

Infliximab sottocute nelle malattie immunomediate con complicanze sistemiche: vademecum clinico-organizzativo interdisciplinare in Regione Toscana

Descrizione

Siro Bagnoli, Maurizio Benucci, Lorenzo Bertani, Francesca Calella, Luca Cantarini, Francesco Costa, Andrea Delle Sedie, Claudia Fabiani, Stefano Gentileschi, Serena Guiducci, Stefano Gozzi, Emanuele Trovato

Siro Bagnoli, Specialista in Gastroenterologia, SOD Gastroenterologia, AOU Careggi, Firenze

Maurizio Benucci, Specialista in Reumatologia, UOS Reumatologia, Ospedale S. Giovanni di Dio, Firenze

Lorenzo Bertani, Specialista in Gastroenterologia, UO Gastroenterologia, ASL Toscana Nord Ovest – PO Pontedera (Pisa)

Francesca Calella, Specialista in Gastroenterologia, SOS Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali e SOC Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, Ospedale San Giuseppe, Empoli (Firenze)

Luca Cantarini, Specialista in Reumatologia, UO Reumatologia, AOU Senese, Siena

Francesco Costa, Specialista in Gastroenterologia, UO Gastroenterologia, AOU Pisana, Pisa

Andrea Delle Sedie, Specialista in Reumatologia, UO Reumatologia, AOU Pisana, Pisa

Claudia Fabiani, Specialista in Oftalmologia, UOC Oftalmologia, AOU Senese, Siena

Stefano Gentileschi, Specialista in Reumatologia, UO Reumatologia, AOU Pisana, Pisa

Serena Guiducci, Specialista in Reumatologia, SOD Reumatologia, Università degli Studi di Firenze, AOU Careggi, Firenze

Stefano Gozzi, Specialista in Gastroenterologia, UOC Gastroenterologia Ospedale San Donato, Arezzo

Emanuele Trovato, Specialista in Dermatologia, UO Dermatologia, AOU Senese, Siena

*Tutti gli autori hanno contribuito in egual misura alla stesura dell’articolo.

Abstract

Le malattie immunomediate con complicanze sistemiche richiedono una gestione integrata e continuativa. In Toscana, un gruppo di lavoro interdisciplinare ha sviluppato un vademecum clinico-organizzativo sull’impiego dell’infliximab sottocute,

Ordine Provinciale dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri Via G.C. Vanini, 15 – 50129 Firenze Tel. 055 496522 Fax 055 481045 email protocollo@omceofi.it. Copyright by Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri della Provincia di Firenze

con l’obiettivo di armonizzare l’appropriatezza terapeutica, migliorare la continuità di cura e rendere più sostenibile l’organizzazione dei servizi.

Parole chiave: infliximab, formulazione sottocutanea, malattie infiammatorie croniche intestinali, malattie reumatologiche, manifestazioni extra intestinali

Introduzione

I pazienti con malattie infiammatorie croniche intestinali presentano frequentemente manifestazioni extra intestinali, soprattutto a carico dell’apparato muscolo scheletrico, che vanno dalle artralgie a vere artriti, nel quadro di un’artrite enteropatica (parte della famiglia delle spondiloartriti), oltre a manifestazioni cutanee e oculari. Allo stesso modo, molti pazienti con malattie reumatologiche mostrano complicanze extra muscolo-scheletriche che richiedono una valutazione congiunta tra specialisti. Si tratta quindi di pazienti complessi, caratterizzati da un coinvolgimento multisistemico che impone scelte condivise in termini di *follow up* e terapia.

Infliximab, anticorpo monoclonale diretto contro il fattore di necrosi tumorale alfa, rappresenta da anni uno dei cardini del trattamento di queste condizioni. Il suo biosimilare CT-P13 è oggi disponibile anche in formulazione sottocutanea, utilizzabile dopo una fase iniziale di induzione generalmente effettuata per via endovenosa. Questa nuova modalità di somministrazione può offrire benefici significativi per pazienti e servizi sanitari in termini di *outcome* clinico, praticità, aderenza terapeutica. Pur in assenza di specifiche analisi farmacoeconomiche comparative, la riduzione degli accessi programmati per infusione può tradursi in un alleggerimento del carico organizzativo dei *Day Hospital/Day Service* e in una maggiore flessibilità nella gestione delle attività assistenziali.

La gestione ottimale di questi pazienti richiede un approccio realmente interdisciplinare che integri due dimensioni: da un lato la valutazione clinica delle manifestazioni intestinali, muscolo-scheletriche, cutanee e oculari; dall’altro la scelta tra le diverse formulazioni disponibili, collocando in modo appropriato la via sottocutanea all’interno del percorso di cura.

Nel contesto della Regione Toscana, caratterizzato da centri con elevata esperienza ma con modelli organizzativi differenti, l’uniformità dei criteri assistenziali rappresenta al tempo stesso una sfida e un’opportunità. Nel novembre scorso, specialisti provenienti da tutto il territorio regionale si sono riuniti per avviare un confronto strutturato interdisciplinare tra gastroenterologi, reumatologi, dermatologi e oculisti, finalizzato alla costruzione di un vademecum clinico-organizzativo regionale sull’impiego dell’infliximab sottocute, alla definizione dei criteri di appropriatezza, all’identificazione del profilo di paziente più adatto alla formulazione sottocutanea e alla riflessione sull’impatto clinico e organizzativo di questa opzione terapeutica.

L’obiettivo è orientare la scelta tra somministrazione sottocutanea ed endovenosa, gestire in modo coordinato le manifestazioni extra intestinali ed extra muscolo-scheletriche e porre le basi per un eventuale Percorso Diagnostico-Terapeutico Assistenziale regionale per la gestione del paziente complesso trattato con infliximab.

Fotografia dei centri della Regione Toscana

Dal confronto interdisciplinare è emersa una fotografia chiara della realtà assistenziale regionale: i centri che seguono pazienti con malattie infiammatorie croniche intestinali con manifestazioni extra intestinali e pazienti con malattie reumatologiche con complicanze extra muscolo-scheletriche gestiscono abitualmente casistiche numerose e complesse, spesso con oltre centocinquanta pazienti in carico. Questa pressione assistenziale conferma la necessità di percorsi strutturati, integrati e sostenibili.

Nella pratica clinica quotidiana, il ricorso alla formulazione endovenosa di infliximab comporta una significativa occupazione dei *Day Hospital/Day Service* dedicati alle infusioni, con impatto sulle risorse infermieristiche e sui tempi di attesa. In questo contesto, la formulazione sottocutanea può rappresentare un’opportunità concreta per ripensare i modelli assistenziali, soprattutto nei pazienti stabili e nei trattamenti a lungo termine.

Dal punto di vista clinico, sono stati riconosciuti alcuni elementi comuni che orientano la riflessione sulla formulazione sottocutanea: maggiore stabilità dei livelli sierici, riduzione del rischio di immunogenicità rispetto alla formulazione endovenosa, potenziale miglioramento dell’aderenza terapeutica e preferenza espressa da molti pazienti per modalità di

Ordine Provinciale dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri Via G.C. Vanini, 15 – 50129 Firenze Tel. 055 496522 Fax 055 481045 email protocollo@omceofi.it. Copyright by Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri della Provincia di Firenze

somministrazione più autonome.

Accanto ai benefici, restano alcuni vincoli: la percezione del costo della formulazione sottocutanea rispetto a quella endovenosa, le limitazioni di *budget* e gli aspetti prescrittivi legati ai piani terapeutici.

Sul piano organizzativo emergono differenze rilevanti: dove sono presenti percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali formalizzati, incontri multidisciplinari periodici e una collaborazione stabile con la farmacia ospedaliera, l'adozione di nuovi modelli terapeutici è più fluida. Al contrario, l'assenza di spazi strutturati di confronto si associa a criticità operative, come sovraccarico dei servizi e difficoltà nella programmazione delle infusioni.

Evidenze dalla pratica clinica

Le evidenze *real world* in ambito gastroenterologico stanno contribuendo in modo sostanziale a chiarire per quali pazienti e in quali momenti sia più appropriato il passaggio dalla formulazione endovenosa a quella sottocutanea. Nei pazienti in trattamento con CT-P13 sottocute in remissione stabile, la maggioranza mantiene il controllo clinico ed endoscopico a un anno, con una persistenza terapeutica superiore al 90%. I livelli sierici del farmaco dopo il passaggio a sottocute tendono inoltre ad aumentare e a mantenersi stabili nel tempo.

Il passaggio può essere effettuato sia secondo quanto riportato dagli studi registrativi e cioè dopo la seconda o terza infusione endovenosa, sia in fase più tardiva, senza differenze significative sugli esiti clinici anche dal punto di vista endoscopico. Questo risulta particolarmente rilevante nei pazienti con indice di massa corporea elevato, nei quali la formulazione sottocutanea sembra garantire concentrazioni più costanti.

Anche in pazienti precedentemente sottoposti a ottimizzazione della posologia endovenosa, la formulazione sottocutanea risulta efficace alla dose *standard*. Le maggiori criticità si osservano solo nei regimi endovenosi ad altissima intensità, nei quali il passaggio richiede un'attenta valutazione. Nella maggior parte dei casi, tuttavia, la risposta può essere recuperata attraverso l'ottimizzazione del dosaggio sottocutaneo.

La riflessione toscana ha considerato anche le evidenze sull'impiego della formulazione sottocutanea nelle malattie reumatologiche, nelle quali infliximab mantiene un ruolo consolidato, soprattutto nelle forme con interessamento multisistemico.

Le manifestazioni extra muscolo-scheletriche – oculari, cutanee o gastrointestinali – sono frequenti nelle spondiloartriti e richiedono un intervento coordinato tra più specialisti. Le raccomandazioni nazionali confermano che infliximab rappresenta un'opzione di riferimento nelle spondiloartriti assiali e periferiche associate a malattie infiammatorie croniche intestinali.

I dati derivanti da un recente studio *real life* multicentrico italiano, attualmente in corso di pubblicazione, indicano che il passaggio dalla formulazione endovenosa alla sottocutanea nei pazienti reumatologici si associa a una riduzione del rischio di recidiva, a un miglior mantenimento della risposta terapeutica e a un'elevata sopravvivenza del farmaco. In tale esperienza, la risposta clinica è risultata indipendente dal peso corporeo e dal numero di linee terapeutiche precedenti. I risultati preliminari, presentati lo scorso anno al congresso dell'*American College of Rheumatology*, mostrano inoltre un miglioramento significativo dell'attività di malattia e una buona aderenza al trattamento nel tempo, confermando l'importanza di rispettare lo schema di induzione previsto dagli studi registrativi.

***Driver* clinici e organizzativi della scelta della formulazione sottocutanea** Dal confronto interdisciplinare regionale emergono *driver* trasversali. Il primo è la praticità: la possibilità di somministrare il trattamento a domicilio semplifica il percorso dei pazienti e riduce gli accessi ospedalieri. Il secondo riguarda la sostenibilità dei servizi: la somministrazione endovenosa richiede tempo, spazio e personale dedicato, mentre la formulazione sottocutanea consente una migliore programmazione delle risorse.

Sul piano clinico, la maggiore stabilità dei livelli sierici, il minor rischio di immunogenicità e la possibilità di ottimizzare la dose con la formulazione sottocutanea prima di considerare un cambio di classe terapeutica rappresentano ulteriori vantaggi. Nelle forme con interessamento cutaneo e oculare, concentrazioni più alte e costanti di farmaco possono tradursi in un migliore controllo clinico.

Resta centrale la preferenza del paziente: la scelta tra sottocute ed endovena deve essere condivisa, integrando efficacia clinica, qualità di vita e sostenibilità del percorso.

Ordine Provinciale dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri Via G.C. Vanini, 15 – 50129 Firenze Tel. 055 496522 Fax 055 481045 email protocollo@omceofi.it. Copyright by Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri della Provincia di Firenze

INFLIXIMAB – MESSAGGI CHIAVE

L’infliximab mantiene un ruolo centrale nel trattamento delle malattie infiammatorie immunomediate, grazie alla sua efficacia su diversi distretti e alla possibilità di impiego in presenza di specifiche comorbilità. I dati da studi clinici randomizzati e da evidenze di pratica clinica indicano che efficacia e sicurezza di infliximab sottocute sono paragonabili a quelle di altri inibitori del fattore di necrosi tumorale alfa, con il vantaggio aggiuntivo di concentrazioni sieriche elevate e più stabili.Il passaggio dalla formulazione endovenosa a quella sottocutanea di infliximab offre non solo un rilevante beneficio logistico, ma anche l’opportunità di migliorare il controllo delle manifestazioni delle malattie infiammatorie immunomediate.

Il paziente ideale per la formulazione sottocutanea: una definizione condivisa

La definizione del “paziente ideale” non nasce da criteri rigidi, ma da una valutazione multidimensionale che integra fattori clinici, organizzativi e personali. Dal punto di vista clinico, il profilo più frequentemente considerato idoneo è quello del paziente stabile dopo l’induzione endovenosa e che necessita di una terapia di mantenimento continuativa.

Dal punto di vista organizzativo, risultano favoriti i pazienti che vivono lontano dal centro ospedaliero di riferimento, con difficoltà a conciliare infusioni endovenose del farmaco con il lavoro o la vita familiare. In questi casi, l’autosomministrazione a domicilio consente maggiore autonomia.

Un ulteriore elemento è la motivazione del paziente, la sua capacità di gestire correttamente la terapia e di riconoscere eventuali segnali di allarme. Nei pazienti con forme multisistemiche e in quelli con indice di massa corporea elevato, la maggiore stabilità dei livelli sierici ottenuta con la formulazione sottocutanea rappresenta un ulteriore elemento di interesse.

Il profilo del paziente potenzialmente eleggibile è sintetizzato nella **Tabella 1** del *vademecum* regionale.

Percorso interdisciplinare condiviso

I principali vincoli individuati dai clinici sono di natura regolatoria e di *budget.* Sul piano organizzativo, tuttavia, la Regione Toscana presenta già una struttura favorevole, con centri abituati al lavoro in *team* interdisciplinare.

Per superare le barriere, viene ritenuta fondamentale l’appropriatezza prescrittiva per armonizzare l’accesso alla formulazione sottocutanea su tutto il territorio regionale. In particolare, nei pazienti con comorbidità che non rispondono alle terapie di prima linea, l’impiego della formulazione sottocutanea, grazie alla maggiore persistenza e alla possibilità di ottimizzazione del regime terapeutico, può ritardare il ricorso a farmaci più costosi. Nella pratica clinica, analogamente a quanto accade per i pazienti che perdono risposta in corso di terapia con infliximab endovena, anche nel caso del sottocute i clinici provano un’ottimizzazione, riducendo l’intervallo tra le somministrazioni o aumentando il dosaggio, prima di cambiare molecola e/o meccanismo d’azione. Se per l’ambito gastroenterologico esistono degli studi di *real world evidence* di riferimento, in reumatologia ad oggi non ci sono pubblicazioni in merito e dal confronto tra gli esperti è emersa proprio l’esigenza di poter avere delle conferme da ulteriori studi.

L’organizzazione regionale, già basata su percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali e *team* multidisciplinari, rappresenta un punto di forza da valorizzare. In questo contesto, anche la telemedicina può contribuire alla sostenibilità del sistema, permettendo la gestione a distanza dei pazienti in remissione.

Dal lavoro interdisciplinare è emersa una proposta strutturata di percorso, sintetizzata nella **Tabella 2** del *vademecum* clinico-organizzativo regionale.

L’integrazione tra modello organizzativo e scelta terapeutica proposta nel *vademecum* consente di migliorare in modo concreto la presa in carico del paziente complesso e l’uso delle risorse sanitarie.

Funding

Ordine Provinciale dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri Via G.C. Vanini, 15 – 50129 Firenze Tel. 055 496522 Fax 055 481045 email protocollo@omceofi.it. Copyright by Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri della Provincia di Firenze

Il progetto interdisciplinare che ha dato origine al presente contributo è stato realizzato con il supporto non condizionante di *Celltrion Healthcare Italy*. L'azienda non ha avuto alcun ruolo nella definizione dei contenuti né nelle conclusioni espresse dagli autori.

Email autori

Siro Bagnoli, bagnolis@aou-careggi.toscana.it

Maurizio Benucci, maurizio.benucci@uslcentro.toscana.it

Lorenzo Bertani, lorenzobertani@gmail.com

Francesca Calella, francesca.calella@uslcentro.toscana.it

Luca Cantarini, cantarini@unisi.it

Francesco Costa, fr.costa@ao-pisa.toscana.it

Andrea Delle Sedie, adellesedie@gmail.com

Claudia Fabiani, claudia.fabiani@aidanetwork.org

Stefano Gentileschi, gentileschi.stefano@gmail.com

Serena Guiducci, serena.guiducci@unifi.it

Stefano Gozzi, stefano.gozzi73@libero.it

Emanuele Trovato, trovato.ema@gmail.com

Tabella 1 – Profilo del paziente potenzialmente eleggibile alla formulazione di infliximab sottocute

Ambito di valutazione	Elementi favorevoli
Fase della malattia	Malattia attiva moderata-severa o clinicamente stabile dopo induzione endovenosa
Tipo di patologia	Malattie infiammatorie intestinali con o senza complicanze extra intestinali; malattie reumatologiche con complicanze extra muscolo-scheletriche
Aspetti logistici	Distanza dal centro, difficoltà lavorative, necessità di ridurre accessi ospedalieri
Autonomia e preferenza del paziente	Capacità di gestire l'autosomministrazione; desiderio di maggiore flessibilità e autonomia
Caratteristiche cliniche	Indice di massa corporea elevato; forme multisistemiche

CATEGORY

1. Scienza e professione

Categoria

1. Scienza e professione

Data di creazione
21/04/2026
Autore
redazione-toscana-medica
Campi meta

Ordine Provinciale dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri Via G.C. Vanini, 15 – 50129 Firenze Tel. 055 496522 Fax 055 481045 email protocollo@omceofi.it. Copyright by Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri della Provincia di Firenze

Nome E Cognome Autore 1 : Siro Bagnoli, Maurizio Benucci, Lorenzo Bertani, Francesca Calella, Luca Cantarini, Francesco Costa, Andrea Delle Sedie, Claudia Fabiani, Stefano Gentileschi, Serena Guiducci, Stefano Gozzi, Emanuele Trovato
Views : 1324

Ordine Provinciale dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri Via G.C. Vanini, 15 – 50129 Firenze Tel. 055 496522 Fax 055 481045 email protocollo@omceofi.it. Copyright by Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri della Provincia di Firenze