola e quindi ridurre la frequenza di somministrazioni [58] a prezzo, tuttavia, di un maggior pericolo di protratta immunosoppressione [59]. Esso viene offerto in soluzione iniettabile in siringa preimpilata e viene indicato, in combinazione con MTX, per il trattamento dell'AR attiva di grado da moderato a grave in pazienti adulti quando la risposta ai DMARDs sia risultata inadeguata [60]. La dose iniziale raccomandata in pazienti adulti è di 400 mg (2 iniezioni da 200 mg ciascuna in un giorno) alle settimane 0, 2 e 4, seguita da una dose di mantenimento di 200 mg ogni 2 settimane [60].

Con riferimento all'efficacia del trattamento con certolizumab, sono interessanti i risultati di una metanalisi Cochrane pubblicata nel 2011 da

TABELLA 3

RISULTATI DEGLI STUDI SU GOLIMUMAB, IN PAZIENTI CON AR, DOPO 14 O 24 SETTIMANE DI TRATTAMENTO (MODIFICATA DA KAY J ET AL. [57]).

Studi (N pazienti trattati in ogni braccio)	Outcome (% di pazienti, livello di significatività vs placebo)		
	ACR20	ACR50	ACR70
<b>GO-BEFORE</b>			
Placebo sc + MTX po (160)	49,4	29,4	15,6
GLM 100 mg sc + placebo po (159)	51,6 (non inferiore)	32,7 (non inferiore)	13,8 (non inferiore)
GLM 50 mg sc + MTX po (159)	61,6 ( <b>p = 0,028</b> )	40,3 ( <b>p = 0,042</b> )	23,9 ( <b>p = 0,064</b> )
GLM 100 mg sc + MTX po (159)	61,6 ( <b>p = 0,028</b> )	36,5 ( <b>p = 0,177</b> )	18,2 ( <b>p = 0,535</b> )
<b>GO-FORWARD</b>			
Placebo sc + MTX po (133)	27,8	13,5	5,3
GLM 100 mg sc + placebo po (133)	35,3 ( <b>p = 0,187</b> )	19,5 ( <b>p = 0,187</b> )	11,3 ( <b>p = 0,075</b> )
GLM 50 mg sc + MTX po (89)	59,6 ( <b>p &lt; 0,001</b> )	37,1 ( <b>p &lt; 0,001</b> )	20,2 ( <b>p &lt; 0,001</b> )
GLM 100 mg sc + MTX po	59,6 ( <b>p &lt; 0,001</b> )	32,6 ( <b>p &lt; 0,001</b> )	14,6 ( <b>p = 0,017</b> )
<b>GO-AFTER</b>			
Placebo sc (155)	16,9	5,2	3,2
GLM 50 mg sc (153)	34 ( <b>p &lt; 0,001</b> )	18,3 ( <b>p &lt; 0,001</b> )	11,8 ( <b>p = 0,004</b> )
GLM 100 mg sc (153)	43,8 ( <b>p &lt; 0,001</b> )	20,3 ( <b>p &lt; 0,001</b> )	10,5 ( <b>p &lt; 0,001</b> )

Abbreviazioni: ACR20, 50, 70, American College of Rheumatology miglioramento del 20%, del 50% e del 70%; EULAR, European League Against Rheumatism; GLM, golimumab; MTX, metotrexate; po, orale; sc, subcutaneo.

Ruiz Garcia [61] condotta allo scopo di valutare, come endpoint primari, i pazienti in grado di raggiungere un ACR50, la frequenza degli eventi avversi e la qualità di vita secondo l'Health Assessment Questionnaire (HAQ) o lo Short Form Health Survey (SF-36). Complessivamente quattro clinical trial controllati e randomizzati e con un follow-up di almeno tre mesi sono stati inseriti nella valutazione di efficacia (FAST4WARD2005; RAPID1 2005; RAPID2 2007; CDP870-014 2009) [62-67], che è stata stimata sia per la dose autorizzata di 200 mg sia per la dose di 400 mg a 24 mesi di follow-up. I dati relativi alla dose di 200 mg, estratti dagli studi RAPID 1 e 2 hanno messo in evidenza il raggiungimento dell'ACR50 nel 35,4% dei pazienti trattati con certolizumab e nel 5,8% dei soggetti trattati con placebo per un RR di 6,01 (IC95%=3,84 - 9,40); la combinazione dei dati provenienti da tutti i quattro clinical trial ha permesso di stimare una percentuale di risposta rispettivamente del 32,4% e del 5,4% (RR=5,68, IC95%=3,93-8,20) rispettivamente nei pazienti trattati con 400 mg di certolizumab e

placebo. A 52 settimane di follow-up il RR di risposta ACR50 è risultato invece rispettivamente di 5,03 (IC95%=3,04-8,32) e 5,27 (IC95%=3,19-8,71) con certolizumab 200 e 400 mg. Per quanto attiene l'HAQ si è osservato un miglioramento statisticamente significativo del punteggio conseguito sia a 24 che a 52 settimane con 200 mg di certolizumab (differenza media di -0,39 [IC95%=-0,45 -0,32] e -0,42 [IC95%=-0,54 -0,32], rispettivamente). Tra gli endpoint secondari ritroviamo i cambiamenti nel Disease Activity Score (DAS28) e quelli radiologici; per il primo, la percentuale di pazienti che hanno raggiunto la remissione di malattia (DAS28 < 2,6) è risultata maggiore nei pazienti trattati con certolizumab rispetto a placebo con un Odds Ratio (OR) di 3,88 (IC95%=2,33-6,45) a 24 settimane.

**Etanercept** è una proteina di fusione costituita da un dimero della porzione extracellulare del recettore p75 per il TNF $\alpha$ , associato al frammento Fc di una IgG1 umana [68]. Trova indicazione nel trattamento di pazienti adulti con AR attiva, da moderata a grave, in

combinazione con MTX o in monoterapia in caso di intolleranza o risposta inadeguata a quest'ultimo, o in pazienti con AR grave mai trattati in precedenza con MTX [69].

Una trattazione più approfondita di etanercept è disponibile nel capitolo 4 relativo agli aspetti biotecnologici del farmaco.

**Anticorpi monoclonali antineoplastici (ATC L01XC): Mabthera® (rituximab)**

*Rituximab* è un anticorpo monoclonale chimerico murino/umano ottenuto con tecniche di ingegneria genetica. Esso è costituito da una immunoglobulina glicosilata con le regioni costanti IgG1 di origine umana e con le sequenze della regione variabile della catena leggera e della catena pesante di origine murina [70].

È stato progettato in modo tale da legarsi all'antigene CD20 espresso sulla superficie dei linfociti B, provocandone così la morte cellulare. Un ciclo di cura consiste di due infusioni endovenose da 1.000 mg. Il dosaggio raccomandato è di 1.000 mg per infusione endovenosa (infusione iniziale ad una velocità di 50 mg/h; dopo i primi 30 minuti, può essere aumentata con incrementi di 50 mg/h ogni 30 minuti, fino a un massimo di 400 mg/h), seguito da una seconda infusione di 1.000 mg due settimane più tardi (velocità iniziale di 100 mg/h, e si può aumentare di 100 mg/h ad intervalli di 30 minuti, fino a un massimo di 400 mg/h). Per quanto riguarda l'efficacia clinica di rituximab, sono presenti in letteratura tre studi randomizzati, controllati, in doppio-cieco, multicentrici.

Nel trial REFLEX di Cohen et al. [71] multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, gli Autori hanno voluto investigare la sicurezza e l'efficacia del trattamento a 24 mesi di rituximab e MTX versus MTX più placebo in pazienti con AR attiva che hanno avuto una inadeguata risposta ad una precedente terapia con anti-TNF. L'endpoint primario di efficacia è stato espresso in termini di ACR20. A 24 settimane, una frazione maggiore di pazienti trattati con rituximab rispetto a quelli con placebo hanno avuto una risposta ACR20 (51% vs 18%,  $p < 0,001$ ). Lo stesso dicasi per le risposte ACR50 (27% versus 5%,  $p < 0,001$ ), e ACR70 (12% versus 1%,  $p < 0,001$ ).

Buoni risultati in termini di efficacia si sono avuti anche negli altri studi presenti in letteratura quali quello di Edwards et al. [72] e di Emery et al. [73]. Anche in essi, il rituximab 2x1.000 mg ha aumentato significativamente la percentuale di pazienti che hanno raggiunto almeno un ACR20, rispetto ai pazienti trattati

con MTX da solo. Miglioramenti clinicamente e statisticamente significativi sono stati osservati in tutte le singole componenti della risposta ACR (conta delle articolazioni dolenti e tumefatte, valutazione globale del paziente e del medico, indice di disabilità (HAQ), valutazione del dolore e della proteina C reattiva). In particolare nello studio di Emery et al. [73], una percentuale significativamente maggiore di pazienti che hanno ricevuto 2 infusioni da 500 mg o 2 da 1.000 mg di rituximab hanno raggiunto risposte ACR20 alla settimana 24 (55% e 54%, rispettivamente) rispetto al placebo (28 %,  $p < 0,0001$ ). Risposte ACR50 sono state raggiunte dal 33%, 34% e 13% dei pazienti rispettivamente ( $p < 0,001$ ) e risposte ACR70 dal 13%, 20% e 5% dei pazienti ( $p < 0,05$ ).

**Immunosoppressori selettivi (ATC L04AA): Orencia® (abatacept)**

*Abatacept* è un modulatore selettivo della costimolazione che inibisce l'attivazione delle cellule T attraverso il legame ai CD80/86 e controlla la loro interazione con CD28, segnale di costimolazione necessario per la piena attivazione delle cellule T [74,75].

Le cellule T attivate sono infatti implicate nella patogenesi dell'AR tramite amplificazione della cascata infiammatoria che porta al danno articolare [76,77]. L'effetto di abatacept sulla cascata infiammatoria è stato dimostrato da diversi studi che hanno evidenziato una riduzione dell'espressione dei geni infiammatori e una modesta riduzione del contenuto cellulare in seguito al trattamento con abatacept, a sostegno dell'ipotesi che il farmaco riduce lo stato infiammatorio della sinovia senza alterazione dell'omeostasi cellulare [78]. Abatacept può aiutare a normalizzare i livelli dei mediatori infiammatori a valle [79].

Una recente revisione della letteratura [75] rapporta l'efficacia del farmaco in oggetto a diverse tipologie di pazienti: con AR iniziale e MTX naive [80] e con AR franca e inadeguata risposta al MTX [81-83] o agli antagonisti del TNF [84].

In particolare, nello studio di Westhovens et al. [80] di fase IIIb e in doppio cieco, i pazienti con AR e naive al MTX sono stati randomizzati per essere trattati con abatacept (circa 10 mg/Kg) e MTX o placebo e MTX.

Gli endpoint primari sono stati il DAS28 e la progressione del danno articolare (Total Sharp Score - TSS) ad 1 anno. All'inizio dello studio i pazienti avevano un DAS28 medio di 6,3, un TS medio di 7,1 e una durata media della malattia di 6,5 mesi. A 1 anno, una percentuale significativamente

superiore di pazienti trattati con abatacept e MTX avevano raggiunto la remissione (41,4% vs 23,3%,  $p < 0,001$ ) e vi era stata una significativa ridotta progressione radiografica del danno articolare (variazione media del TSS: 0,63 vs 1,06;  $p = 0,04$ ) rispetto a MTX da solo.

Nello studio di Kremer et al. [81], multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, condotto su pazienti già trattati e non responsivi al MTX, una percentuale significativamente maggiore di pazienti trattati con 10 mg/kg di abatacept ha raggiunto ad un anno una risposta ACR20 rispetto ai pazienti che hanno ricevuto placebo (62,6% versus 36,1%,  $p < 0,001$ ). Percentuali superiori sono state rilevate anche per i criteri ACR50 (41,7% versus 20,2%,  $p < 0,001$ ) e ACR70 (20,9% versus 7,6%,  $p = 0,003$ ).

Anche per quanto riguarda il DAS28, nel gruppo di trattamento rispetto al placebo, ad 1 anno, le differenze erano statisticamente significative (34,8% versus 10,1%,  $p < 0,001$ ).

Risultati positivi in termini di efficacia sono stati osservati anche nei pazienti con una risposta inadeguata o inconsistente agli inibitori del TNF- $\alpha$ . Lo studio di Genovese et al. [84], randomizzato, doppio cieco, di fase III, ha indagato la somministrazione di abatacept in questa categoria di pazienti versus placebo. I risultati riportano, a 6 mesi, una risposta ACR20 del 50,4% nel gruppo dei trattati e del 19,5% nel gruppo placebo ( $p < 0,001$ ).

In tabella 4 sono riportati i risultati della efficacia clinica di abatacept nei diversi studi [75].

TABELLA 4

EFFICACIA CLINICA DELL'ABATACEPT NEI DIVERSI STUDI (MODIFICATA DA SCHIFF M. ET AL. [75])					
	Pazienti naive al MTX	Pazienti con risposta inadeguata al MTX			Pazienti con risposta inadeguata ad agenti anti-TNF
Outcome di efficacia	AGREE, un anno	Phase IIb, un anno	AIM, un anno	ATTEST, 6 mesi	ATTAIN, 6 mesi
Abatacept vs placebo					
ACR20, %	NR	62,6 vs 36,1 $p < 0,001$	73,1 vs 39,7 $p < 0,001$	66,7 vs 41,8 $p < 0,001$	50,4 vs 19,5 $p < 0,001$
ACR50, %	57,4 vs 42,3 $p < 0,001$	41,7 vs 20,2 $p < 0,001$	48,3 vs 18,2 $p < 0,001$	40,4 vs 20,0 $p < 0,001$	20,3 vs 3,8 $p < 0,001$
ACR70, %	42,6 vs 27,3 $p < 0,001$	20,9 vs 7,7 $p < 0,003$	28,8 vs 6,1 $p < 0,001$	20,5 vs 9,1 $p = 0,019$	10,2 vs 1,5 $p = 0,003$
LDAS, %	54,3 vs 36,8 $p < 0,001$	49,6 vs 21,9 $p < 0,05$	42,5 vs 9,9 $p < 0,001$	20,7 vs 10,8	17,1 vs 3,1 $p < 0,001$
Remissione, %	41,4 vs 23,3 $p < 0,001$	34,8 vs 10,1 $p < 0,001$	23,8 vs 1,9 $p < 0,001$	11,3 vs 2,9	10,0 vs 0,8 $p < 0,001$
HAQ-DI risposta, %	71,9 vs 62,1 $p = 0,024$	49,6 vs 27,7 $p < 0,001$	63,7 vs 39,3 $p < 0,001$	61,5 vs 40,9 $p < 0,001$	47,3 vs 23,3 $p < 0,001$

I dati riportati sono tratti da Westhovens R et al. [80], Kremer JL et al. [81], Kremer JL et al. [82], Schiff M et al. [83], Genovese MC et al. [84]. NR: non riportato; LDAS: DAS-28  $\leq 3,2$ ; remissione: DAS-28  $< 2,6$ ; risposta HAQ: cambiamento dal baseline dell'HAQ-DI  $\geq 0,3$  U per tutti i trial eccetto per il Phase IIb, avendo definito come cambiamento medio dell'HAQ-DI dal baseline  $\geq 0,22$  U.

***Inibitori dell'Interleuchina (ATC L04AC): RoActemra® (tocilizumab), Kineret® (anakinra)***

Gli inibitori delle interleuchine agiscono impedendo il legame delle citochine al recettore bersaglio. Due molecole sono attualmente disponibili, le quali agiscono su recettori diversi: tocilizumab e anakinra.

**Tocilizumab** è un anticorpo monoclonale umanizzato anti-recettore dell'interleuchina 6 (IL-6) appartenente alla sottoclasse di immunoglobuline IgG1, la cui azione consiste nell'ostacolare la differenziazione dei linfociti B in plasmacellule [85].

È indicato, in associazione con MTX, per il trattamento dell'AR attiva da moderata a grave in pazienti adulti che non abbiano risposto adeguatamente o siano risultati intolleranti a precedente terapia con uno o più DMARDs o con farmaci anti-TNF [86]. Può essere impiegato anche in monoterapia in caso di intolleranza a MTX o quando sia inappropriato continuare un trattamento con MTX [86]. La dose raccomandata è di 8 mg/kg in infusione e.v. ogni 4 settimane, fino a un massimo di 800 mg per ogni somministrazione [86]. In corso di terapia è comunque necessario monitorare alcuni biomarcatori (enzimi epatici, neutrofili, conta piastrinica) in modo da poter adeguare il dosaggio qualora necessario [86].

Sono stati pubblicati i risultati di diversi studi di fase III riguardanti l'efficacia di tocilizumab nei pazienti affetti da AR [85,87,88].

Nei trial clinici randomizzati CHARISMA e AMBITION, la monoterapia con tocilizumab (8mg/kg) si è dimostrata superiore alla monoterapia con MTX nel far regredire i segni ed i sintomi in pazienti affetti da AR a 24 settimane dall'inizio del trattamento. Lo studio LITHE, durato 2 anni, ha dimostrato una capacità significativamente maggiore del tocilizumab, rispetto al MTX, di contenere i danni strutturali dell'AR [87,88].

Questi risultati sono stati successivamente confermati da diversi altri studi: globalmente più di 1300 soggetti hanno partecipato a studi sull'efficacia di tocilizumab in monoterapia con regressione dei sintomi secondo i criteri ACR20 e ACR50 rispettivamente nel 63-80% e 40-64% dei pazienti [87].

Il tocilizumab è efficace anche in combinazione con MTX o altri DMARD: tuttavia, sebbene l'epatotossicità del farmaco da solo sia inferiore a quella del MTX, in combinazione il farmaco si è dimostrato più nefrotossico rispetto agli altri trattamenti. Anche se dagli studi di fase III non sono emersi preoccupanti segni di pericolosità

cardiovascolare, è comprovato che tocilizumab faccia crescere i livelli plasmatici di LDL. Ulteriori effetti collaterali del farmaco sono quelli condivisi con le altre terapie immunosoppressive. Dai risultati degli studi emerge quindi che il tocilizumab in monoterapia rappresenta un'ottima alternativa al MTX e può essere impiegato nei pazienti intolleranti a quest'ultimo [87].

**Anakinra** è un antagonista competitivo del recettore dell'interleuchina 1 (IL-1). Il meccanismo d'azione si basa sul blocco della trasmissione del segnale dell'IL-1, citochina coinvolta nella cascata dell'infiammazione.

È indicato per il trattamento di segni e sintomi dell'AR, in associazione con MTX nei pazienti con risposta inadeguata alla sola terapia con quest'ultimo. La somministrazione del farmaco avviene giornalmente, sempre alla stessa ora, alla dose di 100 mg per via sottocutanea [89].

Cinque trial clinici su un totale di 2.876 pazienti hanno dimostrato la superiorità di anakinra 50 - 150 mg/giorno rispetto al placebo a 24 settimane nel far regredire segni e sintomi della malattia (ACR20), ma questi risultati, per quanto significativi, sono risultati piuttosto modesti (38% dei soggetti in studio versus 23% nei controlli). Anakinra è risultato inoltre inferiore a tutti gli inibitori del TNF- $\alpha$ , sia da solo che in associazione a MTX: in uno studio di costo-efficacia condotto col supporto dell'US Department of Health and Human Services, si esclude che la monoterapia con anakinra, nonostante il più basso costo del farmaco, possa essere considerata una valida alternativa ad etanercept ed agli inibitori del TNF- $\alpha$  [90,91].

In un trial clinico randomizzato in doppio cieco su 244 pazienti affetti da AR è stata valutata l'efficacia di anakinra alla dose di 100 mg al giorno in associazione a 25 mg di etanercept due volte a settimana, rispetto a etanercept da solo, nel far regredire sintomi e segni a 6 mesi dall'inizio della terapia. Dai risultati dello studio emerge che l'associazione etanercept - anakinra non fa aumentare il numero di pazienti con miglioramenti del quadro clinico secondo i criteri ACR20, ACR50 e ACR70. Emerge inoltre che la combinazione dei due farmaci è associata ad un incrementato rischio di eventi avversi seri [92].

## SICUREZZA

La terapia dell'AR con farmaci biologici pone il medico nelle condizioni di prestare attenzione a una serie di potenziali eventi avversi, anche gravi, tra cui annoveriamo le infezioni, le patologie

cardiovascolari e tumorali e le reazioni di ipersensibilità sia locali che sistemiche. Va tuttavia immediatamente ricordato che i pazienti affetti da AR sono già maggiormente a rischio di sviluppare infezioni, tumori e patologie cardiovascolari e di morire per loro causa [93,94].

La recente metanalisi Cochrane di Singh e colleghi [95] ci permette di stilare un quadro generale sugli eventi avversi registrati nel corso degli studi clinici sperimentali (randomizzati e controllati, controllati ma non randomizzati e open-label) condotti sulle seguenti nove molecole:

1. Gli anti-TNF $\alpha$ : adalimumab (Humira®), certolizumab pegol (Cimzia®), etanercept (Enbrel®) e golimumab (Simponi®), somministrati per via sottocutanea, ed infliximab (Remicade®) a somministrazione endovenosa;
2. Gli anti-CD20: rituximab (Rituxan® or Mabthera®), a somministrazione endovenosa;
3. Gli anti-IL6: tocilizumab (Actemra®), somministrato per via endovenosa.
4. Gli inibitori dell'IL1: anakinra (Kineret®), a somministrazione sottocutanea;
5. Le terapie anti-CTLA4: abatacept (Orencia®), a somministrazione endovenosa;

Gli end-point principali studiati nella metanalisi sono stati rappresentati dal numero assoluto di eventi avversi e di eventi avversi gravi, le infezioni gravi (associate a decesso, ospedalizzazione o impiego di antibiotici per via endovenosa), lo sviluppo di tubercolosi (TBC), linfomi e leucemie, lo scompenso cardiaco congestizio e il numero di abbandoni dello studio per eventi avversi.

La revisione è stata condotta su 209 lavori scientifici per un totale di 61.954 pazienti.

Complessivamente l'analisi condotta, aggiustata per la dose, ha mostrato che i farmaci biologici sono risultati associati a un maggior rischio di eventi avversi totali e a un maggior numero di withdrawals e di riattivazioni di TBC rispetto al controllo (altri farmaci non biologici/placebo) con un OR di 1,19 (IC95%=1,09-1,30), 1,32 (IC95%=1,06-1,64) e 4,68 (IC95%=1,18-18,60) rispettivamente. Non sono state invece osservate differenze statisticamente significative tra le stesse due classi di pazienti per quanto riguarda eventi avversi seri, infezioni serie, linfomi e scompenso cardiaco congestizio (OR 1,11, IC95%=0,94-1,31; OR 1,19, IC95%=0,94-1,52; OR 0,53, IC95%=0,17-1,66 e OR 0,69, IC95%=0,18-2,69, rispettivamente). Andando ad analizzare gli eventi avversi totali dei singoli farmaci, è stato osservato un maggior rischio per adalimumab e infliximab (OR rispettivamente pari a 1,22, IC95%=1,03-1,45 e

a 1,33, IC95%=1,13-1,57). Infliximab peraltro è risultato l'unico dei farmaci biologici associato anche a un maggior rischio di eventi avversi seri rispetto ad altri farmaci non biologici impiegati/placebo (OR 2,04, IC95%=1,43-2,91); certolizumab, invece, è risultato associato a un maggior rischio di infezioni (OR 3,51, IC95%=1,59-7,79) e tale dato è stato confermato anche nel confronto tra lo stesso farmaco e etanercept, adalimumab, abatacept, anakinra, golimumab, infliximab, e rituximab. Dal confronto tra farmaci biologici, abatacept è risultato associato a un minor numero di infezioni e di eventi avversi seri rispetto a certolizumab, infliximab e tocilizumab; inoltre, il numero di eventi avversi seri associati al farmaco è risultato inferiore anche rispetto a etanercept e rituximab. Anche anakinra è risultato associato a un minor numero di eventi avversi seri rispetto a certolizumab, etanercept, infliximab e tocilizumab. Il numero di withdrawals dovuti a eventi avversi è stato infine inferiore per abatacept, adalimumab, etanercept e golimumab rispetto a infliximab; in Figura 2 e 3 si riportano i risultati della precedente metanalisi di Singh et al. [96] da cui emerge un maggior rischio di interruzione del trattamento con infliximab, adalimumab e anakinra sia nei confronti del placebo che di etanercept.

Le analisi stratificate hanno dimostrato l'assenza di differenze statisticamente significative nel numero di eventi avversi totali, di infezioni e di withdrawals quando gli anti-TNF sono stati comparati con gli altri biologici [95]; al contrario, il numero di eventi avversi seri è risultato superiore in caso di assunzione di inibitori del TNF rispetto agli altri biologici. Stratificando per condizione clinica, i farmaci biologici sono risultati associati a un maggior rischio di eventi avversi totali in caso di AR.

I dati da clinical trial, come quelli sintetizzati nella metanalisi di cui sopra, non sono tuttavia da considerarsi ottimali per l'analisi della sicurezza dei farmaci dal punto di vista metodologico. Per tale ragione, in diverse nazioni europee (UK, Svezia, Germania, Spagna, Norvegia, Danimarca, Paesi Bassi e Svizzera), sono stati avviati dei registri per il monitoraggio degli eventi avversi e dell'effectiveness del trattamento a base di biologici [96]. Per quanto attiene alla TBC i dati provenienti dai registri di patologia hanno permesso di rilevare un rischio maggiore per coloro che assumono infliximab e adalimumab rispetto a etanercept. Dal registro francese French Research Axed on Tolerance of Biotherapies (RATIO) [97] sono stati osservati 69 episodi nel periodo 2004-2009, di cui 40 affetti da AR; l'incidenza di TBC è risultata più elevata nei soggetti trattati con infliximab

FIGURA 2

SICUREZZA (INTESA COME NUMERO DI WITHDRAWALS)  
DEI FARMACI BIOLOGICI VERSUS PLACEBO (SINGH ET AL.) [96].

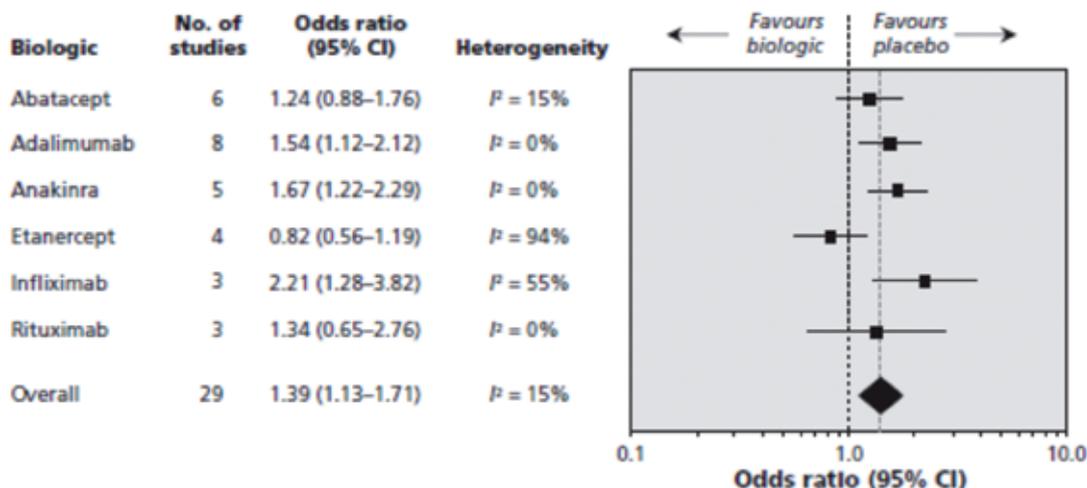
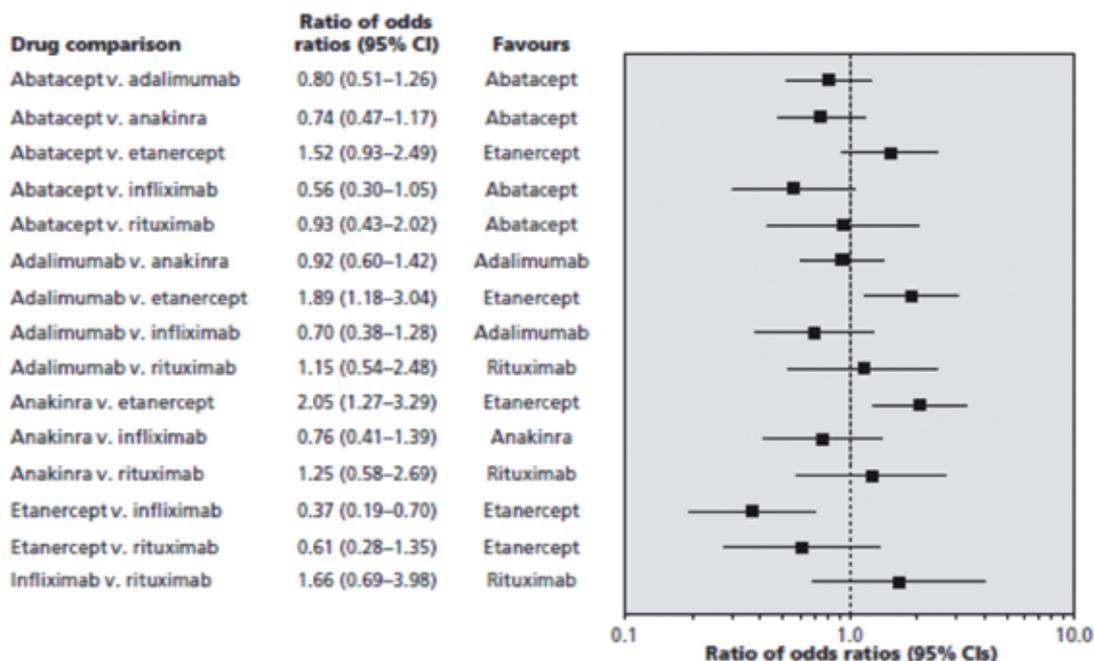


FIGURA 3

SICUREZZA (INTESA COME NUMERO DI WITHDRAWALS) DEI DIVERSI FARMACI BIOLOGICI:  
RISULTATI DELLA COMPARAZIONE INDIRETTA (SINGH ET AL.) [96].



e adalimumab. L'analisi statistica multivariata ha mostrato un OR, pari a 3,3 (IC95%=2,6-69) e a 17,1 (IC95%=3,6-80,6) per infliximab e adalimumab rispetto a etanercept. L'analisi dei dati del British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR) condotta nel 2008 ha riportato 40 casi

di tubercolosi in pazienti affetti da AR trattati con agenti anti-TNF confermando un'incidenza di malattia superiore in coloro trattati con infliximab e adalimumab con un incidence rate ratio (IRR) rispettivamente di 3,1 (IC95%=1,0-9,5) e 4,2, (IC95%=1,4-12,4) [98]. Per quanto riguarda invece

le infezioni i dati del BSRBR hanno dimostrato l'assenza di differenze statisticamente significative tra i tassi di incidenza di infezione nei pazienti trattati con anti-TNF e DMARDs (Incidence Rate Ratio (IRR) 1,03, IC95%=0,68-1,57) con un aumento tuttavia delle infezioni serie della pelle e dei tessuti molli nei soggetti trattati con anti-TNF (IRR 4,28, IC95%=1,06-17,17) [99]. Dai dati dello Swedish Biologics Register è emerso un rischio maggiore di ospedalizzazione per infezione nel corso del primo anno di trattamento per i pazienti trattati con anti-TNF (RR 1,43, IC95%=1,18-1,73) [100].

Per quanto riguarda il linfoma e i tumori solidi, dai dati dei registri emerge che il rischio non risulterebbe aumentato nei pazienti che assumono farmaci anti-TNF rispetto ad altri soggetti affetti da AR [101,102]. Tuttavia, i soggetti con AR presenterebbero un rischio di linfoma aumentato di 2-3 volte rispetto alla popolazione generale [103]; peraltro lo stesso studio ha dimostrato un aumento del rischio di linfoma nei soggetti trattati con infliximab o adalimumab con un OR di 4,1 (IC95%=1,4-12,5) e 4,7 (IC95%=1,3-17,7) rispetto a placebo. Anche relativamente allo scompenso cardiaco vi sarebbero evidenze circa il fatto che la somministrazione di anti-TNF non aumenta il rischio ma addirittura sarebbe in grado di ridurlo [104-106].

Il profilo di tollerabilità a breve/medio periodo degli anti-TNF, che rappresentano i farmaci da più lungo tempo in uso per l'AR, è quindi oggi piuttosto noto: le infezioni si configurano come l'effetto collaterale più frequente [107,108]. Ricordiamo pertanto in tale sede come sia opportuno ricercare la tubercolosi latente ed eradicarla prima di procedere al trattamento con anti-TNF [109].

Un altro possibile effetto collaterale è rappresentato dalle reazioni locali, con eritema, prurito e gonfiore nella sede della infusione sottocute, e dalle crisi vasomotorie durante le somministrazioni endovena. Durante le somministrazioni endovenose dei biologici, i pazienti dovrebbero pertanto essere monitorati per l'eventuale sviluppo di sindrome da rilascio di citochine e sottoposti a una premedicazione con glucocorticoidi endovena.

## CONCLUSIONI

Numerosi sono i farmaci a oggi disponibili per il trattamento dell'AR. Per il trattamento in prima linea vengono impiegati farmaci in grado di modificare il decorso della malattia, detti DMARDs, e farmaci tradizionalmente utilizzati per mantenere sotto controllo infiammazione

e dolore, come glucocorticoidi, analgesici e FANS. Per la seconda linea sono invece disponibili farmaci più recenti, i cosiddetti biologici, come etanercept, che inibiscono l'attività citochinica, l'attivazione cellulare e la trascrizione di geni infiammatori e che, da soli o in combinazione con gli agenti terapeutici tradizionali, riducono danno articolare, disabilità e perdita funzionale, migliorando in tal modo la qualità di vita dei pazienti.

Dalla revisione in merito all'efficacia di quest'ultima classe di farmaci è emerso che non solo essi sono in grado di indurre un buon controllo dell'artrite e dell'evoluzione del danno erosivo articolare in un elevato numero di pazienti non responsivi agli altri trattamenti, ma che spesso riescono anche a ottenere tali obiettivi in tempi più ridotti rispetto ai farmaci tradizionali, come osservabile in sintesi dal confronto tra le tabelle 1 e 2. Secondo le Linee Guida è comunque opportuno instaurare una terapia di associazione con i farmaci tradizionali, in particolare con il MTX, per potenziare la loro azione e allo stesso tempo prevenire un progressivo calo di efficacia.

Per quanto concerne il profilo di sicurezza, i risultati degli studi primari e secondari evidenziano complessivamente un maggior rischio di eventi avversi totali e un maggior numero di withdrawals e di riattivazioni di TBC associati ai biologici rispetto ad altri farmaci non biologici o al placebo, e un'assenza di differenze statisticamente significative in relazione a eventi avversi seri, infezioni serie, linfomi e scompenso cardiaco congestizio. Nello specifico etanercept ha mostrato un minor rischio di infezioni rispetto a certolizumab e un minor numero di withdrawals rispetto a infliximab e adalimumab.

Dai dati provenienti da diversi registri europei si osserva inoltre per assunzione di anti-TNF un rischio di linfoma e di tumore solido non aumentato e di scompenso cardiaco ridotto, un'assenza di differenze statisticamente significative tra i tassi di incidenza di infezione rispetto ai soggetti in terapia con DMARDs e un aumento di infezioni serie di cute e tessuti molli.

Oltre alle infezioni, che si configurano come l'effetto collaterale più frequente per gli anti-TNF, i biologici da più lungo tempo in uso per l'AR, per cui è buona norma individuare ed eventualmente eradicare focolai di TBC latenti prima di iniziare la terapia, altri possibili eventi avversi sono rappresentati da reazioni locali e crisi vasomotorie durante le somministrazioni endovena.

## Bibliografia

- (1) Società Italiana di Reumatologia (SIR). Linee guida per la diagnosi precoce e la terapia dell'Artrite Reumatoide, a cura del Comitato Esecutivo SIR per lo Sviluppo delle Linee Guida - 2004. Disponibile online: [http://www.reumatologia.it/obj/File/LG\\_AR\\_2004\\_v02.pdf](http://www.reumatologia.it/obj/File/LG_AR_2004_v02.pdf). (Ultimo accesso: maggio 2011)
- (2) National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Rheumatoid Arthritis: National clinical guideline for management and treatment in adults (aggiornate ad Aprile 2009). Disponibile online: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12131/43326/43326.pdf>. (Ultimo accesso: giugno 2011)
- (3) Luqmani R, Hennell S, Estrach C, Birrell F, Bosworth A, Davenport G, et al. British Society for Rheumatology and British health professionals in Rheumatology guideline for the management of rheumatoid arthritis (the first two years). *Rheumatology (Oxford)* 2006;45(9):1167-9.
- (4) Luqmani R, Hennell S, Estrach C, Basher D, Birrell F, Bosworth A, et al. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of rheumatoid arthritis (after the first 2 years). *Rheumatology (Oxford)* 2009;48(4):436-9.
- (5) 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.
- (6) Rindfleisch JA, Muller D. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *Am Fam Physician* 2005;72(6):1037-47.
- (7) Boers M. Understanding the window of opportunity concept in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48(7):1771-4.
- (8) Resman-Targoff BH, Cicero MP. Aggressive treatment of early rheumatoid arthritis: recognizing the window of opportunity and treating to target goals. *Am J Manag Care* 2010;16(9 Suppl):S249-58.
- (9) Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, Weisman MH, Emery P. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet* 2007;370(9602):1861-74.
- (10) Emery P. Treatment of rheumatoid arthritis. *BMJ* 2006;332(7534):152-5.
- (11) Pincus T, Yazici Y, Sokka T, Aletaha D, Smolen JS. Methotrexate as the "anchor drug" for the treatment of early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21(suppl131):S179-85.
- (12) Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis in 2003: where are we now with treatment? *Ann Rheum Dis* 2003;62(suppl 2): ii94-96.
- (13) Weinblatt ME. Efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1995;34(suppl 2):43-48.
- (14) Aletaha D, Smolen JS. Effectiveness profiles and dose dependent retention of traditional disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: an observational study. *J Rheumatol* 2002;29:1631-38.
- (15) Weinblatt ME, Kaplan H, Germain BF, Block S, Solomon SD, Merriman RC, et al. Methotrexate in rheumatoid arthritis. A five-year prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 1994;37(10):1492-8.
- (16) Weinblatt ME. Toxicity of low dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1985;12 suppl 12: 35-9.
- (17) De Leonardis F, Alivernini S, Bonacci E, Buono AM, Bombardieri S, Ferraccioli GF, et al. Italian consensus on the recommendations about the use of methotrexate for the treatment of rheumatic diseases with a focus on rheumatoid arthritis: results from the "3E initiative". *Reumatismo* 2010;62(1):34-45.
- (18) Dernis E, Ruysen-Witrand A, Mouterde G, Maillefert JF, Tebib J, Cantagrel A, et al. Use of glucocorticoids in rheumatoid arthritis - practical modalities of glucocorticoid therapy: recommendations for clinical practice based on data from the literature and expert opinion. *Joint Bone Spine* 2010;77(5):451-7.
- (19) Raju TN. The Nobel chronicles. 1950: Edward Calvin Kendall (1886-1972); Philip Showalter, Hench (1896-1965); and Tadeus Reichstein (1897-1996). *Lancet* 1999;353:1370.
- (20) Gorter SL, Bijlsma JW, Cutolo M, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with glucocorticoids: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69(6):1010-4.
- (21) Todoerti M, Scirè CA, Boffini N, et al. Early disease control by low-dose prednisone comedication may affect the quality of remission in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1193(1):139-45.
- (22) Ross E. Update on the management of pain in arthritis and the use of cyclooxygenase-2 inhibitors. *Curr Pain Headache Rep* 2009;13(6):455-9.
- (23) Fan PT, Leong KH. The use of biological agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Acad Med Singapore* 2007;36(2):128-34.
- (24) Shankar S, Handa R. Biological agents in rheumatoid arthritis. *J Postgrad Med* 2004;50(4):293-9.
- (25) Shanahan JC, Moreland LW, Carter RH. Upcoming biologic agents for the treatment of rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:226-36.
- (26) Mikuls TR, Moreland LW. TNF blockade in the treatment of rheumatoid arthritis: infliximab versus etanercept. *Expert Opin Pharmacother* 2001;2:75-84.
- (27) Rau R. Adalimumab (a fully human anti-tumor necrosis factor [alpha] monoclonal antibody) in the treatment

- of active rheumatoid arthritis: the initial results of five trials. *Ann Rheum Dis* 2002;61:70-3.
- (28) Cohen S, Hurd E, Cush J, Schiff M, Weinblatt ME, Moreland LW, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate: results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002;46:614-24.
- (29) Brandão FM, Coelho P, Pinto P, Combe B. Tocilizumab - a new step in rheumatoid arthritis treatment. *Acta Reumatol Port* 2010;35(3):302-12.
- (30) Katchamart W, Trudeau J, Phumethum V, Bombardier C. Methotrexate monotherapy versus methotrexate combination therapy with non-biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(4):CD008495.
- (31) Fiehn C. Rheumatoid arthritis: milestones in classification and treatment. *Dtsch Med Wochenschr* 2011;136(5):203-5.
- (32) Lettera aperta SIR sul corretto impiego dei farmaci biologici nei pazienti con artrite reumatoide e spondiloartriti, 12 Febbraio 2009, disponibile on line su: <http://www.reumatologia.it/obj/file/farmaci/Lettera-aperta-corretto-uso-dei-biologici.pdf> [Ultimo accesso, maggio 2011].
- (33) Ariza-Ariza R, Navarro-Sarabia F, Hernández-Cruz B, Rodríguez-Arbolea L, Navarro-Compán V, Toyos J. Dose escalation of the anti-TNF-alpha agents in patients with rheumatoid arthritis. A systematic review. *Rheumatology* 2007;46(3):529-32.
- (34) Genovese MC. Biologic therapies in clinical development for the treatment of rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 2005;11(3 Suppl):S45-54.
- (35) Klareskog L, Van Der HD, de Jager JP, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363(9410):675-81.
- (36) Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum* 2004;50(5):1400-11.
- (37) Van der Heijde D, Klareskog L, Singh A, et al. Patient reported outcomes in a trial of combination therapy with etanercept and methotrexate for rheumatoid arthritis: the TEMPO trial. *Ann Rheum Dis* 2006;65(3):328-34.
- (38) Combe B, Codreanu C, Fiocco U, et al. Etanercept and sulfasalazine, alone and combined, in patients with active rheumatoid arthritis despite receiving sulfasalazine: a double-blind comparison. *Ann Rheum Dis* 2006;65(10):1357-62.
- (39) Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003;48(1):35-45.
- (40) Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, et al. Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J Rheumatol* 2003;30(12):2563-71.
- (41) Westhovens R, Cole JC, Li T, et al. Improved health-related quality of life for rheumatoid arthritis patients treated with abatacept who have inadequate response to anti-TNF therapy in a double-blind, placebo-controlled, multicentre randomized clinical trial. *Rheumatology* 2006;45(10):1238-46.
- (42) Strand V, Balbir GA, Pavelka K, et al. Sustained benefit in rheumatoid arthritis following one course of rituximab: improvements in physical function over 2 years. *Rheumatology* 2006;45(12):1505-13.
- (43) Emery P, Kosinski M, Li T, et al. Treatment of rheumatoid arthritis patients with abatacept and methotrexate significantly improved health-related quality of life. *J Rheumatol* 2006;33(4):681-9.
- (44) Klareskog L, Gaubitz M, Rodriguez VV, et al. A longterm, open-label trial of the safety and efficacy of etanercept (Enbrel) in patients with rheumatoid arthritis not treated with other disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2006;65(12):1578-84.
- (45) van Vollenhoven RF. Treatment of rheumatoid arthritis: state of the art 2009. *Nat Rev Rheumatol* 2009;5(10):531-41.
- (46) Adalimumab (Humira®) - SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. Disponibile online: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/000481/WC500050870.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf) (Ultimo accesso: maggio 2011)
- (47) Wiens A, Venson R, Correr CJ, et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of adalimumab, etanercept, and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Pharmacotherapy* 2010;30(4):339-53.
- (48) Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment.

- Arthritis Rheum 2006;54(1):26-37.
- (49) Scallon BJ, Moore MA, Trinh H, Knight DM, Ghray EBJ. Chimeric anti-TNF- $\alpha$  monoclonal antibody cA2 binds recombinant transmembrane TNF- $\alpha$  and activates immune effector functions. *Cytokine* 1995; 7: 251-9.
- (50) Griffiths I, Silman A, Symmons D, Scott DGI. BSR Biologics Registry. *Rheumatology* 2004;43:1463-4.
- (51) Buch MH, Marzo-Ortega H, Bingham SJ, Emery P. Long-term treatment of rheumatoid arthritis with tumour necrosis factor  $\alpha$  blockade: outcome of ceasing and restarting biologicals [1]. *Rheumatology* 2004;43:243-4.
- (52) Buch MH, Linsay S, Bryer D, Fairclough A, Rees-Evans B, Emery P. Incidence of infusion-related reactions in patients receiving infliximab: recommendations for administration guidelines. *Ann Rheum Dis* 2004;63(Suppl):285.
- (53) Simponi® (golimumab). EMA - riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile online: [http://www.ema.europa.eu/docs/it\\_IT/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/000992/WC500052368.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_Product_Information/human/000992/WC500052368.pdf) (Ultimo accesso: giugno 2011).
- (54) Emery P, Fleischmann R, Moreland L, et al. Golimumab, a new human anti-TNF- $\alpha$  monoclonal antibody, administered subcutaneously every 4 weeks in methotrexate-naïve patients with active rheumatoid arthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled, GO-BEFORE Study. *Ann Rheum Dis* 2008;67:179.
- (55) Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, et al; GO-FORWARD Study. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor  $\alpha$  given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:789-796.
- (56) Smolen JS, Kay J, Doyle MK, et al.; for the GO-AFTER study investigators. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor  $\alpha$  inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet* 2009;374(9699):1422.
- (57) Kay J, Rahman MU. Golimumab: A novel human anti-TNF- $\alpha$  monoclonal antibody for the treatment of rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis. *Core Evid* 2010;4:159-70.
- (58) Choy EH, Hazleman B, Smith M, et al. Efficacy of a novel pegylated humanized anti-TNF fragment (CDP870) in patients with rheumatoid arthritis: a phase II double blinded, randomized, dose-escalating trial. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41(10):1133-7.
- (59) Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:2275-85.
- (60) Cimzia® (certolizumab pegol) - Riassunto delle Caratteristiche Del Prodotto. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Disponibile online: [http://aifa-reuma.agenziafarmaco.it/scheda\\_tecnica\\_cim.pdf](http://aifa-reuma.agenziafarmaco.it/scheda_tecnica_cim.pdf) (Ultimo accesso: maggio 2012).
- (61) Ruiz Garcia V, Jobanputra P, Burls A, et al. Certolizumab pegol (CDP870) for rheumatoid arthritis in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 2. Art. No.: CD007649. DOI: 10.1002/14651858.CD007649.pub2.
- (62) UCB. Clinical Study Summary Study No.: CDP870-014. [http://www.clinicalstudyresults.org/documents/companystudy\\_4348\\_0.pdf](http://www.clinicalstudyresults.org/documents/companystudy_4348_0.pdf) 2008.
- (63) Fleischmann D, Mason D, Cohen S. Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy in patients with rheumatoid arthritis failing previous DMARD therapy. *Ann Rheum Dis* 2007;66 Suppl II:169.
- (64) Fleischmann R, Vencovsky J, van Vollenhoven RF, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease modifying antirheumatic therapy: the FAST4WARD study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:805-11.
- (65) Keystone E, Heijde D, Mason D Jr, et al. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 2008;58:3319-3329.
- (66) Strand V, Mease P, Burmester G, et al. Rapid and sustained improvements in health-related quality of life, fatigue, and other patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis patients treated with certolizumab pegol plus methotrexate over 1 year: results from the RAPID 1 randomized controlled trial. *Arthritis Res Ther* 2009; Vol. 11:R170.
- (67) Smolen JS, Landewe RB, Mease PJ, Brzezickij, Mason D, Luijtens K, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomized controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2009;68:797-804.
- (68) Goldenberg MM. Etanercept, a novel drug for the treatment of patients with severe, active rheumatoid arthritis. *Clin Ther* 1999;21(1):75-87.
- (69) Enbrel® (etanercept). EMA - riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile online: [http://www.ema.europa.eu/docs/it\\_IT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/000262/](http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000262/)

- WC500027364.pdf (Ultimo accesso: giugno 2011).
- (70) Mabthera® (rituximab). EMA: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/000165/WC500025815.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000165/WC500025815.pdf) (Ultimo accesso: maggio 2011).
- (71) Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum.* 2006;54(9):2793-806.
- (72) Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2004;350(25):2572-81.
- (73) Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54(5):1390-400.
- (74) Yamada A, Salama AD, Sayegh MH. The role of novel T cell costimulatory pathways in autoimmunity and transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:559-75.
- (75) Schiff M. Abatacept treatment for rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2011;50:437-449.
- (76) Choy EH, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2001;344:907-16.
- (77) Smolen JS, Steiner G. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Drug Discov* 2003;2:473-88.
- (78) Buch MH, Boyle DL, Rosengren S et al. Mode of action of abatacept in rheumatoid arthritis patients having failed tumor necrosis factor blockade: a histological, gene expression and dynamic magnetic resonance imaging pilot study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1220-7.
- (79) Choy EH. Selective modulation of T-cell co-stimulation: a novel mode of action for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:510-8.
- (80) Westhovens R, Robles M, Ximenes AC et al. Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate-naïve patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1870-7.
- (81) Kremer JM, Dougados M, Emery P, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: twelve-month results of a phase IIB, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:2263-71.
- (82) Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;144:865-76.
- (83) Schiff M, Keiserman M, Coddling C, et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1096-103.
- (84) Genovese MC, Becker JC, Schiff M, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med* 2005;353:1114-23.
- (85) Venkiteshwaran A. Tocilizumab. *MAbs* 2009;1(5):432-8.
- (86) RoActemra® (tocilizumab). EMA - riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile online: [http://www.ema.europa.eu/docs/it\\_IT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/000955/WC500054886.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000955/WC500054886.pdf) (Ultimo accesso: giugno 2011).
- (87) Jones G, Ding C. Tocilizumab: a review of its safety and efficacy in rheumatoid arthritis. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* 2010;3:81-9.
- (88) Oldfield V, Dhillon S, Plosker GL; Tocilizumab. A Review of its Use in the Management of Rheumatoid Arthritis. *Drugs* 2009;69(5):609-632.
- (89) Mertens M, Singh JA. Anakinra for rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Rheumatol* 2009;36(6):1118-25.
- (90) Nixon R, Bansback N, Brennan A. The efficacy of inhibiting tumour necrosis factor alpha and interleukin 1 in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis and adjusted indirect comparisons. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46(7):1140-7.
- (91) Wailoo AJ, Bansback N, Brennan A, Michaud K, Nixon RM, Wolfe F. Biologic drugs for rheumatoid arthritis in the Medicare program: a cost-effectiveness analysis. *Arthritis Rheum* 2008;58(4):939-46.
- (92) Genovese MC, Cohen S, Moreland L, Lium D, Robbins S, Newmark R, et al. Combination therapy with etanercept and anakinra in the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have been treated unsuccessfully with methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004;50(5):1412-9.
- (93) Hyrich KL. Assessing the Safety of Biologic Therapies in Rheumatoid Arthritis: The Challenges of Study Design. *J Rheumatol* 2005;32 Suppl 72:48-50.
- (94) Dixon WG, Symmons DP. What effects might anti-TNF $\alpha$  treatment be expected to have on cardiovascular morbidity and mortality in rheumatoid arthritis? A review of the role of TNF $\alpha$  in cardiovascular pathophysiology. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1132-6.
- (95) Singh JA, Wells GA, Christensen R, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 2. Art. No.: CD008794. DOI: 10.1002/14651858.CD008794.pub2.
- (96) Singh JA, Christensen R, Wells GA, et al. A network meta-analysis of randomized controlled trials of biologics

- for rheumatoid arthritis: a Cochrane overview. *CMAJ* 2009;181(11):787-96.
- (97) Zink A, Askling J, Dixon WG, Klareskog L, Silman AJ, Symmons DP. European biologicals registers: methodology, selected results and perspectives. *Ann Rheum Dis* 2009;68(8):1240-6.
- (98) Tubach F, Salmon D, Ravaud P, et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: the three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. *Arthritis Rheum* 2009;60:1884-94.
- (99) Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, et al. Drug specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Registry (BSRBR). *Ann Rheum Dis* 2010;69:522-8.
- (100) Dixon WG, Watson K, Lunt M, et al. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2006;54(8):2368-76.
- (101) Askling J, Fored CM, Brandt L, et al. Time-dependent increase in risk of hospitalisation with infection among Swedish RA patients treated with TNF antagonists. *Ann Rheum Dis* 2007;66(10):1339-44.
- (102) Askling J, Fored CM, Baecklund E, et al. Haematopoietic malignancies in rheumatoid arthritis: lymphoma risk and characteristics after exposure to tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1414-20.
- (103) Askling J, Fored CM, Brandt L, et al. Risks of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1421-6.
- (104) Mariette X, Tubach F, Bagheri H, et al. Lymphoma in patients treated with anti-TNF: results of the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis* 2010;69(2):400-8.
- (105) Jacobsson LT, Turesson C, Gulfe A, et al. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:1213-8.
- (106) Dixon WG, Watson KD, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DP. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2007;56:2905-12.
- (107) Listing J, Strangfeld A, Kekow J, et al. Does tumor necrosis factor inhibition promote or prevent heart failure in patients with rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 2008;58:667-77.
- (108) Curtis JR, Nivedita P, Xie A. Risk for serious bacterial infections among rheumatoid arthritis patients exposed to TNF- $\alpha$  antagonists. *Arthritis Rheum* 2007;56:1125-1133.
- (109) Wallis RS, Broder MS, Wong JY. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis* 2004; 38:1261-1265.
- (110) Valesini G, Montecucco C, Cutolo M. Recommendations for the use of biologic (TNF- $\alpha$  blocking) agents in the treatment of rheumatoid arthritis in Italy. *Clin Exp Rheum* 2006;24;4:413-423.



## 4. Aspetti biotecnologici di etanercept (ENBREL®)

Patrizia Berto, Andrea Aiello, Angela Maria Giardino

### INTRODUZIONE

Etanercept (ENBREL®) è l'unico recettore solubile del TNF attualmente approvato. Si tratta di una proteina di fusione prodotta con ingegneria genetica costituita da due catene identiche del monomero p75 del recettore del TNF $\alpha$ , fuse con la porzione Fc dell'immunoglobulina umana di tipo 1 (IgG1) (1). Tutti gli altri farmaci che inibiscono il TNF sono anticorpi monoclonali (adalimumab, certolizumab, golimumab e infliximab). Le differenze biologiche tra recettore solubile e anticorpi monoclonali (specificità antigenica, affinità ed avidità di legame alla molecola target, fissazione del complemento, induzione di apoptosi, citotossicità, modulazione della produzione di citochine pro-infiammatorie non TNF $\alpha$ , legame a recettori per il frammento Fc delle IgG, caratteristiche farmacocinetiche e di immunogenicità) determinano il differente profilo di efficacia e sicurezza e le differenti indicazioni approvate (2-5). Una accurata distinzione farmacologica tra gli inibitori del TNF è molto importante dal momento che queste molecole presentano un impatto clinico estremamente divergente in diverse condizioni patologiche; ne deriva che è giustificato un eventuale switch terapeutico da una molecola all'altra nel caso di un fallimento terapeutico iniziale (6-7).

La letteratura che ha valutato i diversi farmaci biologici vs metotressato (MTX) o placebo è molto ricca, mentre mancano confronti diretti tra i trattamenti. Le grandi metanalisi del NICE e della Cochrane che hanno valutato i trattamenti con biologici hanno riportato dei risultati favorevoli ad etanercept sotto il profilo dell'efficacia e della sicurezza (8-9). Il farmaco si è mostrato, sia in associazione con MTX sia in monoterapia più efficace di MTX, e del placebo, con un profilo di sicurezza non diverso da quello del placebo (10-16). I confronti indiretti con gli altri biologici, derivati dalle analisi dei Registri, mostrano per etanercept la migliore sopravvivenza in terapia e il più basso rischio di infezioni opportunistiche in particolare la TBC (17-19). Il farmaco inoltre è presente sul mercato da 10 anni per cui si hanno delle evidenze di lungo periodo mancanti per i biologici di seconda generazione (20).

Le linee guida inoltre riportano che in considerazione del suo meccanismo di azione, etanercept ha il più basso rischio di riattivazione tubercolare. Gli anticorpi monoclonali, per il loro peculiare meccanismo d'azione, agiscono sul granuloma tubercolare in maniera più aggressiva (21-23).

È documentata la comparsa degli anticorpi neutralizzanti anti-infliximab ed anti-adalimumab, mentre etanercept sviluppa solo anticorpi non neutralizzanti e in valori percentuali minimi. Lo sviluppo degli anticorpi neutralizzanti può determinare la perdita di efficacia nel tempo degli anticorpi monoclonali e indurre i clinici ad aumentarne il dosaggio per cercare di mantenere evidenti i benefici clinici. Etanercept tende a mantenere costante nel tempo la dose da somministrare (24-28).

Le linee guida sottolineano l'importanza di poter impiegare etanercept in monoterapia, aspetto particolarmente rilevante per quei malati che non possono utilizzare MTX o per i quali MTX è controindicato (29-32).

### Il profilo biologico/biotecnologico

Etanercept è una proteina di fusione del recettore umano p75 del fattore di necrosi tumorale con l'Fc dell'IgG1, ottenuta tramite tecniche di DNA ricombinante attraverso un sistema mammifero di espressione cellule ovariche di criceto Cinese (CHO). Etanercept è un dimero di una proteina chimerica geneticamente preparata tramite fusione del dominio extracellulare del recettore-2 del fattore di necrosi tumorale umano (TNFR2/p75) responsabile del legame con il ligando, con la frazione Fc dell'immunoglobulina umana IgG1. Questa frazione Fc contiene la regione cerniera, la regione CH<sub>2</sub> e CH<sub>3</sub> dell'IgG1. Etanercept contiene 934 aminoacidi ed ha un peso molecolare apparente di circa 150 kilodalton (1).

L'Etanercept inibisce l'attività del TNF legandosi con elevata affinità sia alla forma solubile che a quella transmembrana del TNF (Fig.1); esso

inattiva sia il TNF $\alpha$  che la linfotossina- $\alpha$  (TNF- $\beta$ ).

L'Etanercept lega preferenzialmente la forma trimerica del TNF solubile (sTNF), ma può legare anche il TNF di membrana (tmTNF), lasciando comunque libero un sito di legame sul recettore anche in condizioni di eccesso di ligando. Etanercept lega il TNF- $\alpha$  e il TNF- $\beta$ , formando con essi complessi relativamente instabili, e di conseguenza esercita sul TNF solo una neutralizzazione transitoria simile alla condizione fisiologica (33).

Tra gli anticorpi monoclonali anti-TNF alfa, infliximab e adalimumab hanno maggiore avidità di legame per la forma monometrica del TNF- $\alpha$ , mostrando maggiore capacità inibitoria irreversibile rispetto ad etanercept. In talune circostanze tale inibizione comporta effetti come l'apoptosi cellulare e la fissazione del complemento, con conseguente danneggiamento o lisi di tutte le cellule che esprimono TNF di membrana, quali: linfociti T, macrofagi, cellule dendritiche e quelle degli organi maggiormente stressati (miociti, epatociti, cellule epatiche, etc.) (2-5).

Le differenze biologiche tra etanercept e gli anticorpi monoclonali documentano un fenomeno ben descritto in letteratura scientifica costituito dalla comparsa di anticorpi neutralizzanti che causano perdita di efficacia degli anticorpi monoclonali nel tempo e conseguente aumento del dosaggio o riduzione dei tempi di somministrazione (34-35). Etanercept, a differenza degli anticorpi

monoclonali, non sviluppa anticorpi neutralizzanti e non richiede, pertanto, aumento di dosaggio durante il trattamento, consentendo l'invariabilità e la prevedibilità dei costi nel tempo (24-28).

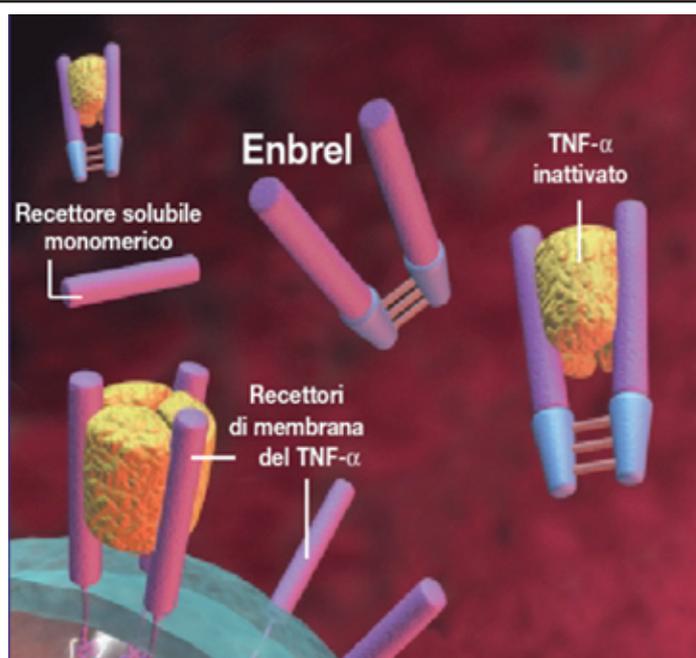
### Dosaggio e somministrazione

Enbrel è disponibile in dosaggi da 25 e 50 mg ed è fornito in diverse formulazioni:

- Enbrel 25 mg/ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso pediatrico, ciascun flaconcino contiene 25 mg di etanercept. Dopo la ricostituzione la soluzione contiene 25 mg/ml di etanercept.
- Enbrel 25 mg e 50 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita. Ciascuna siringa preriempita contiene 25 mg e 50 mg rispettivamente di etanercept.
- Enbrel 50 mg soluzione iniettabile in penna preriempita. Ciascuna penna preriempita contiene 50 mg di etanercept.
- Enbrel è indicato in:
- Artrite Reumatoide (AR): in pazienti adulti, nelle forme, da moderate a gravi, in combinazione con Metotressato (MTX) o in monoterapia, quando la risposta agli agenti anti-reumatici modificanti la malattia (DMARDs), compreso MTX, è inadeguata.
- Artrite Giovanile Poliarticolare: in bambini a

FIGURA 1

LEGAME ETANERCEPT TNF-ALFA



partire dai 2 anni d'età, in combinazione con MTX o in monoterapia.

- **Artrite Psoriasica (AP):** in adulti, nella forma attiva e progressiva con risposta inadeguata ai DMARDs.
- **Spondilite Anchilosante:** in pazienti adulti, nelle forme gravi e attive, con risposta inadeguata alla terapia convenzionale.
- **Psoriasi a placche:** in pazienti adulti che non hanno risposto o sono intolleranti ad altre terapie sistemiche, incluse ciclosporine, MTX e PUVA, nella forma da moderata a grave.
- **Psoriasi pediatrica a placche:** in bambini o adolescenti, dai 6 anni in poi, non adeguatamente controllati da terapie sistemiche o fototerapia.

Il trattamento con Enbrel deve essere iniziato e seguito da un medico specialista che ha esperienza nella diagnosi e nel trattamento dell'artrite reumatoide, dell'artrite psoriasica, e della spondilite anchilosante o della psoriasi. La somministrazione è per via sottocutanea.

La dose raccomandata varia per le diverse indicazioni:

- **Artrite Reumatoide:** 25 mg di Enbrel, da somministrare due volte alla settimana, alternativamente 50 mg somministrati una volta a settimana.
- **Artrite Psoriasica e Spondilite Anchilosante:** 25 mg di Enbrel somministrati due volte a settimana.
- **Psoriasi a placche:** 25 mg somministrati due volte a settimana; in alternativa possono essere utilizzati 50 mg due volte a settimana per 12 settimane, seguiti, se necessario, da una dose di 25 mg due volte a settimana.
- **Artrite giovanile idiopatica (a partire dai 2 anni di età):** 0,4 mg/Kg (fino ad un massimo di 25 mg per dose) dopo ricostituzione di 25 mg di Enbrel in 1 ml di solvente, somministrati due volte a settimana per iniezione sottocutanea con un intervallo di 3-4 giorni tra le dosi.
- **Psoriasi pediatrica a placche (a partire dai 6 anni di età):** 0,8 mg/kg (fino ad un massimo di 50 mg per dose) una volta a settimana fino a 24 settimane.

La durata del trattamento per ogni indicazione terapeutica è cronica.

#### Farmacocinetica

L'etanercept viene lentamente assorbito dal sito di iniezione sottocutaneo, raggiungendo la

massima concentrazione approssimativamente 48 ore dopo una singola dose (36). La biodisponibilità assoluta è del 76%. Dopo una singola dose sottocutanea di 25 mg di Enbrel, la concentrazione sierica massima media osservata in volontari sani è stata di  $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$  e l'area sotto la curva è stata di  $235 \pm 96,6 \mu\text{g}\cdot\text{ora/ml}$ . Il volume di distribuzione centrale dell'etanercept è di 7,6 litri, mentre il volume di distribuzione allo steady-state è di 10,4 litri. L'emivita terminale è di circa 70 ore. La clearance è approssimativamente di 0,066 litri/ora in pazienti affetti da artrite reumatoide, un po' più bassa del valore di 0,11 litri/ora osservato in volontari sani.

Nei pazienti con artrite reumatoide trattati i profili della concentrazione media sierica allo steady state sono stati  $C_{\text{max}}$  di 2,4 mg/l vs 2,6 mg/l,  $C_{\text{min}}$  di 1,2 mg/l vs 1,4 mg/l, e l'AUC parziale di 297 mgh/l vs 316 mgh/l rispettivamente per 50 mg 1 volta a settimana (n=21) vs 25 mg Enbrel due volte a settimana (n=16) (37). In uno studio in aperto, a dose singola, a due-trattamenti, in cross-over su volontari sani, etanercept somministrato come iniezione in dose singola da 50 mg/ml è risultato bioequivalente a due iniezioni simultanee da 25 mg/ml (38).

Nel caso dell'insorgenza di effetti collaterali, la breve emivita di etanercept e la sua risposta dose-lineare determinano una rapida eliminazione del farmaco e, conseguentemente, meno rischi per il paziente (7).

#### Aspetti relativi a efficacia e sicurezza

Etanercept per AR è stato approvato dalla FDA nel 1998 e nel 2000 dall'EMA; è stato insieme ad infliximab, il primo farmaco nella sua categoria ad essere sviluppato tanto che i primi studi per l'indicazione in pazienti che non rispondevano ai DMARDs confrontavano etanercept con il placebo (5), mancando ancora le alternative terapeutiche. Sono presenti numerosi studi che hanno valutato etanercept vs placebo e vs MTX (10-16), ma non esistono viceversa trials che abbiano confrontato i diversi biologici tra loro (nel caso di etanercept si sottolinea che al momento della sua entrata in commercio non erano ancora presenti delle vere e proprie alternative). Le grandi metanalisi della Cochrane e del NICE (8-9) sintetizzano le evidenze presenti in letteratura e mostrano che i risultati dei confronti, seppur presi con le dovute cautele, si sono dimostrati favorevoli ad etanercept.

I primi studi (10-11) sviluppati confrontando etanercept con il placebo o con il metotressato

(MTX) sono quelli considerati dai grandi Enti Regolatori; gli studi avevano una buona numerosità e i risultati erano favorevoli ad etanercept. In questa sezione del report si trascrivono gli studi più significativi di fase III e IV che hanno confrontato etanercept vs un comparator attivo; si è scelta questa strada per conciliare sintesi e completezza.

### Studi Clinici più recenti e rilevanti

1. Il primo studio di confronto è stato pubblicato nel 1999 (11). Weinblatt et al in questo studio multicentrico randomizzato in doppio cieco hanno confrontato la combinazione etanercept e MTX (2 volte la settimana alla dose di 25 mg) con MTX da solo in pazienti con AR persistente nonostante l'utilizzo di MTX per almeno 6 mesi. L'obiettivo primario era di valutare la tollerabilità del trattamento, il secondario era una valutazione dell'efficacia, ovvero la capacità della combinazione etanercept e MTX di produrre un miglioramento del 20% rispetto al basale (raggiungimento ACR 20) vs la monoterapia con MTX dopo 6 mesi di trattamento. Sono state valutate anche: un miglioramento del 20% (ACR 20) a 3 mesi, del 50% (ACR 50) e del 70% (ACR 70) a 3 e 6 mesi. Gli 89 pazienti (di cui 59 con etanercept) erano di ambo i sessi, con età  $\geq 18$  anni, affetti da AR secondo i criteri ARA e classificati nelle classi funzionali I, II e III ACR, con malattia in forma attiva all'arruolamento, definita come 6 o più articolazioni infiammate e 6 o più articolazioni tumefatte, ed avevano assunto MTX per almeno 6 mesi, ad una dose stabile da 15 a 25 mg per settimana nelle ultime 4 settimane. I risultati hanno mostrato che pazienti trattati con etanercept hanno mostrato miglioramenti significativi dei criteri di risposta ACR, in particolare nell'end-point primario con il 71% dei pazienti trattati con la combinazione etanercept e MTX che raggiungeva il miglioramento sperato vs il 27% del gruppo MTX. I risultati diventavano ancora più visibilmente favorevoli al gruppo con etanercept quando si valutava il raggiungimento dell'ACR 50: 42% vs 0% a 3 mesi e 39% vs 3% a 6 mesi (Fig.2).

Nel gruppo etanercept sono risultati migliori i parametri clinici e di laboratorio associati all'AR e si è riscontrata una risposta rapida, addirittura dopo una sola settimana di terapia. Gli indici di QoL - disabilità, vitalità e salute mentale - sono significativamente migliorati con il trattamento. Nello studio inoltre il trattamento con etanercept si è mostrato ugualmente sicuro e tollerato rispetto al comparator e non sono state riscontrate differenze statisticamente significative

ad eccezione di un maggior rischio di infezione nel sito di iniezione che comunque è un effetto di poca gravità clinica (Fig.3). La combinazione etanercept e MTX si è pertanto dimostrata più efficace fornendo un beneficio clinico superiore alla monoterapia con MTX, senza evidenza di tossicità significativa.

2. Nel 2004 veniva pubblicato lo studio TEMPO (*Trial of Etanercept and Methotrexate with Radiographic Patient Outcome*), un trial randomizzato in doppio cieco che ha confrontato l'efficacia, la sicurezza e gli end-point radiografici di tre bracci di trattamento: etanercept in monoterapia (25 mg 2 volte a settimana), MTX in monoterapia (7,5mg fino a 20 mg 1 volta a settimana) e l'associazione etanercept e MTX (12). L'analisi è stata svolta seguendo il criterio dell'Intention to Treat. Sono stati arruolati 686 pazienti di ambo i sessi, con età  $\geq 18$  anni, con AR persistente da 6 mesi a 20 anni. I pazienti dovevano avere una risposta meno che soddisfacente al trattamento con DMARDs, incluso MTX. I pazienti inoltre non dovevano essere intolleranti al MTX, essere trattati con MTX nei 6 mesi precedenti all'inizio dello studio e dovevano essere naïve agli antagonisti del TNF. Su un totale di 642 pazienti, 212 avevano ricevuto etanercept e 218 la combinazione etanercept e MTX. Come end-point primario si è utilizzata la risposta ACR (misurata come area sotto la curva ACR-N AUC) alla 24a settimana, la sicurezza è stata valutata come la comparsa di eventi avversi gravi, mentre per l'end-point radiografico si è utilizzato il punteggio di Sharp modificato che ha valutato le differenze dopo 52 settimane (si sono utilizzate le radiografie di mani, piedi e polsi all'inizio dello studio, a 24 e a 52 settimane). L'ACR-N AUC a 24 settimane è risultata migliore per il gruppo sottoposto a terapia di combinazione rispetto ai gruppi trattati con etanercept e con MTX in monoterapia (18,3% versus 14,7% e 12,2%, rispettivamente). Il gruppo in trattamento con solo etanercept ha avuto una risposta migliore rispetto a quello con solo MTX. La differenza media di ACR-N AUC tra la terapia combinata ed il solo MTX è stata di 6,1 ( $p < 0,0001$ ) e tra l'etanercept e il MTX è stata di 2,5 ( $p = 0,0034$ ). La differenza radiografica misurata con scala Sharp si è mostrata migliore per il gruppo in combinazione, sia rispetto a MTX, sia ad etanercept. Etanercept in monoterapia si è mostrato migliore rispetto al solo MTX. A 52 settimane si aveva un sostanziale rallentamento della progressione radiografica nei pazienti trattati con etanercept da solo (TSS modificato medio = 0,52), un arresto della progressione del danno a 52 settimane nei pazienti in terapia combinata (TSS

FIGURA 2

## RISULTATI DI EFFICACIA NELLO STUDIO DI WEINBLAT ET AL.

AMOUNT OF IMPROVEMENT AND DURATION OF TREATMENT	PLACEBO PLUS METHOTREXATE (N= 30)	ETANERCEPT PLUS METHOTREXATE (N= 59)	P VALUE
20% (ACR 20)			
12 wk	33	66	0.003†
24 wk	27	71	<0.001†
50% (ACR 50)			
12 wk	0	42	<0.001†
24 wk	3	39	<0.001†
70% (ACR 70)			
12 wk	0	15	0.03‡
24 wk	0	15	0.03‡

\*Patients who withdrew from the study were considered not to have had a response at all points after withdrawal, irrespective of the actual clinical response.

†The P value was calculated by the chi-square test.

‡The P value was calculated by Fisher's exact test.

Weinblatt et al NEJM 1999; 340(4):253-9.

FIGURA 3

## RISULTATI DI TOLLERABILITÀ NELLO STUDIO DI WEINBLAT ET AL.

ADVERSE EVENT	PLACEBO PLUS METHOTREXATE (N= 30)	ETANERCEPT PLUS METHOTREXATE (N= 59)	P VALUE*
	% of patients		
Infection	63	51	0.37
Injection-site reaction	7	42	<0.001
Headache	17	20	0.78
Rhinitis	3	14	0.26
Diarrhea	20	12	0.35
Nausea	23	10	0.12
Dizziness	13	10	0.73
Asthenia	3	8	0.66
Hypertension	0	7	0.30
Abdominal pain	3	5	1.00
Dyspepsia	3	5	1.00
Vomiting	0	5	0.55
Increased cough	10	3	0.33
Trauma	7	3	0.60
Mouth ulcer	7	3	0.60
Pharyngitis	7	2	0.26
Bone pain	7	0	0.11

\*P values were calculated by Fisher's exact test.

modificato medio = -0,54) verso una progressione di circa tre volte superiore nel gruppo in monoterapia con MTX (TSS modificato medio = 2,80). Soprattutto il trattamento combinato si è mostrato più efficace rispetto al trattamento con i singoli farmaci nel ritardare i danni articolari (i pazienti senza progressione radiografica erano 80% nel gruppo combinato vs 68% nel gruppo etanercept - p= 0,0043 - e vs 57% gruppo MTX - p<0,0001 -). La terapia di combinazione etanercept e MTX si è dimostrata più efficace del trattamento con i

singoli farmaci nel ridurre l'attività di malattia, nella progressione riscontrata con esame radiografico e nel miglioramento della disabilità. Etanercept similmente si è mostrato più efficace del solo MTX. Non sono state riscontrate differenze in termini di sicurezza e tollerabilità tra i 3 gruppi.

3. Emery et al (13-14) in un trial multicentrico randomizzato in doppio cieco (studio COMET), hanno confrontato il trattamento con MTX in monoterapia (7,5 mg fino a 20 mg 1 volta a settimana) vs la combinazione MTX ed etanercept

(50 mg a settimana) in pazienti con AR attiva da moderata a severa di recente insorgenza (da 3 mesi fino a 2 anni di malattia). Sono stati selezionati 542 pazienti di cui 274 trattati con la combinazione MTX ed etanercept. I pazienti erano ineleggibili se avevano delle comorbidità gravi e se erano stati precedentemente in trattamento con altri anti TNF o con MTX. Dei 542 pazienti ben 487 avevano una malattia severa ( $DAS28 > 5,1$ ). L'analisi è stata fatta su 528 pazienti (265 con etanercept + MTX) di cui si disponeva dei dati di efficacia, seguendo il criterio dell'Intention to Treat.

Si sono utilizzati 2 end-point principali: la remissione clinica della malattia mediante il DAS28 e il punteggio Sharp modificato ( $mTSS \leq 0,5$ ) per valutare la remissione radiografica della malattia. Gli end-point sono stati misurati alla 52a settimana.

I risultati si sono mostrati positivi e statisticamente significativi per il gruppo trattato con l'associazione; infatti a 52 settimane nel gruppo etanercept + MTX 132 su 265 pazienti (50%) raggiungevano la remissione di malattia ( $DAS28 < 2,6$ ) vs 73 su 263 (28%) nel gruppo MTX, con una differenza clinica del 22%, statisticamente significativa ( $p < 0,001$ ) (Fig.4).

Anche l'end-point radiografico (Fig.5) ha mostrato risultati positivi nel gruppo con etanercept; nel gruppo in associazione 196 su 246 (80%) non avevano progressione  $mTSS$  mentre solo 135 su 230 (59%) nel gruppo MTX raggiungevano lo stesso risultato (Differenza clinica = 21%;  $p < 0,0001$ ).

Gli eventi avversi sono risultati simili nei 2 gruppi di confronto.

Il trial COMET è stato mantenuto in cieco fino al raggiungimento delle 104 settimane, con lo scopo di valutare i risultati del trattamento a 2 anni. I risultati a 2 anni sono stati presentati da Emery et al in un articolo del 2010 (10). I pazienti alla fine del primo anno di terapia venivano assegnati in maniera casuale ad un nuovo trattamento, secondo il seguente schema: i pazienti trattati in precedenza con etanercept + MTX potevano essere trattati o nuovamente con la stessa combinazione (Gruppo EM/EM) o solamente con etanercept (EM/E); i pazienti trattati il primo anno con MTX in monoterapia potevano invece essere assegnati allo schema con associazione (M/EM) o potevano continuare il MTX in monoterapia (M/M). Gli end-point rimanevano il raggiungimento della remissione valutata col DAS28 ( $DAS28 < 2,6$ ) e l'arresto della progressione radiografica (punteggio Sharp modificato  $\leq 0,5$ ). Per la remissione valutata col DAS28 sono state utilizzate due diverse tecniche di

analisi: la LOCF (last observation carried forward) e la NRI (non responder imputation analysis). Con la LOCF si è visto che il 57% dei pazienti nel gruppo EM/EM raggiungevano un valore  $DAS28 < 2,6$  vs un 35% in quello M/M (Differenza clinica 22%;  $p = 0,002$ ), mentre nell'analisi NRI il gruppo EM/EM raggiungeva l'outcome nel 45% dei casi vs un 22% in quello M/M (Differenza clinica 23%;  $p < 0,001$ ). I risultati sono stati simili per quanto riguarda l'arresto della progressione radiografica (punteggio Sharp modificato  $\leq 0,5$ ): 90% dei pazienti del gruppo EM/EM vs 67% del gruppo M/M ( $p < 0,001$ ).

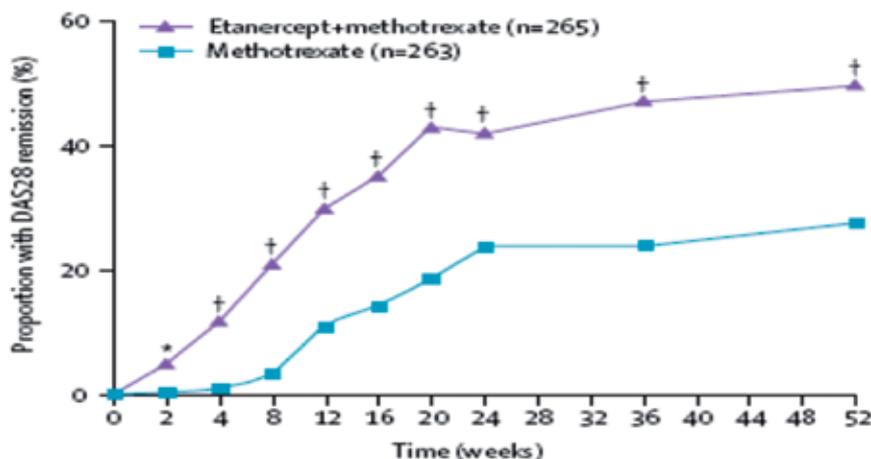
I risultati anche questa volta hanno evidenziato, per entrambi gli end-point, che i gruppi in cui si utilizzava etanercept ed in particolare l'associazione (EM/EM), sia il primo che il secondo anno, davano migliori risultati rispetto al gruppo trattato in entrambi gli anni con il solo MTX (M/M); diversamente non sono state osservate differenze significative tra il gruppo trattato il primo anno con l'associazione ed etanercept ed il secondo con la monoterapia di etanercept (EM/E) rispetto al gruppo in terapia con MTX il primo anno e l'associazione il secondo (M/EM). La differenza nello studio è associata all'utilizzo di etanercept (Fig.6 - 7).

4. Anche Bathon et al (15) presentano i risultati di un trial randomizzato in doppio cieco in pazienti con AR in fase attiva da non più di 3 anni. I pazienti erano di ambo sessi con età  $\geq 18$  anni, mai trattati con MTX e dovevano aver sospeso altri DMARDs da almeno 4 settimane. Lo studio rifletteva le conoscenze terapeutiche di 10 anni fa per cui il gruppo con MTX è stato confrontato vs etanercept 25 mg 2 volte a settimane ed etanercept 10 mg 2 volte a settimana. Per etanercept si riportano i risultati solo del dosaggio a 25 mg. Sono stati trattati complessivamente 632 pazienti (207 con etanercept 25 mg e 217 con MTX), valutando come outcome principali l'ACR-N e la progressione radiografica (punteggio Sharp modificato) a 12 mesi. Il gruppo trattato con etanercept 25 mg ha mostrato un miglior raggiungimento dell'outcome ACR-N (differenze statisticamente significative al 6° mese) e ACR 20, ACR 50 e ACR 70; inoltre ha mostrato un minor rischio nella progressione dell'erosione. Per quanto riguarda la sicurezza, etanercept 25 mg si è mostrato ugualmente sicuro rispetto al MTX: le uniche differenze statisticamente significative erano in favore di MTX per le reazioni nel sito di iniezione ed in favore di etanercept per nausea, rush, alopecia e ulcera alla bocca.

I pazienti dello studio sono stati poi valutati

FIGURA 4

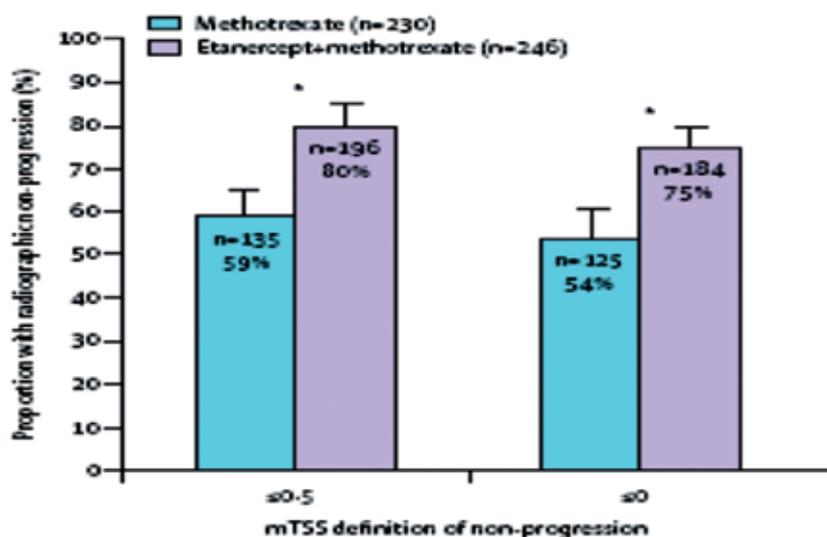
RISULTATI DI EFFICACIA SULLA SCALA DAS28 A 52 SETTIMANE STUDIO COMET



Emery et al Lancet 2008. 372:375-82.

FIGURA 5

RISULTATI DI EFFICACIA RADIOGRAFICI MISURATI COL PUNTEGGIO SHARP MODIFICATO A 52 SETTIMANE STUDIO COMET



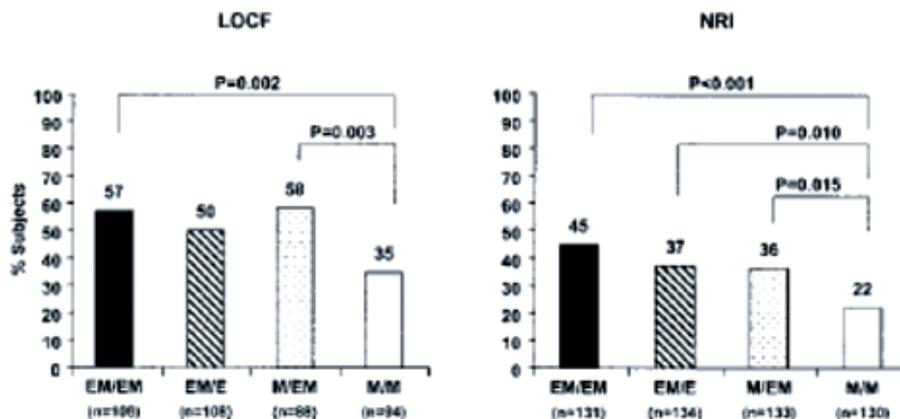
Emery et al Lancet 2008. 372:375-82.

in doppio cieco fino al secondo anno (16); anche in questo caso non si riportano i risultati per i pazienti trattati con etanercept a 10 mg. Per i 512 pazienti ancora in trattamento (di cui 177 con etanercept 25 mg 2 volte a settimana e 169 con MTX), sono stati valutati come end-point il raggiungimento dell'ACR20, la progressione radiografica valutata con il punteggio Sharp modificato, il miglioramento nella qualità della vita valutato come indice di disabilità (HAQ-DI ≤ 0,5)

calcolato con "Health Assessment Questionnaire" (HAQ), e la presenza di eventi avversi per valutarne la sicurezza. Etanercept a 24 mesi, si è mostrato superiore al MTX (con differenze statisticamente significative) nel raggiungimento dell'ACR20 (72% con etanercept vs 59% con MTX;  $p=0,005$ ), nel miglioramento della qualità della vita (55% con etanercept vs 37% con MTX;  $p<0,001$ ) e nei risultati radiografici, mostrando una minore progressione dell'erosione articolare (0,66 unità

FIGURA 6

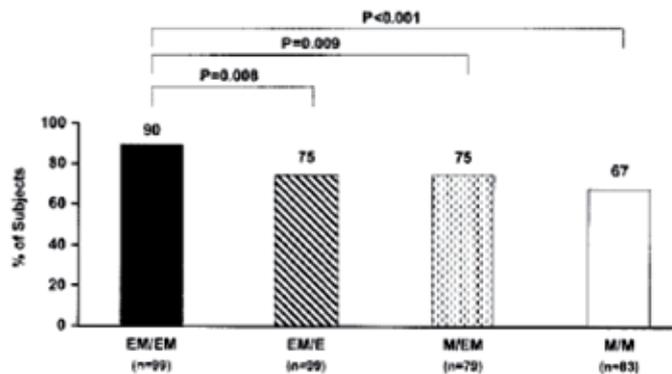
RISULTATI DI EFFICACIA SULLA SCALA DAS28 A 104 SETTIMANE NELLO STUDIO COMET



Emery et al Arthritis and Rheumatism 2010. 62(3):674-82.

FIGURA 7

RISULTATI DI EFFICACIA RADIOGRAFICI MISURATI COL PUNTEGGIO SHARP MODIFICATO A 104 SETTIMANE NELLO STUDIO COMET



Emery et al Arthritis and Rheumatism 2010. 62(3):674-82.

con etanercept vs 1,86 unità con MTX;  $p=0,001$ ) e migliori risultati sul punteggio Sharp (1,3 per etanercept vs 3,2 per MTX;  $p=0,001$ ). I risultati sono sintetizzati in Tabella 1.

Inoltre si sottolineano altri 2 dati, il primo è che a 2 anni il 74% dei pazienti con etanercept avevano completato lo studio vs 59% con MTX, il secondo che il trattamento con etanercept ha mostrato risultati simili di sicurezza; le uniche differenze significative rimangono quelle descritte in precedenza nel lavoro di Bathon et al (11).

5.L'ultimo studio riportato in questa sezione è stato recentemente pubblicato (20) e raccoglie le evidenze di 10 anni dei pazienti presenti nei maggiori trial di etanercept (6-7;11;12). Sono stati seguiti sia i pazienti con durata di malattia  $\leq 3$  anni

all'inizio dello studio di riferimento (ERA, Early RA) sia quelli con malattia di lungo periodo (LRA, Long-standing RA). La durata mediana dell'esposizione ad etanercept è stata di 7,2 anni per i pazienti con ERA e di 6,3 per quelli con LRA. Sono stati seguiti per tutti i 10 anni dello studio 163 pazienti dei 558 (29%) del gruppo ERA e 264 dei 714 (37%) del gruppo LRA. Per quanto riguarda la sicurezza sono stati seguiti i pazienti trattati con etanercept per valutare l'associazione tra il trattamento e la possibile comparsa di varie patologie, confrontando i tassi di incidenza delle patologie nel gruppo con etanercept rispetto alla popolazione in generale (aggiustando i tassi per età, sesso ed altre covariate). Il farmaco non è risultato associato alla comparsa di tumori (RR = 0,99; IC95% = 0,67 - 1,42), di malattie

TABELLA 1

EVIDENZE A 2 ANNI DELLO STUDIO DI GENOVESE ET AL.

Outcome di efficacia	Etanercept 25 mg n = 177	Metotressato n = 169	p
ACR 20	72%	59%	0,005
HAQ $\leq$ 0,5	55%	37%	<0,001
Progressione erosione	0,66	1,86	0,001
EErosione con punteggio Sharp	1,3	3,2	0,001

Genovese et al. Arthritis and Rheumatism 2002. 46(6):1443-50.

cardiovascolari e anche i tassi di mortalità non sono risultati diversi; il numero di morti osservate è stato anzi minore del numero atteso (18 vs 40 per gli ERA e 43 vs 56 per gli LRA) e gli effetti avversi legati all'utilizzo del farmaco sono rimasti costanti nel tempo. Per quanto riguarda poi l'efficacia del trattamento sia per gli ERA che per i LRA, etanercept ha dimostrato che i miglioramenti della risposta ACR e la remissione della malattia definita come DAS28 < 2,6 sono rimasti costanti nel tempo (Fig.8), come pure i risultati su disabilità (valutata mediante l'HAQ-DI ed il livello di Proteina C-reattiva (CRP), che indica la presenza di un'inflammatione sistemica (Fig.9), pertanto il trattamento è da considerarsi attivo anche dopo 10 anni.

#### Sopravvivenza al trattamento con i farmaci anti-TNF

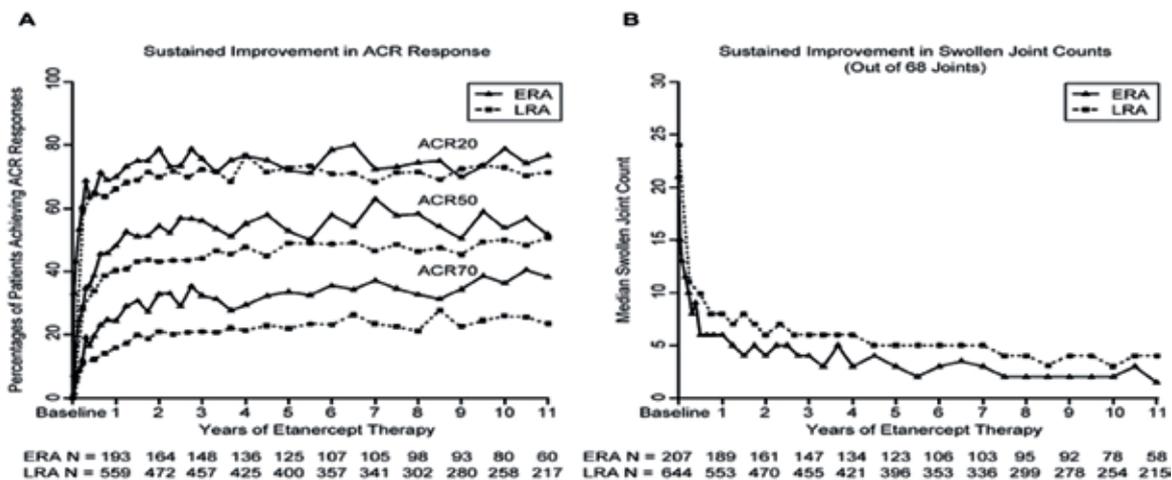
Mancano studi di confronto diretto tra i vari biologici perchè i farmaci più recenti non si sono confrontati con i 3 anti TNF- $\alpha$  di prima generazione e quindi i confronti sono sempre relativi a valutazioni indirette oppure a casistiche osservazionali. Numerosi studi condotti su registri nazionali hanno valutato la sopravvivenza al trattamento con gli anti-TNF. Nel follow up a 3 anni di 1114 pazienti del registro LORHEN (*Lombardy Rheumatology Network*), la probabilità di sopravvivenza al trattamento con etanercept (62,5%) risulta significativamente superiore rispetto a quella di infliximab (49,1%) e adalimumab (53,6%). Le curve di sopravvivenza dei tre agenti anti-TNF (Fig.10) mostrano che la performance di etanercept è stata significativamente migliore

rispetto agli altri, con un rischio di interruzione che ha iniziato ad essere inferiore rispetto a quello degli altri due agenti tra il mese 6 e il mese 12 e che era pari a circa il 37,5% al mese 36, quando il rischio di interruzione con adalimumab era del 46,4% e il rischio di interruzione con infliximab era del 50,9% ( $p = 0,027$ ). Il rischio di interruzione del trattamento con infliximab era dovuto principalmente alla mancata efficacia, mentre per quanto riguarda adalimumab era determinata principalmente dall'insorgenza di eventi avversi. (39).

In un'analisi condotta sul registro svedese SSATG nel periodo 1999-2004 su un totale di 1161 pazienti affetti da artrite reumatoide, il confronto delle terapie di combinazione etanercept +MTX vs infliximab +MTX ha dimostrato una maggiore permanenza in terapia per la strategia basata su etanercept (40). La probabilità di interruzione del trattamento per eventi avversi è stata inferiore con etanercept rispetto a infliximab ( $p < 0,001$ ). Questo dato è confermato dall'analisi condotta sul registro DAMBIO; nel follow up a 8 anni di 2326 pazienti, la sopravvivenza al trattamento con etanercept è risultata più alta, tenendo conto anche delle differenze delle caratteristiche dei pazienti al basale (19). Nel database spagnolo BIOBADASER, è stato evidenziato come la motivazione più frequente che porta all'interruzione del trattamento sia l'insorgenza di eventi avversi (46%), seguita dalla perdita di efficacia (35%) e da altre cause (19%); con etanercept è stata osservata una frequenza ridotta di sospensione per insorgenza di eventi avversi rispetto a quella osservata con infliximab e adalimumab (41).

FIGURA 8

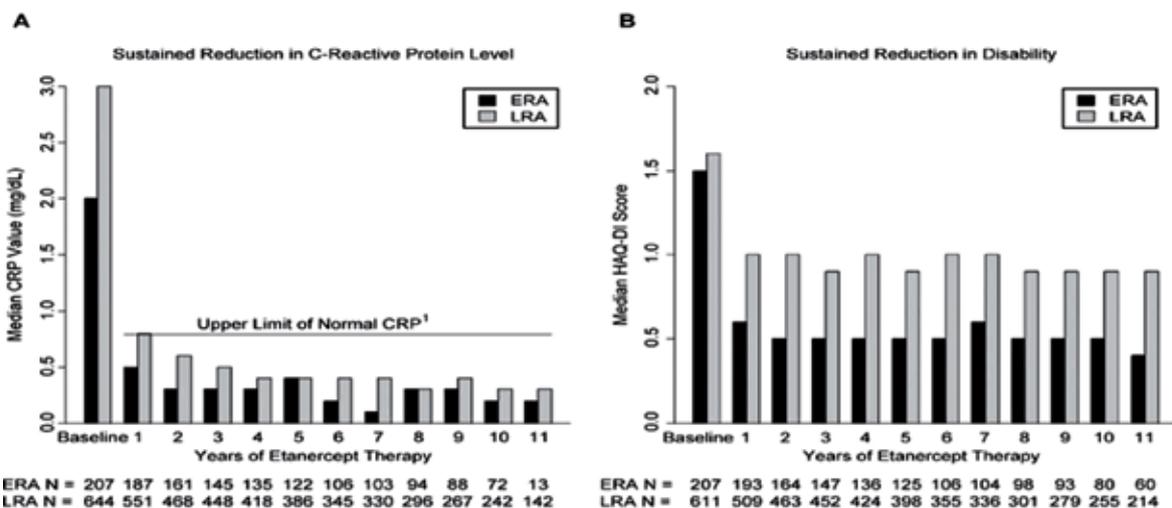
RISULTATI DI EFFICACIA A 10 ANNI DI TRATTAMENTO: RISPOSTA ACR E DAS28



Weinblatt et al Arthritis Care And Research (Hoboken) October 2010.

FIGURA 9

RISULTATI DI EFFICACIA PER INDICE DI DISABILITÀ E LIVELLI DELLA PROTEINA C-REATTIVA A 10 ANNI DI TRATTAMENTO.



Weinblatt et al Arthritis Care And Research (Hoboken) October 2010

### Immunogenicità

Lo sviluppo di anticorpi anti-farmaco può potenzialmente influenzare l'efficacia del farmaco, la farmacocinetica e il profilo di sicurezza. Gli anticorpi anti-farmaco possono formare complessi con il farmaco risultando in una sua inattivazione o incremento della clearance che si manifesta clinicamente nella necessità di aumentare il dosaggio del farmaco per cercare di mantenere i benefici clinici o in una perdita secondaria di efficacia. Per tutti gli anti-TNF è documentata la

comparsa di anticorpi anti-farmaco (5). Infliximab è il più immunogenico, la prevalenza di anticorpi anti-infliximab in AR varia dal 14 al 40% (5; 42 Wolbink GJ et al. Development of anti-infliximab antibodies and relationship to clinical response in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2006;54:711-5). I livelli di anticorpi anti-adalimumab variano fra gli studi, in un recente studio con follow-up a tre anni, sono stati riscontrati nel 28% dei pazienti con AR (43 Bartelds GM et al. Development of antidrug-antibodies against adalimumab and association with disease

activity and treatment failure during long-term follow-up. JAMA April 2011;305 (14):1460-68). Ci sono pochi dati su golimumab e certolizumab ne lungo termine. Etanercept è il meno immunogeno dei cinque anti-TNF e l'unico verso il quale gli anticorpi sono non-neutralizzanti (5;17). Questo potrebbe dare una spiegazione della migliore sopravvivenza in terapia con etanercept riportata nei registri (5).

### Incremento del dosaggio con gli anti-TNF

E' stato recentemente pubblicato lo studio DART (*anti-TNF Drug utilization and dosing patterns Assessment: a Retrospective observational study of subjects Treated for rheumatoid arthritis*) (44). Si tratta di uno studio osservazionale, nel quale retrospettivamente veniva effettuata una revisione delle cartelle cliniche di 739 pazienti trattati con anticorpi monoclonali anti-TNF- $\alpha$  (infliximab e adalimumab) o con recettore TNF- $\alpha$  solubile (etanercept), per un periodo compreso tra i 12 ed i 18 mesi. L'analisi studio è stata condotta in 5 Paesi europei (Italia compresa) e ha preso in considerazione pazienti con AR senza comorbidità

L'obiettivo dello studio era quello di valutare il potenziale incremento delle dosi somministrate ed i costi associati alla pratica clinica di routine per l'AR. I dosaggi di partenza dei farmaci biologici confrontati erano 50 mg/settimana, 40 mg/ogni 2 settimane, 3 mg/Kg/ogni 8 settimane per etanercept, adalimumab e infliximab, rispettivamente. I risultati dei primi 12 mesi di trattamento hanno mostrato che etanercept ha raggiunto e ha mantenuto una consistente efficacia, senza la necessità di incrementare la dose, in una percentuale di pazienti superiore al 99%. Al contrario, un significativo incremento di dose è stato osservato nei pazienti trattati con adalimumab e infliximab. Le differenze tra etanercept e gli altri due farmaci sono risultate statisticamente significative (45). Questo dato è stato confermato dai risultati a 18 mesi: una percentuale significativamente superiore di pazienti trattati con adalimumab (10%,  $p < 0,001$ ) e infliximab (35%,  $p < 0,001$ ) necessitava di un incremento della dose rispetto ai pazienti trattati con etanercept (3%) (Fig.11).

La bassa percentuale di pazienti trattati con etanercept che ha avuto bisogno di un incremento della dose rispetto a quella dei pazienti trattati con adalimumab o infliximab può essere spiegata dalla struttura molecolare del farmaco, la quale rende etanercept meno immunogenico

rispetto agli anticorpi monoclonali con una bassa percentuale di anticorpi anti-farmaco e peraltro non neutralizzanti (5; 24).

Questi dati sono confermati da un recente analisi retrospettiva che ha valutato l'efficacia e l'incremento della dose di etanercept, adalimumab e infliximab in US (46 Schabert VF et al. Disability outcomes and dose escalation with etanercept, adalimumab and infliximab in rheumatoid arthritis patients: a US-based retrospective comparative effectiveness study. Curr Medical Research & Opinion 2012). Lo studio ha mostrato un incremento della dose nell'1,4% dei pazienti trattati con etanercept, 10,8% dei pazienti trattati con infliximab ( $p < 0,001$ ) e 12,5% dei pazienti trattati con adalimumab ( $p = 0,004$ ).

### Studi di "switch" tra anti-TNF

Circa un terzo dei pazienti affetti da artrite reumatoide trattati con gli antagonisti del TNF $\alpha$  presenta una risposta inadeguata o effetti collaterali che costringono alla sospensione (47). A conferma della sostanziale diversità tra i farmaci anti-TNF vi sono i risultati di numerosi studi, internazionali e italiani, che dimostrano come la mancata risposta ad un anti-TNF non è predittiva di non risposta ad un altro anti-TNF (46-48). Diversi studi hanno dimostrato l'efficacia di etanercept in pazienti affetti da artrite reumatoide che hanno fallito il trattamento con infliximab (49-51). Un studio di Buch et al. (52) ha esaminato l'utilizzo di etanercept in 95 pazienti con AR che hanno fallito con infliximab (34 fallimenti primari, 38 con iniziale risposta e poi recidiva e 23 con problemi di tossicità). La maggioranza dei soggetti (61%) ha presentato una risposta al trattamento con etanercept da buona a moderata. Tra tutti i pazienti, il 38% ha evidenziato un 20% di miglioramento ai criteri ACR (42% per i non responder primari e 34% per i secondari). Lo studio, nonostante la breve durata (12 settimane), non ha riportato fenomeni di tossicità nei pazienti che avevano sospeso infliximab per questo problema. Questi risultati sono confermati da numerosi altri studi condotti sui tre anti-TNF $\alpha$ . In particolare, un'analisi pubblicata nel dicembre 2010 ha valutato i dati relativi a 237 pazienti affetti da artrite reumatoide, inclusi nel registro lombardo LORHEN, che hanno effettuato lo switch tra due agenti anti-TNF (53). Nel 65% dei casi, lo switch è stato da un anticorpo monoclonale (infliximab o adalimumab) a etanercept (Tabella 2). La percentuale di pazienti con risposta DAS28

FIGURA 10

SOPRAVVIVENZA IN TERAPIA CON I TRE FARMACI ANTI-TNF

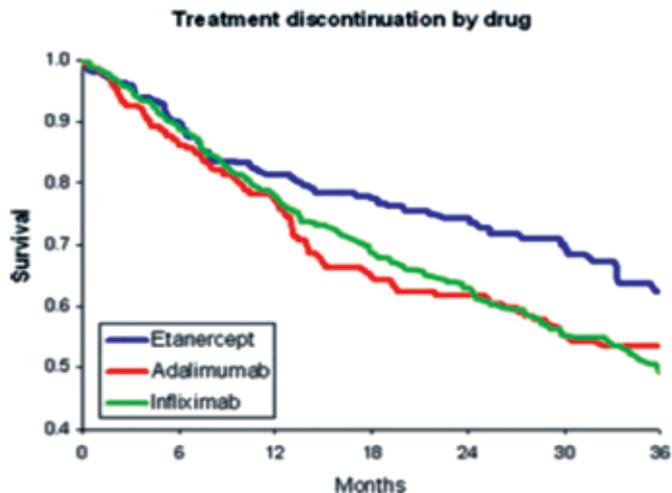
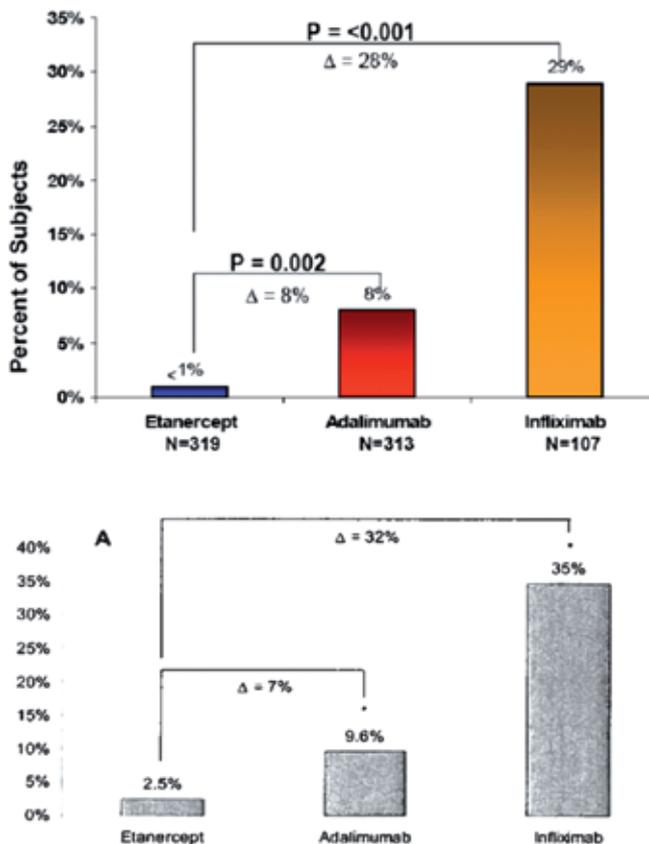


FIGURA 11

PERCENTUALE DI PAZIENTI CON INCREMENTO DELLA DOSE DOPO 12 E 18 MESI DI TERAPIA



Moots RJ et al. Clin Exp Rheumatol 2011

buona/moderata è stata pari al 52,1% (112 pazienti) e al 71,7% (139 pazienti), rispettivamente a 6 e 12 mesi dall'inizio del trattamento di seconda linea (Fig. 12). La percentuale di non responder con adalimumab e infliximab è stata superiore alla percentuale di non-responder a etanercept a entrambe le rilevazioni.

Inoltre, un'analisi condotta sui dati del registro nazionale danese DAMBIO, relativi a pazienti che assumevano farmaci anti-TNF nel periodo 2000-2005, ha valutato in modo specifico la risposta clinica osservata dopo lo switch terapeutico per perdita di efficacia (n=109), per insorgenza di eventi avversi (n=72) o per altri motivi (n=54). (54) Nella maggior parte dei casi il farmaco di prima linea era infliximab. I risultati hanno dimostrato come la riduzione del DAS28 a 3 e 6 mesi dall'inizio del trattamento fosse significativamente più marcata durante la seconda linea di terapia, rispetto alla prima, sia nei pazienti che hanno richiesto lo switch per perdita di efficacia sia in quelli che hanno riferito l'insorgenza di eventi avversi. Inoltre, nei soggetti che hanno interrotto la prima linea di trattamento per perdita di efficacia del farmaco, la risposta EULAR buona/moderata è stata significativamente più elevata dopo lo switch (63% vs 54%, p=0,02). L'efficacia degli agenti anti-TNF dopo lo switch per perdita di efficacia o insorgenza di eventi avversi ha trovato conferma anche in un altro studio, condotto su 337 pazienti, inclusi nel registro svedese SSATG (*South Swedish Arthritis Treatment Group*) che hanno effettuato uno switch terapeutico nel periodo 1999-2006 (55). Nel 58% dei casi il farmaco di seconda linea è stato etanercept. A soli 3 mesi dallo switch, circa il 50% e il 70% dei pazienti avevano riportato rispettivamente, una risposta ACR20 e una risposta EULAR buona/moderata. Questa osservazione è stata ulteriormente validata da uno studio recente, che ha analizzato i dati relativi a 197 pazienti affetti da AR e trattati con due differenti agenti anti-TNF, inclusi in due registri olandesi, per un periodo compreso tra il 1997 e il 2007. Il farmaco di seconda linea è stato etanercept nella maggior parte dei casi (56). Anche la sopravvivenza a lungo termine al trattamento dopo lo switch terapeutico rappresenta un elemento importante per una completa valutazione di questa strategia. L'analisi dei dati inclusi nel registro inglese BSRBR (*British Society for Rheumatology Biologic Register*), relativo a un campione di 856 pazienti che hanno effettuato uno switch da un agente anti-TNF ad un altro farmaco di questa classe, ha mostrato che, al termine del periodo di follow-up di 15 mesi, il

73% dei pazienti era ancora in trattamento con il secondo anti-TNF alfa (57).

### Profilo di sicurezza

I dati di sicurezza riportati nelle schede tecniche, rilevati dagli studi di registrazione ed esperienze post-marketing, evidenziano che un miglior profilo di tollerabilità di etanercept rispetto agli altri anti-TNF, sostenuto dalle sue caratteristiche farmacologiche e farmacocinetiche:

- neutralizzazione transitoria del TNF simile alla condizione fisiologica, con riduzione del rischio di lisi cellulare e conseguente citotossicità;
- più breve emivita, con possibilità di veloce eliminazione del farmaco in circolo nel caso di comparsa di effetti collaterali;
- rischio di TBC sovrapponibile ai dati rilevati nella popolazione generale;
- meno rischi di riattivazione di infezioni virali latenti (herpes simplex I e II e varicella zoster);
- frequenza del rischio di epatotossicità: etanercept evento raro (frequenza da  $\geq 1/10.000$  casi a  $< 1/1000$ ).

### Rischio di tubercolosi e infezioni da herpes zoster

Le terapie biologiche per l'artrite reumatoide sono associate ad un aumentato rischio di tubercolosi dovuta principalmente ad una riattivazione di una infezione latente da *Mycobacterium tuberculosis*; il TNF- $\alpha$  gioca un ruolo cruciale nella formazione del granuloma tubercolare e l'inibizione del TNF può determinare la sua rottura con disseminazione dei micobatteri. In letteratura si rileva che l'uso di anticorpi monoclonali determina un rischio più elevato di TBC rispetto a etanercept, ciò potrebbe esser dovuto ad una ridotta capacità di etanercept di determinare la lisi del granuloma (17; 58-60). Tali osservazioni sono state avallate dai dati raccolti nei registri. Il registro francese *French Research Axed on Tolerance of Biotherapies* (RATIO) è stato progettato specificatamente per raccogliere tutti i casi di tubercolosi riportati in Francia in pazienti trattati con anti-TNF (22).

L'analisi principale è stata basata su un totale di 57.711 anni-paziente di impiego di anti-TNF durante il periodo 2004-2006. Sono stati osservati 69 casi di tubercolosi (27 casi, pari al 39% di natura polmonare e/o mediastinica); 40 di questi soggetti erano affetti da artrite reumatoide. Il tasso di incidenza annuo di tubercolosi, in

seguito ad aggiustamento per età e sesso, nei pazienti che assumevano anti-TNF, prendendo come riferimento la popolazione francese, è stato di 116,7 (IC 95%: 10,6-222,9) per 100.000 anni-paziente. Il rischio di tubercolosi in pazienti trattati con anti-TNF rispetto alla popolazione francese differiva in base all'agente anti-TNF assunto. L'incidenza è stata più elevata nel corso del primo anno di trattamento e in associazione alla somministrazione degli anticorpi monoclonali infliximab e adalimumab. Il tasso aggiustato di incidenza annuo di tubercolosi è stato pari a 9,3 (range 0,0-9,4) per 100.000 anni-paziente nei pazienti che assumevano etanercept, di 187,5 (range 0,1-374,8) per 100.000 anni-paziente nei pazienti che assumevano infliximab e di 215,0 (range 0,0-521,7) per 100.000 anni-paziente nei pazienti che assumevano adalimumab, rispetto a 8,7 per 100.000 anni-paziente nella popolazione generale francese. Il SIR (tasso di incidenza standardizzato stimato per confrontare il rischio di tubercolosi associato al trattamento con anti-TNF con quello della popolazione francese) è risultato di 1,8 (IC 95%: 0,7-4,3;  $p = 0,20$ ) nei pazienti trattati con etanercept, 18,6 (IC 95%: 13,4-25,8;  $p < 0,0001$ ) nei pazienti trattati con infliximab e 29,3 (IC 95%: 20,3-42,4;  $p < 0,0001$ ) nei pazienti trattati con adalimumab (Fig. 13). L'analisi statistica multivariata, dopo aggiustamento per i fattori di rischio, ha confermato che la probabilità di sviluppare tubercolosi, misurata come *odds ratio* (OR), è aumentata con infliximab di 13,3 volte e con adalimumab di 17,1 volte rispetto a etanercept (Fig. 12). Pertanto, l'analisi relativa a 69 casi di tubercolosi riportati in un periodo di 3 anni nel registro RATIO ha dimostrato chiaramente una differenza del rischio di tubercolosi tra i pazienti trattati con anticorpi monoclonali anti-TNF e i pazienti trattati con il recettore solubile del TNF.

I risultati ottenuti dall'analisi del registro RATIO sono stati simili a quanto osservato nel registro BSRBR (23). Al momento dell'analisi di questo database avvenuta nell'aprile del 2008, sono stati riportati 40 casi di tubercolosi in pazienti affetti da artrite reumatoide trattati con agenti anti-TNF. L'incidenza di tubercolosi è stata più marcata in seguito al trattamento con infliximab e adalimumab, rispetto a etanercept. L'analisi statistica ha mostrato un aumento significativo del rischio di sviluppare tubercolosi con queste due molecole rispetto a quanto osservato nei pazienti che assumevano etanercept (infliximab vs etanercept: *incidence rate ratio* (IRR) = 3,1, IC 95% da 1,0 a 9,5; adalimumab vs etanercept: IRR = 4,2, IC 95% da 1,4 a 12,4).

Infine, una recente analisi ha valutato il rischio di re-infezione da herpes zoster (HZV) in una coorte di 5040 pazienti affetti da AR inclusi nel registro tedesco RABBIT e trattati con anti-TNF o DMARD nel periodo 2001-2006 (61). Nel complesso, sono stati osservati 86 episodi di infezione, con una frequenza maggiore nei pazienti trattati con anticorpi monoclonali (infliximab e adalimumab) rispetto a etanercept e DMARD. Dopo l'aggiustamento per età, gravità della patologia e utilizzo concomitante di glucocorticoidi, l'analisi statistica ha evidenziato un aumento del rischio di infezione da HZV in seguito al trattamento con infliximab e adalimumab, mentre tale effetto non è stato osservato con etanercept.

### Rischio di infezioni gravi

E' stata suggerita una possibile associazione tra l'impiego degli anti-TNF ed un maggior rischio di infezioni anche severe. Uno studio condotto sui dati del registro inglese BSRBR raccolti nel periodo 2001-2006, ha confrontato l'incidenza di infezioni gravi, definite come infezioni che hanno determinato un evento fatale o hanno richiesto ospedalizzazione/somministrazioni di antibiotici in pazienti trattati con DMARD o con i differenti agenti anti-TNF. (62). In totale sono stati osservati 114 casi di infezioni nei pazienti che assumevano DMARD ( $n = 2170$ ) e 737 in quelli trattati con agenti anti-TNF ( $n = 8659$ ). L'incidenza di infezioni gravi è stata pertanto pari a 39,2 infezioni/1000 anni-paziente in associazione a DMARD e 55,5 infezioni/1000 anni-paziente con agenti anti-TNF. E' da osservare come l'incidenza di infezioni sia ridotta con i DMARD, rispetto agli agenti anti-TNF, nella fase iniziale di trattamento; tuttavia questa differenza si riduce progressivamente proseguendo la terapia. L'analisi statistica, dopo aggiustamento per i fattori confondenti, ha indicato come il rischio di infezioni gravi sia confrontabile nei due gruppi (rischio relativo RR = 1,22 IC 95% da 0,88 a 1,69). Tra i diversi anti-TNF utilizzati, il rischio inferiore è stato osservato con etanercept (RR = 1,15; IC 95% da 0,82 a 1,61), mentre quello più elevato è stato riportato per infliximab (RR = 1,28; IC 95% da 0,91 a 1,81). Come già evidenziato nel registro BSRBR, il rischio di infezioni gravi osservate nei pazienti trattati con agenti anti-TNF si è ridotto nel tempo; è da sottolineare come tale rischio sia inferiore nei soggetti trattati con etanercept rispetto a quelli trattati con MTX, pur senza raggiungere una differenza statisticamente significativa (63).

Uno studio italiano del 2007, effettuato sulla

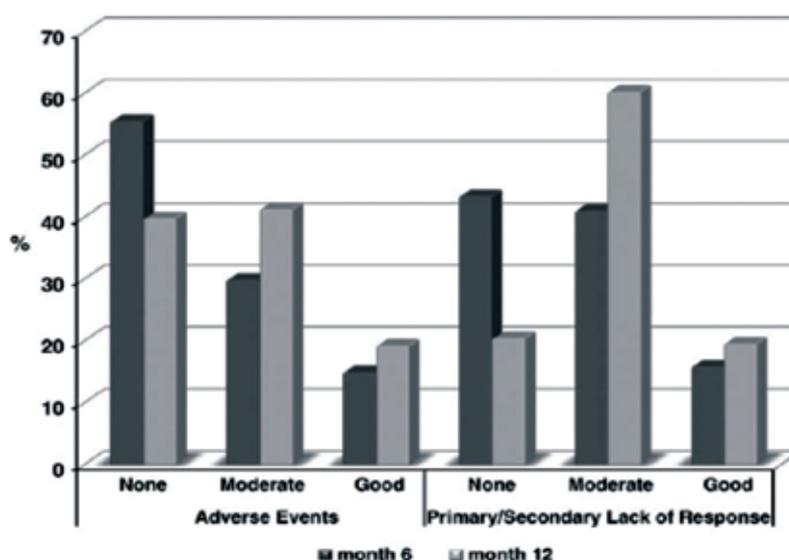
TABELLA 2

PATIENTS UNDERGOING A SECOND ANTI-TNF $\alpha$  TREATMENT BY FIRST COURSE OF ANTI-TNF $\alpha$  TREATMENT, AND SWITCHING ORDER

	No. of patients (%) (total=237)
<i>First anti-TNF<math>\alpha</math> agent</i>	
Etanercept	32 (13.5)
Infliximab	163 (68.8)
Adalimumab	42 (17.7)
<i>Second anti-TNF<math>\alpha</math> agent</i>	
Etanercept	154 (65.0)
Infliximab	14 (5.9)
Adalimumab	69 (29.1)
<i>Switching order</i>	
Etanercept–infliximab	8 (25.0)
Etanercept–adalimumab	24 (75.0)
Infliximab–etanercept	118 (72.4)
Infliximab–adalimumab	45 (27.6)
Adalimumab–etanercept	36 (85.7)
Adalimumab–infliximab	6 (14.3)
Monoclonal antibody–etanercept	154 (65.0)
Etanercept–monoclonal antibody	32 (13.5)
Monoclonal antibody–monoclonal antibody	51 (21.5)

FIGURA 12

RESPONSE RATES AFTER THE SECOND ANTI-TNF $\alpha$  TREATMENT ACCORDING TO REASON FOR STOPPING THE FIRST COURSE (ADVERSE EVENT OR LACK OF EFFICACY). RESPONSES ARE REPORTED ACCORDING TO EULAR CRITERIA (EULAR NON-RESPONDERS, MODERATE RESPONDERS OR GOOD RESPONDERS).



Caporali et al. Autoimmunity Reviews 2010

sicurezza dei tre anti-TNF in pazienti anziani ( $\geq 65$  anni) e pi $\dot{u}$  giovani ( $< 65$  anni), rilevava che i casi di sospensione della terapia per eventi avversi gravi erano nettamente maggiori nei pazienti

trattati con anticorpi monoclonali rispetto a quelli trattati con etanercept (64). La distribuzione rilevata era la seguente:

- infliximab: 58% ( $\geq 65$  anni); 29% ( $< 65$  anni)

- adalimumab: 36% ( $\geq 65$  anni); 15% ( $< 65$  anni)
- etanercept: 10.3% ( $\geq 65$  anni); 9.5% ( $< 65$  anni)

### Rischio di tumori

La comparsa di alcuni tumori durante l'uso di agenti anti-TNF può essere accentuata dall'interferenza di questi ultimi sui meccanismi di immunità cellulare che normalmente mantengono sotto controllo i fattori di sviluppo neoplastico; c'è evidenza di un aumentato rischio di tumori della pelle non-melanoma.

Per quanto riguarda invece il rischio e l'incidenza di linfomi nei pazienti in trattamento con anti-TNF, indipendentemente dalla patologia, è stata recentemente pubblicata l'analisi del registro francese RATIO, (65). Complessivamente, il lavoro ha evidenziato in questi soggetti un rischio di linfoma aumentato di due-tre volte rispetto alla popolazione generale, dato in linea con quello previsto per i pazienti con gravi malattie infiammatorie. Tuttavia, sia i dati di incidenza sia l'analisi multivariata hanno messo in luce una differenza tra i vari anti-TNF evidenziando

un'incidenza superiore e un rischio maggiore di linfoma nei pazienti trattati con adalimumab e infliximab rispetto a quelli in terapia con etanercept (Fig.14).

### CONCLUSIONI

Etanercept è sul mercato da circa 10 anni, quindi vi è un buon numero di studi che ne hanno valutato gli aspetti di sicurezza ed efficacia nel lungo periodo, anche fino a 10 anni di terapia (come mostrato).

I registri hanno dimostrato per etanercept una migliore sopravvivenza in terapia e il più basso rischio di infezioni opportunistiche, in particolare la tubercolosi, rispetto agli anticorpi monoclonali (66).

Questo tipo di evidenze mancano per i farmaci di nuova immissione quali golimumab, certolizumab e tocilizumab; questo aspetto diventa fondamentale perché da una parte rende le evidenze disponibili per etanercept maggiormente solide e dall'altra (anche se indirettamente), ne mostra la maggiore sicurezza.

FIGURA 13

RISCHIO DI TUBERCOLOSI IN PAZIENTI TRATTATI CON ANTI-TNF VS LA POPOLAZIONE GENERALE

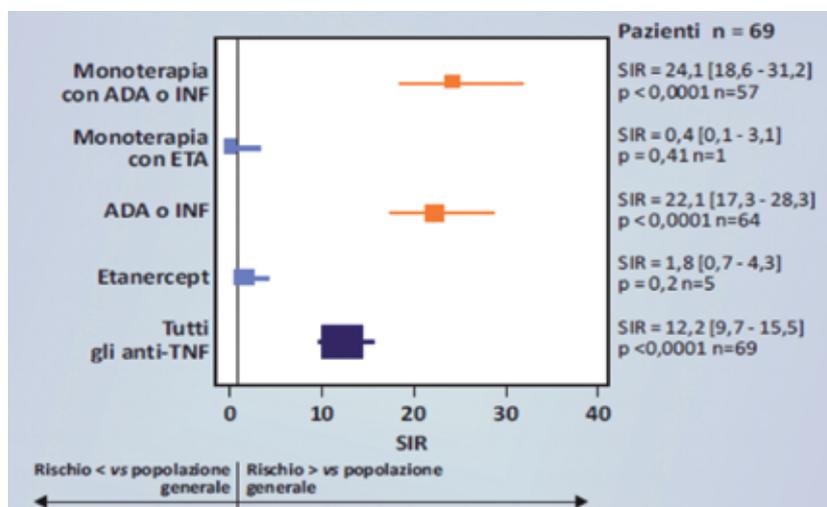
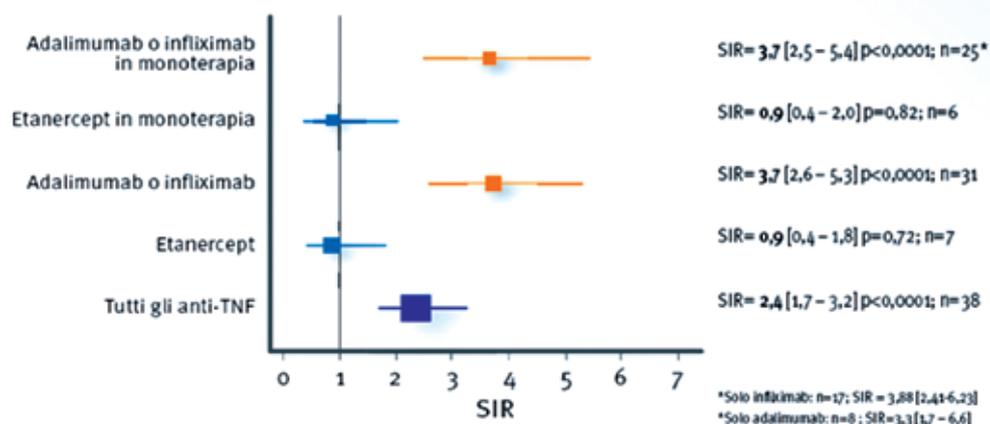


FIGURA 14

## REGISTRO RATIO: RISCHIO DI LINFOMA CON ANTI-TNF



## Bibliografia

- (1) Knight DM, Trinh H, Le J, Siegel S, McDonough M, et al. Construction and initial characterization of a mouse-human chimeric anti-TNF antibody. *Mol Immunol* 1993;30:1443-53.
- (2) Arora T et al. Differences in binding and effector functions between classes of TNF antagonists. *Cytokine* 2009; 45: 124-131.
- (3) Kaymakcalan Z et al. Comparisons of affinities, avidities, and complement activation of adalimumab, infliximab, and etanercept in binding to soluble and membrane tumor necrosis factor. *Clinical Immunology* 2009; 131: 308-316.
- (4) Taylor PC. Pharmacology of TNF blockade in rheumatoid arthritis and other chronic inflammatory diseases. *Curr Opin Pharmacol* 2010, 10: 308-315.
- (5) Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanism of action: A comprehensive review. *Pharmacology & Therapeutics* 2008;117:244-279.
- (6) Fiocco U, Bombardieri S. Differences in pharmacology of tumor necrosis factor (TNF) antagonist. *Reumatismo* 2005;57-N.4(Suppl. 1):8-16.
- (7) Dinarello CA. Differences between anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibodies and soluble receptors in host defence impairment. *J Rheumatol Suppl* 2005 Mar;74:40-7.
- (8) Chen YF, Jobanpuntra P, Barton P, Jowett S, Bryan S, Clark W et al. A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. *Health Technol Assess* 2006 Nov;10(42):iii-xiii.
- (9) Singh JA, Christensen R, Wells GA, Suarez-Almazor ME et al. A network meta-analysis of randomized controlled trials of biologics for rheumatoid arthritis: a Cochrane overview. *CMAJ* 2009 181 (11):787-796.
- (10) Moreland LV et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999 Mar 16;130(6):478-86.
- (11) Weinblatt ME, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999 Jan 28;340(4):253-9
- (12) Klareskog L et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004 Feb 28;363(9410):675-81.
- (13) Emery P, Breedveld F, Hall S, Durez P, Chang DJ, Robertson D, et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomized, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet* 2008 Aug 2;375-82.
- (14) Emery P, Breedveld F, van der Heijde D, Ferraccioli G, Dougados M, Robertson D, et al. Two-year clinical and radiographic results with combination etanercept-methotrexate therapy versus monotherapy in early rheumatoid arthritis: a two-year, double-blind, randomized

- study. *Arthritis Rheum* 2010 Mar;62(3):674-82.
- (15) Bathon JM et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000 Nov 30;343(22):1586-93.
- (16) Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum* 2002 Jun;46(6):1443-50.
- (17) Thalayasingam N et al. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2011;25:549-567.
- (18) Finckh A et al. Evidence of differential acquired drug resistance to anti-tumor necrosis factor agents in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:7646-52.
- (19) Hetland ML et al. Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept or infliximab: results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish DAMBIO registry. *Arthritis Rheum* 2010;62:22-32).
- (20) Weinblatt ME et al. Safety and efficacy of etanercept beyond 10 years of therapy in North American patients with early and long-standing rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2010 Oct 18).
- (21) Ding T et al. BSR and BHPR rheumatoid arthritis guidelines on safety of anti-TNF therapies. *Rheumatology (Oxford)* 2010 Nov;49(11):2217-9.
- (22) Tubach f et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: the three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. *Arthritis Rheum* 2009;60:1884-94.
- (23) Dixon WG et al. BSR Biologics Register. Drug specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Registry (BSRBR). *Ann Rheum Dis* 2010;69:522-8).
- (24-28) Enbrel RCP. Humira RCP. Remicade RCP. Cimzia RCP. Simponi RCP.).
- (29-32) National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE clinical guideline 79. Rheumatoid arthritis: The management of rheumatoid arthritis in adults 2009. Società Italiana di Reumatologia. Linee guida per la diagnosi precoce e la terapia dell'artrite reumatoide. Gruppo multidisciplinare sui Farmaci Biologici in Reumatologia Regione Emilia-Romagna. Trattamento sistemico dell'Artrite Reumatoide nell'adulto con particolare riferimento ai farmaci biologici 2010. Deighton C, Hyrich K, Ding T, Ledingham J, Lunt M, Luqmani R, et al. BSR and BHPR rheumatoid arthritis guidelines on eligibility criteria for the first biological therapy. *Rheumatology (Oxford)* 2010 Jun;49(6):1197-9).
- (33) Scallon BJ, Cai A, Solowski N, rosenberg A et al. Binding and functional comparisons of two types of tumor necrosis factor antagonists. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;301:418-26).
- (34) Bartelds GM et al. Clinical response to adalimumab: relationship to anti-adalimumab antibodies and serum adalimumab concentrations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66 (7): 921-6.
- (35) Bartelds GM et al. Development of antidrug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow-up. *JAMA* April 2011; 305 (N.14):1460-68.
- (36) Lee H, Kimbo HC, Rogge M Wang D, Nestorov I, Peck CC. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of etanercept using logistic regression analysis. *Clin Pharmacol Ther* 2003;73:348-65.
- (37) Korth-Bradley JM, Rubin AS, Hanna RK, Simoe DK, Lebsack ME. The pharmacokinetics of etanercept in healthy volunteers. *Ann Pharmacother* 2000;34:161-4).
- (38) Nestorev I, Lebsack M, De Vries T, Burge DJ, Pharmacokinetics of etanercept after once weekly subcutaneous administration of 50 mg doses to rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 2003;62 (Suppl 1):Abstract THU0239).
- (39) Marchesoni et al. TNF-alpha antagonists survival rate in a cohort of in rheumatoid arthritis patients observed under conditions of standard clinical practice. *Ann N Y Acad Sci* 2009 Sept; 1173: 837-46).
- (40) Kristensen LE et al. Impact of concomitant DMARD therapy on adherence to treatment with etanercept and infliximab in rheumatoid arthritis. Results from a six year observational study in southern Sweden. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R174).
- (41) Carmona L, Gomez-Reino. BIOBADASER Group. Survival of TNF antagonist in spondyloarthritis is better than in rheumatoid arthritis. Data from the Spanish registry BIOBADASER. *Arthritis Res Ther* 2006; 8:R72).
- (44) Moots RJ, Haraoui B, Matucci-Cerenic M, van Riel PLCM et al. Differences in biologic dose-escalation, non-biologic and steroid intensification among three anti-TNF agents: evidence from clinical practice. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29:26-34).
- (45) Moots RJ et al. The British Society for Rheumatology Annual Meeting April 2008 Liverpool, UK. Poster n. 419).
- (47) Kimme L, Hyrich, Mark Lunt, Kath D. Watson, Deborah P. M. Symmons, and Alan J. Silman, Outcomes After Switching From One Anti-Tumor Necrosis Factor

- Agent to a Second Anti-Tumor Necrosis Factor Agent in Patients With Rheumatoid Arthritis Arthritis & Rheumatism 2007; 56 (1):13-20).
- (46-48) Mewar D, Willson AG. Treatment of rheumatoid arthritis with tumour necrosis factor inhibitors. *Br J Pharmacol* 2011;162:785-791. Atzeni F., Sarzi-Puttini P., Gorla R., Marchesoni A., Caporali R. Switching rheumatoid arthritis treatments: an update. *Autoimmun Rev* 2011 May;10(7):397-403. Sfriso R et al. Switching between TNF $\alpha$  antagonists in rheumatoid arthritis: personal experience and review of the literature *Reumatismo*, 2009;61(2):107-117.
- (49) Gomez-Puerta JA, Sanmarti R, et al, Etanercept is effective in patients with rheumatoid arthritis with no response to infliximab therapy. *Ann Rheum Dis* 2004;63:896.
- (50) Haraoui B, Keystone EC, et al. Clinical outcomes of patients with rheumatoid arthritis after switching from infliximab to etanercept. *J Rheumatol* 2004; 31:2356-9.
- (51) van Vollenhoven R, et al. Treatment with infliximab (Remicade) when etanercept (Enbrel) has failed or viceversa: data from the STURE registry showing that switching tumor necrosis factor alpha blockers can make sense. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:1195-8).
- (52) Buch M, Bingham S, Bejarano V, et al. Therapy of patients with rheumatoid arthritis: outcome of infliximab failures switched to etanercept. *Arthritis Rheum* 2007;57:448-53)
- (53) Caporali R, Sarzi-Puttini P, Atzeni F et al. Switching TNF-alpha antagonists in rheumatoid arthritis: experience of the LORHEN registry. *Autoimmun Rev* 2010;9:465-9).
- (54) Hjardem E et al. Do rheumatoid arthritis patients in clinical practice benefit from switching infliximab to a second tumor necrosis factor alpha inhibitor? *Ann Rheum Dis* 2007;66:1184-9).
- (55) Karlsson JA et al. Treatment response to a second or third TNF-inhibitor in RA: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group Register. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:507-13).
- (56) Blom M et al. The reason for discontinuation of the first tumor necrosis factor (TNF) blocking agent does not influence the effect of a second TNF blocking agent in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2009;36:2171-7).
- (57) Hyrich KL et al. Outcomes After Switching From One Anti-Tumor Necrosis Factor Agent to a Second Anti-Tumor Necrosis Factor Agent in Patients With Rheumatoid Arthritis. Results From a Large UK National Cohort Study. *Arthritis Rheum* 2007; 56:13-20).
- (58) Furst et al. Tumor necrosis factor antagonists: different kinetics and/or mechanisms of action may explain differences in the risk for developing granulomatous infection. *Semin Arthritis Rheum* 2006;36(3):159-67
- (59) Gardam et al. Antitumor necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis* 2003;3(3):148-55.
- (60) Keane J et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345(15):1098-104).
- (61) Strangfeld A, et al. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents. *JAMA* 2009; 301:737-44).
- (62) Dixon WG et al. British Society for Rheumatology Register Control Centre Consortium, British Society for Rheumatology Register. Serious infection following anti-tumor necrosis factor alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis: lesson from interpretation data from observational studie. *Arthritis Rheum* 2007;56:2896-904).
- (63) Curtis JR et al. Drug-specific and time-dependent risks of bacterial infection among patients with rheumatoid arthritis who were exposed tumor necrosis factor alpha antagonists. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 4226-7).
- (64) Massara A, Govoni M, Trotta F. High incidence of serious adverse events among elderly rheumatoid arthritis patients receiving monoclonal antibodies anti-TNF alpha. *Ann Rheum Dis* 2007;66(2):THU0184).
- (65) Mariette X., et al. *Ann Rheum Dis* 2010;69:400-408).
- (66) De Keyser F. Choice of biologic therapy for patients with rheumatoid arthritis: the infection perspective. *Curr Rheumatol Reviews* 2011;7:77-87).



## 5. Valutazioni economiche nell'artrite reumatoide

Patrizia Berto, Andrea Aiello, Roberto Di Virgilio

### IL COSTO DELLA MALATTIA

L'artrite reumatoide (AR) ha un impatto molto grave, sulla salute e la qualità della vita, ma anche sulla vita di relazione e sulle capacità lavorative dei soggetti colpiti. Questi ultimi aspetti si traducono anche in un maggior costo sostenuto ed in una perdita di risorse da parte della Società; una parte della Spesa sarà quindi da imputare alle cure della malattia (Costi Diretti Sanitari), mentre un'altra non meno rilevante alla perdita di produttività (Costi Indiretti), dei malati e dei familiari, nonché alle spese non a carico del SSN e sostenute direttamente dai malati e dalle loro famiglie (Costi Diretti non Sanitari).

L'AR è una malattia per la quale i Costi Indiretti assumono grande rilevanza. Uno studio Italiano di Ciocci et al del 2001 [1] ha stimato il possibile impatto economico globale della malattia in Italia, su 400.000 malati, pari a circa 1,7 miliardi di euro di cui il 37% circa erano Costi Diretti Sanitari (ricoveri, farmaci, esami diagnostici ecc...) mentre il restante 63% era da imputare ai Costi Indiretti (assenze dal lavoro, pensioni di invalidità, mancati guadagni ecc...); i costi indiretti sono risultati circa 1,8 volte quelli diretti.

Uno studio multicentrico italiano del 2002 di Leardini et al [2] ha valutato i costi della malattia mettendoli in relazione con la gravità della stessa (in base alla scala ACR). Lo studio ha evidenziato una relazione tra l'aumento dei costi e la gravità della malattia, in particolare i costi indiretti hanno mostrato gli aumenti maggiori al peggiorare del punteggio ACR (Fig.1). Se nei pazienti con ACR 1 le 2 categorie di costo sono simili, in quelli con ACR IV i costi indiretti risultano quasi 3 volte quelli diretti. Anche uno studio tedesco del 2006 [3] arriva a conclusioni simili stimando costi diretti medi di €4.737 e costi indiretti medi variabili tra €7.899 fino a €15.637; per i malati più gravi i costi indiretti potevano raggiungere i 34.915 euro.

Un report del 2009 di Kobelt et al [4] stima per l'Italia un costo medio per paziente di €11.546 di cui €4.552 di costi diretti sanitari (esclusi i

farmaci biologici), €731 per i farmaci biologici, €3.290 di costi indiretti e €2.972 di costi sostenuti direttamente dai malati e dalle loro famiglie (non a carico del SSN). In questo studio si stima dunque che solo il 45,7% (Costi Diretti + Costo farmaci biologici) del costo complessivo della malattia sia a carico del SSN (Fig.2).

Un'analisi inglese del 2009 [5], con dati del trial COMET [6] ha valutato la produttività lavorativa di pazienti con early rheumatoid arthritis, confrontando i pazienti trattati con etanercept + MTX vs solo MTX. I pazienti nel gruppo etanercept hanno lavorato mediamente, in un anno, tra i 22 e i 37 giorni in più rispetto al gruppo con solo MTX. Questi dati, con aggiunta la componente di ridotta produttività sul lavoro, comportavano un impatto economico per paziente, calcolato dalla prospettiva sociale britannica, che poteva arrivare a 2.968 sterline annue (circa 3.500 euro). Inoltre, alla fine del primo anno, la probabilità di interrompere il lavoro a causa della malattia era del 24% nel gruppo MTX e dell'8,6% nel gruppo etanercept + MTX (Fig.3).

Questo studio evidenzia ancora una volta la gravità della malattia, ovvero quanto questa possa essere invalidante e la necessità di valutazioni economiche che siano il più complete possibili includendo anche i costi indiretti. Alcune analisi, come quelle del NICE [7], che hanno considerato solo i costi diretti sanitari, potrebbero sottostimare i reali benefici dei trattamenti, legati ad esempio alla maggiore produttività ed ai minori consumi e quindi la reale costo-efficacia dei biologici.

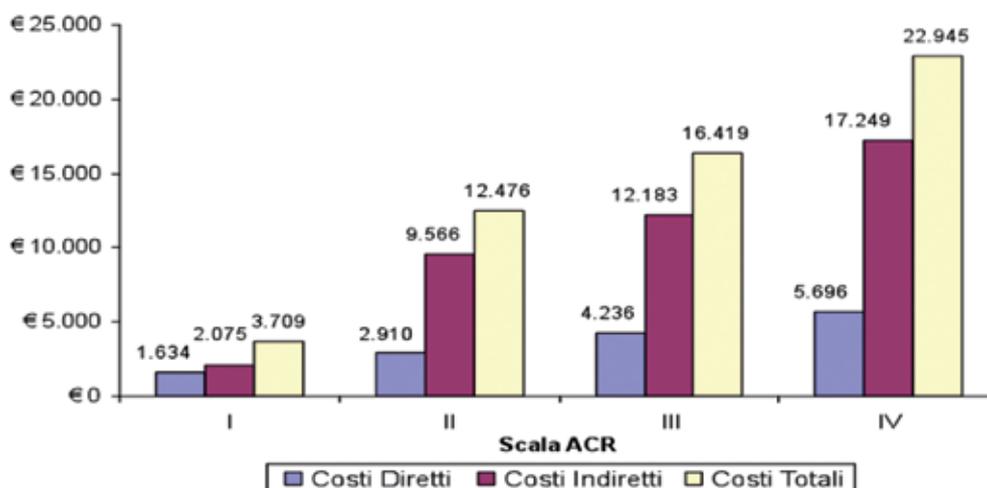
### STUDI FARMACOECONOMICI

Prima di sintetizzare gli studi farmacoeconomici più interessanti si devono fare alcune premesse:

- Come sottolineato in precedenza, mancano studi randomizzati di confronto diretto tra i biologici, perché i farmaci più recenti non si sono confrontati con i 3 anti TNF- $\alpha$  di prima generazione, dunque i confronti sono

FIGURA 1

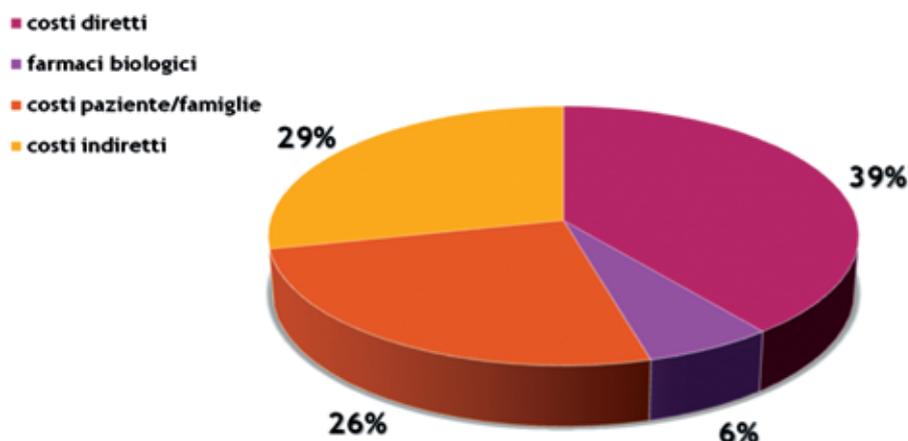
## COSTO DELLA MALATTIA IN FUNZIONE DELLA SUA GRAVITÀ.



Elaborazione da Leardini et al Clin Exp Rheumatol 2002 Jul;20(4):505-15.

FIGURA 2

## COSTI DELL'AR.



Elaborazione da Kobelt et al Access to innovative treatments in rheumatoid arthritis in Europe 2009.

sempre relativi a valutazioni indirette oppure a casistiche osservazionali. La mancanza di confronti diretti tra i biologici, suggerisce che i dati di efficacia, nonché i relativi ICER (rapporto incrementale di costo-efficacia) sono da prendere con le dovute cautele.

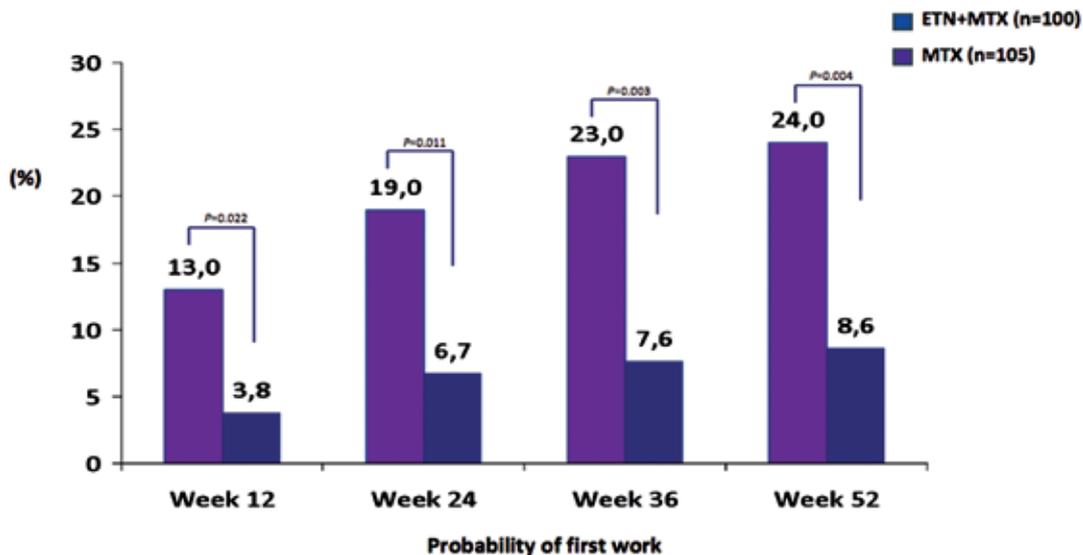
- Una seconda osservazione riguarda la necessità di sintetizzare i numerosi studi economici pubblicati per etanercept nell'AR (il farmaco ha registrazione EMEA ed FDA da più di 10 anni); si è scelto di sintetizzare gli studi sviluppati nel contesto italiano (anche se pubblicati solo su riviste italiane), e quelli considerati trasferibili alla realtà italiana (per

costi, indicazione terapeutica e setting), privilegiando le rassegne pubblicate nelle riviste più importanti.

Queste scelte di fondo tengono in considerazione la tematica fondamentale della trasferibilità dei risultati; infatti mentre i dati di efficacia sono trasferibili ai diversi setting, i dati economici quali i costi, i consumi di risorse, la gestione degli eventi, ma anche lo stesso Sistema Sanitario di riferimento cambiano da Paese e Paese, per cui è indispensabile, per quanto possibile, presentare dati italiani o mutuabili a quelli italiani, per dare una visione corretta. Inoltre i biologici in Italia sono indicati solo per

FIGURA 3

PROBABILTÀ DI INTERROMPERE IL LAVORO ENTRO IL 1° ANNO DI MALATTIA.



quei pazienti che non rispondono ai DMARD, incluso il MTX, per cui ci si è concentrati su questo scenario.

1. Nel 2006 Ravasio et al [8] hanno pubblicato una revisione sistematica degli studi farmacoeconomici su etanercept, selezionando quattro studi di costo-utilità [9,10,11,12] e due di costo-efficacia [13,14]. La figura 4 sintetizza gli studi e i risultati a cui giungono. I risultati degli studi di Costo-Utilità sono stati favorevoli ad etanercept (2,5 milioni di yen, riportati nello studio di Tanno corrispondono a circa 22.500 euro). Anche i 2 di studi di Costo-Efficacia (uno in pazienti naive al MTX e il secondo nei resistenti al MTX) hanno dato risultati favorevoli ad etanercept con un intervallo di ICERs compreso tra un minimo di €11.000 e un massimo di €43.000 per paziente che raggiunge il punteggio ACR20 o ACR70. Gli autori dell'articolo sottolineano che i risultati delle analisi di costo-efficacia sono da prendersi con cautela, perché i modelli delle analisi sono stati popolati con fonti diverse; mentre le analisi di costo-utilità sono da considerarsi attendibili *perché costituiscono un'analisi ad ampio spettro dei costi e dell'efficacia associata ad etanercept*. Gli autori evidenziano l'opportunità di condurre ulteriori studi.
2. Uno studio italiano del 2006 di Colombo et al.[15] attraverso un modello ad albero

decisionale, ha sviluppato un'analisi di costo-utilità in un'ipotetica coorte di pazienti con AR da moderata a grave, resistenti ad almeno un DMARD, per confrontare i seguenti trattamenti: etanercept 25 mg 2 volte a settimana, adalimumab 40 mg ogni 2 settimane, adalimumab 40 mg a settimana, etanercept 25 mg 2 volte a settimana + MTX e adalimumab 40 mg ogni 2 settimane + MTX. I consumi, i costi e la gestione delle complicanze sono italiani. Il rapporto costo/efficacia per il raggiungimento dell'ACR20 è risultato €19.129 per etanercept in monoterapia, €29.242 e per adalimumab in monoterapia ogni 2 settimane e €48.831 per adalimumab in monoterapia ogni settimana. Considerando l'associazione con MTX, il rapporto costo-efficacia è risultato pari a €16.897 per etanercept e €20.293 per adalimumab.

Per quanto riguarda il costo incrementale per QALY guadagnato (ICER), il confronto tra etanercept vs adalimumab (40 mg ogni 2 settimane) ha mostrato un ICER = €2.251 / QALY; mentre l'ICER di etanercept + MTX vs adalimumab (40 mg ogni 2 settimane) + MTX è risultato pari a €7.042 / QALY. Il trattamento con adalimumab 40 mg ogni settimana è risultato sempre dominato da etanercept (Fig. 5).

3. Sempre nel 2006 una review di Doan et al [16] riporta risultati favorevoli all'utilizzo

FIGURA 4

## SINTESI COSTO-UTILITÀ REVIEW DI RAVASIO ET AL.

Studio	Brennan et al. 2004 <sup>[17]</sup>	Hernandez-Cruz et al. 2004 <sup>[27]</sup>	Kobelt et al. 2005 <sup>[39]</sup>	Tanno et al. 2006 <sup>[39]</sup>
Anno	2002	2002	2003	2003
Analisi	Costo-utilità	Costo-utilità	Costo-utilità	Costo-utilità
Disegno	Pazienti AR resistenti ai DMARD (3 <sup>a</sup> linea)	Pazienti AR resistenti ai DMARD	Pazienti AR	Pazienti AR resistenti a bucillamina
Confronto	Eta vs DMARD	Eta vs Inf + Mtx	Eta + Mtx vs Eta, Eta + Mtx vs Mtx	Eta vs DMARD
Struttura	Modello	Modello	Modello	Modello
Durata	Lifetime	12 mesi	10 anni	Lifetime
Paese	Regno Unito	Spagna	Svezia	Giappone
Prospettiva	Terzo pagante	Società	Società	Società
Outome	ACR20 e QALY	ACR20 e QALY	QALY	QALY
Costi	Diretti	Diretti e indiretti	Diretti e indiretti	Diretti e indiretti
Sconto	Costi 6%, outcome 1,5%	No	Costi e outcome 3%	Costi 6%, outcome 1,5%
Analisi sensibilità	Si	Si	Si	Si
Risultato milioni	ICER per QALY £ 16.330	Dominante	Eta + Mtx vs Eta dominante Eta + Mtx vs Mtx ICER per QALY € 37.331	ICER per QALY 2,5 di yen

ACR20 = American College of Rheumatology 20 response rate; AR = artrite reumatoide; DMARD = Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs;

Ravasio et al Pharmacoeconomics – Italian Research 2006 8 (2): 129-140

FIGURA 5

## ANALISI FARMACO ECONOMICA DI COLOMBO ET AL.

		Costo (€)	Efficacia (QALY)	Rapporto costo-efficacia C/E	Rapporto $\Delta C/\Delta E^*$ (€)
		C	E		
<b>Monoterapia</b>					
Adalimumab	40 mg/2 settimane	13.451,54	0,584	23.033,46	
Adalimumab	40 mg/settimana	26.369,04	0,614	42.946,32	Dominato**
Etanercept	25 mg due volte/settimana	13.582,13	0,642	21.155,97	2251,55
<b>Terapia combinata</b>					
Adalimumab + MTX	40 mg due volte/sett. + 12,5 mg/sett.	13.637,31	0,661	20.631,33	-
Etanercept + MTX	25 mg due volte/sett. + 12,5 mg/sett.	13.855,63	0,692	20.022,59	7042,58

**Tabella.** Rapporto costo-efficacia per anno di vita corretto per la qualità di vita (QALY) guadagnato per diverse strategie di trattamento dell'artrite reumatoide con etanercept e con adalimumab. \* Rapporto C/E: costo per QALY guadagnato; \*\* l'alternativa adalimumab 40 mg/settimana è "dominata", ossia è più costosa e meno efficace vs etanercept (modificata dall'articolo originale)

dei biologici nei pazienti con AR risultando quasi sempre sotto la soglia dei 50.000 dollari o dei 50.000 euro per QALY guadagnato. Tuttavia si sottolinea che gli studi presenti, nella review se da una parte evidenziano ICER quasi sempre accettabili per i biologici vs i DMARD, d'altro canto quando vanno a confrontare i biologici tra loro, mostrano risultati non sempre conclusivi: ad esempio etanercept in uno studio USA [17] è risultato dominante (meno costoso e più efficace) rispetto ad adalimumab ed infliximab

mentre in uno studio Svedese [18] con target ACR50, etanercept + MTX è dominato da adalimumab + MTX e sempre nello stesso studio, considerando però l'ACR20, i trattamenti con etanercept e adalimumab appaiono ugualmente costo-efficaci (Fig.6).

- Un articolo che si riporta riguarda lo studio di Brennan et al del 2007 [19] molto interessante perché utilizza i dati del registro della Società Inglese di Reumatologia. Gli autori hanno confrontato i biologici (etanercept, infliximab ed adalimumab), considerati come categoria

FIGURA 6

## SINTESI COSTO-UTILITÀ REVIEW DI DOAN ET AL. 2006

Study	Comparator	Total Costs*	QALYs	Costs per QALY Gained**	Costs per QALY Gained**
<b>Methotrexate-resistant patients</b>					
<b>U.S. studies</b>					
Wong et al., 2002 <sup>21</sup>	MTX	\$313,200 (\$401,660)	9.11	Reference	N/A
	MTX + infliximab	\$315,800 (\$404,994)	9.4	\$9,100 (\$11,670)	\$9,100 (\$11,670)
Chiou et al., 2004 <sup>22</sup>	Anakinra	\$17,412 (\$18,190)	0.5733	Reference	N/A
	Etanercept	\$18,333 (\$19,152)	0.6421	\$13,387 (\$13,985)	\$13,387 (\$13,985)
	Adalimumab	\$18,414 (\$19,237)	0.5842	\$91,927 (\$96,034)	Dominated
	MTX + anakinra	\$18,045 (\$18,851)	0.5772	Reference	N/A
	MTX + etanercept	\$18,954 (\$19,801)	0.6919	\$7,925 (\$8,279)	\$7,925 (\$8,279)
	MTX + adalimumab	\$18,957 (\$19,804)	0.6608	\$10,909 (\$11,397)	Dominated
	MTX + infliximab	\$20,071 (\$20,968)	0.5949	\$114,463 (\$119,578)	Dominated
<b>U.K. studies</b>					
Kobelt et al., 2003 (1-year biologic treatment) <sup>23</sup>	MTX	£36,859 (\$60,046)	3.731	Reference	N/A
	MTX + infliximab	£43,299 (\$70,538)	4.029	£21,600 (\$35,188)	£21,600 (\$35,188)
(2-year biologic treatment) <sup>23</sup>	MTX	£36,859 (\$60,046)	3.731	Reference	N/A
	MTX + infliximab	£48,799 (\$79,498)	4.131	£29,900 (\$48,710)	£29,900 (\$48,710)
Brennan et al., 2004 <sup>24</sup>	DMARDs	£9,199 (\$16,580)	5.88	Reference	N/A
	Etanercept monotherapy followed by DMARDs	£36,212 (\$65,268)	7.53	£16,330 (\$29,433)	£16,330 (\$29,433)
<b>Sweden studies</b>					
Kobelt et al., 2003 (1-year biologic treatment) <sup>23</sup>	MTX	1,121,476 SEK (\$125,478)	4.384	Reference	N/A
	MTX + infliximab	1,129,507 SEK (\$126,377)	4.632	32,000 SEK (\$3,580)	32,000 SEK (\$3,580)
(2-year biologic treatment) <sup>23</sup>	MTX	1,121,476 SEK (\$125,478)	4.384	Reference	N/A
	MTX + infliximab	1,166,298 SEK (\$130,493)	4.683	150,000 SEK (\$16,783)	150,000 SEK (\$16,783)
Kobelt et al., 2004 <sup>25</sup>	Standard (nonbiologics)	27,447 EUR (\$39,761)	0.21	Reference	N/A
	Etanercept or infliximab	39,630 EUR (\$55,972)	0.49	43,500 EUR (\$61,438)	43,500 EUR (\$61,438)
Bansback et al., 2004 (ACR50 analysis) <sup>26</sup>	DMARD	70,387 EUR (\$104,204)	1.182	Reference	NA
	Adalimumab	90,058 EUR (\$133,326)	1.655	41,561 EUR (\$61,529)	41,561 EUR (\$61,529)
	MTX + infliximab	102,099 EUR (\$151,152)	1.838	48,334 EUR (\$71,556)	65,869 EUR (\$97,516)
	Etanercept	102,421 EUR (\$151,628)	2.049	36,926 EUR (\$54,668)	1,523 EUR (\$2,254)
	MTX + adalimumab	102,610 EUR (\$151,908)	2.105	34,922 EUR (\$51,700)	3,423 EUR (\$5,068)
	MTX + etanercept	103,129 EUR (\$152,677)	2.097	35,760 EUR (\$52,941)	Dominated
Bansback et al., 2004 (ACR20 analysis) <sup>26</sup>	DMARD	68,757 EUR (\$101,791)	1.704	Reference	NA
	Etanercept	112,351 EUR (\$166,329)	2.730	42,480 EUR (\$55,383)	27,099 EUR (\$35,330)
	MTX + adalimumab	114,462 EUR (\$169,454)	2.742	44,019 EUR (\$57,388)	22,444 EUR (\$29,261)
	MTX + infliximab	114,732 EUR (\$169,854)	2.412	64,936 EUR (\$84,658)	22,001 EUR (\$28,683)
	adalimumab	116,442 EUR (\$172,386)	2.432	65,501 EUR (\$85,395)	36,627 EUR (\$47,751)
	MTX + etanercept	133,590 EUR (\$197,772)	2.952	51,974 EUR (\$67,760)	36,576 EUR (\$47,685)

\* Costs are reported in the year of analysis; (costs are adjusted to 2004 U.S. dollars as shown in parentheses).  
 † ICERs are calculated by comparing each comparator to the reference.  
 ‡ ICERs are calculated by comparing each comparator to the next best nondominated agent.  
 ACR20=American College of Rheumatology 20% response criteria; ACR50=American College of Rheumatology 50% response criteria;  
 DMARDs=disease-modifying antirheumatic drugs; ICER=incremental cost-effectiveness ratio; MTX= methotrexate; N/A=not applicable;  
 QALY=quality-adjusted life-year  
 Currency: £=British pound; EUR=Euro; SEK=Swedish krona.

Doan et al J Manag Care Pharm. 2006;12(7):555-69

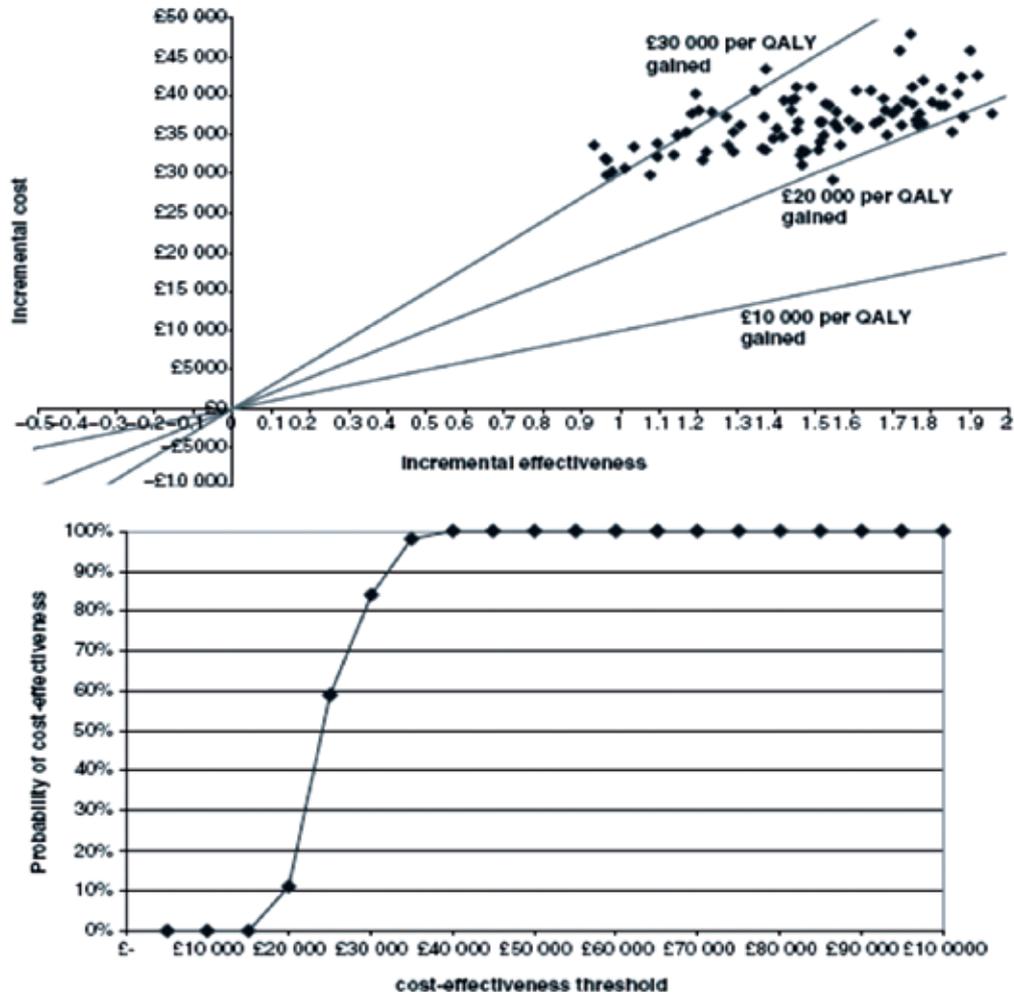
e non singolarmente, vs DMARD su un arco temporale di 6 mesi. Lo studio ha valutato gli esiti dei farmaci in relazione alla pratica clinica, valutando quindi l'utilizzo reale delle terapie e non quello teorico come nei trial. I confronti sono stati positivi per i trattamenti con biologici: questi nell'84% delle simulazioni,

si sono posizionati sotto la soglia di 30.000 sterline / QALY guadagnato (Fig.7).

- Una review canadese del 2010 [20] che ha analizzato 18 articoli, ha invece evidenziato che il trattamento dell'AR con i biologici in prima linea è difficilmente da considerarsi costo-efficace per il SSN Canadese (con

FIGURA 7

SINTESI DI COSTO-UTILITÀ DI BRENNAN ET AL 2007

Brennan et al *Rheumatology* 2007;46:1345-1354

valori superiori ai 50.000 dollari canadesi) e che i biologici (etanercept, adalimumab ed infliximab) diventano economicamente interessanti solo in seconda linea per i pazienti che non rispondono ai DMARD. Gli autori sottolineano anche che gli studi farmaco-economici sui biologici nella cura dell'AR mostrano alcune debolezze metodologiche, che mancano evidenze di lungo periodo e che gli studi sono molto eterogenei tra loro e concludono che nei pazienti non responders ai DMARD la terapia con i farmaci biologici è una scelta razionale.

Come detto in precedenza i risultati delle analisi economiche (quando si confrontano i biologici tra loro) sembrano divergere a causa principalmente della mancanza di dati diretti di confronto. I biologici comunque si dimostrano

un'alternativa valida per i pazienti che non rispondono al trattamento con DMARD con valori di costo-efficacia in linea con quelli di altre aree terapeutiche.

### RAPPORTI DI HTA PUBBLICATI (ES. HAS-FR, NICE-UK, SCOTTISH-UK)

#### NICE Valutazioni di costo-efficacia nel trattamento dell'artrite reumatoide

La Guidance TA 130 del NICE [21], pubblicata nel 2007, ha confrontato etanercept, adalimumab ed infliximab nei pazienti con DAS28>5,1 che non avevano avuto risposta adeguata a 2 DMARD, incluso MTX, o intolleranti al MTX. L'Ente dopo aver valutato i modelli presentati dalle ditte

ed aver svolto una revisione di letteratura che comprendeva sia gli studi clinici, che quelli farmaco-economici, ha sviluppato un modello probabilistico di ricampionamento individuale che ha valutato 4 bracci di trattamento: uno di controllo nel quale i pazienti venivano trattati con almeno 3 DMARD incluso MTX, e 3 bracci in cui il terzo DMARD veniva sostituito o da etanercept o da adalimumab o infliximab. I 3 bracci di trattamento con i biologici non sono stati confrontati direttamente tra loro, ma sempre indirettamente vs il controllo. Nei vari scenari etanercept ha mostrato valori di ICER più bassi rispetto agli altri inibitori del TNF- $\alpha$ .

I modelli presentati contenevano differenti ipotesi sulla progressione della disabilità della malattia e il NICE ha dato priorità ai setting in cui si ipotizzava una disabilità costante.

In questo particolare scenario, in pazienti con malattia negli stadi avanzati e basandosi sui dati contenuti nel Registro di malattia della British Society of Rheumatology, etanercept se preso dopo il fallimento di 2 DMARD, ha mostrato un rapporto di costo efficacia incrementale (ICER) = £24.600/QALY mentre adalimumab e infliximab hanno dato rispettivamente valori di £30.200/QALY e £39.400/QALY (Fig. 8). Considerando gli scenari in cui sono stati utilizzati i dati di efficacia dei trials clinici, i 3 biologici davano ICER minori di £20.000/QALY. Il gruppo di Assessment ha anche valutato il trattamento in monoterapia di etanercept ed adalimumab, dopo fallimento di 2 DMARD, con valori di ICER

di £18.700/QALY per etanercept e £21.200/QALY per adalimumab. Per tutti gli inibitori del TNF- $\alpha$  i risultati sono negativi considerando i biologici in prima linea di trattamento, con valori di ICER maggiori di £30.000/QALY. In tutti i casi etanercept ha prodotto rapporti di costo-efficacia incrementali sempre inferiori a quanto stimato per adalimumab ed infliximab.

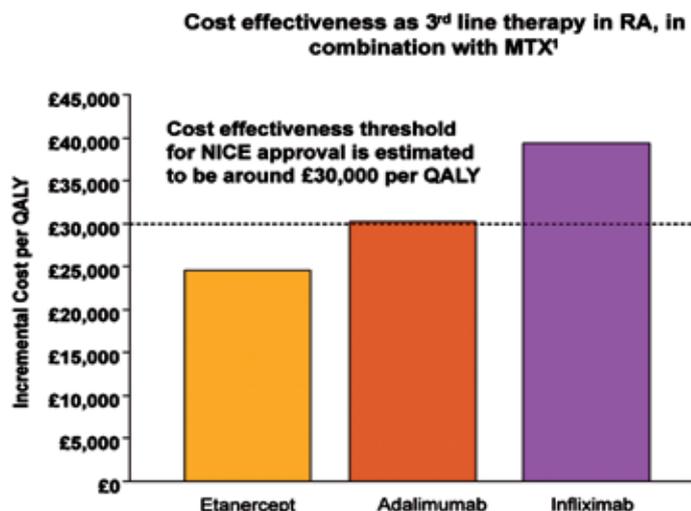
Il NICE ha concluso il report esprimendo parere positivo circa l'utilizzo di etanercept e degli altri 2 biologici, in combinazione con MTX come trattamento di 3° linea dopo fallimento di 2 DMARD, incluso il MTX, e sul trattamento come 3° linea in monoterapia di etanercept e adalimumab nei pazienti cui non si può prescrivere il MTX, sconsigliando l'utilizzo dei biologici in 1° linea.

La Guidance TA 195 del NICE [22] si concentra su un sottogruppo di pazienti con AR, cioè su quelli che oltre a non rispondere ai DMARD non hanno risposto ad almeno un anti TNF- $\alpha$ .

In questa Guidance viene sottolineato che il modello presentato per etanercept era diverso rispetto a quello degli altri trattamenti e questo non ha reso possibile un confronto esaustivo per il farmaco (infatti nel documento mancano gli ICERs specifici per etanercept); etanercept è stato comunque considerato nel gruppo aggregato dei biologici vs rituximab. Si è sviluppato un modello decisionale probabilistico di ricampionamento individuale. Per i pazienti che non avevano risposto ai DMARD e ad almeno un inibitore del TNF, rituximab si è mostrato compreso tra

FIGURA 8

NICE TECHNOLOGY APPRAISAL GUIDANCE 130 (ADALIMUMAB, ETANERCEPT AND INFLIXIMAB FOR THE TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS) 2007 – COSTO EFFICACIA DEI TRE FARMACI BIOLOGICI



£20.000 e £30.000 per QALY guadagnato, rispetto ai DMARD, risultando dominante (meno costoso e più efficace) rispetto ai biologici.

In caso di controindicazioni o eventi avversi a rituximab, è possibile utilizzare un altro biologico (etanercept, adalimumab, infliximab o abatacept) associato a MTX; se MTX è controindicato o sospeso per eventi avversi, è possibile usare etanercept o adalimumab (in monoterapia).

Le due Guidance sopracitate hanno valore anche per la Scozia, avendo sostituito i documenti dello Scottish Medicine Consortium.

## HAS FRANCE

Il report 2005 dell'Haute Autorité de Santé (HAS) Francese ha dato parere positivo sull'utilizzo di etanercept nel trattamento dell'AR, in virtù di un rapporto di "efficacia clinica / effetti indesiderati" considerato positivo ed importante. Per quanto riguarda il giudizio in merito all'innovatività e al valore terapeutico (Amelioration du service medicale rendue, ASMR), l'Agenzia ha attribuito un miglioramento "importante" (livello II), sottolineando che questo è da intendersi non solo in termini di efficacia clinica, ma anche di rallentamento della progressione dei danni strutturali articolari [23].

In un documento del 2008 che confrontava i trattamenti con etanercept, adalimumab ed infliximab, l'Ente ha sottolineato che non è possibile distinguere i trattamenti in termini di efficacia, e che la scelta deve essere fatta dal medico, in accordo col paziente e alla luce della migliore tollerabilità. Il documento sottolinea comunque che il trattamento con etanercept sembra essere associato ad un minor rischio di tubercolosi rispetto ad adalimumab e ad infliximab[24].

## PBAC AUSTRALIA

Il report del Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) Australiano del 2002 ha dato parere positivo circa l'utilizzo di etanercept in pazienti che non hanno risposto a DMARD [25]. Dal sito dell'Ente si legge che l'ICER è stato ritenuto accettabile. Il documento non è reperibile in versione completa ma viene solamente citato nel sito (<http://www.health.gov.au> ultimo accesso 17/11/2010). Nel 2009 è stata pubblicata inoltre una revisione che ha analizzato l'utilizzo dei farmaci biologici

attualmente registrati per l'AR in Australia (etanercept, abatacept, anakinra, adalimumab, infliximab e rituximab). L'analisi si è concentrata sugli schemi di trattamento piuttosto che sui singoli farmaci. L'Ente ha concluso che per i pazienti con AR che non rispondono ai DMARD è possibile utilizzare fino ad un massimo di 5 biologici durante l'arco di vita, eliminando quindi una precedente raccomandazione che indicava, dopo il fallimento di 3 farmaci biologici, un periodo di non trattamento con biologici di 5 anni. Inoltre nel documento si è sottolineato che questi farmaci sembrano mostrare profili simili di efficacia e sicurezza (eccetto anakinra che si è dimostrato inferiore agli altri trattamenti e che per questo si consiglia di eliminare dagli schemi di trattamento). L'analisi della letteratura aveva mostrato una superiorità statistica di etanercept rispetto ad adalimumab ed infliximab, ma l'Ente ha comunque ritenuto di prendere con cautela questi risultati considerando pertanto equivalenti i trattamenti [26].

## ANALISI DELLA SPESA

Come già detto nel capitolo 2, i pazienti affetti dall'AR in Italia si possono stimare compresi tra 200.000 e 279.000. Nelle linee guida si evidenzia che non tutti i pazienti sono eleggibili al trattamento con biologici, inoltre alcuni soggetti già in terapia con questi farmaci possono averli interrotti, per inefficacia o per intolleranza agli stessi. Un'indagine del 2009 [27] su 646 pazienti con AR, reclutati attraverso il coinvolgimento di 300 MMG, ha stimato il numero di pazienti in trattamento con i biologici in Italia, stratificando anche per area geografica e per durata della malattia (Fig. 9). Complessivamente il 7,4% dei pazienti è risultato in trattamento con almeno un farmaco biologico e questa percentuale è maggiore nelle regioni del Centro Italia (10%) e nelle persone con una storia di malattia da 2 a 5 anni (9%).

Di seguito si presenta un'Analisi di Spesa basata sui dati di consumo, in cui si confrontano etanercept, adalimumab ed infliximab essendo questi i 3 farmaci in commercio da più tempo. I dati di consumo e di spesa, presentati nella Tabella 1, sono stati rielaborati dai rapporti dell'Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali (OSMED) dal 2006 al 2009 [28]. I dati sono presentati come Spesa Lorda totale (calcolata come somma delle quantità vendute moltiplicata per il prezzo dei farmaci) e come

DDD giornaliere totali nella popolazione italiana. L'OSMED, pubblica i dati di consumo e di spesa dei farmaci riportando un dato aggregato che non tiene conto di tutte le possibili indicazioni terapeutiche e della quota di vendite del farmaco da imputare alla sola AR. Da i dati delle tabelle 1, 2 e 3 si ricavano la Spesa e le DDD in Italia, dal 2006 al 2009, e la quota riferita alla sola AR.

In un recente uno studio del 2010, elaborato da Kobelt et al [29] con riferimento all'Italia, si sono presentati i dati sulle indicazioni dei farmaci e sulla percentuale di vendita dei

farmaci nella sola AR: il 65% delle vendite di etanercept e adalimumab ed il 45% delle vendite di infliximab (Tab.2). Dallo stesso studio, nel confronto con gli altri paesi europei, emerge che l'Italia è uno dei paesi con bassa percentuale di pazienti AR in terapia con farmaci biologici: a fronte di una percentuale di pazienti eleggibili del 10-20% circa, il dato dei trattati alla fine del 2008 era pari al 6,3% vs. il 12% dell'Europa occidentale. Per l'Italia questo si traduceva in 15-18.000 pazienti trattati contro i 24-48.000 eleggibili alla terapia.

FIGURA 9

FARMACI UTILIZZATI PER L'AR DISTINTI PER AREA GEOGRAFICA ED ANZIANITÀ DI MALATTIA.

	Area geografica				Totale
	Nord Ovest	Nord Est	Centro	Sud e Isole	
Sintomatici	85,5	80,7	78,4	86,6	83,5
Cortisonici	71,1	63,3	59,7	53,1	61,1
Di fondo (DMARDs)	68,7	53,2	61,9	55,4	59,9
Di fondo (Biologici)	4,2	6,3	10,0	8,4	7,4
	Anzianità della malattia				Totale
	Meno di 2 anni	Da 2 a 5 anni	Da 5 a 10 anni	10 anni e più	
Sintomatici	84,1	81,2	80,7	88,0	83,5
Cortisonici	63,7	53,4	58,9	67,4	61,1
Di fondo (DMARDs)	50,4	67,7	61,9	57,6	59,9
Di fondo (Biologici)	7,1	9,0	6,9	7,1	7,4

I valori sono espressi come percentuale. Il totale non è uguale a 100 perché erano possibili più risposte.

Salaffi et al Reumatismo 2009; 61(3):197-211

TABELLA 1

DATI OSMED DI SPESA E DI CONSUMO DAL 2006 AL 2009 PER ETANERCEPT, ADALIMUMAB ED INFlixIMAB.

Farmaco	Anno 2006		Anno 2007#		Anno 2008		Anno 2009	
	Spesa*	DDD§	Spesa*	DDD§	Spesa*	DDD§	Spesa*	DDD§
etanercept	109	3	-	3,6	157,8	4,3	174,8	5,1
adalimumab	45	1	-	1,8	96,9	2,6	134,8	3,6
infliximab	65	3	-	4,2	91,9	4,8	98,4	5,1
anti TNF-α	219,9	7,6	-	9,6	388,4	12,7	445,4	14,6
Gruppo ATC L	1.341	98	-	128,1	2.150,1	145,8	2.436,3	154,4

\* La Spesa è espressa in milioni di euro.

§ Le DDD sono espresse in milioni di giornate di terapia.

# Nel Rapporto del 2007 venivano riportate le sole DDD

TABELLA 2

INDICAZIONI REGISTRATE E % DELLE VENDITE DEI FARMACI NELLA SOLA AR.

Farmaco	Indicazioni registrare con anno di registrazione EMEA						QM AR
	AR*	SA*	PS*	AP*	MC*	CU*	
etanercept	2000	2004	2004	2002	-	-	65%
adalimumab	2003	2006	2007	2005	2007		65%
infliximab	1999	2003	2005	2006	2006	2006	45%

\* AR = artrite reumatoide; SA = spondilite anchilosante; PS = psoriasi; AP = artrite psoriasica; MC = malattia di Crohn; CU = colite ulcerosa.

TABELLA 3

DATI OSMED DI SPESA E DI CONSUMO DAL 2006 AL 2009 PER ETANERCEPT, ADALIMUMAB ED INFlixIMAB PESATI PER LA PERCENTUALE DI VENDITE NELLA SOLA AR.

Farmaco	QM AR	2006		2007		2008		2009			
		Spesa*	DDD§	Spesa*	DDD§	Spesa*	DDD§	Spesa*	QM Spesa	DDD§	QM DDD
Totale	-	129,5	4,1	-	5,4	207	6,7	245,5	100%	7,9	100%
etanercept	65%	70,9	2,0	-	2,3	102,6	2,8	113,6	46,3%	3,3	41,8%
adalimumab	65%	29,3	0,7	-	1,2	63	1,7	87,6	35,7%	2,3	29,1%
infliximab	45%	29,3	1,4	-	1,9	41,4	2,2	44,3	18,0%	2,3	29,1%

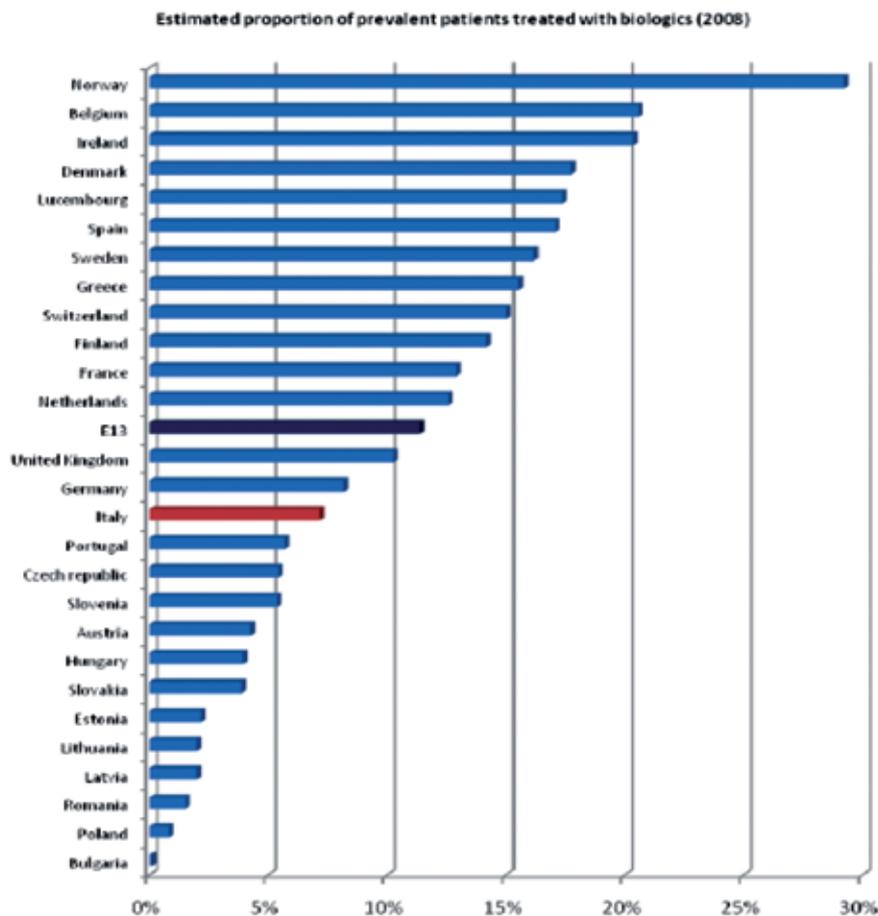
\* La Spesa è espressa in milioni di euro.

§ Le DDD sono espresse in milioni di giornate di terapia.

# Nel Rapporto del 2007 venivano riportate le sole DDD.

FIGURA 10

UTILIZZO DEI FARMACI BIOLOGICI IN EUROPA



Bibliografia

- (1) Ciocci A, Buratti L, Coari G, Di FM, Iagnocco AM, Mauceri MT, et al. [Rheumatoid arthritis: frequency of hospitalization and evaluation of economic burden]. *Reumatismo* 2001;53(3):215-22
- (2) Leardini G, Salaffi F, Montanelli R, Gerzeli S, Canesi B. A multicenter cost-of-illness study on rheumatoid arthritis in Italy. *Clin Exp Rheumatol* 2002 Jul;20(4):505-15.
- (3) Huscher D, Merkesdal S, Thiele K, Zeidler H, Schneider M, Zink A. Cost of illness in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and systemic lupus erythematosus in Germany. *Ann Rheum Dis* 2006 Sep;65(9):1175-83
- (4) Kobelt G, Kasteng F. Access to innovative treatments in rheumatoid arthritis in Europe. 2009
- (5) Anis A, Zhang W, Emery P, Sun H, Singh A, Freundlich B, et al. The effect of etanercept on work productivity in patients with early active rheumatoid arthritis: results from the COMET study. *Rheumatology (Oxford)* 2009 Oct;48(10):1283-9
- (6) Emery P, Breedveld FC, Hall S, Durez P, Chang DJ, Robertson D, et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet* 2008 Aug 2;372(9636):375-82
- (7) National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE technology appraisal guidance 130. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. 2007
- (8) Ravasio R, Lucioni C. Valutazione Economica di etanercept nel trattamento dell'artrite reumatoide. *Pharmacoeconomics - Italian Research Articles* 8[2], 129-140. 2006.

- (9) Brennan A, Bansback N, Reynolds A, Conway P. Modelling the cost-effectiveness of etanercept in adults with rheumatoid arthritis in the UK. *Rheumatology (Oxford)* 2004 Jan;43(1):62-72.
- (10) Hernandez-Cruz B, Rubio-Terres C, Ariza-Ariza R. Evaluation economica de etanercept frente a infliximab-metotrexato en el tratamiento de la artritis reumatoide resistente a farmacos antirreumaticos modificadores de la enfermedad. *Pharmacoeconomics - Spanish Research Articles 1*[Special Issue 1], 73-85. 24.
- (11) Kobelt G, Lindgren P, Singh A, Klareskog L. Cost effectiveness of etanercept (Enbrel) in combination with methotrexate in the treatment of active rheumatoid arthritis based on the TEMPO trial. *Ann Rheum Dis* 2005 Aug;64(8):1174-9.
- (12) Tanno M, Nakamura I, Ito K, Tanaka H, Ohta H, Kobayashi M, et al. Modeling and cost-effectiveness analysis of etanercept in adults with rheumatoid arthritis in Japan: a preliminary analysis. *Mod Rheumatol* 2006;16(2):77-84
- (13) Choi HK, Seeger JD, Kuntz KM. A cost-effectiveness analysis of treatment options for patients with methotrexate-resistant rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000 Oct;43(10):2316-27.
- (14) Choi HK, Seeger JD, Kuntz KM. A cost effectiveness analysis of treatment options for methotrexate-naive rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002 Jun;29(6):1156-65
- (15) Colombo GL, Serra G, Leardini G. Analisi costo efficacia di etanercept vs. adalimumab nel trattamento dell'artrite reumatoide in Italia. *Clinico-Economics* 2006;5-18.
- (16) Doan QV, Chiou CF, Dubois RW. Review of eight pharmacoeconomic studies of the value of biologic DMARDs (adalimumab, etanercept, and infliximab) in the management of rheumatoid arthritis. *J Manag Care Pharm* 2006 Sep;12(7):555-69.
- (17) Chiou CF, Choi J, Reyes CM. Cost-effectiveness analysis of biological treatments for rheumatoid arthritis. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2004 Jun;4(3):307-15
- (18) Bansback NJ, Brennan A, Ghatnekar O. Cost effectiveness of adalimumab in the treatment of patients with moderate to severe rheumatoid arthritis in Sweden. *Ann Rheum Dis* 2005 Jul;64(7):995-1002
- (19) Brennan A, Bansback N, Nixon R, Madan J, Harrison M, Watson K, et al. Modelling the cost effectiveness of TNF-alpha antagonists in the management of rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Registry. *Rheumatology (Oxford)* 2007 Aug;46(8):1345-54
- (20) van der Velde G, Pham B, Machado M, Ieraci L, Witteman W, Bombardier C, et al. Cost-effectiveness of biologic response modifiers compared to disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis: A systematic review. *Arthritis Care Res* 2010 Aug 25
- (21) National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE technology appraisal guidance 130. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. 2007
- (22) National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE technology appraisal guidance 195. Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a TNF inhibitor. 2010
- (23) Haute Autorité de Santé. HAS Avis 2 Marzo 2005. Etanercept. 2005
- (24) Haute Autorité de Santé. HAS Avis 16 Luglio 2008. Etanercept. 2010
- (25) Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Etanercept for Rheumatoid Arthritis. 22-12-2002
- (26) Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. PBAC Review of bDMARDs for the treatment of severe active rheumatoid arthritis. 2009
- (27) Salaffi F, Vaccaro CM, Manacorda T, Pardini L, Montecucco CM. Socio-demographic aspects and therapeutic pathways in patients with rheumatoid arthritis in Italy. *Reumatismo* 2009 Jul;61(3):197-211
- (28) Gruppo dell'Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali (OSMED). L'uso dei Farmaci in Italia. Rapporto nazionale anno 2006- 2010
- (29) Kobelt G. Access to innovative treatments in rheumatoid arthritis in Italy. 2010



## 6. Impatto farmacoeconomico del trattamento dell'Artrite Reumatoide con farmaci Biologici: i risultati del registro GISEA

*Giorgio L. Colombo, Sergio Di Matteo, Fausto Salaffi, Giovanni Lapadula, Gianfranco Ferraccioli*

### INTRODUZIONE

L'artrite reumatoide (AR) è una malattia infiammatoria cronica, ad eziologia sconosciuta, a patogenesi autoimmune, dominata da un processo di sinovite cronica prevalentemente a carico delle piccole e delle grandi articolazioni diartrodali, ad impronta distruttiva, la cui prevalenza in Italia è stimata nell'ordine dello 0,5% [1]. L'AR è una delle più severe malattie croniche, con sintomatologia dolorosa, che comporta una graduale perdita della mobilità ed un peggioramento della qualità della vita a causa della progressiva distruzione delle strutture articolari [2]. L'esordio avviene tra i 25/50 anni, ma non sono rari i casi di artrite reumatoide infantile [3]. L'AR presenta un'espressività clinica polimorfa, in rapporto alla topografia, al grado di evoluzione dell'impegno articolare ed alla possibile presenza di manifestazioni extra-articolari. I polsi e le piccole articolazioni delle mani e dei piedi sono i distretti più frequentemente coinvolti. Con l'evolvere della malattia possono instaurarsi gravi deformità e menomazioni. Il coinvolgimento delle grandi articolazioni portanti (ginocchia ed anche) tende a manifestarsi nelle fasi più tardive della malattia e caratterizza le varianti più aggressive e sono spesso altamente invalidanti. [4].

L'AR, per il carattere progressivo, per l'impatto disabilitante e per gli elevati costi sociali diretti e indiretti costituisce uno dei problemi medico-sociali più rilevanti. Negli Stati Uniti, ad esempio, la spesa annua per l'AR è stata stimata attorno ai 14 miliardi di dollari, una cifra simile a quella spesa per le malattie coronariche. A causa dei gravi effetti invalidanti presenta costi elevati per il SSN e per la società anche quando è trattata con le migliori terapie tradizionali [5]. Studi anglosassoni indicano che circa la metà dei pazienti trattati in maniera convenzionale, diventa inabile al lavoro e incapace di svolgere le normali attività della vita quotidiana entro i primi 10 anni dalla diagnosi di AR, il 60% entro i 15 anni e il 90% entro i 30 anni. A 20 anni

dalla diagnosi, un paziente su quattro necessita di un intervento chirurgico di protesizzazione articolare. [6].

Leardini et al. del 2002, hanno stimato un costo sociale dell'AR in Italia, variabile fra i 1.643 € e 5.697 € per persona, a seconda delle 4 classi di gravità della malattia, e dei costi indiretti annui (le perdite di produzione sul sistema economico) compresi fra i 2.705 € e 17.249 €, secondo la gravità della malattia [7].

La disponibilità di tecniche diagnostiche e di farmaci più efficaci rendono, oggi, finalmente prospettabile la possibilità di indurre una remissione completa dell'AR e di impedire l'evoluzione del danno anatomico e della grave disabilità, con conseguente contenimento dei costi legati a ricoveri nei reparti di reumatologia o di lungo-degenza, riduzione degli interventi chirurgici, maggior produttività e minore ricorso ai servizi sociali [8].

I farmaci utilizzati a tale scopo rientrano nel gruppo dei cosiddetti Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug (DMARD) e comprendono un'ampia ed eterogenea gamma di molecole (idrossiclorochina, sulfasalazina, sali d'oro, methotrexate, leflunomide, ciclosporina A). Questi farmaci possono migliorare segni e sintomi ma non sono sempre efficaci nell'arrestare la progressione del danno articolare. Inoltre, frequentemente, la terapia con DMARDs deve essere interrotta a causa dei possibili eventi avversi [9].

Le nuove terapie con i farmaci biologici, in particolare gli anti-TNF  $\alpha$  (Tumour Necrosis Factor  $\alpha$ ), sono in grado di inibire la progressione del danno strutturale. Essi agiscono sequestrando, mediante la formazione di complessi, il TNF- $\alpha$  in forma attiva e bloccandone di conseguenza l'interazione con i recettori specifici del TNFRs della superficie cellulare. Le differenze potenziali tra questi agenti vanno oltre le caratteristiche strutturali e farmacocinetiche distintive e riguardano i meccanismi, non ancora completamente chiariti,

della risposta farmacodinamica che concorrono a delinearne il rapporto efficacia/tossicità.

I farmaci biologici in associazione con methotrexate, si caratterizzano per la pronta e rilevante efficacia nel controllo delle espressioni della flogosi articolare, migliorano la qualità della vita e rallentano significativamente la progressione del danno anatomico. I primi farmaci anti-TNF  $\alpha$  sono stati etanercept (Enbrel®) e infliximab (Remicade®), approvati in Europa per l'artrite reumatoide nel 1999 e nel 2000, e adalimumab (Humira®) nel 2004; infliximab e adalimumab sono anticorpi monoclonali anti-TNF  $\alpha$ , etanercept è un costrutto costituito da una catena pesante immunoglobulinica, fusa con il recettore solubile del TNF  $\alpha$ . Sebbene queste nuove terapie risultino particolarmente indicate nel trattamento della malattia, il limite principale è rappresentato dagli elevati costi d'acquisto che devono, quindi, essere rapportati ai risultati clinici ottenuti. I dati qui presentati, come già detto, sono limitati ai farmaci anti-TNF "storici", per i quali esistono dati sufficienti per lo scopo di questo studio.

Obiettivo del presente lavoro è quello di presentare una valutazione economica di adalimumab, etanercept e infliximab nel trattamento dell'artrite reumatoide severa, rispetto all'impiego dei DMARDs; a tal proposito, è stata sviluppata un'analisi di costo-efficacia con lo scopo di valutare, sulla base di un registro pazienti in *real practice*, quale terapia risulti essere la strategia più costo efficace per il nostro Sistema Sanitario Nazionale (SSN).

## MATERIALI E METODI

E' stata sviluppata un'analisi farmacoeconomica al fine di stimare i *costi totali annuali* derivanti dall'impiego di adalimumab, etanercept, infliximab e DMARDs e l'utilità associata a ciascuna strategia terapeutica. La fonte primaria della valutazione è rappresentata dai pazienti affetti da AR severa arruolati negli anni 2003 e 2004 nel registro del Gruppo Italiano di Studio sulla Early Arthritis - GISEA. Sono stati esaminati i pazienti che presentavano, al *baseline*, un punteggio dell'*Health Assessment Questionnaire* - HAQ pari o superiore a 1,5, ossia portatori di una disabilità medio-grave. Non sono stati inclusi nella presente analisi altri farmaci biologici, in quanto disponibili sul mercato in periodi successivi agli anni di riferimento e pertanto la loro base dati nel registro era limitata.

L'analisi ha considerato i soli costi diretti ed è stata condotta dal punto di vista del SSN. Non

sono dunque stati riportati i costi indiretti derivanti da perdite di produzione. L'orizzonte temporale prescelto è stato di 4 anni. Per determinare il rapporto costo utilità dei trattamenti farmacologici indagati è stata definita una popolazione di controllo teorica, simulando il percorso che i pazienti avrebbero compiuto qualora fossero stati trattati con i farmaci tradizionali, ossia con i DMARDs, sulla base dei risultati della letteratura [7].

## Valutazione dell'utilità

L'HAQ è stato ampiamente utilizzato per stimare il valore di utilità dei pazienti con AR [8]. La possibilità di combinazione di quantità e qualità della vita in un unico indice si basa sull'idea che la qualità della vita può essere quantificata, applicando il concetto di "utilità" o "utility" nel termine inglese. Nell'ambito dell'assistenza sanitaria e della salute, maggiore è la preferenza per uno stato di salute particolare, maggiore è la "utilità" associato con esso. Le "utilità" sono generalmente espresse in una scala numerica da 0 a 1, in cui 0 rappresenta la "utilità" dello stato "morte" e 1 l'utilità di uno stato vissuto in "perfetta salute".

Sono state pubblicate diverse equazioni che consentono di ottenere indici sintetici dell'*European Quality of Life Group Questionnaire* (EQ-5D) partendo da valori di HAQ [9,10]; tali algoritmi sono stati proposti in studi condotti in Paesi del Nord-Europa e le loro variazioni, per quanto riguarda la metodologia per la stima dell'utilità, sono contenute.

Nel presente lavoro si è utilizzata un'equazione, già impiegata in un lavoro analogo condotto in Italia [11,12], che stima il valore di EQ-5D = 0,89 - 0,28 \* HAQ. La scelta di utilizzare l'equazione lineare, come alternativa all'equazione non lineare, impiegata nella pubblicazione successiva del modello [13], risiede nella possibilità di un migliore confronto con gli studi precedenti condotti nel Regno Unito e in Svezia. Inoltre, l'equazione non lineare, pur essendo più sensibile alle variazioni di HAQ nei pazienti con disabilità medio-grave, comporterebbe un'utilità negativa nei pazienti con valore di HAQ vicino a 3.

Per determinare la progressione della coorte ipotetica trattata con DMARDs si è fatto riferimento al dato di letteratura che associa ai pazienti trattati con le terapie tradizionali un costante peggioramento con conseguente crescita costante progressiva del valore dell'HAQ di 0,028 unità l'anno [14]. Per i pazienti che hanno lasciato lo

studio anticipatamente è stato ipotizzato che siano stati almeno trattati con i DMARDs, ritornando ai valori di HAQ, e pertanto di utilità, del *baseline* per seguire poi la progressione della coorte.

### Consumo di risorse

Per l'individuazione degli elementi di costo si è fatto riferimento principalmente allo studio osservazionale Antares, un protocollo di monitoraggio del trattamento dei pazienti affetti da AR con farmaci "biologici" anti-TNF alfa. Sono stati, pertanto, considerati anche i costi non farmacologici, ad esempio visite di controllo, esami di laboratorio, controlli radiografici. Nel corso della visita ambulatoriale i pazienti vengono regolarmente sottoposti a valutazione clinica ed al rilievo dei principali parametri clinimetrici di attività di malattia (numero di articolazioni dolenti e tumefatte, dolore, rigidità ecc), dei parametri funzionali (HAQ o altri questionari) e alla registrazione degli esami di laboratorio oltre che ad uno *screening* per la tubercolosi.

Per la valorizzazione di questi costi, sia nei pazienti in trattamento con farmaci biologici, sia per la coorte dei pazienti di controllo, in trattamento con DMARDs, si è tenuto in considerazione il lavoro sui costi dell'artrite reumatoide in Italia [7]. Questi valori sono stati attualizzati e stratificati in base alla gravità dei pazienti (con riferimento alla classe HAQ di appartenenza). La valorizzazione delle terapie farmacologiche è stata operata mediante l'applicazione del prezzo massimo di cessione al SSN (ex-factory) del principio attivo, come da pubblicazione sulle relative Gazzette Ufficiali. Per i dosaggi dei farmaci e la frequenza di somministrazione degli stessi si è fatto riferimento ai dati riportati nel registro GISEA. Solo per quanto riguarda la frequenza delle infusioni di infliximab nel primo anno di trattamento, si è fatto riferimento alla scheda tecnica del farmaco, dal momento che le informazioni nel database non discriminavano la frequenza nel periodo di induzione da quella nel mantenimento. Inoltre, in considerazione del fatto che adalimumab ed etanercept vengono somministrati per via sottocutanea, mentre infliximab viene infuso e che la somministrazione per via sottocutanea può essere effettuata a domicilio del paziente, mentre quella endovenosa richiede, di norma, l'accesso ospedaliero, è stato valorizzato il costo delle infusioni. È stato ipotizzato che, al tempo dell'analisi, una parte dei pazienti (il 50%) ricorresse al Day-Hospital per effettuare la somministrazione endovenosa

del farmaco, mentre l'altro 50% fosse gestito in regime ambulatoriale e, per questo contesto, si è tenuto in considerazione un lavoro che aveva quantificato il costo del personale medico e infermieristico [15]. Per calcolare il peso medio dei pazienti, dato rilevante nella valorizzazione del costo di infliximab, sono stati utilizzati i dati del registro GISEA e nel caso base dell'analisi condotta si è tenuto presente che non è possibile conservare il contenuto della fiala dopo l'apertura. In maniera conservativa, si è stimato che, in caso di sospensione della terapia con farmaci biologici, il trattamento e i relativi costi fossero occorsi fino alla visita di controllo che registrava la sospensione del farmaco stesso. Nell'analisi di sensibilità sono state considerate le principali variabili per le quali sono state effettuate stime da parte degli autori o che sono state ritenute rilevanti ai fini dei risultati (es. dosi, frequenza e costi dei farmaci biologici, costo infusione, peso dei pazienti, spreco farmaco).

Per l'esposizione dei risultati ci si è concentrati, sul calcolo dell'ICER (*Incremental Cost Effectiveness Ratio*) che rappresenta lo strumento più impiegato nella valutazione economica delle terapie farmacologiche [16]. Tale indicatore fornisce informazioni sul costo di una "unità aggiuntiva di salute" nei vari possibili impieghi di salute; in questo modo possiamo capire in modo razionale confrontando costi ed efficacia l'ammontare di risorse necessario per ottenere un determinato livello di salute. Per la valutazione dei benefici - ovvero della salute prodotta dal trattamento - sono stati utilizzati i QALY (*Quality Adjusted Life Years*), che rappresentano il numero di anni di vita, pesati per la qualità, ottenibili con un determinato trattamento. Tanto più elevato è il QALY, tanto più efficace è un trattamento. In questo modo è possibile determinare il costo incrementale per anno di vita guadagnato (ponderato per la qualità di vita). Per saggiare la robustezza dei risultati ottenuti sono state compiute analisi di sensibilità sulle variabili principali. La Tabella 1 seguente riassume i dati relativi ai principali input dell'analisi sul consumo di risorse.

## RISULTATI

### Pazienti

I pazienti inseriti nel database GISEA negli anni 2003-2004 con un valore di HAQ al *baseline* pari o superiore a 1,5 e con un periodo di

TABELLA 1

DATI DI COSTO UTILIZZATI NELL'ANALISI		
Input	Valore	Riferimento
Costo flacone da 40 mg di Adalimumab	465,94 €*	Gazzetta Ufficiale del 22/03/2007
Costo flacone da 25 mg di Etanercept	119,69 €*	Gazzetta Ufficiale del 12/3/2007
Costo flacone da 100 mg di Infliximab	466,24 €*	Gazzetta Ufficiale del 14/6/2005
Costo infusioni anno 1	190,08 €	Colombo et al. 2003
Costo infusioni anno 2	166,32 €	Colombo et al. 2003
Frequenza infusione anno 1 Infliximab	8,7	Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Remicade®
Peso medio pazienti	64,8 kg	Database GISEA
Costo giornata day hospital	245,04 €	Tariffa Unica Convenzionale - HCFA-DRG Versione 19° anno 2006

\* ex factory al netto delle manovre AIFA 2006 e degli sconti negoziati

TABELLA 2

NUMERO DI PAZIENTI INCLUSI NELL'ANALISI					
	Baseline	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Anno 4
<b>DMARDS</b>					
<b>Adalimumab</b>	59	51	33	30	20
<b>Etanercept</b>	107	83	66	55	36
<b>Infliximab</b>	85	70	58	49	39
<b>TOTALE</b>	<b>251</b>	<b>204</b>	<b>157</b>	<b>134</b>	<b>95</b>

follow-up completo (senza dati di HAQ mancanti) sono 251, e vengono distribuiti secondo quanto mostrato in Tabella 2 (Adalimumab 59 pazienti al *baseline*, Etanercept 107 e Infliximab 85).

### Costi

Per determinare i costi dei farmaci biologici sono stati calcolati dal registro GISEA sia i dosaggi mediamente impiegati che le frequenze delle somministrazioni degli stessi; i risultati sono espressi nelle Tabelle 3 e 4.

Su questa base, il calcolo del costo annuo per i farmaci biologici è riportato in Tabella 5A. I costi di somministrazione ed eventuale ricovero (in regime di Day Hospital) vengono invece espressi nelle Tabelle 5B e 5C.

I costi diretti non farmacologici di gestione del paziente sono stati calcolati in base alla classe HAQ di appartenenza ricavati dal registro GISEA e sono mostrati in Tabella 5D. I costi totali associati alle tre strategie con farmaci

biologici e con DMARDs sono riportati nelle Tabelle 6A e 6B.

### Efficacia

La Tabella 7 mostra i valori dell'HAQ all'arruolamento e negli anni successivi dei pazienti in trattamento con i tre biologici.

I risultati dell'utilità, calcolati per ciascun trattamento farmacologico, e stimati per il braccio di controllo con DMARDs, sono espressi in Tab. 8.

Come ben visibile in Figura 1, l'utilità decresce linearmente per i pazienti trattati con DMARDs, mentre cresce con andamento diverso in funzione del biologico impiegato.

### Rapporto costo efficacia incrementale (ICER)

I risultati dello studio sono sinteticamente espressi dal valore dell'ICER riportato in Tabella 9

I valori di ICER più favorevoli sono ottenuti

TABELLA 3

DOSAGGIO MEDIO DEI FARMACI BIOLOGICI (MG)

	Baseline	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Anno 4
Adalimumab	40	40	40	40	40
Etanercept	50	50	50	50	50
Infliximab	254	270	278	294	305

TABELLA 4

FREQUENZA ANNUA DI SOMMINISTRAZIONE DELLE DIVERSE TERAPIE BIOLOGICHE

	Baseline	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Anno 4
Adalimumab	26,9	26,5	26,0	26,0	26,0
Etanercept	51,5	50,7	51,6	49,2	49,8
Infliximab	8,7	7,7	7,4	7,4	7,3

TABELLA 5A

COSTO ANNUO DI ACQUISTO DEI FARMACI BIOLOGICI

	Baseline	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Anno 4
Adalimumab	€ 12.547	€ 12.366	€ 12.114	€ 12.114	€ 12.114
Etanercept	€ 12.330	€ 12.148	€ 12.354	€ 11.769	€ 11.930
Infliximab	€ 10.286	€ 9.632	€ 9.551	€ 10.190	€ 10.373

TABELLA 5B

COSTI DI SOMMINISTRAZIONE DEI FARMACI BIOLOGICI

	Baseline	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Anno 4
Adalimumab	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00
Etanercept	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00
Infliximab	€ 141	€ 124	€ 120	€ 121	€ 118

TABELLA 5C

COSTI PER ACCESSI AL DAY HOSPITAL

	Baseline	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Anno 4
Adalimumab	€ 0	€ 0	€ 0	€ 0	€ 0
Etanercept	€ 0	€ 0	€ 0	€ 0	€ 0
Infliximab	€ 1.066	€ 937	€ 904	€ 911	€ 893

TABELLA 5D

COSTI DIRETTI NON FARMACOLOGICI PER LE SOLE TERAPIE BIOLOGICHE

	Baseline	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Anno 4
Biologici	€ 4.154	€ 2.462	€ 2.265	€ 2.185	€ 2.180

TABELLA 6A

## COSTI MEDI TOTALI PER PAZIENTE TRATTATO CON FARMACI BIOLOGICI E CON DMARDS

	Baseline	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Anno 4
Adalimumab	€ 16.701	€ 14.828	€ 14.379	€ 14.299	€ 14.294
Etanercept	€ 16.484	€ 14.610	€ 14.619	€ 13.954	€ 14.110
Infliximab	€ 15.647	€ 13.155	€ 12.841	€ 13.406	€ 13.565

TABELLA 6B

## COSTI MEDI PER PAZIENTE TRATTATO CON DMARDS

	Baseline	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Anno 4
TOTALE	€ 5.617	€ 5.530	€ 5.575	€ 5.656	€ 5.716

TABELLA 7

## VALORI DI HAQ ALL'ARRUOLAMENTO E NEGLI ANNI SUCCESSIVI

	Baseline	Anno 1	$\Delta$	Anno 2	$\Delta$	Anno 3	$\Delta$	Anno 4	$\Delta$
DMARDS	2,09	2,12	0,03	2,14	0,06	2,17	0,08	2,20	0,11
Adalimumab	2,04	1,25	-0,79	1,06	-0,98	1,02	-1,02	0,93	-1,11
Etanercept	2,15	1,00	-1,15	0,83	-1,32	0,75	-1,41	0,84	-1,31
Infliximab	2,04	1,05	-0,99	1,01	-1,02	0,82	-1,21	0,79	-1,25

TABELLA 8

## VALORI DI UTILITÀ PER CIASCUN TRATTAMENTO

	Baseline	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Anno 4
DMARDS	0,31	0,30	0,29	0,28	0,27
Adalimumab	0,32	0,54	0,59	0,60	0,63
Etanercept	0,29	0,61	0,66	0,68	0,65
Infliximab	0,32	0,60	0,61	0,66	0,67

FIGURA 1

## INCREMENTO DELL'UTILITÀ PER CIASCUN TRATTAMENTO CONSIDERATO

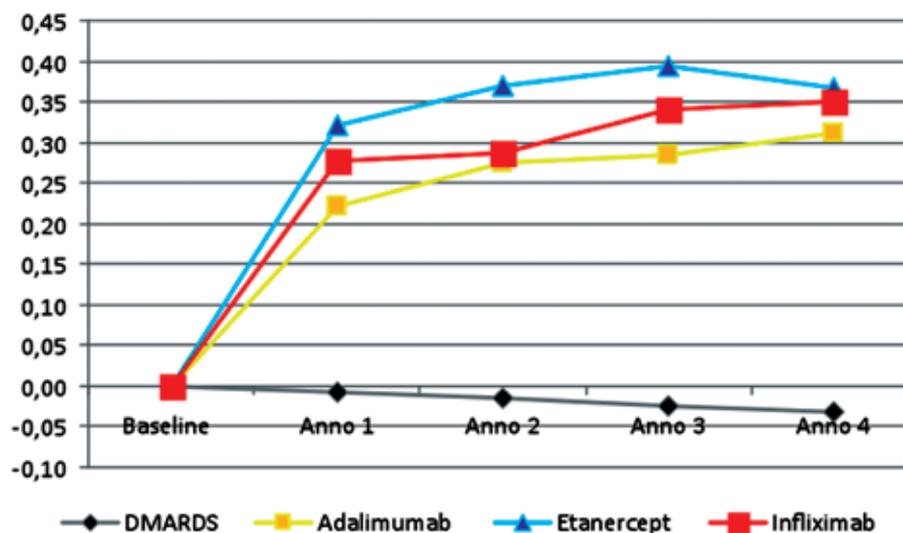


TABELLA 9

RISULTATI: RAPPORTO COSTO EFFICACIA INCREMENTALE (ICER) PER LE DIVERSE STRATEGIE

ICER	Costi medi	Utilità media	$\Delta C$	$\Delta U$	ICER
DMARDS	€ 5.595	0,288			
Adalimumab	€ 11.136	0,449	€ 5.541	0,162	€ 34.273
Etanercept	€ 10.957	0,501	€ 5.362	0,213	€ 25.130
Infliximab	€ 10.892	0,496	€ 5.297	0,208	€ 25.407

da etanercept e infliximab. Adalimumab presenta valori più elevati di ICER in tutte le rilevazioni temporali oggetto di indagine.

### Analisi di sensibilità

Per verificare la validità e la consistenza dei risultati ottenuti è stata condotta un'analisi di sensibilità sul dosaggio di infliximab, (utilizzando esattamente il dosaggio in mg impiegato), sui costi di somministrazione di etanercept o adalimumab, sulla percentuale di day hospital (0% - 100% delle infusioni in regime di day hospital), sulla distribuzione del peso dei pazienti, sul costo della terapia con biologico ( $\pm 5\%$  di payback) e DMARDS ( $\pm 5\%$ ). I risultati sono graficamente espressi nella Figura 2 e confermano sostanzialmente i risultati del caso base.

### DISCUSSIONE

In una situazione globale di risorse limitate le valutazioni farmaco-economiche sono un prezioso contributo per gli amministratori sanitari che devono necessariamente prendere le decisioni più appropriate in materia di assegnazione delle risorse, ma anche per i clinici che quotidianamente si trovano a gestire i pazienti affetti da questa patologia. I medici avvertono sempre più la necessità di utilizzare in modo quanto più razionale possibile gli strumenti terapeutici disponibili, non solo per spendere meno ma soprattutto per "spendere meglio" con l'intento di aumentare l'efficienza del sistema e ottenere più salute, a parità di risorse utilizzate.

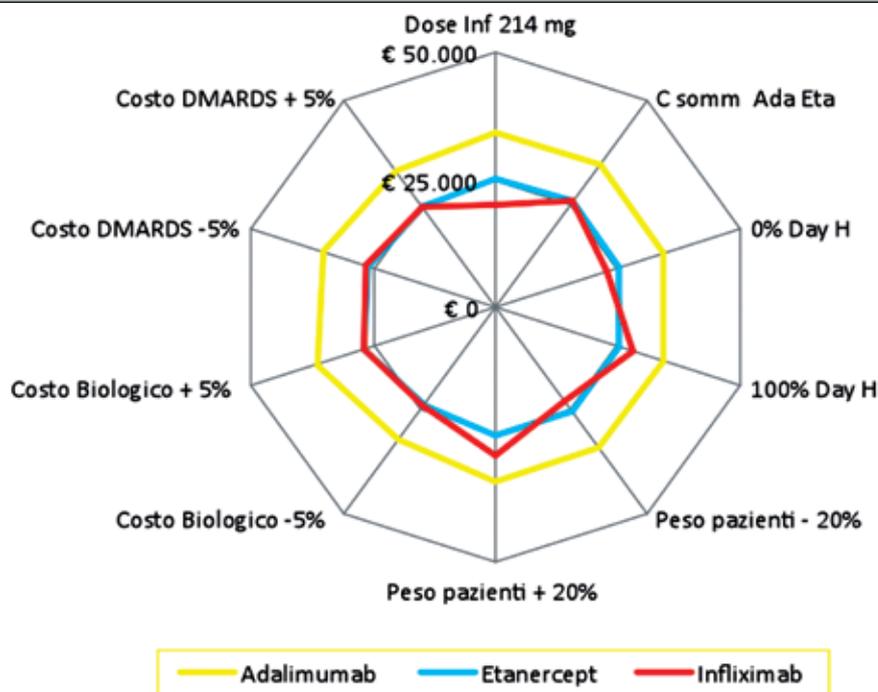
Il presente studio ha mostrato le risorse consumate da tre terapie alternative (adalimumab, etanercept ed infliximab) verso la terapia tradizionale con DMARDS per pazienti affetti da AR mediante un'analisi di *cost utility*. Nell'analisi proposta, si è fatto riferimento alle sole voci di costo che costituivano un differenziale tra i trattamenti.

L'HAQ rappresenta la variabile critica su cui è calcolata l'efficacia (*utility*) dei trattamenti. E' noto che l'HAQ rappresenta anche un valido fattore predittivo dei costi di gestione del paziente con AR. Si stima che un valore di HAQ > di 2 comporti un costo annuale (considerando costi diretti e indiretti) di circa € 20.000, un HAQ >1 e <2 di € 15.000, un HAQ >0.5 e <1 di € 10.000, un HAQ >0.25 e <0.5 costo di € 5.500 [17]. Con tali premesse i risultati hanno evidenziato per adalimumab un costo leggermente superiore a quello degli altri due farmaci e un'efficacia lievemente inferiore. Etanercept ha presentato la migliore efficacia con un costo leggermente superiore a infliximab. Nel rapporto costo-efficacia incrementale, etanercept ha presentato un valore di € 25.130 per QALY guadagnato, infliximab € 25.407 per QALY, adalimumab € 34.273 per QALY. E' doveroso, tuttavia, sottolineare che un limite dello studio è rappresentato dalla mancata randomizzazione dei pazienti all'arruolamento, fatto che potrebbe aver influenzato la selezione e pertanto la stima delle risposte dei pazienti. D'altra parte, un punto di forza dell'analisi è rappresentata proprio dai dati reali raccolti dal registro GISEA che permettono di calcolare i costi e l'efficacia nella pratica clinica.

I risultati del presente studio devono essere tuttavia interpretati alla luce di alcuni limiti. Un primo limite importante potrebbe essere l' avere adottato, per il confronto dei tre regimi alternativi, una conversione dell'HAQ in utilità, tramite una formula di trasformazione lineare; dal punto di vista strettamente metodologico sarebbe stato, infatti, opportuno calcolare l'utilità direttamente durante la visita dei pazienti nella pratica clinica; in questo modo le variazioni nella percezione della qualità di vita dei pazienti sarebbero state reali e non surrogate come nella nostra analisi. Tuttavia la formula di trasformazione adottata, pur nei limiti sopra identificati, è stata applicata a tutte le terapie oggetto di valutazione e quindi le possibili divergenze dalla pratica clinica dovrebbero essere stata attribuite in modo lineare a tutte le strategie oggetto di analisi. In ogni caso si evidenzia, alla luce delle considerazioni sopra riportate, la necessità di

FIGURA 2

## SPIDERGRAMMA: RISULTATI DELL'ANALISI DI SENSIBILITÀ



ulteriori studi clinici sul campo e di approfondimenti metodologici in merito alle correlazioni tra HAQ e utilità nell'artrite reumatoride.

Non esistono studi comparativi diretti tra farmaci biologici nell'AR. Un confronto indiretto è stato operato, recentemente, in una meta-analisi da parte della Cochrane Collaboration e pubblicata nel 2009 [18]. L'efficacia è stata definita come un miglioramento del 50% dei criteri dell'American College of Rheumatology (ACR 50%), questa è una variabile analizzata nella maggior parte degli studi registrativi effettuati nell'AR. Non è documentata una differenza statisticamente significativa tra i tre farmaci biologici anti-TNF  $\alpha$ , anche se etanercept dimostra, in confronto agli altri farmaci biologici una tendenza ad una migliore efficacia. Il *Number Needed to Treat* (NNT) era 3 (IC 95% 3-5) per etanercept, 4 (IC 95% 3-6) per adalimumab, 5 (IC 95% 3-18) per infliximab.

Nel complesso si è stimato che etanercept, infliximab e adalimumab risultano essere strategie terapeutiche costo-efficaci, perché all'interno dei valori soglia dell'ICER comunemente accettati. In letteratura sono riportati, infatti, diversi livelli di soglia di accettabilità dei rapporti di costo-efficacia per differenti Paesi. In Italia non è espressamente indicato dall'autorità pubblica un valore di riferimento, come avviene per il NICE

(National Institute of Clinical Excellence) di £ 30.000, ossia € 34.000 euro per anno di vita salvato e come invece suggerito negli Stati Uniti intorno ad un valore di 50.000 US \$ sempre per anno di vita salvato. Alcuni ricercatori italiani hanno stimato una cifra vicina a quella che potrebbe essere una soglia accettabile per l'Italia all'interno di un intervallo tra 12.000 e 60.000 euro per anno di vita salvato [19]. Occorre, infine, ricordare le recenti linee guida dell'Associazione Italiana di Economia Sanitaria (AIES) che hanno suggerito di adottare un valore di soglia intorno a 25.000 e 50.000 euro per anno di vita salvato [20].

Con riferimento a quanto indicato dal NICE, gli inibitori del TNF- $\alpha$ , quali etanercept, infliximab e adalimumab, sono raccomandati per il trattamento dell'AR attiva nei pazienti che non rispondono adeguatamente alla terapia con due DMARDS, incluso il methotrexate. L'Assessment Group del NICE ha sviluppato un modello di simulazione farmaco-economica per valutare il rapporto di costo-efficacia incrementale dell'aggiunta di uno dei tre anti-TNF- $\alpha$ , etanercept, infliximab o adalimumab, ad un esistente percorso di trattamento dell'AR in confronto con lo stesso percorso senza l'aggiunta dell'inibitore del TNF- $\alpha$  [21]. In generale, nei vari scenari considerati, etanercept (da solo o in associazione con

methotrexate) è risultato costo-efficace rispetto sia ad adalimumab (da solo o in associazione con methotrexate) e sia a infliximab più methotrexate. I valori dell'ICER, quando gli anti-TNF- $\alpha$  sono usati dopo il fallimento dei comuni DMARDs, sono per etanercept di £24.000 per QALY, più bassi di quelli riportati con adalimumab (£30.000 per QALY) o infliximab (£38.000 per QALY).

In conclusione, il problema prioritario dei moderni sistemi sanitari è quello della generale scarsità di risorse disponibili a fronte della complessiva e crescente domanda di salute. In questo contesto, appare fondamentale disporre di strumenti per confrontare, secondo criteri di efficacia e di convenienza, progetti e tecnologie sanitarie; questo per identificare una scala di

priorità in base alla quale indirizzare l'uso delle risorse pubbliche. Oggi è possibile migliorare lo standard di salute dei pazienti con AR seguendo le indicazioni delle società scientifiche, accanto alle valutazioni farmaco-economiche che identificano la migliore strategia, non solo in termini di efficacia, ma anche di sostenibilità della spesa. Ottimizzare sempre di più il rapporto costo-efficacia consente di utilizzare al meglio le risorse disponibili e di incrementare la percentuale di soggetti in trattamento prima che sviluppino danni irreversibili. È opportuno, infine, continuare ad investire in ricerca valutativa affinché questi strumenti diventino un riferimento costante nelle scelte dei medici e dei responsabili delle politiche sanitarie.

## Bibliografia

- (1) Salaffi F, De Angelis R, Grassi W; MArche Pain Prevalence; Investigation Group (MAPPING) study. Prevalence of musculoskeletal conditions in an Italian population sample: results of a regional community-based study. I. The MAPPING study. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: 819-28.
- (2) Wolfe F. The natural history of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1996a; 23(suppl 44):13-22.
- (3) SIR Società Italiana di Reumatologia, Protocollo Antares su <http://www.reumatologia.it/> Last access, Nov 2011
- (4) Erkan, Yazici, Harrison, Paget, "Physician treatment preferences in rheumatoid arthritis of differing disease severity and activity: the impact of cost on first-line therapy", *Arthritis and Rheumatism*, 2002, vol.47 (3)
- (5) Lubeck, "A review of the direct cost of rheumatoid arthritis, managed care versus fee-for service settings", *Pharmacoeconomics*, 2001, vol.19 (8)
- (6) Yelin E et al. The work dynamics of the person with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1987; 30(5): 507-12.
- (7) Leardini G et al, A multicenter cost-of illness study on rheumatoid arthritis in Italy. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20 (4): 505-15
- (8) Chen Y-F, Jobanputra P, Barton P, Jowett S, Bryan S, Clark W, Fry-Smith A and Burls A. A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. *Health Technology Assessment*, 2006; Vol. 10: No. 42.
- (9) Brennan A, Bansback N, Reynolds A, et al. Modelling the cost-effectiveness of etanercept in adults with rheumatoid arthritis in the UK. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43 (1): 62-72
- (10) Bansback NJ, Brennan A, Ghatnekar O. Cost effectiveness of adalimumab in the treatment of patients with moderate to severe rheumatoid arthritis in Sweden. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 (7): 995-1002
- (11) Utilizzo di Tocilizumab per il trattamento dell'artrite reumatoide in Italia: risultati di un progetto di Health Technology Assessment, *IJPH - Year 8, Volume 7, Number 2, Suppl. 2*, 2010
- (12) Capri S., Benucci M, Analisi economica del regime di combinazione con tocilizumab nel trattamento dell'artrite reumatoide di grado moderato/severo in Italia, *IJPH - Year 8, Volume 7, Number 2, Suppl. 2*, 2010
- (13) Diamantopoulos A, Benucci M, Capri S, Bergen W, Wintfeld N, Giuliani G, Ricciardi W. Economic evaluation of tocilizumab combination in the treatment of moderate-to-severe rheumatoid arthritis in Italy *Journal of Medical Economics* Vol. 15, No. 3, 2012, 576-585
- (14) Salaffi F, Stancati A. 2004. La disabilità e la qualità della vita dei pazienti con artrite reumatoide: valutazione e prospettive. *Reumatismo*, 56 (Suppl):87-106
- (15) Colombo et al. Valutazione economica di infliximab (Remicade®) vs etanercept (Enbrel®) nel trattamento dell'artrite reumatoide. *Farmeconomia e percorsi terapeutici* 2003; 4 (2): 189-198
- (16) Drummond M.F., O' Brien B., Stoddard G.L., Torrance G.W., (1997), *Methods for the economic evaluation of health care programmes*, Oxford University Press, second edition
- (17) Ferraccioli GF, Gremese E. Pathogenetic, clinical and pharmaco-economic assessment in rheumatoid arthritis (RA). *Intern Emerg Med* (2011) 6 (Suppl 1):S11-S15.
- (18) Singh JA et al. A network meta-analysis of randomized

- controlled trials of biologics for rheumatoid arthritis: a Cochrane overview CMAJ, novembre 24, 2009:181(11)
- (19) Messori A, Santarlasci B, Trippoli S, Vaiani M. Controvalore economico del farmaco e beneficio clinico: stato dell'arte della metodologia e applicazione di un algoritmo farmacoeconomico. Pharmacoeconomics Italian Research Articles 5 (2): 53-67, 2003
- (20) Associazione Italiana di Economia Sanitaria (AIES). Proposta di linee guida per la valutazione economica degli interventi sanitari, Pharmacoeconomics - Italian Research Articles. 2009;11:83-93.
- (21) Chen Y-F, Jobanputra P, Barton P, Jowett S, Bryan S, Clark W, Fry-Smith A and Burls A. A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. Health Technology Assessment, 2006; Vol. 10: No. 42



## 7. Aspetti organizzativi e gestionali legati all'utilizzo di etanercept nel trattamento dell'Artrite Reumatoide

*Maria Lucia Specchia, Silvio Capizzi, Maria Assunta Veneziano, Flavia Kheiraoui, Luca Morelli, Giuseppe La Torre, Walter Ricciardi*

### APPROCCIO INTEGRATO ALLA GESTIONE DELL'ARTRITE REUMATOIDE

L'artrite reumatoide (AR) è una patologia cronica ad elevato impatto sociosanitario, in ragione sia del suo carattere progressivo e disabilitante che degli elevati costi sociali diretti e indiretti.

L'aspetto cronico e invalidante di tale malattia, che condiziona in maniera negativa diversi settori della vita quotidiana, lavorativa e sociale, [1,2,] rende necessario un corretto approccio diagnostico e un precoce intervento terapeutico [3].

Al fine di ottenere una diagnosi certa di AR, i pazienti debbono spesso affrontare un percorso lungo e tortuoso. Ciò si rivela ancora più negativo se si considera che l'impostazione di un'azione terapeutica precoce può ritardare notevolmente il decorso della patologia e migliorare sensibilmente le prospettive e la qualità di vita del paziente [3,4].

Il Rapporto sociale sull'Artrite Reumatoide realizzato dal Censis insieme alla Società Italiana di Reumatologia (SIR) e all'Associazione Nazionale Malati Reumatici (ANMAR) evidenzia che nel nostro Paese il lasso di tempo che intercorre tra la comparsa dei primi sintomi e la diagnosi di AR risulta essere troppo lungo (11,7 mesi), così come lunga è l'attesa dei malati prima di ricevere la conferma diagnostica dallo specialista reumatologo, il professionista sanitario d'elezione nella gestione degli interventi terapeutici richiesti dalla AR. Questo dato sottolinea le difficoltà concrete esistenti nel corretto funzionamento del processo di individuazione della patologia e nell'adeguatezza della risposta da parte del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) alle esigenze di questi malati [5].

Questa indagine rivela altresì che ad effettuare la diagnosi di malattia sono nella maggior parte dei casi i reumatologi (pubblici o privati) (55,2%), seguiti dai Medici di Medicina Generale (MMG) (32,1%) e dagli altri specialisti (12,7%).

Inoltre, i tempi del riconoscimento dell'AR variano sensibilmente in relazione ad altre 2 condizioni: il professionista che effettua la diagnosi e l'area di residenza dei pazienti. Se, infatti, la diagnosi viene effettuata direttamente dal Medico di Medicina Generale (MMG), il lasso temporale medio intercorrente dall'insorgenza dei primi sintomi è di 7,7 mesi, che diventano 12,6 in caso di ricorso diretto al reumatologo e 18,1 se la diagnosi è effettuata da un altro medico specialista non reumatologo (Tabella 1).

Inoltre, le diagnosi effettuate dai MMG risultano molto più frequenti al Nord, in particolare nel Nord Ovest (43,1%), che nelle regioni meridionali (27,3%). Le diagnosi effettuate dai reumatologi risultano più frequenti nelle regioni centrali (58,6%) e nel Sud e nelle isole (57,7%) rispetto al Nord Ovest (50,9%) e al Nord Est (52,7%). Si assiste ad un forte ricorso allo specialista reumatologo privato da parte dei pazienti delle regioni meridionali (33,0% contro il 21,4% della media italiana) (Tabella 2) [5].

Questi dati evidenziano il ruolo chiave del MMG; infatti:

- in assenza di una risposta appropriata da parte del MMG, il paziente è spinto a rivolgersi direttamente ad un reumatologo;
- in caso di prima diagnosi effettuata da un reumatologo o da un altro professionista sanitario, i tempi diagnostici si allungano esponenzialmente;
- sono presenti differenze geografiche in relazione al livello di offerta dei servizi sanitari.

In presenza di MMG in grado di individuare ed interpretare correttamente i sintomi, invece, i tempi della diagnosi si riducono sensibilmente e si accelera l'intervento dello specialista più adatto alla cura di questa patologia. In pratica, ad una diagnosi tempestiva da parte del MMG si associa un invio piuttosto celere alla visita specialistica reumatologica (Figura 1).

TABELLA 1

INTERVALLO DI TEMPO TRA IL MANIFESTARSI DEI PRIMI SINTOMI E LA PRIMA DIAGNOSI, PER PROFESSIONISTA COINVOLTO E PER GENERE (TEMPO MEDIO IN MESI)			
	Maschi	Femmina	Totale
Medico di Medicina Generale	5.8	8.4	7.7
Reumatologo	11.6	13.0	12.6
Altro specialista pubblico o privato	15.5	19.0	18.1
Totale	10.2	12.3	11.7

Tratto da: Indagine Censis-ANMAR-SIR, 2008

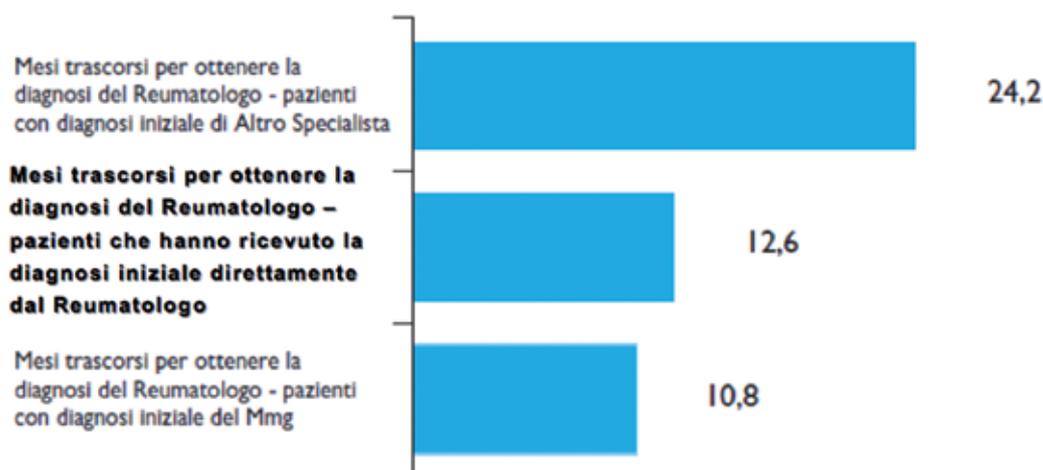
TABELLA 2

PROFESSIONISTA CHE HA EFFETTUATO LA DIAGNOSI DI AR PER AREA GEOGRAFICA (VALORI %)					
Chi ha effettuato la diagnosi iniziale di Artrite Reumatoide?	Area geografica				Totale
	Nord Ovest	Nord Est	Centro	Sud/Isole	
Diagnosi subito dal Reumatologo di cui:	50.9	52.7	58.6	57.7	55.2
• Reumatologo pubblico	40.1	32.2	42.2	24.7	33.8
• Reumatologo privato	10.8	20.5	16.4	33.0	21.4
Diagnosi da altro medico di cui:	49.1	47.3	41.4	42.3	44.8
• Medico di Medicina Generale	43.1	29.4	28.6	27.3	32.1
• Altro specialista pubblico o privato	6.0	17.9	12.8	15.0	12.7
Totale	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

Tratto da: Indagine Censis-ANMAR-SIR, 2008

FIGURA 1

TEMPO TRASCORSO PER OTTENERE LA DIAGNOSI DELLO SPECIALISTA REUMATOLOGO IN FUNZIONE DEL  
PROFESSIONISTA CHE HA EFFETTUATO LA PRIMA DIAGNOSI (TEMPO MEDIO IN MESI)



Tratto da: Indagine Censis-ANMAR-SIR, 2008

Di conseguenza, l'investimento in azioni di informazione/formazione dei MMG costituisce un passo essenziale nel miglioramento complessivo

dell'offerta di cura per i pazienti con AR, al fine sia di ottimizzare i tempi della diagnosi che di correggere le distorsioni del percorso

diagnostico. E' altresì essenziale, in tutti i momenti dell'itinerario, la comunicazione e l'integrazione funzionale tra il MMG che opera nel territorio e il Centro Reumatologico di riferimento.

Tale collaborazione consente di individuare quei casi per i quali sono necessari un più approfondito inquadramento diagnostico, una valutazione della potenziale aggressività della malattia e la verifica dei criteri di eleggibilità a un trattamento con farmaci biologici.

L'AR, infatti, se non individuata prontamente o non trattata appropriatamente, determina un importante danno funzionale e una significativa perdita della capacità lavorativa, con rilevanti e sfavorevoli ripercussioni sul piano sociale ed economico. Per contro, un rapporto costante e costruttivo tra il MMG e il Centro Reumatologico di riferimento va nella direzione dell'interesse del paziente e del controllo più efficace della sua malattia [6]. Come dimostrato dallo studio TICORA (*Tight Control of Rheumatoid Arthritis*), una strategia di controllo ambulatoriale basata su un rapporto intensivo tra MMG, paziente e Centro Reumatologico di riferimento determina effetti favorevoli sull'attività di malattia, sulla progressione radiografica, sulla funzionalità fisica e sulla qualità di vita (QoL) [7].

L'acquisita coscienza della gravità della malattia ha modificato nel tempo l'atteggiamento terapeutico. Infatti, mentre fino a poco tempo fa i farmaci antireumatici venivano utilizzati solo nelle fasi più avanzate della malattia, approccio questo cosiddetto "go low, go slow", attualmente si preferisce un approccio precoce ed aggressivo in grado di rallentare significativamente l'instaurarsi del danno anatomico articolare. Tale cambiamento, noto come "inversione della piramide" sul fronte terapeutico, è stato determinato dalla disponibilità di un numero maggiore di farmaci antireumatici, impiegabili anche in associazione nei casi più resistenti [8].

In realtà, nel nostro Paese, a fare da corollario alle difficoltà di emersione della malattia è un accesso non lineare alle terapie farmacologiche, infatti:

- solo il 59,9% dei pazienti accede alle terapie di fondo utilizzando i Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARDs), con condizioni di accesso differenti a seconda della zona di residenza dei pazienti;
- le terapie diffuse tra la quasi totalità dei malati sono quelle sintomatiche il cui utilizzo è una costante lungo tutto il percorso di malattia;
- residuale (7,4%) è la quota di pazienti che ricorre attualmente a biologici;
- l'utilizzo più ampio di biologici si riscontra tra i pazienti che hanno come riferimento

un Centro ospedaliero/universitario indicati nell'elenco della SIR (16,7%) (Tabelle 3 e 4).

Di fatto, il quadro che si delinea è quello di un accesso disomogeneo alle terapie, sul quale pesano sia il luogo di residenza dei pazienti che il professionista sanitario di riferimento [5].

Un altro aspetto importante da prendere in considerazione in relazione ai bisogni assistenziali del paziente affetto da AR è il problema delle comorbidità. Dal Rapporto Censis del 2008 si evince che tra le 16 patologie che secondo i dati di letteratura sono maggiormente associate all'AR (cardiopatìa, ipertensione arteriosa, anemia/emopatie, vasculopatia periferica, pneumopatia, nefropatia, epatopatia, gastropatie/ulcera peptica, malattie cutanee, tireopatie, diabete mellito, turbe del visus, malattia cerebro-vascolare, demenza, ansia/depressione e neoplasie) la più frequente è l'ipertensione arteriosa, che interessa il 43,9% dei pazienti. Ad essa seguono: l'ansia/depressione (23,8%), le gastropatie/l'ulcera peptica (22,4%) e la cardiopatìa (19,3%); le meno frequenti sono: la demenza (2,3%), le neoplasie (3,3%) e le epatopatie (3,8%) (Tabella 5).

I pazienti con AR, dunque, evidenziano un livello di comorbidità sostanzialmente elevato, con l'81,4% di essi in terapia per almeno una delle patologie considerate [5].

In relazione a quanto precedentemente esposto, una corretta ed appropriata gestione del paziente con AR non può prescindere dalla realizzazione di una rete assistenziale integrata, che coinvolga differenti figure professionali, dal MMG, allo specialista territoriale e alle strutture di assistenza ospedaliera.

Il National Collaborating Centre for Chronic Conditions (NCC-CC), in collaborazione con il National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), nel 2009 ha elaborato le linee guida sulla gestione ed il trattamento dell'AR [9,10]. Tali linee guida identificano come perno dell'assistenza un team multidisciplinare composto da varie figure professionali (un infermiere specializzato, un fisioterapista, un terapeuta occupazionale, uno psicologo ed un podologo) e coinvolto nella gestione terapeutica-assistenziale con l'obiettivo prioritario di minimizzare l'impatto della malattia sullo stato di salute del paziente. All'interno del team è inoltre individuato un case manager (ad esempio un infermiere specializzato), responsabile del coordinamento delle cure e della collaborazione con il medico reumatologo [10].

Al fine di produrre outcome positivi, sono essenziali non soltanto cure individualizzate, ma anche un sistema di cura organizzato ed integrato.

Nelle Figure 2 e 3 sono riportate le flow-chart,

TABELLA 3

FARMACI ATTUALMENTE ASSUNTI IN ITALIA PER IL TRATTAMENTO DELL'AR, PER AREA GEOGRAFICA (VALORI IN %)					
	Area geografica				Totale
	Nord Ovest	Nord Est	Centro	Sud/Isole	
Sintomatici	85.5	80.7	78.4	86.6	83.5
Cortisonici	71.1	63.3	59.7	53.1	61.1
Di fondo (DMARDs)	68.7	53.2	61.9	55.4	59.9
Di fondo (Biologici)	4.2	6.3	10.0	8.4	7.4

Tratto da: Indagine Censis-ANMAR-SIR, 2008

TABELLA 4

FARMACI ATTUALMENTE ASSUNTI PER L'AR, PER PUNTO DI RIFERIMENTO UNICO PER LA CURA DELLA MALATTIA (VALORI IN %)								
	Centro Reumatol. ospedaliero / universitario	MMG	Reumatol. pubblico	Reumatol. privato	Altro specialista pubblico/ privato	Ha più punti di riferimento per la cura	Non ha punto di riferimento unico per la cura	Totale
Sintomatici	83.3	94.7	78.7	82.0	95.8	85.2	58.3	83.5
Cortisonici	66.7	55.6	62.2	57.4	54.2	70.4	58.3	61.1
Di fondo (DMARDs)	71.8	44.4	65.9	57.4	45.8	63.0	41.7	59.9
Di fondo (Biologici)	16.7	1.5	10.5	1.6	.	.	.	7.4

Tratto da: Indagine Censis-ANMAR-SIR, 2008

TABELLA 5

PRINCIPALI PATOLOGIE IN TRATTAMENTO COESISTENTI NEI PAZIENTI AFFETTI DA AR (VALORI IN %)	
Ipertensione Arteriosa	43.9
Ansia/Depressione	23.8
Gastropatia/Ulcera peptica	22.4
Cardiopatia	19.3
Vasculopatia periferica	12.5
Diabete Mellito	11.6
Turbe del visus	10.4
Tireopatie	9.0
Malattie cutanee	8.9
Pneumopatia	7.4
Anemia/emopatie	6.5
Nefropatia	5.2
Malattia cerebro-vascolare	4.9
Epatopatia	3.8
Neoplasie	3.3
Demenza	2.3

Tratto da: Indagine Censis-ANMAR-SIR, 2008

relative alla gestione del paziente con AR, tratte dal sito di "Map of Medicine", che fornisce percorsi diagnostico-terapeutico-assistenziali (PDTA) supportati dalle migliori evidenze scientifiche disponibili [11]. Le mappe evidenziano l'esistenza di percorsi integrati ospedale-territorio che rappresentano un elemento imprescindibile ai fini di una presa in carico globale del paziente.

In Italia, i malati cronici di AR si trovano a dover affrontare una duplice problematica: una generale carenza di informazioni (per quanto concerne sia la malattia che i servizi assistenziali a disposizione) e una strutturazione degli interventi socio-sanitari non appropriata alle loro esigenze di assistenza [5].

Il malato cronico necessita invece di trattamenti efficaci, continuità assistenziale, informazione, sostegno per raggiungere la massima autogestione possibile (self-management), nonché di un follow-up regolare e sistematico d'intensità differente a seconda della gravità clinica del quadro morboso.

Il modello integrato più adatto per rispondere a questo tipo di esigenze è rappresentato dal Chronic Care Model (CCM), un insieme di principi e metodologie evidence-based sviluppato negli Stati Uniti dal gruppo guidato da Ed Wagner presso il MacColl Institute for Healthcare Innovation di Seattle. Tale modello offre supporto al malato e lo sollecita ad adottare comportamenti funzionali volti a prevenire l'aggravamento della sua patologia e descrive, inoltre, aspetti organizzativi ritenuti fondamentali per migliorare l'efficacia e l'efficienza dei servizi di assistenza [12].

Il CCM è basato sull'interazione tra il paziente, reso esperto da opportuni interventi di informazione e di addestramento, ed il team multi-professionale composto da operatori socio-sanitari, infermieri e MMG. Tale approccio alla gestione delle patologie croniche dovrebbe aiutare la maggior parte dei pazienti, dei familiari o dei caregiver all'autogestione della malattia (per quanto attiene ad esempio il corretto uso dei farmaci, il monitoraggio dei parametri specifici, il riconoscimento di campanelli d'allarme, la corretta alimentazione, l'esercizio fisico, etc.).

L'approccio integrato su cui si basa il CCM si articola in sei livelli interdipendenti (Figura 4):

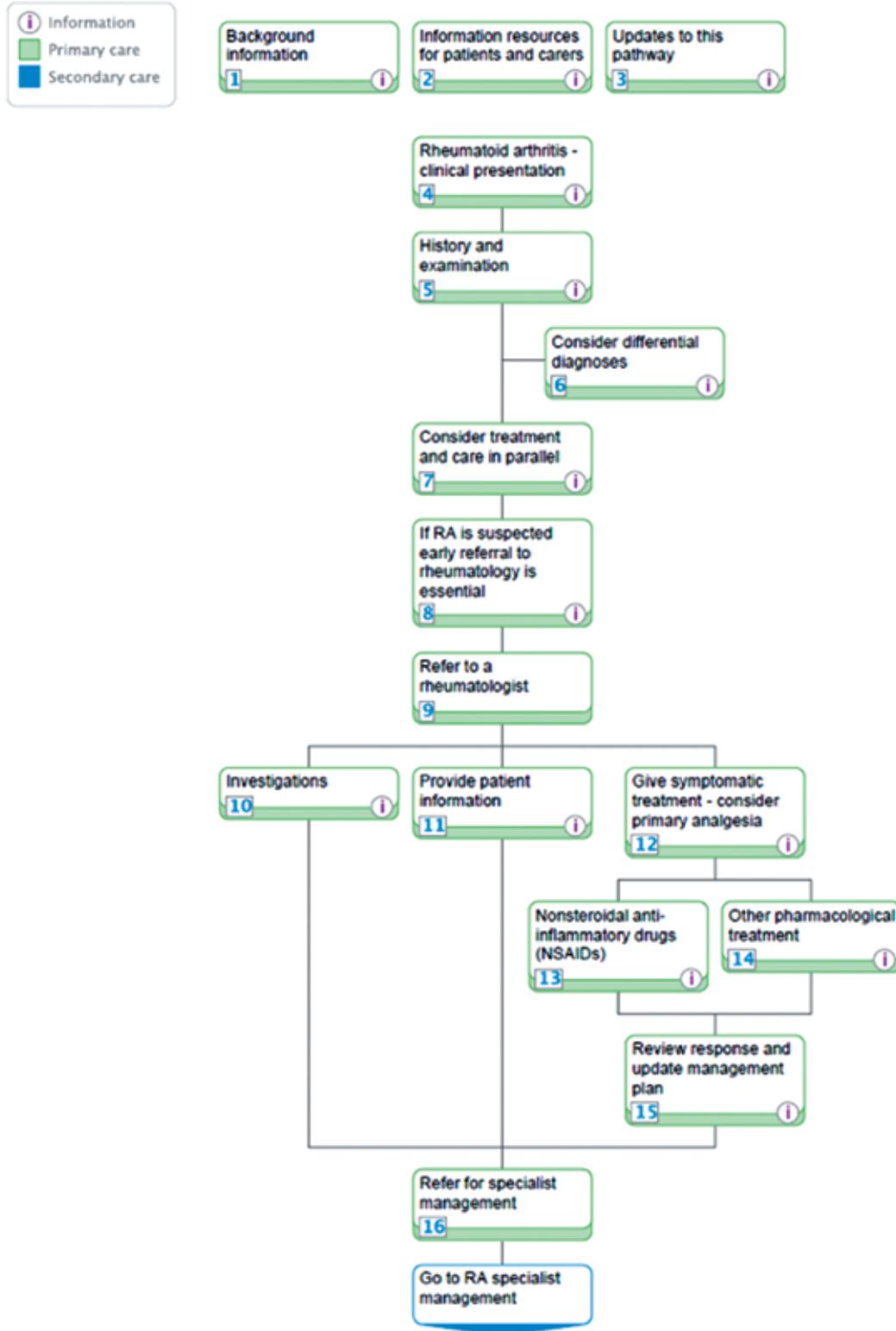
1. Community resources and policy (*Politiche e risorse della comunità*): a fronte di un incremento della domanda di assistenza qualificata, si osserva, oltre che una notevole variabilità nelle performance, un basso livello di integrazione ospedale-territorio. Al fine di migliorare l'assistenza ai pazienti cronici le organizzazioni sanitarie devono stabilire solidi

collegamenti con le risorse della comunità (integrazione tra ospedale, distretto, enti pubblici territoriali, ONLUS, etc.).

2. Health care organization (*Organizzazione sanitaria*): un nuovo approccio alla gestione delle malattie croniche dovrebbe entrare a far parte delle priorità degli erogatori e dei finanziatori dell'assistenza sanitaria, al fine di consentire l'introduzione di innovazioni nei processi assistenziali e promuovere l'erogazione di un'assistenza sanitaria di qualità.
3. Self-management support (*Supporto all'autogestione*): nelle malattie croniche l'assistito diventa il protagonista attivo dei processi assistenziali. Il supporto all'autogestione significa, pertanto, aiutare i pazienti e le loro famiglie ad acquisire abilità e fiducia nella gestione della malattia, procurando gli strumenti necessari e valutando regolarmente i risultati ed i problemi.
4. Delivery system design (*Disegno del sistema di erogazione dell'assistenza*): gli operatori dell'assistenza, medici e non, rifocalizzano le proprie modalità di intervento specifico e d'interazione interprofessionale in un team adeguatamente organizzato. I medici trattano i pazienti acuti, intervengono nei casi cronici difficili e complicati. Il personale non medico è formato per supportare l'auto-cura dei pazienti, per svolgere alcune specifiche funzioni (ad esempio test di laboratorio) e assicurare la programmazione e lo svolgimento del follow-up dei pazienti. Le visite programmate sono uno degli aspetti più significativi del nuovo disegno organizzativo del team. Indispensabile è il coordinamento delle prestazioni di cura ed assistenza alla persona, nonché il collegamento con l'ospedale per interventi non gestibili a livello territoriale.
5. Decision support (*Supporto alle decisioni*): l'adozione di linee-guida basate sull'evidenza fornisce agli operatori gli standard per fornire un'assistenza ottimale ai pazienti cronici.
6. Clinical information system (*Sistemi informativi clinici*): i sistemi informativi computerizzati svolgono un'importante funzione come registri di patologia per pianificare la cura individuale dei pazienti e per amministrare un'assistenza "population-based".  
Per creare un modello assistenziale "a misura di paziente" è necessario:
  - potenziare i Centri di Reumatologia, che devono diventare il punto di riferimento per la cura e per l'accesso alle terapie più efficaci;

FIGURA 2

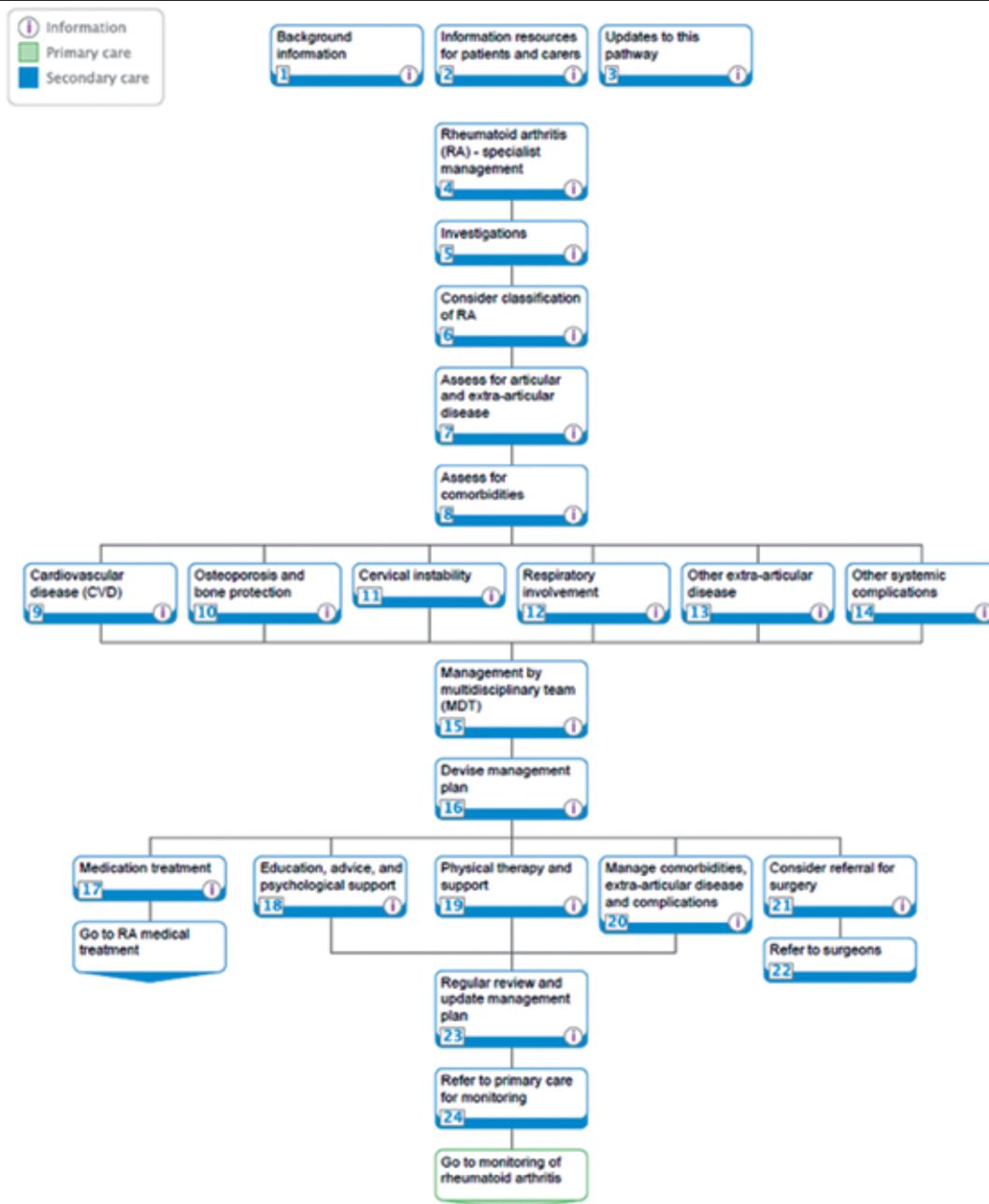
FLOW-CHART DI MAP OF MEDICINE RELATIVE ALLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON AR - I



Fonte: National Health Service Institute for Innovation and Improvement. Map of Medicine. Disponibile online al sito: <http://eng.mapofmedicine.com>

FIGURA 3

FLOW-CHART DI MAP OF MEDICINE RELATIVE ALLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON AR - II



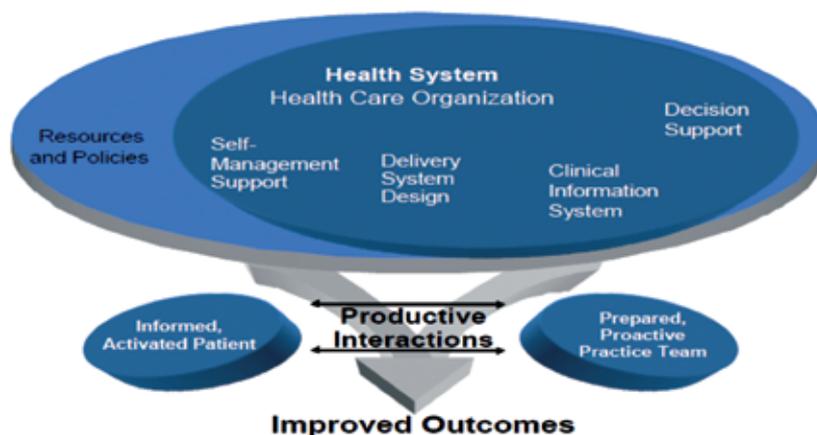
Fonte: National Health Service Institute for Innovation and Improvement. Map of Medicine.  
Disponibile online al sito: <http://eng.mapofmedicine.com>

- strutturare la rete reumatologica in maniera integrata tra medicina di base e specialistica, con percorsi agevolati a strutture che possano garantire una diagnostica più moderna, al fine di ridurre i tempi di attesa per la diagnosi e la terapia;
- potenziare le strutture riabilitative e fisioterapiche esistenti o crearne delle nuove che siano adatte al paziente.

L'obiettivo è riuscire a raggiungere un'integrazione fra tutti i soggetti che intervengono nel PDTA del paziente affetto da AR (MMG, specialisti reumatologi, fisioterapisti, fisiatri, infermieri, operatori del settore, pazienti e famiglie) in modo da garantire continuità assistenziale, interventi sanitari di qualità, appropriati e omogenei su tutto il territorio

FIGURA 4

## IL CHRONIC CARE MODEL



Modificato da: <http://www.improvingchroniccare.org>

nazionale [13]. Questo modello assistenziale è finalizzato a minimizzare il disorientamento del malato, che viene in tal modo posto al centro dell'organizzazione dei servizi e circondato da tutte le figure assistenziali di cui necessita, compresi fisioterapisti ed ortopedici, ben coordinate nella loro azione rispetto al bisogno della persona.

In realtà, da un'analisi effettuata dall'Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (Agenas) si evidenzia che solo alcune Regioni (Friuli Venezia Giulia, Lombardia, Liguria, Toscana, Lazio, Puglia e Sardegna) hanno previsto all'interno dei loro Piani Sanitari Regionali (PSR) indicazioni precise per la tutela delle persone affette da malattie reumatiche, con interventi finalizzati all'implementazione dei PDTA che coinvolgono la Primary Care e l'assistenza specialistica [14,15,16,17,18,19,20]. In altre Regioni, ad oggi, la situazione è completamente differente e l'AR non è citata all'interno dei PSR, né vi sono disposizioni per le altre patologie reumatiche. Sarebbe pertanto opportuno:

- inserire all'interno della Programmazione Sanitaria Regionale, come specifico obiettivo di salute, il miglioramento dell'assistenza socio-sanitaria erogata alle persone affette da patologie reumatiche;
- definire Linee guida di carattere regionale volte a garantire la diagnosi e il trattamento dell'AR, in modo tempestivo ed efficace, oltre che l'integrazione gestionale, istituzionale e delle diverse figure professionali coinvolte.

L'autonomia ed il decentramento decisionale apportati dal D. lgs. 229/99 e dalla riforma del Titolo V della Costituzione, se da un lato hanno

conferito maggiore autonomia e responsabilità decisionale alle Regioni, dall'altro hanno accentuato le disuguaglianze nella distribuzione e fruizione dei servizi sanitari [21].

Una criticità che presenta tratti fortemente marcati è il problema dell'equità nell'accesso ai Centri specialistici abilitati alla prescrizione dei farmaci biologici.

Dal 2001 al 2004 la prescrizione degli anti-TNF $\alpha$ , in considerazione delle loro peculiarità in termini clinici e farmaco-economici, è stata legata al Progetto Antares, elaborato dalla SIR con il patrocinio del Ministero della Salute.

Questo progetto ha:

- identificato alcuni specifici Centri Reumatologici di eccellenza, cui è stata riservata la possibilità esclusiva di prescrivere e somministrare i farmaci biologici;
- stabilito le caratteristiche di accesso al trattamento con anti-TNF $\alpha$ , sulla base di specifici criteri di inclusione (relativi al grado di attività e di gravità di malattia) e di esclusione (concomitanza di patologie o condizioni controindicanti il trattamento con biologici);
- istituito un database nel quale raccogliere tutti i dati relativi all'utilizzo su vasta scala degli anti-TNF $\alpha$ .

L'analisi dei casi raccolti nell'arco degli anni di svolgimento del progetto ha confermato l'efficacia e la sicurezza degli anti-TNF $\alpha$  nella reale pratica clinica e ha permesso di definire le linee guida per l'accesso al trattamento e per il follow-up [13].

Negli ultimi anni, ai primi Centri reumatologici se ne sono aggiunti altri, in ragione della forte richiesta della terapia con farmaci biologici, ma

l'accesso a questi prodotti è rimasto ancora troppo spesso precluso e permangono forti disparità tra le diverse Regioni.

Nel già citato Rapporto sociale sull'Artrite Reumatoide, in cui è presente un focus di approfondimento sui Centri reumatologici ospedalieri/universitari (compresi nell'elenco presente sul sito della SIR) che rappresentano il livello di eccellenza nell'assistenza medica ai pazienti reumatici, si evidenzia che la percentuale dei pazienti che hanno frequentato uno di questi Centri è del 17,3%, con un'affluenza più diffusa nell'area Nord Occidentale (Tabella 6).

Nello specifico, l'82,7% degli intervistati che segnalano di non aver frequentato un Centro reumatologico ospedaliero/universitario riferiscono come:

- per il 31,4% il mancato ricorso al Centro sia imputabile alla lontananza del servizio dalla abitazione;
- per il 17,0% il servizio non sia presente nella zona in cui vive;
- per il 14,5% esista un problema di mancata conoscenza del servizio;
- per il 12,7% invece il mancato accesso sia dovuto alla presenza di liste d'attesa troppo lunghe.

Dalle motivazioni fornite dal campione emergono chiaramente le difficoltà logistiche legate alla lontananza/assenza di Centri ospedalieri/universitari di riferimento, difficoltà chiaramente amplificate anche dalla peculiarità della malattia che spesso colpisce proprio le fasce di deambulazione dei pazienti [5]. È ancora troppo alta la percentuale di pazienti trattati esclusivamente con farmaci antinfiammatori o con terapie di fondo ed è ancora troppo esiguo (rispetto alla gravità della patologia) il numero di pazienti trattati con i farmaci biologici.

Inoltre, sulla base dei risultati dello studio Antares, la SIR, in collaborazione con l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), ha realizzato nel corso del 2007 MonitorNet, un network informatizzato

che unisce in rete tutti i Centri di Reumatologia. Questa cartella web-based, di cui attualmente è disponibile una seconda e più aggiornata versione (MonitorNet2), consente di standardizzare i sistemi informatici di gestione del paziente reumatico all'interno dei Centri Reumatologici italiani e costituisce pertanto il supporto essenziale per il monitoraggio nel lungo termine del profilo rischio/beneficio dei farmaci biologici e per la realizzazione di altri registri nazionali [22].

Nel 2007, in Lombardia, ad opera di un gruppo di studio costituito dai Centri di Reumatologia degli ospedali L. Sacco e G. Pini di Milano, Civili di Brescia e San Matteo di Pavia, è stato istituito un registro, denominato "LORHEN" (Lombardy Rheumatology Network), per i pazienti reumatici trattati con farmaci biologici. Sono inclusi nel registro tutti i pazienti con AR, Artrite Psorisiaca e Spondilite Anchilosante in Lombardia trattati con almeno una dose di un agente anti-TNF $\alpha$ , al fine di monitorare l'efficacia e la sicurezza di questi farmaci. La modalità di follow-up prevede tre approcci:

- i pazienti vengono visitati ogni sei mesi e viene compilato un diario in cui sono riportate le eventuali nuove diagnosi, le comorbidità e gli eventi avversi seri;
- ogni sei mesi i Reumatologi sono invitati a fornire l'indicazione sul decorso della malattia, su eventuali cambiamenti nella terapia e in merito al verificarsi di qualsiasi evento avverso;
- tutti i pazienti sono controllati dall'Ufficio Nazionale Italiano di Statistica (Istat), che avvisa il Registro in caso di morte (con una copia di informazioni mediche sul certificato di morte) e di manifestarsi di cancro [23].

Il registro GISEA (Gruppo Italiano di studio sull'Early Arthritis) colleziona dati dei pazienti affetti da poliartrite di qualsiasi tipo osservati all'interno dei Centri aderenti al progetto (Tabella 7).

A promuovere l'istituzione del registro è stata l'omonima Associazione fondata nel 2005

TABELLA 6

FREQUENTAZIONE DI UN CENTRO REUMATOLOGICO OSPEDALIERO/UNIVERSITARIO, PER AREA GEOGRAFICA (VALORI IN %)

Frequenta un Centro reumatologico ospedaliero/universitario?	Area geografica				Totale
	Nord Ovest	Nord Est	Centro	Sud/Isole	
Sì	24.0	6.3	17.1	18.1	17.3
No	76.0	93.7	82.9	81.9	82.7
Totale	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

Tratto da: Indagine Censis-ANMAR-SIR, 2008

TABELLA 7

## ELENCO DEI CENTRI GISEA

<b>Università Politecnica delle Marche, Ancona</b>	Dipartimento di Reumatologia, Scuola di Spec. in Reumatologia Unità Operativa Clinica Reumatologica
<b>Università di Bari</b>	Dipartimento di Medicina Interna e Medicina Pubblica, sezione di Reumatologia Scuola di Spec. in Reumatologia Unità Operativa di Reumatologia Universitaria Azienda Osp. Consorziiale Policlinico
<b>Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna</b>	Dipartimento di Medicina Interna e Medicina Pubblica, sezione di Reumatologia Scuola di Spec. in Reumatologia Unità Operativa di Reumatologia Universitaria Azienda Osp. Consorziiale Policlinico
<b>Università di Brescia</b>	Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche – Cattedra di Reumatologia Scuola di Spec. in Reumatologia Unità Operativa complessa di Reumatologia Spedali Civili di Brescia
<b>Università degli Studi Cagliari</b>	Scuola di Spec. in Reumatologia Unità Operativa complessa di Reumatologia Policlinico Universitario di Cagliari Dipartimento di Reumatologia Scuola di Spec. in Reumatologia Unità Operativa Clinica Reumatologica Azienda Osp. Univ. Asur – zona 5
<b>Azienda Ospedaliera Vittorio Emanuele di Catania</b>	Unità Operativa Semplice di Reumatologia - Azienda Ospedaliera Vittorio Emanuele, Via Plebiscito 628 - 95124 Catania
<b>Università di Ferrara</b>	Dipartimento di Reumatologia Scuola di Spec. in Reumatologia Unità Operativa complessa di Reumatologia Arcispedale S. Anna
<b>Università degli studi Foggia</b>	Dipartimento di Scienze Mediche e del Lavoro – Sezione di Reumatologia Scuola di Specializzazione in Reumatologia Unità Operativa complessa di Reumatologia
<b>Azienda Universitaria Ospedaliera Gaetano Martino, Messina</b>	Dipartimento di Medicina Interna – Divisione di Reumatologia
<b>Azienda Ospedaliera Niguarda Cà Granda Milano</b>	Dipartimento Area Medica polispecialistica – Struttura complessa Reumatologia
<b>Istituto Ortopedico Gaetano Pini Milano</b>	Dipartimento di Reumatologia – Scuola di Specializzazione in Reumatologia Unità Operativa di Reumatologia
<b>Ospedale Luigi Sacco - Azienda Ospedaliera e Polo Universitario - Milano</b>	Azienda Ospedaliera e Polo Universitario – Unità Operativa complessa di Reumatologia
<b>Università di Modena</b>	Dipartimento di Reumatologia Scuola di Spec. in Reumatologia Unità Operativa di Reumatologia Policlinico di Modena
<b>Università di Napoli Federico II</b>	Medicina Clinica e Sperimentale – Cattedra di Reumatologia - Scuola di Spec. in Reumatologia Unità Operativa di Reumatologia e Riabilitazione reumatologica - Azienda Osp. Univ. Federico II
<b>Università di Padova</b>	Dipartimento di Reumatologia Scuola di Spec. in Reumatologia Unità Operativa complessa di Reumatologia Azienda Osp. Univ. di Padova
<b>Università di Palermo</b>	Dipartimento di Reumatologia Scuola di Spec. in Reumatologia Unità Operativa di Reumatologia Azienda Osp. Univ. Policlinico
<b>Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma</b>	Dipartimento Polispecialistico Medico SDD Medicina Interna e Reumatologia
<b>Ospedale San Carlo di Potenza e Ospedale Madonna delle Grazie di Matera</b>	Dipartimento di Reumatologia della regione Basilicata - Ospedale San Carlo di Potenza e Ospedale Madonna delle Grazie di Matera
<b>Ospedale "Misericordia e Dolce" di Prato</b>	Unità Operativa Medicina Generale II – Reumatologia
<b>Azienda Ospedaliera Santa Maria Nuova di Reggio Emilia</b>	Divisione di Reumatologia dell'Arcispedale S. M. Nuova di Reggio Emilia
<b>Università Cattolica del Sacro Cuore Roma</b>	Divisione di Reumatologia - Istituto di Medicina Interna e Geriatria Complesso Integrato Columbus
<b>Università degli Studi di Sassari</b>	Azienda Ospedaliero-Universitaria di Sassari - Cattedra e Scuola di Specializzazione di Reumatologia
<b>Università di Siena</b>	Dipartimento di Medicina Clinica e Scienze Immunologiche sezione di Reumatologia Scuola di Spec. in Reumatologia Unità Operativa complessa di Reumatologia - semplice di connettiviti e vasculiti sistemiche Azienda Osp. Univ. Senese
<b>Ospedale Mauriziano di Torino</b>	Unità Operativa di Reumatologia

Tratto da: Centri GISEA – Elenco Centri. Disponibile online al sito: <http://www.registrogisea.com> (Ultimo accesso: 08/05/2012)

da un gruppo di Reumatologi Italiani con l'obiettivo di migliorare le conoscenze relative alle più importanti malattie reumatiche e creare un network di interscambio di conoscenze. Attraverso questo strumento, l'Associazione si propone la costituzione di una base di dati relativa ai pazienti affetti da Early Arthritis che consentirà al gruppo "una visione completa delle problematiche delle artriti all'esordio non isolate nel loro contesto, ma calate nella esperienza reale di ambulatori non dedicati" [24].

### QUALITÀ DELLA VITA E DISABILITÀ NEI SOGGETTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE

L'artrite reumatoide (AR), patologia infiammatoria cronica e progressiva, può portare, col progredire, a dolore cronico e disabilità severa, generando un impatto negativo sulla capacità di svolgere le normali attività quotidiane che si traduce in una minore qualità di vita di coloro che ne sono affetti [25].

Per effettuare una valutazione dell'impatto globale dell'AR, è opportuno analizzare lo stato di salute del paziente, in modo da tener conto tanto degli aspetti clinici quanto delle potenziali conseguenze invalidanti che tale patologia comporta, investigando la QoL dei singoli individui [3].

L'interesse per la misurazione della QoL è cresciuto notevolmente nel corso degli ultimi decenni, specie a seguito dei progressi della scienza medica e della tecnologia, che hanno generato un cambiamento nella percezione delle patologie croniche, evocando la necessità di valutare l'esito dei diversi trattamenti dal punto di vista dei pazienti.

La compromissione della qualità di vita costituisce un elemento da analizzare in quanto, come conferma la letteratura scientifica disponibile, è capace di condizionare le richieste assistenziali dei pazienti e influenzare la compliance nei confronti del trattamento [26].

Gli esiti devono essere valutati secondo le seguenti variabili:

- alterazioni anatomo-patologiche di base;
- compromissione funzionale (*impairment*);
- disabilità e handicap [3].

Devins e colleghi definiscono i cambiamenti nello stile di vita, nei comportamenti e nelle abitudini associati a patologie croniche e disabilitanti, quali l'AR, "illness intrusiveness of a (chronic) disease" [27,3].

Differenti fattori (psico-sociali, demografici,

assistenziali) contribuiscono, in diversa misura, a deteriorare lo stato di salute effettivo e percepito del paziente. La disabilità, pertanto, risulta fortemente associata "alla malattia di base e al deterioramento funzionale conseguente, rappresentando uno stato intermedio del continuum che, partendo dall'alterazione anatomo-patologica, si conclude con l'esito socialmente più sfavorevole: l'handicap" [3]. Questa condizione, come evidenziato nello studio condotto da Salaffi et al., deriva "dall'interazione tra il deterioramento funzionale, la disabilità e una serie di fattori esterni alla malattia che derivano al paziente dall'ambiente circostante" (Figura 5) [3].

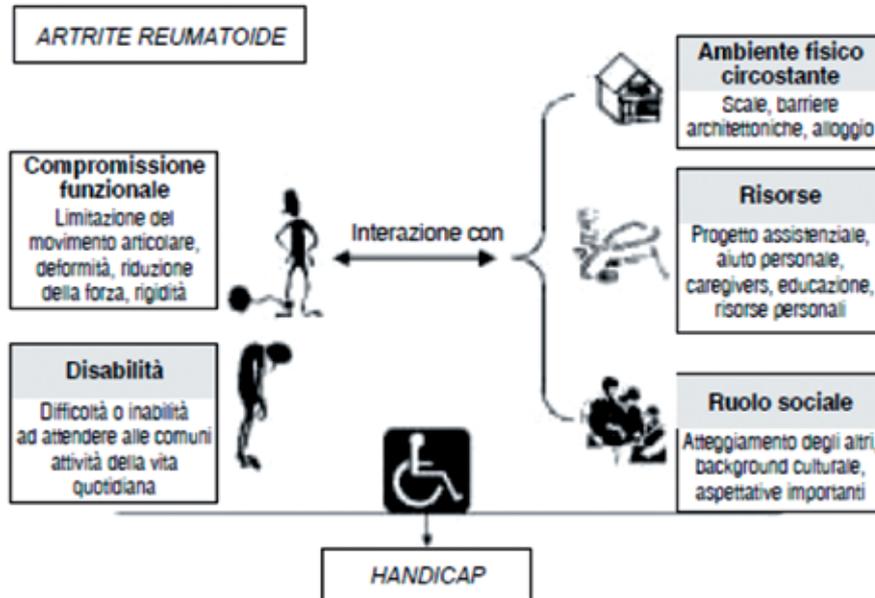
Diversi studi hanno analizzato come l'AR influisca sulla disabilità, intesa come incapacità di svolgere le comuni attività quotidiane (cfr sezione relativa al burden of disease nel capitolo di epidemiologia). Molteplici studi, che per la valutazione della disabilità associata all'AR hanno impiegato l'Health Assessment Questionnaire (HAQ), hanno evidenziato come i punteggi dell'indice di disabilità HAQ aumentino in maniera direttamente proporzionale al numero di anni dall'insorgenza dell'AR [3] e inoltre come, a 20 anni dalla diagnosi, un soggetto affetto da AR su quattro necessiti di una protesi articolare. Il continuo stato infiammatorio determinato dall'AR può provocare anche arteriosclerosi precoce e un aumento della mortalità per cause cardiovascolari [28].

Un'altra conseguenza particolarmente disabilitante, associata a tale patologia, è la perdita della capacità lavorativa, ossia l'impossibilità di mantenere il proprio ruolo all'interno della società. Diversi studi si sono focalizzati sull'analisi delle perdite di produttività che l'AR genera e sulle cause ad esse associate (cfr sezione relativa al burden of disease nel capitolo di epidemiologia). Uno studio condotto da Li et al. e pubblicato nel 2006, avvalendosi dell'approccio del capitale umano, ha valutato la perdita di produttività associata all'AR in termini di ore e giorni di lavoro persi, ridotta performance e abbandono/cambio di lavoro (Figura 6)[29].

Dallo studio emerge come l'AR impatti maggiormente sulla riduzione delle performance lavorative e, in quasi un terzo dei soggetti presi in esame, si registri una notevole perdita di giornate di lavoro. La perdita di produttività associata all'AR è risultata pari a circa \$11.553/persona/anno. La principale componente di tale perdita è dovuta alla ridotta performance lavorativa, mentre minimo è l'effetto dovuto alla diminuzione delle ore di lavoro e all'assenteismo [29].

FIGURA 5

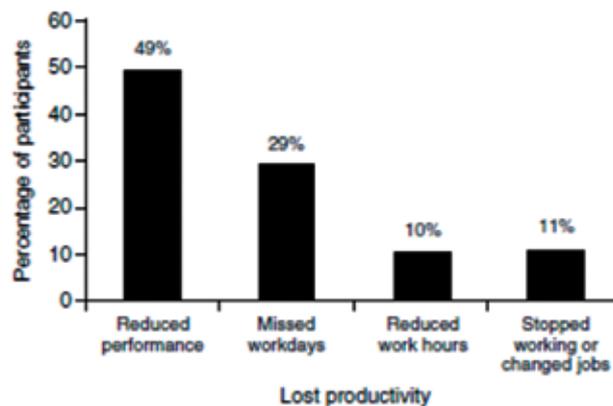
WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO): STRUTTURA CLASSIFICATIVA DELLA COMPROMISSIONE FUNZIONALE, DISABILITÀ E HANDICAP NELL'AR.



Fonte: Salaffi A, Stancati F. La disabilità e la qualità della vita dei pazienti con artrite reumatoide: valutazione e prospettive. *Reumatismo*, 2004;56(1)(Suppl. 1):87-106.

FIGURA 6

PERDITE DI PRODUTTIVITÀ ASSOCIATE ALL'AR



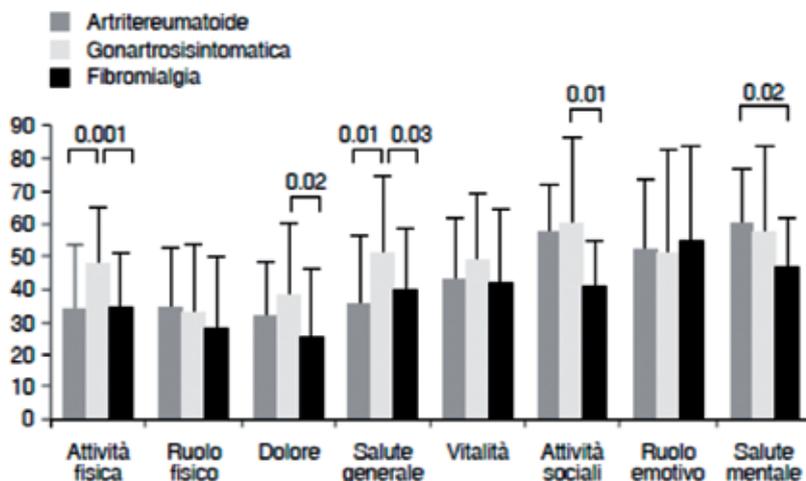
Fonte: (Li X, Gignac MA, Anis AH (2006) The indirect costs of arthritis resulting from unemployment, reduced performance, and occupational changes while at work. *Med Care* 44:304-10.)

Per la valutazione della qualità di vita dei pazienti affetti da AR, vengono solitamente impiegati questionari generici (ad es. Medical Outcome Study - MOS, 36-Items Short Form - SF-36, EuroQOL, etc...) e specifici (ad es. Arthritis Impact Measurement Scales - AIMS, il McMaster Toronto Arthritis Patient Preference Questionnaire/Problem Elicitation Techniques - MAC-TAR/PET, etc...).

Un altro studio condotto da Salaffi e colleghi, attraverso l'impiego dello strumento SF-36, confronta la qualità di vita dei soggetti affetti da AR, gonartrosi sintomatica e fibromialgia. Lo studio evidenzia come le aree di salute maggiormente influenzate dall'AR siano quelle relative alla disabilità fisica (attività fisica, ruolo fisico, dolore e salute generale) (Figura 7) [3].

FIGURA 7

CONFRONTO FRA LE DIMENSIONI DELL'SF-36 NELL'ARTRITE REUMATOIDE, GONARTROSI SINTOMATICA E FIBROMIALGIA



Fonte: Salaffi A, Stancati F. La disabilità e la qualità della vita dei pazienti con artrite reumatoide: valutazione e prospettive. *Reumatismo*, 2004;56(1)(Suppl. 1):87-106.

### QUALITÀ DI VITA NEI PAZIENTI AFFETTI DA AR SOTTOPOSTI AL TRATTAMENTO CON ETANERCEPT

Il trial clinico randomizzato controllato in doppio cieco, condotto da Konsiski et al. nel 2002, ha preso in esame la qualità di vita nei pazienti affetti da AR sottoposti al trattamento con etanercept vs pazienti sottoposti al trattamento con metotrexate [30].

Un totale di 424 pazienti, affetti da AR in stadio iniziale, sono stati randomizzati per uno dei due trattamenti e seguiti per 52 settimane. La loro qualità di vita è stata valutata all'inizio e alla fine del trattamento attraverso l'impiego dei questionari SF-36 e HAQ e poi confrontata con quella della popolazione generale statunitense.

Prima del trattamento, i pazienti hanno dimostrato un decremento significativo della qualità di vita rispetto alla popolazione generale (Tabella 8).

Dopo 52 settimane di trattamento, la qualità di vita è risultata essere chiaramente migliorata, sebbene comunque inferiore rispetto a quella della popolazione generale. Tuttavia, i pazienti sottoposti al trattamento con etanercept hanno mostrato, in termini di Physical Component Summary (PCS), una migliore qualità di vita rispetto ai pazienti sottoposti al trattamento con metotrexate (Figura 8).

Un altro studio, condotto da Picchianti e colleghi, si è proposto di valutare l'Health-Related Quality of Life (HRQoL) in soggetti affetti da AR, AR in stadio iniziale (eAR) e artrite psoriasica in

stadio iniziale (ePsA) e di valutare l'efficacia di etanercept nel ridurre la disabilità in un campione di pazienti sottoposti al trattamento combinato etanercept e metotrexate [31]. I pazienti sono stati seguiti per 2 anni dall'inizio della terapia.

Dallo studio è emerso che lo stato di salute dei soggetti affetti da AR, eAR e ePsA è inferiore rispetto alla popolazione sana. Tuttavia, dopo due anni di trattamento, lo stato di salute è migliorato notevolmente in tutte le categorie di soggetti considerate (Tabella 9; Figura 9).

In particolare, per i pazienti con AR si registra un decremento significativo del punteggio HAQ che denota una riduzione della disabilità a seguito della terapia congiunta etanercept-metotrexate. Secondo i punteggi della scala SF-36, l'impiego di etanercept consente di migliorare notevolmente lo stato di salute dei soggetti affetti da AR, specie per le seguenti dimensioni (Figura 9):

- physical functioning (PF);
- bodily pain (BP);
- general health perceptions (GH);
- vitality (VT),
- social function (SF);
- mental health (MH);
- physical component summary (PCS).

Complessivamente, lo studio dimostra in sintesi come, alla fine del trattamento, lo stato di salute dei soggetti affetti da AR, eAR e ePsA migliori significativamente, tanto sotto il profilo emozionale quanto sotto quello fisico [31].

Recentemente, il trial COMET (Combination of Methotrexate and ETanercept in early

TABELLA 8

QUALITÀ DI VITA AR IN STADIO INIZIALE: CAMPIONE (N=424) VS POPOLAZIONE SANA								
	Pre-trattamento (Pre-T)		Post-trattamento (Post-T)		Popolazione sana (PS)		Pre-T vs PS	Post-T vs PS
	Media	ES°	Media	ES°	Media	ES°	p	p
<b>Score SF 36 (per ciascun dominio)</b>								
PF	28,60	0,41	37,10	0,53	48,6	0,23	†	†
RP	30,90	0,34	40,00	0,52	49,00	0,24	†	†
BP	32,60	0,29	41,70	0,53	48,80	0,25	†	†
GH	39,10	0,40	42,80	0,45	48,80	0,24	†	†
VT	37,40	0,40	44,00	0,50	49,40	0,25	†	†
SF	38,00	0,49	45,20	0,53	49,50	0,25	†	†
RE	41,70	0,53	45,50	0,52	49,70	0,25	†	†
MH	44,90	0,45	49,50	0,43	49,70	0,25	†	ns
<b>Totale domini SF 36</b>								
PCS	28,40	0,33	37,40	0,50	48,50	0,23	†	†
MCS	46,90	0,48	50,40	0,44	50,10	0,25	†	ns

PF: physical functioning, RP: role limitations-physical, BP: bodily pain, GH: general health perceptions, VT: vitality, SF: social function, RE: role limitations-emotional, MH: mental health, PCS: physical component summary, MCS: mental component summary

° Errore Standard

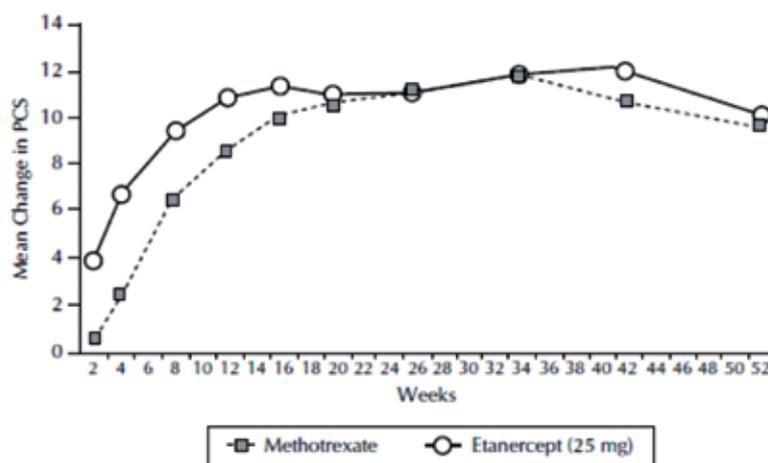
† p < .0001

ns: non significativo

Fonte: Kosinski M, Kujawski SC, Martin R, Wanke LA, Buatti MC, Ware JE Jr, Peretto EM. Health-related quality of life in early rheumatoid arthritis: impact of disease and treatment response. Am J Manag Care. 2002 Mar;8(3):231-40.

FIGURA 8

QUALITÀ DI VITA CON ETANERCEPT VS QUALITÀ DI VITA CON METOTREXATE (SF-36)  
IN TERMINI DI PHYSICAL COMPONENT SUMMARY



Fonte: Kosinski M, Kujawski SC, Martin R, Wanke LA, Buatti MC, Ware JE Jr, Peretto EM. Health-related quality of life in early rheumatoid arthritis: impact of disease and treatment response. Am J Manag Care. 2002 Mar;8(3):231-40.

TABELLA 9

QUALITÀ DI VITA DEI PAZIENTI CON AR, EAR, EPSA VS VOLONTARI SANI							
	Volontari sani	AR		eAR		ePsA	
		Inizio terapia	Fine terapia	Inizio terapia	Fine terapia	Inizio terapia	Fine terapia
Score HAQ	0.17±0.2*	1.43±0.7**	1.02±0.5	1.16±0.6	0.74±0.3	1.09±0.6 §	0.56 ± 0.3
<b>Score SF 36 (per ciascun dominio)</b>							
PF	88.9±12.4*	29±27.5	65.6±28.7	20.5±12.8	68.3±31.7	40±29.8	75.5±18.5
RP	78.9±33.3*	15±35.1	38±40	27±8.3	52.7±47.5	25±21	53.5±46.7
BP	64.1±19.6*	17.7±16.5	57±19.9	12.8±11.4°	55.9±25.7	32±15.8 §	57.7±17
GH	66.4±14*	22±19**	52±20.4	39.4±16	58.1±16	32.5±15.3	61.3±13.8
VT	65.5±14.7*	30.6±23.5	57.3±27.8	31±12.9	60±24.2	41.5±17.8	68.5±12.5
SF	78.8±19.9*	41.5±31.6	57±26.3	42.7±26	65±21.4	63±23	81.1±16.1
RE	78.7±23.7*	30.4±42.7	48±42.3	7.3±14.5°	55.4±47.1	43±38.5	63.6±28.2
MH	72.4±12.5*	39.4±22.7	56±19.4	35.1±13.6°	62.2±22.3	54±23.5	73.2±20
<b>Totale domini SF 36</b>							
PCS	52.5±5.5*	24.1±7.1	40.3±8.7	25.6±3.9	42.9±6.8	29.6±11	41.6±11.5
MCS	49.9±7.2*	36.1±11.7	42.3±14.7	29.5±9°	44.3±11	37.8±10.5	52.4±12.5

Fonte: Picchianti-Diamanti A, Germano V, Ferito C, Migliore A, D'Amelio R, Lagana B. Health-related quality of life and disability in patients with rheumatoid, early rheumatoid and early psoriatic arthritis treated with etanercept. Qual Life Res, 2010;19:821-6).

PF: physical functioning, RP: role limitations-physical, BP: bodily pain, GH: general health perceptions, VT: vitality, SF: social function, RE: role limitations-emotional, MH: mental health, PCS: physical component summary, MCS: mental component summary  
Valori espressi in media ± DS

\* P ≤ 0.05 volontari sani vs AR, eAR e ePsA al baseline;

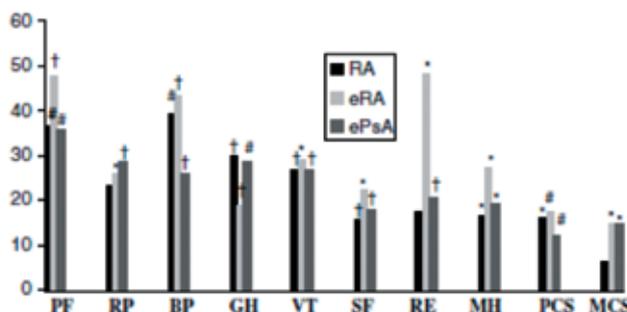
\*\* P < 0.05 AR vs eAR;

§ P ≤ 0.05 AR vs ePsA;

° P < 0.05 eAR vs ePsA

FIGURA 9

INCREMENTO DELLO STATO DI SALUTE DEI PAZIENTI CON AR, EAR ED EPSA DAL BASELINE FINO A 2 ANNI DI TERAPIA CON ETANERCEPT (25 MG DUE VOLTE/SETTIMANA) CON L'AGGIUNTA DI METHOTREXATE (10 MG/SETTIMANA)



Fonte: Picchianti-Diamanti A, Germano V, Ferito C, Migliore A, D'Amelio R, Lagana B. Health-related quality of life and disability in patients with rheumatoid, early rheumatoid and early psoriatic arthritis treated with etanercept. Qual Life Res, 2010;19:821-6).

PF: physical functioning, RP: role limitations-physical, BP: bodily pain, GH: general health perceptions, VT: vitality, SF: social function, RE: role limitations-emotional, MH: mental health, PCS: physical component summary, MCS: mental component summary

\* P = 0.01; † P < 0.05; # P ≤ 0.005 vs baseline

rheumatoid arthritis), condotto su 528 soggetti affetti da AR in stadio iniziale sottoposti a 12 mesi di terapia, ha valutato l'efficacia e la qualità di vita in due gruppi di pazienti (etanercept associato a metotrexate vs metotrexate somministrato in monoterapia) [32].

In tale studio, l'associazione di etanercept e metotrexate è risultata superiore rispetto al metotrexate somministrato in monoterapia. Infatti, dopo 52 settimane di trattamento, il 50% dei soggetti trattati con la combinazione etanercept-metotrexate presentava remissione dei sintomi mentre solo il 28% ( $p < 0,001$ ) dei soggetti sottoposti alla somministrazione di metotrexate in monoterapia era in remissione.

La Figura 10 evidenzia che le marcate limitazioni fisiche riportate dai pazienti prima del trattamento, dopo 52 settimane di terapia migliorano decisamente, in particolare nel gruppo di soggetti sottoposti al trattamento combinato (etanercept e metotrexate), che consente di migliorare in misura maggiore la qualità di vita dei pazienti rispetto alla somministrazione di metotrexate in monoterapia. In particolare, miglioramenti significativi si registrano per i domini: physical functioning (PF), vitality (VT), bodily pain (BP) and role-limitations emotional (RE).

Lo studio ha dimostrato inoltre che il trattamento combinato consente di migliorare la qualità di vita dei soggetti con AR, anche in termini di remissione clinica.

### IMPLICAZIONI GESTIONALI LEGATE ALLE CARATTERISTICHE DI ENBREL E ALLE MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Il trattamento con Enbrel deve essere iniziato e seguito da un medico specialista che ha esperienza nella diagnosi e nel trattamento della malattia per cui il farmaco è indicato.

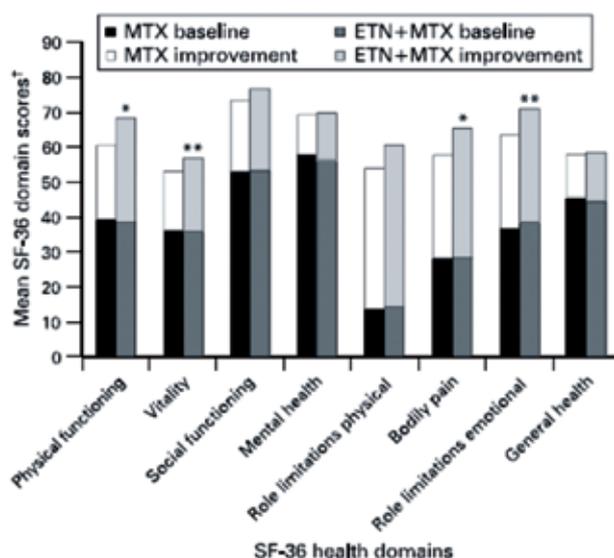
Il prodotto è disponibile in dosaggi di 25 e 50 mg. La dose raccomandata è di 25 mg somministrati due volte a settimana o di 50 mg somministrati una volta a settimana.

Nei soggetti di età  $\geq 65$  anni non è necessario alcun adattamento di dosaggio, per cui la posologia ed il modo di somministrazione sono uguali a quelli per gli adulti di età compresa tra i 18 ed i 64 anni.

Il prodotto va conservato in frigorifero (tra 2°C e 8°C) e la soluzione deve apparire limpida ed incolore o di colore giallo pallido, senza alcun grumo, flocculo o particella e non va utilizzata se non è limpida o se contiene delle particelle.

FIGURA 10

STUDIO COMET: STATO DI SALUTE IN SOGGETTI CON AR DOPO 52 SETTIMANE DI TRATTAMENTO



Fonte: Kekow J, Moots J, Emery P, Durez P, Koenig A, Singh A, Pedersen R, Robertson D, Freudli B, Sato R. Patient-reported outcomes improve with etanercept plus methotrexate in active early rheumatoid arthritis and the improvement is strongly associated with remission: the COMET trial. *Ann Rheum Dis* 2010;69:222-5.

\*  $p < 0,001$ .

\*\* $p = 0,02$ .

Ogni dominio oscilla tra 0 (morte) e 100 (perfetta salute).

Enbrel si somministra per via sottocutanea ed è disponibile in commercio in diverse forme farmaceutiche:

- polvere e solvente per soluzione iniettabile (in questo caso occorre procedere prima dell'iniezione alla ricostituzione del prodotto in 1 ml di solvente);
- siringa preriempita;
- penna preriempita MYCLIC (Figura 11).

Il sito d'iniezione raccomandato è la parte centrale anteriore delle cosce; può essere alternativamente utilizzata l'area della parete addominale, ma occorre assicurarsi di scegliere un sito che disti almeno 5 centimetri dall'ombelico. Se l'iniezione non viene effettuata dal paziente ma da qualcun altro può essere utilizzata anche la zona esterna della parte superiore delle braccia (Figura 12).

Dopo aver atteso approssimativamente 15-30 minuti per permettere alla soluzione di raggiungere la temperatura ambiente, occorre semplicemente pulire il sito di iniezione con il tampone con alcol e procedere all'iniezione.

L'iniezione effettuata tramite il dispositivo a penna risulta molto agevole. È infatti sufficiente rimuovere il cappuccio dell'ago, tenere premuto il dispositivo con forza ad angolo retto rispetto al sito di iniezione, premere e rilasciare immediatamente il bottone verde sulla parte superiore della penna per iniziare l'iniezione. In dispositivo presenta

anche una finestra di ispezione per verificare che la dose sia stata iniettata correttamente [34].

Queste caratteristiche di Enbrel risultano molto vantaggiose per il paziente soprattutto in relazione alla possibilità di autosomministrarsi a casa il farmaco, senza doversi recare in ospedale o in ambulatorio per l'assistenza medico/infermieristica. Ciò in perfetta sintonia con il principio del Self-Management promosso da Wagner nel suo Chronic Care Model, che si prefigge di:

- potenziare e preparare i pazienti a gestire la loro salute e la loro assistenza;
- enfatizzare il ruolo centrale del paziente nella gestione della propria salute;
- usare efficaci strategie di supporto auto-gestite che includano valutazione, definizione degli obiettivi, pianificazione delle azioni, risoluzione dei problemi e follow-up;
- organizzare risorse interne e sociali per fornire un continuo sostegno auto-gestito ai pazienti [12].

L'AIFA ha previsto per il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio delle condizioni o limitazioni di fornitura e utilizzazione.

Infatti, Enbrel è un farmaco soggetto a prescrizione medica limitativa ed è distribuito su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (RRL) [35]. A questo regime di fornitura sono

FIGURA 11

PENNA PRERIEPITA MYCLIC

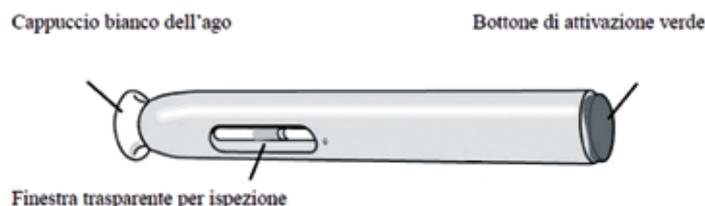
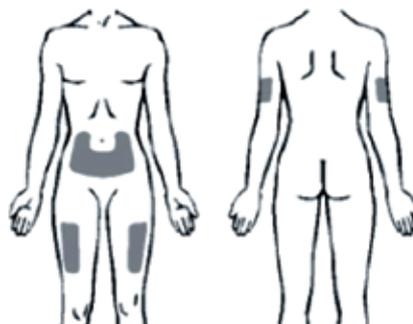


FIGURA 12

SITI DI INIEZIONE RACCOMANDATI



assoggettati quei farmaci che, per poter essere somministrati correttamente, richiedono che la diagnosi sia effettuata in ambienti ospedalieri o in centri che dispongono di mezzi di diagnosi adeguati e presentano sulla confezione l'indicazione del tipo di struttura o di specialista autorizzato alla loro prescrizione [36].

Inoltre, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve:

- assicurare l'operatività di un sistema di farmacovigilanza prima e durante la commercializzazione del medicinale;
- inviare annualmente all'AIFA dei Rapporti Periodici di Aggiornamento sulla Sicurezza (Periodic Safety Update Report - PSUR);
- prevedere ed implementare un Piano di Gestione del Rischio [35].

## CONCLUSIONI

L'artrite reumatoide (AR) è una patologia cronica ad elevato impatto sociosanitario, in ragione sia del suo carattere progressivo e disabilitante che degli elevati costi sociali diretti e indiretti.

L'aspetto cronico e invalidante di tale malattia, che condiziona in maniera negativa diversi settori della vita quotidiana, lavorativa e sociale, rende necessario un corretto approccio diagnostico e un precoce intervento terapeutico.

Al fine di garantire elevati standard di cura, continuum assistenziale ed equità di accesso ai trattamenti, è necessario promuovere e perseguire, ai vari livelli istituzionali e decisionali, una serie di azioni volte a:

- Inserire all'interno della Programmazione Sanitaria Regionale, come specifico obiettivo di salute, il miglioramento dell'assistenza socio-sanitaria erogata alle persone affette da patologie reumatiche.
- Definire Linee guida di carattere nazionale/regionale volte a garantire la diagnosi e il trattamento dell'AR in modo tempestivo ed efficace, oltre che l'integrazione gestionale, istituzionale e delle diverse figure professionali coinvolte.
- Attivare un registro nazionale delle patologie reumatiche sistemiche, strumento già attivo da molto tempo in altri Paesi e in grado di fornire dati epidemiologici certi.
- Garantire su tutto il territorio nazionale il tempestivo accesso da parte delle persone

affette da AR alle terapie farmacologiche indispensabili, con particolare riguardo a quelle innovative (farmaci biologici), anche attraverso una specifica attività di monitoraggio da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). E' necessario superare le attuali differenze regionali (in particolare nelle regioni con ingenti disavanzi nel settore sanitario) di accesso ai farmaci. E' necessario semplificare l'accesso alle terapie farmacologiche innovative (farmaci biologici) da parte dei malati, ampliando il numero delle strutture e la gamma dei professionisti sanitari abilitati a prescrivere ed erogare i suddetti farmaci. Un esempio in tal senso potrebbe essere rappresentato dall'estensione agli specialisti reumatologi territoriali della possibilità di prescrivere i farmaci biologici.

- Garantire, con specifico atto di programmazione, la presenza diffusa ed omogenea, su tutto il territorio regionale, dei servizi di reumatologia, con particolare riguardo a quelli territoriali e potenziare la rete dei servizi di riabilitazione.
- Promuovere, anche attraverso soluzioni di tipo telematico e su tutto il territorio regionale, l'organizzazione a "rete" dei servizi di assistenza socio-sanitaria (rete dei servizi diagnostici, rete degli specialisti, reti delle strutture di assistenza, ecc.), in modo tale da condividere informazioni (dati), integrare e valorizzare le singole competenze, trasferire conoscenze scientifiche.
- Promuovere campagne d'informazione nazionali al fine di favorire la diagnosi precoce delle patologie reumatiche e in particolare dell'AR.

La compromissione della qualità di vita, conseguente all'AR, costituisce un elemento da analizzare in quanto fattore condizionante le richieste assistenziali dei pazienti e in grado di influenzare la compliance nei confronti del trattamento. Come confermato dalla letteratura scientifica disponibile, lo stato di salute e la qualità di vita dei soggetti affetti da AR, inferiori al baseline rispetto a quelli della popolazione sana, migliorano significativamente in seguito alla terapia con etanercept, tanto sotto il profilo emozionale quanto sotto quello fisico.

In particolare, il trattamento combinato con etanercept e metotrexate consente di migliorare in misura maggiore la qualità di vita dei pazienti rispetto alla somministrazione di metotrexate in monoterapia.

## Bibliografia

- 1) Whalley D, McKenna SP, De Jong Z, et al. Quality of life in Rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1997; 36:884-8.
- 2) Bazzichi L, Maser J, Piccinni A, et al. Quality of life in rheumatoid arthritis: impact of disability and lifetime depressive spectrum symptomatology. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(6):783-8.
- 3) Salaffi F, Stancati A. Disability and quality of life of patients with rheumatoid arthritis: assessment and perspectives. *Reumatismo* 2004;56(1):87-106.
- 4) Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010;69(6):964-75.
- 5) ANMAR, SIR, CENSIS: Un percorso ad ostacoli. Primo Rapporto Sociale sull'Artrite Reumatoide. 2008. Disponibile online al sito: [http://www.anmar-italia.it/images/stories/PDF/Report\\_Sociale\\_AR.pdf](http://www.anmar-italia.it/images/stories/PDF/Report_Sociale_AR.pdf). (Ultimo accesso 03.05.2011).
- 6) Minisola G. Trattamento precoce dell'artrite reumatoide. Integrazione operativa tra territorio e centri specializzati. Disponibile online al sito: [http://www.simg.it/Documenti/Rivista/2008/01\\_2008/12.pdf](http://www.simg.it/Documenti/Rivista/2008/01_2008/12.pdf) (Ultimo accesso: 05.05.2011).
- 7) Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:263-9.
- 8) Van Vollenhoven RF. Treatment of rheumatoid arthritis: state of the art 2009. *Nat Rev Rheumatol* 2009;5:531-41.
- 9) NICE clinical guideline: Rheumatoid arthritis. The management of rheumatoid arthritis in adults. London; 2009. Disponibile online al sito: <http://www.nice.org.uk> (Ultimo accesso 03.05.2011).
- 10) National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Rheumatoid arthritis: national clinical guideline for management and treatment in adults. Royal College of Physicians. London; 2009. Disponibile online al sito: <http://bookshop.rcplondon.ac.uk> (Ultimo accesso 03.05.2011).
- 11) National Health Service Institute for Innovation and Improvement. Map of Medicine. Disponibile online al sito: <http://eng.mapofmedicine.com> (Ultimo accesso 03.05.2011).
- 12) Wagner EH, Davis C, Schaefer J, et al. A survey of leading chronic disease management programs: are they consistent with the literature? *Manag Care Q* 1999;7:56-66.
- 13) Raccomandazione civica sull'artrite reumatoide. Il Sole 24 Ore Sanità 21-28 dicembre 2010. Disponibile online al sito: <http://www.cittadinanzattiva.it> (ultimo accesso 02.05.2011).
- 14) Piano Sanitario e Sociosanitario Regionale 2006-2008. Regione Autonoma Friuli Venezia Giulia. Disponibile online al sito: <http://db.formez.it>. (ultimo accesso 5/5/2011).
- 15) Piano Socio Sanitario Regionale 2007-2009 e atti correlati. Regione Lombardia. Disponibile online al sito: <http://www.sanita.regione.lombardia.it> (ultimo accesso 5/5/2011).
- 16) Piano sanitario 2009/2011. Regione Liguria. Disponibile online al sito: <http://www.arsliguria.it> (ultimo accesso 5/5/2011).
- 17) Piano sanitario regionale 2008-2010. Regione Toscana. Disponibile online al sito: <http://www.regione.toscana.it>. (ultimo accesso 5/5/2011).
- 18) Decreto Commissione Sanità del 16/11/2009. Regione Lazio. Disponibile online al sito: <http://www.regione.lazio.it>. (ultimo accesso 5/5/2011).
- 19) Piano regionale di salute 2008 - 2010. Regione Puglia. <http://www.regione.puglia.it>. (ultimo accesso 5/5/2011).
- 20) Piano regionale dei Servizi sanitari. Regione Sardegna. Disponibile online al sito: <http://www.regione.sardegna.it> (ultimo accesso 5/5/2011).
- 21) Pammolli F, Salerno NC (2009), La sanità in Italia - federalismo, sostenibilità delle finanze pubbliche e regolazione dei mercati. CERM - Rapporto 1/2008. Disponibile online al sito: <http://www.cermlab.it> (Ultimo accesso 11/05/2011).
- 22) Registro Pazienti MonitorNET 2. Società Italiana di Reumatologia Disponibile online al sito <http://www.reumatologia.it> (ultimo accesso 5/5/2011).
- 23) Lombardy Rheumatology Network. Disponibile online al sito: <http://www.gruppolorhen.com> (ultimo accesso 5/5/2011).
- 24) Lapadula G, Ferraccioli G, Ferri C, Punzi L, Trotta F. GISEA: an Italian biological agents registry in rheumatology. *Reumatismo*. 2011;63(3):155-64.
- 25) National Rheumatoid Arthritis Society. Disponibile online al sito: <http://www.nras.org.uk> (Ultimo accesso: 08.05.2011).
- 26) Salaffi F, De Angelis R, Stancati A, Grassi W. Marche Pain; Prevalence INvestigation Group (MAPPING) study. Health-related quality of life in multiple musculoskeletal conditions: a cross-sectional population based epidemiological study. II. The MAPPING study. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: 829-39.; Carr AJ, Thompson PW, Kirwan JR. "Quality of life measures", *British Journal of Rheumatology*, 1996;35:275-81.
- 27) Devins GM, Edworthy SM, Seland TP, Klein GM, Leendert CP, Mandin H. Differences in illness intrusiveness across rheumatoid arthritis, end-stage renal disease and multiple sclerosis. *J Nerv Ment Dis* 1993;181:377-81.
- 28) Serra G. I farmaci biologici nel trattamento dell'artrite

- reumatoide. Focus su etanercept. GIHTA 2009; 2(1):9-17.
- 29) Li X, Gignac MA, Anis AH The indirect costs of arthritis resulting from unemployment, reduced performance, and occupational changes while at work. *Med Care*. 2006; 44:304-10.
- 30) Kosinski M, Kujawski SC, Martin R, Wanke LA, Buatti MC, Ware JE Jr, Peretto EM. Health-related quality of life in early rheumatoid arthritis: impact of disease and treatment response. *Am J Manag Care* 2002 Mar;8(3):231-40.
- 31) Picchianti-Diamanti A, Germano V, Ferito C, Migliore A, D'Amelio R, Lagana B. Health-related quality of life and disability in patients with rheumatoid, early rheumatoid and early psoriatic arthritis treated with etanercept. *Qual Life Res* 2010;19:821-6.
- 32) Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006;54:26-37.
- 33) Kekow J, Moots J, Emery P, Durez P, Koenig A, Singh A, Pedersen R, Robertson D, Freudli B, Sato R. Patient-reported outcomes improve with etanercept plus methotrexate in active early rheumatoid arthritis and the improvement is strongly associated with remission: the COMET trial. *Ann Rheum Dis* 2010;69:222-5.
- 34) Enbrel. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile online al sito: <http://www.ema.europa.eu>.
- 35) Determinazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco, 20 Novembre 2009. Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita del medicinale per uso umano «Enbrel» autorizzata con procedura centralizzata europea dalla commissione europea. (DETERMINAZIONE N. 317/2009). *Gazzetta Ufficiale* n. 285 del 07.12.09, Supplemento ordinario n. 228, pag. 42.
- 36) Agenzia Italiana del Farmaco. La ricetta medica. Disponibile online al sito: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/la-ricetta-medica>(ultimo accesso 5/5/2011).
- 37) Agenzia Italiana del Farmaco. Farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo. Disponibile online al sito:<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/farmaci-sottoposti-monitoraggio-intensivo> (ultimo accesso 5/5/2011).



# 8. Analisi etica in un processo di HTA di Etanercept nel trattamento dell'Artrite Reumatoide

Maria Luisa Di Pietro, Pietro Refolo

## 1. PREMESSA

L'artrite reumatoide è una malattia infiammatoria cronica autoimmune, sistemica, che, coinvolgendo in modo simmetrico e progressivo le componenti cartilaginee e ossee delle articolazioni, è causa di dolore, tumefazioni ed impotenza funzionale [1]. La severità della malattia, il decorso clinico e la risposta individuale ai trattamenti possono variare molto, così come i sintomi che si sviluppano nell'arco di alcuni giorni o evolvono in molte settimane e mesi [2]. La patologia articolare può essere, poi, accompagnata da interessamento di altri organi e apparati (apparato respiratorio, apparato cardiovascolare, sistema nervoso, etc.).

Si viene, così, a delineare un quadro clinico gravemente disabilitante, che interessa in modo prevalente il sesso femminile (rapporto M/F pari a 1:3) con un picco di età tra 40-70 anni e che è associato ad un maggior rischio di mortalità rispetto alla popolazione generale [3] [4] e un costo umano [5] ed economico non indifferenti (dolore totale; limitazione delle attività quotidiane e lavorative; assistenza)[6]. Tra i fattori che incrementano l'impatto negativo dell'artrite reumatoide vi sono, oltre al danno articolare, l'età in cui si manifesta la patologia, il sesso femminile e lo stress psicologico [7].

Obiettivo del trattamento terapeutico nell'artrite reumatoide è la remissione se l'insorgenza della patologia è precoce; in fasi avanzate, si cerca - almeno - di ridurre il danno articolare, la progressiva invalidità e il conseguente impatto sia sulla qualità di vita del paziente sia sulla spesa sociale. Diagnosi e trattamento molto precoci sono in grado di ritardare il decorso della patologia e migliorare in modo sensibile le prospettive e la qualità della vita del paziente.

A tale scopo, sono disponibili - oggi - numerosi farmaci: i DMARDS (*Disease Modifying Antirheumatic Drugs*), i glucocorticoidi, gli

analgesici e i FANS, i farmaci biologici. Mentre i DMARDS, i glucocorticoidi, gli analgesici e i FANS vengono utilizzati come trattamento di prima linea, i farmaci biologici trovano indicazione come trattamento di seconda linea [8]. Nel confronto tra i vari trattamenti, è emerso - tra l'altro - che i farmaci biologici, agendo su specifici target molecolari e/o cellulari, sono in grado di interferire con i meccanismi patogenetici e di ritardare o bloccare la progressione della malattia in un elevato numero di pazienti non responsivi agli altri trattamenti in tempi più ridotti rispetto ai farmaci tradizionali [9].

E' per questa ragione che l'attenzione si sta concentrando su questa categoria di farmaci, che avrebbero tra l'altro il vantaggio di agire come immunomodulatori piuttosto che come immunosoppressori (come, ad esempio, gli agenti citotossici e i corticosteroidi), svolgendo così un'azione più specifica e meno gravata da effetti collaterali. Da qui la messa a punto anche di *Etanercept*, oggetto di questa valutazione etica inserita in un processo di HTA.

Che la valutazione etica sia parte integrante di un processo di HTA è un dato oramai acquisito [10] [11]. D'altra parte, se obiettivo di un processo di HTA è "fare da *ponte* tra il mondo scientifico (la ricerca) e quello politico (il processo decisionale)" [12], la riflessione etica va a colmare quel vuoto che la tecnica in quanto tale lascia. Infatti, pur valutabile in termini di sicurezza, efficacia, efficienza e impatto economico, la tecnica non è in grado di rispondere ad una domanda di limite (Quali insidie la tecnica nasconde? Può indurre false speranze? Tiene presenti le fragilità e vulnerabilità umane?) e di senso. Solo chiarendo l'orizzonte etico e, ancor prima, l'antropologia di riferimento, sarà - però - possibile argomentare e dare soluzione a quesiti di questo tipo.

Diversamente da altri domain, dove le varie analisi possono essere effettuate con metodologie collaudate e abbastanza uniformi tra le varie

agenzie, le valutazioni etiche dipendono molto dai criteri e dalle metodologie delle diverse scuole di pensiero presso cui vengono elaborate e presentano un quadro ancora abbastanza variegato di elaborazione [13]. In questo contributo, l'orizzonte di riferimento sarà di tipo cognitivista, il quale muove dalla consapevolezza di poter "guadagnare" alcune verità intorno all'uomo e alla sua prassi riconoscibili - in linea di principio - da tutti. Dal punto di vista metodologico, la riflessione verrà scandita in tre momenti (momento gnoseologico; momento valoriale; momento valutativo). La riflessione bioetica ha, infatti, due ineliminabili connotazioni: valutativa (non si limita dunque a descrivere) e prescrittiva (cerca di modificare i comportamenti) [14].

## 2. IL MOMENTO GNOSEOLOGICO

*Etanercept* è un farmaco biologico, che agisce sul TNF. Vi sono due modalità farmacologiche per inibire il TNF: l'utilizzo del recettore solubile del TNF; l'impiego di anticorpi monoclonali diretti contro il TNF. *Etanercept* è un recettore solubile del TNF ed è il risultato della fusione del recettore umano p75 del fattore di necrosi tumorale con l'Fc, ottenuto tramite tecniche di DNA ricombinante.

Presente sul mercato da dieci anni, *Etanercept* è indicato - in combinazione con metotrexato (MTX) - per il trattamento della artrite reumatoide in fase attiva moderata o grave negli adulti, quando la risposta ai DMARDs (MTX compreso) è risultata inadeguata. E', invece, utilizzato anche in monoterapia in caso di intolleranza al MTX, o quando il trattamento continuo con MTX è risultato inappropriato o in forme gravi, attive e progressive di artrite reumatoide in adulti non trattati in precedenza con MTX. Da solo o in combinazione con MTX, *Etanercept* ha dimostrato di ridurre la progressione del danno alle articolazioni e di migliorare la funzione fisica.

*Etanercept* viene presentato come farmaco vantaggioso rispetto agli altri biologici per i seguenti motivi:

- differente profilo di efficacia rispetto agli anticorpi monoclonali, con sensibile miglioramento della qualità di vita dei pazienti;
- caratteristiche che depongono per una maggiore sicurezza rispetto agli anticorpi monoclonali per: 1. formazione di complessi relativamente instabili con il TNF-alfa e il TNF-beta con conseguente neutralizzazione transitoria sul TNF simile alla condizione

fisiologica; 2. emivita di soli 3-4 giorni, per cui - in caso di insorgenza di effetti collaterali - vi è una rapida eliminazione e quindi meno rischi per il paziente; 3. formazione di anticorpi non neutralizzanti e, generalmente, transitori;

- facilità di somministrazione.

## 3. IL MOMENTO VALORIALE

Come già detto, l'analisi etica nel processo di HTA di *Etanercept* non può prescindere dall'approfondimento antropologico ovvero dall'idea di uomo, vita, salute, libertà, giustizia a cui si vuole fare riferimento. Un approccio solo procedurale non consentirebbe, infatti, di giustificare razionalmente valori morali, principi e norme, portando a un'impostazione transitoria se non arbitraria [15]. La soluzione del singolo caso deve ricondurre sempre alle ragioni ultime - tra cui i valori morali e i principi - che orientano la scelta.

Tra le visioni cognitive, quella oggettivista muove dal riconoscimento dell'essere e della dignità della persona come valori assoluti e pone come principio primo il rispetto incondizionato della loro inviolabilità [16]. Ne consegue che la difesa della vita fisica, la promozione della salute e della qualità di vita, il rispetto delle scelte libere e responsabili, la ricerca del bene comune, sono valori fondanti e gerarchizzati tra di loro. In ambito biomedico, e quindi anche di un processo di HTA, l'adozione di questo approccio si traduce nella valutazione della ricaduta dell'impiego o dell'introduzione di tecnologie sanitarie sul bene integrale e sulla centralità - nella cura - del paziente.

### a. Il rapporto rischi/benefici

In ragione della necessità di difendere anzitutto la vita fisica, il primo elemento da analizzare a fronte della proposta di una nuova tecnologia è se il rischio di effetti negativi sia o meno bilanciato dai benefici attesi per il paziente. Bisogna, quindi, valutare - da una parte - l'indicazione clinica avvalendosi del supporto dei dati di trial clinici randomizzati controllati (RCTs) e delle prove di efficacia con studi di metanalisi, e - dall'altra - analizzare il rapporto rischi/benefici prevedibili.

Per quanto riguarda *Etanercept*, vi sono a disposizione - riassumendo quanto riportato nei precedenti contributi - due tipologie di studio:

1. RCTs, che hanno studiato il farmaco in associazione con MTX o in monoterapia vs altri farmaci o placebo [17] [18] [19]. *Etanercept* si

è dimostrato più efficace di MTX e del placebo e con un profilo di sicurezza che non si discosta da quello del placebo a differenza di altri farmaci anti-TNF alfa;

2. metanalisi [ad esempio del NICE [20] e Cochrane[21] con altri farmaci biologici in assenza di RCTs specifici. I risultati di queste metanalisi - in termini di valutazione di efficacia e di sicurezza - tendono a favorire a *Etanercept* anche se le differenze non appaiono sempre statisticamente significative.

Tra gli effetti collaterali più comuni dei farmaci biologici vi sono: il rischio di riattivazione tubercolare; la comparsa di anticorpi neutralizzanti; l'aumentata incidenza di tumori. Nel caso di *Etanercept*, il rischio di riattivazione tubercolare si è dimostrato sovrapponibile alla popolazione di controllo, così come vi è, percentualmente, sviluppo modesto di anticorpi non neutralizzanti [22]. Un fatto quest'ultimo molto importante, dal momento che la comparsa di una elevata quantità di anticorpi neutralizzanti a seguito dell'utilizzo di anticorpi monoclonali causa la loro perdita di efficacia nel tempo e rende necessario l'aumento del dosaggio e la riduzione degli intervalli di somministrazione. Non richiedendo, dunque, l'aumento delle dosi, *Etanercept* consentirebbe di prevedere con più facilità i costi del trattamento, che a lungo termine potrebbero rimanere invariati. Per quanto riguarda la comparsa di patologie tumorali, da ricollegare - probabilmente - all'uso di agenti anti-TNF che interferiscono con i meccanismi di immunità cellulare, il profilo di sicurezza di *Etanercept* si è dimostrato di poco diverso a quello del placebo [23].

Anche se *Etanercept* è sul mercato da circa dieci anni e vi è un buon numero di studi che ne hanno valutato gli aspetti di sicurezza e di efficacia nel lungo periodo, per un quadro complessivo degli effetti collaterali è - comunque - utile un'attenta farmacovigilanza [24].

## b. La qualità della vita

L'artrite reumatoide è una patologia fortemente disabilitante con un impatto negativo sulla capacità del paziente di svolgere le normali attività quotidiane. Ne consegue una riduzione importante della sua qualità di vita, soprattutto qualora non si intervenga per ridurre eventuali barriere e favorire la vita sociale [25].

Premesso che la diagnosi e la terapia tempestive possono rallentare l'evoluzione della patologia e ridurre il danno funzionale, è

fondamentale disporre di un prodotto che - laddove l'artrite reumatoide sia già in stato avanzato - possa migliorare la qualità della vita e ridurre la perdita di funzioni nelle attività quotidiane e lavorative. Viene, d'altra parte, riportato da uno studio statunitense che entro dieci anni dall'esordio della patologia circa il 28,9% dei pazienti non è più in grado di mantenere un lavoro, tanto da dover cessare la propria attività lavorativa [26]. Questa situazione impatta, tra l'altro, in modo negativo sulle condizioni psicologiche del paziente.

Come evidenziato nei precedenti contributi, gli studi disponibili su *Etanercept* hanno messo in evidenza che sia lo stato di salute sia la qualità di vita dei pazienti con artrite reumatoide migliorano - in modo significativo - dopo trattamento con *Etanercept* sotto il profilo sia emotivo sia fisico. In particolare l'associazione *Etanercept*+MTX consentirebbe di migliorare la qualità di vita dei pazienti in misura maggiore rispetto alla somministrazione di MTX in monoterapia.

## c. Il rispetto della autonomia del paziente

Rispettare l'autonomia del paziente significa metterlo nelle condizioni di scegliere quanto sia più indicato per il miglioramento della sua condizione e qualità di vita. Questo richiede un adeguato processo comunicativo all'interno del quale offrire le informazioni necessarie e rilevare il consenso, cercando nel contempo di rimuovere tutti gli ostacoli che impediscono tale espressione di autonomia da parte del paziente. Un esercizio dell'autonomia, che potrebbe essere ridotta nel caso di pazienti con artrite reumatoide a causa della fragilità psichica indotta da una condizione clinica fortemente disabilitante.

Per essere esaustiva e portare all'espressione consapevole del consenso, la informazione deve soddisfare alcuni requisiti: la qualità; la comprensione; la libertà e la capacità decisionale del paziente [27]. Di conseguenza, perché il consenso sia eticamente (oltre che giuridicamente) valido è necessario che sia informato, attuale, consapevole e inserito - come già detto - all'interno di un processo comunicativo come quello che si realizza nella relazione medico-paziente.

Tra le informazioni da dare al paziente con artrite reumatoide, a cui si propone la somministrazione di *Etanercept* in monoterapia o in associazione con MTX, vi sono: le difficoltà e gli eventuali rischi da assunzione; i risultati prevedibili (con riferimento sia alla letteratura internazionale sia alla casistica personale dello specialista); le

alternative terapeutiche; l'eventuale preferibilità del trattamento rispetto ad altri, ma anche la corretta modalità di assunzione del farmaco. Il ridotto rischio di riattivazione tubercolare, la comparsa di modesti anticorpi non neutralizzanti, la bassa incidenza di tumori (o, comunque, di poco diversa da quella di chi ha fatto uso di placebo) potrebbero aumentare sia la confidenza del paziente nella sicurezza del prodotto sia i benefici economici a lungo termine.

La comunicazione potrebbe, però, essere resa difficile dall'attuale gestione complessiva della patologia in Italia. Essa è, infatti, sempre più demandata ai medici specialisti o ai Centri specialistici, spesso non di primo e facile accesso anche per motivi logistici e in ragione delle difficoltà - soprattutto relative alla mobilità - che la patologia crea al paziente. Questi ultimi sono, tra l'altro, gli unici autorizzati alla prescrizione di farmaci biologici. Il coinvolgimento del Medico di Medicina Generale (MMG), ovviamente supportato dai medici specialisti e dai Centri specialistici, potrebbe essere - invece - una soluzione adeguata per precocizzare i tempi della diagnosi e dunque l'inizio della terapia, e per facilitare il processo di comunicazione ed informazione.

#### d. La ricerca del bene comune: una questione di giustizia

La limitatezza delle risorse disponibili in sanità non rende possibile un modello di giustizia che sia in grado di garantire "tutto a tutti". Si rende, allora, necessario garantire giustizia, rispettando i differenti bisogni di ciascuno e riconoscendo ciò che gli spetta oggettivamente e che gli è dovuto per natura in ragione della sua intrinseca dignità [28]. Come obiettivo: la realizzazione di quel bene, che chiamiamo salute [29].

Ne consegue che il rapporto costi/benefici - in chiave meramente pragmatica - non può essere anteposto al rapporto rischi/benefici: l'obiettivo primario da raggiungere rimane sempre il miglioramento delle condizioni e della qualità di vita del paziente. Ed è verso questo obiettivo che devono essere, anzitutto, canalizzate tutte le energie degli operatori sanitari e di chi gestisce la sanità pubblica.

Ciò detto, la gestione dei pazienti con artrite reumatoide è complessa ed economicamente molto impegnativa, soprattutto nel caso in cui il ritardo della diagnosi e della terapia (o la sua non adeguatezza) abbiano causato una grave disabilità.

In questo caso, sarebbero da computare - nella spesa complessiva - non solo i costi per le visite ambulatoriali specialistiche e non specialistiche, gli esami diagnostici, il trattamento della patologia, i trattamenti fisioterapici, i presidi per ridurre eventuali condizioni di handicap, l'assistenza psicologica (costi diretti sanitari) e le spese non a carico del SSN e sostenute direttamente dai malati e dalle loro famiglie (costi diretti non sanitari), ma anche quelli relativi alla perdita di produttività (costi indiretti) dei malati e dei familiari. A questi si aggiungano quei costi (in termini di dolore, disabilità e sofferenza) che - seppur non quantificabili, in prima istanza, da un punto di vista economico - possono comunque pesare sulla spesa complessiva.

I dati a disposizione indicano un saldo in complesso positivo in termini economici relativo all'uso di etanercept. Infatti, pur avendo un costo in linea con gli altri trattamenti, non richiede l'aumento delle dosi: questo potrebbe consentire di far rimanere invariati i costi. La sua somministrazione avviene, inoltre, per via sottocutanea e non vi sono, quindi, correlati costi per l'infusione endovenosa come per rituximab, infliximab, tocilizumab ed abatacept.

Anche le analisi di costo-efficacia si mostrano favorevoli agli schemi di trattamento con etanercept [30] [31]. Viene, tuttavia, sottolineata l'esigenza di sviluppare - nei prossimi anni - ulteriori evidenze farmaco-economiche anche secondo adeguati scenari.

D'altra parte, garantire giustizia significa, anche, mettere tutti i pazienti nelle condizioni di poter accedere con facilità ai Centri specialistici. Come già evidenziato, ci si deve però confrontare con la non uniformità di distribuzione sul territorio nazionale dei suddetti Centri specialistici. A questo si aggiunga la non previsione - in alcuni piani sanitari regionali - dell'erogazione di farmaci biologici.

Il coinvolgimento nella diagnosi e nel trattamento anche di MMG, adeguatamente formati e informati e in rapporto continuo con i Medici specialistici e i Centri specialistici, viene considerato un obiettivo da perseguire. Si potrebbe, così, garantire la continuità di cura del paziente con artrite reumatoide, il miglioramento della sua qualità di vita e la conseguente riduzione dei costi dell'assistenza a seguito dell'instaurarsi di condizioni fortemente disabilitanti. Con un duplice vantaggio: un vantaggio umano (riduzione del dolore, della sofferenza e della non autosufficienza); un vantaggio economico.

#### 4. LA VALUTAZIONE ETICA

In conclusione, l'efficacia, la tollerabilità e la sicurezza sembrano supportare - anche nell'analisi etica - l'utilizzo di *Etanercept* nella terapia dell'artrite reumatoide (in associazione con MTX o, in casi particolari, in monoterapia).

Sarebbe, inoltre, opportuno che - al fine di garantire un uso corretto di *Etanercept* - i decisionmakers:

1. prevedano che i MMG ricevano la formazione adeguata per effettuare in modo precoce la diagnosi di artrite reumatoide, consentendo così l'inizio tempestivo della terapia;
2. assicurino un'adeguata informazione su diagnosi e trattamento ai pazienti;
3. organizzino percorsi di cura nell'ambito dei quali si possa periodicamente rivalutare la situazione clinica del singolo paziente per adeguare ad essa la terapia. D'altra parte, la scelta del trattamento nell'artrite reumatoide - che deve essere fatta dal medico in accordo col

paziente e alla luce della migliore tollerabilità - potrebbe non essere definitiva. Si tratta, infatti, di una malattia cronico-degenerativa per la quale può essere necessario alternare gli schemi terapeutici;

4. richiedano lo sviluppo di ulteriori evidenze farmaco-economiche anche secondo adeguati scenari;
5. verifichino la possibilità e l'attuabilità di uguale accesso anche al farmaco biologico da parte di tutti i pazienti con artrite reumatoide;
6. chiedano ai MMG e ai medici specialistici particolare attenzione nel controllo dell'efficacia del farmaco e nella segnalazione di eventi avversi;
7. favoriscano forme di assistenza globale (anche riabilitativa, psicologica e sociale);
8. interagiscano con gli organismi preposti per una migliore organizzazione e copertura assistenziale su tutto il territorio nazionale, sollecitando una maggiore integrazione tra medicina di base e medicina specialistica.

#### Bibliografia

- (1) Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2001 Sep 15; 358 (9285): 903-911.
- (2) Jacoby R, Jayson M, Cosh J. Onset, early stages, and prognosis of rheumatoid arthritis: a clinical study of 100 patients with 11-year follow-up. *Br Med J* 1973; ii: 96-100.
- (3) Gabriel S. Why do people with rheumatoid arthritis still die prematurely? *Ann Rheum Dis* 2008; 67: iii30-iii34.
- (4) Sokka T, Abelson B, Pincus T. Mortality in rheumatoid arthritis: 2008 update. *Clin Exp Rheumatol* 2008 Sep;26(5 Suppl 51): S35-S61.
- (5) Salaffi F, Vaccaro CM, Manacorda T, Pardini L, et al. Health-related quality of life in patients with rheumatoid arthritis: assessment by a Italian version of the Arthritis Impact Measurement Scales, Version 2 (AIMS2). *Reumatismo* 2010 Jan; 62(1): 12-33.
- (6) Michaud K, Messer J, Choi HK, Wolfe F. Direct medical costs and their predictors in patients with rheumatoid arthritis: a three-year study of 7,257 patients. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2750-2762.
- (7) Young A, Dixey J, Cox N, et al. How does disability in early rheumatoid arthritis (RA) affect patients and their lives? Results of 5 years follow-up in 732 patients from the Early RA Study (ERAS). *Rheumatology* 2000; 39: 603-611.
- (8) National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Rheumatoid arthritis: national clinical guideline for management and treatment in adults. London: Royal College of Physicians; 2009.
- (9) Tak PP, Kalden JR. Advances in rheumatology: new targeted therapeutics. *Arthritis Res Ther*. 2011 May 25; 13 Suppl 1: S5.
- (10) Ten Have H. Ethical perspectives on health technology assesment. *Int Technol Assess Health Care* 2004; 20: 71-76.
- (11) Reuzel R, Oortwijn W, Decker M, et al. Ethics and HTA: some lessons and challenges for the future. *Poesis&Praxis* 2004; 2: 247-256.
- (12) La Torre G, De Waure C., Boccia A., Ricciardi W. Health Technology Assessment: strumento innovativo per la valutazione delle tecnologie in sanità. *Tendenze nuove* 2010; 2: 187.
- (13) Sacchini D, Refolo P, Spagnolo AG. La valutazione della dimensione etica. In Cicchetti A., Marchetti M. (eds), *Manuale di Health Technology Assessment*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 210: 175-192.
- (14) Pessina A. La questione del metodo nella prospettiva della bioetica di stampo personalista. *Medicina e Morale* 2004; 2: 317-327.
- (15) Saarni SI, Hofmann B, Lampe K, et al. Ethical analysis to improve decision-making on health technologies. *Bull WHO* 2008; 86 (8): 617-623.
- (16) Di Pietro ML, Moltisanti D. Persona, Sessualità umana e

- Procreazione Aspetti antropologici ed etici nell'ambito della medicina ginecologica. In Caruso A (ed), *Manuale di Ginecologia e Ostetricia*, Roma: CIC Edizioni Internazionali, 2008: 587-600.
- (17) Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004 Feb 28; 363(9410): 675-681.
- (18) Emery P, Breedveld FC, Hall S, et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet* 2008 Aug 2; 372(9636): 375-382.
- (19) Emery P, Breedveld F, van der Heijde D, Ferraccioli G, et al. Two-year clinical and radiographic results with combination etanercept-methotrexate therapy versus monotherapy in early rheumatoid arthritis: a two-year, double-blind, randomized study. *Arthritis Rheum* 2010 Mar; 62(3): 674-682.
- (20) Chen YF, Jobanputra P, Barton P, et al. A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. *Health Technol Assess* 2006 Nov; 10(42): iii-xiii.
- (21) Singh JA, Christensen R, Wells GA, et al. A network meta-analysis of randomized controlled trials of biologics for rheumatoid arthritis: a Cochrane overview. *CMAJ* 2009 Nov 24; 181(11): 787-796.
- (22) Geborek P, Crnkic M, Petersson IF, Saxne T. Etanercept, infliximab, and leflunomide in established rheumatoid arthritis: clinical experience using a structured follow up programme in southern Sweden. *Ann Rheum Dis* 2002 Sep; 61(9): 793-798.
- (23) Bongartz T, Warren FC, Mines D, et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis and the risk of malignancies: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2009 Jul; 68(7): 1177-1183.
- (24) Singh JA, Wells GA, Christensen R, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Feb 16; 2:CD008794.
- (25) Leonardi M Nuovi paradigmi nella definizione di salute e disabilità. La classificazione ICF e la Convenzione ONU dei diritti delle persone con disabilità. In Pessina A. (Ed), *Paradoxa. Etica della condizione umana*. Milano: Vita e Pensiero, 2010: 11-35.
- (26) Allaire S, Wolfe F, Niu J, Lavalley MP. Contemporary prevalence and incidence of work disability associated with rheumatoid arthritis in the US. *Arthritis Rheum* 2008 Apr 15; 59(4): 474-480.
- (27) Di Pietro ML. Principi di Bioetica e relazione medico-paziente. In Giusti G. (ed.), *Trattato di Medicina Legale e scienze affini*. Padova: CEDAM, 2009: 541-617.
- (28) Spagnolo AG, Sacchini D, Pessina A, et al. Etica e giustizia in sanità. Questioni generali, aspetti metodologici e organizzativi. Milan: McGraw Hill, 2004.
- (29) Vigano F. Disabilità e teorie della giustizia. In Pessina A. (Ed), *Paradoxa. Etica della condizione umana*. Milano: Vita e Pensiero, 2010: 133-164.
- (30) National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE technology appraisal guidance 130. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. 2005.
- (31) National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE technology appraisal guidance 195. Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a TNF inhibitor. 2010.



## 9. Elementi chiave per il decisore

Chiara de Waure, Walter Ricciardi

- L'Artrite Reumatoide (RA), malattia cronica infiammatoria invalidante, si presenta nello 0,5-1,0% degli individui dei Paesi del Nord America e del Nord Europa con un numero di nuovi casi per anno pari a 2-5 su 10.000. In Italia, le stime di prevalenza della malattia variano dallo 0,33% allo 0,46%: questo si traduce in un numero stimato di casi pari a 200.000-279.000. La malattia colpisce più comunemente le donne con un rapporto F/M di 2-5:1 e presenta età di insorgenza variabile, più comunemente compresa tra 40 e 70 anni.
- La malattia ha un decorso evolutivo con un 70% dei casi che presenta un passaggio alla fase erosiva entro due anni dall'esordio. Il Gruppo Italiano Artrite Reumatoide Aggressiva ha messo in luce come circa il 15% dei pazienti con AR da meno di due anni sia affetto da una forma aggressiva e il 35% mostri erosioni articolari.
- L'AR è un'importante causa di morbosità: entro 10 anni dall'esordio della malattia, infatti, almeno il 50-60% dei soggetti non è in grado di mantenere un lavoro a tempo pieno, ossia perde la capacità di proseguire la propria attività lavorativa o mantenere le stesse mansioni o lo stesso numero di ore lavorative.
- I costi dell'AR sono per la maggior parte imputabili a quelli indiretti, dovuti alla perdita di capacità lavorativa e alla disabilità; evidenze italiane stimano, infatti, che i costi diretti sanitari siano compresi tra il 37% e il 45,7%. Inoltre, come dimostrato da studi italiani ed europei, i costi, in particolare indiretti, aumenterebbero con l'aggravarsi della malattia.
- Dal momento che la distruzione articolare inizia entro poche settimane dall'esordio dei sintomi, è imperativo operare una diagnosi tempestiva per avviare un trattamento precoce. La terapia di prima linea prevede l'impiego degli agenti anti-reumatici modificanti la malattia (DMARDs); la terapia di seconda linea viene avviata in caso di AR moderata/grave con mancata risposta ai DMARDs e si avvale di farmaci biologici da usare in associazione ai DMARDs. I farmaci biologici inibiscono l'attività citochinica, l'attivazione cellulare e la trascrizione dei geni dell'infiammazione e comprendono gli inibitori del TNF- $\alpha$  (infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab), gli anticorpi monoclonali antineoplastici (rituximab), gli immunosoppressori selettivi (abatacept) e gli inibitori delle interleuchine (tocilizumab, anakinra).
- Gli inibitori del TNF- $\alpha$ , sono stati dimostrati efficaci nel raggiungimento delle risposte cliniche in confronto al methotrexate (MTX), che rappresenta il DMARD più comunemente impiegato. Da un'analisi della Cochrane Collaboration, i farmaci biologici sono risultati associati a un maggior rischio di eventi avversi totali, riattivazioni di tubercolosi e interruzioni del trattamento rispetto ad altri farmaci non biologici e/o al placebo, con delle differenze di rischio tra gli stessi biologici. Non sono state invece osservate differenze statisticamente significative in riferimento agli eventi avversi e alle infezioni gravi, ai linfomi e allo scompenso cardiaco.
- Etanercept è l'unico recettore solubile del TNF e, come tale, presenta delle caratteristiche biologiche diverse rispetto agli anticorpi monoclonali che ne garantiscono una minore immunogenicità e una più elevata probabilità di permanenza in terapia rispetto ad adalimumab e infliximab. Il farmaco possiede inoltre una breve emivita che ne consente una rapida eliminazione.
- Etanercept, in combinazione con MTX, è stato dimostrato più efficace di MTX in monoterapia nel raggiungimento della risposta clinica, nel ritardare i danni articolari e nel contenere la disabilità, senza evidenza di tossicità significativa. Dai dati raccolti nella pratica clinica emerge inoltre che l'esigenza di incrementare il dosaggio si verifica più frequentemente con infliximab e adalimumab rispetto a etanercept.
- Relativamente alla sicurezza, il rischio di interruzioni del trattamento è risultato più elevato con adalimumab e infliximab rispetto a etanercept. Infliximab e adalimumab sono

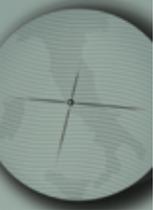
inoltre risultati associati a un significativo incremento del rischio di eventi avversi totali rispetto ad altri farmaci non biologici e/o al placebo; tale rischio è risultato aumentato anche nei soggetti esposti a etanercept ma non in maniera statisticamente significativa

- Diverse revisioni di letteratura supportano, da un punto di vista economico, l'impiego dei farmaci biologici in seconda linea rispetto ai DMARDs; in particolare, la Guidance TA 130 del NICE, pubblicata nel 2007, ha confrontato etanercept, adalimumab e infliximab rispetto ai DMARDs nei pazienti che non hanno avuto una risposta adeguata a due DMARDs, incluso MTX, o intolleranti al MTX, restituendo un rapporto incrementale di costo-efficacia migliore per etanercept. Tuttavia, il confronto tra i diversi farmaci biologici rilascia risultati non conclusivi, anche in virtù dell'assenza di studi clinici di confronto diretto.
- L'analisi economica, condotta dalla prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale, ha messo a confronto etanercept, adalimumab e infliximab con i DMARDs ed è stata alimentata con i dati relativi ai pazienti con AR severa e punteggio basale dell'Health Assessment Questionnaire indicativo di disabilità medio-grave arruolati nel registro del Gruppo Italiano di Studio sulla Early Arthritis. L'accesso al registro ha consentito l'identificazione sul campo delle risorse impiegate e degli esiti. Il rapporto incrementale di costo-efficacia è risultato pari a € 25.130 per anno di vita guadagnato aggiustato per la qualità (QALY) per etanercept, € 25.407 per QALY per infliximab e € 34.373 per QALY con adalimumab. Etanercept ha quindi mostrato il rapporto incrementale di costo-efficacia migliore e il risultato è stato confermato anche alle analisi di sensibilità.
- L'educazione del Medico di Medicina Generale (MMG) è rilevante per un'individuazione tempestiva dei pazienti da avviare a un

approfondimento specialistico e per ridurre i tempi di latenza tra insorgenza dei sintomi e diagnosi di malattia. Il coordinamento delle attività del MMG e dei Centri Reumatologici di riferimento consente di ottenere risultati favorevoli in termini di attività di malattia, progressione e funzionalità fisica. Non irrilevante è inoltre l'impatto sulla qualità di vita.

- E' necessario prevedere un modello integrato di cura per il paziente con AR. Il Chronic Care Model (CCM) si configura in tale contesto come un ottimo strumento. Il CCM è, infatti, basato sull'interazione tra il paziente, reso esperto da opportuni interventi di informazione ed educazione, e il team multi-professionale composto da operatori socio-sanitari, infermieri e MMG. Per creare un modello assistenziale a misura di paziente è tuttavia necessario potenziare il ruolo dei Centri di Reumatologia e le strutture riabilitative e fisioterapiche esistenti e strutturare la rete reumatologica in maniera integrata tra medicina di base e specialistica. Obiettivo prioritario è, quindi, inserire all'interno della Programmazione Sanitaria Regionale il miglioramento dell'assistenza socio-sanitaria erogata alle persone affette da patologie reumatiche e definire Linee Guida di carattere regionale volte a garantire la diagnosi e il trattamento dell'AR e l'integrazione delle diverse figure professionali.
- Fondamentale è inoltre garantire un tempestivo accesso alle terapie farmacologiche, con particolare riguardo a quelle innovative (farmaci biologici) su tutto il territorio nazionale nella prospettiva di ridurre le disomogeneità tra macroaree regionali e consentire all'Italia di raggiungere i livelli di utilizzo dei farmaci biologici riscontrati a livello europeo. Gli aspetti appena descritti consentirebbero anche il perseguimento del bene comune in un'ottica di giustizia, importante dal punto di vista etico.





QIIPH - 2012, VOLUME 1, NUMBER 3

# ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH