

Linee guida terapeutiche /7

# Trattamento sistemico dell'Artrite Psoriasica nell'adulto

*con particolare riferimento  
ai farmaci biologici*

*Aggiornamento di Gennaio 2016*

A cura del Gruppo multidisciplinare sui Farmaci Biologici in Reumatologia  
Regione Emilia-Romagna

## Gruppo di lavoro multidisciplinare in Reumatologia e Dermatologia RER

### Reumatologi

Bezzi A. (Azienda USL di Rimini)  
Ciancio G. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara)  
Corvetta A. (Azienda USL di Rimini)  
Ferri C. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Modena),  
Fusconi M. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna)  
Govoni M. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara)  
Malavolta N. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna)  
Mascia M.T. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Modena)  
Salvarani C. (Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia)  
Sebastiani M. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Modena)

### Dermatologi

Borghi A. (Azienda Ospedaliera- Universitaria di Ferrara)  
Conti A. (Azienda Ospedaliera - Universitaria di Modena)  
Di Lernia V. (Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia)  
Di Nuzzo S. (Azienda Ospedaliera - Universitaria di Parma)  
Lanzoni A. (Azienda USL di Bologna)  
Pellacani G. (Azienda Ospedaliera - Universitaria di Modena)  
Patrizi A. (Azienda Ospedaliera - Universitaria di Bologna)  
Virgili A. (Azienda Ospedaliera- Universitaria di Ferrara)

### Metodologia e coordinamento

Marata A.M. (Servizio Assistenza Territoriale-Area Farmaco e Dispositivi Medici)  
Pasi E. (Servizio Assistenza Territoriale-Area Farmaco e Dispositivi Medici)

### Farmacisti

Fiacchi P. (Azienda Ospedaliera - Universitaria di Bologna)  
Santachiara S. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Modena)

### Direzione Sanitaria

Taglioni M. (Azienda Ospedaliera di Bologna)

### Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali Regione Emilia Romagna

Sangiorgi E. (Servizio Assistenza Territoriale-Area Farmaco e Dispositivi Medici)

Linee guida terapeutiche n. 7 - Gennaio 2016

© Regione Emilia-Romagna 2016  
Tutti i diritti riservati.

La riproduzione, in parte o totale, o la traduzione di questo documento sono consentite a condizione che venga citata la fonte e che la distribuzione non avvenga a fini di lucro o congiuntamente a prodotti commerciali.

Il presente documento è stato commissionato dalla Commissione Terapeutica Regionale e realizzato da un gruppo di lavoro multidisciplinare col supporto metodologico dell'Area Valutazione del Farmaco e Dispositivi Medici del Servizio di Assistenza Territoriale.

#### Il presente documento va citato come:

Gruppo di lavoro multidisciplinare in reumatologia e dermatologia Regione Emilia-Romagna. Trattamento sistemico dell'Artrite Psoriasica nell'adulto, con particolare riferimento ai farmaci biologici. Linee guida terapeutiche n. 7, *Aggiornamento Gennaio 2016. Assessorato alla Sanità e alle Politiche Sociali e per l'Integrazione Regione Emilia Romagna.*

## Premessa

Scopo del presente documento è la definizione di criteri condivisi di uso appropriato dei farmaci biologici nel trattamento dell'artrite psoriasica nell'adulto (AP) sulla base delle migliori evidenze disponibili e del loro profilo beneficio-rischio.

Il documento non entra nel merito dei criteri clinici e strumentali per l'inizio della terapia di fondo convenzionale dell'artropatia psoriasica.

Il gruppo di lavoro ha scelto un approccio per quesiti e risposte in forma di raccomandazioni d'uso o linee di indirizzo.

### I quesiti individuati dal Panel sono:

<b>Quesito 1.</b> Che cosa si intende per artrite psoriasica (AP) e quali criteri si utilizzano per la diagnosi? Quali sono gli scenari clinici in cui viene classificata la AP?	<i>pag. 4</i>
<b>Quesito 2.</b> Come definire il grado di attività dell' AP? Quali sono i fattori prognostici di gravità della malattia?	<i>pag. 7</i>
<b>Quesito 3.</b> Quali sono gli obiettivi generali della strategia terapeutica?	<i>pag. 10</i>
<b>Quesito 4.</b> Qual è lo standard iniziale di cura per ogni scenario clinico?	<i>pag. 12</i>
<b>Quesito 5.</b> Come definire la risposta al trattamento con DMARDs convenzionali (cDMARDs) e biologici (bDMARDs)? Quando iniziare un trattamento con bDMARDs?	<i>pag. 16</i>
<b>Quesito 6.</b> Quali i criteri di scelta fra i bDMARDs disponibili (anti-TNF alfa ed anti-IL 12/23)? Quali i dati di sicurezza?	<i>pag. 20</i>
<b>Quesito 7.</b> Esistono criteri per associare un cDMARD ad un farmaco biologico? Qual è il ruolo della monoterapia con bDMARDs?	<i>pag. 33</i>
<b>Quesito 8.</b> Quale farmaco utilizzare se fallisce il 1° trattamento con bDMARDs?	<i>pag. 35</i>
<b>Quesito 9.</b> Ci sono criteri per definire la durata del trattamento con farmaci biologici in caso di risposta positiva?	<i>pag. 36</i>

## Quesito 1

**Cosa si intende per artrite psoriasica (AP) e quali criteri si utilizzano per la diagnosi?**

**Quali sono gli scenari clinici in cui viene classificata l'AP?**

### DEFINIZIONE

Il panel facendo propria la definizione della Società Italiana di Reumatologia (SIR) definisce l' Artrite Psoriasica (AP) come una spondilo artropatia infiammatoria sieronegativa caratterizzata da artrite (con interessamento periferico e/o assiale) e psoriasi, associate in modo variabile ad altre manifestazioni extra-articolari (uveite, ecc)

Per la diagnosi dell'Artrite Psoriasica tutte le LG raccomandano di seguire i criteri di classificazione definiti dal gruppo di studio CASPAR (**CI**ASSification Criteria for **P**soriatic **AR**thritis)

In accordo con le raccomandazioni del G.R.A.P.P.A. e dell'AAD, il panel concorda sull'opportunità di prevedere un 5° scenario, in cui è predominante la componente cutanea.

Vengono di seguito descritti i 5 scenari individuati.

**Scenario 1:** predominanza di artrite periferica.

**Scenario 2:** predominanza di spondilite psoriasica (sacro-ileite e/o spondilite), con o senza artrite periferica.

**Scenario 3:** predominanza di entesite (infiammazione ai siti d'inserzione dei tendini, legamenti o capsule articolari)

**Scenario 4:** predominanza di dattilite (tumefazione uniforme di una o più dita delle mani o dei piedi comunemente detta "dito a salsicciotto").

**Scenario 5:** predominanza di psoriasi cutanea e/o ungueale.

Tali scenari possono mutare nel tempo e/o associarsi tra loro.

### Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

L'Artrite Psoriasica (AP) è considerata una malattia infiammatoria cronica, eterogenea e potenzialmente invalidante. Il suo trattamento dovrebbe richiedere un approccio multidisciplinare.

Si può manifestare in qualsiasi periodo della vita ma più comunemente tra i 30-50 anni di età, con la stessa incidenza tra uomini e donne. Nella maggioranza dei casi il quadro cutaneo precede quello articolare.

In Italia si stima che un terzo della popolazione affetta da psoriasi presenta o potrà sviluppare un'artrite psoriasica.

Molte sono le Linee Guida (LG) che ne definiscono i criteri diagnostici e le strategie terapeutiche; sulla base della rappresentatività delle competenze reumatologiche e dermatologiche e delle caratteristiche metodologiche dei singoli documenti

(gruppo multidisciplinare, revisione sistematica della letteratura e presenza di un grading delle raccomandazioni), il Gruppo di Lavoro (GdL) ha individuato le seguenti LG:

- Società Italiana di Reumatologia (SIR) (Salvarani C 2011)
- Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis. (G.R.A.P.P.A.) (Ritchlin CT 2009)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN 2010)
- American Academy Dermatology (AAD) (Gottlieb A 2008)
- European League Against Rheumatism (EULAR) (Gossec L 2015)
- British Society for Rheumatology (BSR) (Coates LC 2012)

Le LG sono state confrontate rispetto ai singoli

quesiti clinici individuati dal gruppo di lavoro. Rispetto alla definizione di AP il gruppo ha fatto propria la definizione della SIR che definisce la AP come una spondilo artropatia infiammatoria sieronegativa, caratterizzata da artrite (con interessamento periferico e/o assiale) e psoriasi, associate in modo variabile ad altre manifestazioni extra-articolari (uveite, ecc).

Per la diagnosi dell'Artrite Psoriasica tutte le LG raccomandano di seguire i criteri di classificazione definiti dal gruppo di studio CASPAR (CLASSification Criteria for Psoriatic ARthritis).

I criteri CASPAR sono criteri classificativi sensibili e specifici per la AP, costruiti su dati di pazienti con malattia di lunga durata (Taylor W 2006). È stato dimostrato (Chandran V 2007) che tali criteri hanno una alta sensibilità sia nella AP precoce (durata media di malattia un anno) che in quella tardiva (durata media di malattia undici anni) rispettivamente 99,1% e 97,2%. Più recentemente (Coates LC 2012) è stata valutata la sensibilità e specificità di tali criteri testandoli esclusivamente nella fase precoce della malattia dimostrando una sensibilità e specificità rispetti-

vamente del 87,4% e 99,1%. Si può quindi affermare che i criteri CASPAR sono utili per l'identificazione dei pazienti sia con malattia precoce sia con malattia "stabilizzata" e che tali criteri, anche se classificativi, possono essere di supporto allo specialista di riferimento (reumatologo) per la diagnosi clinica di AP.

Per fare diagnosi di AP occorre che il paziente presenti:

- una malattia infiammatoria articolare in atto *oppure*
- dati anamnestici certi di infiammazione articolare

e che applicando i criteri CASPAR, raggiunga uno score di almeno 3 punti sulle condizioni cliniche indicate nella tabella 1.

Quattro LG su cinque, con l'esclusione della LG SIGN, concordano nel ricondurre la classificazione dell'AP a 4 differenti scenari clinici ognuno dei quali caratterizzato da una manifestazione dominante.

L'identificazione di differenti scenari clinici sulla base delle manifestazioni cliniche predominanti, cutanee e ungueali, articolari (periferiche, assiali) ed extra-articolari (uveite, malattie infiammatorie intestinali) e della loro severità (lieve, moderata, grave), come suggerito dal gruppo di ricerca G.R.A.P.P.A., costituisce un razionale largamente condiviso dalla comunità scientifica e un passaggio imprescindibile per definire in modo mirato e personalizzato la strategia terapeutica più appropriata, secondo un approccio multidisciplinare. In accordo con le raccomandazioni del G.R.A.P.P.A. e dell'AAD, il panel concorda sull'opportunità di prevedere un 5° scenario, in cui è predominante la componente cutanea.

**Scenario 1:** predominanza di artrite periferica.

**Scenario 2:** predominanza di spondilite psoriasica (sacro-ileite e/o spondilite), con o senza artrite periferica.

**Scenario 3:** predominanza di entesite (infiammazione ai siti d'inserzione dei tendini, legamenti o capsule articolari)

**Scenario 4:** predominanza di dattilite (tumefazione uniforme di una o più dita delle mani o dei piedi comunemente detta "dito a salicciotto").

**Scenario 5:** predominanza di psoriasi cutanea e/o ungueale.

Tali scenari possono mutare nel tempo e/o associarsi tra loro.

**Tabella 1.** Criteri CASPAR e punteggi attribuiti ad ogni condizione clinica.

Condizioni cliniche al momento della valutazione specialistica	punti
Psoriasi in atto*, anamnesi personale# o familiare° di psoriasi.	2
Presenza di tipica distrofia psoriasica ungueale incluse onicolisi, <i>pitting</i> e ipercheratosi.	1
Negatività al reumatest, eseguito con qualsiasi metodica tranne il metodo al latex .	1
Contemporanea presenza di dattilite, definita come ingrossamento delle dita o storia di dattilite, diagnosticata da uno specialista (reumatologo, dermatologo).	1
Evidenza radiografica (su radiografie standard delle mani e/o dei piedi) di una formazione juxta-articolare di nuovo osso evidenziabile come ossificazione mal definita in prossimità dei margini articolari (escludendo la formazione di osteofiti).	1
<p>*Definita come una malattia della cute o del cuoio capelluto presente al momento della valutazione da parte del dermatologo o del reumatologo.</p> <p>#La storia personale di una pregressa psoriasi può essere riferita dal paziente o da un professionista.</p> <p>° La storia familiare può risalire alla prima o alla seconda generazione.</p>	

Di seguito vengono descritti, per ogni scenario, i criteri diagnostici specifici condivisi dal gruppo.

**Scenario 1:** la diagnosi di artrite periferica presuppone la presenza di una o più articolazioni dolenti e/o tumefatte (vedi Allegato 3). L'artrite può presentarsi in un pattern oligoarticolare e talvolta monoarticolare, spesso asimmetrico, con la tendenza, nel tempo, a diventare gradualmente più poliarticolare e simmetrico. Per oligoarticolare si intende un'artrite che interessa 4 o meno articolazioni.

**Scenario 2:** la diagnosi di spondilite psoriasica o malattia assiale prevede che vengano soddisfatti specifici criteri validati per la Spondilo artrite (SpA) dalla *Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS)* e riportati in Tabella 2. Tali criteri prevedono la loro applicazione non oltre i 45 anni di età ma considerato che nell'AP il coinvolgimento assiale può presentarsi anche dopo i 45 anni, il Gruppo di lavoro suggerisce di non considerare vincolante il limite di età indicato dai criteri ASAS.

**Scenario 3:** la diagnosi di entesite è essenzialmente clinica: presenza di dolore alla palpazione associato o meno a tumefazione nella sede delle entesi. Dopo una valutazione dei criteri diagnostici disponibili, il GdL concorda di utilizzare i criteri **Leeds Enthesitis Index (LEI)** (Healy PJ 2008).

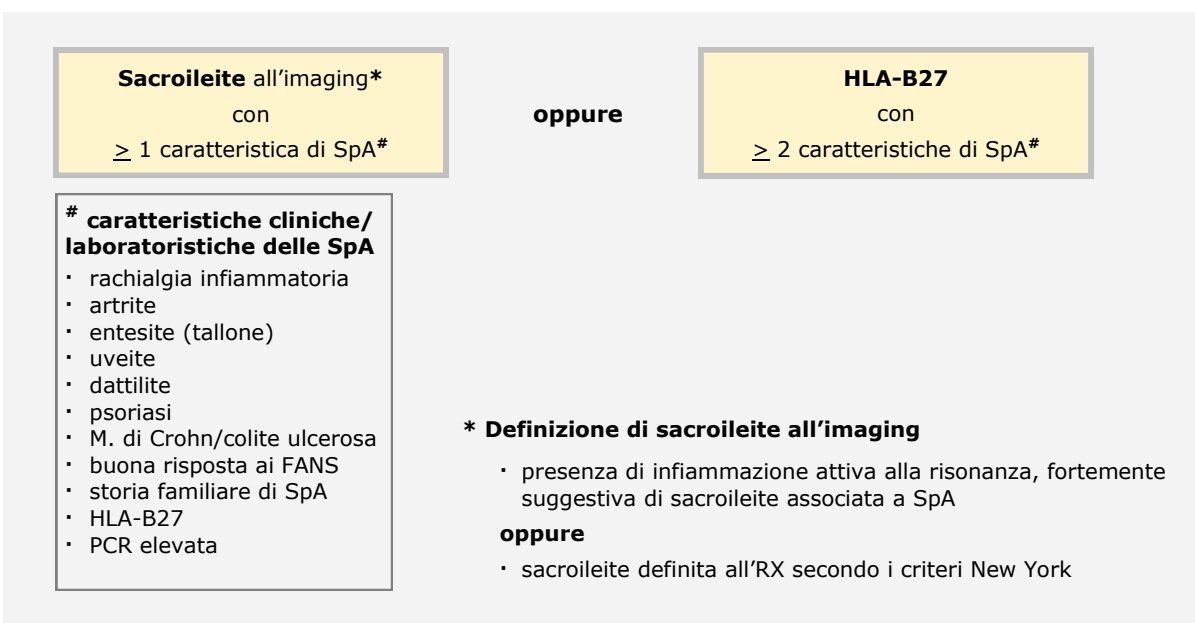
Tali criteri prevedono una valutazione della dolerabilità di 6 sedi (condili femorali mediali e laterali e le inserzioni dei tendini di Achille) e la registrazione della presenza (1 punto) o assenza (0 punti) del dolore in ognuna delle 6 entesi esaminate (score da 0 a 6).

Quando necessario la diagnosi clinica potrà essere supportata da esami strumentali (ultrasuoni con power doppler o RM).

**Scenario 4:** la diagnosi di dattilite è essenzialmente clinica; vengono contate il numero di dita delle mani e/o dei piedi coinvolte dalla tumefazione. La tumefazione è dovuta a sinovite e/o tenosinovite a cui si associa edema dei tessuti molli.

**Scenario 5:** la diagnosi di psoriasi è clinica, in situazioni dubbie è possibile ricorrere all'esame istologico.

**Tabella 2.** Criteri ASAS per la diagnosi di Spondiloartrite assiale (Rudwaleit M 2009) in pazienti con dolore lombare da 3 o più mesi e comparsa prima dei 45 anni di età<sup>#</sup>



<sup>#</sup> vedi commento scenario 2

## Quesito 2

Come definire il grado di attività dell'AP?

Quali sono i fattori prognostici di gravità della malattia?

### DEFINIZIONE

Il grado di attività della AP è necessariamente legato alla definizione della gravità degli specifici scenari clinici e delle manifestazioni prevalenti che li caratterizzano.

In considerazione del fatto che le caratteristiche cliniche dell'AP non consentono di identificare un unico strumento validato per la definizione dell'attività globale di malattia, il Gruppo di lavoro propone di adottare specifici strumenti di valutazione sia dell'attività che della risposta clinica, validati per ogni singolo scenario clinico.

Gli strumenti di valutazione identificati dal Gruppo sono descritti singolarmente negli allegati da 1 a 8.

#### Fattori prognostici

I pazienti con AP possono presentare un importante danno radiologico che può comparire anche precocemente e una disabilità; entrambi sono evolutivi.

I principali **fattori prognostici negativi** di danno strutturale clinicamente o radiologicamente rilevante individuati dagli studi sono i seguenti:

- numero delle articolazioni dolenti e/o tumefatte alla presentazione;
- numero delle articolazioni clinicamente danneggiate (articolazione con funzione compromessa per disassamento, sublussazione, riduzione del movimento e grado di deformità dell'articolazione);
- segnale power doppler presente o persistente;
- presenza di erosioni all'esordio (predittivo della progressione del danno radiologico);
- presenza di dattilite;
- VES e PCR elevate all'esordio.

Il Gruppo di lavoro non si occupa di definire i criteri per iniziare il trattamento farmacologico di base ma si propone di identificare i parametri clinici e strumentali per definire il grado di attività di malattia dopo la terapia di fondo tradizionale al fine di individuare i principi per l'utilizzo appropriato dei farmaci biologici nei singoli scenari clinici.

#### Grado di attività

Il grado di attività della AP non può prescindere da una valutazione dei singoli scenari clinici ed è necessariamente legato alla definizione di gravità delle manifestazioni prevalenti che li caratterizzano.

Dopo una approfondita disamina della letteratura e in considerazione del fatto che le caratteristiche cliniche dell'AP non consentono di identificare un unico strumento validato per la definizione dell'attività globale di malattia, il Gruppo di lavoro

propone di adottare specifici strumenti di valutazione sia dell'attività che della risposta clinica, validati per ogni singolo scenario clinico.

Fra i numerosi indici compositi di valutazione dell'attività di malattia proposti, sono in corso di validazione quelli sviluppati nell'ambito del progetto GRACE (indici compositi PASDAS e AMDF) (Halliwell PS 2013).

#### Strumenti identificati dal Gruppo di lavoro per valutare l'attività

**Scenario 1:** vengono identificati i seguenti parametri e per ognuno di essi indicato lo strumento di valutazione:

- articolazioni dolenti - valutata attraverso la conta su 68 sedi articolari (*vedi Allegato 1*);
- articolazioni tumefatte - valutata attraverso la conta su 66 sedi articolari (*vedi Allegato 1*);
- funzione fisica - valutata attraverso il questionario HAQ (Health Assessment Questionnaire,



Health Assessment Questionnaire Disability Index) (vedi Allegato 1).

Questionari HAQ specifici per l'AP non sono stati mai validati né si sono dimostrati superiori al questionario HAQ utilizzato e validato per AR.

- attività globale di malattia - valutata dal paziente attraverso la scala Patient Global Assessment (Cauli A 2011) (vedi Allegato 2);
- attività globale di malattia - valutata dal medico attraverso la scala Physician Global Assessment (vedi Allegato 2);
- danno radiologico valutato mediante radiografia convenzionale (considerando sia gli aspetti erosivi sia gli aspetti appositivi);
- attività infiammatoria della membrana sinoviale e presenza di erosioni (valutata mediante eco-color power doppler). I più precisi indicatori di rischio erosivo articolare sono rappresentati dalla ipertrofia sinoviale, dalla presenza e dalla persistenza di positività al power-doppler. Recenti lavori hanno dimostrato la riproducibilità sia inter che intra-operatore dell'ecografia articolare (Dougados M 2010).

**Scenario 2:** il grado di attività della spondilite psoriasica può essere valutato utilizzando il questionario BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) (Garrett S 1994). Tale strumento, validato per valutare l'attività della Spondilite Anchilosante (SA), viene descritto nell'Allegato 5. Un punteggio  $\geq 4$  è indicativo di malattia attiva.

Il grado di attività della spondilite psoriasica può essere anche valutato utilizzando il questionario *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score* (ASDAS) validato per valutare l'attività della Spondilite Anchilosante (SA) che oltre a valutazioni *patient-reported* include misurazioni biochimiche come la PCR o la VES (Lukas C 2009).

(Calcolatore disponibile on line all'indirizzo: [www.asas-group.org/research.php?id=01#null](http://www.asas-group.org/research.php?id=01#null))

**Scenario 3:** il grado di attività della entesite viene definito seguendo i criteri LEI (vedi pag.6). Maggiore il numero dell'entesi coinvolte maggiore il grado di attività della malattia.

**Scenario 4:** il grado di attività della dattilite viene definito dalla conta delle dita con dattilite.

**Scenario 5:** il grado di attività della psoriasi cutanea viene definito da: PASI o BSA e DLQI. (vedi Allegato 6 e 7)

Si distingue una forma lieve (PASI <10), una forma moderatamente grave (PASI fra 10 e 20) e una forma grave (PASI >20). E' definita moderatamente grave anche una psoriasi associata a

lesioni al viso o palmari/plantari, ungueali o genitali anche se presenta un PASI <10.

## Fattori prognostici

La AP è stata inizialmente considerata una malattia meno invalidante rispetto all'artrite reumatoide (AR). Tuttavia, da un'analisi dei dati relativi ai pazienti seguiti presso i centri di riferimento di terzo livello, fino al 40% presenta erosioni articolari (Gladman DD, Shuckett R 1987 e Gladman DD, Safford-Brady F 1990) e circa il 20-40% manifesta un impegno assiale (Gladman DD 1998 e Kavanaugh A 2007) che può condurre a deformità e ad una limitazione funzionale della colonna simili a quelle osservate nella spondilite anchilosante (Helliwell PS 1998). Dati recenti raccolti in Canada da centri di 1° e 2° livello confermano la presenza di casi con malattia ad attività moderata-grave (22%) anche se la maggioranza dei pazienti ha una malattia o in remissione (26%) o a bassa attività (52%) (Gladman DD 2012).

I pazienti con AP possono presentare disabilità e un importante danno radiologico che può comparire anche precocemente; entrambi sono evolutivi. Similmente all'artrite reumatoide, la AP è una malattia erosiva che porta al riassorbimento dell'osso corticale ma si differenzia da questa per la possibile presenza di neoapposizione ossea.

Uno studio prospettico, clinico e radiologico effettuato su pazienti con AP osservati in fase precoce (durata di malattia < 2 anni) ha dimostrato che, ad un tempo mediano di osservazione di 2 anni, nonostante il miglioramento clinico, un danno radiologico era presente nel 47% dei casi (Kane D 2003). Questo suggerisce che, analogamente alla AR, possano esistere pazienti con AP severa, potenzialmente disabilitante, che richiede un trattamento aggressivo in fase precoce. E' quindi importante definire i criteri clinici utili per individuare precocemente i pazienti candidati a sviluppare un importante danno clinico e radiologico, al fine di definire la strategia terapeutica più appropriata all'esordio della malattia.

I principali **fattori prognostici negativi** di danno strutturale clinicamente o radiologicamente rilevante individuati dagli studi sono i seguenti:

- numero delle articolazioni dolenti e/o tumefatte alla presentazione;
- numero delle articolazioni clinicamente danneggiate (articolazione con funzione compromessa per disassamento, sublussazione, riduzione del movimento e grado di deformità dell'articolazione);
- segnale power doppler presente o persistente;
- presenza di erosioni all'esordio (predittivo della progressione del danno radiologico);



- presenza di dattilite (Brockbank JE 2005);
- VES e PCR elevate all'esordio.

E' stato dimostrato che anche nella AP ultrasuoni (US) e risonanza magnetica (RM) sono più sensibili dell'esame radiologico standard per la valutazione dello stato infiammatorio e del danno anatomico delle dita di mani e piedi dei pazienti con AP (Wiell C 2007, Wiell C 2008). In tale studio vi era tra l'altro un'elevata concordanza inter-osservatore per le erosioni ossee. Un altro studio ha mostrato che la US è più sensibile della RM nell'identificare le erosioni (Weiner SM 2008). Inoltre vari studi hanno dimostrato il ruolo della US (valutazione evolutività erosiva, variazioni ispessimento della membrana sinoviale e segnale PD intra-articolare e variazione segnale PD a livello entesi) nel valutare la risposta alla terapia nella AP (Grassi W 2012).

Un interessamento poliarticolare alla presentazione è un fattore predittivo sia di danno clinico che radiologico. Uno studio osservazionale prospettico che ha seguito per 10 anni 71 pazienti con AP senza evidenza basale di danno radiologico (Queiro-Silva R 2003) ha evidenziato che un inizio della AP di tipo poliarticolare (5 o più articolazioni tumefatte) era l'unico fattore di rischio indipendente in grado di predire lo sviluppo di una malattia erosiva e deformante nel tempo. Inoltre, il numero delle articolazioni attivamente infiammate e il grado di danno clinico ad ogni visita predicono la successiva evoluzione (Gladman DD 1999). Dati ottenuti da studi longitudinali di follow-up hanno individuato i fattori predittivi di sviluppo di danno radiologico evidenziando che la VES iniziale e il numero di articolazioni dolenti e tumefatte erano i fattori associati alla progressione del danno radiologico (Bond SJ 2007); una subanalisi del trial randomizzato controllato ADEPT (lo studio ha confrontato adalimumab vs placebo) ha mostrato che elevati livelli basali di PCR erano il solo fattore predittivo di progressione radiologica (Gladman DD 2010). Tale associazione era osservata soprattutto nel gruppo trattato con placebo.

I principali **fattori prognostici favorevoli** individuati dagli studi sono i seguenti:

- VES iniziale bassa
- raggiungimento di una minima attività di malattia

Uno studio prospettico canadese (Gladman DD 1995) ha raccolto in un database valutazioni cliniche e di laboratorio relative a 305 pazienti con AP da lieve, moderata a grave controllati ogni 6 mesi durante il periodo di studio (14 anni). L'o-

biiettivo dello studio era di sviluppare un modello per identificare i principali fattori prognostici di evoluzione di danno clinico per l'AP.

Valutazioni cliniche alla presentazione (1° visita) come il n. articolazioni tumefatte, elevato numero di farmaci assunti nel passato sono risultati essere predittivi di progressione del danno. Al contrario una bassa VES all'esordio è risultata un fattore protettivo dalla progressione del danno. La durata di malattia alla prima visita non aggiunge un valore predittivo del danno futuro.

Uno studio osservazionale di coorte (Coates LC 2010) eseguito su 344 pazienti (59% uomini, età media 43 anni, durata media di AP di 6,7 anni, media di 10 articolazioni dolenti, 4 tumefatte, 4 con danno clinico and 5 con danno radiologico e un PASI medio di 4) ha dimostrato che il mantenimento di una minima attività di malattia (MDA) per almeno 12 mesi (ottenuto in un terzo della popolazione studiata) è associato ad una ridotta progressione del danno radiologico.

## Quesito 3

### Quali sono gli obiettivi generali della strategia terapeutica?

#### DEFINIZIONE

Obiettivo del trattamento farmacologico è la remissione clinica e la normalizzazione dello stato funzionale o almeno il raggiungimento di uno stato di Minimal Disease Activity (MDA) e la mancata progressione radiologica della malattia.

In particolare col trattamento ci si propone:

- il controllo dei sintomi (dolore, astenia, rigidità articolare ecc.);
- la riduzione dell'attività di malattia;
- il miglioramento della funzione motoria;
- un rallentamento o arresto del danno osteo-articolare;
- la prevenzione della disabilità.

Rispetto alla componente cutanea (scenario 5), obiettivo del trattamento è ottenere la remissione clinica mantenendola nel tempo con un profilo accettabile di tossicità.

Il Gruppo di lavoro identifica nello specialista reumatologo la figura di riferimento per il trattamento delle manifestazioni articolari e muscolo-scheletriche della malattia. In presenza di un predominante o significativo coinvolgimento cutaneo la collaborazione con lo specialista dermatologo è imprescindibile e di fondamentale importanza.

Il trattamento dell'artrite psoriasica deve essere orientato a perseguire ciò che può essere definito come il "best care" sulla base delle conoscenze e delle evidenze scientifiche disponibili e basato su una decisione condivisa tra paziente e specialista.

Lo specialista reumatologo è la figura di riferimento per il trattamento delle manifestazioni articolari e muscolo-scheletriche della malattia. In presenza di un predominante o significativo coinvolgimento cutaneo lo specialista di riferimento è il dermatologo. La collaborazione fra specialisti è imprescindibile e di fondamentale importanza anche al fine di definire l'opzione terapeutica più appropriata. I questionari PEST e PASE possono rappresentare un ausilio per avanzare il sospetto diagnostico di AP (*vedi allegati 8 e 9*).

Il Gruppo di lavoro condivide i principi generali proposti dall'EULAR per il trattamento dell'artrite psoriasica ed in particolare riconosce come obiettivi primari:

- controllare segni e sintomi;
- preservare e migliorare quanto più possibile la qualità della vita dei pazienti;
- prevenire il danno strutturale;

- normalizzare la capacità funzionale e la partecipazione sociale.

In ordine al raggiungimento di tali obiettivi il controllo dell'infiammazione, fino al raggiungi-

**Tabella 3** Criteri di classificazione in Attività Minima di Malattia (MDA)

#### Classificazione in MDA se soddisfatti 5 criteri su 7 (Coates LC, Fransen J 2010)

N° articolazioni dolenti	≤ 1
N° articolazioni infiammate	≤ 1
PASI o BSA	≤ 1 ≤ 3
Valutazione del dolore (scala VAS 100mm)	≤ 15
Patient Global Activity (scala VAS 100mm)	≤ 20
HAQ	≤ 0,5
N° punti dolenti dell'entesi	≤ 1

PASI: indice di gravità e di area della psoriasi; BSA: area superficie corporea; VAS: scala analogica; HAQ: questionario di valutazione qualità dello stato di salute;

mento della remissione, o in alternativa, quando la remissione non è ragionevolmente raggiungibile, uno stato di minima attività di malattia (MDA) è di fondamentale importanza.

Anche nell'AP la remissione si è infatti dimostrata un obiettivo raggiungibile in una larga percentuale di pazienti (Saber TP 2010, de Vlam K 2008, Cantini 2010). Recentemente, anche per l'artrite psoriasica, sono stati definiti e validati (Coates LC, Helliwell PS 2010) i criteri di Minimal Disease Activity (vedi Tabella 3).

Non esistono criteri univocamente accettati che definiscano la remissione di malattia; tra i criteri più frequentemente utilizzati ci sono quelli proposti da Cantini F 2008 e riportati in Tabella 4.

Al fine di definire la remissione della AP il panel ribadisce che pur essendo nota la maggiore sensibilità della valutazione ecografica rispetto alla definizione clinica di attività/remissione di malattia, non esiste attualmente un dato conclusivo sulla correlazione fra valutazione ecografica, valutazione clinica ed evoluzione della patologia e quindi sull'utilizzo di tale criterio per le scelte terapeutiche (prosecuzione o sospensione della terapia). Tuttavia ritiene che la valutazione ecografica possa essere di supporto a quella clinica.

A garanzia del raggiungimento di tali obiettivi analogamente a quanto stabilito per l'artrite reumatoide, una strategia di monitoraggio del paziente ispirata al paradigma del "treat to target", ovvero all'aggiustamento della terapia sulla base di obiettivi terapeutici prestabiliti e personalizzati nel singolo paziente e dei risultati effettivamente ottenuti, è da considerarsi come un auspicabile standard of care.

Rispetto alla componente cutanea (**scenario 5**), obiettivo del trattamento è ottenere la remissione clinica mantenendola nel tempo con un profilo accettabile di tossicità.

**Tabella 4.** Criteri di remissione clinica per AP prevalentemente periferica<sup>o</sup> (Cantini F 2008)

Item	Valore
Astenia (VAS 1-100mm)	<10
Dolore (VAS 1-100)	<10
Rigidità articolare al risveglio (min)	≤ 15
Conta delle articolazioni dolenti	0
Conta delle articolazioni tumefatte	0
VES entro il range di normalità (mm/h)	
Donne	≤ 30
Uomini	≤ 20
PCR entro il range di normalità (mg/dl)	≤ 0.5
Dattilite attiva (assente/presente)*	Ass.
Entesite attiva/Sinovite (assente/presente)	Ass.
Dolore vertebrale (assente/presente)	Ass.
Manifestazioni extra-articolari (assenti/presenti)	Ass.
<b>I pazienti sono considerati in remissione se vengono soddisfatti i valori di tutte le voci indicate.</b>	
<sup>o</sup> Adattamento dei criteri di remissione ACR per AR.	
*Entesite valutata secondo i criteri di Mander.	

## Quesito 4

Qual è lo standard di cura iniziale per ogni scenario clinico ?

### RACCOMANDAZIONE

La strategia terapeutica locale e sistemica per il trattamento iniziale dell'AP deve essere individuata considerando lo scenario clinico prevalente nelle due componenti articolare e cutanea e i fattori prognostici ad esso correlati. Le classi di farmaci considerate da tutte le LG sono:

- **glucocorticoidi**
- **FANS**
- DMARDs tradizionali (**cDMARDs**: metotressato=MTX, leflunomide=LEF, ciclosporina=CSA, sulfasalazina=SSZ)

L'uso di **glucocorticoidi per via intrarticolare** è raccomandato da tutte le LG nelle forme localizzate oligo o mono articolari, entesite o dattilite e come terapia aggiuntiva in presenza di sinovite resistente alla terapia sistemica.

I **FANS** sono raccomandati per il controllo dei sintomi da soli (nella forma assiale) o associati a trattamenti locali con glucocorticoidi negli scenari di artrite periferica, entesite e dattilite.

Il ruolo attribuito ai **cDMARDs** è diverso a seconda dello scenario considerato

#### Artrite periferica

Gli studi che hanno valutato l'efficacia dei cDMARDs nella terapia dell'AP periferica sono pochi e quasi tutti di confronto vs placebo.

Il Gruppo di lavoro sulla base delle raccomandazioni della LG EULAR e della propria esperienza clinica raccomanda MTX come prima scelta terapeutica.

In alternativa, LEF se è prevalente l'impegno articolare, oppure CSA se è presente un coinvolgimento cutaneo clinicamente rilevante. Ulteriore opzione terapeutica è quella di utilizzare la SSZ, in assenza di manifestazioni cutanee importanti, secondo il percorso per la prescrizione *off label*.

#### Spondilite psoriasica

Il Gruppo di lavoro condivide le raccomandazioni di tutte le LG che indicano i FANS come prima scelta terapeutica, in conformità/coerenza a quanto proposto nell'analoga forma assiale della spondilite anchilosante

#### Entesite e/o dattilite

L'uso di cDMARDs nell'entesite e nella dattilite non è stato adeguatamente studiato in RCT e solo alcune LG (EULAR e SIR) li raccomandano nelle forme più gravi, in particolare se associate ad una malattia periferica attiva, prima di un trattamento con biologico.

#### Psoriasi cutanea e/o ungueale

In caso di mancata risposta al trattamento topico o con UV il gruppo di lavoro raccomanda di ricorrere a farmaci efficaci per tutte le manifestazioni della malattia e cioè: MTX o CSA.

#### Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

Il gruppo di lavoro, sulla base di quanto raccomandato nelle principali linee-guida nazionali ed internazionali:

- SIR (Salvarani C 2011),
- G.R.A.P.P.A. (Ritchlin CT 2009),

- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN 2010),
  - AAD (Gottlieb A 2008),
  - EULAR (Gossec L 2015),
  - BSR (Coates LC 2012),
  - ASAS/EULAR (Braun J 2011),
- concorda che la strategia terapeutica locale e sistemica vada individuata tenendo conto dello

scenario clinico prevalente nelle due componenti articolare e cutanea e dei fattori prognostici ad esso correlati.

Inoltre la scelta del trattamento farmacologico appropriato dovrà considerare le evidenze disponibili ma anche tener conto delle indicazioni registrate di questi farmaci nel nostro Paese.

## GLUCOCORTICOIDI

L'utilizzo di glucocorticoidi per via intrarticolare è raccomandato da tutte le LG nelle forme localizzate oligo o mono articolari, entesite o dattilite, come terapia aggiuntiva in presenza di sinovite resistente alla terapia sistemica, oppure come terapia ponte in attesa che un trattamento sistemico raggiunga l'effetto terapeutico.

Solo la LG EULAR considera i corticosteroidi sistemici e ne raccomanda l'uso con particolare cautela e a bassi dosaggi, a causa del rischio di riacensione della psoriasi, in particolare in pazienti con AP con esteso coinvolgimento cutaneo.

## FANS

Per il controllo dei sintomi tutte le LG raccomandano l'utilizzo di FANS, se non controindicati, da soli o associati a trattamenti locali con glucocorticoidi negli scenari di artrite periferica, entesite e dattilite. Inoltre l'uso di soli FANS è raccomandato come terapia iniziale della spondilite psoriasica.

## cDMARDs

A seconda dello scenario considerato le LG attribuiscono ai cDMARDs un ruolo diverso.

### Scenario 1: artrite periferica

I benefici clinici della terapia con uno o più cDMARDs sono supportati da pochi trial che includono piccoli numeri di pazienti, inoltre la loro efficacia nella prevenzione del danno erosivo non è stata dimostrata da studi clinici controllati.

Per questo scenario, caratterizzato da manifestazioni cliniche assimilabili all'AR, le LG considerano essenzialmente 4 molecole di questa classe: metotressato (MTX), leflunomide (LEF), sulfasalazina (SSZ) e ciclosporina (CSA).

### Metotressato (MTX)

Gli RCT che hanno valutato l'efficacia di Metotressato sono poco numerosi e di potenza non adeguata a dimostrare i benefici clinici di questo farmaco nel trattamento dell'AP.

Una revisione sistematica Cochrane non recente (Jones G 2000), ha incluso un unico RCT (n=37 pazienti) che ha valutato MTX somministrato

per via orale alla dose di 7,5 mg alla settimana verso placebo. Il MTX non ha dimostrato di ridurre il numero di articolazioni dolenti o tumefatte a 12 settimane, ma ha determinato un miglioramento statisticamente significativo delle valutazioni Patient e Physician Global Assessment (Willkens RE 1984).

Un secondo RCT ha valutato l'efficacia e la sicurezza di MTX + ciclosporina verso MTX+ placebo in 72 pazienti non responder a MTX da solo, con malattia attiva. Il miglioramento osservato a 12 mesi per entrambi i gruppi sia nelle misure di outcome primario (valutazione dell'indice di Ritchie modificato) che secondario (n. di articolazioni dolenti e/o tumefatte, PCR, Pa e Ph GA HAQ) potrebbe riflettere un beneficio della terapia con MTX e nessun beneficio dall'aggiunta di CSA. La terapia di combinazione (MTX+CSA) ha invece indotto un maggior numero di pazienti (17 vs 11) ad abbandonare lo studio prima di sei mesi per maggiore tossicità (Fraser AD 2005).

Infine un più recente RCT (MIPA trial) che ha valutato in doppio cieco MTX (15 mg per via orale ogni settimana) vs placebo in 221 pazienti con AP attiva non è riuscito a dimostrare la superiorità di MTX su endpoint come PsARC, ACR<sub>20</sub> e DAS<sub>28</sub> (Kingsley GH 2012).

Questo studio è stato però oggetto di numerose e rilevanti critiche rispetto alla metodologia utilizzata che potrebbe aver inficiato i risultati attesi (Dougados M. 2012) e di fatto tutte le linee guida raccomandano l'uso di MTX in particolare nelle forme di AP con predominante coinvolgimento cutaneo.

### Leflunomide (LEF)

Un unico RCT in doppio cieco ha valutato l'efficacia di LEF 20mg/die verso placebo in 190 pazienti con AP (con almeno 3% di coinvolgimento cutaneo) a 24 settimane. Lo studio ha osservato una differenza statisticamente significativa a favore del braccio in trattamento attivo, nel numero di pazienti che hanno ottenuto un miglioramento dell'endpoint primario PsARC (LEF 58,9% vs 29,7% placebo, p<0.0001) e di quello secondario ACR<sub>20</sub> (LEF 36% vs placebo 20%) (Kaltwasser JP 2004).

Un recente studio osservazionale prospettico (Behrens F 2013) ha valutato efficacia e sicurezza di leflunomide a 24 settimane, in pazienti (n=514) che iniziavano LEF e con malattia attiva (durata media 6,1 anni). Anche in questo caso leflunomide è risultata efficace nell'86.4% dei pazienti, in termini di criteri di risposta PsARC (esito primario). LEF è risultata inoltre efficace su dolore, astenia, dattilite e manifestazioni cutanee.

LEF è raccomandata dalle LG EULAR fra i cDMARDs per il trattamento dell'artropatia psoriasica attiva ed il SIGN le conferisce il grado più alto di raccomandazione d'uso.

### Sulfasalazina (SSZ)

Sono state reperite 3 revisioni sistematiche che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza dei cDMARDs nell'AP (Jones G Rev Cochrane 2000, Soriano ER 2006, Revindran V 2008).

Tali revisioni hanno incluso 7 RCT che hanno valutato l'efficacia di SSZ verso placebo nell'AP. I sette studi mostrano un debole beneficio della SSZ nel trattamento dell'AP. In particolare è stata osservata una riduzione delle articolazioni dolenti (non statisticamente significativa); nessuna riduzione delle articolazioni tumefatte; un miglioramento della valutazione dell'attività di malattia con i questionari Patient e Physician GA.

In un solo studio che ha valutato la risposta secondo i parametri ACR<sub>20</sub> e ACR<sub>50</sub> la SSZ ha mostrato di essere superiore al placebo.

SSZ è raccomandata sia dalle LG SIGN che dalle LG EULAR fra i cDMARDs per l'uso nell'artropatia psoriasica attiva.

### Ciclosporina (CSA)

Le evidenze a supporto di CSA sono scarse e solo 2 studi controllati hanno confrontato CSA con altri cDMARDs.

Il primo (Salvarani C 2001) è uno studio in aperto che ha valutato CSA vs SSZ e vs terapia standard (FANS con o senza prednisolone) in 99 pazienti con AP per 24 settimane. È stata osservata una riduzione statisticamente significativa del:

- indice PASI vs SSZ (p=0.01) e vs terapia standard (p=0.001);
- dolore misurato con scala VAS nel gruppo di trattamento con CSA, sia vs il gruppo trattato con SSZ sia vs terapia standard (p< 0.05)

Inoltre, rispetto alla terapia standard, CSA ha

mostrato un miglioramento statisticamente significativo di ACR<sub>50</sub> e ACR<sub>70</sub> (p=0.02,0.05).

Il secondo (Spadaro A 1995) è un RCT che ha confrontato CSA da 3 mg a 5mg/Kg/die vs MTX da 7,5mg a 15 mg/sett in 35 pazienti con AP senza mostrare differenze tra i due gruppi tranne che per la riduzione della VES a favore del MTX (p<0.01)

La LG EULAR pur menzionando la possibilità dell'utilizzo della CSA nella artropatia psoriasica (con limitazioni legate alla sua tossicità in cronico), non la cita tra i farmaci raccomandati.

Pochi sono gli studi disponibili che hanno valutato l'efficacia dei cDMARDs nella terapia dell'AP periferica e nella quasi totalità dei casi si tratta di confronti vs placebo, inoltre la SSZ nel nostro paese non presenta le IT per il trattamento di questa patologia.

Il Gruppo di lavoro condividendo le raccomandazioni della LG EULAR e sulla base della propria esperienza clinica raccomanda il MTX come prima scelta terapeutica. In alternativa la leflunomide, in caso di prevalente impegno articolare anche come trasferimento indiretto delle evidenze disponibili nell'AR, o la ciclosporina se presente un coinvolgimento cutaneo clinicamente rilevante. Altra possibile opzione terapeutica è quella di utilizzare la SSZ, in assenza di manifestazioni cutanee importanti, seguendo il percorso stabilito per la prescrizione dei farmaci off label.

### Scenario 2: spondilite psoriasica (sacroileite e/o spondilite)

Tutte le LG affermano che i DMARDs tradizionali non hanno dimostrato di essere efficaci nei pochi studi disponibili sul trattamento della spondilite psoriasica e dell'analoga forma assiale della spondilite anchilosante e quindi raccomandano come prima scelta terapeutica l'uso di FANS.

**Tabella 5** Sinossi delle raccomandazioni terapeutiche nei singoli scenari clinici dell' Artrite Psoriasica

Terapia	Artrite Periferica	Spondilite psoriasica	Entesite	Dattilite	Cute e unghie
FANS	X	X	X	X	
Glucocorticoidi intrarticolari/locali	X		X	X	
Foto/chemioterapia					X
cDMARDs	X		(X)	(X)	X

### **Scenari 3 e 4:** entesite e/o dattilite

L'uso dei cDMARDs nell'entesite e nella dattilite non è stato adeguatamente studiato in RCT e solo alcune LG (EULAR e SIR) li raccomandano nelle forme più gravi, in particolare se associate ad una malattia periferica attiva, prima di un trattamento con biologico.

### **Scenario 5:** predominanza di psoriasi cutanea e/o ungueale

In caso di mancata risposta al trattamento topico o con UV il gruppo di lavoro raccomanda di ricorrere a farmaci efficaci per tutte le manifestazioni della malattia e cioè:

- metotrexato,
- ciclosporina

Per ulteriori approfondimenti si può fare riferimento al documento regionale "Trattamento sistemico della psoriasi cronica a placche moderata-grave" [DocPTR 94].

Per quanto riguarda i rischi del trattamento con cDMARDs si rimanda ai documenti regionali: linee guida terapeutiche/2: "Trattamento sistemico dell'artrite reumatoide nell'adulto" [DocPTR 203] e Linee guida terapeutiche/1 "Trattamento sistemico della psoriasi cronica a placche moderata-grave" [DocPTR 94].



## Quesito 5

Come definire la risposta al trattamento con DMARDs convenzionali (cDMARDs) e biologici (bDMARDs)?

Quando iniziare un trattamento con bDMARDs?

### RACCOMANDAZIONE

**Per la valutazione della risposta al trattamento con cDMARDs o con bDMARDs, il Gruppo di lavoro (GdL), per ogni scenario dell'AP ha concordato di utilizzare specifici criteri clinici.**

Per l'**artrite periferica**: criteri PsARC definiti come:

- miglioramento di almeno 2 dei 4 criteri oggetto di valutazione di cui 1 obbligatoriamente rappresentato dalla conta delle articolazioni dolenti o tumefatte (*vedi allegato 4*);
- nessun peggioramento delle seguenti 4 valutazioni: PaGA, PhGA, n° delle articolazioni tumefatte e n° delle articolazioni dolenti (*vedi allegato 2*);

Per la **spondilite psoriasica**: score BASDAI definito come:

- miglioramento relativo  $\geq 50\%$  o assoluto di  $\geq 2$  punti nello score BASDAI (*vedi allegato 5*)

Per l'**entesite** in assenza di uno score con cut-off validato, utilizzando il "**Leeds Enthesitis Index**" (LEI, *vedi pag. 6*), il GdL in analogia con i criteri PsARC concorda nel definire la risposta come:

- riduzione  $\geq 30\%$  rispetto al baseline delle 6 entesi valutate, associata ad una riduzione  $\geq 50\%$  del dolore misurato su una scala VAS, rispetto al baseline.
- in presenza di fascite plantare o altra manifestazione entesitica non valutata dal punteggio LEI, il GdL giudica clinicamente rilevante la sola riduzione  $\geq 50\%$  del dolore, rispetto al baseline.

Per la **dattilite** in assenza di uno score validato il GdL concorda nel definire la risposta come:

- una riduzione  $\geq 50\%$  del dolore, rispetto al baseline, misurato su una scala VAS, associata ad una riduzione del numero di dita coinvolte.

Per la **psoriasi cutanea e/o ungueale**: criterio PASI definito come:

- miglioramento del 75% del PASI (PASI<sub>75</sub>) oppure
- miglioramento del 50% del PASI (PASI<sub>50</sub>) (*vedi allegato 6*).

**Il trattamento con un biologico può iniziare in presenza delle seguenti condizioni cliniche:**

**Poliartrite periferica** (entrambe le condizioni):

1. malattia attiva (almeno 3 articolazioni dolenti e tumefatte)
2. fallimento di almeno
  - 2 cDMARDs (MTX o LEF o CSA o SSZ - secondo il percorso off-label) assunti per almeno 3 mesi  
*oppure*
  - 1 cDMARDs in presenza di almeno 1 dei seguenti fattori prognostici sfavorevoli:
    - 5 o più articolazioni tumefatte e PCR elevate per almeno 3 mesi e/o
    - presenza o progressione del danno strutturale articolare e/o
    - dipendenza da steroidi
    - coinvolgimento di grosse articolazioni

**Artrite periferica mono/oligoarticolare** (entrambe le seguenti condizioni):

1. il fallimento di almeno 2 cDMARDs e di almeno 2 somministrazioni intrarticolari di glucocorticoide;
2. la presenza di malattia attiva che compromette in modo rilevante la qualità della vita del paziente oppure la comparsa di nuova erosione o peggioramento di una precedente.

**Spondilite psoriasica:** malattia attiva da  $\geq 4$  settimane, BASDAI  $\geq 4$  e fallimento di almeno 2 FANS/COXIB per un periodo di 4-6 settimane al dosaggio massimo tollerato.

**Entesite/dattilite** (entrambe le seguenti condizioni):

1. malattia attiva (1 o più entesi/dita dolenti e tumefatte) che compromette in modo rilevante la qualità della vita del paziente;
2. fallimento di almeno (tutte le seguenti condizioni):
  - 1 FANS (per almeno 3 mesi);
  - almeno 2 iniezioni infiltrative locali con corticosteroidi;
  - 1 cDMARDs.

**Psoriasi cutanea e/o ungueale** (tutte le seguenti condizioni):

1. PASI  $>10$  o BSA  $>10\%$  oppure BSA  $<10\%$  o PASI  $<10$  o DLQI  $>10$  associato a lesioni al viso o palmari/plantari, ungueali o genitali;
2. mancata risposta, intolleranza o controindicazione a MTX;
3. mancata risposta, intolleranza o controindicazione a ciclosporina.

## Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

Il Gruppo di lavoro sulla base:

- delle raccomandazioni delle principali LG,
- delle evidenze disponibili,

integrate dall'esperienza clinica, condivide che la valutazione dell'efficacia del trattamento debba avvenire dopo un congruo periodo di terapia che viene identificato in almeno 3-6 mesi; una prima risposta al trattamento (monoterapia o terapia di associazione) deve essere valutata al 3° mese. Inoltre concorda che la definizione di risposta da utilizzare nella pratica clinica per ogni scenario sia la seguente.

### Scenario 1: artrite periferica

ACR<sub>20</sub>, ACR<sub>50</sub> e PsARC sono i parametri validati, utilizzati come outcome negli RCT e raccomandati dalla maggior parte delle LG per valutare la risposta della componente articolare alla terapia. L'ACR è stato specificatamente sviluppato per l'AR ed in particolare l'ACR<sub>20</sub> è stato utilizzato come obiettivo primario e secondario nella maggior parte degli studi sull'AP. Lo PsARC è stato invece realizzato unicamente per l'AP.

ACR<sub>20</sub> e PsARC vengono inoltre raccomandati da EMA nelle linee guida per la conduzione di studi clinici per la valutazione di farmaci nell'AP (December 2006 Doc. Ref. CHMP/EWP/438/04) Entrambi questi strumenti includono la conta delle articolazioni dolenti e tumefatte oltre che la valutazione dell'attività di malattia con le scale PaGA e PhGA.

Il DAS<sub>28</sub>, strumento largamente validato e utiliz-

zato nell'AR per definirne l'attività clinica e la risposta alla terapia, non viene raccomandato dal GdL perché non validato nell'AP; tale strumento non considera inoltre le articolazioni interfalangee distali, le caviglie ed i piedi, sedi frequentemente interessate nell'AP.

Il Gruppo di lavoro in assenza di un unico strumento validato, in linea con le LG SIGN e BSR, concorda nel utilizzare l'indice PsARC nella valutazione della risposta al trattamento.

Inoltre ritiene che la scelta dello PsARC faciliti il suo utilizzo nella pratica clinica corrente.

Secondo il criterio PsARC (*vedi Allegato 4*) la risposta clinica al trattamento è definita come **un miglioramento di almeno 2 dei 4 criteri sotto riportati (di cui uno costituito obbligatoriamente dalla conta delle articolazioni dolenti o tumefatte) e nessun peggioramento di:**

1. conta delle articolazioni dolenti (miglioramento o peggioramento definito rispettivamente da una riduzione o un aumento del 30% della conta delle articolazioni);
2. conta delle articolazioni tumefatte (valutato come sopra);
3. valutazione PaGA (su scala Likert da 0 a 5) con miglioramento o peggioramento definito rispettivamente con la riduzione o l'aumento di almeno 1 unità della scala;
4. valutazione PhGA (su scala Likert da 0 a 5) valutato come sopra.

Per quanto riguarda la valutazione dermatologica si rimanda ai criteri descritti nello scenario 5.

**Scenario 2:** spondilite psoriasica (LG SIR 2011 e ASAS 2011)

Miglioramento relativo  $\geq 50\%$  o assoluto di  $\geq 2$  punti nello score BASDAI

**Scenario 3:** entesite

I criteri LEI valutano il grado di attività dell'entesite (vedi pag.6).

Poiché **non esiste un cut-off validato** che identifica la riduzione del punteggio LEI da considerare come variazione minima clinicamente rilevante, il gruppo di lavoro sulla base di una analogia con i criteri utilizzati nei criteri PsARC concorda nel definire clinicamente rilevante una riduzione  $\geq 30\%$  rispetto al baseline delle 6 entesi valutate, associata ad una riduzione  $\geq 50\%$ , rispetto al baseline, del dolore misurato su di una scala VAS. Se è presente una fascite plantare o altra manifestazione entesitica non valutata dal punteggio LEI, il Gruppo di lavoro giudica clinicamente rilevante la sola riduzione  $\geq 50\%$ , rispetto al baseline, del dolore misurato su di una scala VAS.

**Scenario 4:** dattilite

In assenza di criteri validati in questo scenario, il GdL concorda nel definire la risposta (come avviene nella pratica clinica corrente) come una riduzione  $\geq 50\%$  del dolore rispetto al baseline, misurato su di una scala VAS, associata ad una riduzione del numero di dita coinvolte.

**Scenario 5:** psoriasi cutanea e/o ungueale

Una misura surrogata della remissione clinica è il PASI<sub>75</sub> adottato negli studi clinici come esito principale di efficacia, vale a dire un miglioramento del 75% del PASI dopo un trattamento adeguato per dosi e durata (mediamente dalle 10 alle 16 settimane di trattamento).

L'adozione del 75% rappresenta una quota arbitraria di miglioramento; è stato proposto che anche il 50% di miglioramento sia clinicamente rilevante e possa rappresentare per il singolo paziente una soddisfacente risposta.

### Quando iniziare un trattamento con farmaci biologici

Il Gruppo di lavoro ha discusso le indicazioni all'impiego dei farmaci biologici (approvate da EMA) e sulla base:

- delle raccomandazioni delle principali LG
- delle evidenze disponibili
- di un rapporto beneficio rischio non sempre definito, in particolare per trattamenti a lungo termine,

ha concordato, per ogni singolo scenario, prima di iniziare la terapia con farmaco biologico, di valutare:

- il grado di attività della malattia
- la gravità della malattia
- la presenza di fattori prognostici negativi
- la risposta ottenuta da un precedente trattamento con FANS e/o cDMARDs (malattia refrattaria)

**Scenario 1:** artrite periferica

Il GdL ha ritenuto di applicare sostanzialmente i criteri suggeriti dalle recenti linee guida BSR 2012, di seguito riportati.

**In caso di artrite periferica poliarticolare**

- la documentazione di una malattia attiva, definita come la presenza di almeno 3 articolazioni dolenti e 3 articolazioni tumefatte;
- il fallimento (valutato utilizzando i criteri PsARC) del trattamento di almeno 2 cDMARDs o di 1 cDMARD (assunti per almeno 3 mesi alle dosi ottimali), in presenza di uno dei seguenti fattori prognostici sfavorevoli
  - 5 o più articolazioni tumefatte e PCR elevate per almeno 3 mesi e/o
  - presenza o progressione del danno strutturale articolare e/o
  - dipendenza da steroidi,
  - coinvolgimento di grosse articolazioni

**In caso di artrite periferica mono o oligoarticolare** (meno di 3 articolazioni dolenti e tumefatte):

- il fallimento di almeno 2 cDMARDs e di almeno 2 somministrazioni intrarticolari di glucocorticoide;
- la presenza di malattia attiva che compromette in modo rilevante la qualità della vita del paziente **oppure** la comparsa di nuova erosione o peggioramento di una precedente.

**Scenario 2:** spondilite psoriasica

Il GdL ha ritenuto di applicare sostanzialmente i criteri suggeriti dalle recenti linee guida ASAS (van der Heijde D 2011) che prevedono:

- la valutazione della condizione clinica in particolare la presenza di malattia attiva da 4 o più settimane e score BASDAI  $\geq 4$
- la risposta clinica a precedenti trattamenti in particolare il fallimento di almeno 2 FANS/COXIB.

In merito alla durata della terapia, sulla base dei risultati descritti da una recente revisione Cochrane [Féline KFPB 2015], il GdL ha ritenuto

opportuno l'utilizzo dei FANS/COXIB per un periodo di 4-6 settimane al dosaggio massimo tollerato.

### **Scenario 3:** entesite

Il GdL ha ritenuto di applicare sostanzialmente i criteri suggeriti dalle linee guida SIR 2011 che prevedono:

- la valutazione della condizione clinica in particolare la presenza di malattia attiva definita come 1 o più entesi dolenti e infiammate,
- la mancata risposta clinica a precedenti trattamenti, in particolare il fallimento di una terapia di almeno 3 mesi con FANS, di 1 cDMARD così come il fallimento di una terapia infiltrativa locale con corticosteroidi (almeno 2 somministrazioni).

### **Scenario 4:** dattilite

Il GdL ha ritenuto di applicare sostanzialmente i criteri suggeriti dalle linee guida SIR 2011 che prevedono:

- la valutazione della condizione clinica in particolare la persistenza di malattia attiva, che compromette in modo rilevante la qualità della vita del paziente dopo il fallimento di una terapia di almeno 3 mesi con FANS, di 1 cDMARD e di una terapia infiltrativa locale con corticosteroidi (almeno 2 somministrazioni).

### **Scenario 5:** psoriasi cutanea e/o ungueale

Il Gruppo di lavoro concorda che nella psoriasi cronica a placche il trattamento con farmaci anti TNF alfa possa essere considerato quando **tutte** le seguenti condizioni siano soddisfatte:

- presenza di PASI >10 o BSA >10% oppure BSA<10% o PASI<10 o DLQI>10 associato a lesioni al viso o palmari/plantari, ungueali o genitali.
- mancata risposta, intolleranza o controindicazione a MTX
- mancata risposta, intolleranza o controindicazione a ciclosporina.

## Quesito 6

Quali i criteri di scelta fra i bDMARDs disponibili (anti-TNF alfa ed anti-interleuchina 12/23)?

### RACCOMANDAZIONE

In considerazione delle attuali indicazioni registrate e dopo un'analisi della letteratura disponibile, **il gruppo di lavoro è concorde nel ritenere gli anti-TNF alfa, i bDMARDs da utilizzare in prima linea dopo fallimento di cDMARDs.**

In assenza di studi di confronto diretto, non ci sono criteri forti per guidare la scelta fra gli anti-TNF alfa disponibili (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab o un loro biosimilare).

Il gruppo di lavoro ha identificato alcuni elementi clinici di cui tenere conto nella scelta del farmaco nel singolo paziente:

- rischio di riattivazione della malattia tubercolare (etanercept);
- malattia infiammatoria intestinale (infliximab, adalimumab, golimumab);
- manifestazioni oculari (infliximab, adalimumab, golimumab).

In assenza degli elementi clinici sopra indicati, la scelta fra i diversi farmaci nel singolo paziente, dovrà considerare il **farmaco con il migliore rapporto costo/beneficio**, le indicazioni registrate (vedi tabella 7) e rispettare le preferenze del paziente.

**In caso di controindicazione ad un anti-TNF alfa** (scompenso cardiaco cronico, malattia demielinizante), **il GdL concorda con le LG NICE nell'utilizzo di ustekinumab come primo biologico.**

### Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

I farmaci biologici attualmente disponibili in Italia per il trattamento dell'AP sono sei: cinque anti-TNF alfa (adalimumab, etanercept, infliximab, golimumab e certolizumab) ed un inibitore di IL12/IL23 (ustekinumab).

In Tabella 7 sono riportati i farmaci con le indicazioni terapeutiche registrate.

#### Anti-TNF alfa

- **adalimumab** è un anticorpo monoclonale ricombinante umano (IgG1).
- **etanercept** è una proteina di fusione costituita dalla porzione extracellulare del recettore p75 per il TNF alfa associato al frammento Fc di una IgG1 umana.
- **infliximab** è un anticorpo monoclonale chimerico, umano-murino.
- **golimumab** è un anticorpo monoclonale ricombinante umano (IgG1k) prodotto da una linea cellulare di ibridomi murini.
- **certolizumab** è un frammento Fab' di anticorpo ricombinante umanizzato espresso in Escherichia Coli e coniugato con polietilenglicole (PEG).

Si tratta di molecole proteiche di grandi dimen-

sioni che non penetrano all'interno della cellula e per tale motivo si distinguono dalla maggior parte dei farmaci convenzionali.

In quanto proteine sono molecole immunogene che possono indurre una risposta anticorpale che nel tempo può essere causa di una riduzione dell'efficacia.

**Adalimumab, etanercept, infliximab (originator o biosimilare), golimumab e certolizumab** si sono dimostrati efficaci vs placebo nel controllare la sintomatologia articolare e cutanea e le limitazioni funzionali nei pazienti con AP che non rispondono ai farmaci convenzionali a 12 settimane. Tali effetti sembrano protrarsi fino a 24 settimane. Inoltre tutti gli anti-TNF alfa, tranne certolizumab, sembrano rallentare la progressione del danno articolare valutato all'RX, a partire dalla 24 settimana. (NICE TA 199 e TA 220, Thorlund K 2012, Ash Z 2012). Per certolizumab l'evidenza relativa al rallentamento della progressione radiografica appare meno robusta derivando da un'analisi post-hoc (van der Heijde 2014).

**Non sono ad oggi disponibili studi clinici di confronto diretto che consentano di definire la superiorità di un farmaco rispetto all'altro in termini di efficacia e sicurezza.**

Non ci sono quindi criteri forti per decidere con quale farmaco anti-TNF alfa iniziare il primo trattamento nell'AP.

Il gruppo di lavoro, in assenza di specifiche evidenze su pazienti con AP, suggerisce di utilizzare gli stessi elementi clinici considerati nella scelta del farmaco nel singolo paziente con artrite reumatoide.

In particolare:

- rischio di riattivazione della malattia tubercolare. In questo caso, secondo gli studi clinici il farmaco anti-TNF alfa che si è dimostrato più sicuro è etanercept seguito da adalimumab o infliximab (Dixon WG 2010).
- malattia infiammatoria intestinale. Nel caso in cui l'AP si associ ad una malattia infiammatoria intestinale saranno da preferire gli anti-TNF alfa che si sono dimostrati efficaci e che presentano l'indicazione registrata per entrambe le patologie (infliximab, adalimumab o golimumab);
- manifestazioni oculari (uveiti, scleriti, ecc.). Infliximab e adalimumab sono i farmaci con prove di efficacia in presenza di tali complicanze (Cordero-Coma M 2015). Inoltre vi sono recenti segnalazioni di efficacia di golimumab nei pazienti refrattari a infliximab e adalimumab (Cordero-Coma M 2014).

**In assenza degli elementi clinici sopra indicati, la scelta fra i diversi farmaci nel singolo paziente, dovrà considerare il farmaco con il migliore rapporto costo/beneficio, nel rispetto delle preferenze del paziente.**

Per quanto riguarda il ruolo che nella scelta del trattamento hanno, a parità di efficacia, la comodità di somministrazione, la compliance e la preferenza del paziente, il gruppo di lavoro conviene che le seguenti considerazioni possano avere un peso che potrà essere diverso da paziente a paziente sulla base di specifiche esigenze individuali; in particolare si esprimono le considerazioni di seguito riportate.

I farmaci che consentono una somministrazione sottocute:

- riducono la necessità di permessi dalla attività lavorativa per la somministrazione,
- sono distribuibili direttamente dalla farmacia ospedaliera di residenza e quindi necessitano di spostamenti minimi del paziente e/o dei familiari.

I farmaci a somministrazione e.v.:

- necessitano della somministrazione in ospedale,
- tale modalità consente una maggior sicurezza nella applicazione delle regole di conservazione del farmaco, e una somministrazione corretta

per quanto riguarda la posologia, la modalità e i tempi,

- permettono un miglior controllo di eventuali reazioni avverse immediate.

I farmaci che consentono l'utilizzo in monoterapia: etanercept, adalimumab e golimumab possono essere somministrati senza associarli a MTX; infliximab e certolizumab in monoterapia sono indicati solo in caso di intolleranza o controindicazione al MTX.

**Tali considerazioni potranno contribuire alla scelta del trattamento, ma non potranno sostituire il parere del clinico.**

## **Benefici e rischi dei farmaci biologici**

Per quanto riguarda infliximab, etanercept e adalimumab, il gruppo di lavoro ha deciso di non descrivere i singoli studi registrativi (numerosi e ormai datati) e di presentare invece i dati di efficacia e sicurezza che derivano da quattro revisioni sistematiche della letteratura. Per quanto riguarda golimumab e certolizumab si è invece deciso di presentare gli studi registrativi e le loro estensioni.

## **Revisioni sistematiche**

Delle quattro revisioni sistematiche sull'uso degli anti-TNF alfa in pazienti con AP, due hanno valutato l'efficacia e la sicurezza (NICE TA 199 e Ash Z 2011), una ha valutato solo esiti di efficacia (Thorlund K 2012), una ha valutato esclusivamente la sicurezza (Dammash ED 2011).

**La prima revisione sistematica** considerata dal NICE nel TA 199 **ha valutato l'efficacia e la sicurezza di infliximab, etanercept e adalimumab** nel trattamento dell'AP attiva e progressiva in pazienti con risposta inadeguata ad un trattamento standard che doveva avere incluso almeno 1 cDMARDs. La strategia di ricerca ha considerato le principali banche dati mediche (MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library ecc.) ed è aggiornata a giugno 2009.

La revisione ha considerato 6 RCT in doppio cieco vs placebo e le loro estensioni in aperto (2 RCT per ogni anti-TNF alfa valutato).

Nonostante le caratteristiche dei pazienti inclusi nei 6 RCT non fossero del tutto sovrapponibili, gli autori della revisione li hanno ritenuti rappresentativi di una popolazione con AP da moderata a severa che richiedeva l'uso di ulteriori cDMARDs o di una terapia con biologico.

Il profilo di rischio di tali farmaci è stato valutato sulla base di dati provenienti da revisioni sistematiche, da RCT controllati o non controllati, da registri che avevano valutato almeno 500 pazienti trattati con biologici e, rispetto alla frequenza



di reazioni avverse gravi, anche da dossier di enti regolatori (EMA e FDA).

### **Risultati in termini di efficacia (benefici)**

Gli esiti di efficacia disponibili per valutare la risposta articolare alla terapia erano PsARC e ACR20/50/70; la risposta cutanea era valutata secondo il criterio PASI. Per la valutazione dello stato funzionale era utilizzato il questionario HAQ; veniva inoltre valutata la remissione o la progressione del danno erosivo (RX).

Gli esiti sono stati valutati separatamente per ogni anti-TNF alfa.

### **Etanercept (25 mg sc x 2/sett vs placebo)**

I due RCT inclusi nella revisione (Mease 2000 e Mease 2004) hanno valutato rispettivamente 60 e 105 pz con AP attiva (più di 3 articolazioni dolenti e tumefatte) che non rispondevano ad una terapia adeguata con FANS; gli esiti venivano valutati a 12 e 24 settimane rispettivamente.

Ai pazienti era permesso di continuare il trattamento con MTX e rispetto a tale uso i pazienti erano stratificati.

Oltre il 70% dei pz (Mease 2004) non aveva avuto una risposta adeguata ad almeno un cDMARD; l'80% dei pazienti (Mease 2000) aveva una malattia poliarticolare mentre il 77% nel gruppo etanercept e 73% e nel gruppo placebo presentava una psoriasi attiva. Gli esiti primari valutati erano PsARC (Mease 2000) e ACR<sub>20</sub> (Mease 2004). Gli esiti riferiti al PASI<sub>50</sub> a 12 settimane erano disponibili solo in uno studio (Mease 2000).

### **Risultati su esiti articolari a 12 e 24 settimane**

Sia i risultati dei singoli RCT sia la loro analisi combinata mostravano, pur nell'ambito di una elevata eterogeneità, che etanercept era più efficace del placebo in modo statisticamente significativo su tutti gli esiti valutati (PsARC, ACR20/50/70, HAQ (variazione % rispetto al baseline)).

Anche la progressione delle erosioni misurata all'R<sub>X</sub> (TSS) e valutata a 24 settimane in un unico studio (Mease 2004), risultava minore con etanercept rispetto a placebo (TSS annualizzato: -0.56 [95% IC da -0,86 a -0,26]).

I risultati a 12 e 24 settimane venivano raggiunti indipendentemente dalla co-somministrazione di etanercept con MTX.

### **Risultati su esiti cutanei a 24 settimane**

Lo score PASI anche se valutato solo su 66 pz provenienti da un unico RCT (Mease 2004) mostrava un'efficacia statisticamente significativa a favore di etanercept su PASI<sub>50</sub> (RR 2.65 [95% IC

1.46 to 4.80]) e su PASI<sup>75</sup> (RR 7.05 [95% IC 1.68 to 29.56]). Il limitato numero di pazienti valutati rende però tali risultati non conclusivi.

### **Infliximab (5mg/kg ev alle sett 0,2,6,14 e 22 vs placebo)**

I due RCT inclusi nella revisione (IMPACT e IMPACT 2) hanno valutato rispettivamente 104 e 200 pz con AP attiva (almeno 5 articolazioni dolenti e tumefatte) con risposta inadeguata ad almeno 1 cDMARDs; gli esiti erano valutati a 16 settimane (Antoni CE 2005 IMPACT), a 14 e 24 settimane (Antoni C 2005 IMPACT 2).

La percentuale media di pz in cui era associato MTX era nel gruppo in trattamento attivo e nel gruppo placebo rispettivamente del 65% e 55%. Solo in un RCT (IMPACT 2) i pazienti dovevano presentare una psoriasi attiva caratterizzata da almeno una lesione con diametro  $\geq 2$  cm. Entrambi gli studi non riportavano la percentuale di pazienti nei vari scenari dell'AP.

L'ACR<sub>20</sub> era l'esito primario valutato a 14 o 16 settimane da entrambi gli studi; erano valutati inoltre a 14 e/o 16 settimane ACR50/70, PsARC, HAQ e PASI<sub>50</sub> e PASI<sub>75</sub>. Solo uno studio (IMPACT 2) valutava tutti gli esiti a 24 settimane. Rispetto all'uso concomitante di MTX i gruppi di confronto non sono stati stratificati.

### **Risultati su esiti articolari e cutanei a 14-16 settimane**

A 14 settimane l'analisi combinata dei risultati dei due RCT mostrava che infliximab era più efficace del placebo in modo statisticamente significativo per l'esito articolare valutato (ACR<sub>20</sub>).

Sia per gli altri esiti articolari valutati (ACR50/70) che per l'esito cutaneo (PASI<sub>50</sub>), l'analisi combinata dei dati mostrava un miglioramento statisticamente significativo nel gruppo trattato con infliximab. Tuttavia va osservato che, anche per questo farmaco, i risultati derivano da due studi di piccole dimensioni.

### **Risultati su esiti articolari a 24 settimane**

La revisione riporta i risultati del follow-up dello studio IMPACT 2, sia nella sua fase in cieco (24 sett) che nell'estensione in aperto. Le misure di risposta articolare (PsARC e ACR20/50/70) e dello stato funzionale (HAQ) a infliximab risultavano migliorate in modo simile a quanto osservato alla 14<sup>o</sup> settimana. Ciò suggerisce un mantenimento del beneficio ottenuto fino a 24 settimane di terapia e per un periodo più lungo (50 sett. dati in aperto provenienti da IMPACT e 54 sett. dati in aperto provenienti da IMPACT 2).

I risultati sulla progressione delle erosioni misurata all'R<sub>X</sub> (TSS) suggeriscono un ritardo nella



progressione della malattia articolare a 6 mesi confermato nell'estensione in aperto a 1 anno

### **Adalimumab (40 mg/2sett sc)**

I due RCT inclusi nella revisione (Mease PJ 2005 ADEPT e Genovese MC 2007) hanno valutato 313 e 100 pz con AP attiva (più di 3 articolazioni dolenti e tumefatte), psoriasi attiva o storia documentata di psoriasi, con risposta inadeguata a FANS e in trattamento con solo MTX (ADEPT); in trattamento con cDMARDs o con storia di una risposta inadeguata a cDMARDs (Genovese MC 2007).

In entrambi gli studi circa il 50% dei pazienti assumeva MTX in associazione e rispetto a tale uso i pazienti erano stratificati.

Lo scenario di AP maggiormente rappresentato nei due studi era la malattia poliarticolare.

Gli esiti erano valutati a 12 (Genovese MC 2007) e 24 settimane (ADEPT).

Gli outcome considerati da entrambi gli RCT erano PsARC, ACR<sub>20/50/70</sub> e HAQ a 12 settimane. Solo lo studio ADEPT valutava gli stessi esiti anche a 24 settimane, il PASI<sub>50/75</sub> a 12 e 24 settimane e i dati di progressione della malattia articolare espressi come variazione media del TSS dal baseline a 24 settimane.

### **Risultati su esiti articolari e cutanei a 12 settimane.**

Sia i risultati dei singoli RCT sia la loro analisi combinata mostrava che adalimumab era più efficace del placebo in modo statisticamente significativo su PsARC (RR=2,24 [95% CI 1,74-2,28] e ACR<sub>20</sub> (RR=3,65 [95%CI 2,57-5,17]; l'analisi combinata di ACR<sub>50</sub> e ACR<sub>70</sub> presentava un RR a favore dell'adalimumab ma con ampi intervalli di confidenza.

Rispetto all'indice di risposta cutanea solo lo studio ADEPT riportava la quota di pazienti che a 12 settimane raggiungeva una riduzione del PASI del 50% e del 75% (rispettivamente RR=5,00 [95% CI 2,77-9,03], RR=11,33 [95% CI 3,65-35,17]). Come per l'ACR<sub>20</sub> i risultati sul PASI venivano raggiunti indipendentemente dall'associazione con MTX ma il numero di pz in ogni gruppo era limitato.

### **Risultati complessivi a 24 settimane**

Gli esiti sugli score di malattia articolare (PsARC e ACR) e sullo stato funzionale (HAQ), riportati nell'unico studio disponibile (ADEPT), risultavano sovrapponibili a quelli osservati a 12 settimane. L'RCT osservava inoltre una riduzione statisticamente significativa della progressione della malattia articolare misurata come variazione media dal baseline del TSS a favore dell'adalimumab rispetto al placebo (-0,2 vs -0,1, rispettivamente).

### **Analisi di confronto indiretto**

In assenza di studi testa a testa fra i tre anti-TNF alfa gli autori della revisione hanno intrapreso un'analisi di confronto indiretto, in considerazione del fatto che tutti i biologici si erano confrontati con placebo. I risultati, espressi in termini di probabilità (%) di ottenere un miglioramento degli esiti comuni a tutti gli RCT (PsARC, ACR, HAQ, PASI), non hanno evidenziato differenze statisticamente significative fra i tre biologici. Infliximab era associato ad una più alta probabilità di risposta su tutti gli esiti valutati; etanercept ha mostrato una più alta probabilità di risposta rispetto adalimumab sugli esiti articolari; sugli esiti cutanei la probabilità di risposta era maggiore per adalimumab rispetto a etanercept. Considerati i limiti metodologici propri di tale confronto e l'assenza di garanzie rispetto all'omogeneità delle caratteristiche dei pazienti arruolati negli studi, i risultati di questa analisi non sono da ritenersi conclusivi.

### **Risultati in termini di rischi (sicurezza)**

In assenza di studi di confronto diretto fra i tre biologici, la revisione ha considerato sia i dati provenienti da 6 revisioni sistematiche pubblicate tra il 2006 e il 2009, sia i dati di RCT e di studi controllati e non controllati o provenienti da registri in cui almeno 500 pazienti avevano indicazione a ricevere l'uno o l'altro biologico.

Inoltre per valutare la sicurezza dei biologici nel lungo periodo, sono stati considerati anche dati provenienti da studi osservazionali.

La revisione ha focalizzato l'attenzione su eventi avversi (EA) potenzialmente gravi come neoplasie, infezioni gravi (che richiedono terapia antibiotica ev e/o ospedalizzazione o causa di morte) e riattivazione di TB latente e sulla frequenza di abbandono della terapia per EA.

Delle sei revisioni valutate, tre includevano pazienti con artrite reumatoide e quasi tutte hanno valutato i rischi di più di due anti-TNF alfa.

Il campione valutato era compreso tra i 982 e i 7.931 pazienti. Gli autori sottolineano che la metodologia di analisi combinata dei dati non era la stessa fra le revisioni; 5 revisioni hanno presentato i risultati con una metanalisi, una come sintesi narrativa.

Gli autori concludono affermando che l'ampia variabilità delle caratteristiche della popolazione inclusa (es: condizioni infiammatorie diverse dall'AP, gravità della malattia), dei disegni degli studi considerati (es. diversa durata del follow-up) e i diversi schemi terapeutici adottati (es: dose e frequenza di somministrazione), non consentono di stabilire con certezza un'associazione fra uso dei biologici e maggiore rischio di sviluppare infezioni o neoplasie nell'AP. Inoltre l'assenza di dati su EA nel lungo periodo non permette di espri-

mere valutazioni conclusive sul diverso profilo di sicurezza dei tre biologici.

**La seconda revisione con metanalisi** (Ash Z 2011), eseguita da due gruppi di professionisti appartenenti all'EULAR taskforce, aveva l'obiettivo di valutare efficacia e sicurezza di tutte le terapie sistemiche per l'AP (FANS, cDMARDs e biologici) al fine dell'elaborazione di raccomandazioni su questa malattia.

A tale scopo la strategia di ricerca ha considerato le principali banche dati mediche (MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library ecc.) ed è aggiornata a gennaio 2010.

Il gruppo di lavoro ha deciso di presentare solo i risultati descritti rispetto agli anti-TNF alfa.

La revisione ha incluso 11 RCT di cui 8 su infliximab, adalimumab, etanercept e golimumab e 3 su altri biologici (ustekinumab, alefacept ed efalizumab). Per ogni farmaco sono stati inclusi gli stessi RCT valutati nella revisione sistematica elaborata per il NICE (TA 199), ad eccezione di un ulteriore RCT che ha valutato infliximab vs placebo (Vander Cruyssen B 2007).

#### **Risultati su esiti articolari e cutanei**

Tutti gli anti-TNF considerati nella revisione hanno mostrato di ridurre gli esiti articolari (PsARC, ACR20/70) e cutanei (PASI<sub>50</sub>) in modo statisticamente significativo rispetto al placebo o al controllo attivo alle settimane 12-16. Si è osservato inoltre un miglioramento dello stato funzionale (HAQ) maggiore vs placebo con adalimumab e infliximab alla 12 settimana e con adalimumab, etanercept, golimumab e infliximab alla 24 settimana. Anche la progressione del danno radiologico (SHS) era più lenta a 12 e/o 6 mesi rispetto al placebo.

#### **Risultati sui diversi scenari della malattia**

Nessun RCT riportava i risultati stratificati per i diversi scenari dell'AP; 5 RCT valutavano il miglioramento della dattilite e dell'entesite come esito secondario in un sottogruppo di pazienti mostrando un beneficio statisticamente significativo per golimumab (100 mg) e infliximab ma su un numero limitato di pazienti.

#### **Risultati in termini di rischi (sicurezza)**

Non si è osservato un maggior rischio infettivo o di insorgenza di tumori con l'uso di questi farmaci in pazienti con AP anche se il numero di pazienti limitato e la durata del follow up non erano adeguati per poter esprimere considerazioni conclusive su questo aspetto.

**La terza revisione** (Thorlund K 2012) è molto rigorosa e **ha valutato solo l'efficacia di infliximab, etanercept, adalimumab e golimumab** nel trattamento dell' AP attiva esclusivamente in pazienti con risposta inadeguata ai cDMARDs (1° linea biologica). A tale scopo sono stati esclusi RCT con pz naive ai cDMARDs o già trattati con un anti-TNF alfa o RCT che non avevano come trattamento di controllo il placebo o che valutavano altri farmaci non anti-TNF alfa. Gli RCT inclusi sono 7 di cui sei già considerati dal TA199 del NICE su etanercept, infliximab ed adalimumab e uno su golimumab (RCT registrativo Kavanaugh A 2009 GO REVEAL).

A differenza della revisione utilizzata dal NICE, questa aveva come obiettivo primario quello di valutare tre degli score di risposta già considerati dal NICE (PsARC, HAQ e PASI) prima che fosse permesso un aumento della dose o il passaggio dal placebo al farmaco oppure dal dosaggio più basso a quello più alto (cross-over). Gli autori hanno motivato tale scelta in virtù del fatto che i pazienti esposti ad una variazione del trattamento dopo la randomizzazione non sono confrontabili in termini di stima dell' efficacia rispetto a quelli che hanno mantenuto nel tempo sempre lo stesso trattamento.

#### **Risultati in termini di efficacia (benefici)**

##### **Rispetto allo score PsARC:**

**golimumab vs pl.** ha raggiunto il più alto valore di RR=3,45 [95% IC 2,39-4,99];

**etanercept vs pl.** RR=3,19 [95% IC 2,31-4,42];

**infliximab vs pl.** RR= 2,64 [95% IC 1,66-4,21].

**adalimumab vs pl.** RR= 2,39 [95% IC 1,84-3,12];

##### **Rispetto alla variazione media HAQ dal baseline:**

**Etanercept e infliximab** hanno determinato la variazione media dello score più alta tra gli PsARC responder, rispettivamente RR=0,43 [95% IC 0,23-0,63]; RR=0,41 [95% IC 0,23-0,58].

##### **Rispetto alla variazione media PASI dal baseline:**

**infliximab e golimumab** hanno determinato la riduzione del PASI più alta, rispettivamente RR=6,44 [95% IC 1,75-11,1]; RR=4,90 [95% IC 3,08-6,72], seguiti da adalimumab RR=4,11 [95% IC 2,42-5,80] ed etanercept RR=2,13 [95% IC 1,03-5,23]

### Analisi di confronto indiretto

I risultati del confronto indiretto tra i quattro farmaci non hanno mostrato differenze statisticamente significative per nessuno degli esiti valutati.

**La quarta revisione** (Dammash ED 2011), ha valutato esclusivamente il rischio d'insorgenza di infezioni e di neoplasie associato all'uso di anti-TNF alfa in pazienti con diagnosi di Psoriasi a placche o di Artrite psoriasica.

Anche in questa revisione la strategia di ricerca ha considerato le principali banche dati mediche (MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library ecc.) ed è aggiornata a luglio 2009.

La revisione ha incluso 20 RCT per un totale di 6.810 pazienti (13 RCT per 5.427 pazienti con Psoriasi e 7 RCT per 1.383 pazienti con AP).

Gli RCT inclusi per valutazioni di sicurezza sull'uso dei biologici nell'AP erano gli stessi valutati dalla revisione per il NICE (TA199) e dalla revisione EULAR.

Ogni paziente era randomizzato a ricevere un anti-TNF o placebo per almeno 12 settimane (durata media 17,8 sett.) ed era considerato nel gruppo di trattamento se aveva ricevuto almeno una dose di farmaco. I pazienti inclusi nell'analisi erano: 4.598 per il trattamento con anti-TNF alfa e 2.313 per il gruppo di controllo.

## Risultati

### Neoplasie

Le neoplasie segnalate negli studi e dai produttori dei biologici erano state classificate dagli autori della revisione in neoplasie della pelle diverse dal melanoma (NMSC) e altre neoplasie. Sono state incluse nell'analisi 34 neoplasie (28 per il gruppo in trattamento con biologici e 6 per il gruppo di controllo) di cui il 70,6% NMSC.

L'analisi combinata dei dati non ha mostrato una differenza statisticamente significativa fra il gruppo in trattamento con biologico ed il gruppo placebo (OR=1,48 [95% IC 0,71-3,09]).

Inoltre, in due analisi per sottogruppi, non veniva osservata alcuna differenza statisticamente significativa nei confronti del placebo sia fra i diversi biologici, sia fra AP (OR=0,83 [95% IC 0,14-4,96] 7 RCT) e Psoriasi (OR=1,64 [95% IC 0,73-3,70]).

### Infezioni

Complessivamente 1.358 pazienti nel gruppo di trattamento e 619 nel gruppo placebo hanno presentato un evento infettivo (grave o non grave). Il rischio per qualsiasi evento (grave o non gra-

ve) era superiore in modo statisticamente significativo per il gruppo trattato con biologico per entrambe le patologie (OR=1,18 [95% IC 1,05-1,33]); nel gruppo in terapia con biologico il 97,6% degli eventi era considerato non grave (principalmente infezioni delle alte vie respiratorie). Complessivamente il numero di pazienti da trattare per evidenziare un evento infettivo nel gruppo con biologico era (NNH)=29.

Rispetto agli eventi infettivi gravi (28 nel gruppo attivo vs 19 nel gruppo placebo) non veniva osservata alcuna differenza statisticamente significativa nei confronti del placebo così come evidenzia la stratificazione dei dati per diagnosi, tra Psoriasi e AP (rispettivamente OR=0,78 [95% IC 0,38-1,58] e OR=0,60 [95% IC 0,25-1,44]).

Gli autori commentano i risultati rispetto al rischio per qualsiasi evento infettivo sottolineandone la scarsa rilevanza clinica e confermano, per tutti gli anti-TNF alfa valutati, un favorevole profilo rischio-beneficio nel breve periodo.

**Per una analisi dettagliata di tutti gli EA e delle controindicazioni o avvertenze d'uso dei tre anti-TNF alfa si rimanda inoltre al documento regionale Linee guida Terapeutiche/2:** "Trattamento sistemico dell'artrite reumatoide nell'adulto con particolare riferimento ai farmaci biologici" [DocPTR 203]

### Commento ai risultati di efficacia delle revisioni presentate.

La revisione del NICE ha inserito i risultati degli studi anche nella loro fase non randomizzata o in aperto sul lungo periodo mentre la revisione di Thorlund K considera esclusivamente la fase randomizzata degli stessi studi oltre allo studio registrativo di golimumab; le casistiche studiate e le modalità di esecuzione degli studi sono diverse nei vari RCT anche rispetto all'epoca in cui gli studi stessi sono stati realizzati. Questo rende molto difficile un confronto fra i risultati da un punto di vista dell'efficacia clinica reale dei farmaci biologici considerati.

Rispetto alla componente cutanea, la valutazione dei risultati delle revisioni risente del fatto che le casistiche studiate includevano pazienti con coinvolgimento prevalentemente articolare e laddove presente, l'interessamento cutaneo era limitato (PASI <10 psoriasi lieve). La scelta di tale casistica oltre a quella di valutare la risposta alla terapia in termini di PASI50/75, può compromettere la trasferibilità dei risultati nella pratica clinica corrente, abitualmente non oggetto di trattamento con biologici. Non esiste inoltre alcun studio clinico sull'efficacia di golimumab sulla sola componente cutanea.

**Il gruppo ritiene quindi che con i dati attualmente disponibili non sia possibile esprimere un giudizio di preferenza fra l'uno e l'altro farmaco nella maggioranza dei casi.**

Il gruppo di lavoro auspica la realizzazione di studi di confronto diretto.

#### **Commento ai risultati di sicurezza delle revisioni presentate**

Le revisioni, di fatto confermano i dati già presentati nelle LG Terapeutiche sull'AR e cioè un lieve aumento del rischio infettivo (principalmente eventi infettivi non gravi delle alte vie respiratorie) per la popolazione trattata con anti-TNF alfa rispetto al gruppo di controllo. Non è stata evidenziata nessuna differenza statisticamente significativa rispetto all'insorgenza di neoplasie.

Complessivamente i risultati descritti dalle revisioni evidenziano, per tutti gli anti-TNF alfa, un profilo rischio-beneficio favorevole nel breve periodo mentre non permettono valutazioni conclusive sul diverso profilo di sicurezza dei tre biologici.

Inoltre l'assenza di dati su EA nel lungo periodo, i rigorosi criteri d'inclusione dei pazienti nei trial clinici potrebbero sottostimare il rischio nella pratica clinica reale.

#### **GOLIMUMAB**

Golimumab è un anticorpo monoclonale umano prodotto da una linea cellulare di ibridomi murini con tecnologia DNA ricombinante diretto contro il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF alfa). È disponibile in siringhe preriempite o in penne per uso sottocutaneo, l'unico dosaggio disponibile è di 50 mg in 0,5 ml.

L'efficacia e la tollerabilità di golimumab sono state valutate:

- in unico studio vs placebo della durata di 24 settimane che ha portato alla registrazione del farmaco (Kavanaugh A 2009 GO REVEAL)
- da una fase di estensione dello studio registrativo a 52 settimane, in cieco per il dosaggio (Kavanaugh A 2012).
- da una sua fase di estensione in aperto dalla 52° alla 104° settimana (Kavanaugh A 2013 e dati riportati dall' EMA EPAR aprile 2011)

È un RCT in cieco su 405 pazienti con diagnosi di AP attiva (almeno 3 articolazioni dolenti e tumefatte) e psoriasi (lesioni  $\geq 2$  cm di estensione) nonostante una terapia a base di cDMARDs o FANS, mai trattati con farmaci biologici; circa il 48% dei pazienti proseguiva la terapia con MTX (in media 15mg/sett) e il 76% con FANS.

#### **Caratteristiche della popolazione:**

Età media: 47 anni

Durata media della malattia: 7,5 anni (mediana 5 anni)

DAS28(CRP): 4,9

N. articolazioni dolenti: 23

N. articolazioni tumefatte: 13

PASI: 9,7; BSA $\geq 3$ : 74%

Interessamento ungueale: 71%

Dattilite: 34%

Entesite: 77%

HAQ: 1,02

I pazienti sono stati randomizzati in 3 gruppi con rapporto (1:1.3:1.3) e stratificati in base all'uso di MTX:

1. Placebo (113pz.)

2. Golimumab 50 mg sc/4 sett (146 pz)

3. Golimumab 100 mg sc/4 sett (146 pz)

Lo studio ha valutato **2 esiti primari**:

- n. di pz. che raggiungevano l'ACR<sub>20</sub> alla 14 settimana,
- variazione dal baseline dello score van der Heijde-Sharp (SHS) per le mani e i piedi, valutato alla 24 settimane e nella fase di estensione a 52 settimane.

Fra gli esiti secondari valutati dallo studio c'erano l'ACR<sub>20</sub> a 24 sett; un miglioramento di almeno il 75% del PASI a 14 settimana in un sottogruppo di pazienti con coinvolgimento cutaneo  $\geq 3$  del BSA; un miglioramento dell' HAQ a 24 settimane. Alla 16 settimana i pz con una riduzione delle articolazioni dolenti e tumefatte <10% entravano in una fase sempre in cieco di "early escape" che prevedeva il passaggio a golimumab 50 mg per i pz del gruppo placebo, un incremento del dosaggio a 100 mg per il braccio in golimumab 50mg e nessuna variazione di dosaggio per il braccio già in terapia con 100 mg di golimumab.

Dalla 24° settimana tutti i pz ancora in placebo venivano trattati con golimumab 50 mg in modo che dalla 24° alla 52° settimana tutti i pazienti ricevessero golimumab in uno dei due dosaggi in studio (1somm./mese). I dati di efficacia erano analizzati per gruppo di trattamento assegnato.

#### **Risultati in termini di efficacia (benefici)**

##### **A 14 settimane:**

- la terapia con golimumab si è dimostrata statisticamente più efficace del placebo nel raggiungere l'ACR<sub>20</sub>, indipendentemente dal dosaggio di golimumab utilizzato (50,7%, 45,2% e 9% dei pz con 50mg e 100 mg e Placebo rispettivamente) e dall'associazione con MTX (esito primario);
- la percentuale di pazienti con coinvolgimento cutaneo  $\geq 3\%$  BSA al baseline che hanno raggiunto il PASI<sub>75</sub> è stata rispettivamente del 58% e 40,4% dei pazienti trattati con golimumab 100mg e 50 mg e del 3% dei pazienti

trattati con placebo. Per entrambi i dosaggi le differenze sono statisticamente significative.

#### **A 24 settimane**

- l'**ACR<sub>20</sub>** è stato raggiunto rispettivamente nel 52% e nel 61% dei pazienti trattati con golimumab 50mg, 100 mg e nel 12.4% dei pazienti trattati con placebo; la differenza rispetto al placebo per entrambi i dosaggi è statisticamente significativa;
- il miglioramento dell' **HAQ** era significativamente maggiore nel gruppo trattato con golimumab rispetto al gruppo placebo.
- la variazione media ( $\pm$ SD) dell' **SHS** rispetto al baseline indicava una minor progressione del danno erosivo, statisticamente significativa, a favore del gruppo golimumab 50 mg  $-0,16\pm 1,31$  vs placebo  $0,27\pm 1,26$  (esito primario). La stessa analisi stratificata per uso di MTX, mostrava una significatività statistica a favore di golimumab solo nel gruppo in terapia con MTX e solo per il dosaggio da 50 mg.

#### **A 52 settimane**

L'efficacia di golimumab nel migliorare gli esiti sulla componente articolare (**ACR<sub>20</sub>**), cutanea (**PASI<sub>75</sub>**) e sullo stato funzionale (**HAQ**) veniva mantenuta. Anche per quanto riguarda la progressione del danno erosivo i dati a 52 settimane mostravano un mantenimento del beneficio ottenuto. In particolare si osservava una maggior progressione nei pazienti inizialmente randomizzati a placebo. Per l'interpretazione globale dei risultati sulla progressione radiologica si veda anche il commento di seguito riportato.

#### **A 104 settimane**

Dei 405 pazienti arruolati inizialmente, 335 (83%) era ancora in trattamento con golimumab 50 o 100 mg alla 104° settimana. Le cause più frequenti di interruzione del trattamento erano per le dosi da 50 e 100 mg rispettivamente per comparsa di EA (6% e 8%) e per inefficacia terapeutica (3%-5%).

Nonostante l'assenza del gruppo di controllo l'analisi ITT alla 104° settimana mostrava il mantenimento dei risultati ottenuti con golimumab nelle settimane precedenti in termini di ACR e HAQ, indipendentemente dalla co somministrazione di MTX al baseline.

Tra i 146 pazienti inizialmente randomizzati a golimumab 50 mg, 70 pazienti risultavano essere ancora in trattamento alla settimana 104 e tra questi 64, 46 e 31 pazienti avevano rispettivamente una risposta ACR 20/50/70. Per quanto riguarda la progressione del danno erosivo, alla settimana 104, i dati all'RX erano disponibili per 114 pazienti tra quelli inizialmente randomizzati alla dose di 50 mg e di questi il 77% non mostrava alcuna progressione rispetto al basale.

#### **Commento allo studio**

Lo studio dalla 16° settimana perde il bilanciamento della randomizzazione in quanto i pazienti che non rispondono venivano trasferiti progressivamente al trattamento attivo per poi passare in una fase in aperto dalla 52° settimana. Di conseguenza i dati che riguardano la progressione del danno articolare derivano dalla fase non randomizzata dello studio. A tale proposito anche il CHMP dell'EMA pur integrando l'iniziale indicazione registrata in merito alla progressione radiologica, nelle conclusioni della discussione scientifica afferma che: *"nonostante i risultati sul SHS siano troppo limitati per definire completamente la rilevanza clinica nel lungo termine di tale beneficio, si può concludere che un numero rilevante di pazienti può beneficiare di un effetto favorevole sulla progressione del danno articolare. E' stato inoltre considerato l'essenziale supporto conoscitivo derivato dagli studi sull' artrite reumatoide in cui golimumab è stato valutato rispetto alla progressione del danno articolare."*

#### **Risultati in termini di rischi (sicurezza)**

##### **A 24 settimane**

Si è osservata un'elevata frequenza di reazioni avverse in entrambi e i gruppi (farmaco attivo e placebo rispettivamente 65% e 59%).

E' importante considerare che il 48% dei pazienti in entrambi i gruppi era in trattamento con MTX. Le reazioni avverse più frequentemente osservate nel gruppo trattato con golimumab erano rinfaringiti e infezioni delle alte vie respiratorie.

Non si è osservata nessuna differenza nel tipo e nella frequenza di ADR tra i gruppi trattati con diverse dosi di golimumab ad eccezione delle infezioni che sembrano essere più frequenti nei pazienti trattati con 100 mg. Per nessun evento avverso viene presentata una valutazione statistica.

L'analisi dei dati di sicurezza disponibile nell'EPAR che comprende i risultati degli studi registrati per tutte le indicazioni e delle fasi di estensione, mostra un profilo sostanzialmente sovrapponibile a quello degli altri anti-TNF alfa.

Tale analisi comunque conferma che le infezioni e le infestazioni sono gli eventi avversi più frequenti e fra queste le più gravi sono le sepsi.

##### **A 104 settimane**

Nello studio di estensione in aperto a due anni, golimumab ha mostrato un profilo di sicurezza sovrapponibile a quello osservato negli studi a 24 e 52 settimane, in termini di frequenza di EA osservate nei diversi periodi.

Complessivamente sono stati segnalati 8 casi di neoplasia nel gruppo trattato con golimumab



ma tale dato risulta di difficile interpretazione considerata la differente durata di follow-up del gruppo placebo (media 19,6 settimane) e del gruppo di trattamento (media 75-76 settimane) Per quanto riguarda le principali controindicazioni o avvertenze d'uso si rimanda a quanto presente nella scheda tecnica di golimumab e al documento regionale: "trattamento sistemico dell'artrite reumatoide nell'adulto" [DocPTR 203]

### **Commento del gruppo di lavoro ai risultati di efficacia su golimumab**

I dati di efficacia e sicurezza attualmente disponibili e l'esperienza clinica maturata con questo farmaco, non sono sufficientemente robusti per considerare golimumab per un uso prevalente.

### **CERTOLIZUMAB**

Certolizumab pegol è un frammento Fab' di anticorpo ricombinante umanizzato diretto contro il fattore di necrosi tumorale alfa espresso in Escherichia Coli e coniugato con polietilenglicole (PEG).

E' disponibile in siringa preriempita per uso sottocutaneo; l'unico dosaggio disponibile è di 200 mg in 1 ml.

L'Agenzia regolatoria EMA ha autorizzato l'estensione dell'indicazione terapeutica sulla base dei risultati di unico studio verso placebo della durata di 24 settimane che ha valutato l'efficacia e la tollerabilità di certolizumab in pazienti con PsA precedentemente trattati con cDMARDs o anti-TNF alfa (RAPID-PsA Mease PJ 2014) (EMA EPAR Certolizumab ottobre 2013).

Si tratta di un RCT multicentrico in doppio cieco su 409 pazienti con diagnosi di AP (secondo i criteri CASPAR), con  $\geq 3$  articolazioni dolenti e/o tumefatte, VES o PCR sopra il limite superiore del valore normale. I pazienti dovevano aver fallito almeno 1 cDMARDs, avere lesioni cutanee attive o un storia documentata di psoriasi.

I pazienti arruolati avevano una età media di 48 anni, una durata media di malattia di 8,5 aa; il 34% presentava dattilite, il 64% entesite attiva, il 73% onicopatia, l'85% aveva un BASDAI  $\geq 4$ , il 61,5% un BSA  $\geq 3$ ; la malattia articolare era particolarmente severa con una media di 20 articolazioni dolenti, 11 tumefatte, un DAS28 di 5,01 ed un HAQ di 1,03.

L'86% dei pazienti era stato precedente trattato con FANS, il 98% con almeno 1 cDMARDs e il 19,6% un anti-TNF alfa.

Al momento dell'arruolamento il 66% dei pazienti era in terapia con cDMARDs (di cui il 64% con MTX).

I 409 pazienti sono stati randomizzati 1:1:1 al placebo o ad una dose di carico di 400 mg di certolizumab alle settimane 0, 2 e 4 seguite da

200 mg ogni 2 settimane o 400 mg ogni 4 settimane. La randomizzazione è stata stratificata in base al centro ed alla precedente esposizione ad anti-TNF  $\alpha$ . I pazienti in placebo che non presentavano una riduzione del 10% del numero di articolazioni dolenti e tumefatte alla 14° e 16° settimana venivano randomizzati al trattamento attivo, in cieco per la dose, con carico alle settimane 16, 18 e 20. Alla 24° settimana anche i restanti pazienti in placebo venivano randomizzati al trattamento con certolizumab, con le stesse modalità. La fase in cieco è stata mantenuta fino alla 48° settimana, quando tutti i pazienti hanno poi proseguito il trattamento in aperto. Il disegno dello studio prevedeva infatti due fasi di estensione in aperto: una a 96 settimane i cui risultati sono già stati pubblicati [Mease PJ 2015] ed una a 216 settimane (in corso).

Lo studio ha valutato **due esiti primari**:

- alla 12° settimana, la risposta in termini di variazione rispetto al baseline dell'ACR<sub>20</sub> (HAQ-DI e PCR)
- alla 24° settimana, il grado di progressione radiologica della malattia rispetto al baseline misurata con lo score di Sharp (mTSS modificato per l'AP).

Fra gli **esiti secondari** sono stati valutati la variazione dell'ACR<sub>20</sub>, del PASI<sub>75</sub> in pz con BSA $\geq 3$  e un miglioramento dell'HAQ alla 24° settimana.

### **Risultati in termini di efficacia (benefici)**

#### **Esiti primari**

**Dopo 12 settimane** certolizumab è risultato statisticamente più efficace del placebo nel raggiungere l'ACR<sub>20</sub>, indipendentemente dal dosaggio utilizzato (58%, 52% e 24% dei pz con 200mg, 400 mg e Placebo rispettivamente) e dall'uso in associazione con cDMARDs o come monoterapia (analisi per sottogruppi).

I benefici osservati sembrano essere sovrapponibili nel sottogruppo di pazienti precedentemente trattati con anti-TNFalfa.

**Dopo 24 settimane** certolizumab ha ridotto la progressione del danno strutturale (score di Sharp mTSS) in modo statisticamente significativo rispetto al gruppo trattato con placebo. A 48 settimane, tale risultato è stato tuttavia confermato solo in un sottogruppo di pazienti ad alto rischio (mTSS $>6$ ).

#### **Esiti secondari**

**Dopo 24 settimane** l'ACR<sub>20</sub> è stato raggiunto rispettivamente nel 64%, 56% e 23% dei pazienti trattati con certolizumab 200 mg, 400 mg e con placebo. Le differenze rispetto al placebo sono risultate statisticamente significative per entrambi i dosaggi.

Rispetto alla valutazione dell'esito sulla componente cutanea in pazienti con  $BSA \geq 3$ , certolizumab è risultato significativamente superiore al placebo sulla riduzione del 75% dello score PASI. Tale risultato è stato raggiunto con entrambi i dosaggi rispettivamente nel 62% e 60,5% dei pazienti trattati con 200 mg/2 sett e 400 mg/4 sett. e nel 15% dei paz. trattati con placebo.

Il miglioramento dell'HAQ era significativamente maggiore nel gruppo trattato con certolizumab rispetto al gruppo placebo.

#### **Risultati in termini di rischi (sicurezza)**

Circa il 90% dei pazienti ha completato le 24 settimane di trattamento. L'incidenza di eventi avversi gravi e di infezioni valutata alla 24 settimana è risultata sovrapponibile fra i gruppi di trattamento attivo ed il placebo confermando un profilo di sicurezza simile a quello emerso per certolizumab nel trattamento dell'AR.

Le reazioni più frequenti sono state diarrea (3,6% con certolizumab vs 2,9 P) e mal di testa (3,6 certolizumab vs 1,5% P); le infezioni più frequenti sono state la nasofaringite e infezioni del tratto respiratorio (7,8% certolizumab vs 5,1% P) ed un aumento dei valori degli enzimi epatici, in particolare nei pazienti in cui il farmaco era associato a cDMARDs

**Commento allo studio:** il risultato ottenuto alla 12° settimana viene mantenuto alla 24°; la dose di carico probabilmente contribuisce alla rapida insorgenza dell'effetto che si manifesta a partire dalla 4° settimana.

Alla 24° settimana certolizumab ha mostrato di migliorare sia l'entesite che la dattilite che il coinvolgimento ungueale in modo statisticamente significativo rispetto al placebo.

Gli autori dello studio sostengono che il beneficio osservato sembra essere indipendente dal contemporaneo uso di cDMARDs. Tale affermazione, tuttavia, deriva da una analisi per sottogruppi non prevista dal disegno dello studio e non è confermata da ulteriori dati richiesti da EMA. Questi ultimi, infatti, mostrano una differenza rispetto a placebo nell'ottenere un ACR<sub>20</sub> dell'ordine del 30% per i paz in monoterapia e del 40% per i pazienti trattati con certolizumab + MTX; per l'ACR<sub>75</sub> tale differenza è rispettivamente del 15% e 25%. Di conseguenza EMA ha deciso di allineare le indicazioni per l'AP a quelle per il trattamento dell'Artrite reumatoide affermando che certolizumab deve essere somministrato preferibilmente in associazione a MTX e *"in monoterapia in caso di intolleranza al metotressato o quando un trattamento continuativo con metotressato sia inappropriato"*.

La dimostrazione di efficacia del farmaco sulla progressione radiografica del danno articolare a 24 settimane deriva da un'analisi post-hoc (van der Hijde 2014); solo in un sottogruppo di pazienti ad alto rischio (mTSS score al baseline > 6) tale risultato è stato mantenuto fino alla 48 settimana (EMA EPAR Certolizumab ottobre 2013).

Per questo motivo, a differenza degli altri anti-TNF alfa, il CHMP dell'EMA ha ritenuto di non avere dati sufficienti per integrare l'indicazione registrata rispetto all'efficacia di certolizumab sulla riduzione del danno strutturale misurato all'RX.

Anche in questo studio (vedi commento allo studio di golimumab), dalla 16° settimana si perde il bilanciamento della randomizzazione in quanto il 43,4% dei pz in placebo che non rispondono viene trasferito progressivamente al trattamento attivo per poi passare alla fase in aperto che va dalla 48° alla 216° settimana.

#### **Risultati dello studio di estensione (a 96 settimane)**

L'estensione dello studio RAPID (Mease PJ 2015) sostanzialmente conferma i risultati descritti nello studio precedente a 12 settimane.

Dei 409 pazienti originariamente arruolati, 318 hanno concluso l'osservazione alla 96° settimana. Il raggiungimento di ACR<sub>20</sub>, 50 e 70, ottenuto dal 60%, 42% e 26% dei pazienti alla 24 settimana, rispettivamente, alla 48° settimana è risultato essere del 66%, 48% e 33% e alla 96° settimana del 64%, 50% e 35%, rispettivamente. Le risposte osservate per i tre livelli di ACR erano simili indipendentemente da un precedente trattamento con anti-TNF alfa.

La progressione del danno radiologico (definito come la variazioni del mTSS alla 96° settimana di trattamento rispetto al valore dello score all'arruolamento) è stata modesta con un incremento medio di 0,14 punti. Tale risultato si è osservato sia nei pazienti a basso rischio (+0,07 punti) che nei pazienti ad alto rischio (con mTSS > 3,5 all'arruolamento; +0,24 punti di mTSS).

#### **Risultati in termini di rischi (sicurezza)**

Anche i dati sulla sicurezza del farmaco sono risultati confortanti e sovrapponibili a quelli osservati alla 24° settimana. In particolare, l'esposizione totale al farmaco alla 96° settimana è stata di 606 pz-anni. In questo periodo si sono verificati 345 eventi avversi, la maggior parte dei quali giudicati lievi/moderati, con un rischio stimato per 100 pz-anni di 330.



Gli eventi avversi gravi (per lo più infezioni) si sono verificati in 67 pazienti (rischio stimato 14.5/100 pazienti-anni).

Durante questo periodo sono state diagnosticate neoplasie maligne in 4 pazienti, di cui due deceduti.

### Linee Guida

Tutte le LG considerate, in assenza di studi di confronto diretto tra gli anti-TNF alfa disponibili, non esprimono una chiara raccomandazione a favore della scelta dell'uno rispetto all'altro sia per quanto riguarda l'efficacia sia per quanto riguarda la sicurezza.

### Anti IL12/IL23

#### USTEKINUMAB

E' un anticorpo monoclonale IgG1k interamente umano diretto nei confronti della proteina p40, subunità condivisa delle interleuchine 12 e 23 (IL-12 ed IL-23), che ne inibisce l'attività biologica impedendo il legame di p40 con la proteina recettoriale IL-12Rβ1 espressa sulla superficie dei linfociti. E' commercializzato in siringhe preriempite da 45 mg (per pazienti di peso < 100 kg) o 90 mg (per pazienti di peso > 100 kg) da iniettare sottocute al tempo 0, poi dopo 4 settimane, poi ogni 12 settimane.

Gli studi che hanno portato alla registrazione di ustekinumab (UST) nel trattamento dell'artrite psoriasica sono due RCT in doppio cieco verso placebo, di disegno sostanzialmente identico: **PSUMMIT 1** (McInnes IB 2013), e **PSUMMIT 2** (Ritchlin C 2014).

I pazienti arruolati presentavano una artrite psoriasica attiva (definita sulla base della presenza contemporanea di almeno 5 articolazioni dolenti, 5 articolazioni tumefatte, una PCR > 3 mg/L (range di normalità della PCR < 10 mg/L), ed una storia documentata di psoriasi a placche attiva) da almeno 6 mesi nonostante una terapia con cDMARDs per almeno 3 mesi o con FANS per almeno 4 settimane, o con entrambi, o con nessuno se il paziente era risultato intollerante; era consentito un concomitante trattamento con MTX.

L'unica differenza tra i due studi è che mentre nello PSUMMIT 1 i pazienti precedentemente trattati con anti-TNFα non erano arruolabili, nello PSUMMIT 2 questi costituivano invece il 58% (180/312) dei partecipanti, e di essi più del 70% aveva sospeso l'anti-TNFα per perdita di efficacia/intolleranza.

In entrambi gli studi i pazienti venivano randomizzati (1:1:1) a ricevere UST 45 mg, UST 90 mg o placebo sc alla settimana 0, 4 e poi ogni 12 settimane. I pazienti che alla 16° settimana (alla terza somministrazione) non avevano presentato un miglioramento di almeno il 5% nel numero delle articolazioni dolenti e tumefatte entravano nell' "uscita precoce in cieco".

In particolare i pazienti in placebo passavano a UST 45 mg, quelli in UST 45 mg passavano a UST 90 mg e quelli a UST 90 mg proseguivano la loro posologia abituale. Alla 24° settimana i pazienti ancora nel braccio placebo passavano ad UST 45 mg, ripetuti poi alle 28° settimana e poi ogni 12 settimane. Il follow-up è stato di 52 settimane nello PSUMMIT 1 e di 60 settimane nello PSUMMIT 2.

L'**esito primario** in entrambi gli RCT era il raggiungimento di un miglioramento del 20% dei criteri di risposta ACR (ACR<sub>20</sub>) alla 24° settimana. **Fra gli esiti secondari** erano la riduzione dello score HAQ-DI, la % di pazienti che raggiungevano almeno il 75% di riduzione di PASI, ACR<sub>50</sub> ed ACR<sub>70</sub> alla 24° settimana.

Nessuno dei due RCT ha valutato la progressione radiografica del danno articolare.

### Risultati in termini di efficacia (benefici)

#### Esiti primari e secondari

Nello studio **PSUMMIT 1**, (n= 615 paz. di cui 319 in concomitante trattamento con MTX), l'esito primario alla 24° settimana è stato raggiunto nei gruppi placebo, UST 45 mg ed UST 90 mg nel 22,8%, 42,4% e 49,5% dei pazienti rispettivamente, con una differenza statisticamente significativa dei gruppi UST 45 ed UST 90 vs placebo (vedi tabella 6).

Anche gli esiti secondari sono stati tutti raggiunti: in particolare l'ACR<sub>50</sub> nel 8,7% dei pazienti del gruppo placebo, nel 24,9% per UST 45 mg e nel 27,9% per UST 90 mg; l'ACR<sub>70</sub> nel 2,4% dei pazienti del gruppo placebo, nel 12,2% per UST 45 mg e nel 14,2% per UST 90 mg. L'effetto è stato mantenuto fino alla 52° settimana, sostanzialmente immutato.

L'efficacia di UST è risultata simile sia in presenza che in assenza di una concomitante terapia con MTX.

Sebbene il disegno dello studio non prevedesse fra gli esiti una valutazione della risposta a ustekinumab nell'entesite e nella dattilite, lo studio ha osservato che il farmaco alla 24° settimana era significativamente più efficace del controllo anche in queste manifestazioni. In particolare, i pazienti con dattilite all'arruolamento presentavano una risoluzione del quadro nel 24%, 43% e 44% di quelli in placebo, UST 45 mg ed UST 90 mg, rispettivamente (NNT 5).

### Risultati in termini di efficacia (benefici)

Anche nello studio **PSUMMIT 2**, nel quale sono stati arruolati 312 pazienti di cui 180 (58%) precedentemente trattati con almeno un farmaco anti-TNF alfa, ustekinumab si è dimostrato efficace nel raggiungere l'esito primario e tutti gli esiti secondari con analoghe percentuali (vedi Tabella 6).

Anche in questo RCT la dattilite è risultata significativamente ridotta nel gruppo trattato con ustekinumab, ma non l'entesite.

Come per lo PSUMMIT 1 l'efficacia di UST è risultata sovrapponibile indipendentemente dal concomitante trattamento con MTX.

### Commento allo studio

Ustekinumab si è dimostrato significativamente più efficace del placebo rispetto all'ACR<sub>20</sub> sia nel gruppo dei pazienti naive sia nel gruppo dei pazienti già esposti ad un anti-TNF alfa. In particolare nei pazienti naive, la percentuale della risposta (ACR<sub>20</sub>) espressa come media fra i due dosaggi di UST è stata del 54,4% e del 28,6% nel gruppo placebo mentre nei pazienti già trattati con anti-TNF alfa è risultata essere del 35,6% con UST e del 14,5% con placebo.

### Risultati in termini di rischi (sicurezza)

In entrambi gli studi la sicurezza (valutata alla 52° settimana nello PSUMMIT 1 ed alla 60° nello PSUMMIT 2) è risultata accettabile, con una prevalenza di eventi avversi simile in entrambi i gruppi trattati con ustekinumab (45 mg e 90 mg) e con gruppo placebo (48,4%, 49,4% e 47,9%, rispettivamente), senza un significativo incremento con l'aumento della durata alla esposizione al farmaco.

Gli eventi avversi più comuni sono risultati essere nasofaringiti, infezioni delle alte vie respiratorie, cefalea, artralgie, nausea e diarrea.

La frequenza globale della sospensione del trattamento legata ad eventi avversi è risultata bassa, e comunque più alta nel gruppo in placebo (3,4%, 1,5% ed 1,5% nei gruppi placebo, ustekinumab 45 mg ed ustekinumab 90 mg, rispettivamente).

Nello studio PSUMMIT 2 due pazienti hanno presentato una infezione grave entro la 60° settimana (con una prevalenza di 0.74/100 paziente-anni). Due pazienti hanno sviluppato neoplasia: uno alla mammella ed uno alla cute (carcinoma in situ su placca psoriasica), entrambi i pazienti erano anti-TNF "experienced"

Sempre sulla base dei risultati di questi due studi il NICE ha recentemente aggiornato le raccomandazioni che stabiliscono il posto in terapia di ustekinumab nel trattamento dell'AP attiva (NICE TA 340). Questo documento va a modificare le precedenti raccomandazioni che attribuivano ad ustekinumab un rapporto costo/efficacia non favorevole per il Sistema sanitario UK (NICE TA 313).

Considerati i dati, il NICE ora raccomanda ustekinumab quale opzione terapeutica nel trattamento dell'artrite psoriasica attiva:

- nei pazienti con controindicazioni agli anti-TNF alfa (scompenso cardiaco cronico, malattia demielinizante),
- oppure dopo il fallimento di almeno un anti-TNF alfa
- e solo se il produttore garantisce la formulazione di 90 mg (per pazienti con peso > 100 kg) allo stesso prezzo di quella di 45 mg.

**Il Gruppo di Lavoro (GdL)** concorda sull'uso di ustekinumab come prima linea di bDMARDs solo in caso di controindicazione ad un anti-TNF alfa (scompenso cardiaco cronico, malattia demielinizante).

**Tabella 6.** Principali risultati degli studi PSUMMIT 1 PSUMMIT 2 alla 24° settimana

		ACR20	ACR20 (anti-TNF $\alpha$ naive)	ACR20 (anti-TNF $\alpha$ exposed)	ACR50	ACR70
<b>PSUMMIT 1</b>	Placebo	22,8 %	-	-	8.7 %	2.4 %
	UST 45 mg	42.4 %	-	-	24.9 %	12.2 %
	UST 90 mg	49.5 %	-	-	27.9 %	14.2%
<b>PSUMMIT 2</b>	Placebo	20.2 %	28.6 %	14. 5%	6.7%	2,9 %
	UST 45 mg	43.7 %	53.5 %	36.7 %	17.5%	6.8 %
	UST 90 mg	43.8%	55.3 %	34.5 %	22.9 %	8.6%

**Tabella 7.** Indicazioni registrate per i farmaci biologici (riportate in modo testuale da RCP [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)—ultimo accesso 21/12/2015) e modalità prescrittive.

<p><b>Adalimumab</b></p>	<p>Trattamento dell'artrite psoriasica attiva e progressiva in soggetti adulti quando la risposta a precedenti trattamenti con farmaci anti-reumatici modificanti la malattia (Disease Modifying Anti-rheumatic Drugs–DMARDs) è stata inadeguata.</p> <p>Adalimumab riduce la percentuale di progressione del danno articolare periferico associato rilevato attraverso radiografie in pazienti affetti da sottogruppi poliarticolari simmetrici della malattia e migliora la funzionalità fisica.</p> <p><b>Prescrizione:</b> da parte dei Centri della Regione autorizzati alla diagnosi e alla prescrizione a carico del SSN (<a href="http://www.saluter.it/documentazione/elenchi/centri_pt_2013">http://www.saluter.it/documentazione/elenchi/centri_pt_2013</a>)</p>
<p><b>Infliximab</b></p>	<p>Trattamento dell'artrite psoriasica attiva e progressiva in pazienti adulti qualora sia stata inadeguata la risposta a precedenti trattamenti con DMARD.</p> <p>Infliximab deve essere somministrato: <b>in associazione con metotrexato o singolarmente in pazienti che risultano intolleranti al metotrexato o per i quali esso sia controindicato.</b> Ha mostrato di migliorare la funzione fisica in pazienti con artrite psoriasica e di ridurre il tasso di progressione del danno alle articolazioni periferiche, misurato con i raggi X in pazienti con sottotipi simmetrici poliarticolari della malattia.</p> <p><b>Prescrizione:</b> da parte dei Centri della Regione autorizzati alla diagnosi e alla prescrizione a carico del SSN (<a href="http://www.saluter.it/documentazione/elenchi/centri_pt_2013">http://www.saluter.it/documentazione/elenchi/centri_pt_2013</a>)</p>
<p><b>Etanercept</b></p>	<p>Trattamento dell'artrite psoriasica in fase attiva e progressiva negli adulti, quando la risposta ai farmaci antireumatici modificanti la malattia è risultata inadeguata.</p> <p>Etanercept ha dimostrato di migliorare la funzione fisica in pazienti con artrite psoriasica, e di ridurre il tasso di progressione del danno periferico alle articolazioni come da rilevazioni ai raggi X in pazienti con sottotipi simmetrici poliarticolari della malattia.</p> <p><b>Prescrizione:</b> da parte dei Centri della Regione autorizzati alla diagnosi e alla prescrizione a carico del SSN (<a href="http://www.saluter.it/documentazione/elenchi/centri_pt_2013">http://www.saluter.it/documentazione/elenchi/centri_pt_2013</a>)</p>
<p><b>Golimumab</b></p>	<p><b>Singolarmente o in associazione con metotrexato (MTX),</b> è indicato per il trattamento dell'artrite psoriasica in fase attiva e progressiva, negli adulti, qualora sia stata inadeguata la risposta a precedenti trattamenti con farmaci anti-reumatici che modificano la malattia (DMARD).</p> <p>Golimumab ha dimostrato di ridurre il tasso di progressione del danno articolare periferico, misurato con i raggi X in pazienti con sottotipi di malattia poliarticolare simmetrica e di migliorare la funzionalità fisica.</p> <p><b>Prescrizione:</b> da parte dei Centri della Regione autorizzati alla diagnosi e alla prescrizione a carico del SSN (<a href="http://www.saluter.it/documentazione/elenchi/centri_pt_2013">http://www.saluter.it/documentazione/elenchi/centri_pt_2013</a>)</p>
<p><b>Certolizumab</b></p>	<p><b>In combinazione con metotressato (MTX),</b> è indicato per il trattamento dell'artrite psoriasica attiva negli adulti quando la risposta alla precedente terapia con DMARD sia risultata inadeguata. Può essere somministrato <b>in monoterapia</b> in caso di intolleranza al MTX o quando un trattamento continuativo con MTX sia inappropriato.</p> <p><b>Prescrizione:</b> da parte dei Centri della Regione autorizzati alla diagnosi e alla prescrizione a carico del SSN (<a href="http://www.saluter.it/documentazione/elenchi/centri_pt_2013">http://www.saluter.it/documentazione/elenchi/centri_pt_2013</a>)</p>
<p><b>Ustekinumab</b></p>	<p><b>Da solo o in associazione a MTX,</b> è indicato per il trattamento dell'artrite psoriasica attiva in pazienti adulti quando la risposta a precedente terapia con farmaci antireumatici modificanti la malattia non biologici (DMARDs) è risultata inadeguata.</p> <p><b>Prescrizione:</b> da parte dei Centri della Regione autorizzati alla diagnosi e alla prescrizione a carico del SSN (<a href="http://www.saluter.it/documentazione/elenchi/centri_pt_2013">http://www.saluter.it/documentazione/elenchi/centri_pt_2013</a>)</p>

## Quesito 7

**Esistono criteri per associare un cDMARD ad un farmaco biologico?**

**Qual è il ruolo della monoterapia con bDMARDs?**

### RACCOMANDAZIONE

Non sono attualmente disponibili dati conclusivi rispetto al valore aggiunto di una terapia di associazione (biologico con cDMARDs) rispetto alla sola terapia con bDMARDs nel trattamento dell'AP\*.

Un cDMARD potrà comunque essere associato ad un farmaco biologico secondo il giudizio del clinico (vedi in particolare i commenti del GdL per lo scenario 5)

\*Secondo la scheda tecnica infliximab e certolizumab sono da utilizzare preferenzialmente in associazione con MTX (ne è consentito l'uso in monoterapia solo in caso di controindicazione/intolleranza).

Molti studi che hanno valutato gli anti-TNF alfa nell'AP hanno stratificato i pazienti rispetto all'uso concomitante di MTX e rispetto a tale associazione i pazienti venivano osservati. Tuttavia questi trial non avevano una potenza adeguata o non erano disegnati per valutare gli esiti di una terapia di associazione rispetto alla monoterapia con anti-TNF alfa (Coates LC 2012)

I dati provenienti da due analisi del Registro svedese su artrite reumatoide e AP hanno mostrato una maggiore persistenza in terapia con biologico quando questo veniva associato a MTX. Tale osservazione poteva essere correlata ad una riduzione della frequenza di casi di sospensione del trattamento per EA e al fatto che il 40% dei pazienti valutati era in terapia con infliximab. Questi studi osservazionali non valutavano separatamente i diversi farmaci biologici e quindi nella pratica clinica reale il vantaggio potrebbe risultare minore per etanercept e adalimumab rispetto ad infliximab (Kristensen LE, 2009; Kristensen LE 2008). Inoltre tale ipotesi non è stata confermata da una successiva analisi che considerava solo i dati relativi a pz in trattamento con etanercept + MTX (Spadaro A 2008).

I dati provenienti dal registro britannico indicano un'efficacia sovrapponibile dell'associazione anti-TNF alfa con MTX o altro cDMARDs rispetto all'anti-TNF alfa in monoterapia (Saad AA 2010).

#### **Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro**

Il Gruppo di lavoro concorda nel ritenere non conclusive le evidenze rispetto al valore aggiunto di una terapia di associazione rispetto alla monoterapia ma, in accordo con le LG SIR 2011, ritiene che i pazienti con danno radiologico in progressione nonostante una risposta clinica possano

essere considerati per un'associazione dell'anti-TNF con un cDMARDs o per lo switch ad altro biologico.

#### **Scenario 5: psoriasi cutanea e/o ungueale**

I dati sulle associazioni terapeutiche tra farmaci sistemici tradizionali e biologici in ambito dermatologico sono piuttosto limitati. Nella pratica clinica può accadere che il trattamento di fondo dei pazienti psoriasici con farmaci biologici determini una buona risposta sulla componente artrica, ma un insoddisfacente controllo del quadro cutaneo. Nei casi con coinvolgimento cutaneo lieve è indicato il trattamento con topic secondo gli schemi di terapia tradizionali. Nei casi dove questi risultino insufficienti è possibile associare al biologico un trattamento sistemico (fototerapia, metotressato, acitretina e ciclosporina). Considerato il diverso meccanismo d'azione dei farmaci sistemici tradizionali rispetto ai biologici, l'uso di terapie combinate potrebbe consentire un miglioramento degli effetti terapeutici per sinergia dei meccanismi d'azione. Tuttavia, in tali casi vi sono rischi maggiori legati all'aumentata immunosoppressione.

Le motivazioni principali per ricorrere alle terapie di combinazione nell'AP con prevalente interessamento cutaneo e/o ungueale sono:

- incrementare l'efficacia rispetto alla terapia di base,
- ripristinare una risposta soddisfacente in caso di perdita di efficacia o di risposta sub-ottimale (*rescue therapy*),
- accelerare i tempi di risposta o ridurre i dosaggi del farmaco di fondo.

Nella maggior parte dei casi si utilizzano le associazioni farmacologiche come *rescue therapy*. Le associazioni più frequentemente impiegate sono quelle tra farmaco biologico e fototerapia, metotrexato, ciclosporina A o acitretina.

Le indicazioni principali rispetto alla terapia d'associazione biologico con DMARD tradizionale, disponibili in letteratura, possono essere così sintetizzate:

- **l'associazione con metotrexato** permette una ripresa o un aumento dell'efficacia del biologico senza un evidente aumento di effetti collaterali.
- **l'associazione con ciclosporina** aumenta l'efficacia del biologico anche se potenzialmente è maggiore il rischio di immunodepressione soprattutto nell'uso prolungato.
- **l'associazione con retinoidi (acitretina)** e biologici aumentata l'efficacia del biologico senza effetti collaterali significativi.
- **l'associazione con la fototerapia** (PUVA o UVB a banda stretta) aumentata l'efficacia del biologico, anche se rimane difficile valutare un potenziale incremento del rischio di carcinogenesi cutanea (non melanoma skin cancer).

Generalmente, come prima scelta, si propone di associare il farmaco biologico con UVB a banda stretta (ciclo di trattamento di 2 o 3 sedute settimanali). La scelta tra gli altri farmaci è generalmente soggettiva (tenendo conto delle controindicazioni specifiche). Il periodo di trattamento con ciclosporina A è generalmente più breve (6-7 settimane) di quello con metotressato (3-4 mesi).

Va evidenziato che, nella psoriasi non è espressamente indicato associare il farmaco biologico con altri farmaci immunosoppressori, pertanto, in tale situazione, è sempre opportuno valutare attentamente il rapporto rischio/beneficio per ogni singolo caso.

**RACCOMANDAZIONE**

Il gruppo di lavoro concorda che nel caso in cui si renda necessario sospendere il primo anti-TNF alfa (comparsa di EA al primo anti-TNF alfa o fallimento terapeutico) si potrà procedere alla somministrazione di un secondo anti-TNF alfa (*first time switch*) o di ustekinumab

Non ci sono criteri per la scelta del 2° anti TNF alfa, né fra il 2° anti-TNF ed ustekinumab.

Si concorda inoltre che in caso di insuccesso del secondo anti-TNF alfa, non è solitamente raccomandato un ulteriore switch ad un terzo anti-TNF alfa.

Le evidenze a supporto di un potenziale beneficio dell'uso di un secondo farmaco biologico (*first time switch*) provengono da studi osservazionali e di registro su AP e SpA ma non sono state ancora confermate da RCT di buona qualità.

I risultati di un'analisi dei dati del registro danese (Glintborg D 2013) mostrano che di 1.422 pazienti nei 10 anni di follow-up:

- il 39% (pz=548) ha ricevuto un secondo biologico (*first time switch*);
- il 13,2% (pz=189) ha ricevuto un terzo biologico (*second time switch*):
- dopo il primo switch la % di pazienti che a 3-6 mesi ha raggiunto ACR 20/50/70 era di 22-13-5% rispettivamente; a 2 anni il 47% degli *switcher* aveva ottenuto una risposta in termini di ACR<sub>20</sub>.
- dopo il secondo switch la % di pazienti che a 3-6 mesi ha raggiunto ACR 20/50/70 era di 18-6-2% rispettivamente.

Inoltre altri studi osservazionali dal registro inglese (Saad AA 2009) e norvegese (Fagerli KM 2013) mostrano una maggiore probabilità di mantenimento in terapia/risposta favorevole al secondo biologico (*first time switch*) nel caso in cui il primo è sospeso per comparsa di eventi avversi (EA) piuttosto che per inefficacia.

**Dati di continuità/mantenimento in terapia al 1°, 2°, 3° anti-TNF alfa**

Uno studio osservazionale effettuato dal registro inglese per i farmaci biologici nel trattamento dell' AP (Saad AA 2009) ha osservato che dei 422 pazienti con un follow up a 12 mesi, il 75,5% risultava ancora in terapia con il primo anti-TNF alfa mentre il 9,5% aveva sospeso il farmaco per perdita di efficacia, il 10% per EA e il 5% per altri motivi. Il principale fattore predittivo di interruzione della terapia per EA, osservato nello studio era la presenza di comorbilità.

**Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro**

Quando si rende necessaria la sospensione del trattamento con il primo anti-TNF alfa è giustificato il tentativo terapeutico con una molecola analoga (*first time switch*), sia nel caso di fallimento per inefficacia, sia per effetti collaterali. Una rivalutazione della risposta alla terapia deve essere considerata a 3-6 mesi dallo switch (LG SIR 2011).

La probabilità di avere un risultato clinico con l'impiego di un terzo anti-TNF alfa (secondo switch) è fortemente limitata e quindi un secondo switch con anti-TNF alfa non è solitamente raccomandato.

Le condizioni che determinano la necessità di uno switch per inefficacia della risposta clinica sono quelle stabilite al quesito 5.

La perdita di efficacia deve essere verificata in due controlli successivi a distanza di due mesi. Si deve inoltre verificare l'effettivo utilizzo del farmaco al dosaggio pieno e tenere in considerazione le eventuali sospensioni momentanee a seguito di eventi infettivi e/o interventi chirurgici.

In caso di reazione allergica clinicamente rilevante al 1° anti-TNF alfa non è una controindicazione assoluta utilizzare di un farmaco analogo purché ciò avvenga sotto stretta sorveglianza clinica.

Al contrario in caso di comparsa di effetti collaterali gravi (sepsi, infezioni opportunistiche gravi, malattia demielinizzante, neoplasia) lo switch al 2° anti TNF alfa è controindicato.

Dopo il fallimento di un primo anti-TNF alfa non esistono criteri per indirizzare la scelta del secondo anti-TNF alfa, né fra il 2° anti-TNF ed ustekinumab.

È consigliato il passaggio dalla molecola antirecettoriale (etanercept) agli anticorpi monoclonali in caso di uveite.

## Quesito 9

**Ci sono criteri per definire la durata del trattamento con farmaci biologici in caso di risposta positiva?**

### RACCOMANDAZIONE

In caso di risposta favorevole (valutata a 3 mesi dall'inizio del farmaco), il trattamento sarà continuato.

La valutazione di efficacia del trattamento con biologico deve essere eseguita secondo i criteri descritti per ogni scenario dell'AP al quesito 5, entro 6 mesi dall'inizio dello stesso.

**In caso di remissione prolungata** (paziente clinicamente stabile a due controlli successivi eseguiti a distanza di 6 mesi e in terapia stabile) la riduzione della dose del bDMARD (applicando ove necessario la procedura *off-label*) o la sua sospensione possano essere considerate.

Non esistono ad oggi criteri condivisi per decidere la modalità di sospensione del trattamento in caso di remissione prolungata.

### Motivazione e commenti del gruppo di lavoro

Non sono disponibili, ad oggi, dati solidi per stabilire se un anti-TNF alfa può essere sospeso nei pazienti "responder" al trattamento.

Il Gruppo di lavoro, in assenza di evidenze, sulla base della propria esperienza clinica ritiene che in caso di remissione della malattia (vedi quesito 3) mantenuta a due controlli successivi eseguiti a distanza di 6 mesi e in terapia stabile, possa essere considerata la riduzione della dose del bDMARD (applicando quando ritenuto necessario la procedura *off-label*) o la sua sospensione.

Non esistono ad oggi criteri condivisi per decidere la modalità di sospensione del trattamento in caso di remissione prolungata.



## Allegato 1.

### STRUMENTI CLINIMETRICI PER VALUTARE L'ATTIVITÀ DI MALATTIA - ARTRITE PERIFERICA

#### **INDICE FUNZIONALE DI DISABILITÀ - Health Assessment Questionnaire (HAQ)**

(Fries JF 1980 , validato da Ranza R, Marchesoni A 1993)

E' in grado di:		Ausili o attrezzi di cui ha necessità per le attività elencate a fianco(*)
<b>LAVARSI E VESTIRSI</b>		
1) vestirsi da solo, allacciarsi le scarpe e abbottonarsi gli abiti?		• Bastone <input type="checkbox"/>
2) lavarsi i capelli?		• Passeggino <input type="checkbox"/>
<b>ALZARSI</b>		• Stampelle <input type="checkbox"/>
3) alzarsi da una sedia senza braccioli?		• Sedia a rotelle <input type="checkbox"/>
4) entrare ed uscire dal letto?		• Utensili speciali o su misura <input type="checkbox"/>
<b>MANGIARE</b>		• Sedie speciali o su misura <input type="checkbox"/>
5) tagliare la carne?		• Attrezzi usati per vestirsi (aggancia-bottoni, chiudi cerniera, calzascarpe ecc.) <input type="checkbox"/>
6) portare alla bocca una tazza o un bicchiere pieni?		• Sedile alto per toilette <input type="checkbox"/>
7) spezzare il pane con le mani?		• Sedile per vasca da bagno <input type="checkbox"/>
<b>CAMMINARE</b>		• Apribarattolo (per barattoli già aperti in precedenza) <input type="checkbox"/>
8) camminare su un terreno in piano?		• Asse per vasca da bagno <input type="checkbox"/>
9) salire cinque gradini?		• Braccio allungabile da usarsi nel bagno <input type="checkbox"/>
<b>IGIENE</b>		• Altro (specificare) <input type="checkbox"/>
10) lavare ed asciugare ogni parte del proprio corpo?		.....
11) fare un bagno nella vasca?		
12) sedersi ed alzarsi dal water?		
<b>PRENDERE</b>		
13) prendere e tirar giù un oggetto di un chilo (un sacchetto di zucchero) da un ripiano posto appena sopra la testa?		
14) chinarsi e raccogliere un indumento caduto a terra?		
<b>APRIRE</b>		
15) aprire la portiera della macchina?		
16) svitare il coperchio di un barattolo già aperto in precedenza?		
17) aprire e chiudere i rubinetti?		
<b>ATTIVITÀ VARIE</b>		
18) andare a fare la spesa?		
19) entrare ed uscire dalla macchina?		
20) fare lavoretti domestici o passare con lucidatrice o aspirapolvere?		

#### PUNTEGGIO DA INDICARE:

0 = sì, senza difficoltà

1 = con qualche difficoltà

2 = con molta difficoltà (il paziente deve utilizzare particolari strumenti **(\*)** o ha necessità di aiuto)

3 = assolutamente no

#### INDICE FUNZIONALE

Si calcola facendo la somma del peggio punteggio di ciascun gruppo (punteggio totale massimo 24) diviso per 8.

**0.0 - 1.0 = DEFICIT LIEVE**

**1.1 - 2.0 = DEFICIT MODERATO**

**2.1 - 3.0 = DEFICIT GRAVE**

## Allegato 2.

### STRUMENTI CLINIMETRICI PER VALUTARE L'ATTIVITÀ DI MALATTIA - ARTRITE PERIFERICA

#### Valutazione globale del paziente (PaGA)- Scala Analogico Visiva (da 1 a 10 cm)

Indica sulla linea il punto che descrive meglio il tuo stato di salute complessivo durante la scorsa settimana.

ottimo \_\_\_\_\_ scadente

#### Valutazione globale del medico (PhGA)- Scala Analogico Visiva (da 1 a 10 cm)

Indica sulla linea il punto che descrive meglio lo stato di salute complessivo del suo paziente durante la scorsa settimana.

ottimo \_\_\_\_\_ scadente

#### Scala Analogico Visiva (VAS)

Nessun dolore  Il peggior dolore

È una linea retta di 10 cm e rappresenta visivamente l'intensità del dolore che un paziente avverte. Un'estremità indica l'**assenza di dolore**, mentre l'altra rappresenta il **dolore peggiore** (oppure il massimo di cui si ha avuto esperienza). Viene chiesto al paziente di indicare sulla linea il punto che corrisponde a suo giudizio all'intensità del dolore provato. Il punteggio è **calcolato** in centimetri dall'estremo che corrisponde all'intensità minima al punto segnato dal paziente.

DA 1 A 4 L'INTENSITÀ DEL **DOLORE** È DEFINITA **LIEVE**,

DA 4 A 6 **LIEVE-MODERATO**,

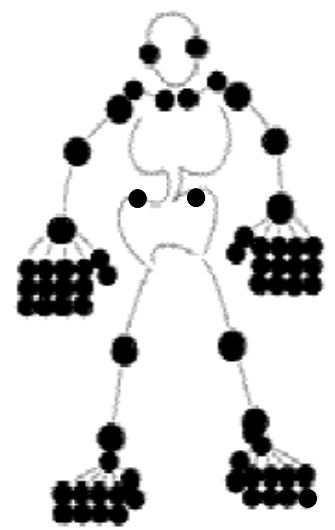
DA 6 A 10 **MODERATO-SEVERO**.

- ◆ Le misurazioni più valide ed aderenti alla realtà sono rappresentate dalla **media dei valori di tre misurazioni quotidiane di dolore attuale**, o, in caso di impossibilità ad eseguire ripetuti monitoraggi nella giornata, dalla **rilevazione del dolore di maggiore intensità**.

## Allegato 3.

### STRUMENTI CLINIMETRICI PER VALUTARE L'ATTIVITÀ DI MALATTIA - ARTRITE PERIFERICA

#### Schema per il conteggio delle articolazioni dolenti e tumefatte



Valutare:

- 68 articolazioni dolenti;
- 66 articolazioni tumefatte

## Allegato 4.

### STRUMENTI CLINIMETRICI PER VALUTARE LA RISPOSTA AL TRATTAMENTO - ARTRITE PERIFERICA

#### Criteria PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria) [Mease PJ 2000]

**Secondo lo PsARC la risposta è definita come:**

- un miglioramento di almeno 2 dei 4 criteri valutati (di cui uno costituito obbligatoriamente dalla conta delle articolazioni dolenti o tumefatte);
- nessun peggioramento dei seguenti 4 criteri:
  1. valutazione PaGA (su scala Likert da 0 a 5) con miglioramento o peggioramento definito rispettivamente con la riduzione o l'aumento di almeno 1 unità della scala;
  2. valutazione PhGA (su scala Likert da 0 a 5) con miglioramento o peggioramento definito rispettivamente con la riduzione o l'aumento di almeno 1 unità della scala;
  3. conta delle articolazioni tumefatte (miglioramento o peggioramento definito rispettivamente da una riduzione o un aumento di almeno il 30% della conta delle articolazioni);
  4. conta delle articolazioni dolenti (miglioramento o peggioramento definito rispettivamente da una riduzione o un aumento di almeno il 30% della conta delle articolazioni).

## Allegato 5.

### STRUMENTI CLINIMETRICI PER VALUTARE L'ATTIVITÀ DI MALATTIA - SPONDILITE PSORIASICA

#### **Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)**

<http://basdai.com/BASDAI.php>

Indichi su ogni linea il punto che corrisponde all'intensità dei sintomi percepiti nello svolgere le sue attività quotidiane nella settimana appena passata. (scala da 1 assente a 10 molto intenso)

1. Grado di affaticamento/stanchezza avvertito

assente \_\_\_\_\_ molto intenso

2. Grado di dolore alla schiena, al collo e all'anca

assente \_\_\_\_\_ molto intenso

3. Grado di dolore alle articolazioni diverse da quelle del collo, schiena o anche

assente \_\_\_\_\_ molto intenso

4. Grado di fastidio che ha provato nei punti che risultano dolorosi al tatto o alla pressione.

assente \_\_\_\_\_ molto intenso

5. Intensità della rigidità provato al momento del risveglio

assente \_\_\_\_\_ molto intensa

6. Indica la durata della rigidità presente la mattina al risveglio (in minuti/ore)

0                      1/2                      1                      1 1/2                      2 o più ore

\_\_\_\_\_

Media di 5 e 6

Totale di 1+2+3+4  
+ media tra 5 e 6

punteggio TOTALE/5

#### **Calcolo del punteggio BASDAI**

Il punteggio viene calcolato con l'aiuto di un righello.

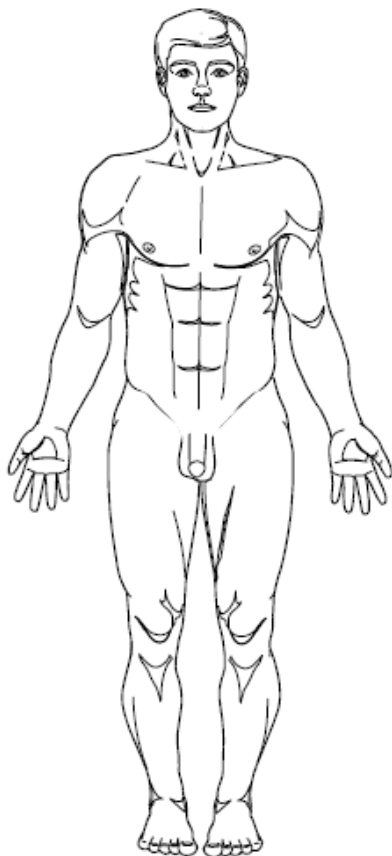
La media delle misurazioni dei quesiti 5 e 6 viene sommata con il punteggio ottenuto dalla somma dei punti riferiti ai quesiti da 1 a 4. Il totale viene poi diviso per 5.

Più alto è il punteggio totale ottenuto più grave il grado di disabilità determinato dalla malattia.

## Allegato 6.

### STRUMENTI CLINIMETRICI PER VALUTARE L'ATTIVITÀ DI MALATTIA - PSORIASI

#### Psoriasis Area and Severity Index (PASI) (Fredriksson T 1978)



	Testa (T)	Arti superiori (AS)	Tronco (TR)	Arti inferiori (AI)
<b>Eritema</b>				
<b>Infiltrazione</b>				
<b>Desquamazione</b>				
<b>Area</b>				

#### PER ERITEMA, INFILTRAZIONE E DESQUAMAZIONE:

- 0 = assente
- 1 = leggero
- 2 = moderato
- 3 = marcato
- 4 = molto marcato

#### PER AREA:

- 1 = < 10%
- 2 = 10-29%
- 3 = 30-49%
- 4 = 50-69%
- 5 = 70-89%
- 6 = 90-100%

**PASI** = 0,1 (ET+IT+DT) AT + 0,2 (EAS+IAS+DAS) AAS + 0,3 (ETR+ITR+DTR) ATR + 0,4 (EAI+IAI+DAI) AAI

## Allegato 7.

### STRUMENTI CLINIMETRICI PER VALUTARE L'ATTIVITÀ DI MALATTIA - PSORIASI

#### Dermatology Life Quality Index (DLQI) (Baranzoni N 2007)

##### QUESTIONARIO SULLA QUALITÀ DELLA VITA IN DERMATOLOGIA

N° Centro:    |\_|\_|\_|                      Data:    |\_|\_|\_|                      DLQI  
N° Paziente:  |\_|\_|\_|                      gg/mm/aa  
Iniziali:     |\_|\_|\_|   Diagnosi: \_\_\_\_\_   Punteggio

Lo scopo del questionario è di misurare quanto i suoi problemi alla pelle hanno influito sulla sua vita NEGLI ULTIMI 7 GIORNI. La preghiamo di fare una crocetta 1 su una sola casella per ogni domanda.

- |   |   |   |
|---|---|---|
| 1. Negli ultimi 7 giorni, ha avuto prurito, dolore, o sensazioni di bruciore alla pelle?  | Moltissimo<br>Molto<br>Un po'<br>Per niente |   |
| 2. Negli ultimi 7 giorni, si è sentito/a imbarazzato/a o a disagio a causa dei suoi problemi alla pelle?  | Moltissimo<br>Molto<br>Un po'<br>Per niente |   |
| 3. Negli ultimi 7 giorni, i suoi problemi alla pelle le hanno creato fastidi per fare la spesa, occuparsi della casa (o del giardino)?            | Moltissimo<br>Molto<br>Un po'<br>Per niente | Non riguarda il mio caso <input type="checkbox"/> |
| 4. Negli ultimi 7 giorni, i suoi problemi alla pelle hanno influenzato la scelta dei vestiti da indossare?  | Moltissimo<br>Molto<br>Un po'<br>Per niente | Non riguarda il mio caso <input type="checkbox"/> |
| 5. Negli ultimi 7 giorni, i suoi problemi alla pelle hanno influito sulle sue attività con gli altri, o di tempo libero?                          | Moltissimo<br>Molto<br>Un po'<br>Per niente | Non riguarda il mio caso <input type="checkbox"/> |
| 6. Negli ultimi 7 giorni, i suoi problemi alla pelle le hanno reso difficile praticare sport?   | Moltissimo<br>Molto<br>Un po'<br>Per niente | Non riguarda il mio caso <input type="checkbox"/> |
| 7. Negli ultimi 7 giorni, i suoi problemi alla pelle le hanno impedito completamente di lavorare o di studiare?                                   | Sì<br>No                                    | Non riguarda il mio caso <input type="checkbox"/> |
| Se ha risposto "no": negli ultimi 7 giorni, i suoi problemi alla pelle le hanno creato difficoltà nel lavoro o nello studio?                      | Molto<br>Un po'<br>Per niente               |   |
| 8. Negli ultimi 7 giorni, i suoi problemi alla pelle le hanno creato difficoltà con il/la suo/a compagno/a, con gli amici intimi o con i parenti? | Moltissimo<br>Molto<br>Un po'<br>Per niente | Non riguarda il mio caso <input type="checkbox"/> |
| 9. Negli ultimi 7 giorni, i suoi problemi alla pelle le hanno creato difficoltà di carattere sessuale?  | Moltissimo<br>Molto<br>Un po'<br>Per niente | Non riguarda il mio caso <input type="checkbox"/> |
| 10. Negli ultimi 7 giorni, la cura per la pelle le ha dato problemi, per esempio portandole via del tempo o sporcando in casa?                    | Moltissimo<br>Molto<br>Un po'<br>Per niente | Non riguarda il mio caso <input type="checkbox"/> |

Si prega di controllare di aver risposto ad ogni domanda. Grazie

(segue)

## Allegato 7.

### STRUMENTI CLINIMETRICI PER VALUTARE L'ATTIVITÀ DI MALATTIA - PSORIASI

(segue) **Dermatology Life Quality Index (DLQI)** (Baranzoni N 2007)

#### **PUNTEGGIO**

3 = moltissimo

2 = molto

1 = un po'

0 = per niente

0 = domande non risposte

3 = risposta positiva a domanda n. 7

#### **CALCOLO DEL PUNTEGGIO TOTALE**

**SOMMARE I PUNTI RISULTANTI DA OGNI SINGOLA RISPOSTA**

**PUNTEGGIO MASSIMO: 30 PUNTI**

**PUNTEGGIO MINIMO: 0 PUNTI**

Più alto è il punteggio calcolato, maggiore la compromissione della qualità della vita

**NON RILEVANTE** = 0-1

**POCO RILEVANTE** = 2-5

**RILEVANTE** = 6-10

**MOLTO RILEVANTE** = 11-20

**ESTREMAMENTE RILEVANTE** = 21-30



## Allegato 8.

STRUMENTI CLINIMETRICI DI AUSILIO PER AVANZARE IL SOSPETTO DIAGNOSTICO DI ARTRITE PSORIASICA

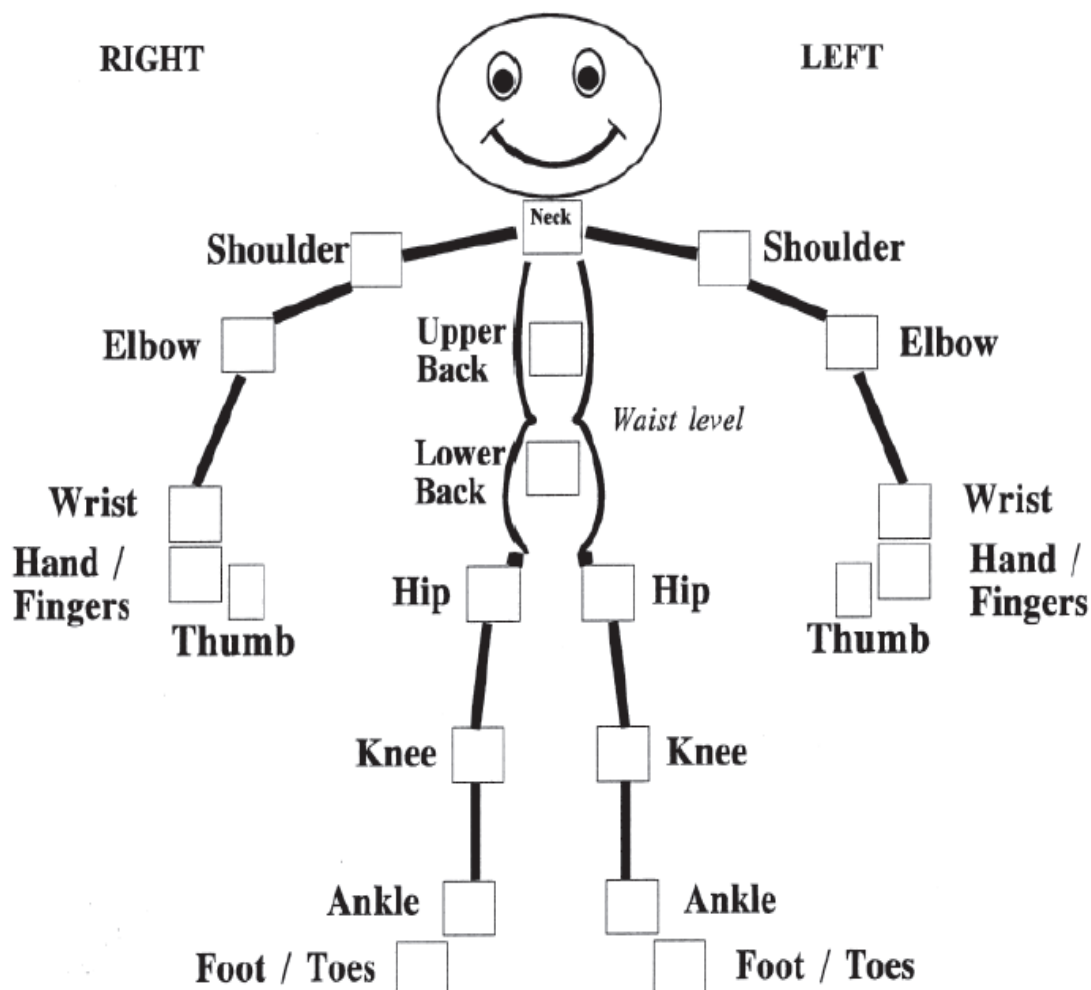
### Questionario PEST per lo screening dell'AP (in pazienti con psoriasi)

(Helliwell PS 2009)

**1 punto per ogni risposta affermativa. Un punteggio  $\geq 3$  indica la presenza di artrite psoriasica [sensibilità 0.92, specificità 0.78] (Ibrahim G 2009)**

	NO	SI
Ha mai avuto una o più articolazioni tumefatte?		
Il suo medico le ha mai detto che manifesta una forma di artrite?		
Le sue unghie (mani e/o piedi) si presentano macchiate o con fori a ditale		
Ha dolore ai calcagni ?		
Ha mai avuto le dita (piedi e/o mani) dolenti e tumefatte senza una apparente motivazione ?		

Indichi sulla figura sottostante le articolazioni che le procurano fastidio ( es: per rigidità, dolore, tumefazione)



## Allegato 9.

### STRUMENTI CLINIMETRICI DI AUSILIO PER AVANZARE IL SOSPETTO DIAGNOSTICO DI ARTRITE PSORIASICA

#### Questionario PASE per lo screening dell'AP (in pazienti con psoriasi)

(Husni ME 2007)

La preghiamo di barrare o cerchiare solo una delle 5 possibili risposte alle seguenti 15 affermazioni. Le risposte a queste domande consentiranno di inquadrare e valutare meglio i suoi sintomi. La compilazione del questionario richiede circa 5-6 minuti. Grazie per la sua collaborazione

1) Mi sento stanco/a per gran parte del giorno

<i>Fortemente in disaccordo</i>	<i>In disaccordo</i>	<i>Indifferente</i>	<i>D'accordo</i>	<i>Fortemente d'accordo</i>
---------------------------------	----------------------	---------------------	------------------	-----------------------------

2) Mi fanno male le articolazioni

<i>Fortemente in disaccordo</i>	<i>In disaccordo</i>	<i>Indifferente</i>	<i>D'accordo</i>	<i>Fortemente d'accordo</i>
---------------------------------	----------------------	---------------------	------------------	-----------------------------

3) Mi fa male la schiena

<i>Fortemente in disaccordo</i>	<i>In disaccordo</i>	<i>Indifferente</i>	<i>D'accordo</i>	<i>Fortemente d'accordo</i>
---------------------------------	----------------------	---------------------	------------------	-----------------------------

4) Mi si gonfiano le articolazioni

<i>Fortemente in disaccordo</i>	<i>In disaccordo</i>	<i>Indifferente</i>	<i>D'accordo</i>	<i>Fortemente d'accordo</i>
---------------------------------	----------------------	---------------------	------------------	-----------------------------

5) Le articolazioni mi sembrano "calde"

<i>Fortemente in disaccordo</i>	<i>In disaccordo</i>	<i>Indifferente</i>	<i>D'accordo</i>	<i>Fortemente d'accordo</i>
---------------------------------	----------------------	---------------------	------------------	-----------------------------

6) Ogni tanto un intero dito della mano o del piede si gonfia e sembra una "salsiccia"

<i>Fortemente in disaccordo</i>	<i>In disaccordo</i>	<i>Indifferente</i>	<i>D'accordo</i>	<i>Fortemente d'accordo</i>
---------------------------------	----------------------	---------------------	------------------	-----------------------------

7) Ho notato che il dolore passa da un'articolazione all'altra (es. mi fa male il polso per alcuni giorni, poi il dolore si sposta al ginocchio e così via)

<i>Fortemente in disaccordo</i>	<i>In disaccordo</i>	<i>Indifferente</i>	<i>D'accordo</i>	<i>Fortemente d'accordo</i>
---------------------------------	----------------------	---------------------	------------------	-----------------------------

8) Mi sembra che i miei problemi alle articolazioni riducano la mia capacità di lavorare

<i>Fortemente in disaccordo</i>	<i>In disaccordo</i>	<i>Indifferente</i>	<i>D'accordo</i>	<i>Fortemente d'accordo</i>
---------------------------------	----------------------	---------------------	------------------	-----------------------------

9) I miei problemi alle articolazioni hanno ridotto la mia capacità di prendermi cura di me stesso/a, ad esempio: di vestirmi o di lavarmi i denti

<i>Fortemente in disaccordo</i>	<i>In disaccordo</i>	<i>Indifferente</i>	<i>D'accordo</i>	<i>Fortemente d'accordo</i>
---------------------------------	----------------------	---------------------	------------------	-----------------------------

10) Mi è capitato di avere problemi a indossare anelli o orologi

<i>Fortemente in disaccordo</i>	<i>In disaccordo</i>	<i>Indifferente</i>	<i>D'accordo</i>	<i>Fortemente d'accordo</i>
---------------------------------	----------------------	---------------------	------------------	-----------------------------

(segue)

## Allegato 9.

### STRUMENTI CLINIMETRICI DI AUSILIO PER AVANZARE IL SOSPETTO DIAGNOSTICO DI ARTRITE PSORIASICA

(segue) **Questionario PASE per lo screening dell'AP** (in pazienti con psoriasi)

La preghiamo di barrare o cerchiare solo una delle 5 possibili risposte alle seguenti 15 affermazioni. Le risposte a queste domande consentiranno di inquadrare e valutare meglio i suoi sintomi. La compilazione del questionario richiede circa 5-6 minuti. Grazie per la sua collaborazione

11) Mi è capitato di avere problemi a salire o scendere dalla macchina

<i>Fortemente in disaccordo</i>	<i>In disaccordo</i>	<i>Indifferente</i>	<i>D'accordo</i>	<i>Fortemente d'accordo</i>
---------------------------------	----------------------	---------------------	------------------	-----------------------------

12) Non riesco a essere attivo/a come una volta

<i>Fortemente in disaccordo</i>	<i>In disaccordo</i>	<i>Indifferente</i>	<i>D'accordo</i>	<i>Fortemente d'accordo</i>
---------------------------------	----------------------	---------------------	------------------	-----------------------------

13) Avverto un senso di rigidità alle articolazioni per più di 2 ore dopo essermi svegliato/a al mattino

<i>Fortemente in disaccordo</i>	<i>In disaccordo</i>	<i>Indifferente</i>	<i>D'accordo</i>	<i>Fortemente d'accordo</i>
---------------------------------	----------------------	---------------------	------------------	-----------------------------

14) La mattina per me è il momento peggiore del giorno

<i>Fortemente in disaccordo</i>	<i>In disaccordo</i>	<i>Indifferente</i>	<i>D'accordo</i>	<i>Fortemente d'accordo</i>
---------------------------------	----------------------	---------------------	------------------	-----------------------------

15) Durante il giorno impiego qualche minuto per "rimettermi *in moto*"

<i>Fortemente in disaccordo</i>	<i>In disaccordo</i>	<i>Indifferente</i>	<i>D'accordo</i>	<i>Fortemente d'accordo</i>
---------------------------------	----------------------	---------------------	------------------	-----------------------------

#### **PUNTEGGIO**

- 1 = fortemente in disaccordo
- 2 = in disaccordo
- 3 = indifferente
- 4 = d'accordo
- 5 = fortemente d'accordo

#### **CALCOLO DEL PUNTEGGIO TOTALE**

SOMMARE I PUNTI RISULTANTI DA OGNI SINGOLA RISPOSTA.

Per le risposte dalla 1 alla 7, punteggio massimo 35 punti (valutazione sui sintomi)

Per le risposte dalla 8 alla 15, punteggio massimo 40 punti (valutazione funzionale)

#### **PUNTEGGIO MASSIMO: 75 PUNTI**

**UN PUNTEGGIO TOTALE  $\geq 47$  INDICA LA PRESENZA DI UNA COMPONENTE ARTICOLARE E MUSCOLO SCHELETRICA**

## Allegato 10.

### STRUMENTI CLINIMETRICI DI AUSILIO PER AVANZARE IL SOSPETTO DIAGNOSTICO DI ARTRITE PSORIASICA

#### Questionario per sospettare un dolore lombare di origine infiammatoria in pazienti con lombalgia cronica

##### **Criteri di valutazione del dolore lombare suggeriti da esperti e validati**

*(Sieper J 2009)*

Età d'insorgenza <40 anni

Ad insorgenza subdola

Che migliora con l'esercizio fisico

Che non migliora con il riposo

Dolore notturno (che migliora quando ci si alza)

*Sensibilità del 77% e specificità del 91,7% in presenza di almeno 4 dei cinque criteri. La sensibilità e la specificità si riferiscono alla presenza di uno stato infiammatorio ma non ad una diagnosi eziologica.*

## BIBLIOGRAFIA

- [Antoni CE 2005 IMPACT] Antoni CE et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis Rheum* 2005;52(4):1227-36.
- [Antoni C, Krueger GG 2005 IMPACT 2] Antoni C Krueger GG et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2005;64(8):1150-7.
- [Ash Z 2011] Ash Z et al. A systematic literature review of drug therapies for the treatment of psoriatic arthritis: current evidence and meta-analysis informing the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:319-26.
- [Baranzoni N 2007] Baranzoni N et al. Validation of the Italian version of the Dermatology Life Quality Index. *G Ital Dermatol Venereol* 2007;142:209-14.
- [Behrens F 2013] Behrens F et al. Leflunomide in Psoriatic Arthritis: Results From a Large European Prospective Observational Study. *Arthr Care Res* 2013; 65(3):464-70.
- [Bond SJ 2007] Bond SJ et al. Predictors for radiological damage in psoriatic arthritis: results from a single centre. *Ann Rheum Dis* 2007;66:370-376.
- [Braun J 2011] Braun J et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:896-904.
- [Brockbank JE 2005] Brockbank JE et al. Dactylitis in psoriatic arthritis: a marker for disease severity? *Ann Rheum Dis* 2005;64:188-190.
- [Cantini F 2008] Cantini F et al. Frequency and duration of clinical remission in patients with peripheral psoriatic arthritis requiring second-line drugs. *Rheumatology* 2008; 7:872-6.
- [Cauli A 2011] Cauli A et al. Patient Global Assessment in Psoriatic Arthritis: A Multicenter GRAPPA and OMERACT Study. *The Journal of Rheumatology* 2011;38:5.
- [Chandran V 2007] Chandran V et al. Sensitivity of the classification of psoriatic arthritis criteria in early psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.*(*Arthritis Care & Research*) 2007;57(8):1560-3.
- [Coates LC 2010] Coates LC et al. Frequency, Predictors, and Prognosis of Sustained Minimal Disease Activity in an Observational Psoriatic Arthritis Cohort. *Arthritis Care & Research* 2010;62(7):970-76.
- [Coates LC, Fransen J 2010] Coates LC, Fransen J et al. Defining minimal disease activity in psoriatic arthritis: a proposed objective target for treatment. *Ann Rheum Dis* 2010;69:48-53.
- [Coates LC, Helliwell PS 2010] Coates LC, Helliwell PS et al. Validation of minimal disease activity criteria for psoriatic arthritis using interventional trial data. *Arthritis Care Res* 2010; 62:965-9.
- [Coates LC 2012] Coates L et al. The 2012 BSR and BHPR guideline for the treatment of psoriatic arthritis with biologics. *Rheumatology* 2013;52:1754-57. Full guidelines doi:10.1093/rheumatology/ket187
- [Coates LC, Conaghan PG 2012] Coates LC, Conaghan PG et al. Sensitivity and Specificity of the Classification of Psoriatic Arthritis Criteria in Early Psoriatic Arthritis. *Arthritis & Rheum* 2012;64(10):3150-55.
- [Cordero-Coma M 2014] Cordero-Coma M et al. Golimumab as Rescue Therapy for Refractory Immune-Mediated Uveitis: A Three-Center Experience. *Mediators of Inflammation* 2014; Article ID 717598, 5 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2014/717598>
- [Cordero-Coma M 2015] Cordero-Coma M et al. Anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy in uveitis. *Survey of ophthalmology* 2015;60:575-89.
- [de Vlam K 2008] de Vlam K et al. Remission in psoriatic arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2008 Aug;10(4):297-302
- [Dixon WG 2010] Dixon WG et al. Influence of anti-TNF therapy on mortality in patients with rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1086-91
- [DocPTR 203] Gruppo multidisciplinare sui farmaci biologici in reumatologia Regione Emilia-Romagna. Trattamento sistemico dell'Artrite Reumatoide nell'adulto, con particolare riferimento ai farmaci biologici. Linee guida terapeutiche n.2 Aggiornamento gennaio 2014- Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali Regione Emilia Romagna
- [DocPTR 94] Gruppo di lavoro multidisciplinare in dermatologia Regione Emilia-Romagna. Trattamento sistemico della psoriasi cronica a placche moderata-grave con particolare riferimento ai farmaci biologici. Linee guida terapeutiche n.1. Assessorato alla Sanità e Politiche Sociali Regione Emilia Romagna, ottobre 2009

- [Dougados M 2010]. Dougados M et al. Evaluation of several ultrasonography scoring systems for synovitis and comparison to clinical examination: results from a prospective multicentre study of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:828-833.
- [Dougados M 2012] Dougados M. Methotrexate in peripheral spondyloarthritis including psoriatic arthritis: a need for further evaluation. *Rheumatology* 2012;51(8):1343-4
- [EMA EPAR Certolizumab ottobre 2013]. Assessment report Cimzia (certolizumab) Procedure No. EMEA/H/C/001037/II/27 24 ottobre 2013. Disponibile on line: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/001037/WC500159001.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/001037/WC500159001.pdf) (ultimo accesso ottobre 2015)
- [EMA EPAR Golimumab aprile 2011] Assessment Report For Simponi (golimumab) Procedure No.: EMEA/H/C/000992/II/0021 14 aprile 2011. Disponibile on line: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000992/WC500109156.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000992/WC500109156.pdf) (ultimo accesso luglio 2013)
- [Fagerli KM 2013] Fagerli KM et al. Switching between TNF inhibitors in psoriatic arthritis: data from the NOR-DMARD study. *Ann Rheum Dis* 2013;72(11):1840-4
- [Fraser AD 2005] Fraser AD et al. A randomised, double blind, placebo controlled, multicentre trial of combination therapy with methotrexate plus ciclosporin in patients with active psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:859-64
- [Fredriksson T 1978] Fredriksson T et al. Severe psoriasis: oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica* 1978;157: 38-44
- [Fries JF 1980] Fries JF et al. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* 1980;23:137-45
- [Garrett S 1994] Garret S A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994 Dec;21(12):2286-91
- [Genovese MC 2007] Genovese MC et al. Safety and efficacy of adalimumab in treatment of patients with psoriatic arthritis who had failed disease modifying antirheumatic drug therapy. *J Rheumatol* 2007;34(5):1040-50
- [Gladman DD, Shuckett R 1987] Gladman DD, Shuckett R et al. Psoriatic arthritis (PSA)--an analysis of 220 patients. *Q J Med* 1987 Feb;62(238):127-41
- [Gladman DD, Safford-Brady F 1990] Gladman DD, Safford-Brady F et al. Longitudinal study of clinical and radiological progression in psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 1990 Jun;17(6):809-12
- [Gladman DD 1995] Gladman DD et al. Clinical indicators of progression in psoriatic arthritis: multivariate relative risk model. *J Rheumatol* 1995; 22:675-9
- [Gladman DD 1998] Gladman DD. Psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1998;24: 829-44
- [Gladman DD 1999] Gladman DD et al. Progression in psoriatic arthritis: role of time varying clinical indicators. *J Rheumatol.* 1999 Nov;26(11):2409-13
- [Gladman DD 2010] Gladman DD et al. Risk factors for radiographic progression in psoriatic arthritis: subanalysis of the randomized controlled trial ADEPT. *Arthritis Res Ther* 2010;12(3):R113
- [Gladman DD 2012] Gladman DD et al. Psoriatic Arthritis in Canadian Clinical Practice: The PsA Assessment in Rheumatology. *J Rheumatol.* 2012 Sep;39(9):1850-3
- [Glintborg D 2013] Glintborg D et al. Clinical Response, Drug Survival, and Predictors Thereof Among 548 Patients With Psoriatic Arthritis Who Switched Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  Inhibitor Therapy. Results from the Danish Nationwide DANBIO Registry. *Arthritis & Rheumatism* 2013;65(5):1213-23
- [Gossec L 2015] Gossec L et al. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis Published Online First* doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208337.
- [Gottlieb A 2008] Gottlieb A et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis Section 2. Psoriatic arthritis: Overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:851-64
- [Grassi W 2012] Grassi W et al. Psoriatic arthritis: need for ultrasound in everyday clinical practice. *J Rheumatol Suppl* 2012 Jul;89:39-43
- [Helliwell PS 1998] Helliwell PS et al. Do the radiological changes of classic ankylosing spondylitis differ from the changes found in the spondylitis associated with inflammatory bowel disease, psoriasis, and reactive arthritis? *Ann Rheum Dis* 1998; 57:135-40

- [Halliwell PS 2012]. Halliwell PS et al. The development of candidate composite disease activity and responder indices for psoriatic arthritis (GRACE project). *Rheum Dis* 2013;72:986-91
- [Healy PJ 2008] Healy PJ et al. Measuring Clinical Enthesitis in Psoriatic Arthritis: Assessment of Existing Measures and Development of an Instrument Specific to Psoriatic Arthritis. *Arthritis & Rheum (Arthritis Care & Research)* 2008;59(5):686-91
- [Jones G 2000] Jones G et al Interventions for treating psoriatic arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 3. Art.No:CD000212. DOI:10.1002/14651858.CD000212.
- [Kaltwasser JP 2004] Kaltwasser JP et al. Efficacy and Safety of Leflunomide in the Treatment of Psoriatic Arthritis and Psoriasis. *Arthritis & Rheumatism* 2004;50(6):1939-50
- [Kane D 2003] Kane D et al. A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinic experience. *Rheumatol* 2003 Dec;42(12):1460-8
- [Kavanaugh A 2007] Kavanaugh A et al. Quality indicators in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25: 98-101
- [Kavanaugh A 2009 GO REVEAL] Kavanaugh A et al. Golimumab, a New Human Tumor Necrosis Factor Antibody, Administered Every Four Weeks as a Subcutaneous Injection in Psoriatic Arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2009;60(4):976-86
- [Kavanaugh A 2012] Golimumab in Psoriatic Arthritis. One-Year Clinical Efficacy, Radiographic, and Safety Results From a Phase III, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis & Rheumatism* 2012;64(8):2504-17
- [Kavanaugh A 2013] Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 2 years of golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: results from a long-term extension of the randomised, placebo-controlled GO-REVEAL study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(11):1777-85
- [Kingsley GH 2012] Kingsley GH et al. A randomized placebo-controlled trial of MTX in PsA. *Rheumatology* 2012 Aug;51(8):1368-77
- [Kristensen LE 2008] Kristensen LE et al. Efficacy and tolerability of anti-tumour necrosis factor therapy in psoriatic arthritis patients: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group register. *Ann Rheum Dis* 2008;67:364-9
- [Kristensen LE 2009] Kristensen LE et al. Dose escalation of infliximab therapy in arthritis patients is related to diagnosis and concomitant methotrexate treatment: observational results from the South Swedish Arthritis Treatment Group register. *Rheumatology* 2009;48:243-5
- [Lukas C 2009] Lukas C et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:18-24
- [McInnes IB 2013] McInnes IB et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet*. 2013 Aug 31;382(9894):780-9.
- [Mease PJ 2000] Mease PJ et al. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2000;356:385-90
- [Mease PJ 2004] Mease PJ et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum* 2004;50(7):2264-72.
- [Mease PJ 2005 ADEPT ] Mease PJ et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52 (10): 3279-89
- [Mease PJ 2014] Mease PJ et al. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Ann Rheum Dis* 2014;73:48-55.
- [Mease PJ 2015] Mease PJ et al. Effect of certolizumab pegol over 96 weeks in patients with psoriatic arthritis with and without prior antitumour necrosis factor exposure. *RMD Open* 2015;1:e000119. doi:10.1136/rmdopen-2015-000119
- [NICE TA 199] TA 199 (august 2010) Etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis NICE technology appraisal guidance 199. <http://guidance.nice.org.uk/TA199/Guidance/pdf>
- [NICE TA 220] TA 122 (april 2011) Golimumab for the treatment of psoriatic arthritis. NICE technology appraisal guidance 220. <http://guidance.nice.org.uk/TA220/Guidance/pdf>
- [NICE TA 313] TA 313 (may 2014) Ustekinumab for treating active psoriatic arthritis. NICE technology appraisal guidance 313.
- [NICE TA 340] TA 340 (june 2015) Ustekinumab for treating active psoriatic arthritis (rapid review of technology appraisal guidance 313). <https://guidance.nice.org.uk/ta340>



- [Queiro-Silva R 2003] Queiro-Silva R et al. A polyarticular onset predicts erosive and deforming disease in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:68-70
- [Ranza R 1993] Ranza R et al. The Italian version of the Functional Disability Index of the Health Assessment Questionnaire. A reliable instrument for multicenter studies on rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 1993;11 (2):123-8
- [Revindran V 2008] A systematic review and meta-analysis of efficacy and toxicity of disease modifying antirheumatic drugs and biological agents for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:855-59
- [Ritchlin C 2009] Ritchlin C et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1387-94
- [Ritchlin C 2014] Ritchlin C et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73:990-999.
- [Rudwaleit M 2009] Rudwaleit M et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009;68:777-83
- [Saad AA 2009] Saad AA et al. Persistence with anti-tumour necrosis factor therapies in patients with psoriatic arthritis: observational study from the British Society of Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Res Ther.* 2009;11 (2):R52
- [Saad AA 2010] Saad AA et al. Efficacy and safety of anti-TNF therapies in psoriatic arthritis: an observational study from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology* 2010;49:697-705
- [Saber TP 2010] Saber TP et al. Remission in psoriatic arthritis: is it possible and how can it be predicted? *Arthritis Res Ther* 2010;12:R94
- [Salvarani C 2001] Salvarani C et al. A Comparison of Cyclosporine, Sulfasalazine, and Symptomatic Therapy in the Treatment of Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol* 2001;28;2274-82
- [Salvarani C 2011] Salvarani C et al. Recommendations for the use of biologic therapy in the treatment of psoriatic arthritis: update from the Italian Society for Rheumatology. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29:S28-S41
- [Sieper J 2009] Sieper J et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis* 2009;68:784-788
- [SIGN 2010] Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults. Edinburgh: SIGN; 2010. (SIGN publication no. 121). [cited 12 Oct 2010]. Available from URL: <http://www.sign.ac.uk>
- [Soriano ER 2006] Soriano ER et al. Therapies for Peripheral Joint Disease in Psoriatic Arthritis. A Systematic Review. *J Rheumatol* 2006;33:1422-30
- [Spadaro A 1995] Spadaro A et al. Comparison of cyclosporine A and methotrexate in the treatment of psoriatic arthritis: a one-year prospective study. *Clin Exp Rheumatol* 1995;13:589-93
- [Spadaro A 2008] Spadaro A et al. Life-table analysis of etanercept with or without methotrexate in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1650-1
- [Taylor W 2006] Taylor W et al. Classification Criteria for Psoriatic Arthritis. Development of New Criteria From a Large International Study. *Arthritis & Rheumatism* 2006;54(8):2665-73
- [Thorlund K 2012] Thorlund K et al. Anti-tumour necrosis factor (TNF) drugs for the treatment of psoriatic arthritis: an indirect comparison meta-analysis. *Biologics:Targets and Therapy* 2012;6 417-27
- [Vander Cruyssen B 2007] Vander Cruyssen B et al. Comparison of different outcome measures for psoriatic arthritis in patients treated with infliximab or placebo. *Ann Rheum Dis* 2007;66:138-40.
- [van der Heijde D 2011] van der Heijde D et al. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:905-08.
- [van der Heijde 2014] van der Heijde et al. Effect of different imputation approaches on the evaluation of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis: results of the RAPID-PsA 24-week phase III double-blind randomised placebo-controlled study of certolizumab pegol. *Ann Rheum Dis* 2014;73:233-37.

- [Weiner SM 2008] Weiner SM et al. Ultrasonography in the assessment of peripheral joint involvement in psoriatic arthritis: a comparison with radiography, MRI and scintigraphy. Clin Rheumatol. 2008 Aug;27(8):983-9
- [Wiell C 2007] Wiell C et al. Ultrasonography, magnetic resonance imaging, radiography, and clinical assessment of inflammatory and destructive changes in fingers and toes of patients with psoriatic arthritis. Arthritis Res Ther 2007;9:R119
- [Wiell C 2008] Correction: Ultrasonography, magnetic resonance imaging, radiography, and clinical assessment of inflammatory and destructive changes in fingers and toes of patients with psoriatic arthritis. Arthritis Research & Therapy 2008, 10:402
- [Willkens RE 1984]. Willkens RE et al. Randomized, double-blind, placebo controlled trial of low-dose pulse methotrexate in psoriatic arthritis. Arthritis and Rheumatism 1984;27 (4):376-81