



REGIONE DEL VENETO

giunta regionale

DECRETO N. **329** DEL **22 DIC. 2015**

OGGETTO: Primo aggiornamento dei Centri autorizzati alla prescrizione di farmaci biologici nelle aree reumatologica, dermatologica e gastroenterologica e del relativo documento di indirizzo regionale (DGR n. 641 del 7 maggio 2013).

NOTE PER LA TRASPARENZA:

Il presente provvedimento di revisione della DGR n. 641 del 7 maggio 2013 aggiorna l'allegato A3 "Centri Autorizzati alla prescrizione di farmaci Biologici - aree reumatologica/dermatologica/gastroenterologia", l'allegato A3.1 "Linee di indirizzo per l'impiego dei farmaci biologici impiegati in area reumatologica, dermatologica e gastroenterologica nella Regione del Veneto" e le relative schede di prescrizione/monitoraggio (già allegati A3.1.a, A3.1.b e A3.1.c).

IL DIRETTORE GENERALE
AREA SANITA' E SOCIALE

VISTO il decreto legge 6 luglio 2012, n. 95 "Disposizioni urgenti per la revisione della spesa pubblica con invarianza dei servizi ai cittadini nonché misure di rafforzamento patrimoniale delle imprese del settore bancario" convertito con modificazioni dalla legge 7 agosto 2012 n. 135, con particolare riferimento all'art. 15 "Disposizioni urgenti per l'equilibrio del settore sanitario e misure di governo della spesa farmaceutica" di razionalizzazione e riduzione del tetto di spesa farmaceutica con decorrenza dall'anno 2013;

CONSIDERATO che la L. R. 29.06.2012, n. 23 "Norme in materia di programmazione socio sanitaria e approvazione del Piano Socio-sanitario 2012-2016", prevedeva l'implementazione di modelli organizzativi atti a garantire la qualità delle cure e della presa in carico del paziente;

VISTA la DGR 18 giugno 2013, n. 952 "Nuova disciplina di riordino della rete regionale delle Commissioni Terapeutiche preposte al controllo dell'appropriatezza prescrittiva, al governo della spesa farmaceutica e alla definizione dei Prontuari Terapeutici Aziendali (PTA). Abrogazione DGR n. 1024/1976 e s.m.i" che attribuisce alla Commissione Tecnica Regionale Farmaci (CTRF) il compito di "individuare e proporre alla Segreteria per la Sanità obiettivi di miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva e controllo della spesa, nonché pareri sui provvedimenti di aggiornamento e revisione dei centri autorizzati alla prescrizione di farmaci con PT/nota AIFA o di ambito specialistico", "redigere linee guida farmacologiche e percorsi diagnostico-terapeutici" e "attuare interventi finalizzati a migliorare l'appropriatezza e l'uso sicuro delle terapie farmacologiche" nonché al Direttore Generale Area Sanità e Sociale il compito di approvare le determinazioni assunte dalla CTRF;

VISTA la DGR 19 novembre 2013, n. 2122 "Adeguamento delle schede di dotazione ospedaliera delle strutture pubbliche e private accreditate, di cui alla l.r. 39/1993, e definizione delle schede di dotazione territoriale delle unità organizzative dei servizi e delle strutture di ricovero intermedie. PSSR 2012-2016. Deliberazione n. 68/CR del 18 giugno 2013";

VISTA la DGR 24 febbraio 2015, n. 205 "Modifica delle schede di dotazione ospedaliera dell'Azienda Ospedaliera di Padova e dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona. DGR n. 2122 del 19 novembre 2013. Deliberazione n. 51/CR del 27 maggio 2014";

VISTA la DGR 29 dicembre 2014, n. 2707 *“Riconoscimento dei Centri regionali specializzati delle strutture ospedaliere pubbliche qualificate hub dalla DGR n. 2122 del 19 novembre 2013. Deliberazione n. 14 dell'11 gennaio 2011”*;

VISTA la DGR 7 maggio 2013, n. 641 *“Elenco dei Centri Prescrittori per l'impiego di farmaci a carico del Servizio Sanitario Nazionale autorizzati nella Regione Veneto. Pubblicazione delle linee guida regionali per la prescrizione di farmaci che necessitano di monitoraggio intensivo”*, che individuava in prima istanza i Centri autorizzati alla prescrizione di farmaci biologici per le aree reumatologica, dermatologica e gastroenterologica e definiva le *“Linee di indirizzo per l'impiego dei farmaci biologici impiegati in area reumatologica, dermatologica e gastroenterologica nella Regione del Veneto”* condizionando la prescrizione alla compilazione delle schede di terapia cartacee (Allegato A3.1 alla DGR n. 641/2013), nelle more dell'informatizzazione delle stesse nel Registro Regionale Biologici;

CONSIDERATO che la citata DGR n. 641/2013 incaricava il Direttore Generale Area Sanità e Sociale ad adottare ogni necessario provvedimento che garantisse ai pazienti il ricorso in tempi celeri ai farmaci autorizzati da AIFA per nuove indicazioni terapeutiche;

CONSIDERATO che nei due anni successivi all'adozione della DGR n. 641/2013 sono divenuti disponibili a carico del SSN, nelle aree oggetto del presente decreto, nuove indicazioni e vie di somministrazione per i medicinali biologici, nuovi medicinali biologici e biosimilari e che, a partire da gennaio 2015, è attivo il Registro Regionale Biologici;

PRESO ATTO che le schede di terapia cartacee di cui all'Allegato A3.1 alla DGR n. 641/2013 sono state definitivamente sostituite dal Registro Regionale Biologici;

VISTA la DGR n. 2525 del 23 dicembre 2014 *“Determinazione degli obiettivi di salute e di funzionamento dei servizi per le Aziende Ulss del Veneto, l'Azienda Ospedaliera di Padova, l'Azienda ospedaliera Universitaria integrata di Verona e per l'Irccs “Istituto oncologico veneto” per l'anno 2015”*, che ha identificato nell'obiettivo C.8.1 uno specifico obiettivo relativo sia all'appropriatezza prescrittiva che all'aderenza alla terapia farmacologica, prevenendo in particolare per i registri di monitoraggio regionale la rispondenza tra quanto presente nel flusso DDF3 e quanto dispensato nel registro regionale;

CONSIDERATO che per i farmaci sottoposti a Registro di Monitoraggio AIFA, la prescrizione dovrà comunque avvenire attraverso la compilazione del Registro di Monitoraggio AIFA (secondo le modalità definite dalla stessa sul sito www.agenziafarmaco.gov.it/registri/), per ottemperare agli adempimenti di legge previsti dall'Agenzia Italiana sul Farmaco;

DATO ATTO che la CTRF ha ritenuto opportuno identificare - sentiti gli specialisti per materia - i requisiti minimi obbligatori che i Centri prescrittori di farmaci biologici impiegati nelle aree oggetto del presente decreto devono possedere per garantire una prescrizione appropriata e sicura di tali farmaci, ritenendo di distinguere la gestione del paziente pediatrico da quella del paziente adulto;

PRESO ATTO delle attestazioni rese dai Direttori Generali delle Aziende Sanitarie circa il possesso dei requisiti minimi definiti dalla CTRF e della valutazione di tali attestazioni effettuata dalla CTRF con il supporto degli specialisti di riferimento regionale per ciascuna area terapeutica;

RITENUTO, pertanto, che al fine di migliorare l'appropriatezza e l'uso sicuro delle terapie farmacologiche si è reso necessario aggiornare l'elenco dei Centri prescrittori nonché le *“Linee di indirizzo per l'impiego dei farmaci biologici impiegati in area reumatologica, dermatologica e gastroenterologica nella Regione del Veneto”*, in linea con l'attività svolta dalla CTRF a supporto delle scelte finalizzate all'adozione del presente provvedimento;

VISTA la DGR 25 novembre 2013, n. 2140 *“Organizzazione amministrativa della Giunta regionale: istituzione delle strutture organizzative in attuazione della legge regionale n. 54 del 31.12.2012. Deliberazione della Giunta regionale n. 67/CR del 18 giugno 2013”*;

DECRETA

1. di individuare i Centri autorizzati alla prescrizione dei farmaci biologici nelle aree reumatologica, dermatologica e gastroenterologica come da **Allegato A** al presente provvedimento, da considerarsi sostitutivo dell'Allegato A3 alla DGR n. 641/2013;
2. di approvare le *“Linee di indirizzo per l’impiego dei farmaci biologici impiegati in area reumatologica, dermatologica e gastroenterologica nella Regione del Veneto”*, **Allegato B** al presente provvedimento da considerarsi sostitutivo dell'Allegato A3.1 alla DGR n. 641/2013;
3. di stabilire, anche ai fini del raggiungimento dell’obiettivo C.8.1 citato in premessa, che la prescrizione dei medicinali biologici nelle aree oggetto del presente decreto da parte dei Centri di cui al punto 1 avverrà attraverso la compilazione del Registro Regionale Biologici (disponibile all’indirizzo <https://registriveneto.cineca.org>), sostitutivo delle schede di terapia cartacee di cui agli Allegati A3.1.a, A3.1.b e A3.1.c alla DGR n. 641/2013;
4. di rinviare ad un successivo provvedimento la revisione ed integrazione dei Centri individuati al punto 1, sulla base di sopravvenute esigenze o eventuali richieste di integrazione;
5. di dare atto che il presente provvedimento non comporta spesa a carico del bilancio regionale;
6. di comunicare il presente provvedimento alle Aziende ULSS, Aziende Ospedaliere, IRCCS e Strutture private-accreditate regionali;
7. di pubblicare il presente provvedimento nel Bollettino Ufficiale della Regione.



F.to Dr. Domenico Mantoan

Allegato A al Decreto n. 329 del 22.12.2015

pag. 1/5

**ELENCO DEI CENTRI AUTORIZZATI ALLA PRESCRIZIONE DI FARMACI BIOLOGICI PER IL PAZIENTE ADULTO E PEDIATRICO
AREA REUMATOLOGICA, DERMATOLOGICA E GASTROENTEROLOGICA**

CENTRI AUTORIZZATI ALLA PRESCRIZIONE DI FARMACI BIOLOGICI PAZIENTE ADULTO – AREA REUMATOLOGICA (<i>artrite reumatoide, spondilite anchilosante, spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica di spondilite anchilosante, artrite psoriasica</i>)		
Principi attivi: Abatacept, Adalimumab, Anakinra, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab, Rituximab, Tocilizumab, Ustekinumab.		
AULSS/AO/IRCCS	Struttura autorizzata	Sede
1 Belluno	U.O.C Medicina Generale (specialisti in Reumatologia)	Belluno
3 Bassano	Struttura Semplice di Reumatologia - afferente alla U.O.C di Medicina Interna	Bassano del Grappa
4 Thiene	U.O.S. Reumatologia afferente alla Medicina	Schio
6 Vicenza	U.O.C. Medicina Generale 1 (specialisti in Reumatologia)	Vicenza
7 Pieve di Soligo	U.O.C. Medicina (specialisti in Reumatologia)	Vittorio Veneto
8 Asolo	U.O.S. Reumatologia afferente alla U.O.C. di Medicina Generale	Montebelluna
9 Treviso	U.O.S Reumatologia afferente alla U.O.C. Medicina II	Treviso
10 Veneto Orientale	U.O.C. Medicina Generale (specialisti in Reumatologia)	S. Donà di Piave
12 Venezia	U.O.S.D. di Reumatologia	Mestre, Venezia
16 Padova	S.S. Reumatologia	Ospedale S. Antonio
18 Rovigo	U.O.S. Endocrinologia e Reumatologia afferente alla U.O.C. Medicina	Rovigo
20 Verona	U.O.C. Medicina Generale (specialisti in Reumatologia)	San Bonifacio
22 Bussolengo	U.O.S.D. Reumatologia	Negrar
22 Bussolengo	Servizio di Reumatologia afferente alla U.O. di Medicina Generale	Peschiera del Garda
AOPD	U.O.C. Reumatologia	Padova
AOUIVR	U.O.C. Medicina Generale (specialisti in Reumatologia)	Verona
	U.O.C. Reumatologia	Verona

CENTRI AUTORIZZATI ALLA PRESCRIZIONE DI FARMACI BIOLOGICI PAZIENTE ADULTO – AREA DERMATOLOGICA (<i>psoriasi a placche e artrite psoriasica</i>)		
Principi attivi: Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab, Ustekinumab.		
AULSS/AO/IRCCS	Struttura autorizzata	Sede ospedaliera
1 Belluno	U.O.S. Dermatologia	Belluno
6 Vicenza	U.O.C. Dermatologia	Vicenza
9 Treviso	U.O.C. Dermatologia	Treviso
12 Venezia	U.O.C. Dermatologia	Venezia, Mestre
18 Rovigo	U.O.S.D. Dermatologia	Rovigo
AOPD	U.O.C. Dermatologia	Padova
AOUIVR	Clinica dermatologica	Verona

CENTRI AUTORIZZATI ALLA PRESCRIZIONE DI FARMACI BIOLOGICI PAZIENTE ADULTO – AREA GASTROENTEROLOGICA <i>(malattie infiammatorie croniche intestinali)</i>		
Principi attivi: Adalimumab, Golimumab, Infliximab.		
AULSS/AO/IRCCS	Struttura autorizzata	Sede ospedaliera
1 Belluno	U.O.C Gastroenterologia	Belluno
2 Feltre	U.O.C Gastroenterologia	Feltre
3 Bassano	U.O.C Gastroenterologia	Bassano
4 Alto Vicentino	UOSD di Endoscopia	Santorso
5 Ovest Vicentino	UOSD Gastroenterologia ed endoscopia digestiva	Montecchio Maggiore
6 Vicenza	U.O.C. Gastroenterologia	Vicenza
7 Pieve di Soligo	U.O.C. Gastroenterologia	Conegliano
8 Asolo	U.O.C. Gastroenterologia	Castelfranco Veneto - Montebelluna
9 Treviso	U.O.C. Gastroenterologia	Treviso
12 Venezia	U.O.C. Gastroenterologia	Venezia
13 Mirano	UOSD Gastroenterologia	Dolo
15 Alta Padovana	U.O.C. Gastroenterologia	Camposampiero
16 Padova	U.O.C Gastroenterologia	Padova
17 Monselice	U.O. Gastroenterologia	Monselice
18 Rovigo	U.O.C Gastroenterologia	Rovigo
20 Verona	U.O.C Gastroenterologia	San Bonifacio
21 Legnago	U.O.C Gastroenterologia	Legnago
22 Bussolengo	UOSD Gastroenterologia	Bussolengo, Negrar, Peschiera del Garda
AO PD	U.O.C. Gastroenterologia	Padova
AQUI VR	U.O.C. Gastroenterologia	Verona

CENTRI AUTORIZZATI ALLA PRESCRIZIONE DI FARMACI BIOLOGICI PAZIENTE PEDIATRICO – AREA REUMATOLOGICA (<i>artrite idiopatica giovanile, artrite psoriasica</i>)			
Principi attivi: Abatacept, Adalimumab, Etanercept, Tocilizumab.			
AULSS/AO/IRCCS	Struttura autorizzata	Sede	
6 Vicenza	UOC Pediatria	Vicenza	
AO PADOVA	UOSD Reumatologia Pediatrica c/o UOC Pediatria	Padova	Con funzione di Centro Regionale di riferimento
AOUI VERONA	UOC Reumatologia, UOC di Pediatria	Verona	

CENTRI AUTORIZZATI ALLA PRESCRIZIONE DI FARMACI BIOLOGICI PAZIENTE PEDIATRICO – AREA REUMATOLOGICA (<i>artrite idiopatica giovanile sistemica</i>)			
Principi attivi: Canakinumab.			
AULSS/AO/IRCCS	Struttura autorizzata	Sede	
AO PADOVA	UOSD Reumatologia Pediatrica c/o UOC Pediatria	Padova	Con funzione di Centro Regionale di riferimento
AOUI VERONA	UOC Reumatologia, UOC di Pediatria	Verona	

CENTRI AUTORIZZATI ALLA PRESCRIZIONE DI FARMACI BIOLOGICI PAZIENTE PEDIATRICO – AREA DERMATOLOGICA (<i>psoriasi a placche e artrite psoriasica</i>)			
Principi attivi: Etanercept.			
AULSS/AO/IRCCS	Struttura autorizzata	Sede	
AOPD	UOS Dermatologia Pediatrica c/o UOC Dermatologia	Padova	Con funzione di Centro Regionale di riferimento
AOUIVR	UOC Dermatologia	Verona	

CENTRI AUTORIZZATI ALLA PRESCRIZIONE DI FARMACI BIOLOGICI PAZIENTE PEDIATRICO – AREA GASTROENTEROLOGICA <i>(malattie infiammatorie croniche intestinali)</i>			
Principi attivi: Infliximab.			
AULSS/AO/IRCCS	Struttura autorizzata	Sede	
1 Belluno	UOC Pediatria, UOC Gastroenterologia	Belluno	
2 Feltre	UOC Pediatria, UOC Gastroenterologia	Feltre	
6 Vicenza	UOC. Pediatria	Vicenza	
9 Treviso	UOC. Pediatria	Treviso	
17 Monselice	UOSD Gastroenterologia	Monselice	
20 Verona	UOC Pediatria e patologia neonatale	San Bonifacio	
22 Bussolengo	UOSD Gastroenterologia	Bussolengo	
22 Bussolengo	UOC Pediatria, UOC Gastroenterologia	Negrar	
AO PD	UOS Gastroenterologia, Endoscopia Digestiva ed Epatologia Pediatrica	Padova	Con funzione di Centro Regionale di riferimento
AQUI VR	UOC Pediatria	Verona	



**Linee di Indirizzo per l'impiego dei farmaci biologici impiegati in area
Reumatologica, Dermatologica e Gastroenterologica nella Regione del Veneto
(aggiornamento a ottobre 2015)**

Premessa

Con DGR n. 641 del 7 maggio 2013, la Regione del Veneto definiva le “*Linee di indirizzo per l'impiego dei farmaci biologici impiegati in area reumatologica, dermatologica e gastroenterologica nella Regione del Veneto*” (allegato A3.1), allo scopo di uniformare i comportamenti d'impiego dei farmaci biologici nei rispettivi ambiti. Inoltre, al fine di verificare l'appropriatezza prescrittiva e poter analizzare comparativamente le modalità prescrittive dei diversi Centri, condizionava la prescrizione dei farmaci biologici alla compilazione di una scheda di terapia regionale, diversificata per le tre aree cliniche, da compilarli su modello cartaceo in attesa dell'implementazione di un registro informatizzato (allegati A3.1a, A3.1b e A3.1c).

Il cambiamento dello scenario terapeutico intercorso da maggio 2013 ad oggi (disponibilità a carico del SSN di nuovi medicinali, nuove indicazioni terapeutiche, nuove vie di somministrazione, farmaci biosimilari), l'aggiornamento dei prezzi di cessione al SSN dei medicinali e l'attivazione del Registro Regionale Biologici informatizzato rende necessario un aggiornamento delle Linee di Indirizzo regionale di cui all'allegato A3.1 alla DGR n. 641/2013 nei paragrafi (riportati in grassetto nel testo):

- 2. FARMACI DISPONIBILI
- 4. COSTI E REGIMI TERAPEUTICI
- 7. SCHEDE DI PRESCRIZIONE DELLA TERAPIA
- 8. ALLESTIMENTO E DISPENSAZIONE DEI FARMACI
- 9. MONITORAGGIO E DEFINIZIONE DEGLI INDICATORI

Rimangono invariati i rimanenti paragrafi.

Con la citata DGR n. 641/2013, inoltre, la Regione del Veneto individuava i Centri prescrittori dei farmaci biologici impiegati in area reumatologica, dermatologica e gastroenterologica (allegato A3).

Successivamente, la Commissione Tecnica Regionale Farmaci (CTRF), sentiti gli specialisti per materia, ha ritenuto opportuno identificare i requisiti minimi obbligatori che i Centri devono possedere per garantire una prescrizione appropriata e sicura di tali farmaci, distinguendo la gestione del paziente pediatrico da quella del paziente adulto. Ha ritenuto altresì opportuno identificare - limitatamente all'area pediatrica - tre Centri Regionali di riferimento, uno per ognuna delle seguenti aree di utilizzo dei farmaci biologici: area reumatologica, area dermatologica e area gastroenterologica, con funzioni di indirizzo e di revisione delle pratiche prescrittive.

Pertanto, le Linee di Indirizzo vengono integrate con il paragrafo “10. REQUISITI MINIMI DEI CENTRI PRESCRITTORI PER IL PAZIENTE ADULTO E PEDIATRICO E INDIVIDUAZIONE DEI CENTRI REGIONALI DI RIFERIMENTO PER IL PAZIENTE PEDIATRICO”.

INDICE

1. PREVALENZA ED INCIDENZA DELLE PATOLOGIE TRATTATE CON BIOLOGICI IN ITALIA ED IN VENETO
2. FARMACI DISPONIBILI (aggiornato a ottobre 2015)
3. SCELTA DELLA TERAPIA
4. COSTI E REGIMI TERAPEUTICI (aggiornato a ottobre 2015)
5. QUANDO INIZIARE LA TERAPIA CON UN FARMACO BIOLOGICO
6. QUANDO E' POSSIBILE SOSPENDERE LA TERAPIA CON UN FARMACO BIOLOGICO
7. SCHEDE DI PRESCRIZIONE DELLA TERAPIA (aggiornato a ottobre 2015)
8. ALLESTIMENTO E DISPENSAZIONE DEI FARMACI (aggiornato a ottobre 2015)
9. MONITORAGGIO E DEFINIZIONE DEGLI INDICATORI (aggiornato a ottobre 2015)
10. REQUISITI MINIMI DEI CENTRI PRESCRITTORI PER IL PAZIENTE ADULTO E PEDIATRICO E INDIVIDUAZIONE DEI CENTRI REGIONALI DI RIFERIMENTO PER IL PAZIENTE PEDIATRICO (inserito a ottobre 2015)

1. PREVALENZA ED INCIDENZA DELLE PATOLOGIE TRATTATE CON BIOLOGICI IN ITALIA ED IN VENETO

I dati epidemiologici di prevalenza ed incidenza, estrapolati dalla letteratura sono riportati nella **tabella 1**: le patologie analizzate sono quelle che necessitano di un trattamento con farmaci biologici ossia artrite reumatoide e psoriasica, spondilite anchilosante, psoriasi, colite ulcerosa e malattia di Crohn. Ad eccezione delle stime di incidenza di artrite psoriasica e spondilite anchilosante, i dati di letteratura riportati sono sempre relativi all'ambito italiano. I valori di prevalenza sono presentati come casi su 100.000 abitanti mentre i tassi di incidenza come casi su 100.000 persone/anno. Si evidenzia una certa variabilità nelle stime. In particolare, secondo il rapporto ARNO sulle patologie osteoarticolari, l'artrite reumatoide (AR) è una malattia infiammatoria cronica, con una prevalenza in Italia dello 0,4% circa (se si considerano i soggetti con codice di esenzione che riconduce alla patologia), che colpisce le donne con un rapporto 3:1 rispetto agli uomini e con un picco di incidenza tra i 50 e i 60 anni. Se si considerano solo i pazienti che, oltre ad avere un codice di esenzione, ricevono anche trattamento farmacologico, la prevalenza si riduce allo 0,26% (con picco massimo tra i 70 e i 79 anni) e che, verosimilmente, sono la quota di pazienti affetti dalle forme più severe e, pertanto, maggiormente sintomatiche della patologia [1].

Tabella 1 - Prevalenza ed incidenza in Italia

Patologia	Prevalenza / 100.000	Rif Prev	Incidenza / 100.000	Rif Inc
Artrite reumatoide	260 – 400 [1] 460 [2] 310 [3]	Osservatorio ARNO [1]	98 [5]	Benucci et al 2008 [5]
Artrite psoriasica	420 [2] 100 [3]	Salaffi et al 2005 [2]	3- 23 [6]*	Catanoso et al 2012 [6]*
Spondilite anchilosante	370 [2]	Cimino et al 2002 [3]	6,3 – 7,3 [7]§	Olivieri et al 2002 [7]§
Psoriasi	3.100 [4]	Naldi et al 2004 [4]	231-320 [8]	Vena et al 2010 [8]
Colite ulcerosa	121 [9]	Trallori et al 1996 [9]	7,7 [9] 5,17 [10] 7 – 10 [11]	Trallori et al 1996 [9] Tragnone et al 1996 [10] Shivanada et al 1996 [11]
Malattia di Crohn	40 [9]		2,8 [9] 2,28 [10] 2,7 – 3,2 [11]	

*Non esistono dati italiani di incidenza, si sono considerati il massimo e il minimo trovati in una review italiana. Il 3 su 100.000 fa riferimento a uno studio greco, mentre il 23 su 100.000 a uno studio finlandese.

§Non esistono dati italiani di incidenza, si sono considerati i valori massimo e minimo trovati in una review italiana. Il 6,3 su 100.000 fa riferimento a uno studio finlandese, mentre il 7,3 su 100.000 a uno studio USA. Nel documento si sottolinea che i dati di incidenza relativi alla spondilite anchilosante sono stabili ormai da molti anni e che non è previsto un aumento della casistica.

La **tabella 2** riporta le stime di prevalenza ed incidenza delle patologie considerate, rapportate alla popolazione adulta della Regione Veneto (età ≥ 18 anni) [12].

Tabella 2 - Stima pazienti prevalenti ed incidenti in Veneto ≥18 anni

Patologia	Popolazione Veneto ≥18 anni nel 2011	Prevalenza / 100.000 Min - Max	Prevalenti Min - Max	Incidenza/ 100.000 Min - Max	Incidenti Min - Max
Artrite reumatoide	4.103.445	310 - 460	12.721 – 18.876	98	4.021
Artrite psoriasica	4.103.445	100 - 420	4.103 – 17.234	3- 23	123 - 944
Spondilite anchilosante	4.103.445	370	15.183	6,3 – 7,3	259 - 300
Psoriasi	4.103.445	3.100	127.207	231-320	9.479 – 13.131
Colite ulcerosa	4.103.445	121	4.965	5,17 -10	212 - 410
Malattia di Crohn	4.103.445	40	1.641	2,28 – 3,2	94 - 131

2. FARMACI DISPONIBILI (aggiornato a ottobre 2015)

Il panorama terapeutico offre un'ampia gamma di alternative tra i farmaci biologici per la cura delle patologie considerate. Essi afferiscono a categorie terapeutiche differenti: inibitori del Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) (certolizumab pegol, golimumab, infliximab, etanercept, adalimumab), inibitori dell'interleuchina (anakinra, tocilizumab, ustekinumab, canakinumab), anticorpi monoclonali (rituximab) ed immunosoppressori selettivi (abatacept).

Le presenti linee di indirizzo si riferiscono agli usi in label. Per gli usi off-label si deve seguire la normativa vigente. Nella **tabella 3** sono riportate le indicazioni ministeriali a carico del SSN relative alle patologie considerate e l'eventuale associazione a metotrexate (MTX) o meno.

Tabella 3 – Indicazioni a carico del SSN dei farmaci biologici (Fonte: Farmadati ottobre 2015)

Principio attivo	Artrite reumatoide (AR)	Spondilite Anchilosante (SA)	Spondilo-artrite assiale senza evid. radiografica di SA	Artrite Psoriasica (AP)	Artrite idiopatica giovanile	Psoriasi a placche	Malattia di Crohn	Colite ulcerosa
Certolizumab Pegol L04AB05 SC	X (con MTX o in monoterapia)	X	X	X (con MTX o in monoterapia)	NO	NO	NO	NO
Golimumab L04AB06 SC	X (con MTX)	X	NO	X (con MTX o in monoterapia)	NO	NO	NO	X
Infliximab L04AB02 Infusione EV	X (con MTX)	X	NO	X (con MTX o in monoterapia)	NO	X	X Adulti e Bambini	X Adulti e Bambini
Etanercept L04AB01 SC	X (con MTX o in monoterapia)	X	NO	X Adulti e Bambini	X	X Adulti e Bambini	NO	NO
Adalimumab L04AB04 SC	X (con MTX o in monoterapia)	X	X	X	X (con MTX o in monoterapia)	X	X	X
Anakinra L04AC03 SC	X (con MTX)	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Canakinumab L04AC08 SC	NO	NO	NO	NO	X	NO	NO	NO
Tocilizumab L04AC07 EV	X (con MTX o in monoterapia)	NO	NO	NO	X (con MTX o in monoterapia)	NO	NO	NO
Tocilizumab L04AC07 SC	X (con MTX o in monoterapia)	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Ustekinumab L04AC05 SC	NO	NO	NO	X (con MTX o in monoterapia)	NO	X	NO	NO
Rituximab L01XC02 Infusione EV	X (con MTX)	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Rituximab L01XC02 SC	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Abatacept L04AA24 Infusione EV	X (con MTX)	NO	NO	NO	X (con MTX)	NO	NO	NO
Abatacept L04AA24 SC	X (con MTX)	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO

SC: sottocute; EV: endovena; MTX: metotrexate

Nel 2011 i farmaci biologici impiegati in ambito reumatologico/dermatologico/gastroenterologico (ad esclusione di Rituximab, in quanto impiegato per molteplici indicazioni differenti dalle 3 aree terapeutiche menzionate) hanno rappresentato il 7,53% sulla Spesa Farmaceutica sostenuta dagli ospedali pubblici della Regione Veneto: nell'ambito dei farmaci biologici impiegati in ambito reumatologico/dermatologico/gastroenterologico, gli Inibitori del TNF- α rappresentano la classe di farmaci a maggior impatto di spesa con una spesa nel 2011 pari a circa 43,6 milioni di euro, e che, nel primo semestre 2012, ha registrato un incremento di spesa del 3,94% circa della spesa rispetto all'analogo periodo dell'anno precedente (flussi regionale FarOsp e DDF3). Ciò viene confermato anche dai dati del progetto ARNO [1].

Essendo la classe degli anti-TNF- α quella con maggior numero di principi attivi studiati e registrati, la comunità scientifica si è focalizzata su tale categoria per effettuare alcune revisioni sistematiche, recentemente pubblicate, che hanno eseguito analisi comparative indirette tra i diversi anti-TNF- α . Tali revisioni, in ambito reumatologico, non hanno evidenziato sostanziali differenze nell'efficacia dei diversi prodotti relativamente agli end-point primari (ACR 20 e ACR 50) [13-16], peraltro viene sottolineata la necessità di interpretare con cautela tali risultati per i limiti metodologici di tali analisi indirette, considerate anche le differenti caratteristiche degli studi analizzati, in particolare sulle percentuali di drop-out verificatesi in alcuni di essi.

La comunità scientifica (SIF e SIR) si sta ancora interrogando circa l'equivalenza degli anti-TNF- α , in quanto, nonostante la condivisione dei meccanismi d'azione, essi non potrebbero essere considerati una classe terapeutica omogenea. Nonostante gli RCT condotti per testare l'efficacia terapeutica di questi farmaci nei pazienti con artrite reumatoide abbiano mostrato simili livelli di efficacia, non è possibile trarre conclusioni definitive in quanto si è ancora in attesa dei risultati degli studi di confronto diretto.

Revisioni ed analisi indirette sono state effettuate anche in ambito dermatologico e sembrerebbero evidenziare alcune differenze in termini di efficacia, anche se tali dati non sono desunti da studi di confronto diretto [17 - 21].

In ambito gastroenterologico una revisione Cochrane ha analizzato l'efficacia degli anti-TNF- α nel mantenimento della remissione nella Malattia di Crohn. Gli Autori concludono che gli anti-TNF- α analizzati si sono dimostrati efficaci nel mantenere la remissione rispetto al placebo ma che non sono disponibili studi di confronto diretto che abbiano valutato efficacia comparativa dei diversi farmaci [22].

Vista la disponibilità in commercio dei biosimilari di infliximab, il paragrafo viene integrato con il seguente.

2bis. FARMACI BIOSIMILARI

A febbraio 2015 sono stati commercializzati due prodotti biosimilari di infliximab (Remsima[®] e Inflectra[®]) autorizzati per le stesse indicazioni terapeutiche dell'originatore Remicade[®] sulla base della dimostrazione di similarità in un esercizio di comparabilità che ha previsto analisi bioanalitiche, precliniche e cliniche.

Le fasi 1 e 2 dell'esercizio di comparabilità hanno dimostrato che le qualità fisico-chimiche e la funzione/attività biologica di infliximab biosimilare e infliximab originatore sono sovrapponibili e che la microeterogeneità è presente tanto nel biosimilare quanto nell'originatore [23].

Per quanto riguarda la valutazione della comparabilità clinica sono stati condotti gli studi clinici PLANETRA e PLANETAS [24-25].

Lo studio PLANETAS randomizzato, prospettico, multicentrico, a gruppi paralleli in doppio cieco è stato condotto su 250 pazienti affetti da spondilite anchilosante, con malattia da almeno 3 mesi e in fase attiva [24]. Il disegno dello studio ha previsto la randomizzazione in doppio cieco dei pazienti al trattamento per 54 settimane con infliximab biosimilare 5 mg/kg, somministrato alla settimana 0, 2, 6 e poi ogni 8 settimane o al trattamento con infliximab originatore alle stesse dosi e schema di somministrazione. Alla fase di randomizzazione è seguita una fase di estensione in aperto per un ulteriore anno di trattamento. L'endpoint primario è stata la valutazione del profilo farmacocinetico (AUC e Cmax) tra biosimilare e prodotto di riferimento, valutati tra le settimane 22 e 30. Gli endpoint secondari sono stati la valutazione di parametri addizionali di farmacocinetica, valutazione di efficacia alle settimane 14 e 30, indici di funzionalità e qualità della vita, valutazione della sicurezza e valutazione dell'immunogenicità mediante rilevazione di anticorpi anti-medicinale.

I risultati dello studio PLANETAS hanno dimostrato che infliximab biosimilare e prodotto di riferimento hanno un profilo farmacocinetico equivalente per tutti i parametri valutati anche in termini di efficacia terapeutica, sicurezza e immunogenicità.

Le valutazioni di efficacia e sicurezza sono stati gli obiettivi principali del secondo studio clinico di confronto tra infliximab biosimilare e infliximab originatore: lo studio randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, PLANETRA condotto su 606 pazienti con artrite reumatoide attiva e risposta inadeguata al metotrexato. Anche questo studio ha previsto una fase di randomizzazione in doppio cieco seguita da una fase di estensione in aperto [25]. L'endpoint primario è stato la percentuale di pazienti che raggiungevano il punteggio ACR20 (miglioramento del 20% secondo i criteri dell'American College of Rheumatology) alla 30a settimana. Sono stati valutati anche endpoint secondari di efficacia (ACR50 e ACR70), di condizioni generali di salute, di farmacocinetica, farmacodinamica, immunogenicità e sicurezza.

Anche i risultati dello studio PLANETRA hanno dimostrato la sovrapponibilità tra i due farmaci valutati per tutti gli endpoint considerati di efficacia (anche ACR 50 e ACR70), sicurezza, farmacocinetica e farmacodinamica [25].

Al termine delle 54 settimane, i pazienti potevano entrare in un'estensione in aperto dello studio per 12 mesi. Dei 302 pazienti arruolati nell'estensione, 158 hanno continuato con il biosimilare (maintenance group) e 144 sono passati dall'originatore al biosimilare (switch group). ACR 20/50/70 sono risultati sovrapponibili tra i 2 gruppi alla 78a e 102a settimana. Anche il profilo di sicurezza è risultato sovrapponibile [26].

Sulla base dei risultati dell'esercizio di comparabilità, EMA ha considerato possibile per infliximab biosimilare l'estensione a tutte le altre indicazioni del medicinale di riferimento: malattie infiammatorie croniche intestinali, artrite psoriasica e psoriasi [23].

In Norvegia è in corso uno studio che ha l'obiettivo di valutare la possibilità di passare dal trattamento con infliximab originatore a infliximab biosimilare in pazienti con artrite reumatoide, spondiloartrite, artrite psoriasica, colite ulcerosa, malattia di Crohn e psoriasi a placche [27]. È stato programmato l'arruolamento di 500 pazienti e si stima che il periodo di trattamento di 52 settimane dell'ultimo paziente arruolato nello studio terminerà alla fine di aprile 2016.

Nel frattempo, esperienze limitate di pratica clinica condotte nel nord Europa su pochi pazienti con malattia di Crohn e colite ulcerosa [28], psoriasi a placche [29] e artrite reumatoide e spondilite anchilosante [30] evidenziano che l'efficacia e la sicurezza di infliximab biosimilare sono sovrapponibili ad infliximab originatore.

La Società Italiana di Reumatologia (SIR) nei due position paper pubblicati dichiara che il biosimilare di infliximab dovrebbe essere utilizzato solo nell'indicazione per cui il medicinale ha effettuato trial clinici di comparabilità rispetto ad infliximab e che l'estensione ad altre patologie quali la spondiloartrite assiale, enteropatia e l'artropatia psoriasica dovrebbe essere validata da studi clinici. In aggiunta, la SIR raccomanda di utilizzare i biosimilari nei pazienti naive e di evitare la sostituibilità da infliximab originatore a biosimilare e viceversa, auspicando inoltre un'adeguata tracciabilità, valutazione e stretta sorveglianza degli eventi avversi e un adeguato controllo dell'immunogenicità [31].

L'ordinanza del Consiglio di Stato del 1 ottobre 2015 sull'utilizzo dei medicinali biosimilari, nel respingere il ricorso di Msd Italia contro la Regione Toscana, ha sottolineato come il passaggio dal medicinale di riferimento al biosimilare sia possibile anche nei paziente non naive, poiché *“secondo il position paper dell'Aifa e l'ulteriore letteratura scientifica richiamata nell'atto d'appello, sussistono casi in cui il farmaco già utilizzato può o addirittura deve essere sostituito con altro biosimilare (quando la precedente esposizione al farmaco sia sufficientemente distante nel tempo e quando dall'impiego dello specifico farmaco siano emersi degli inconvenienti per il paziente)”* [32].

La Regione Veneto, alla luce di quanto sopra riportato ed essendo stata dimostrata la sicurezza ed efficacia del biosimilare in fase di autorizzazione ma essendo ancora esiguo il numero di pazienti che hanno assunto tali medicinali nella pratica clinica e in attesa dei risultati dello studio norvegese sullo switch, raccomanda l'utilizzo di infliximab biosimilare nei pazienti naive, mentre considera l'eventuale switch dal medicinale di riferimento un'opzione terapeutica a disposizione del clinico.

3. SCELTA DELLA TERAPIA

In considerazione a quanto appena riportato, è necessario che il clinico, nell'ottica di un corretto utilizzo delle risorse disponibili, a parità di condizioni, tenuto conto delle caratteristiche del paziente e in assenza controindicazioni specifiche, scelga l'opzione meno costosa per il SSN per il trattamento del paziente:

- a. naïve al trattamento con biologici
- b. che necessita di uno shift terapeutico.

Tale indicazione non riguarda le prosecuzioni di terapia già in atto.

4. COSTI E REGIMI TERAPEUTICI (aggiornato a ottobre 2015)

Vengono, pertanto, messi a confronto i costi dei farmaci biologici che presentano la stessa indicazione terapeutica.

In seguito alla disponibilità a carico del SSN di nuovi medicinali, indicazioni terapeutiche, biosimilari, vie di somministrazione e all'aggiornamento dei prezzi di cessione, le tabelle 4-9 dell'Allegato A3.1 alla DGR n. 641 del 7 maggio 2013 vengono aggiornate nelle tabelle 4-12 come di seguito riportato, includendo anche le indicazioni pediatriche.

Le tabelle riportano, per ognuna delle indicazioni ministeriali registrate e a carico del SSN, i costi teorici delle terapie, specificando per ciascun farmaco e via di somministrazione le corrispondenti posologie riportate in scheda tecnica ed il dosaggio utilizzato nell'eventuale terapia di induzione e nella terapia di mantenimento.

Per il calcolo dei costi sono stati considerati:

1. i prezzi da gara regionale, iva inclusa; per i farmaci non presenti in gara regionale sono stati inseriti i prezzi ex factory al netto degli sconti applicati, iva inclusa (aggiornati al 30 settembre 2015);
2. i dosaggi riportati dagli RCP dei prodotti;
3. il costo del solo trattamento farmacologico; pertanto per i farmaci somministrati per via endovena (infliximab, tocilizumab, rituximab e abatacept) si devono aggiungere i costi di somministrazione;
4. i 28 giorni di trattamento per un paziente adulto, ad eccezione di rituximab che prevede un ciclo di due infusioni a distanza di 2 settimane ed eventuale ritrattamento dopo 24 settimane;
5. un paziente adulto di 70 Kg, quando il dosaggio da somministrare è in funzione del peso;
6. un paziente pediatrico di 25 Kg, quando il dosaggio da somministrare è in funzione del peso.

Il costo dei trattamenti non prende in considerazione i rimborsi effettuati con la modalità del pay-back o secondo le condizioni definite negli accordi negoziali *Managed Entry Agreements* (MEAs), ove presenti.

E' da sottolineare che, rispetto ai dosaggi di mantenimento riportati, alcuni farmaci possono prevedere schemi posologici differenti o dosaggi per kg di peso corporeo, pertanto i costi possono subire variazioni anche importanti.

Il ricorso al vial sharing laddove praticato permette di ottimizzare le risorse di farmaco, riducendo gli sprechi e di conseguenza i costi.

AREA REUMATOLOGICA

Tabella 4 - Artrite Reumatoide

FARMACO	DOSAGGIO DI INDUZIONE	COSTO DI INDUZIONE	DOSAGGIO DI MANTENIMENTO	COSTO/28 DIE (AL DOSAGGIO DI MANTENIMENTO)
Inibitori del TNF alfa				
Adalimumab SC	In scheda tecnica non è previsto dosaggio di induzione	---	40 mg ogni 2 settimane	€ 1.004
Certolizumab Pegol SC	400 mg alle settimane 0, 2 e 4	€ 2.254	200 mg ogni 2 settimane (in alternativa: 400 mg ogni 4 settimane)	€ 751
Etanercept SC	In scheda tecnica non è previsto dosaggio di induzione	---	50 mg/settimana (in alternativa: 25 mg 2 volte a settimana)	€ 971
Golimumab SC *	In scheda tecnica non è previsto dosaggio di induzione	---	50 mg/mese	€ 969
Infliximab originator EV **	3 mg/Kg alle settimane 0, 2 e 6	€ 3.070	3 – 7,5 mg/Kg ogni 8 settimane (in alternativa: 3 mg/Kg ogni 4 settimane) ***	€ 512 – 1.279 (€ 1023)
Infliximab biosimilare EV **	3 mg/Kg alle settimane 0, 2 e 6	€ 2.302	3 – 7,5 mg/Kg ogni 8 settimane (in alternativa: 3 mg/Kg ogni 4 settimane) ***	€ 384 – 959 (€ 767)
Inibitori dell'interleuchina				
Anakinra SC	In scheda tecnica non è previsto dosaggio di induzione	---	100 mg/die	€ 808
Tocilizumab IV	In scheda tecnica non è previsto dosaggio di induzione	---	8 mg/Kg (max 800 mg/somministrazione) ogni 4 settimane	€ 1.103
Tocilizumab SC	In scheda tecnica non è previsto dosaggio di induzione	---	162 mg/settimana	€ 1.103
Anticorpi monoclonali				
Rituximab EV	In scheda tecnica non è previsto dosaggio di induzione	---	1000 mg alle settimane 0 e 2 (rivalutazione ed eventuale ulteriore somministrazione dopo 24 settimane dal ciclo precedente)	€ 5.800 (costo singolo ciclo : 2 somministrazioni)
Immunosoppressori selettivi				
Abatacept SC ****	Dose di carico opzionale. Singola infusione di Abatacept IV: <60 Kg: 500 mg 60-100 Kg: 750 mg >100 Kg: 1000 mg	Dose di carico opzionale. Singola infusione di Abatacept IV: € 1.067	125 mg/settimana	€ 959
Abatacept IV	<60 Kg: 500 mg 60-100 Kg: 750 mg >100 Kg: 1000 mg alle settimane 0, 2 e 4	€ 3.200	<60 Kg: 500 mg 60-100 Kg: 750 mg >100 Kg: 1000 mg ogni 4 settimane	€ 1.067

* Qualora non venga raggiunta una risposta clinica adeguata dopo 3 o 4 dosi, nei pazienti >100 Kg la dose può essere aumentata a 100 mg 1 volta al mese; il costo del trattamento è identico per entrambe le posologie.

** Per ogni somministrazione, qualora la struttura non preveda strategie di ottimizzazione del farmaco, si ha uno spreco di 75-90 mg di prodotto, pari a 274 - 329 € (biosimilare) o 365 - 439 € (originator), valori riferiti ad un paziente di 70 Kg.

*** Se un paziente ha una risposta inadeguata o perde la risposta dopo 12 settimane dall'inizio del trattamento, si potrebbe considerare un aumento graduale del dosaggio di 1,5 mg/Kg, fino ad un massimo di 7,5 mg/Kg, ogni 8 settimane. In alternativa, si potrebbe considerare la somministrazione di 3 mg/Kg ogni 4 settimane.

**** Da RCP Abatacept SC può essere iniziato con o senza una dose di carico endovenosa, se viene somministrata la dose di carico il periodo di mantenimento con Abatacept SC deve iniziare entro 24h.

Tabella 5 - Artrite Psoriasica- Pazienti adulti

FARMACO	DOSAGGIO DI INDUZIONE	COSTO DI INDUZIONE	DOSAGGIO DI MANTENIMENTO	COSTO/28 DIE (AL DOSAGGIO DI MANTENIMENTO)
Inibitori del TNF alfa				
Adalimumab SC	In scheda tecnica non è previsto dosaggio di induzione	---	40 mg ogni 2 settimane	€ 1.004
Certolizumab Pegol SC	400 mg alle settimane 0, 2 e 4	€ 2.254	200 mg ogni 2 settimane (in alternativa: 400 mg ogni 4 settimane)	€ 751
Etanercept SC	In scheda tecnica non è previsto dosaggio di induzione	---	50 mg/settimana (in alternativa: 25 mg 2 volte a settimana)	€ 971
Golimumab SC *	In scheda tecnica non è previsto dosaggio di induzione	---	50 mg/mese	€ 969
Infliximab originator EV **	5 mg/Kg alle settimane 0, 2 e 6	€ 5.116	5 mg/Kg ogni 8 settimane	€ 853
Infliximab biosimilare EV **	5 mg/Kg alle settimane 0, 2 e 6	€ 3.837	5 mg/Kg ogni 8 settimane	€ 639
Inibitori dell'interleuchina				
Ustekinumab SC ***	45 mg (90 mg per pazienti >100 Kg) alla settimana 0 e 4	€ 5.504	45 mg (90 mg per pazienti >100 Kg) ogni 12 settimane	€ 917

* Qualora non venga raggiunta una risposta clinica adeguata dopo 3 o 4 dosi nei pazienti >100 Kg la dose può essere aumentata a 100 mg 1 volta al mese; il costo del trattamento è identico per entrambe le posologie.

** Per ogni somministrazione, qualora la struttura non preveda strategie di ottimizzazione del farmaco, si ha uno spreco di 50 mg di prodotto, pari a 183 € (biosimilare) o 244 € (originator), valori riferiti ad un paziente di 70 Kg.

*** Il costo del trattamento è identico per entrambe le posologie (45 mg o 90 mg).

Tabella 5 bis - Artrite Psoriasica - Pazienti pediatrici

FARMACO	DOSAGGIO DI INDUZIONE	COSTO DI INDUZIONE	DOSAGGIO DI MANTENIMENTO	COSTO/28 DIE (AL DOSAGGIO DI MANTENIMENTO)
Inibitori del TNF alfa				
Etanercept SC	In scheda tecnica non è previsto dosaggio di induzione	---	0,8 mg/Kg a settimana (in alternativa: 0,4 mg/Kg 2 volte a settimana)	€ 383

Tabella 6 - Spondilite Anchilosante

FARMACO	DOSAGGIO DI INDUZIONE	COSTO DI INDUZIONE	DOSAGGIO DI MANTENIMENTO	COSTO/28 DIE (AL DOSAGGIO DI MANTENIMENTO)
Inibitori del TNF alfa				
Adalimumab SC [^]	In scheda tecnica non è previsto dosaggio di induzione	---	40 mg ogni 2 settimane	€ 1.004
Certolizumab Pegol SC [^]	400 mg alle settimane 0, 2 e 4	€ 2.254	200 mg ogni 2 settimane (in alternativa 400 mg ogni 4 settimane)	€ 751
Etanercept SC	In scheda tecnica non è previsto dosaggio di induzione	---	50 mg/settimana (in alternativa: 25 mg 2 volte a settimana)	€ 971
Golimumab SC *	In scheda tecnica non è previsto dosaggio di induzione	---	50 mg/mese	€ 969
Infliximab originator EV **	5 mg/Kg alle settimane 0, 2 e 6	€ 5.116	5 mg/Kg ogni 6-8 settimane	€ 853 - 1.137
Infliximab biosimilare EV **	5 mg/Kg alle settimane 0, 2 e 6	€ 3.837	5 mg/Kg ogni 6-8 settimane	€ 639 - 853

[^] Da RCP indicato anche nella Spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica di spondilite anchilosante agli stessi dosaggi

* Qualora non venga raggiunta una risposta clinica adeguata dopo 3 o 4 dosi nei pazienti >100 Kg la dose può essere aumentata a 100 mg 1 volta al mese; il costo del trattamento è identico per entrambe le posologie.

** Per ogni somministrazione, qualora la struttura non preveda strategie di ottimizzazione del farmaco, si ha uno spreco di 50 mg di prodotto, pari a 183 € (biosimilare) o 244 € (originator), valori riferiti ad un paziente di 70 Kg.

Tabella 7 - Artrite idiopatica giovanile poliarticolare (AIGp)

FARMACO	DOSAGGIO DI INDUZIONE	COSTO DI INDUZIONE	DOSAGGIO DI MANTENIMENTO	COSTO/28 DIE (AL DOSAGGIO DI MANTENIMENTO)
Inibitori del TNF alfa				
Adalimumab SC [^]	In scheda tecnica non è previsto dosaggio di induzione	---	10-40 mg ogni 2 settimane in relazione a peso ed altezza del paziente	€ 1.004
Etanercept SC [^]	In scheda tecnica non è previsto dosaggio di induzione	---	0,8 mg/Kg a settimana (in alternativa: 0,4 mg/Kg 2 volte a settimana)	€ 383
Inibitori dell'interleuchina				
Tocilizumab IV *	In scheda tecnica non è previsto dosaggio di induzione	---	8-10 mg/Kg ogni 4 settimane	€ 493
Immunosoppressori selettivi				
Abatacept IV	10 mg/Kg alle settimane 0, 2 e 4	€ 1.067	10 mg/Kg ogni 4 settimane	€ 356

[^] Da RCP indicato anche nella Artrite idiopatica giovanile associata ad entesite agli stessi dosaggi.

* Per i pazienti pediatrici ≥ 30 Kg la posologia è 8 mg/Kg ogni 4 settimane, sotto i 30 Kg la posologia è 10 mg/Kg ogni 4 settimane. Per ogni somministrazione, qualora la struttura non preveda strategie di ottimizzazione del farmaco, si ha uno spreco di 70-150 mg di prodotto a seconda del flacone utilizzato, pari a 138-296 €, valori riferiti ad un paziente di 25 Kg.

Tabella 8 - Artrite idiopatica giovanile sistemica (AIGs)

FARMACO	DOSAGGIO DI INDUZIONE	COSTO DI INDUZIONE	DOSAGGIO DI MANTENIMENTO	COSTO/28 DIE (AL DOSAGGIO DI MANTENIMENTO)
Inibitori dell'interleuchina				
Canakinumab SC	In scheda tecnica non è previsto dosaggio di induzione	---	4 mg/Kg ogni 4 settimane	€ 11.150
Tocilizumab IV *	In scheda tecnica non è previsto dosaggio di induzione	---	8-12 mg/Kg ogni 2 settimane	€ 1.182

* Per i pazienti pediatrici ≥ 30 Kg la posologia è 8 mg/Kg ogni 2 settimane, sotto i 30 Kg la posologia è 12 mg/Kg ogni 2 settimane. Per ogni somministrazione di tocilizumab IV, qualora la struttura non preveda strategie di ottimizzazione del farmaco, si ha uno spreco di 20-100 mg di prodotto pari a 39-197 € a seconda del flacone utilizzato, valori riferiti ad un paziente di 25 Kg.

AREA DERMATOLOGICA

Tabella 10 - Psoriasi a placche - Pazienti adulti

FARMACO	DOSAGGIO DI INDUZIONE	COSTO DI INDUZIONE	DOSAGGIO DI MANTENIMENTO	COSTO/28 DIE (AL DOSAGGIO DI MANTENIMENTO)
Inibitori del TNF alfa				
Adalimumab SC	80 mg per 1 settimana	€ 1.004	40 mg ogni 2 settimane	€ 1.004
Etanercept SC	50 mg 2 volte alla settimana per 12 settimane *	€ 6.320 *	50 mg/settimana (in alternativa 25 mg 2 volte a settimana)	€ 971
Infliximab originator EV **	5 mg/Kg alle settimane 0, 2 e 6	€ 5.116	5 mg/Kg ogni 8 settimane	€ 853
Infliximab biosimilare EV **	5 mg/Kg alle settimane 0, 2 e 6	€ 3.837	5 mg/Kg ogni 8 settimane	€ 639
Inibitori dell'interleuchina				
Ustekinumab SC ***	45 mg (90 mg per pazienti >100 Kg) alle settimane 0 e 4	€ 5.504	45 mg (90 mg per pazienti >100 Kg) ogni 12 settimane	€ 917

* La scheda tecnica prevede un periodo di induzione in alternativa ad iniziare il trattamento con il dosaggio standard.

** Per ogni somministrazione, qualora la struttura non preveda strategie di ottimizzazione del farmaco, si ha uno spreco di 50 mg di prodotto, pari a 183 € (biosimilare) o 244 € (originator), valori riferiti ad un paziente di 70 Kg.

*** Il costo del trattamento è identico per entrambe le posologie (45 mg o 90 mg per pazienti >100 Kg).

Tabella 10 bis - Psoriasi a placche - Pazienti pediatrici

FARMACO	DOSAGGIO DI INDUZIONE	COSTO DI INDUZIONE	DOSAGGIO DI MANTENIMENTO	COSTO/28 DIE (AL DOSAGGIO DI MANTENIMENTO)
Inibitori del TNF alfa				
Etanercept SC	In scheda tecnica non è previsto dosaggio di induzione	---	0,8 mg/Kg ogni settimana	€ 383

AREA GASTROENTEROLOGICA**Tabella 11 - Malattia di Crohn – Pazienti adulti**

FARMACO	DOSAGGIO DI INDUZIONE	COSTO DI INDUZIONE	DOSAGGIO DI MANTENIMENTO	COSTO/28 DIE (AL DOSAGGIO DI MANTENIMENTO)
Inibitori del TNF alfa				
Adalimumab SC	80 mg alla settimana 0 e 40 mg alla settimana 2 oppure 160 mg alla settimana 0 e 80 mg alla settimana 2	€ 1.506 - 3.011	40 mg ogni 2 settimane	€ 1.004
Infliximab originator EV *	5 mg/Kg alle settimane 0, 2 e 6	€ 5.116	5 mg/Kg ogni 8 settimane	€ 853
Infliximab biosimilare EV *	5 mg/Kg alle settimane 0, 2 e 6	€ 3.837	5 mg/Kg ogni 8 settimane	€ 639

* Per ogni somministrazione, qualora la struttura non preveda strategie di ottimizzazione del farmaco, si ha uno spreco di 50 mg di prodotto, pari a 183 € (biosimilare) o 244 € (originator), valori riferiti ad un paziente di 70 Kg.

Tabella 11 bis - Malattia di Crohn – Pazienti pediatrici

FARMACO	DOSAGGIO DI INDUZIONE	COSTO DI INDUZIONE	DOSAGGIO DI MANTENIMENTO	COSTO/28 DIE (AL DOSAGGIO DI MANTENIMENTO)
Inibitori del TNF alfa				
Infliximab originator EV *	5 mg/Kg alle settimane 0, 2 e 6	€ 1.827	5 mg/Kg ogni 8 settimane	€ 305
Infliximab biosimilare EV *	5 mg/Kg alle settimane 0, 2 e 6	€ 1.370	5 mg/Kg ogni 8 settimane	€ 228

* Per ogni somministrazione, qualora la struttura non preveda strategie di ottimizzazione del farmaco, si ha uno spreco di 75 mg di prodotto, pari a 274 € (biosimilare) o 365 € (originator), valori riferiti ad un paziente di 25 Kg.

Tabella 12 - Colite Ulcerosa - Pazienti adulti

FARMACO	DOSAGGIO DI INDUZIONE	COSTO DI INDUZIONE	DOSAGGIO DI MANTENIMENTO	COSTO/28 DIE (AL DOSAGGIO DI MANTENIMENTO)
Inibitori del TNF alfa				
Adalimumab SC	160 mg alla settimana 0 e 80 mg alla settimana 2	€ 3.011	40 mg ogni 2 settimane	€ 1.004
Golimumab SC	200 mg alla settimana 0 e 100 mg alla settimana 2	€ 3.115	50 mg ogni 4 settimane (100 mg per pazienti >80 Kg) *	€ 1.038 *
Infliximab originator EV **	5 mg/Kg alle settimane 0, 2 e 6	€ 5.116	5 mg/Kg ogni 8 settimane	€ 853
Infliximab biosimilare EV **	5 mg/Kg alle settimane 0, 2 e 6	€ 3.837	5 mg/Kg ogni 8 settimane	€ 639

* Il costo del trattamento è identico per entrambe le posologie (50 mg o 100 mg per pazienti > 80 Kg).

** Per ogni somministrazione, qualora la struttura non preveda strategie di ottimizzazione del farmaco, si ha uno spreco di 50 mg di prodotto, pari a 183 € (biosimilare) o 244 € (originator), valori riferiti ad un paziente di 70 Kg.

Tabella 12 bis - Colite Ulcerosa – Pazienti pediatrici

FARMACO	DOSAGGIO DI INDUZIONE	COSTO DI INDUZIONE	DOSAGGIO DI MANTENIMENTO	COSTO/28 DIE (AL DOSAGGIO DI MANTENIMENTO)
Inibitori del TNF alfa				
Infliximab originator EV *	5 mg/Kg alle settimane 0, 2 e 6	€ 1.827	5 mg/Kg ogni 8 settimane	€ 305
Infliximab biosimilare EV *	5 mg/Kg alle settimane 0, 2 e 6	€ 1.370	5 mg/Kg ogni 8 settimane	€ 228

* Per ogni somministrazione, qualora la struttura non preveda strategie di ottimizzazione del farmaco, si ha uno spreco di 75 mg di prodotto, pari a 274 € (biosimilare) o 365 € (originator), valori riferiti ad un paziente di 25 Kg.

In aggiunta al precedente documento, viene inserita un'ulteriore tabella (tabella 13) che riporta il confronto tra il costo/dosaggio reale riferito all'anno 2014 e il costo/dosaggio teorico di 28 giorni di trattamento con biologici sottocute, senza distinguere per le diverse indicazioni di registrazione dei farmaci.

Tabella 13 – Confronto tra costo/dosaggio reale e teorico di 28 giorni di trattamento con biologici sottocute, nella Regione Veneto – anno 2014

PRINCIPIO ATTIVO	COSTO REALE *	COSTO AL DOSAGGIO DI MANTENIMENTO DA SCHEDA TECNICA **	DOSAGGIO MEDIO GIORNALIERO REALE (MG/DIE) ***	DOSAGGIO DI MANTENIMENTO DA SCHEDA TECNICA (MG/DIE) ****
Anakinra	690	851	81,1	100
Certolizumab Pegol	751	751	14,4	14,3
Etanercept	844	1.053	5,7	7,1
Adalimumab	977	1.025	2,7	2,9
Golimumab	1.025	999	1,7	1,7
Ustekinumab	1.108	1.042	0,8	0,5

Fonte dati: DDF3

* Calcolato considerando la spesa per ciascun paziente nel periodo compreso tra la data di prima e di ultima erogazione nel corso del 2014. Il costo reale aggrega le diverse indicazioni (reumatologiche, dermatologiche e gastroenterologiche) e la fase di induzione, quando prevista, con quella di mantenimento, comprese eventuali riduzioni di dosaggio o sospensioni temporanee.

** Calcolato sul prezzo ex factory + IVA + sconti al 01.01.2014, al dosaggio di mantenimento riportato in scheda tecnica.

*** Calcolato considerando le quantità erogate per ciascun paziente nel periodo compreso tra la data di prima e di ultima erogazione nel corso del 2014.

**** Si precisa che il dosaggio di mantenimento riportato in scheda tecnica nel 2014 è lo stesso per le diverse indicazioni (reumatologiche, dermatologiche e gastroenterologiche), considerando un paziente di 70 Kg.

5. QUANDO INIZIARE LA TERAPIA CON UN FARMACO BIOLOGICO

Area reumatologica

Tutte le linee guida sono concordi nel definire una soglia per l'inizio della terapia con farmaci biologici. Per l'artrite reumatoide e (indirettamente) per l'artrite psoriasica l'inizio del biologico è raccomandabile solo quando persiste una discreta attività di malattia, dopo trattamento con metotrexate 20 mg/settimana o leflunomide 20 mg/die o sulfasalazina 2 g/die, cortisonico (compatibilmente con il quadro clinico cutaneo), per almeno 3-5 mesi.

Non vi sono al momento chiare evidenze di superiorità dei biologici rispetto ad una terapia appropriata con altri farmaci di fondo riguardo alla evoluzione dei processi erosivi e quindi delle deformità articolari

La soglia di intervento con i biologici per la spondilite anchilosante è definita dalla persistenza di moderata sintomatologia dopo un tentativo terapeutico con almeno 2 farmaci anti-infiammatori [33, 34, 35].

Vengono individuate le seguenti soglie di intervento con farmaci biologici:

Artrite Reumatoide e Artrite Siero-negativa (psoriasica o S. anchilosante) periferica

DAS 28 > 5.1 in terapia MTX (dose massima tollerata sino a 20 mg/settimana) o Leflunomide o Sulfasalazina.

DAS 28 ≥ 3.2 in pazienti ad elevato rischio erosivo o in dipendenza cortisonica ≥ 5 mg/die PN equivalente.

Poiché il DAS 28 non include alcune delle articolazioni maggiormente colpite dall'artrite psoriasica ad esempio le articolazioni interfalangee distali e le localizzazioni entesitiche, l'inizio della terapia potrà avvenire anche con valori inferiori ai parametri sopra indicati.

Spondiloartriti

ASDAS-CRP > 2.1 dopo tentativo terapeutico con almeno 2 FANS (o Coxib) per più di 1 mese [35]

Area dermatologica

Si intraprende una terapia sistemica (metotrexate o ciclosporina) in caso di patologia psoriasica moderata – grave, caratterizzata cioè da PASI (Psoriasis Area Severity Index) > 10 e/o BSA (Body Surface Area) > 10% e/o DLQI, Dermatology Life Quality Index, > 10.

Quando le terapie sistemiche convenzionali falliscono (dosaggi massimi tollerati: metotrexate 15 mg/settimana o ciclosporina 3 – 5 mg/Kg/die, per almeno 2 mesi), non sono tollerate o sono controindicate, si procede all'inizio del trattamento con farmaci biologici.

Area gastroenterologica

Vengono individuati i seguenti parametri di ingresso in trattamento con farmaco biologico:

Morbo di Crohn

Una tra le seguenti situazioni: steroido dipendenza, steroido resistenza, intolleranza e/o controindicazione ad altri immunosoppressori e/o mancata risposta, presenza di fistole, manifestazioni extraintestinali.

Colite ulcerosa

Una tra le seguenti situazioni: steroido dipendenza, steroido resistenza, intolleranza e/o controindicazione ad altri immunosoppressori e/o mancata risposta, manifestazioni extraintestinali.

6. QUANDO E' POSSIBILE SOSPENDERE LA TERAPIA CON UN FARMACO BIOLOGICO

Qualora si presentino le condizioni cliniche idonee è possibile, a discrezione del clinico, sospendere il trattamento con farmaco biologico o proseguire la terapia con un dosaggio ridotto.

Area Reumatologica

Nei pazienti in trattamento con un biologico da più di un anno ed in remissione continua per più di sei mesi dovrà essere valutata la possibilità di sospensione del biologico o la riduzione della posologia secondo i seguenti criteri [36]:

Artrite Reumatoide o psoriasica periferica: Considerare per sospensione (o dimezzamento dose) biologico se DAS28 ≤ 2,6 persistente per 12 mesi. La raccolta delle schede terapia semestrali è raccomandata anche in funzione di un eventuale ripristino della terapia con biologico.

Spondiloartriti: Considerare per dimezzamento dose se ASDAS-CRP <1.3 [35].

Area Dermatologica

Per quanto concerne l'area dermatologica non esiste documentazione scientifica a supporto della riduzione del dosaggio o la sospensione del trattamento. Pertanto qualora si presentino le condizioni cliniche idonee è possibile, a discrezione del clinico, sospendere il trattamento con farmaco biologico o proseguire la terapia con un dosaggio ridotto ad esempio al raggiungimento del PASI 75.

Area Gastroenterologica

Per quanto concerne l'area gastroenterologica non esiste documentazione scientifica a supporto della riduzione del dosaggio o la sospensione del trattamento. Pertanto qualora si presentino le condizioni cliniche idonee è possibile, a discrezione del clinico, sospendere il trattamento con farmaco biologico o proseguire la terapia con un dosaggio ridotto. La sospensione può verificarsi solo nel caso in cui la mucosa intestinale si presenti integra, comprovata da analisi strumentale [37].

7. SCHEDE DI PRESCRIZIONE DELLA TERAPIA (aggiornato a ottobre 2015)

Al fine di verificare l'appropriatezza prescrittiva e poter analizzare comparativamente le modalità prescrittive dei diversi Centri, la prescrizione e la dispensazione dei farmaci biologici vengono condizionate alla compilazione di una scheda di terapia regionale. La versione cartacea è sostituita, come previsto dalla DGR n. 641/2013, dal Registro Regionale Biologici informatizzato, disponibile all'indirizzo <https://registriveneto.cineca.org>. Il registro, implementato per le tre diverse aree cliniche di reumatologia, dermatologia e gastroenterologia, è strutturato secondo le seguenti sezioni:

- Registrazione: dati anagrafici del paziente;
- Prima prescrizione: individuazione della patologia, indicatori di malattia, informazioni sulle terapie precedenti;
- Prescrizione;
- Dispensazione (massimo per 3 mesi di terapia compatibilmente con il confezionamento dei medicinali);
- Follow-up (da compilare almeno semestralmente oppure ogni volta che si presenta la necessità di modificare la terapia con farmaco biologico): indicatori di malattia e andamento della terapia, eventuali switch o sospensioni;
- Fine trattamento.

La struttura del registro prevede, per ciascuna area specialistica, di poter verificare le condizioni di eleggibilità del paziente all'ingresso di terapia con farmaco biologico e riporta le condizioni che potrebbero consentire di intraprendere la sospensione o riduzione del dosaggio del farmaco.

Resta inteso comunque che, per i farmaci sottoposti a monitoraggio AIFA, si continuerà ad ottemperare agli adempimenti di legge previsti dall'Agenzia Italiana sul Farmaco.

8. ALLESTIMENTO E DISPENSAZIONE DEI FARMACI (aggiornato a ottobre 2015)

Tra i farmaci disponibili, infliximab, tocilizumab ev, abatacept ev e canakinumab vengono somministrati secondo un dosaggio che deve essere tarato in base al peso corporeo e pertanto la somministrazione per un singolo paziente può portare a spreco di prodotto. Pertanto, ove è possibile, si consiglia di ottimizzare le risorse mediante *vial sharing*, ossia dedicando un giorno prestabilito alla somministrazione di tali farmaci e prenotando le visite per la somministrazione anche sulla base del peso corporeo.

Come previsto dalla Nota Regionale del 19.10.2012, ad oggetto "Prescrizione ed erogazione dei farmaci ospedalieri ad alto costo", e ribadito dalla Nota Regionale del 5.2.2014, ad oggetto "Direttive in merito alla gestione intra-regionale della prescrizione ed erogazione di farmaci prescritti dai centri autorizzati a pazienti non residenti", la prescrizione e la dispensazione di questi farmaci devono essere effettuate dalla stessa struttura ospedaliera che dovrà, pertanto, farsi carico del paziente in tutto il suo percorso di cura.

La consegna del farmaco verrà fatta coincidere, per quanto possibile, con la visita di controllo. La quantità di farmaco erogata, tuttavia, non dovrà in nessun caso superare i 3 mesi di trattamento (compatibilmente con il confezionamento dei medicinali). Solo nel caso in cui il paziente faccia specifica richiesta di poter ritirare il farmaco presso la propria Ulss, per oggettive problematiche di natura logistica, sarà l'Azienda Ulss di appartenenza a farsi carico dell'erogazione, previo accordo con l'Azienda che ha in cura il paziente.

Per quanto concerne la compensazione economica, il farmaco verrà addebitato all'Azienda Ulss di appartenenza del paziente mediante il file F. Nella scelta del farmaco le Aziende, a parità di efficacia e rischi, dovranno privilegiare il prodotto che presenta il costo più basso. Le Aziende Ulss di residenza dei pazienti dovranno vigilare sull'appropriatezza prescrittiva, segnalando alla struttura prescrittrice eventuali usi che appaiono impropri sul piano clinico e farmaco economico [38].

Come precedentemente riportato al punto 7, si rende obbligatoria la prescrizione e dispensazione dei farmaci mediante il registro regionale biologici. Resta inteso comunque che, per i farmaci sottoposti a monitoraggio AIFA, si continuerà ad ottemperare agli adempimenti di legge previsti dall'Agenzia Italiana sul Farmaco.

Si ritiene, infine, necessario che il Medico di Medicina Generale (MMG) sia informato dell'ingresso in terapia con farmaco biologico dei propri assistiti. Verrà pertanto fornita copia cartacea della scheda di terapia al paziente per la consegna al proprio MMG.

9. MONITORAGGIO E DEFINIZIONE DEGLI INDICATORI (aggiornato a ottobre 2015)

Il percorso terapeutico proposto necessita di un monitoraggio della sua applicazione al fine di valutare eventuali incongruenze o suggerire modalità di adeguamento degli standard qualora si ravvisassero criticità, favorendo sempre più un sistema che possa associare efficacia terapeutica e compatibilità economica.

Il totale dei pazienti trattati va calcolato in un periodo di riferimento di 12 mesi.

A tal fine, le Direzioni Sanitarie con i Direttori delle Unità Operative coinvolte e i Direttori dei Servizi di Farmacia effettueranno, con cadenza semestralmente, una verifica relativamente ai seguenti indicatori, sostitutivi degli indicatori precedentemente identificati con DGR n. 641/2013:

Artrite Reumatoide

1. Percentuale di pazienti affetti da artrite reumatoide avviati al trattamento con farmaci biologici senza pregresso utilizzo di DMARDs classici per almeno 3 mesi (già OsMed, *Indicatore H-DB 9.1*)
2. Percentuale di pazienti affetti da artrite reumatoide in trattamento con farmaci biologici senza l'utilizzo di metotrexato in combinazione (già OsMed, *Indicatore H-DB 9.2*)
3. Percentuale di pazienti in trattamento con infliximab trattati con infliximab biosimilare
4. Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci biologici senza i criteri previsti dalle indicazioni registrate del farmaco
5. Percentuale di pazienti stabili al trattamento da più di 12 mesi e senza terapia steroidea (con remissione di malattia) che sospendono o riducono il trattamento con farmaci biologici

Psoriasi a placche

1. Percentuale di pazienti affetti da psoriasi avviati al trattamento con farmaci biologici senza pregresso utilizzo di metotrexato o ciclosporina per almeno 3 mesi (già OsMed, *Indicatore HDB 10.2*)
2. Percentuale di pazienti in trattamento con infliximab trattati con infliximab biosimilare
3. Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci biologici senza i criteri previsti dalle indicazioni registrate del farmaco

Morbo di Crohn e Colite ulcerosa

1. Percentuale di pazienti in trattamento con infliximab trattati con infliximab biosimilare
2. Percentuale di pazienti in trattamento con farmaci biologici senza i criteri previsti dalle indicazioni registrate del farmaco

10. REQUISITI MINIMI DEI CENTRI PRESCRITTORI PER IL PAZIENTE ADULTO E PEDIATRICO E INDIVIDUAZIONE DEI CENTRI REGIONALI DI RIFERIMENTO PER IL PAZIENTE PEDIATRICO (inserito a ottobre 2015)

Con DGR n. 641 del 7 maggio 2013, la Regione del Veneto individuava i Centri prescrittori dei farmaci biologici impiegati in area reumatologica, dermatologica e gastroenterologica (allegato A3) stabilendone la revisione con cadenza biennale.

La Commissione Tecnica Regionale Farmaci (CTRF), sentiti gli specialisti per materia, ha successivamente individuato i requisiti minimi obbligatori che i Centri devono possedere per garantire una prescrizione appropriata e sicura di tali farmaci, distinguendo la gestione del paziente pediatrico da quella del paziente adulto.

Per il paziente adulto, relativamente all'*area reumatologica* (Artrite Reumatoide, Spondilite Anchilosante, Spondiloartrite Assiale senza evidenza radiografica di Spondilite Anchilosante, Artrite Psoriasica) deve essere presente una Unità Operativa (UO) Complessa o Semplice di Reumatologia o, in alternativa, uno specialista Reumatologo che dipenda funzionalmente da una UO Complessa diversa dalla Reumatologia e che garantisca un'attività ambulatoriale regolare dedicata; relativamente all'*area gastroenterologica* (malattie infiammatorie croniche intestinali) una UO Complessa o Semplice di Gastroenterologia con attività ambulatoriale dedicata alle malattie infiammatorie croniche intestinali; relativamente all'*area dermatologica* (psoriasi e artrite psoriasica) una UO Complessa o Semplice di Dermatologia.

Inoltre, tutti i Centri devono avere un Centro Infusionale dedicato (o poter accedere a un Centro Infusionale integrato tra più UUOO che garantisca la somministrazione dei farmaci biologici infusionali) e devono compilare i registri di monitoraggio AIFA e regionali.

Per il paziente pediatrico, deve essere presente una UO Complessa di Pediatria, nonché una UO di Reumatologia o Gastroenterologia o Dermatologia. Tali UUOO, oltre a garantire la compilazione dei registri di monitoraggio AIFA e regionali, devono aver condiviso una procedura operativa per la presa in carico globale del paziente pediatrico affetto da una delle patologie relative all'*area reumatologica*, gastroenterologica o dermatologica. La procedura deve descrivere i compiti e ruoli delle figure specialistiche coinvolte per la presa in carico globale del paziente pediatrico, le risorse strumentali e laboratoristiche disponibili specificatamente dedicate, gli spazi dedicati e appositamente attrezzati per l'accoglimento del bambino, la presenza di un Centro Infusionale dedicato o possibilità di accesso a un Centro Infusionale integrato tra più UUOO che garantisca la somministrazione dei farmaci biologici infusionali.

Data la complessità della gestione del paziente pediatrico, per ogni area viene identificato un Centro regionale, che funge da riferimento per i Centri prescrittori nel fornire indicazioni sui casi che presentano maggiore complessità e per supportare le strutture regionali competenti nelle attività di verifica dell'appropriatezza prescrittiva e della spesa.

Con DGR n. 2707/2014 sono stati riconosciuti i Centri regionali specializzati delle strutture ospedaliere pubbliche qualificate Hub dalla DGR n. 2122/2013. Tali Centri rappresentano delle strutture a supporto della programmazione regionale che garantiscono, sulla base degli indirizzi formulati dalla Regione, supporto alle reti clinico/assistenziali, concorrono al raggiungimento degli obiettivi di programmazione sanitaria e svolgono attività formativa e di aggiornamento rivolta al personale sanitario interno alla propria azienda e di altre aziende sanitarie al fine di sviluppare conoscenze e competenze, garantendo nel tempo la continuità e la qualità delle attività svolte. Sono definiti *“come strutture che svolgono attività di rilevanza clinica, di ricerca e di supporto alle reti cliniche definite nel Piano SSR, collocati all'interno di strutture Aziendali (Az. ULSS, Ospedaliere, sperimentazioni gestionali o IRCCS) ma non finanziati dalla Regione”*. La DGR n. 2707/2014 identifica la UOSD di Reumatologia Pediatrica c/o UOC di Pediatria dell'Azienda Ospedaliera di Padova quale Centro Regionale di Reumatologia Pediatrica e la UOS di Dermatologia Pediatrica c/o UOC di Dermatologia dell'Azienda Ospedaliera di Padova quale Centro Regionale per la Dermatologia Pediatrica.

Pertanto, per l'*area reumatologica*, il Centro Regionale di riferimento viene individuato nella UOSD di Reumatologia Pediatrica dell'Azienda Ospedaliera di Padova e, per l'*area dermatologica*, nella UOS di Dermatologia Pediatrica dell'Azienda Ospedaliera di Padova.

Per quanto concerne l'*area gastroenterologica*, per la quale non è stato identificato alcun Centro regionale specializzato per il paziente pediatrico da DGR n. 2707/2014, il Centro Regionale di riferimento viene individuato nella UO di Gastroenterologia, Endoscopia Digestiva ed Epatologia Pediatrica presso la UOC di Pediatria dell'Azienda Ospedaliera di Padova, che risulta aver trattato la più ampia casistica di pazienti negli ultimi anni.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Osservatorio ARNO Patologie Osteoarticolari – Focus su osteoporosi e artrite reumatoide (<http://osservatorioarno.cineca.org>)
- [2] Salaffi et al. Prevalence of musculoskeletal conditions in an Italian population sample: results of a regional community-based study. I. The MAPPING study. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2005; 23: 819-828.
- [3] Cimmino et al. Metodologia di uno studio epidemiologico di prevalenza in reumatologia: lo studio di Chiavari. *Reumatismo* 2002; 54(1): 40-47.
- [4] Naldi et al. Study design and preliminary results from the pilot phase of the PraKtis study: self-reported diagnoses of selected skin diseases in a representative sample of the Italian population. *Dermatology*. 2004;208(1):38-42.
- [5] Benucci et al. 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) 28:777–781
- [6] Catanoso et al. Epidemiology of psoriatic arthritis. *Reumatismo* 2012; 64 (2): 66-70.
- [7] Olivieri et al. Sieronegative spondyloarthritides. *Best Practice and Research Clinical Rheumatology* 2002. 16(5):723-39
- [8] Vena et al. Incidence of psoriasis and association with comorbidities in Italy: A 5-year observational study from a national primary care database. *Eur J Dermatol* 2010; 20 (5): 593-8.
- [9] Trallori et al. A Population-Based Study of Inflammatory Bowel Disease in Florence over 15 Years (1978-92). *Scand J Gastroenterol*. 1996 Sep;31(9):892-9.
- [10] Tragnone et al. Incidence of Inflammatory Bowel Disease in Italy: A Nationwide Population-Based Study. *International journal of Epidemiology* 1996. 25(5):1044-52
- [11] Shivananda et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European collaborative study on inflammatory bowel disease (EC-IBD) *Gut* 1996. 39: 690-697.
- [12] <http://demo.istat.it/>
- [13] Singh A et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 4
- [14] CADTH THERAPEUTIC REVIEW – Clinical and Economic Overview: Biological Response Modifier Agents for Adults with Rheumatoid Arthritis; Luglio 2010
- [15] Del Santo et al, *PharmacoEconomics – Italian Research Articles* 2011; 13 (2)
- [16] E. Turkstra, et al., *Curr Med Res Opin* 2011; 27 (10): 1885-1897
- [17] Brimhall AK et al., *British Journal of Dermatology* 2008; 159, 274 - 285
- [18] Schmitt J. et al., *British Journal of Dermatology* 2008; 159, 513 – 526
- [19] Bansback N. et al., *Dermatology* 2009; 219: 209 – 218
- [20] Reich K. et al., *British Journal of Dermatology* 2012; 166, 179 – 188
- [21] Lucka TC. et al., *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2012; 26, 1331 – 1344
- [22] Behm B. et al, *Cochrane Library* 2009 Issue 2
- [23] European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), EMACHMP/589317/2013. Assessment report: REMSIMA (INFLIXIMAB)
- [24] Park W et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1605-12.
- [25] Yoo DH et al. A randomised, double-blind, parallel group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1613-20.
- [26] Yoo DH et al. Efficacy and safety of CT-P13 (infliximab biosimilar) over two years in patients with rheumatoid arthritis: Comparison between continued CT-P13 and switching from infliximab to CT-P13 [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2013;65(12):3319. (Presented at American College of Rheumatology/Association of Rheumatology Health Professionals Annual Scientific Meeting, ACR/ARHP 2013 San Diego, CA. Oct 25-30).
- [27] Diakonhjemmet Hospital AS. A randomized, double-blind, parallel group study to evaluate the safety and efficacy of switching from innovator infliximab to biosimilar infliximab compared with continued

treatment with innovator infliximab in patients with rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, psoriatic arthritis, ulcerative colitis, Crohn's disease and chronic plaque psoriasis.

[28] Jahnsen J. Esperienze di pratica clinica con infliximab biosimilare nel trattamento delle IBD. Biosimilari - Il magazine del farmaco biotecnologico 2015; 6 (1): 16-17.

[29] Tveit K.S. Esperienze di pratica clinica con infliximab biosimilare in dermatologia. Biosimilari - Il magazine del farmaco biotecnologico 2015; 6 (1): 18-19.

[30] Sokka T. Clinical Experience with Infliximab Biosimilar – Switch from Remicade. Ann Rheum Dis 2015;74:717

[31] Documento di Posizione della Società Italiana di Reumatologia sulla prescrizione dei farmaci biosimilari. 14 luglio 2015.

[32] Ordinanza Consiglio di Stato numero 04516/2015.

[33] Singh JA et al., Arthritis Care & Research 2012; 64 (5): 625 – 638.

[34] EULAR 2009 (Emery ARD 68: 456-60).

[35] EULAR 2011 (Van Der Hejide et al ARD 79:905 – 908.

[36] EULAR 2010 (Saalem et al ARD 69: 1636-40)].

[37] Nielsen OH et al, J Int Med 2011; 270: 15-28.

[38] Note della Regione del Veneto del 19.10.2012 (“Prescrizione ed erogazione dei farmaci ospedalieri ad alto costo”) e del 5.2.2014 (“Direttive in merito alla gestione intra-regionale della prescrizione ed erogazione di farmaci prescritti dai centri autorizzati a pazienti non residenti”).