

migliorando la sintomatologia che li affligge e determinando cambiamenti dello stile di vita.

Nonostante il grande potenziale della terapia biologica, esiste ancora oggi a livello europeo e italiano un accesso alle terapie molto disomogeneo. Quali gli ostacoli maggiori a un trattamento uniforme sul territorio nazionale, con riferimento specifico all'artrite reumatoide?

Un studio effettuato recentemente sul territorio italiano ha mostrato chiaramente che le patologie reumatologiche sono accompagnate da un ritardo nella diagnosi di circa 4 anni. Questo, purtroppo, ritarda l'avvio della terapia in un momento decisivo nel quale le alterazioni patologiche sono ancora iniziali e in grado di rispondere meglio ai trattamenti.

Si discute molto sul tema della sostituibilità tra farmaci biologici ad analogo effetto farmacologico all'interno della stessa classe terapeutica. La SIR si è espressa molto chiaramente in merito, ribadendo l'importanza di una necessaria differenziazione. Ci spiega meglio quali sono le ragioni alla base di questa differenziazione? Riguardo, invece, alla sostituibilità tra biologici e biosimilari, l'AIFA si è recentemente espressa in materia nella stessa direzione. Condivide questa posizione?

A tutt'oggi esistono pochissimi dati scientifici validi di confronto *head to head* tra farmaci biologici e, per quello che è possibile osservare, tutti i farmaci hanno un sovrapponibile profilo di efficacia, tollerabilità e sicurezza.

A mio giudizio solamente alcune condizioni cliniche, quali per esempio l'anemia in malati con elevati livelli di infiammazione cronica ed epcidina, hanno un'indicazione specifica al trattamento con anti-IL6 oppure specifiche comorbilità o conosciute intollerabilità.

Per quanto riguarda i biosimilari occorre attendere gli studi registrati fondati su solide basi scientifiche.

Per chiudere, una domanda sul Centro da lei diretto. Quali ad oggi i risultati più significativi conseguiti e quali invece le criticità da fronteggiare?

La criticità maggiore è legata alla terribile tragedia che ha colpito qualche anno fa L'Aquila e di cui paghiamo ancora le conseguenze in termini ambientali, di vita quotidiana e di disponibilità di risorse. L'aspetto positivo è che a fronte delle difficoltà ambientali, il numero di pazienti sottoposti a screening per diagnosi di malattie reumatiche è in costante aumento. ■ ML

IL CLINICO E LA LIBERTÀ DI SCELTA DELLA TERAPIA PIÙ APPROPRIATA

A colloquio con **Fabrizio Cantini**

Direttore UOC Reumatologia Azienda USL 4 Prato
Ospedale Misericordia e Dolce

Farmaci biologici per l'artrite reumatoide: quali sono le variabili che il clinico prende in considerazione per la scelta della terapia?

L'artrite reumatoide (AR) è caratterizzata da un processo infiammatorio cronico che in epoca prebiologici, nei casi più severi, determinava gravi alterazioni strutturali delle articolazioni con esito in deformità, anchilosi ed invalidità. La ricerca degli ultimi 25 anni ha permesso di sviluppare una serie di farmaci per la terapia dell'AR, denominati 'biologici' o 'biotecnologici', che hanno cambiato la storia naturale della malattia permettendo il controllo dei sintomi e soprattutto arrestando la progressione del danno articolare con evidenti ripercussioni positive sulla qualità della vita dei pazienti. Attualmente per il trattamento dell'AR disponiamo di 9 molecole (etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab, abatacept, rituximab, anakinra, tocilizumab) approvate dal Ministero della Salute. Questi farmaci hanno in comune la caratteristica di inibire l'anomala risposta linfocitaria T o B, responsabile del processo infiammatorio dell'AR. In particolare 5 molecole (etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab e certolizumab) agiscono bloccando il tumor necrosis factor alfa (TNF α), citochina prodotta in eccesso dalla linea linfocitaria T, anakinra inibisce l'azione dell'interleuchina-1, abatacept modula l'azione dei linfociti T28 bloccandone il segnale di costimolazione, rituximab agisce sui linfociti B inibendo i linfociti CD20, e tocilizumab inibisce l'interleuchina-6 prodotta dai linfociti T. Infliximab, tocilizumab, abatacept e rituximab sono somministrati per endovena e i rimanenti per iniezione sottocutanea. Le diversità tra le singole molecole risiedono nella diversa rapidità d'azione e nella variabilità degli intervalli di somministrazione: mensile per tocilizumab e abatacept, bimensile per infliximab, semestrale per rituximab, quotidiana per anakinra, settimanale per etanercept, bisettimanale per adalimumab e certolizumab e mensile per golimumab.

Fatta questa doverosa premessa entro nel merito della domanda: a ben vedere, di fronte ad un armamentario farmacologico così vario si potrebbe pensare a difficoltà o imbarazzo nella scelta da parte del clinico. Personalmente, di fronte a qualsiasi tipo di paziente, mi auguro di disporre di più alternative terapeutiche senza sentirmi oberato dal peso della scelta.

In questo senso va precisato che l'attuale normativa sull'uso dei biologici comporta un primo gradino di selezione, poiché l'impiego è indicato per i pazienti non responsivi alle terapie tradizionali (in particolare al metotressato) e, qualora vi sia l'indicazione al-

l'uso del biologico, i farmaci di primo impiego sono i cinque inibitori del TNF α , anakinra e tocilizumab, mentre abatacept e rituximab possono essere impiegati al fallimento dei precedenti.

Fatta questa prima distinzione, le variabili che condizionano la scelta sono rappresentate dalla diversa via di somministrazione, dalla diversa frequenza di somministrazione, dalla massa corporea, dalla presenza di co-morbilità, dall'età, ceto sociale e grado di cultura del paziente, e dall'esperienza del clinico. In linea generale i pazienti prediligono i farmaci per via sottocutanea da autosomministrarsi a domicilio ad intervalli più lunghi possibile. Tuttavia è l'esperienza del clinico che deve guidare la scelta: se il paziente è obeso, è preferibile impiegare i farmaci per via endovenosa con possibilità di aggiustare la dose al singolo paziente. Lo stesso è consigliabile di fronte al paziente che dimostra scarsa attitudine ad automedicarsi oppure appartiene a un ceto sociale o ha un grado di cultura e di educazione tali da farne dubitare la corretta conservazione dei farmaci in frigorifero o il corretto rispetto degli intervalli di somministrazione. Al contrario i farmaci da somministrare per via endovenosa sono sconsigliabili per pazienti che per motivi di lavoro non sono in grado di assicurare un corretto rispetto dei tempi di infusione. E ancora, i farmaci anti-TNF, per la loro sicurezza in caso di gravidanza, sono comunque da preferire nella donna in età fertile, mentre in caso di comorbilità la scelta deve essere modulata per il singolo paziente. Le ca-

ratteristiche dei singoli casi guidano il clinico nella scelta in base all'acuzie dell'AR e alla positività dei biomarcatori specifici. A questo proposito da alcuni anni si stanno moltiplicando gli studi di immunologia ed immunogenetica volti ad identificare i biomarcatori utili a predire la risposta ad un biologico anziché a un altro.

Alla luce di quanto detto, quanto è importante che al clinico sia riconosciuta libertà di scelta della terapia più appropriata?

In base a quanto detto precedentemente la risposta mi sembra scontata: questi farmaci, diversi per caratteristiche di molecola, di meccanismo d'azione e di tipologia di somministrazione fanno sentire il clinico sicuro di ottenere il risultato più lusinghiero, e ogni condizionamento della scelta comporta un peggioramento della qualità assistenziale. Aggiungo che nella scelta del farmaco entra in gioco fortemente la volontà del paziente, pertanto il limite alla libertà di scelta per il medico si traduce in limitazione della libertà del paziente.

Equivalenza terapeutica e farmaci biologici: tema dibattuto e molto caldo oggi, soprattutto in una Regione come la Toscana. Qual è il suo punto di vista?

È una tematica che conosco bene e che non mi vede d'accordo su almeno due punti fondamentali, per discutere i quali occorrerebbe molto tempo. Mi limito a dire che l'esigenza di riduzione della spesa non può passare sul cadavere dei medici, quasi che fossero loro i responsabili dei problemi di bilancio. In seconda battuta non concordo sull'interpretazione data al concetto di equivalenza terapeutica, in particolare per gli anti-TNF. Infatti l'equivalenza terapeutica non si misura solo in termini di efficacia, ma comporta una stima anche della sicurezza d'impiego del singolo farmaco, della diversa durata di efficacia nel tempo, la diversa via di somministrazione e, perché no, i diversi costi. Mi rendo conto che l'elevato costo dei biologici rappresenta un problema, ma mi chiedo perché non si guarda al futuro facendo riferimento ai dati di organismi sanitari di altri Paesi, dai quali si evince che spendere molto 'ora' significa risparmiare nel lungo termine. Per questi farmaci impiegati nella terapia dell'AR è infatti 'certificato' il buon rapporto di costo/efficacia, ossia che i costi assistenziali per paziente alla lunga si riducono poiché minori sono le giornate di lavoro perse dal paziente stesso e dai familiari, le visite specialistiche, i ricoveri, gli interventi chirurgici, gli assegni di invalidità. Non capisco inoltre perché l'attenzione della Regione Toscana si è focalizzata solo su due molecole (adalimumab ed etanercept), peraltro diverse: questo comporterà grossi limiti alla libertà di scelta del medico e del paziente. Per rimanere in tema di equivalenza terapeutica, si sta affaccian-



do all'orizzonte la problematica di farmaci biosimilari, cioè simili al medicinale biotecnologico già in commercio. Il problema sta proprio nel nome: sono 'simili', ma 'non uguali' alla molecola di riferimento, suscitando molte perplessità sulle modalità di produzione del farmaco nelle sue varie e complicate fasi. È certo che il loro avvento costituirà motivo di risparmio di spesa, ma personalmente, pensando anche ad esperienze negative con i biosimilari in altre discipline mediche, nutro molti dubbi sulla loro effettiva efficacia e sicurezza di impiego. Per i medici sarà arduo abbandonare farmaci testati e sicuri sui quali si sono fatti una lunga esperienza: un proverbio toscano precisa che "Chi ha vitella in tavola non mangia cipolla!".

Con riferimento specifico agli antagonisti del Tumor Necrosis Factor α , quali sono gli elementi che li differenziano sia in termini farmacologici sia clinici?

La risposta è facile. Attualmente disponiamo di cinque molecole diverse per tipologia, meccanismo d'azione, capacità di legare il TNF α , farmacocinetica, biodisponibilità, emivita, frequenza e tipologia di somministrazione. Descrivere le peculiarità del singolo farmaco sarebbe lungo e forse noioso, ma chi ha un po' di esperienza clinica sa che la diversità delle cinque molecole è testimoniata dall'efficacia dello switching terapeutico: se fossero uguali non si comprende come un paziente che non ha risposto o che smette di rispondere al primo, talora al secondo o al terzo anti-TNF, trovi beneficio dall'impiego di un quarto o un quinto.

Per chiudere, cosa si aspetta e cosa si auspica per il futuro nei termini di livello e omogeneità di accesso alle terapie biologiche in Italia?

Penso che indietro non si possa tornare: questa classe di farmaci ha rivoluzionato positivamente il trattamento dell'AR e di altre patologie reumatiche di tipo infiammatorio quali le spondiloartriti e l'artrite psoriasica. L'esigenza di assicurare queste terapie sorge dai pazienti stessi: sto raccogliendo le loro riflessioni su come hanno vissuto la propria malattia in era pre- e post-biologici in termini di sofferenza, depressione, limiti alle capacità lavorative e alla vita di relazione, e posso assicurare che certe testimonianze fanno rabbrivire. Pertanto, ritengo che il massimo sforzo da parte dei medici e delle autorità regolatorie debba essere prodotto in un'unica direzione: assicurare la libera scelta da parte del medico e del paziente e l'appropriatezza della prescrizione. Quest'ultima, analogamente a quanto accade nella quasi totalità dei Paesi europei, può essere monitorata attraverso l'adozione di un registro nazionale che certifichi l'indicazione all'uso del singolo biologico e ne consenta di monitorare l'efficacia e la sicurezza nel singolo paziente. ■ ML

Vivere con l'artrite reumatoide: i bisogni del paziente e le soluzioni

La diffusione delle patologie reumatiche in Italia, e il peso che esse hanno sulla vita di ogni singola persona che ne soffre e di conseguenza sulla società tutta, ci mette necessariamente di fronte a una serie di problemi e criticità che devono essere affrontati, ma anche a bisogni e soluzioni che devono finalmente essere soddisfatti.

Vivere con un'artrite reumatoide vuol dire affrontare quotidianamente difficoltà che derivano non solo dalla patologia in sé, ma anche dal mondo esterno, difficoltà oggettive che modificano inesorabilmente la qualità di vita della persona stessa, rendendo la cronicità che caratterizza questa patologia un ostacolo insormontabile.

Come associazione, APMAR focalizza il proprio impegno per dar voce alle esigenze di coloro che rappresenta, esigenze non solo assistenziali, ma anche psicologiche e pratiche, al fine di ottenere quei cambiamenti considerevoli che possano incidere positivamente sulla vita di ogni paziente cronico. Tra i tanti elementi oggettivi, sicuramente importanti, che condizionano la valutazione della qualità della vita di una persona con AR, la nostra battaglia da anni è incentrata su alcuni particolari 'ostacoli' che segnano profondamente la nostra vita di pazienti cronici: diagnosi tardiva, mancanza di un modello assistenziale a misura di 'paziente' e di una governance/rete assistenziale, differente accesso alle terapie tra le Regioni.

Il percorso che le persone affette da AR devono affrontare per ottenere una diagnosi si rivela spesso lungo e tortuoso: liste di attesa troppo lunghe portano non solo ad un ritardo nella diagnosi, ma anche ad un ritardo nell'inizio della giusta terapia, con l'inevitabile conseguenza di una disabilità a cui non si era preparati e che si è costretti ad accettare.

L'efficacia terapeutica dei farmaci biologici è ormai dimostrata: sono farmaci che di fatto arrestano la progressione del danno articolare e quindi l'avanzata della disabilità nella maggior parte dei casi; è però necessario ribadire ancora una volta che nelle patologie reumatiche