

Linee guida terapeutiche /2

# Trattamento sistemico dell'Artrite Reumatoide nell'adulto

*con particolare riferimento  
ai farmaci biologici*

*aggiornamento di gennaio 2014*

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

## Gruppo di lavoro multidisciplinare in reumatologia RER

### Reumatologi

Bezzi A. (Azienda USL di Rimini)  
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)

### Farmacisti

Fiacchi P. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna)

### Direzione Sanitaria

Taglioni M. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna)

### Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali

Martelli L. (Servizio Politica del Farmaco)  
Carati D. (Servizio Politica del Farmaco)  
Sangiorgi E. (Servizio Politica del Farmaco)

### Metodologia e coordinamento

Marata A.M. (Area valutazione del farmaco - Agenzia sanitaria e sociale regionale)  
Pasi E. (Area valutazione del farmaco - Agenzia sanitaria e sociale regionale)  
Trombetti S. (Area Governo Clinico - Agenzia sanitaria e sociale regionale)

Linee guida terapeutiche n.2 - gennaio 2014

© Regione Emilia-Romagna 2014

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 dell'Agenzia sanitaria e sociale regionale in collaborazione col Servizio Politica del Farmaco.*

Impaginazione: Barbara Paltrinieri (Agenzia sanitaria e sociale regionale)

Il presente documento va citato come:

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

## Premessa

Scopo del presente aggiornamento è riunire in un unico documento le LG terapeutiche sul trattamento sistemico dell'artrite reumatoide (AR) nell'adulto con particolare riferimento ai farmaci biologici attualmente disponibili. Il presente documento, quindi, integra e sostituisce le precedenti LG terapeutiche (Doc PTR n. 97 - Trattamento sistemico dell'Artrite reumatoide nell'adulto, marzo 2010; Doc PTR n. 126 - Il posto in terapia di tocilizumab, febbraio 2011; Doc PTR n. 143 - Il posto in terapia di certolizumab e golimumab, giugno 2011) elaborate dal Gruppo di lavoro multidisciplinare sui Farmaci Biologici in Reumatologia della Regione Emilia-Romagna

Il documento originale e le sue integrazioni derivano dall'analisi delle migliori evidenze disponibili sulla classificazione, i criteri diagnostici e le terapie per il trattamento dell'AR, con particolare riferimento alla definizione del loro profilo beneficio-rischio.

Il documento considera tale patologia anche nella sua fase precoce ("*early rheumatoid arthritis*").

Il Gruppo di Lavoro (GdL) ha scelto un approccio per quesiti e risposte in forma di raccomandazioni d'uso o linee di indirizzo.

## Abbreviazioni

aa =anni

ADA = adalimumab

AR = artrite reumatoide

bDMARD = farmaci biologici antireumatici modificanti la malattia

cDMARD = farmaci convenzionali antireumatici modificanti la malattia

CTZ = certolizumab

DAS = disease activity score

EA = eventi avversi

ETA = etanercept

ev = endovena

GdL = Gruppo di Lavoro

gg = giorni

GLM = golimumab

HAQ = Health Assessment Questionnaire

HCQ = idrossiclorochina

INF = infliximab

ITT = intention to treat

LDA = low disease activity

LEF = leflunomide

LG = linea guida

mTSS = Total Sharp Score

MTX = metotressato

P = placebo

pz = pazienti

SAE = eventi avversi gravi

sc = sottocute

sett. = settimanale

SSZ = sulfasalazina

TA = technology appraisal

vs = versus

## Indice

---

<b>Quesito 1.</b> Cosa si intende per "early rheumatoid arthritis" e per AR aggressiva? Cosa si intende per erosione articolare e come si identifica tale lesione? Come definire il grado di attività dell' AR? Quali sono i fattori prognostici di gravità della malattia?	<i>pag. 6</i>
Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro Indicatori	
<b>Quesito 2.</b> Come definire la risposta al trattamento con i farmaci convenzionali (cDMARDs) o biologici (bDMARDs)?	<i>pag. 9</i>
Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro Indicatori	
<b>Quesito 3.</b> Quando iniziare un trattamento con farmaci biologici?	<i>pag. 11</i>
Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro 1. Farmaci cDMARDs 1.1 Benefici dei trattamenti 1.2 Rischi dei trattamenti 2. Farmaci biologici (bDMARDs) Indicatori	
<b>Quesito 4.</b> Qual è il posto in terapia per i farmaci anti-TNF alfa, quali i criteri di scelta nella pratica clinica? Quali i dati di sicurezza per i farmaci anti-TNF alfa?	<i>pag. 17</i>
Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro 1. Benefici di adalimumab, etanercept e infliximab 2. Benefici di certolizumab e golimumab 3. Rischi di adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab e infliximab Indicatori	
<b>Quesito 5.</b> Quale posto in terapia per rituximab?	<i>pag. 32</i>
Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro 1. Benefici del trattamento 2. Rischi del trattamento Indicatori	
<b>Quesito 6.</b> Quale posto in terapia per abatacept?	<i>pag. 36</i>
Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro 1. Benefici del trattamento 2. Rischi del trattamento Indicatori	
<b>Quesito 7.</b> Quale posto in terapia per tocilizumab?	<i>pag. 39</i>
Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro 1. Benefici del trattamento 2. Rischi del trattamento Indicatori	
<b>Quesito 8.</b> Quali cDMARDs possono essere utilizzati in alternativa a MTX? Qual è il ruolo della monoterapia con bDMARDs?	<i>pag. 50</i>
Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro Indicatori	

---

---

<b>Quesito 9.</b> Esistono indicazioni all'associazione di due farmaci biologici?	<i>pag. 52</i>
Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro Indicatori	
<b>Quesito 10.</b> Quale farmaco utilizzare se fallisce il 1° trattamento con biologico?	<i>pag. 53</i>
Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro Indicatori	
<b>Quesito 11.</b> Ci sono criteri per definire la durata del trattamento con farmaco biologico in caso di risposta positiva?	<i>pag. 55</i>
Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro Indicatori	
<b>Appendice 1.</b> Confronto fra le principali Linee Guida Internazionali che definiscono il ruolo in terapia di tocilizumab	<i>pag. 56</i>
<b>Bibliografia</b>	<i>pag. 59</i>

---

## Quesito 1

**Cosa si intende per "early rheumatoid arthritis" e per AR aggressiva?  
Cosa si intende per erosione articolare e come si identifica tale lesione?  
Come definire il grado di attività dell'AR?  
Quali sono i fattori prognostici di gravità della malattia?**

### DEFINIZIONI

#### **Early rheumatoid arthritis**

Il GdL concorda nel definire "**early rheumatoid arthritis**" un quadro clinico di AR con esordio non oltre i 6 mesi.

#### **AR aggressiva**

L'AR viene definita **aggressiva** quando è presente almeno una erosione articolare e/o è presente una elevata attività clinica di malattia.

#### **Erosioni articolari**

La radiografia convenzionale rappresenta il mezzo più diffuso, rapido ed economico per evidenziare le erosioni articolari; in realtà tale tecnica non ne consente, in molti casi, una individuazione precoce.

Viene quindi ribadita l'importanza dello strumento ecografico e in particolare dell'eco power-doppler, in quanto mezzo certamente più economico della risonanza magnetica e più efficace della radiografia convenzionale per evidenziare precocemente le erosioni e la attività infiammatoria del panno sinoviale.

Il GdL ribadisce che tutte le metodiche diagnostiche sono comunque utili, ma l'ecografia è più sensibile.

La presenza di erosioni (a prescindere dalla tecnica impiegata per la diagnosi) è un importante indice di aggressività.

#### **Grado di attività dell' AR**

La valutazione di attività dell'AR viene routinariamente fatta utilizzando il **DAS (Disease Activity Score)** e precisamente il DAS<sub>28</sub>; in caso la malattia sia predominante negli arti inferiori il gruppo di lavoro propone di adottare il DAS<sub>44</sub>.

Per definire il grado di attività dell'AR il gruppo di lavoro concorda di adottare i valori di DAS<sub>28</sub> indicati dalle principali Linee Guida:

- Remissione: DAS<sub>28</sub> < 2,6
- Bassa attività (low disease activity): DAS<sub>28</sub> ≤ 3,2
- Attività moderata: DAS<sub>28</sub> > 3.2 e ≤ 5.1
- Attività elevata: DAS<sub>28</sub> > 5.1

Il calcolo del DAS dovrebbe essere eseguito almeno in 2 occasioni a distanza di 1 mese.

#### **Principali fattori prognostici di gravità dell'AR (fattori prognostici negativi)**

Per quanto riguarda i fattori prognostici che definiscono la gravità della malattia il GdL concorda di adottare quelli definiti nella LG dell'ACR 2008 e precisamente:

- AR attiva con elevato numero di articolazioni tumefatte e dolenti
- presenza di erosioni o comunque di progressione radiologica
- livelli elevati di Fattore Reumatoide (FR) e/o presenza di anticorpi anti peptidi ciclicitrullinati (anti citrullina)
- HAQ score elevato
- presenza di malattia extra articolare.

## Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

Recentemente un gruppo di lavoro congiunto American College of Rheumatology (ACR)/ European League Against Rheumatism (EULAR) (Aletaha D 2010) ha definito un nuovo set di criteri classificativi per la AR, il cui utilizzo a scopo diagnostico resta però ancora da validare, che si

affianca a quello precedente formulato dall'ACR nel 1987 (Arnett FC 1988). Tale aggiornamento è particolarmente valido per identificare e classificare i pazienti con una forma precoce di AR (*Early Rheumatoid Arthritis*).

Si tratta di un insieme di criteri ai quali viene attribuito un differente punteggio: nei pazienti che presentano un punteggio  $\geq 6/10$  può essere posta la diagnosi di AR (vedi Tabella 1).

**Tabella 1.** Criteri classificativi di Artrite Reumatoide ACR/EULAR 2013

Popolazione alla quale applicare i criteri:	
1. Pazienti con almeno una articolazione affetta da sinovite (tumefatta)* 2. La sinovite non deve essere ascrivibile ad altra malattia†	
I criteri classificativi per AR (punteggio necessario: $\geq 6/10$ ‡):	Punteggio
A. Coinvolgimento articolare <sup>§</sup>	
1 grande articolazione <sup>#</sup>	0
2-10 grandi articolazioni	1
1-3 piccole articolazioni (con o senza grandi articolazioni)**	2
4-10 piccole articolazioni (con o senza grandi articolazioni)	3
> 10 articolazioni (con almeno una piccola articolazione)††	5
B. Sierologia (è necessario almeno il risultato di uno dei seguenti test)‡‡	
FR negativo e anti citrullina negativo	0
FR positivo debole o anti citrullina positivo debole	2
FR positivo forte o anti citrullina positivo forte	3
C. Risposta biochimica di fase acuta (è necessario il risultato di almeno uno dei seguenti test) <sup>§§</sup>	
VES e PCR normali	0
VES o PCR alterate	1
D. Durata dei sintomi <sup>###</sup>	
< 6 settimane	0
$\geq 6$ settimane	1

\* I criteri hanno lo scopo di inquadrare pazienti con artrite all'esordio. Inoltre, pazienti con malattia erosiva tipica di AR o pazienti con malattia di lunga durata, anche inattiva (con o senza trattamento) che nella loro storia pregressa hanno soddisfatto questi criteri devono essere classificati come affetti da AR.

† Le diagnosi differenziali sono diverse in base alla presentazione clinica ed includono LES, Artrite psoriasica, gotta ed altre malattie. In caso di diagnosi differenziale non certa si suggerisce di inviare il paziente ad un reumatologo esperto.

‡ Il punteggio  $\geq 6/10$  può essere raggiunto in tempi successivi.

§ Il coinvolgimento articolare si riferisce a qualsiasi articolazione dolente o tumefatta all'esame obiettivo che può essere confermata dalla presenza di sinovite ad una tecnica di imaging. Sono escluse dalla valutazione: le interfalangee distali, la prima carpometacarpale e la prima metatarsofalangea.

# Per grandi articolazioni si intendono: spalle, gomiti, anche, ginocchia e caviglie.

\*\* Per piccole articolazioni si intendono: tutte le metacarpofalangee, tutte le interfalangee prossimali, le meta tarsofalangee, interfalange del pollice e i polsi.

†† Questa categoria comprende tutte le articolazioni con il coinvolgimento di almeno una piccola articolazione come sopra definito.

‡‡ Per negativo si intende un valore  $\leq$  al limite superiore della norma (LSN); per positivo debole si intende un valore  $>$  al LSN e  $\leq 3$  volte LSN; per positivo forte si intende un valore  $> 3$  volte LSN. Quando il FR viene refertato solo come positivo o negativo, un risultato positivo deve essere considerato come positivo debole.

§§ Normale/alterato viene definito secondo gli standard del laboratorio locale.

### La durata dei sintomi si riferisce a quanto riportato dal paziente (es: dolore o tumefazione) nelle articolazioni clinicamente interessate al momento della valutazione medica, indipendentemente dal trattamento.

La nuova classificazione non toglie validità alla precedente ACR 1987 nelle forme di AR conclamata. Al fine di rendere più accurati e completi i nuovi criteri classificativi e permettere di fare diagnosi di AR anche nei pazienti con un punteggio <6, un gruppo di lavoro ACR/EULAR ha validato successivamente i seguenti criteri per la definizione di malattia erosiva:

- presenza di erosioni documentabili all’RX convenzionale di mani e piedi, in almeno 3 differenti articolazioni fra metacarpofalangee, interfalangee prossimali, polsi e metatarsofalangee ad eccezione della prima articolazione (van der Haijde D 2013).

La presenza di malattia erosiva è sempre diagnostica di AR. È possibile definire il grado di attività dell’AR utilizzando vari indicatori: DAS<sub>28</sub>, SDAI, CDAI, RADA I, RAPID. Il GdL decide di adottare il DAS<sub>28</sub> come unico indicatore (Prevo MLL 1995, van der Haijde D 2009). Per quanto riguarda la individuazione e l’andamento del danno erosivo articolare la radiografia convenzionale è la tecnica di immagine attualmente più diffusa e standardizzata per definire l’effetto sulla struttura osteo-articolare. Tale metodica è però in grado di valutare solo le erosioni ossee e il restringimento dello spazio articolare, che sono le sequele di una precedente sinovite. La radiografia convenzionale non è in grado di riconoscere le alterazioni dei tessuti molli periarticolari, né ha sufficiente sensibilità per la valutazione delle lesioni erosive precoci (Wakefield RJ 2000). Nonostante le limitazioni suddette, tale metodica (utilizzando uno dei diversi metodi standardizzati e validati di “scoring” del danno articolare) è universalmente disponibile e poco costosa, viene quindi largamente utilizzata nella pratica clinica.

L’esame con ultrasonografia è diventato la metodica di scelta nella valutazione dell’AR perché permette il riconoscimento contemporaneo sia delle lesioni infiammatorie articolari o periarticolari (come ad esempio sinovite, tenosinovite o borsite, versamento articolare) che delle lesioni strutturali erosive ossee con una sensibilità e specificità superiore alla radiografia standard e talvolta equivalente alla risonanza magnetica (Szkudlarek M 2004a, Szkudlarek M 2004b, Karim Z 2001, Scheel AK 2006).

Studi clinici hanno inoltre dimostrato che gli ultrasuoni sono molto più sensibili dell’esame clinico nel riconoscere la presenza di alterazioni infiammatorie articolari (Szkudlarek M 2004a) e recenti lavori hanno dimostrato che una significativa percentuale di pazienti in apparente remissione clinica (contemporanea assenza di dolore e di tumefazione articolare) in realtà presenta persistente sinovite sub-clinica riconoscibile con l’esame ultrasonografico (Brown AK

2006, Brown AK 2008).

Inoltre l’esame con power-doppler permette la valutazione della microvascolarizzazione sinoviale che è diretta espressione dello stato di attività infiammatoria della membrana sinoviale. Ulteriori studi hanno dimostrato come il rischio di sviluppare lesioni erosive articolari sia in diretto rapporto con la presenza di incremento della vascolarizzazione sinoviale riconoscibile solo con determinate metodiche di imaging (risonanza magnetica o ultrasuoni) e non valutabile con l’indagine clinica o radiologica standard (Freeston JE 2010, Naredo E 2008). 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).

Quindi l’esame ultrasonografico sia per la semplicità di esecuzione e il basso costo (rispetto alla RMN) che per la mancanza di effetti collaterali (assenza di radiazioni) può essere indicato come l’esame da preferire nella valutazione dello stato di attività della artrite reumatoide e nel follow-up strumentale dei pazienti sottoposti a terapia (Brown AK 2007).

La RMN è una metodica di immagine più sensibile rispetto alla radiografia tradizionale per la valutazione del danno articolare e della attività infiammatoria nella AR (Freeston JE 2009).

Le lesioni osservabili in RMN sono l’enhancement contrastografico sinoviale espressione di sinovite, l’edema osseo espressione di osteite (precursore delle lesioni erosive) e le erosioni ossee stesse. Costo, accessibilità e un sistema di *scoring* articolare non ancora completamente standardizzato e validato, sono i principali ostacoli che limitano l’applicazione della RMN nella pratica clinica.

## Indicatori e monitoraggio della raccomandazione

### 1° indicatore

**Numeratore:** grado di attività in termini di DAS<sub>28</sub> come descritto nel box raccomandazioni.

**Denominatore:** tutti i casi inseriti nel registro al momento in cui iniziano il 1° biologico o passano ad un biologico successivo.

### 2° indicatore

**Numeratore:** n. pz. con 1 o più erosioni.

**Denominatore:** tutti i casi inseriti nel registro al momento in cui iniziano il 1° biologico o passano ad un biologico successivo.



## Quesito 2

Come definire la risposta al trattamento con i farmaci convenzionali (cDMARDs) o biologici (bDMARDs)?

### DEFINIZIONI

Obiettivo del trattamento farmacologico è la remissione clinica e funzionale o almeno il raggiungimento di uno stato di Low Disease Activity (LDA) e la mancata progressione radiologica della malattia. In particolare col trattamento ci si propone:

- un miglioramento clinico e funzionale e cioè:
  - il controllo dei sintomi (dolore, astenia, rigidità articolare ecc.)
  - la riduzione dell'attività di malattia (controllo degli indici di flogosi)
  - il miglioramento della funzione motoria
- un rallentamento o arresto del danno osteo-articolare
- la prevenzione della disabilità

Nell'**early rheumatoid arthritis** l'obiettivo è quello di raggiungere la remissione.

I criteri per definire la remissione possono essere:

- il solo  $DAS_{28} < 2.6$  oppure
- Utilizzando i più recenti criteri ACR/EULAR, tutti i seguenti requisiti:
  - n. articolazioni dolenti  $\leq 1$
  - n. di articolazioni tumefatte  $\leq 1$
  - PCR  $\leq 1\text{mg/dL}$
  - PGA  $\leq 1$  (su scala da 1 a 10) o SDAI  $\leq 3.3$

Nelle **forme di lunga durata**, nelle quali tali obiettivi possono non essere raggiungibili, è ragionevole l'obiettivo di ottenere una bassa attività di malattia ( $DAS_{28} \leq 3,2$ ).

Nella pratica clinica corrente, per definire la risposta clinica del singolo paziente, il gruppo di lavoro propone di utilizzare i criteri espressi dalla LG HAS che, oltre ad applicare i criteri EULAR (clinici), considera anche l'effetto sul danno strutturale osteo-articolare.

La valutazione del risultato dovrà avvenire dopo 12-24 settimane dall'inizio del trattamento (a seconda della terapia attuata) considerando:

1. **i criteri EULAR** (Tab. 2) che:
  - per tutti i livelli di malattia si definisce "**non risposta**" un decremento del  $DAS \leq 0,6$ ;
  - se  $DAS_{28} \leq 5,1$  si definisce "**risposta moderata**" un decremento di  $DAS > 0,6$  e  $\leq 1,2$ ;
  - se  $DAS_{28} > 5,1$  il decremento precedente è considerato come una non risposta; in tal caso per definire la risposta moderata deve prodursi un decremento di  $DAS_{28} > 1,2$ .

Viene definita non risposta anche:

2. una "**risposta non stabile**": (dopo una iniziale risposta clinica, si manifesta un aggravamento persistente dei parametri di attività) osservata in 2 visite eseguite con un intervallo da 1 a 3 mesi.

oppure

3. **impossibilità di ridurre/sospendere la terapia corticosteroidica** di mantenimento a dosaggi tali da rendere accettabile il rapporto beneficio/rischio della terapia.

oppure

4. **efficacia insufficiente sul danno osteo-articolare**. Entro 6 mesi dall'inizio del trattamento si osserva una progressione delle lesioni esistenti o la comparsa di nuove lesioni (in particolare erosioni o riduzione della rima articolare).

## Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

La maggior parte delle LG utilizza il DAS<sub>28</sub> come unico indicatore; in particolare i criteri EULAR, European League Against Rheumatism (Vangestel AM 1996, 1998) sono riassunti in tabella 2.

In realtà il DAS<sub>28</sub> è una misura che non tiene conto della progressione della malattia dal punto di vista radiologico e non valuta la funzionalità articolare quindi non è l'unico parametro da considerare dal punto di vista clinico anche se è l'indice accettato da tutti per misurare l'attività dell'AR e il dolore percepito dal paziente.

Le LG francesi (Vangestel AM 1996, Vangestel AM 1998) invece correlano questo anche ad altri parametri clinici espressi nei punti 2, 3 e 4 che il gruppo di lavoro ritiene fondamentale valutare.

La decisione di non utilizzare, nella valutazione di efficacia, i criteri ACR dipende dal fatto che questi sono prevalentemente utilizzati negli studi clinici piuttosto che nella pratica clinica corrente.

Il gruppo di lavoro è concorde nell'identificare i criteri di remissione come obiettivo del trattamento farmacologico *dell'early rheumatoid arthritis*; dai risultati degli studi clinici su tale patologia si può infatti osservare una percentuale di remissione in circa il 50% dei casi. Nei pazienti con AR conclamata, sulla base dei dati pubblicati dai registri e nella pratica clinica quotidiana la remissione è raggiunta in una quota minore di pazienti compresa fra circa il 25% dei pazienti valutati a 6 mesi e il 39% di quelli valutati a 12 mesi (*vedi anche commento a pag. 17*).

## Indicatori di monitoraggio della raccomandazione

### 1° indicatore

**Numeratore:** n. pz con risposta buona/moderata/non risposta\* ai cDMARDs.

**Denominatore:** pz di nuova diagnosi che iniziano il biologico.

### 2° indicatore

**Numeratore:** n. pz con risposta buona/moderata/ non risposta\* al 1° biologico

**Denominatore:** pz che passano a un biologico successivo al primo.

\* la non risposta deve comprendere anche pazienti con risposta buona o moderata ma con progressione di lesioni esistenti o comparsa di nuova lesione.

### 3° indicatore

**Numeratore:** n. pz senza visita Follow-up dopo 6 mesi di terapia **oppure** pz senza valutazione DAS<sub>28</sub> al Follow-up.

**Denominatore:** tutti i pz inseriti nel registro al momento in cui iniziano il 1° biologico o passano a un biologico successivo.

**Tabella 2.** Criteri di risposta al trattamento in base al DAS

DAS <sub>44</sub> Momento della valutazione	Decrementi di DAS <sub>44</sub> o DAS <sub>28</sub> rispetto al valore basale (prima del trattamento)			DAS <sub>28</sub> Momento della valutazione
	>1,2	>0,6 e ≤1,2	≤0,6	
≤2,4	buona	moderata	non risposta	≤3,2
>2,4 e ≤3,7	moderata	moderata	non risposta	>3,2 e ≤5,1
>3,7	moderata	non risposta	non risposta	>5,1

## Quesito 3 Quando iniziare un trattamento con farmaci biologici ?

### RACCOMANDAZIONE

I farmaci biologici (bDMARDs) devono essere riservati ai **pazienti che non rispondono adeguatamente ai DMARDs convenzionali** (cDMARDs). Fra questi ultimi si dovranno scegliere quelli che hanno dimostrato di ridurre l'infiammazione e di rallentare la progressione delle lesioni osteo-articolari e cioè: methotrexate (MTX), leflunomide (LEF), sulfasalazina (SSZ), idrossiclorochina (HCQ), ciclosporina, sali d'oro.

Il GdL raccomanda di iniziare il trattamento con bDMARDs, quando sono presenti **entrambe** le condizioni elencate di seguito:

1. **fallimento di almeno un trattamento** (assunto per almeno 3-6 mesi) con un cDMARD di 1° scelta (MTX\*, leflunomide) somministrato da solo, alle dosi terapeutiche massime tollerate (le dosi mediamente utilizzate per MTX sono di 15-20 mg/sett.) o in associazione con altri cDMARDs.

In caso di fallimento di un 1° trattamento con altro cDMARD (*sulfasalazina, idrossiclorochina, ciclosporina, sali d'oro*) l'utilizzo del biologico è giustificato solo dopo aver valutato la risposta a un trattamento con MTX e/o leflunomide, se non controindicati.

2. **AR in fase attiva** o con **danno strutturale progressivo** definite come:

- AR in fase attiva: [DAS<sub>28</sub> >5,1 o DAS<sub>28</sub> >3,2 + dipendenza dai corticosteroidi]+ evidenza clinica (tumefazione dolente) o strumentale (ecografia) o biologica (VES, PCR) di infiammazione.
- danno strutturale progressivo: la comparsa e/o il peggioramento di lesioni osteo-articolari (erosioni) fra una valutazione e la successiva.

*\*Il MTX rappresenta il cDMARD di riferimento in quanto è stato utilizzato nella maggior parte degli studi sulla terapia dell'AR. E' inoltre il farmaco utilizzato in associazione in tutti gli studi registrativi dei farmaci biologici.*

**Per la scelta del farmaco da utilizzare si rimanda alle raccomandazioni descritte nei quesiti 4, 5, 6, 7.**

### Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

Il GdL ha discusso le indicazioni all'impiego dei farmaci biologici approvate da EMA/AIFA e sulla base:

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

ne ha raccomandato l'uso nell'AR in fase attiva o con danno strutturale progressivo secondo le definizioni esplicitate nel box delle raccomandazioni, dopo una valutazione di efficacia di MTX o leflunomide somministrati separatamente o in associazione ad altri cDMARDs alle dosi massime tollerate. Per quanto riguarda MTX, in coerenza con

le LG EULAR 2013 (Smolen JS 2013a), vengono suggerite dosi non inferiori a 15-20 mg/settimana.

Sulla base delle stesse LG EULAR, il gruppo di lavoro 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.

In caso di mancata risposta si suggerisce di considerare la possibilità di associare altri cDMARDs (in caso di monoterapia) o bDMARDs.

Tale strategia è comprensiva anche del trattamento dell'*early rheumatoid arthritis*.

Il GdL, recependo la raccomandazione del NICE (TA130 2007), concorda che la prescrizione di un trattamento con farmaco biologico debba essere

effettuata all'interno di una struttura reumatologica ospedaliera/universitaria con esperienza consolidata sulla patologia e sull'uso dei farmaci biologici.

**All'interno delle singole realtà locali dovrà essere prevista l'elaborazione di protocolli operativi.**

## 1. Farmaci cDMARDs

### 1.1 Benefici dei trattamenti

Dall'ampia letteratura disponibile si può affermare che i benefici della terapia con cDMARDs nell'AR sono noti, consolidati e riconosciuti da tutte le LG.

Non tutte le LG considerano gli stessi cDMARDs e/o formulano, rispetto al loro utilizzo, la stessa forza di raccomandazione ma tutte concordano sull'uso di MTX quale farmaco "ancora". Infatti MTX risulta essere il farmaco dotato delle più robuste evidenze di efficacia sia in monoterapia che in associazione con altri cDMARDs.

La Società europea (EULAR) identifica come cDMARDs: metotressato (MTX), leflunomide (LEF), sulfasalazina (SSZ), idrossiclorochina (HCQ), per quest'ultima però non esistono prove di efficacia sul danno strutturale.

Tra questi cDMARDs EULAR identifica chiaramente MTX come farmaco di prima scelta anche nelle forme precoci (*early AR*).

La Società americana (ACR) indica come cDMARDs: MTX, LEF, SSZ ed HCQ e tra di essi comunque raccomanda il MTX quale farmaco di prima scelta (Saag KG 2008)

Entrambe le Società scientifiche riconoscono alle associazioni tra più cDMARDs maggiore efficacia rispetto alla monoterapia.

Sono stati recentemente pubblicati due studi: il primo è un RCT di non inferiorità (durata media di malattia 5 anni) che dimostra la non inferiorità della terapia di associazione con MTX+HCQ+SSZ ± steroide rispetto al trattamento con etanercept (ETA) + MTX a 48 settimane (O'Dell JR 2013).

Il secondo è un RCT di superiorità che ha coinvolto pazienti con AR "early" aggressiva (Moreland LW 2012). Si tratta di un RCT in doppio cieco su 755 pazienti con almeno 4 articolazioni dolenti e 4 tumefatte, Fatt. Reumatoide o anticorpi anti citrullina positivi e, se negativi, con almeno 2 erosioni documentate all'RX, con durata media di malattia da 2,9 a 4,5 mesi e DAS<sub>28</sub> medio di 5,8 in tutti i gruppi arruolati. Lo studio si poneva due obiettivi:

1. valutare se in questa popolazione una terapia di associazione (triplice terapia con

cDMARDs o associazione MTX+ETA) era più efficace nel lungo periodo (48-102 settimane) di MTX in monoterapia in seguito associato, ad un biologico o ad altri cDMARDs (approccio definito "step-up");

2. valutare l'efficacia della terapia orale di combinazione fra 3 cDMARDs a confronto con una terapia di associazione fra MTX+ETA nello stesso arco temporale.

L'esito primario era la percentuale di pazienti con DAS<sub>28</sub> ≤ 3,2 alla settimana 48 e 102.

I pazienti sono stati divisi in due gruppi:

- A. trattamento aggressivo (376 pz di cui 244 con MTX+ETA e 132 con MTX+SSZ+HCQ);
- B. trattamento step-up (379 pz di cui 255 con solo MTX per 24 settimane; i non responder sono passati a MTX+ETA; 124 con solo MTX x 24 settimane, i non responder sono passati a MTX+SSZ+HCQ).

**Risultati.** Alla 24° settimana, circa il 42% dei pz del gruppo A aveva un DAS<sub>28</sub> ≤ 3,2 (41% MTX+ETA, 43% MTX+SSZ+HCQ) mentre solo il 28% del gruppo B raggiungeva tale risultato, ma questa differenza non era più rilevabile a partire dalla 36° settimana.

Alle settimane 48 e 102 non sono state osservate differenze statisticamente significative sull'esito primario nei quattro sottogruppi di trattamento, indipendentemente dall'approccio terapeutico di tipo *step up* o da quello di tipo aggressivo con terapia di combinazione, e per quest'ultimo indipendentemente dall'associazione utilizzata (MTX+ETA o triplice cDMARDs); il DAS<sub>28</sub> medio risultava essere compreso fra 2,8 e 3.

Inoltre alla 102° settimana i diversi regimi terapeutici non hanno mostrato differenze significative sugli esiti secondari (ACR<sub>20/50/70</sub>); la progressione media del danno radiologico risultava ridotta nei pazienti che avevano ricevuto MTX+ETA vs triplice ma tale risultato era al limite della significatività statistica.

### 1.2 Rischi dei trattamenti

Il GdL, visionate le schede tecniche italiane dei singoli farmaci e le principali LG internazionali ha individuato le controindicazioni assolute e le principali avvertenze/precauzioni d'uso di ogni singolo farmaco.

#### METOTRESSATO

##### Analisi dei principali rischi e avvertenze d'uso

**Infezioni gravi.** Una revisione sistematica ha documentato come MTX non sia associato ad un aumentato rischio di infezioni gravi incluso l'herpes zoster (Salliot C 2009a). Uno studio condotto

nell'ambito del registro tedesco dei pazienti con artrite reumatoide in trattamento sistemico ha mostrato un aumentato rischio di herpes zoster nei pazienti trattati con anti-TNF alfa rispetto ai farmaci convenzionali compreso MTX (Strangfeld A 2009a). La revisione sistematica sopra citata ha, infine, documentato come il MTX possa contribuire a ridurre la mortalità per complicanze cardiovascolari nei pazienti con artrite reumatoide (Salliot C 2009a).

Soppressione midollare dose-correlata. La reazione acuta più grave, in corso di trattamento con MTX, soprattutto frequente negli anziani, è la soppressione midollare dose-correlata. A lungo termine, gli eventi avversi clinicamente più rilevanti includono la fibrosi epatica e la tossicità polmonare.

Fibrosi epatica. Una revisione sistematica ha mostrato che circa il 5% dei pazienti trattati a lungo termine sviluppa una epatopatia cronica (grado istologico IIIB o IV). Il rischio è in relazione alla dose cumulativa e aumenta con l'abuso di alcool e col sovrappeso (Whiting-O'Keefe QE 1991). Limiti di questa revisione sono la mancanza di un gruppo di controllo non trattato e la non perfetta identificazione dei pazienti HCV positivi (il test era stato introdotto da poco). Una più recente revisione sistematica conclude che l'esistenza di un rischio di danno epatico grave associato a MTX è ancora controversa, includendo 2 ulteriori studi più recenti che prevedevano un monitoraggio con biopsia epatica e che non riportano alcun caso di epatopatia grave dopo 4 anni di trattamento (Salliot C 2009a). L'esecuzione di una biopsia epatica può essere considerata dopo la somministrazione di un dosaggio cumulativo di 1,0 -1,5 g di MTX e in presenza di un innalzamento persistente degli enzimi epatici. Il ruolo del peptide aminotermiale del pro-collagene III (PIIINP) nell'identificazione dei pazienti con danno epatico da MTX è ancora da definire.

Polmonite interstiziale. Le manifestazioni a carico del polmone descritte in associazione con il MTX comprendono polmoniti interstiziali acute o croniche (Cottin V 1996). Si tratta di reazioni rare dose-indipendenti che possono insorgere anche a distanza di mesi dall'avvio del trattamento; la frequenza stimata è inferiore all'1%.

Tumori. E' stato suggerito che persone in trattamento a lungo termine con MTX, possano avere un rischio aumentato di sviluppo di malattie linfoproliferative o altre neoplasie. Recenti dati smentiscono però tale ipotesi; in un

ampio studio di coorte su 19.591 pazienti con artrite reumatoide infatti, l'analisi dei pazienti che avevano assunto MTX (non associato ad altri cDMARDs) confrontati con quelli che avevano assunto altri cDMARDs mostrava una differenza non statisticamente significativa (OR 1,3 IC 95% 0,6-2,7 p= 0,538) (Wolfe F 2007).

Sospensione in corso di interventi chirurgici. Le uniche evidenze disponibili riguardano gli interventi di chirurgia ortopedica elettiva dove sono stati reperiti 4 studi: 2 RCT e 2 studi osservazionali da cui emerge che MTX somministrato nel periodo perioperatorio si è dimostrato sicuro sia per la comparsa di infezioni post-operatorie sia per la comparsa di flares reumatici. Non esistono studi per gli altri tipi di chirurgia. MTX, quindi, non deve essere sospeso in occasione di interventi elettivi di chirurgia ortopedica (Visser K 2009).

Utilizzo di vaccini. Durante la terapia con MTX l'immunizzazione con vaccini contenenti virus vivi non è raccomandata (De Leonardis F 2010).

#### Controindicazioni/avvertenze per l'uso di MTX

- Infezioni gravi
- Epatopatie gravi
- Sindromi da immunodeficienza manifeste o evidenziate da indagini di laboratorio
- Insufficienza renale (creatinina > 2mg/dl)\*
- Alterazioni ematologiche importanti con piastrinopenia e/o leucopenia\*\*
- Abuso di alcool
- Ulcera peptica
- Gravidanza e allattamento

L'impiego di MTX può causare effetti teratogeni sia per l'ovulo sia per gli spermatozoi, morte fetale, embriotossicità e aborto.

La maggior parte delle LG suggeriscono che le donne in età feconda non devono iniziare la terapia con MTX fino a quando non sia stato escluso uno stato di gravidanza; esse inoltre devono essere esaurientemente informate (tramite la raccolta di un consenso informato) circa i gravi rischi per il feto nel caso che durante il trattamento con MTX si instauri una gravidanza. Se uno dei due partner è in trattamento con tale farmaco, la gravidanza deve essere evitata. Sia le donne sia gli uomini in età fertile trattati con MTX devono **adottare adeguate misure contraccettive.**

Una volta sospeso il farmaco, la maggior parte delle linee guida propone, sia nell'uomo, sia nella donna, un'attesa di almeno 3 mesi prima di una eventuale gravidanza (*American College of Rheumatology Guidelines for the management of rheumatoid arthritis 1996, update 2002, Visser K 2009*)

\* Per valori di creatinina compresi fra 1,5 e 2 mg/dL il paziente deve essere monitorato con cura

\*\* Se leucociti < 3.000/mm<sup>3</sup>, neutrofili < 1.000/mm<sup>3</sup>, piastrine < 50.000/mm<sup>3</sup> ridurre i dosaggi o sospendere il farmaco.

## LEFLUNOMIDE

### Analisi dei principali rischi e avvertenze d'uso

**Disfunzioni epatiche.** Sono stati descritti casi di grave danno epatico (epatite, insufficienza epatica, casi molto rari di necrosi epatica), di cui alcuni letali. Molti di questi si sono verificati entro i primi 6 mesi di trattamento. Terapie concomitanti con altri farmaci epatotossici erano frequentemente presenti. Si raccomanda di controllare la funzione epatica (ALT) mensilmente nei primi 6 mesi di trattamento. L'assunzione di alcool può accentuare la tossicità epatica. Leflunomide produce un metabolita attivo che ha una lunga emivita, solitamente tra 1 e 4 settimane; si potrebbero quindi manifestare eventi avversi dovuti al farmaco dopo la sua sospensione. È possibile accelerare l'eliminazione del metabolita attivo eseguendo la procedura di *washout* - vedi riquadro sulle controindicazioni assolute (EMA public statement on leflunomide).

#### Controindicazioni/avvertenze per l'uso di LEF

- Insufficienza epatica
- Immunodeficienza grave
- Funzionalità midollare significativamente compromessa o con anemia, leucopenia, neutropenia o trombocitopenia gravi, ad eziologia diversa dall'artrite reumatoide o dall'artrite psoriasica
- Infezioni gravi
- Insufficienza renale da moderata a grave
- Ipoproteinemia grave, ad es. sindrome nefrosica
- Gravidanza e allattamento.

Prima di iniziare il trattamento con leflunomide, si raccomanda di escludere una gravidanza; le donne e gli uomini in età feconda debbono adottare adeguate misure contraccettive durante il trattamento con leflunomide, inoltre devono essere esaurientemente informati (tramite la raccolta di un consenso informato). Dopo la sospensione della leflunomide, la gravidanza è controindicata sino a quando le concentrazioni plasmatiche del suo metabolita attivo risultino superiori a 0,02 mg/l\*.

Per accelerare l'eliminazione dei metaboliti attivi è possibile eseguire un washout somministrando carbone vegetale o colestiramina che attraverso il blocco del circolo enteroepatico accelerano la scomparsa dal circolo dei metaboliti attivi.

\* la ditta produttrice, a richiesta fornisce assistenza per l'esecuzione del dosaggio

#### Controindicazioni/avvertenze per l'uso di ciclosporina

- Gravidanza e allattamento
- In associazione a prodotti a base di *Hypericum perforatum* (presente in molti prodotti da banco a scopo antidepressivo).
- Insufficienza renale
- Ipertensione arteriosa

**Reazioni respiratorie.** Durante il trattamento con leflunomide sono stati riportati rari casi di malattia interstiziale polmonare. Il rischio che ciò si verifichi è maggiore in pazienti con anamnesi di malattia interstiziale polmonare. La malattia interstiziale polmonare è una patologia potenzialmente fatale che può manifestarsi in maniera acuta durante la terapia.

## CICLOSPORINA

### Analisi dei principali rischi e precauzioni d'uso

**Pressione arteriosa.** Un aumento della pressione arteriosa (pressione diastolica >90mmHg) si osserva dopo 12 settimane nel 20% dei pazienti trattati con 2.5 mg/kg die e nel 25% dei pazienti trattati con 5 mg/kg die) (Panoulas VF 2007).

**Funzione renale.** Un deterioramento della funzione renale (aumento della creatinemia  $\geq$  30%) si osserva nel 5% dei pazienti trattati con 2.5 mg/kg die e nel 10% dei pazienti trattati con 5 mg/kg/die per 12 settimane. Tali effetti aumentano ulteriormente con la durata del trattamento (Griffiths GEM 2000).

**Tumori.** Un aumento del rischio di tumori è ben documentato nei pazienti trattati con ciclosporina per la prevenzione del rigetto del trapianto d'organo ed è anche documentato limitatamente ai tumori cutanei epiteliali nei pazienti trattati con ciclosporina per la psoriasi (Paul CF 2003). Il rischio relativo è aumentato di circa due volte nei pazienti trattati col farmaco per una media cumulativa di due anni.

**Iperkaliemia.** La ciclosporina aumenta il rischio di iperkaliemia, soprattutto nei pazienti con disfunzione renale.

## SULFASALAZINA

### Analisi dei principali rischi e precauzioni d'uso

**Disfunzioni renali o epatiche.** Sulfasalazina va somministrata con cautela nei pazienti con disfunzioni renali o epatiche.

Pazienti con deficienza della glucosio-6-fosfato

#### Controindicazioni/avvertenze per l'uso di SSZ

- Insufficienza renale grave
- Epatopatie gravi
- Diatesi emorragica,
- Porfiria
- Terzo trimestre di gravidanza e durante il periodo di allattamento. I sulfamidici infatti passano la placenta e vengono escreti nel latte.

deidrogenasi vanno tenuti sotto stretta osservazione per segni di anemia emolitica. Poiché con l'uso di sulfamidici sono stati descritti casi, talora anche mortali, di sindrome Stevens-Johnson (eritema essudativo multiforme) i pazienti trattati devono essere oggetto di attenta osservazione. Se durante il trattamento appare un'eruzione cutanea questo deve essere immediatamente interrotto.

Sulfasalazina può causare una colorazione giallo-arancione dell'urina. È stata anche riscontrata una colorazione simile della cute.

Per la presenza del derivato salicilico, la contemporanea terapia con anticoagulanti richiede un costante controllo medico.

## IDROSSICLOROCHINA

### Analisi dei principali rischi e avvertenze d'uso

**Lesioni retiniche.** Sono state segnalate lesioni retiniche irreversibili in alcuni pazienti che hanno ricevuto dosi elevate e prolungate di derivati 4-aminochinolinici; tali lesioni sembrano correlate alla dose. Secondo la scheda tecnica quando si prevede una terapia prolungata con idrossiclorochina si deve eseguire un esame oculistico approfondito (determinazione dell'acuità visiva, del campo visivo, della visione dei colori ed esame del fundus oculi) prima di iniziare il trattamento; tali esami devono essere ripetuti almeno una volta all'anno. La tossicità retinica è in gran parte in rapporto alla dose; il rischio di danno retinico è lieve fino alla dose giornaliera di 6,5 mg/kg. Superare la dose giornaliera raccomandata aumenta decisamente il rischio di tossicità retinica. In particolare tale rischio aumenta in caso di utilizzo di dosi >6,5 mg/kg (peso ideale nel soggetto magro), negli anziani, in caso di insuff. renale o di ridotta acuità visiva. In tali circostanze si dovranno programmare controlli oculistici più ravvicinati.

**Reazioni dermatologiche.** Idrossiclorochina deve essere utilizzata con cautela nei pazienti ai quali

vengono somministrati farmaci dotati di tendenza significativa a provocare dermatiti.

### Controindicazioni/avvertenze per l'uso di sali d'oro

- Insufficienza renale progressiva
- Gravi malattie epatiche in fase attiva
- Anamnesi di episodi tossici a carico del midollo osseo
- Malattie infiammatorie intestinali

## SALI D'ORO

### Analisi dei principali rischi e precauzioni d'uso

Durante il trattamento con sali d'oro non può essere esclusa la possibilità che si depositino microscopiche particelle d'oro negli occhi.

Prima di iniziare la terapia si raccomanda di effettuare un emocromo completo con formula leucocitaria, il dosaggio delle proteine urinarie, la determinazione delle transaminasi e della fosfatasi alcalina; tali esami dovranno essere ripetuti a intervalli regolari, in particolare l'esame del quadro ematologico e il dosaggio delle proteine urinarie devono essere controllati mensilmente durante il primo anno di trattamento e ogni due-tre mesi successivamente.

Onde evitare possibili fenomeni di fotosensibilizzazione i soggetti trattati devono evitare di esporsi al sole.

## 2. Farmaci BIOLOGICI (bDMARDs)

I farmaci biologici attualmente disponibili in Italia per il trattamento dell'AR sono nove:

- cinque anti-TNF alfa (infliximab, adalimumab, etanercept, certolizumab, golimumab)
- abatacept
- rituximab
- tocilizumab
- anakinra

**Infliximab** è un anticorpo monoclonale chimerico, umano-murino (IgG1).

**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.

**Certolizumab** è un frammento Fab' di anticorpo monoclonale ricombinante umanizzato.

**Golimumab** è un anticorpo monoclonale umano

### Controindicazioni/avvertenze per l'uso di idrossiclorochina

- Alterazioni retiniche e del campo visivo attribuibili a composti 4-aminochinolinici
- Maculopatie preesistenti
- Insufficienza renale
- Deficit della glucosio-6-fosfato deidrogenasi
- Problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp. lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio
- Rischio di ipoglicemia in pazienti trattati con medicinali antidiabetici

IgG1κ ricombinante.

**Abatacept** è una proteina recettoriale di fusione prodotta attraverso la tecnologia del DNA ricombinante.

**Rituximab** è un anticorpo monoclonale chimerico umano-murino diretto contro CD20, proteina di membrana specifica per i linfociti B.

**Tocilizumab** è un anticorpo monoclonale ricombinante umanizzato (IgG1) che si lega in modo specifico ai recettori dell'interleuchina-6 inibendone l'attività.

**Anakinra** è un antagonista del recettore per l'interleuchina -1 (IL-1). I dati sulla sua scarsa efficacia terapeutica ne limitano l'utilizzo nella pratica clinica corrente. Inoltre il farmaco non viene considerato né dalle LG EULAR (Smolen JS 2013a) né dalle LG ACR. Per questo motivo il GdL non esprime raccomandazioni su questo farmaco.

*Si rimanda ai quesiti 4, 5, 6 e 7 per le raccomandazioni, i dati di efficacia e sicurezza di tutti i biologici e per la definizione del loro posto in terapia.*

## **Indicatori di monitoraggio della raccomandazione**

### **1° indicatore**

**Numeratore:** n. pz che hanno assunto un cDMARD (da solo o in associazione) per 3-6 mesi con AR in fase attiva (vedi range DAS<sub>28</sub> nel box) oppure con danno strutturale progressivo.

**Denominatore:** tutti i pz inseriti nel registro al momento in cui iniziano il 1° biologico.

### **2° indicatore**

**Numeratore:** n. pz che hanno assunto MTX da solo per 3-6 mesi con i criteri descritti nell'indicatore 1.

**Denominatore:** tutti i pz inseriti nel registro al momento in cui iniziano il 1° biologico.

### **3° indicatore**

**Numeratore:** n. pz che hanno assunto MTX in associazione con altri cDMARDs per 3-6 mesi con i criteri descritti nell'indicatore 1.

**Denominatore:** tutti i pz inseriti nel registro al momento in cui iniziano il 1° biologico.

### **4° indicatore**

**Numeratore:** n. di pz che hanno assunto LEF (da sola o in associazione con altri cDMARDs).

**Denominatore:** tutti i pz inseriti nel registro al momento in cui iniziano il 1° biologico.

### **5° indicatore**

**Numeratore:** n. pz che NON hanno assunto cDMARDs per 3-6 mesi con i criteri descritti nell'indicatore 1.

**Denominatore:** tutti i pz inseriti nel registro al momento in cui iniziano il 1° biologico.



## Quesito 4

**Qual è il posto in terapia per i farmaci anti-TNF alfa, quali i criteri di scelta nella pratica clinica?**  
**Quali i dati di sicurezza per i farmaci anti-TNF alfa?**

### RACCOMANDAZIONE

In considerazione delle attuali indicazioni registrate (*vedi Tabella 4*) e dopo un'analisi della letteratura disponibile, il gruppo di lavoro è concorde nel ritenere che attualmente i dati di efficacia e sicurezza più numerosi sono disponibili per gli anti-TNF alfa e pertanto **raccomanda di iniziare il trattamento con farmaco biologico utilizzando un anti-TNF alfa, in combinazione con MTX** (se non controindicato e se tollerato), **nei pazienti con AR che rispondono ad entrambi i seguenti requisiti** (*vedi quesito 3*):

- fallimento o intolleranza ad almeno un cDMARD di 1° scelta
- AR in fase attiva o con danno strutturale progressivo

All'interno della classe degli anti-TNF alfa in assenza di studi di confronto diretto e sulla base delle attuali evidenze sul loro uso nel lungo termine (registri), il gruppo di lavoro raccomanda di considerare:

- adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab (o un loro biosimilare), come farmaci di riferimento. **Adalimumab, etanercept, infliximab** ad oggi presentano maggiori dati di efficacia e sicurezza.

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

- possibile utilizzo in monoterapia se MTX non è utilizzabile (etanercept e adalimumab)
- rischio di riattivazione di una malattia tubercolare latente (etanercept)
- malattia infiammatoria intestinale (infliximab o adalimumab)
- manifestazioni oculari (infliximab o adalimumab).

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

**Il gruppo di lavoro NON raccomanda l'uso di certolizumab in monoterapia** in quanto supportato da un unico studio e dai risultati di un'analisi per sottogruppi.

### Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

Gli anti-TNF alfa sono molecole proteiche di grandi dimensioni che non penetrano all'interno delle cellule e per tale motivo si distinguono dalla maggior parte dei farmaci convenzionali.

Adalimumab (ADA), certolizumab (CTZ) etanercept (ETA), golimumab (GLM) e infliximab (INF) si sono dimostrati efficaci nel controllare la sintomatologia e le limitazioni funzionali e nel migliorare la prognosi radiologica e la qualità della vita nei pazienti con AR che non rispondono ai farma-

ci convenzionali (NICE TA130, NICE TA186, NICE TA225, Deighton C 2008, Scott DL 2009, Singh JA 2010).

**Non sono a oggi disponibili studi clinici sperimentali di confronto diretto fra adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab e infliximab che consentano di definire la superiorità di un farmaco rispetto all'altro in termini di efficacia.**

Le informazioni disponibili rispetto al confronto

fra i farmaci anti-TNF alfa derivano principalmente da studi osservazionali o da confronti indiretti eseguiti nell'ambito di metanalisi i cui risultati non sono conclusivi.

L'analisi dei dati disponibili da registri internazionali consente una comparazione indiretta dell'efficacia degli anti-TNF alfa. Tali dati derivano da coorti di pazienti (non selezionati con i rigidi criteri degli RCT) che per numerosità, tipologia e durata di osservazione più facilmente rispecchiano la realtà clinica.

La diversa modalità prescrittiva di questi farmaci nei vari paesi, sia in termini di differente gravità e caratteristiche dei pazienti trattati, di durata di malattia, di posologie utilizzate, rende però non sempre comparabili i risultati ottenuti. Infine, a causa della più recente commercializzazione di CTZ e GLM, tali molecole non sono quasi mai rappresentate negli studi da registro attualmente disponibili.

I dati riportati dai registri europei e da quello nord americano sono comunque sostanzialmente sovrapponibili.

Il registro nord Americano CORRONA che ha valutato 1.475 pazienti con AR (early o conclamata) al primo trattamento con anti-TNF alfa, non evidenzia alcuna differenza di efficacia fra ADA, ETA e INF, sia in termini di risposta a 6 e 12 mesi di ACR<sub>20</sub>, ACR<sub>50</sub> e ACR<sub>70</sub>, che di remissione valutata con il DAS<sub>28</sub>. Va sottolineato come la prevalenza di risposta non sia elevatissima, con una remissione raggiunta dal 25,2% al 28,4% dei pazienti a 6 mesi e tra il 33,3% e il 37,5 a 12 mesi.

Per quanto riguarda la possibilità di mantenere la terapia con lo stesso farmaco questa sembra essere leggermente migliore per INF.

La risposta al trattamento si riduce significativamente con il passaggio al secondo anti-TNF e più ancora al terzo, dove è efficace in meno del 10% dei pazienti. (Greenberg JD 2012).

Il problema della seconda linea di trattamento con bDMARDs verrà affrontato in dettaglio nel quesito 10.

Il registro olandese DREAM, che ha valutato 1.560 pazienti al primo trattamento con anti-TNF alfa (early o conclamata), mostra una prevalenza di pazienti in remissione a 5 anni del 38%. Anche in questo caso non sono state osservate differenze significative tra le tre molecole (Kievit WW 2011).

Il registro danese DANBIO che ha valutato 2.236 pazienti (early o conclamata) al primo trattamento con anti-TNF alfa, mostra una frequenza di pazienti in remissione tra il 21% e il 32% a 6 mesi e tra il

27% e il 39% a 12 mesi (Hetland ML 2010).

In questo registro INF risulta meno efficace di ADA ed ETA, probabilmente perché utilizzato ad un dosaggio medio significativamente più basso (3,5 mg/kg ogni 8 sett.) rispetto alla dose utilizzata altrove, in particolare nel registro Nord Americano (5,5 mg/kg ogni 8 sett.).

I dati provenienti dai registri non documentano differenze di rilevanza clinica sull'efficacia fra adalimumab, etanercept e infliximab; la più recente introduzione in terapia di certolizumab e golimumab non permette attualmente una simile osservazione.

### **Non ci sono quindi criteri forti per decidere con quale farmaco anti-TNF alfa iniziare il primo trattamento nell'AR dopo il fallimento di almeno un cDMARD di prima scelta.**

Sulla base degli studi disponibili ed in particolare dei risultati derivati da un'analisi dei registri (Regno Unito, Germania, Svizzera, Olanda, Svezia, USA e di studi osservazionali), il gruppo di lavoro ha identificato alcuni elementi clinici di cui tenere conto nella scelta del farmaco nel singolo paziente:

- possibile utilizzo in monoterapia (se il MTX è controindicato o non è tollerato). Da scheda tecnica: adalimumab, etanercept e certolizumab possono essere somministrati senza associarli al MTX. Secondo il gruppo di lavoro la numerosità e la qualità delle evidenze disponibili per certolizumab non consentono di raccomandarne l'uso in monoterapia. Nell'unico studio disponibile la percentuale dei pazienti in monoterapia è bassa e la sua efficacia deriva da un'analisi per sottogruppi.
- 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 l'etanercept seguito da adalimumab o infliximab (Dixon WG 2010).
- malattia infiammatoria intestinale. Nel caso in cui l'AR 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 ed adalimumab);
- manifestazioni oculari (uveiti, scleriti, ecc.). Infliximab e adalimumab sono i farmaci con prove di efficacia in presenza di tali complicanze.

### **In assenza degli elementi clinici sopra indicati, la scelta fra i diversi farmaci nel singo-**

**lo 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 e sicurezza, 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 seguenti considerazioni:

1. 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.
2. I farmaci a somministrazione ev:
  - 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;
  - la via di somministrazione ev sortisce una maggiore rapidità d'azione.

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

## **1. Benefici di adalimumab, etanercept e infliximab**

### **ADALIMUMAB**

Sono 6 i principali RCT in cui è stata valutata l'efficacia (NICE TA130) e la tollerabilità dell'adalimumab alla dose di 40 mg sc ogni due settimane:

- uno studio è stato eseguito su pazienti con early RA aggressiva, naive al trattamento con MTX (studio PREMIER), in cui adalimumab si è dimostrato superiore a MTX esclusivamente nella riduzione della progressione radiologica a 2 anni; mentre l'associazione di adalimumab e MTX si è dimostrata superiore a MTX da solo nella capacità di modificare i principali indicatori di attività (ACR<sub>20</sub>, ACR<sub>70</sub>) e nella riduzione

del danno articolare. Il miglioramento della qualità della vita (HAQ) non ha mai raggiunto la significatività statistica. Al termine dei due anni lo studio è stato continuato in aperto e completato in 354 pazienti confermando la superiorità di ADA+MTX vs ADA o MTX in monoterapia (van der Heijde D 2010);

- quattro studi sono stati eseguiti su pazienti che non avevano risposto a un cDMARD (di questi due studi erano vs placebo e 2 vs MTX). Una metanalisi di 5 RCT (durata da 12 a 52 settimane) che comprendeva tali studi mostra una maggiore efficacia di adalimumab rispetto al controllo su ACR<sub>20</sub> e ACR<sub>70</sub>, HAQ e danno articolare.
- uno (studio STAR) in cui l'adalimumab veniva associato in pazienti che comunque assumevano un cDMARD confrontandolo col placebo; l'esito principale era la sicurezza e lo studio non evidenziava differenze negli eventi avversi fra i trattati con adalimumab e i trattati con placebo.

### **ETANERCEPT**

Sono 10 gli RCT (NICE TA130) in cui è stata valutata l'efficacia e la tollerabilità di etanercept alla dose di 25 mg sc 2 volte la settimana:

- uno (studio TEMPO) in pazienti con early RA che non avevano risposto a un cDMARD diverso dal MTX e in cui l'etanercept è stato confrontato con placebo, MTX o MTX + etanercept. In tale studio l'etanercept si è dimostrato più efficace del MTX su ACR<sub>20</sub> e Sharp score. Inoltre nel confronto fra etanercept ed etanercept + MTX, l'associazione si è dimostrata superiore per i parametri: ACR<sub>20</sub>, ACR<sub>70</sub>, HAQ e Sharp score;
- uno (studio ERA) in pazienti con early RA in cui l'etanercept è stato confrontato con MTX. A 2 anni l'etanercept si è dimostrato più efficace del MTX sull'ACR<sub>20</sub>;
- otto studi in pazienti non responder ai DMARDs (di questi tre studi erano vs placebo e 5 in cui l'etanercept era confrontato ad altro trattamento). Una metanalisi degli otto studi ha dimostrato che l'etanercept era più efficace dei controlli su indicatori quali ACR<sub>20</sub>, ACR<sub>70</sub> e HAQ.

Negli studi che avevano reclutato pazienti non responders ai cDMARDs gli eventi avversi sono stati il 4% nel gruppo trattato con etanercept e 5% nel gruppo di controllo.

### **INFLIXIMAB**

Sono 9 gli RCT (NICE TA130) in cui è stata valutata l'efficacia e la tollerabilità di infliximab alla

dose di 3 mg/kg a 0, 2, e 6 settimane, poi ogni 8 settimane:

- quattro studi di cui due in pazienti naive con early RA in cui si confrontava infliximab +MTX vs MTX e si dimostrava che l'associazione era superiore al MTX da solo su esiti quali ACR<sub>20</sub>, ACR<sub>70</sub>, HAQ e lo score di Sharp modificato. Due studi in pazienti non responder a MTX in cui l'infliximab è stato aggiunto e confrontato col placebo; l'infliximab si è dimostrato superiore al placebo su esiti quali ACR<sub>20</sub>, ACR<sub>70</sub>, HAQ e lo score di Sharp modificato;
- due studi in pazienti con early RA in cui si dimostra che l'aggiunta di infliximab è più efficace del solo MTX su esiti quali ACR<sub>20</sub>, ACR<sub>70</sub>, HAQ, e Sharp score dopo 1 anno di trattamento;
- due studi in pazienti non responder a MTX in cui si dimostra che infliximab è più efficace del placebo su esiti quali ACR<sub>20</sub>, ACR<sub>70</sub>, HAQ e Sharp score;
- uno studio su pazienti con early RA in cui l'esito principale è la valutazione della sicurezza. Gli eventi avversi gravi sono stati il 14% nel gruppo trattato con infliximab + MTX e 11% nel gruppo di trattati con solo MTX.

### Riflessioni sui biosimilari disponibili nei prossimi anni

Per biosimilare si intende un medicinale simile ad un farmaco biologico o biotecnologico che è già stato autorizzato e ha perso il brevetto del suo processo produttivo (detto "medicinale biologico di riferimento" o "originator"). Il principio attivo che contiene è analogo a quello contenuto nel medicinale biologico di riferimento. Tali medicinali vengono prodotti e commercializzati allo scopo di mettere a disposizione un farmaco con le stesse proprietà terapeutiche dell'originator, ma ad un minor prezzo. La riduzione di prezzo è possibile perché il patrimonio di conoscenze prodotto per l'originator è in gran parte trasferibile sul biosimilare senza dover produrre nuove prove di efficacia. L'autorizzazione alla commercializzazione dei biosimilari avviene esclusivamente attraverso l'EMA (European Drug Agency) che nel corso degli ultimi dieci anni ha definito una numerosa serie di linee guida da seguire. Tali linee guida definiscono regole generali e specifiche da applicare ad ogni modulo del processo registrativo di ogni nuovo farmaco. In particolare le regole che riguardano la qualità del processo produttivo e la valutazione della qualità del farmaco prodotto sono le stesse che si applicano ad ogni nuovo farmaco. Per quanto riguarda invece la sicurezza e l'efficacia è previsto l'esercizio di comparabilità attraverso il quale vengono confrontati i dati del

biosimilare rispetto a quelli del suo originator. Per ogni classe di farmaci EMA nelle linee guida stabilisce, motivandolo, quali studi di confronto è necessario eseguire di nuovo e dove le evidenze prodotte per l'originator possono essere trasferite al biosimilare. Tutto avviene in modo trasparente e i risultati delle valutazioni vengono riportati nello "European Public Assessment Report" (EPAR) disponibile sul sito dell'EMA (<http://www.ema.europa.eu/ema/>).

Attualmente EMA ha autorizzato due prodotti biosimilari dell'infliximab, di prossima commercializzazione in Italia; saranno disponibili nei prossimi anni anche i biosimilari di etanercept ed adalimumab.

Il GdL considera favorevolmente l'utilizzo dei biosimilari dei bDMARDs nella pratica clinica.

## 2. Benefici di certolizumab e golimumab

### CERTOLIZUMAB

Certolizumab (CTZ) è un frammento Fab' di anticorpo monoclonale umanizzato diretto contro il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF $\alpha$ ) espresso in *Escherichia Coli* e coniugato con polietilenglicole (PEG); la pegilazione rende il T<sub>1/2</sub> di questo farmaco di circa 14 gg. È disponibile in siringhe preriempite per uso sottocutaneo, l'unico dosaggio disponibile è di 200 mg in 1 ml.

Il farmaco è sottoposto a monitoraggio AIFA con obbligo di compilazione della scheda cartacea AIFA disponibile on line all'indirizzo: [www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/schede-cartacee](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/schede-cartacee)

I principali studi attualmente disponibili sull'efficacia di questo farmaco sono rappresentati da 2 RCT di fase II, 2 RCT di fase III registrativi (Keystone E 2008, Smolen JS 2009a), 2 RCT di supporto (Fleischmann R 2009, Epar EMA 2011) ed un ulteriore RCT di fase III (Weinblatt ME 2012). Sono inoltre disponibili revisioni sistematiche, un Health Technology Appraisal, Linee Guida e documenti di consenso.

### Studio RAPID I

È un RCT (Keystone E 2008) della durata di 52 settimane verso placebo in doppio cieco di 982 pazienti con risposta inadeguata a MTX (mediamente hanno assunto 1,3 cDMARDs oltre il MTX) con una durata media di malattia di circa 6 anni e con DAS<sub>28</sub> di circa 7 (i valori medi dei tre bracci erano compresi tra 4,4 e 9,1). Era criterio di esclusione aver assunto un farmaco biologico.

I pazienti hanno assunto per tutta la durata dello studio MTX (dosaggio medio 13 mg/sett.) e sono stati randomizzati in 3 gruppi:

- CTZ sc 400 mg/sett alle settimane 0, 2 e 4 poi 200 mg/2 settimane (393 pz)
- CTZ sc 400 mg/sett alle settimane 0, 2 e 4 poi 400 mg/2 settimane (390 pz)
- placebo (199 pz).

**Esiti primari.** Erano due:

1. risposta in termini di ACR<sub>20</sub> alla sett. 24
2. progressione RX alla 52° sett. rispetto al baseline (Total Sharp score: mTSS)

Dalla 16° settimana era previsto il ritiro dallo studio in caso di non raggiungimento dell' ACR<sub>20</sub>.

A tutti i pazienti usciti dallo studio e a quelli che lo hanno terminato con successo è stato offerto di entrare in uno studio in aperto della durata di 2 anni in cui il CTZ era somministrato alla dose di 400 mg/2 settimane.

**Risultati.** Hanno terminato le 52 settimane dello studio:

- il 64,9% (255/393 pz) del braccio CTZ 200 mg/2 sett.
- il 70,3% (274/390 pz) del braccio CTZ 400 mg/2 sett.
- il 21% (43 su 199 pz) del braccio placebo.

Alla sett. 16 avevano abbandonato lo studio il 62,8% dei pz. in placebo, il 21,1% dei pz. del gruppo CTZ 200mg/2 sett e il 17,4% dei pz. del gruppo CTZ 400mg/2sett.

Alla settimana 24 l'esito primario (percentuale di pz. con risposta ACR<sub>20</sub>) è stato raggiunto da un numero maggiore di pazienti trattati con CTZ 400 mg/2 sett. e CTZ 200 mg/2 sett. rispetto ai pazienti assegnati al placebo e tale differenza è risultata statisticamente significativa (rispettivamente: 60,8%, 58,8% e 13,6% con  $p < 0,001$ ). Non si sono evidenziate invece differenze statisticamente significative fra i 2 dosaggi di CTZ.

La risposta clinica si è manifestata rapidamente, era infatti già evidente dopo la 1° somministrazione, per raggiungere l'acme alla 12° settimana per poi mantenersi fino alla 52°. Le risposte ACR<sub>50</sub> e ACR<sub>70</sub> sono risultate minori (rispettivamente 37-39% e circa 21%) con analogo andamento temporale.

L'evoluzione radiologica alla 52° settimana ha mostrato un risultato favorevole e statisticamente significativo a favore di CTZ 400 mg/2 sett. e CTZ 200 mg/2 sett. rispetto ai pazienti assegnati al placebo (mTSS rispettivamente: 0,2, 0,4 e 2,8). Tale risultato era già evidente alla sett. 24.

I dati radiografici mancanti o relativi a pazienti che hanno sospeso il trattamento prima del termine dello studio sono stati estrapolati a 52 setti-

mane se il paziente disponeva di una valutazione radiologica al baseline e di almeno una valutazione radiologica alla 24° sett. o al momento della sospensione del trattamento.

Il DAS<sub>28</sub> (**esito secondario**) alla 52° settimana si era ridotto di -3,4, -3,3 e -2,4 rispettivamente con 400 mg/2 sett., 200mg/2sett. e placebo. Le differenze rispetto al placebo sono statisticamente significative.

## Studio RAPID II

È un RCT (Smolen JS 2009a) della durata di 24 settimane verso placebo in doppio cieco di 619 pazienti con risposta inadeguata a MTX (mediamente hanno assunto 1,2 cDMARDs oltre il MTX) con una durata media di malattia di circa 6 anni e con un DAS<sub>28</sub> di circa 6,8.

Era criterio di esclusione aver assunto un farmaco biologico. I pazienti hanno assunto per tutta la durata dello studio MTX (dosaggio medio di circa 12 mg/sett.) e sono stati randomizzati in 3 gruppi:

- CTZ sc 400 mg/sett. alle settimane 0, 2 e 4 poi 200 mg/2 settimane (246 pz)
- CTZ sc 400 mg/sett. alle settimane 0, 2 e 4 poi 400 mg/2 settimane (246 pz)
- placebo (127 pz).

Rispetto allo studio RAPID I il CTZ era in una forma farmaceutica solubile pronta all'uso.

**Esito primario:** la risposta in termini di ACR<sub>20</sub> alla sett. 24.

Dalla 16° settimana era previsto il ritiro dallo studio in caso di non raggiungimento dell'ACR<sub>20</sub>. A tutti i pazienti usciti dallo studio e a quelli che lo hanno terminato con successo è stato offerto di entrare in uno studio in aperto della durata di 2 anni in cui il CTZ era somministrato alla dose di 400 mg/2 settimane.

**Risultati.** Hanno terminato le 24 settimane dello studio:

- il 70,7% (174/246 pz) del braccio CTZ 200 mg/2 sett.
- il 73,6% (181/246 pz) di braccio CTZ 400 mg/2 sett.
- il 13,4% (17 su 127 pz) del braccio placebo.

Alla 16° settimana avevano abbandonato lo studio il 79,5% dei pz in placebo, il 19,9% dei pz del gruppo CTZ 200mg/2 sett. e il 18,7% dei pz del gruppo CTZ 400mg/2sett.

Alla 24° settimana l'esito primario (percentuale di pz con risposta ACR<sub>20</sub>) è stato raggiunto da un numero maggiore di pazienti trattati con CTZ 400 mg/2 sett. e CTZ 200 mg/2 sett. rispetto ai pazienti assegnati al placebo e tale differenza risul-

ta statisticamente significativa (rispettivamente: 57,6%, 57,3% e 8,7% con  $p < 0,001$ ). Non si sono evidenziate invece differenze statisticamente significative fra i 2 dosaggi di CTZ. La risposta clinica si è manifestata rapidamente, era infatti già evidente dopo la 1° somministrazione, per raggiungere l'acme alla 12° settimana per poi mantenersi fino alla 24° settimana. Le risposte ACR<sub>50</sub> e ACR<sub>70</sub> sono risultate minori (rispettivamente 32-33% e circa 11-16%) con analogo andamento temporale.

Il DAS<sub>28</sub> (esito secondario) alla 24° sett. si era ridotto di -2,46, -2,27 e -0,50 rispettivamente con CTZ 400 mg/2 sett, 200mg/2sett. e placebo. Le differenze rispetto al placebo sono statisticamente significative.

L'evoluzione radiologica a 24 settimane (mTSS), esito secondario, mostra un risultato favorevole e statisticamente significativo a favore di CTZ 400 mg/2 sett. e CTZ 200 mg/2 sett. rispetto ai pazienti assegnati al placebo (mTSS rispettivamente -0,4, 0,2 e 1,2).

### Studio REALISTIC

Si tratta di un RCT (Weinblatt ME 2012) in doppio cieco a 12 settimane vs placebo su 1063 pazienti con AR attiva con risposta inadeguata o intolleranti ad almeno un cDMARD, con una durata media di malattia di circa 8,6 anni e con un DAS<sub>28</sub> (CRP) di circa 5,7.

I pazienti già in trattamento con cDMARDs sono stati randomizzati in rapporto 4:1 a ricevere:

- CTZ sc 400 mg/sett. alle settimane 0, 2 e 4 poi 200 mg/2 settimane (851 pz)
- placebo (212 pz)

Degli 851 pazienti trattati con CTZ, 320 (37,6%) avevano ricevuto almeno un anti-TNF alfa.

**Esito primario:** la risposta in termini di ACR<sub>20</sub> alla 12° sett.

Tra gli **esiti secondari:** ACR<sub>50/70</sub> e percentuale di remissioni definite come DAS<sub>28</sub> <2,6.

Tra le analisi per sottogruppi previste dallo studio una ha valutato i pazienti trattati o non trattati in precedenza con anti-TNF alfa.

**Risultati.** Alla 12° settimana la percentuale di pazienti che hanno raggiunto l'ACR<sub>20</sub> (esito primario) era significativamente più alta con CTZ vs placebo (51,1% vs 25,9%).

Anche rispetto agli esiti secondari elencati di seguito le differenze sono risultate statisticamente significative:

- ACR<sub>50</sub> (CTZ 26,6% vs 9,9 del gruppo placebo);
- ACR<sub>70</sub> (CTZ 12,9% vs 2,8% del gruppo placebo).

La percentuale di remissione definita come

DAS<sub>28</sub><2,6 era del 16% con CTZ e del 5,7% nel gruppo placebo ma lo studio non riporta la significatività statistica per questo risultato.

**Risultati analisi per sottogruppi.** Nei pazienti precedentemente trattati con anti-TNF alfa la percentuale di risposta a 12 settimane con CTZ era del 47,2-21,6-9,1% rispettivamente per ACR<sub>20/50/70</sub> vs 27,5-11,3-3,8 per il placebo. Tuttavia la differenza era statisticamente significativa solo per l'ACR<sub>20</sub> e ACR<sub>50</sub>.

Percentuali simili sono state raggiunte da CTZ in monoterapia ma lo studio non riporta la significatività statistica in questo gruppo di pazienti.

**Estensione in aperto (REALISTIC).** Al termine delle 12 settimane i pazienti che avevano completato la fase in doppio cieco (90,6% con CTZ e 86,8% con placebo) sono entrati nell'estensione in aperto dello studio dove tutti i pazienti venivano trattati con CTZ.

I risultati a 28 settimane sono al momento disponibili solo come poster.

### Altri studi

Sono disponibili altri 2 piccoli studi di fase III di supporto agli studi registrativi, studio FAST4WORD (Fleischmann RM 2009) e studio CDP870-014 rispettivamente di 220 e 247 pazienti. Si tratta di RCT della durata di 24 settimane su pz con AR attiva che non hanno risposto ad almeno un trattamento con cDMARDs. I pz sono stati randomizzati a CTZ 400 mg/4 sett. o placebo, nel primo studio in monoterapia, nel secondo associato a MTX. Nel primo caso (Fleischmann R 2009) hanno completato lo studio 28 dei 109 pz (25,7%) del gruppo placebo e 76 dei 111 pz (68,8%) del gruppo CTZ di cui 21,6% per inefficacia. Alla 24° settimana CTZ si è dimostrato superiore al placebo sull'esito primario. In un'analisi *intention to treat* modificata (mITT) la percentuale di pz. che hanno raggiunto l'ACR<sub>20</sub> è stata del 45,5% col farmaco e del 9,5% col placebo.

I risultati dello studio CDP870-014 (EPAR EMA 2011) mai pubblicato sono visibili sull'EPAR e mostrano che la percentuale di pz che raggiungono ACR<sub>20</sub> è del 45,9% col farmaco e del 22,9% col placebo. I risultati di tale studio sono stati giudicati nell'EPAR di rilevanza clinica discutibile.

Alcune considerazioni sugli studi:

- sono solo studi vs placebo;
- i pz. sono tutti non responder a MTX o altri cDMARDs, non ci sono quindi pz naive;
- i pz. non responder ai biologici sono stati valutati solo in un'analisi per sottogruppi (Weinblatt ME 2012);

- nei due studi registrativi le percentuali di sospensione del trattamento nel gruppo di controllo con placebo variano dal 65% all'80%;
- l'indicazione monoterapia è supportata solo da un piccolo studio di fase III vs placebo (FAST4WORD study-Fleischmann R 2009).

### Revisione sistematica Cochrane

La revisione (Ruiz Garcia V 2011) ha l'obiettivo di valutare efficacia e sicurezza di CTZ in pazienti adulti con RA non responder alla terapia con cDMARDs compreso MTX; ha valutato RCT che hanno confrontato CTZ + MTX vs altri trattamenti compreso placebo o MTX. Gli esiti principali valutati sono stati: la percentuale di pz. che raggiungevano ACR<sub>50</sub>, la frequenza di eventi avversi (EA) e la qualità della vita. Sono stati identificati 4 studi di fase III (Rapid I e II, FAST4WORD e CDP870-014) e 1 studio di fase II. La formulazione utilizzata era in 4 studi su 5 quella liofilizzata. I risultati ottenuti sono i seguenti:

- CTZ (200 e 400 mg) + MTX è risultato superiore a P + MTX nel raggiungere ACR<sub>50</sub> a 24 sett;
- CTZ (200 e 400 mg) + MTX è risultato superiore a P + MTX in termini di progressione radiologica della malattia (Sharp score);
- il trattamento con CTZ ha indotto un miglioramento della qualità della vita in ogni valutazione di follow-up;
- gli eventi avversi gravi sono risultati più frequenti nel gruppo CTZ rispetto al placebo. Gli eventi avversi più frequenti sono stati: infezioni delle vie aeree superiori e ipertensione arteriosa.

### Revisione sistematica di Salliot et al.

La revisione sistematica (Salliot C 2011) è descritta nel quesito 7.

### Health Technology Appraisal del NICE

Nel 2010 è stato pubblicato un documento del NICE (TA186) che definiva il seguente posto in terapia per il Certolizumab: "Certolizumab è una opzione terapeutica nel trattamento dell'AR solo se:

- usato con le modalità di adalimumab, etanercept e infliximab;
- il produttore fornisce gratuitamente le prime 12 settimane di trattamento.

Il TA186 NICE afferma che non ci sono dati per poter raccomandare questo farmaco nei non responder ai farmaci biologici.

### Linee Guida e documenti di consenso

Le LG che definiscono il posto in terapia del CTZ sono 3: quella della The British Society of Rheumatology (Deighton C 2010), quella dell'EULAR (Smolen JS 2013a) quella dell'American College of Rheumatology (Singh JA 2012); tutte affermano che gli anti-TNF alfa sono da utilizzare alla pari pur riportando livelli di evidenza differenti.

### GOLIMUMAB

Golimumab (GLM) 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). E' disponibile in siringhe preimpilate o in penne per uso sottocutaneo, l'unico dosaggio disponibile è di 50 mg in 0,5 ml.

I principali studi attualmente disponibili sono un RCT di fase Iib e 3 RCT di fase III registrativi: GO BEFORE (Emery P 2009), GO AFTER (Smolen JS 2009b), GO FORWARD (Keystone EC 2009b). E' stata inoltre pubblicata l'estensione dello studio GO-AFTER a 160 settimane (Smolen JS 2012). Sono inoltre disponibili revisioni sistematiche, un Health Technology Appraisal, Linee Guida e documenti di consenso.

### Studio GO BEFORE

È un RCT (Emery P 2009) della durata di 52 settimane vs placebo in doppio cieco su 637 pazienti con AR attiva naive a MTX (al massimo 3 dosi settimanali) con una durata media di malattia dai 2,9 a 4,1 anni e con DAS<sub>28</sub> di circa 6. Era criterio di esclusione aver assunto un farmaco biologico.

I pazienti sono stati randomizzati in 4 gruppi:

- placebo (P) + MTX (160 pz)
- GLM SC 100mg/4 sett. + P (159 pz)
- GLM SC 50 mg/4 sett. + MTX (159 pz)
- GLM SC 100 mg/4 sett. + MTX (159 pz)

La dose iniziale del MTX era 10 mg/sett., la dose massima raggiungibile era di 20 mg/sett.

Alla 16° settimana i pz che non raggiungevano ACR<sub>20</sub> passavano:

- da P a GLM 50 mg

oppure

- da GLM 50 mg a GLM 100 mg

Lo studio è continuato in aperto per coloro che desideravano proseguire il trattamento attivo per la durata di 5 anni.

### Esiti primari

1. Risposta in termini di ACR<sub>50</sub> alla sett. 24 dei gruppi GLM 50 mg/4 sett. sc + MTX e GLM 100 mg/4 sett. sc + MTX (da soli o associati) vs P + MTX

2. progressione radiologica alla 52° sett. rispetto al baseline (Total Sharp score: mTSS). In realtà tale esito non è stato presentato nello studio.

Nel TA del NICE (TA225) e nell'aggiornamento dell'EPAR (EMA 2011) si può osservare che è stata dimostrata una riduzione della progressione radiologica (VdHs score) già visibile alla 28° settimana con GLM 100 mg. A 52 settimane è visibile solo un ulteriore modesto risultato nel gruppo GLM 50 mg.

**Risultati.** Hanno terminato le 24 settimane dello studio oltre il 90% dei pz randomizzati con i seguenti risultati:

- GLM 50 /100 mg + MTX (Gruppi 3 + 4) vs P + MTX (Gruppo 1): differenza ai limiti della significatività statistica.
- GLM 100 mg + MTX (Gruppo 4) vs P + MTX (Gruppo 1): differenza non statisticamente significativa
- GLM 50 mg + MTX (Gruppo 3): più efficace di P + MTX (differenza assoluta 10,9%)
- GLM 100 mg da solo è non inferiore a P + MTX nel (Analisi ITT modificata; differenza: 3,7%, limite inferiore dell'IC 95% pari a -5,2%, margine di non inferiorità -10%)

#### Altri esiti valutati:

- ACR<sub>20</sub> a 24 sett.: GLM 50 mg e 100 mg significativamente più efficace di placebo (differenza: 12,2% per entrambi i dosaggi);
- ACR<sub>70</sub> a 24 sett.: differenza non significativa tra GLM 50 mg o 100 mg e placebo;
- ACR<sub>90</sub> a 24 sett.: GLM 50 mg significativamente più efficace di P (diff. 6,3%).

#### Studio GO FORWARD

È un RCT (Keystone EC 2009b) della durata di 52 settimane vs placebo in doppio cieco su 444 pazienti con risposta inadeguata a MTX (mediamente hanno assunto 15 mg/sett, in oltre il 40% dei casi da più di 3 anni) con una durata media di malattia da 4,5 a 6,7 anni e con DAS<sub>28</sub> di circa 5. Era criterio di esclusione aver assunto un farmaco biologico.

I pazienti sono stati randomizzati in 4 gruppi con rapporto 3:3:2:2 nei seguenti gruppi:

- placebo (P) + MTX (133 pz)
- GLM 100mg/4 sett sc + P (133 pz)
- GLM 50 mg/4 sett sc + MTX (89 pz)
- GLM 100 mg/4 sett sc + MTX (89 pz)

#### Esiti primari:

1. Raggiungimento di ACR<sub>20</sub> a 14 settimane;

2. miglioramento funzionalità fisica (HAQ-DI score) a 24 sett.

Se i pz trattati con P non raggiungevano ACR<sub>20</sub> dopo 16 sett., passavano a GLM 50; se assumevano GLM 100 mg/4 sett + P aggiungevano MTX; se assumevano GLM 50 mg/ ogni 4 sett + MTX passavano alla terapia rescue con 100 mg + MTX; se assumevano 100 mg/ ogni 4 sett + MTX continuavano la terapia in corso.

#### Risultati

- La terapia di associazione GLM 50 o 100 mg + MTX si è dimostrata più efficace di MTX nel raggiungere ACR<sub>20</sub> a 14 settimane
- Non è stata dimostrata alcuna differenza statisticamente significativa nel raggiungere ACR<sub>20</sub> a 14 settimane fra GLM in monoterapia e MTX.
- La qualità della vita (HAQ a 24 settimane) è risultata statisticamente superiore nei pz trattati con GLM 50 o 100 mg + MTX vs MTX.
- Nessuna differenza statisticamente significativa è emersa nel miglioramento della funzionalità fra GLM in monoterapia e MTX.

#### Studio GO AFTER

È un RCT (Smolen JS 2009b) della durata di 24 settimane verso placebo in doppio cieco su 461 pazienti con AR attiva già trattati con almeno un anti-TNF alfa (il 25% con 2 e il 9% con 3) con una durata media di malattia dagli 8,7 ai 9,8 anni e con DAS<sub>28</sub> di circa 6.

I pazienti sono stati randomizzati in 3 gruppi:

- placebo (P) (155 pz.)
- GLM 50 mg/4 sett sc (153 pz.)
- GLM 100 mg/4 sett sc (153 pz.)

L'associazione con un cDMARD era tollerata, ma non richiesta, doveva comunque essere stabile da 4 settimane prima dell'inizio dello studio (il 66% dei pz. in realtà ha associato MTX).

L'**esito primario** era la frequenza di raggiungimento dell'ACR<sub>20</sub> a 14 settimane.

Se i pz trattati con placebo o GLM 50 mg/ ogni 4 sett. non raggiungevano ACR<sub>20</sub> dopo 16 settimane, passavano a terapia rescue con GLM 50 o 100 mg rispettivamente.

**Risultati.** La percentuale di pazienti che raggiunge ACR<sub>20</sub> a 14 settimane è simile nei due gruppi di trattamento attivo (35% e 38% con GLM 50 e 100 mg) e superiore rispetto a placebo (18%).

**Altri esiti.** ACR<sub>20</sub> a 24 settimane, ACR<sub>50</sub>, ACR<sub>70</sub>, DAS<sub>28</sub> (EULAR) e HAQ-DI a 14 e 24 settimane risultano significativamente superiori nei gruppi di trattamento attivo (GLM 50 e 100 mg) rispetto a placebo.



### **Studio GO AFTER: estensione a 160 settimane**

Al termine delle 24 settimane i pazienti ancora in studio sono stati arruolati nella fase di estensione che è stata condotta in cieco per ulteriori 24 settimane.

Tutti i pz sono stati trattati con GLM secondo il seguente schema:

- da P a GLM 50 mg/4 sett. (41 pz),
- GLM 50 mg/4 sett. (60 pz) e GLM 100 mg/4 sett. (178 pz) proseguivano la terapia in corso.
- GLM 100 mg/4 sett. (152 pz) proseguivano la terapia in corso

#### **Esiti principali valutati:**

- ACR<sub>20-50-70</sub>.
- Percentuale dei pazienti in remissione (DAS<sub>28</sub> < 2,6) alle settimane 52-100 e 160.

**Risultati.** L'analisi è stata eseguita per i 3 gruppi di pazienti così come definiti alla randomizzazione indipendentemente dal passaggio da placebo a GLM o dalla dose di 50 a 100 mg/4set.

Alle settimane 52-100-160 le risposte ACR<sub>20-50-70</sub> erano sovrapponibili nei 3 gruppi.

In particolare il dosaggio di 100 mg non mostrava vantaggi significativi nella risposta a 160 settimane eccetto che per l'ACR<sub>70</sub>.

La percentuale dei pazienti in remissione a 160 settimane (DAS<sub>28</sub> < 2,6) era del 16,9% nei pazienti inizialmente trattati con placebo, del 12,5% nei pazienti in GLM 50 mg e del 21,5% nei pazienti con GLM 100 mg.

Si è osservato che il mantenimento della risposta dalla 24<sup>°</sup> alla 100<sup>°</sup> settimana in termini di ACR<sub>20</sub>, DAS<sub>28</sub> era del 70-73% e 75-81% rispettivamente. Inoltre nei 137 pz passati da una dose di 50 mg a 100mg/4 sett. durante il periodo studiato, si è verificato un incremento della risposta in termini di ACR<sub>20</sub> e ACR<sub>50</sub> a partire dalla 12 settimana successiva allo shift; tale risposta si è generalmente mantenuta nelle 88 settimane successive.

#### **Alcune considerazioni sugli studi**

- Lo studio nei pazienti naive a MTX (GO BEFORE) ha risultati solo parzialmente positivi; in seguito a successive elaborazioni dei dati originali pubblicati, l'EMA nel dicembre 2010 ha esteso l'indicazione ai pz naive a MTX.
- Per quanto riguarda l'evoluzione radiologica i risultati dello studio GO FORWARD sono negativi e quelli dello studio GO BEFORE rianalizzati e rielaborati successivamente dall'EMA presentano risultati variabili per le dosi da 50 e 100 mg. Gli studi GO AFTER, GO FORWARD non

prevedevano l'esito radiologico né fra gli esiti primari, né fra gli esiti secondari e tali dati non sono ricavabili dagli studi pubblicati.

- Non ci sono studi di confronto con altri biologici.
- Nei non responder a biologico il GLM è più efficace del placebo ma è somministrato senza MTX almeno nel 33% dei pz.

#### **Revisione sistematica Cochrane**

La revisione (Singh JA 2010b) ha l'obiettivo di valutare efficacia e sicurezza di GLM in pazienti adulti con RA; ha valutato RCT o quasi RCT della durata compresa fra le 24 e le 52 settimane, che hanno confrontato GLM  $\pm$  cDMARD o biologici vs altri trattamenti, compreso placebo.

#### **Esiti principali valutati:**

- la percentuale di pz che ottenevano ACR<sub>50</sub>,
- la frequenza e il tipo di eventi avversi (EA) e di EA gravi
- la frequenza di ritiri dagli studi per AE o per inefficacia,
- la frequenza di decessi.

**Altri esiti valutati:** ACR<sub>20</sub>, ACR<sub>70</sub>, punteggio DAS, qualità di vita, progressione radiografica, percentuale di pz che raggiungono uno stato di benessere.

Sono stati selezionati 3 RCT di fase III (GO AFTER, GO BEFORE, GO FORWARD) e 1 quasi-RCT di fase III per un totale di 1231 pz trattati con GLM e 483 con placebo.

I risultati ottenuti sono i seguenti:

- GLM 50 mg + MTX è risultato superiore a P + MTX nel raggiungere ACR<sub>50</sub> a 14-24 sett.;
- GLM 50 mg + MTX è risultato superiore a P + MTX nel raggiungere ACR<sub>20</sub>, ACR<sub>70</sub> e DAS<sub>28</sub> a 14-24 sett.;
- non si sono osservate differenze statisticamente significative fra GLM 50 mg+ MTX e P + MTX nella frequenza di EA e di EA gravi, nella frequenza di interruzioni per EA/ inefficacia nel periodo compreso fra le 16-24 settimane di trattamento, né per il numero di decessi nel periodo compreso fra le 24 e 52 settimane di trattamento.

#### **Health Technology Appraisal del NICE**

Il NICE ha pubblicato nel 2011 un Technology Appraisal (TA225) per il GLM in cui si afferma che: "GLM associato a MTX è raccomandato come alternativa terapeutica nel trattamento

dell'AR dell'adulto che non ha risposto a un cDMARD incluso MTX se:

- utilizzato secondo i criteri già applicati per adalimumab, etanercept o infliximab;
- il produttore fornisce la confezione da 100 mg allo stesso prezzo di quella da 50 mg".

GLM associato a MTX è raccomandato come alternativa terapeutica nel trattamento dell'AR dell'adulto che non ha risposto a un anti-TNF alfa se:

- utilizzato secondo i criteri già applicati per adalimumab, etanercept o infliximab;
- il produttore fornisce la confezione da 100 mg allo stesso prezzo di quella da 50 mg.

### Linee Guida e documenti di consenso

Le LG che definiscono il posto in terapia del GLM sono 2: quella della The British Society of Rheumatology (Deighton C 2010), quella dell'EULAR (Smolen JS 2013a) e quella dell' American College of Rheumatology (Singh JA 2012); tutte affermano che gli anti-TNF alfa sono da utilizzare alla pari pur riportando livelli di evidenza differenti.

### 1.3 Rischi di adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab e infliximab

Interferendo con il sistema immunitario i farmaci anti-TNF alfa possono avere effetti su varie funzioni in cui la citochina è coinvolta (processi infiammatori, difesa dalle infezioni, immuno sorveglianza anti tumorale, ecc.). Tali interferenze si possono rendere evidenti in termini di aumentato rischio di eventi (soprattutto infezioni e tumori). I dati disponibili derivano dagli RCT registrati e dagli studi di estensione anche se i dati più affidabili sono desumibili dai registri che per numerosità dei pazienti e tempi di osservazione sono in grado di individuare eventi anche rari o che compaiono dopo lunga esposizione.

La metanalisi che comprende il maggior numero di RCT e che presenta una qualità metodologica adeguata è quella della Cochrane Collaboration (Singh JA 2011). La revisione valuta la sicurezza di tutti i farmaci biologici attualmente disponibili (infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab, golimumab, abatacept, rituximab e tocilizumab). Essa comprende 163 RCT (50.010 pazienti) e 46 studi di estensione (11.954 pazienti).

I principali risultati della metanalisi sono i seguenti:

- **i farmaci biologici sono associati a un aumento degli eventi avversi, delle sospen-**

**sioni del trattamento per eventi avversi e delle riattivazioni della tubercolosi rispetto ai controlli.**

- **la frequenza di eventi avversi gravi, di infezioni gravi, di linfomi e di scompenso cardiaco congestizio per i biologici (considerati insieme) non è superiore al controllo.**

Infine, sono molto recenti segnalazioni in letteratura di induzione di malattie autoimmuni da parte di questa classe di farmaci che paradossalmente costituiscono indicazione potenziale alla loro prescrizione (Perez-Alvarez R 2013).

Di seguito viene presentata una breve descrizione della frequenza e delle caratteristiche dei principali eventi avversi (EA) legati alla interazione col sistema immunocompetente degli anti-TNF alfa.

### Infezioni

Dalla metanalisi di Singh precedentemente citata nonostante le relativamente piccole dimensioni del campione, certolizumab è risultato essere associato a un significativo incremento di infezioni gravi rispetto al controllo (etanercept, adalimumab, golimumab e infliximab) con un NNH di 17; i controlli mostrano tra loro frequenze di infezioni analoghe. Abatacept, al contrario, presenta una significativa minor incidenza di infezioni rispetto a infliximab e tocilizumab.

Per quanto riguarda i registri, i più citati sono quelli britannico (BSRBR), svedese (ARTIS), tedesco (RABBIT), danese (DANBIO) e nord americano (CORRONA). Tutti confermano un aumento del rischio di infezioni gravi legato all'uso degli anti-TNF alfa.

In particolare i dati del registro CORRONA (Greenberg JD 2010) riportano che su 7.971 pazienti (15.047 pz/anno) viene osservato un incremento del rischio generalizzato di infezioni nei pazienti trattati con anti-TNF alfa (40,1 per 100pz/anno), rispetto a quelli trattati con cDMARDs (MTX: 30,9 per 100pz/anno, altri cDMARDs: 24,5 per 100pz/anno).

Dai dati dello stesso registro, ma relativi ad un'altra pubblicazione (Au K 2011), si documenta come l'incidenza delle infezioni aumenti con l'aumento della attività di malattia, con un incremento del 4% di infezioni non gravi e del 25% di quelle gravi ogni 0.6 unità di DAS.

In tre registri svedese ARTIS (Askling J 2007) britannico BSRBR (Galloway JB 2011) e tedesco RABBIT (Strangfeld A 2011) è stato osservato che il rischio infettivo aumenta soprattutto nel primo anno di terapia e tende a ridursi successivamente, senza però mai azzerarsi. Oltre

all'attività di malattia, anche la concomitante terapia steroidea, la presenza di altre comorbidità e un alto indice di disabilità sono indicati come fattori favorevoli all'infezione in corso di trattamento.

### **Infezioni opportunistiche**

In corso di terapia con anti-TNF alfa è stato anche segnalato il possibile sviluppo di infezioni opportunistiche, specie quelle il cui contenimento è fortemente condizionato dalla formazione del granuloma (*Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Histoplasma*) e di malattie infettive minori o più rare (Ellerin T 2003, Baghai M 2001, Chan AT 2002, Lee JH 2002, Slifman NR 2003, De Rosa FG 2003, La Montagna G 2005). Inoltre, vi è il rischio che un'infezione, una volta instaurata, diventi rapidamente sistemica con possibile esito infausto (Baghai M 2001). L'attenta valutazione dei fattori di rischio d'infezione in generale e il monitoraggio del paziente per cogliere i primi segni di allarme sono fondamentali.

Dal registro Nord Americano CORRONA l'uso degli anti-TNF alfa correla con un significativo aumento di infezioni opportunistiche, tra le quali anche le polmoniti da pneumocystis e le infezioni da *Listeria* e *Legionella* (Au K 2011).

### **Infezioni tubercolari**

Per quanto riguarda l'incidenza di tubercolosi in corso di trattamento con farmaci anti-TNF, nel registro britannico si evidenzia come essa sia 3-4 volte maggiore nei pazienti trattati con infliximab (136 per 100.000 pz/anno) e adalimumab (144 per 100.000 pz/anno) rispetto a quelli trattati con etanercept (39 per 100.000 pz/anno).

Un'altra interessante osservazione desumibile dallo stesso registro è che in una quota non marginale di casi (33%) la malattia è comparsa dopo la sospensione dell'anti-TNF alfa e che nel 62% dei casi questa era extra-polmonare e di questi il 44% era disseminata (Dixon WG 2010).

#### Comportamento da tenere in caso di infezione tubercolare latente

**La presenza di tubercolosi in fase attiva è una controindicazione assoluta al trattamento con un farmaco anti-TNF alfa.**

Esiste ampio consenso che, nel caso in cui si sospetti o si documenti una infezione tubercolare latente, il trattamento con anti-TNF alfa possa essere ancora considerato solo in associazione a un trattamento profilattico.

Il regime proposto più largamente accettato è il seguente: isoniazide iniziato un mese prima dell'avvio del farmaco biologico e proseguito per 9 mesi.

La British Thoracic Society raccomanda due mesi di terapia antitubercolare prima di iniziare un anti-TNF (BTS 2005).

L'American College of Rheumatology suggerisce un percorso per l'identificazione dei casi di TB latente che prevede come primo step una intradermoreazione alla tubercolina secondo Mantoux o un test al Quantiferon (che valuta la liberazione di IFN-gamma a seguito del contatto di leucociti ematici con antigeni tubercolari specifici): in caso di positività di uno dei due è necessario eseguire un Rx del torace; se l'Rx torace è negativo il paziente viene definito affetto da TB latente, se positivo deve proseguire l'iter diagnostico per TB attiva (LG ACR 2012). Il test al Quantiferon viene ritenuto più indicato del test cutaneo alla tubercolina nei pazienti vaccinati e in quelli in terapia steroidea.

L'utilità di ripetere il test annualmente in corso di terapia con farmaco biologico è incerta, ma questo comportamento viene raccomandato da qualche autore dove la TB è endemica (Fuchs I 2009).

In molti paesi, e tra questi gli Stati Uniti, le micobatteriosi atipiche stanno diventando più frequenti delle infezioni tubercolari nei pazienti in terapia con anti-TNF alfa. Purtroppo non esistono test di screening utili in queste condizioni (Winthrop KL 2009).

### **Infezione da HBV**

In letteratura sono descritti casi isolati di esacerbazione o riattivazione di malattia da HBV, talvolta con esito fatale, in corso di terapia sia con cDMARDs che con bDMARDs, in pazienti portatori di infezione silente od occulta. Ciò impone uno screening per HBV (HBsAg, HBsAb, HBcAb e, ove uno dei 3 sia positivo, HBV-DNA) in tutti i pazienti con AR candidati a terapia immunosoppressiva.

Il DMARD più strettamente correlato alla riattivazione di infezione latente da HBV è rituximab, ma tutti i bDMARDs e il MTX sono potenzialmente pericolosi in questo gruppo di pazienti.

L'Associazione Europea dello Studio del Fegato (EASL), nell'ambito dell'aggiornamento delle linee guida sul trattamento dell'infezione da HBV (EASL 2012), descrive il comportamento da attuare in queste situazioni come di seguito riportato.

#### Comportamento da tenere in pazienti con anamnesi positiva o sierologia positiva per infezione da HBV

Se al momento di iniziare il trattamento con biologico sono presenti le seguenti condizioni:

- HBsAg -, HbsAb+, anti-HBc+ e viremia negativa:
  - non è necessario eseguire una profilassi antivirale;
  - è raccomandato un monitoraggio delle transaminasi ogni 2-3 mesi; della viremia e dell'HBsAg (qualitativo) ogni 6 mesi.
  - se la viremia si positivizza in corso di trattamento con biologico deve essere iniziato un trattamento antivirale. Il farmaco biologico (e l'eventuale cDMARD associato) possono essere proseguiti e, qualora necessario, devono essere sospesi solo DOPO la negativizzazione della viremia;

**NB: se il farmaco biologico utilizzato è il rituximab la profilassi con lamivudina è sempre raccomandata.**

- HBsAg+, anti-HBc+, viremia <2000UI/ml, HbsAg quantitativo <1000UI/ml:
  - è necessario eseguire una profilassi con lamivudina in caso di terapia con biologici, ma anche per terapie con metotrexato e leflunomide.
  - è raccomandato un monitoraggio di transaminasi, viremia e HBsAg (quantitativo) ogni 3 mesi.
- HBsAg+, anti-HBc+, viremia >2000/UI/ml, HBsAg quantitativo > 1000UI/ml:
  - è necessario eseguire una terapia antivirale rimandando la terapia con cDMARDs (MTX, leflunomide o biologici) fino alla negativizzazione della viremia (in genere ciò avviene circa un mese dopo l'inizio della terapia antivirale);
  - è raccomandato un monitoraggio delle transaminasi, viremia e HbsAg (quantitativo) ogni 3 mesi.

In generale gli antivirali devono essere assunti durante la terapia immunosoppressiva e nei 6 mesi successivi (nei 12 mesi successivi se la terapia immunosoppressiva è il rituximab).

Una determinazione della viremia deve essere effettuata prima della sospensione del farmaco biologico e a 3 e 6 mesi di distanza (anche a 12 mesi nel caso di rituximab).

### **Tumori solidi ed ematologici**

Il rischio di sviluppare neoplasie (in particolare linfomi, ma anche neoplasie solide quali quelle cutanee non melanomatose e quelle polmonari) è notoriamente aumentato nei pazienti con artrite reumatoide e appare correlato sia con la attività della malattia che con l'uso di farmaci immunosoppressivi (Wolfe F 2004).

I primi dati disponibili sull'uso degli anti-TNF alfa nei pazienti con AR sembravano indicare un rischio aumentato nella popolazione esposta rispetto alla popolazione generale, ma non rispetto ai pazienti con artrite reumatoide ed analoghe attività di malattia (Symmons DP 2004, Van Vollenhoven RF 2004).

Per quanto riguarda le neoplasie ovariche e le neoplasie del colon i dati dei registri sembrano essere discordanti. Il rischio di tumore ovarico e colon sembrerebbe significativamente aumentato nei dati del registro danese (Dreyer L 2013), ma non in quelli desumibili dagli altri registri.

L'associazione tra trattamento con anti-TNF alfa e linfomi è stata a lungo controversa, con comparsa in letteratura di dati contrastanti. I dati osservazionali dei registri ora in realtà sono concordi nell'escludere un aumentato rischio di linfoma nei pazienti con AR trattati con anti-TNF alfa. Analoghi dati sono riportati anche dai registri britannico (Mercer LK 2013), danese (Dreyer L 2013) e tedesco (Strangfeld A 2010).

### **Scompenso cardiaco congestizio**

Lo scompenso cardiaco congestizio di classe NYHA III o IV costituisce una controindicazione assoluta alla utilizzazione degli antagonisti del TNF alfa per il sostanziale pericolo di peggioramento del quadro e di aumentato rischio di morte del paziente (Coletta AP 2002, Kwon HJ 2003). Tale informazione deriva principalmente dai risultati degli studi RECOVER/RENAISSANCE (etanercept) e ATTACH (infliximab), nei quali i due farmaci erano stati impiegati in pazienti affetti da scompenso cardiaco classe NYHA III-IV, nell'ipotesi che elevati livelli di TNF alfa correlassero inversamente con la funzione inotropica cardiaca (Coletta AP 2002). Entrambi gli studi sono stati prematuramente interrotti per la mancata riduzione della mortalità e per la presenza di un trend verso una peggiore prognosi nei pazienti trattati con anti-TNF alfa, in particolare utilizzando infliximab ad alto dosaggio (10 mg/kg). Inoltre, sia con etanercept che con infliximab sono stati successivamente riportati casi di scompenso cardiaco congestizio esordito ex-novo, in assenza di fattori di rischio identificabili, spesso in soggetti di età inferiore ai 50 anni (Kwon HJ 2003).

### **Immunogenicità e induzione di malattie autoimmuni**

I quattro anticorpi monoclonali anti-TNF alfa (infliximab, adalimumab, golimumab e certolizumab) sono tutti immunogeni e, sebbene in misura diversa, in grado di indurre produzione di anticorpi verso di loro, talvolta neutralizzanti. Deci-

samente minore appare invece l'immunogenicità di etanercept.

Questo fenomeno rende almeno parzialmente conto della progressiva perdita della loro efficacia che talvolta si osserva e viene ridotto dalla associazione con MTX.

Anche l'incidenza di reazioni da ipersensibilità correla con la presenza di questi anticorpi ed anche questo evento viene ridotto dall'associazione con MTX (Mainero JR 2013b).

Sebbene fosse noto fin dai primi studi registrativi che la terapia con anti-TNF alfa potesse indurre manifestazioni sierologiche di autoimmunità - in particolare la produzione di anticorpi antinucleo e anti DNA (Collamer AN 2008)-, il loro uso consolidato e i risultati degli studi osservazionali hanno confermato, che pur con una bassissima incidenza, sono causa di induzione di malattie autoimmuni, in molti casi paradossalmente le stesse che potenzialmente possono essere oggetto di terapia con tali farmaci.

La maggior parte dei dati su questo argomento è stata raccolta da un gruppo di studio sulle malattie autoimmuni (GEAS) della Società di Medicina Interna Spagnola che ha creato un progetto (BIOGEAS) specifico sulle malattie autoimmuni sistemiche secondarie all'uso di biologici. I casi fino ad ora segnalati in letteratura (Perez-Alvarez R 2013) riguardano 1.500 pazienti e si riferiscono alla comparsa sia di malattie sistemiche (lupus, vasculite, sarcoidosi) che organo specifiche a carico di polmone (interstiziopatia), sangue (citopenie, s. ipereosinofile, s. emofagocitiche), apparato vascolare (s. trombotiche, spesso precipitate dalla presenza di APL), sistema nervoso (sia centrale, con quadri prevalentemente demielinizzanti, che periferico con neuropatie), occhio (malattia oculare infiammatoria, prevalentemente uveiti), apparato digerente (malattia infiammatoria intestinale, epatopatie autoimmuni), cute (prevalentemente psoriasi). Nonostante la potenziale mortalità di questi eventi avversi (sono riportati due decessi: uno per interstiziopatia polmonare e l'altro per glomerulonefrite rapidamente progressiva ANCA+), nella maggioranza dei casi la sospensione dell'anti-TNF alfa e l'introduzione di terapia steroidea e/o immunosoppressiva è stata risolutiva. Non sono stati identificati elementi predittivi di tali eventi.

### Vaccinazioni

Esiste consenso sulla indicazione, quando possibile, a somministrare la vaccinazione anti influenzale ed eventualmente anti pneumococcica a tutti i pazienti in terapia con anti-TNF, o qualsiasi altro farmaco biologico utilizzato nella artrite reumatoide (Saag KG 2008).

**Tabella 3.** *Principali controindicazioni e precauzioni d'uso degli anti-TNF alfa (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab e infliximab) rielaborate dalle schede tecniche e dalle principali LG.*

Controindicazioni e principali precauzioni d'uso
<ul style="list-style-type: none"><li>- In presenza di <b>infezioni acute o croniche in fase attiva</b> gli anti-TNF<math>\alpha</math> sono controindicati; le patologie principalmente interessate sono tubercolosi, HIV ed epatite cronica B. In particolare prima di iniziare la terapia i pazienti devono essere sottoposti a screening per escludere una inf. tubercolare (TB) latente. I pz. con TB latente devono essere sottoposti a terapia antimicrobatterica standard prima di assumere in anti-TNF<math>\alpha</math>. I pz. a rischio di inf. da HBV devono essere valutati per una precedente evidenza di inf. da HBV prima di iniziare il trattamento. Non sono disponibili dati adeguati sul trattamento di portatori di HBV con anti-TNF<math>\alpha</math>, in associazione con terapia antivirale, per la prevenzione della riattivazione di tale virus. Pz. portatori di HBV, che richiedano un trattamento con anti-TNF<math>\alpha</math>, devono essere mantenuti sotto stretto controllo.</li><li>- <b>Scompenso cardiaco.</b> Quando lo scompenso è di classe III o IV (NYHA) gli anti-TNF<math>\alpha</math> sono controindicati.</li><li>- <b>Gravidanza/allattamento.</b> Pur non essendovi dati da studi clinici, applicando un principio di cautela il gruppo di lavoro concorda nel considerare gli anti-TNF<math>\alpha</math> controindicati. Nelle donne in età fertile la scheda tecnica suggerisce di adottare una adeguata contraccezione durante il trattamento con tali farmaci. Per l'infliximab la contraccezione deve essere prolungata per 6 mesi, per certolizumab e golimumab per 5 mesi, per etanercept per 3 settimane, dopo la sospensione del trattamento. In realtà, in caso di gravidanza non c'è accordo in letteratura sull'opportunità di sospendere subito il trattamento (Ostensen M 2008).</li><li>- <b>Tumori</b> (solidi o ematologici). Cautela deve essere esercitata nel considerare un trattamento con anti-TNF<math>\alpha</math> in pz. con precedenti neoplasie maligne in particolare se diagnosticate nei precedenti 5 anni e con potenzialità di progressione o quando si consideri di continuare il trattamento in pz che sviluppano una neoplasia maligna.</li><li>- <b>Eventi neurologici.</b> L'utilizzo di anti-TNF<math>\alpha</math> è stato associato a rari casi di nuova insorgenza o di esacerbazione dei sintomi clinici e/o delle evidenze strumentali di malattie demielinizzanti tra cui la sclerosi multipla. In pz. con malattie demielinizzanti, prima di iniziare il trattamento considerarne i benefici e i rischi.</li><li>- <b>Patologia autoimmune sistemica.</b> La presenza, al momento della decisione terapeutica, di manifestazioni cliniche riconducibili ad una patologia autoimmune sistemica (es. LES, sclerosi sistemica) deve indurre particolare prudenza al momento di iniziare il trattamento e nella gestione dei follow-up.</li><li>- <b>Vaccinazioni.</b> L'uso di vaccini vivi in corso di trattamento con anti-TNF alfa non è raccomandato.</li><li>- <b>Procedure chirurgiche.</b> L'esperienza riguardante la sicurezza nell'ambito di procedure chirurgiche in pz. trattati con anti-TNF<math>\alpha</math> è limitata. Il t1/2 di ciascun farmaco deve essere tenuta in considerazione quando si pianificano.</li></ul>

Non ci sono dati disponibili sulla risposta a vaccinazioni con vaccini vivi o sulla trasmissione secondaria di infezione da vaccini vivi in pazienti sottoposti a terapia con anti-TNF alfa.

L'uso di vaccini vivi in corso di trattamento con anti-TNF alfa non è raccomandato.

**Il gruppo di lavoro, visionate le schede tecniche degli anti-TNF alfa disponibili (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab e infliximab) e le principali LG, decide di recepirne le controindicazioni e le principali precauzioni d'uso (vedi tabella 3 pag. 29).**

### **Indicatori di monitoraggio della raccomandazione**

#### **1° indicatore**

**Numeratore:** n. pz che hanno assunto un anti-TNF alfa (ADA, ETA, INF, CTZ, GOL) da solo e in associazione a cDMARDs.

**Denominatore:** tutti i pz inseriti nel registro al momento in cui iniziano il 1° biologico.

#### **2° indicatore**

**Numeratore:** n. pz che hanno assunto TCZ, RTX, ABA da soli e in associazione a cDMARDs.

**Denominatore:** tutti i pz inseriti nel registro al momento in cui iniziano il 1° biologico.

**Tabella 4.** Indicazioni registrate per i farmaci anti-TNF alfa  
(testuali da RCP <http://www.ema.europa.eu>—ultimo accesso 16/10/2013)

<p><b>Adalimumab</b></p>	<p>In <b>combinazione con metotressato</b>, è indicato per:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• il trattamento di pazienti adulti affetti da artrite reumatoide attiva di grado da moderato a severo quando la risposta ai farmaci anti-reumatici modificanti la malattia (DMARDs), compreso il metotressato, risulta inadeguata.</li> <li>• il trattamento dell'artrite reumatoide grave, attiva e progressiva in adulti non precedentemente trattati con metotressato.</li> </ul> <p>Come <b>monoterapia</b> in caso di intolleranza al metotressato o quando il trattamento continuato con metotressato non è appropriato.</p> <p>In combinazione con metotressato, inibisce la progressione del danno strutturale, valutata radiograficamente, e migliora la funzionalità fisica in questa popolazione di pazienti.</p>
<p><b>Certolizumab</b></p>	<p>In <b>combinazione con metotressato</b>, è indicato per:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• il trattamento dell'artrite reumatoide (AR) attiva di grado da moderato a grave in pazienti adulti quando la risposta ai farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARDs), incluso il metotressato, sia risultata inadeguata.</li> </ul> <p>Può essere somministrato <b>in monoterapia</b> in caso di intolleranza al metotressato o quando un trattamento continuativo con metotressato sia inappropriato.</p> <p>Ha mostrato di ridurre la velocità di progressione del danno articolare valutato radiograficamente e di migliorare la funzione fisica quando somministrato in combinazione con metotressato.</p>
<p><b>Etanercept</b></p>	<p>In <b>associazione con metotressato</b> è indicato per:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• il trattamento dell'artrite reumatoide in fase attiva da moderata a grave negli adulti quando la risposta ai farmaci antireumatici modificanti la malattia, metotressato incluso (a meno che controindicato) è risultata inadeguata.</li> </ul> <p>Può essere utilizzato <b>in monoterapia</b> in caso di intolleranza al metotressato o quando il trattamento continuo con il metotressato è inappropriato.</p> <p>E' indicato anche nel trattamento dell'artrite reumatoide grave, attiva e progressiva negli adulti non trattati precedentemente con metotressato.</p> <p>Da solo o in associazione con metotressato, ha dimostrato di ridurre il tasso di progressione del danno delle articolazioni, come misurato radiograficamente, e di migliorare la funzione fisica.</p>
<p><b>Golimumab</b></p>	<p>In <b>associazione con metotressato</b>, è indicato per:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• il trattamento dell'artrite reumatoide in fase attiva di grado da moderato a grave, in pazienti adulti, quando la risposta ai farmaci anti-reumatici che modificano la malattia (DMARD), incluso MTX, sia stata inadeguata.</li> <li>• il trattamento dell'artrite reumatoide grave, attiva e progressiva negli adulti non precedentemente trattati con MTX.</li> </ul> <p>In associazione con metotressato, ha dimostrato di ridurre la percentuale di progressione del danno articolare misurato tramite raggi X e di migliorare la funzionalità fisica.</p>
<p><b>Infliximab</b></p>	<p>In <b>associazione con metotressato</b>, è indicato per la riduzione dei segni e dei sintomi e il miglioramento della funzione fisica in:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pazienti adulti con malattia in fase attiva quando la risposta ai farmaci anti-reumatici che modificano la malattia (DMARDs), incluso il metotressato, sia stata inadeguata.</li> <li>• pazienti adulti con malattia grave, in fase attiva e progressiva non trattata precedentemente con metotrexato o altri DMARDs.</li> </ul> <p>In questa popolazione di pazienti è stato dimostrato, mediante valutazione radiografica, una riduzione del tasso di progressione del danno articolare</p>

## Quesito 5    Quale posto in terapia per rituximab?

### RACCOMANDAZIONE

In considerazione delle attuali indicazioni registrate: *"Rituximab in associazione a metotressato è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide attiva di grado grave in pazienti adulti che hanno mostrato un'inadeguata risposta o un'intolleranza ad altri farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD), comprendenti uno o più inibitori del fattore di necrosi tumorale (TNF). Rituximab ha mostrato di ridurre la percentuale di progressione del danno articolare, come valutato mediante raggi X e di migliorare le funzioni fisiche, quando somministrato in associazione a metotressato".*

Dopo un'analisi della letteratura disponibile e in coerenza con le raccomandazioni già elaborate per gli altri farmaci biologici, il gruppo di lavoro, concorda il rituximab, in combinazione con MTX, in coerenza con le indicazioni al trattamento con farmaci biologici (vedi quesito 3), rappresenta **un'opzione terapeutica in presenza di tutte le seguenti condizioni:**

- AR attiva o con danno strutturale progressivo (*vedi definizione a pag. 9*)
- fallimento o intolleranza ad almeno un cDMARD
- fallimento per inefficacia/intolleranza ad almeno un anti-TNF alfa.

### Motivazione e commenti del gruppo di lavoro

Nell'agosto 2010 NICE ha pubblicato un nuovo documento TA195 che sostituisce i precedenti TA126 (agosto 2007) e TA141 (aprile 2008) senza tuttavia modificare, nella sostanza, la raccomandazione in essere per l'impiego di rituximab nell'artrite reumatoide: *"rituximab, in combinazione con methotrexate è raccomandato come opzione terapeutica nei pazienti adulti con artrite reumatoide attiva e grave che hanno avuto una risposta inadeguata o intolleranza ai farmaci cDMARDs incluso almeno un anti-TNF alfa. Il ritrattamento con rituximab dovrebbe essere somministrato non prima di 6 mesi dal precedente".*

In un recente update del 2012 delle raccomandazioni dell'American College of Rheumatology, rituximab è inserito tra le opzioni fruibili per l'inizio della terapia con farmaci biologici, accanto agli anti-TNF alfa e ad abatacept, nell'artrite reumatoide "established" con persistenza di attività moderata o grave dopo 3 mesi di terapia con MTX da solo o in combinazione con altri cDMARDs (Singh JA 2012). L'update EULAR 2013 prevede l'uso di RTX come prima linea biologica (off-label) limitatamente ad "alcune circostanze" quali: diagnosi di linfoma o di neoplasia solida non melanomatosa recente (entro 5 anni), TB latente con controindicazioni a chemioprolifassi o in presenza di una storia di malattia demielinizzanti.

### **Ad oggi rituximab non presenta l'indicazione registrata in prima linea biologica.**

In considerazione del fatto che in alcuni pazienti l'impiego di un anti-TNF, di abatacept o di tocilizumab **potrebbe essere controindicato o non raccomandabile**, preso atto di nuove evidenze e della mancanza di indicazioni relative a questo scenario, il gruppo di lavoro ha ritenuto di integrare la presente raccomandazione considerando anche il rituximab come possibile opzione di trattamento con farmaco biologico di prima linea da utilizzarsi in casi selezionati e sieropositivi (FR e/ o ACPA) di artrite reumatoide grave ed attiva, non responsivi ad almeno un cDMARD. In questa circostanza la prescrizione di rituximab si configura come "off-label" e come tale deve seguire la specifica normativa.

### **1. Benefici del trattamento**

#### **AR attiva, grave con inadeguata risposta ad almeno un cDMARD convenzionale e ad almeno un anti-TNF alfa [Indicazione registrata]**

Diversi studi osservazionali hanno suggerito che l'efficacia di un successivo trattamento anti-TNF dipende dal motivo della sospensione del primo trattamento (inefficacia primaria o inefficacia secondaria per la comparsa di eventi avversi o la perdita di efficacia nel tempo).



In uno studio multicentrico, doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo (REFLEX) in pazienti con inadeguata risposta a uno o più agenti anti-TNF alfa, il rituximab (2 infusioni di 1gr a distanza di 2 settimane) associato a MTX si è dimostrato più efficace del placebo associato al MTX alla 24° settimana di trattamento (Cohen SB 2006). Una risposta ACR<sub>20</sub> e ACR<sub>50</sub> era ottenuta rispettivamente nel 51% e 27% dei pazienti trattati con rituximab rispetto al 18% e 5% dei pazienti trattati con placebo.

Nei pazienti trattati con rituximab si osservava un trend verso una ridotta progressione radiologica del danno articolare. Il raggiungimento di una buona risposta EULAR alla settimana 24 era mantenuto o migliorato da cicli ripetuti di rituximab. L'efficacia di tale farmaco era inoltre superiore nei pazienti con inadeguata risposta a un singolo anti-TNF alfa quando comparata ai pazienti con inefficacia a due o più anti-TNF alfa. Limite di questo studio è il non aver comparato rituximab a un comparatore rilevante (leflunomide o secondo o terzo agente anti-TNF alfa).

Nell'estensione in aperto dello studio precedente il rituximab ha dimostrato di essere in grado di rallentare l'evoluzione radiologica nei pazienti (in terapia con MTX) con inadeguata risposta/intolleranza agli inibitori del TNF alfa (Keystone E 2009a). Anche se non è stato condotto nessuno studio randomizzato, doppio cieco, testa a testa in una popolazione di pazienti con inadeguata risposta agli anti-TNF alfa, i dati provenienti dagli studi osservazionali hanno evidenziato che il trattamento con rituximab è più efficace del passaggio ad un altro agente anti-TNF alfa nei pazienti con artrite reumatoide attiva e inadeguata risposta ad almeno un agente anti-TNF alfa. Finckh et al. (Finckh A 2007) hanno osservato una riduzione media del DAS<sub>28</sub> di -1,61 (95% CI: -1,97 -1,25) nei pazienti in trattamento con rituximab rispetto ad una riduzione di -0,98 (95% CI: -1,33 -0,62) nei pazienti in terapia con altro anti-TNF alfa al sesto mese di trattamento.

I dati del registro svizzero hanno evidenziato che l'efficacia della terapia con rituximab rispetto a quella con altro anti-TNF alfa (misurata come miglioramento del DAS<sub>28</sub>) in pazienti che sospendevano la precedente terapia anti-TNF alfa dipendeva dal motivo della sospensione. In caso di sospensione per inefficacia il miglioramento del DAS<sub>28</sub> a 6 mesi era significativamente superiore a quello di una altra terapia anti-TNF alfa (-1,34 vs -0,93, p=0,03), mentre in caso di sospensione per altre cause (in particolare effetti collaterali) non vi erano differenze tra le due terapie.

Il ritrattamento con un 2° ciclo di rituximab non è efficace in pazienti che non mostrano miglioramento clinico dopo il primo ciclo di terapia

(Finckh A 2010).

Il gruppo di lavoro considerate le raccomandazioni del NICE, i risultati degli studi osservazionali e degli RCTs concorda che il rituximab in associazione al MTX rappresenti una valida opzione terapeutica in pazienti con AR attiva in caso di inefficacia o intolleranza al trattamento con almeno un inibitore del TNF alfa.

### **Considerazioni sull'uso del rituximab in prima linea [uso off label]**

In presenza di AR attiva, grave con inadeguata risposta ad almeno un DMARD convenzionale e quindi meritevole di un trattamento con farmaco biologico le attuali possibilità terapeutiche sono rappresentate dagli anti-TNF alfa, definiti dal gruppo di lavoro come farmaci di prima scelta; anche abatacept e tocilizumab presentano prove di efficacia per tale condizione e sono stati registrati per tale uso.

Tra le possibili situazioni che rendono non raccomandabile o poco prudente l'utilizzo di un farmaco anti-TNF alfa vanno considerate la presenza di una interstiziopatia polmonare, di una neuropatia periferica specialmente se di tipo demielinizante, di una concomitante malattia autoimmune sistemica, quadri overlap con altre connettiviti (Perez Alvarez R 2013, Ramos Casals M 2007, Ramos Casal M 2008) o la presenza di una sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi o di anticorpi anti-fosfolipidi ad alto titolo (Masson PL 2012).

Vi sono infatti evidenze (serie di casi) che il trattamento con farmaci anti-TNF alfa, possa indurre tali condizioni, o, in caso di loro presenza, possa determinarne un peggioramento clinico.

La scelta di ricorrere al rituximab in prima linea, si configura come uso off label. Il rituximab non è stato infatti registrato per tale indicazione e le evidenze a supporto del suo utilizzo sono rappresentate esclusivamente dallo studio SERENE in cui il farmaco è stato confrontato con il placebo. Non sono disponibili confronti vs abatacept o vs tocilizumab in tale popolazione.

Lo studio SERENE (Emery P 2010) è un RCT multicentrico in doppio cieco della durata di 48 settimane che ha valutato l'efficacia e la sicurezza di rituximab vs placebo in 511 pazienti con AR attiva (DAS<sub>28</sub> medio 6,40-6,54) nonostante una terapia con MTX 10-25 mg/sett (dose media 16 mg/sett) da almeno 3 mesi e mai trattati in precedenza con un bDMARD.

I pazienti sono stati randomizzati in tre gruppi:

- RTX 500 mg x 2 + MTX (167 pz)
- RTX 1000 mg x 2 + MTX (170 pz)
- placebo + MTX (172 pz)

Rituximab e placebo sono stati somministrati per via ev al giorno 1 e dopo 15 gg preceduti da una premedicazione con 100 mg di metilprednisolone.

L'esito primario dello studio era valutare la risposta in termini di ACR<sub>20</sub> alla 24° settimana. Tra gli esiti secondari alla 24° e 48° settimana: ACR<sub>50-70</sub>, variazione media del DAS<sub>28</sub>, Low Disease Activity (LDA) e remissione. Dalla 24° settimana era previsto che i pz non in remissione (DAS<sub>28</sub> >2,6) ricevessero in aperto una dose di farmaco attivo sia se inizialmente randomizzati a RTX sia se randomizzati a placebo.

### Risultati a 24 settimane

Hanno terminato le 24 settimane di terapia:

- il 96,4% del braccio RTX 500 mg x2 + MTX
- il 96,5% del braccio RTX 1000 mg x2 + MTX
- il 92% del braccio placebo+MTX.

Alla 24° settimana l'esito primario (percentuale di pz con risposta ACR<sub>20</sub>) è stato raggiunto in un numero più alto di pazienti trattati con RTX 500 mg x 2 o RTX 1000 mg x 2 + MTX rispetto ai pz assegnati al gruppo placebo e tale differenza è risultata statisticamente significativa (rispettivamente: 54,5 e 50,6% vs 23,3%). Tra gli esiti secondari la percentuale di pz con risposta ACR<sub>50</sub> era maggiore in modo statisticamente significativo nei gruppi trattati con RTX 500 mg x 2 o RTX 1000 mg x 2 + MTX rispetto ai pz assegnati al gruppo placebo (rispettivamente: 26,3 e 25,9% vs 9,3%).

Anche per gli altri esiti secondari si sono osservate differenze rispetto a placebo statisticamente significative a favore dei gruppi in terapia con RTX+ MTX.

### Risultati a 48 settimane

Dalla 48° settimana circa il 90% dei pz in tutti i gruppi di trattamento ha ricevuto un secondo ciclo di RTX nella maggioranza dei casi a partire dalla 30° settimana.

La risposta clinica in termini di variazione di DAS<sub>28</sub> e ACR, ottenuta con RTX nei due dosaggi + MTX è stata mantenuta fino alla 48° settimana.

## 2. Rischi del trattamento

Le controindicazioni assolute al trattamento con rituximab sono indicati nel box a lato.

### Infezioni

Prima di iniziare un ciclo di trattamento con rituximab, i pazienti devono essere valutati per qualsiasi rischio potenziale di infezioni.

In realtà dagli studi non sembra emergere un aumento di infezioni gravi nei pazienti trattati con rituximab (Salliot C 2009b).

Casi molto rari di riattivazione dell'epatite B so-

no stati riportati in soggetti che hanno ricevuto rituximab incluse segnalazioni di epatite fulminante ad esito fatale. La maggior parte di questi soggetti riceveva, in realtà, anche chemioterapia citotossica. Il trattamento con rituximab è comunque controindicato nei pazienti con epatite B attiva (Smolen JS 2007).

Casi molto rari di Leucoencefalopatia Multifocale Progressiva (PML) sono stati riportati in seguito all'impiego di rituximab per il trattamento dell'artrite reumatoide e di patologie autoimmuni inclusi il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) e la vasculite. Questi casi hanno coinvolto pazienti con più fattori di rischio per la PML, inclusi la patologia di base e la terapia immunosoppressiva a lungo termine o la chemioterapia.

### Malattie cardiache

Non ci sono dati relativi alla sicurezza di rituximab nei pazienti con scompenso cardiaco moderato (classe III NYHA). Nei pazienti trattati con rituximab, si è osservato che condizioni preesistenti di ischemia cardiaca, quali l'angina pectoris, sono divenute sintomatiche, così come fibrillazione e flutter atriale. Durante l'infusione di rituximab si può verificare ipotensione, è pertanto opportuno un attento monitoraggio dei valori pressori.

### Reazioni infusionali

Rituximab è associato a reazioni infusionali, che possono essere correlate al rilascio di citochine e/o di altri mediatori chimici. Per le misure di prevenzione si rimanda alla scheda tecnica. La premedicazione con glucocorticoidi endovena riduce significativamente l'incidenza e la severità di questi eventi avversi.

Alla prima infusione di rituximab sono state descritte reazioni infusionali in circa il 35% dei trattati; tale percentuale si riduce con le somministrazioni successive. La somministrazione di corticosteroidi ev si è dimostrata efficace nel ridurre la frequenza e la gravità delle reazioni da infusione (Smolen JS 2007).

#### Controindicazioni assolute di RTX

- Infezioni attive gravi (ad es. tubercolosi, sepsi e infezioni opportunistiche, infezione da HBV)
- pazienti gravemente immunocompromessi (ad es. ipogammaglobulinemia o laddove i valori di CD4 o CD8 sono molto bassi)
- scompenso cardiaco grave (classe IV New York Heart Association) o malattia cardiaca grave e non controllabile.

## Neoplasie

Sulla base dell'esperienza limitata con rituximab nei pazienti affetti da artrite reumatoide non si può escludere, al momento, un possibile rischio di sviluppo di tumori solidi, sebbene i dati attuali non sembrano suggerire un incremento di tale rischio (Khraishi M 2009).

## Utilizzo di vaccini

La sicurezza dell'immunizzazione con vaccini virali vivi in corso di terapia con rituximab non è stata studiata. Perciò la vaccinazione con vaccini con virus vivo è controindicata durante la terapia con rituximab.

I pazienti trattati con tale farmaco possono ricevere vaccinazioni con virus non vivo (inattivato o da ingegneria genetica).

Le percentuali di risposta ai vaccini con virus non vivo possono essere ridotte. In uno studio randomizzato, pazienti con artrite reumatoide trattati con rituximab e MTX hanno avuto percentuali di risposta sovrapponibili a quelle dei pazienti che hanno ricevuto solo MTX; comunque le risposte ai vari vaccini possono essere ridotte. Se vengono richieste vaccinazioni con virus non vivo durante la terapia con rituximab, queste devono essere completate almeno 4 settimane prima dell'inizio del successivo ciclo (Bingham III CO 2010).

## Indicatori di monitoraggio della raccomandazione

### 1° indicatore

**Numeratore:** n. pz che hanno assunto RTX da solo e in associazione a cDMARDs.

**Denominatore:** tutti i pz inseriti nel registro al momento in cui iniziano il 1° biologico.

### 2° indicatore

**Numeratore:** n. pz che hanno assunto RTX (da solo o in associazione a cDMARDs), come 2° biologico.

**Denominatore:** pz che passano a un 2° biologico.

## Quesito 6    Quale posto in terapia per abatacept?

### RACCOMANDAZIONE

In considerazione delle attuali indicazioni registrate:

*“Abatacept in combinazione con metotressato è indicato per il trattamento dell’artrite reumatoide attiva da moderata a grave in pazienti adulti che hanno avuto una risposta insufficiente alla precedente terapia con uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARDs) incluso metotressato (MTX) o un inibitore del Fattore di Necrosi Tumorale (TNF)-alfa”;*

dopo un’analisi della letteratura disponibile e in coerenza con le raccomandazioni già elaborate per gli altri farmaci biologici, il gruppo di lavoro concorda che abatacept, in combinazione con MTX rappresenta una opzione terapeutica in presenza di tutte le seguenti condizioni:

- AR attiva o con danno strutturale progressivo (*vedi definizione a pag. 9*);
- fallimento o intolleranza ad almeno un cDMARD.

Sebbene abatacept, possa essere utilizzato come 1° biologico, il GdL ribadisce l’opportunità di **utilizzare preferibilmente un anti-TNF alfa come prima opzione di trattamento.**

In assenza di studi di confronto “testa a testa” fra abatacept e tocilizumab, la scelta della strategia terapeutica alternativa all’anti-TNF alfa dovrà essere decisa caso per caso secondo il giudizio del reumatologo, in base alle specifiche caratteristiche del singolo paziente e al miglior rapporto costo/beneficio.

La formulazione sottocutanea di abatacept è risultata sovrapponibile in termini di efficacia e sicurezza a quella endovenosa.

### Motivazione e commenti del gruppo di lavoro

Abatacept è una proteina recettoriale di fusione, solubile, prodotta attraverso la tecnologia del DNA ricombinante .

E’ disponibile in polvere da ricostituire in soluzione per infusione endovenosa in flacone da 250 mg e in siringa preriempita da 25 mg/ml per la somministrazione sottocutanea settimanale dopo una prima dose di carico per via endovenosa.

#### 1. Benefici del trattamento

Una revisione della letteratura (Maxwell L 2009) ha individuato 7 studi randomizzati controllati (2.908 pazienti) in cui abatacept solitamente in associazione con un cDMARD (in un solo studio di piccole dimensioni abatacept era associato a etanercept) è stato confrontato col placebo. Un unico studio a tre bracci ha confrontato abatacept e infliximab verso placebo; la numerosità del campione non ha consentito un confronto diretto fra i due farmaci biologici.

Dei 7 studi inclusi nella metanalisi, 3 hanno valutato abatacept come prima linea di trattamento con biologico, 3 come seconda linea di biologico, 1 includeva pazienti in 1° e 2° linea di terapia.

Indipendentemente dalla linea di trattamento la revisione mostra una probabilità doppia di abatacept rispetto al placebo di raggiungere un ACR<sub>50</sub> dopo un anno di trattamento.

Il gruppo trattato con abatacept presenta un maggior numero di infezioni rispetto al placebo; l’associazione con etanercept aumenta la frequenza degli eventi avversi. La revisione conclude per una efficacia e sicurezza del farmaco e sulla inopportunità di associarlo ad altro farmaco biologico; tale giudizio però è basato su studi anche di piccole dimensioni e di breve durata.

Recentemente alcuni lavori sembrano suggerire una sua maggiore efficacia in pazienti sieropositivi (FR e/o anticorpi anti-citrullina) (Maneiro RJ 2013; Gottenberg JE 2012).

Uno studio condotto su 509 pazienti MTX-naive con “early reumatoid arthritis” (<2 anni) ha dimostrato l’efficacia, sicurezza e tollerabilità di abatacept associato all’MTX nei confronti dell’MTX da solo (Westhovens R 2009).

I risultati di quest'ultimo studio e della metanalisi di Singh (Singh JA 2010a) sono stati descritti e commentati nel report di EMA, a supporto del parere favorevole all'estensione d'indicazione terapeutica di abatacept in associazione con MTX come prima linea di trattamento con biologico.

E' importante osservare che sulla base dei risultati dello studio (Westhovens R et al. 2009) l'Agenzia regolatoria europea ha espresso parere non favorevole all'uso di ABA in pz MTX naive in monoterapia (EMA abatacept).

**La formulazione sottocutanea** di abatacept, disponibile in commercio da maggio 2013, si è dimostrata sovrapponibile in termini di efficacia e sicurezza a quella endovenosa sulla base dei risultati di 4 studi di fase 3. Tra questi uno ha dimostrato la comparabilità tra le due vie di somministrazione (Genovese MC 2011) mentre gli altri tre hanno meglio definito il profilo di sicurezza e immunogenicità di questa nuova formulazione.

Inoltre la formulazione sc è stata studiata nel primo RCT "testa a testa" che ha confrontato l'efficacia e la sicurezza di abatacept sc 125 mg alla settimana senza dose di carico verso adalimumab sc 40 mg ogni 2 settimane, entrambi in associazione a MTX, come prima linea biologica, in pazienti adulti con AR (Studio AMPLE - Weinblatt ME 2013).

Lo studio, della durata di 2 anni, è stato condotto in singolo cieco secondo un disegno di non inferiorità (margine 12%), su un totale di 648 pazienti (318 Abatacept vs 328 ADA).

I criteri d'inclusione dello studio erano: una durata di malattia inferiore ai 5 anni, un'attività di malattia  $DAS_{28} > 3.2$ , una risposta non adeguata o mai trattati con MTX; i pazienti potevano continuare ad assumere cortisone, SSZ o idrossiclorochina.

Le caratteristiche dei pazienti al baseline erano: età media 51 anni; durata media di malattia di 1,9 anni nel gruppo ABA e 1,7 nel gruppo ADA;  $DAS_{28}$  medio di 5,5 in entrambi i gruppi. La dose media di MTX era di circa 17 mg/sett per entrambi i gruppi.

L'esito primario era la valutazione ad 1 anno della percentuale di pazienti che aveva raggiunto un  $ACR_{20}$  nei due gruppi di trattamento.

Tra gli esiti secondari: la valutazione della percentuale di risposta in termini di  $ACR_{50/70}$ , la variazione dal baseline del punteggio  $DAS_{28}$ , la percentuale di pz in remissione definita come  $DA-S_{28} > 2,6$  o la percentuale di pz con bassa attività di malattia (LDA)  $DAS_{28} \leq 3,2$ .

### Risultati efficacia a 1 anno

La percentuale di pazienti che ha ottenuto una riduzione del 20% dell'ACR era pari al 64% nel gruppo trattato con ABA+MTX e al 63% in quello in trattamento con ADA+MTX. L'analisi dei dati effettuata per *intention to treat* ha dimostrato la non inferiorità di ABA+MTX rispetto ADA+MTX con una differenza assoluta tra i due trattamenti pari a 1,8% [IC95% (-5,6% - 9,2%)]. Questo risultato è stato di fatto confermato da un'analisi *per protocol* ( $\Delta$  1,1 IC95% [1,1% -6,5-8,5%]).

Rispetto agli **esiti secondari** i due trattamenti sono risultati altrettanto comparabili, così come le cinetiche di risposta e l'inibizione della progressione del danno osteo-articolare all'RX.

### Risultati efficacia a 2 anni

I pazienti dello studio AMPLE sono stati osservati in singolo cieco per un ulteriore anno di terapia e i risultati a 2 anni sono stati descritti in un report successivo (Schiff M 2013). Al termine dei 2 anni la percentuale di pz che aveva completato il periodo di osservazione era del 79% (252/318) nel gruppo ABA+MTX e del 74,7% (245/328) nel gruppo ADA+MTX.

I motivi principali di sospensione della terapia erano la comparsa di effetti collaterali (3,5% per ABA e 9,1% per ADA) e la perdita di efficacia (6,0% per ABA e 4,9% per ADA). Il report non riporta una valutazione statistica di tali differenze.

L'analisi complessiva dei risultati a 2 anni ha di fatto confermato la comparabilità fra i due trattamenti su tutti gli esiti valutati.

### Risultati sicurezza a 2 anni

La frequenza complessiva di eventi avversi è risultata sovrapponibile tra i due gruppi in studio (92% vs 91,5%) mentre si è osservata una frequenza di sospensione del trattamento a causa di EA gravi superiore in modo statisticamente significativo nel gruppo ADA 4,9% vs 1,6% ( $\Delta$  assoluta -3,3 [IC95% da -9,5 a -1,9]).

Il NICE nel 2013 (TA280) ha aggiornato il precedente Technology Appraisal e attualmente raccomanda abatacept "in combinazione con MTX come un'opzione di trattamento dell'AR dell'adulto che non abbia risposto in maniera adeguata a due cDMARDS tradizionali, incluso il MTX secondo i criteri descritti nel TA130 del 2007 per l'uso appropriato di adalimumab, etanercept e infliximab".

Tale raccomandazione legata a condizioni economiche migliorative rispetto a quelle negoziate in precedenza, consente l'uso di Abatacept in prima

linea biologica come ulteriore opzione terapeutica di cui i pazienti possono beneficiare.

#### Controindicazioni assolute di ABA

Infezioni gravi ed incontrollate come sepsi e infezioni opportunistiche

## 2. Rischi del trattamento

Le controindicazioni assolute al trattamento con abatacept sono elencate nel box a lato.

**Infezioni.** Sono state riportate gravi infezioni, incluse sepsi e polmonite, con l'uso di abatacept. Gli studi pilota controllati con placebo attualmente disponibili non hanno mostrato un aumento della tubercolosi. Tuttavia, i pazienti devono essere valutati per uno stato di tubercolosi latente prima di iniziare il trattamento con abatacept.

Le terapie con farmaci biologici in generale sono state associate a una possibile riattivazione dell'epatite B (Salliot C 2005).

**Neoplasie.** Negli studi clinici controllati la frequenza di neoplasie nei pazienti trattati con abatacept e in quelli trattati con placebo sono state rispettivamente dell'1,4% e dell'1,1%. Per quanto riguarda la segnalazione di un possibile incremento di neoplasie correlato al trattamento con Abatacept l'ultimo studio pubblicato ha concluso che la prevalenza di neoplasie è sovrapponibile a quella della popolazione affetta da artrite reumatoide con prognosi severa (Khraishi M 2009, Simon TA 2009).

**Reazioni autoimmuni.** Teoricamente il trattamento con abatacept potrebbe aumentare il rischio di processi autoimmuni. Negli studi clinici controllati con placebo, il trattamento con abatacept non ha portato ad un aumento dalla formazione di autoanticorpi, come anticorpi antinucleari e anticorpi anti dsDNA.

**Vaccinazioni.** I vaccini vivi non devono essere somministrati contemporaneamente ad abatacept o entro tre mesi dalla sua interruzione. Non sono disponibili dati sufficienti sugli effetti delle vaccinazioni con vaccini attenuati nei pazienti che ricevono abatacept (HAS 2007).

## Indicatori di monitoraggio della raccomandazione

### Indicatore

**Numeratore:** n. pz che hanno assunto ABA da solo e in associazione a cDMARDs.

**Denominatore:** tutti i pz inseriti nel registro al momento in cui iniziano il 1° biologico.

## Quesito 7 Quale il posto in terapia per tocilizumab?

### RACCOMANDAZIONE

In considerazione delle attuali indicazioni registrate:

*"Tocilizumab, in associazione con metotressato (MTX), è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide (AR) attiva da moderata a grave in pazienti adulti che non abbiano risposto adeguatamente o siano intolleranti a precedente terapia con uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARDs) o antagonisti del fattore di necrosi tumorale (TNF). In questi pazienti tocilizumab può essere somministrato in monoterapia in caso di intolleranza a MTX o quando sia inappropriato continuare un trattamento con MTX.*

*Tocilizumab ha dimostrato di ridurre la percentuale di progressione del danno articolare, come valutato mediante raggi X, e di migliorare le funzioni fisiche quando somministrato in associazione con MTX";*

dopo un'analisi della letteratura disponibile e in coerenza con le raccomandazioni già elaborate per gli altri farmaci biologici, il gruppo di lavoro concorda che **tocilizumab, in combinazione con MTX** (anche in monoterapia in caso di intolleranza a MTX) rappresenta una opzione terapeutica in presenza di tutte le seguenti condizioni:

- AR attiva, o con danno strutturale progressivo (vedi definizione a pag. 9);
- Fallimento o intolleranza ad almeno un cDMARD.

Sebbene tocilizumab, possa essere utilizzato come 1° biologico, il GdL ribadisce l'opportunità di **utilizzare preferibilmente un anti-TNF alfa come prima opzione di trattamento.**

In assenza di studi di confronto "testa a testa" fra tocilizumab e abatacept, la scelta della strategia terapeutica alternativa all'anti-TNF alfa dovrà essere decisa caso per caso secondo il giudizio del reumatologo, in base alle specifiche caratteristiche del singolo paziente e al miglior rapporto costo/beneficio.

### Motivazione e commenti del gruppo di lavoro

Tocilizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato che si lega in modo specifico ai recettori dell'interleuchina-6 inibendone l'attività; è disponibile come formulazione ad uso endovenoso alla concentrazione di 20 mg/ml.

Il farmaco è sottoposto a monitoraggio AIFA con obbligo di compilazione della scheda cartacea AIFA reperibile on line all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/schede-cartacee](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/schede-cartacee)

I principali studi attualmente disponibili sono rappresentati da 5 RCT registrativi di fase III di cui 4 sono studi di confronto col placebo (Emery P. 2008, Smolen JS 2008, Genovese MC 2008a, Kremer JL 2010); il quinto studio registrativo è uno studio di non inferiorità di confronto con MTX (Jones G. 2010). Sono inoltre stati eseguiti studi in aperto come estensione degli RCT, in particolare per valutare la sicurezza, in cui il TCZ è uti-

lizzato alla dose di 8mg/kg. Dall'analisi dei quattro studi vs placebo si può affermare che il farmaco (somministrato alla dose di 4 o di 8 mg/Kg ev ogni 4 settimane), a 24 settimane si è dimostrato efficace nel migliorare l'esito primario (indice ACR<sub>20</sub>). Dall'unico studio registrativo che dopo una fase randomizzata valuta il farmaco sul lungo termine (lo studio dopo il 1° anno è prevalentemente in aperto) si può osservare che a 104 settimane la percentuale di pazienti in cui si è ridotta la progressione del danno articolare o di quelli senza tale danno è maggiore nel gruppo trattato rispetto al controllo con placebo. Per quanto riguarda lo studio di confronto con MTX, TCZ 8 mg/kg ogni 4 settimane si è dimostrato non solo non inferiore ma anche superiore a MTX (7,5—20 mg/sett.) alla 24° settimana di trattamento sull'esito primario (ACR<sub>20</sub>).

Inoltre la revisione della letteratura effettuata dal gruppo di lavoro ha portato al reperimento di tre revisioni sistematiche di cui una Cochrane (Singh JA 2010c) (che fa riferimento in modo specifico al

tocilizumab, una seconda che invece considera il tocilizumab, ma nell'ambito dei farmaci biologici attualmente disponibili (Salliot C 2011), una terza che effettua un confronto indiretto fra i risultati degli studi con tocilizumab rispetto agli studi con gli altri farmaci biologici utilizzando una metodologia diversa dalla metanalisi (Bergman GJ 2010). Sono stati inoltre reperiti un Health Technology Appraisal del NICE (TA247) e alcune Linee Guida (vedi pag 45).

## 1. Benefici del trattamento

Oltre che in studi di fase I e II, il TCZ è stato studiato in quattro studi registrativi (RADIATE, OPTION, TOWARD e LITHE) (Emery P 2008, Smolen J 2008, Genovese MC 2008a, Kremer JL 2011) in cui il farmaco è stato confrontato col placebo ed in uno studio registrativo di confronto con MTX (AMBITION).

In tutti i cinque studi l'esito primario è la proporzione di pazienti che ottengono un miglioramento del 20% dei segni e dei sintomi dell'AR secondo i criteri dell'ACR (ACR<sub>20</sub>) alla settimana 24; in tutti la modificazione del DAS<sub>28</sub> come miglioramento o come remissione della patologia è stato valutato come esito secondario. I pazienti arruolati presentavano un'artrite reumatoide da moderata a grave definita secondo i criteri ACR e una durata della malattia  $\geq 6$  mesi ( $\geq 3$  mesi per lo studio AMBITION).

### Studio RADIATE

È un RCT vs placebo di 499 pazienti con risposta inadeguata o intolleranza ad uno o più anti-TNF alfa (etanercept, adalimumab, infliximab), con una durata media di malattia di circa 12 anni e con DAS<sub>28</sub> elevato (i valori medi dei tre bracci erano compresi tra 6,78 e 6,80). I pazienti hanno assunto per tutta la durata dello studio MTX (10 - 25 mg/sett.) e sono stati randomizzati a ricevere in aggiunta TCZ ev 4 mg/kg (163 pz) oppure 8 mg/kg (175 pz.) oppure placebo (160 pz) ogni 4 settimane per un totale di 24 settimane. Alla settimana 16 era prevista la somministrazione di una *rescue therapy* (TCZ 8mg/kg + MTX) in tutti i casi di fallimento della terapia (ovvero riduzione <20% del numero delle articolazioni dolenti e tumefatte) (Emery P 2008).

**Risultati.** Alla settimana 24 l'endpoint primario (percentuale di pz con risposta ACR<sub>20</sub>) è stato raggiunto da un numero maggiore di pazienti trattati con TCZ 8 mg/die o 4 mg/die rispetto ai pazienti assegnati al placebo e tale differenza è risultata statisticamente significativa (rispettivamente 50%, 30,4% e 10,1%;  $p < 0,001$ ). A 24 set-

timane la percentuale di pazienti in remissione di malattia (ovvero con un valore di DAS<sub>28</sub> < 2,6) è stata del 30,1% e del 7,6% rispettivamente con TCZ 8 mg/kg e 4 mg/kg vs 1,6% con placebo. Un maggior numero di pazienti trattati con TCZ 4 mg/kg (19%) o placebo (41%) ha fatto ricorso alla *rescue therapy* rispetto ai pazienti a cui è stato somministrato TCZ 8 mg/kg (11%).

### Studio OPTION

È un RCT verso placebo condotto in 623 pazienti con risposta inadeguata al MTX; i pazienti erano affetti da AR da circa 7 anni ed avevano un DAS<sub>28</sub> medio di 6,8 e circa il 12% aveva assunto in precedenza un anti-TNF alfa. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere TCZ ev 4 mg/kg (214 pz) o 8 mg/kg (205 pz) oppure placebo (204 pz) ogni 4 settimane per 24 settimane; in aggiunta tutti i pazienti hanno assunto anche MTX 10-25 mg/sett (Smolen JS 2008).

**Risultati.** La proporzione dei pazienti che ha ottenuto una risposta ACR<sub>20</sub> alla settimana 24 è stata maggiore nel gruppo trattato con TCZ 8 mg/kg (59%; 120/205 pz.), 4 mg/kg (48%; 102/213 pz.) rispetto al placebo (26%; 54/204 pz) ( $p < 0,0001$ ).

La *rescue therapy* (TCZ 8mg/kg + steroidi intrarticolari o un aumento nella dose di corticosteroidi orali) prevista alla settimana 16 in caso di fallimento della terapia (ovvero riduzione < 20% del numero delle articolazioni dolenti e tumefatte) è stata assunta da 68 (33%) pazienti del gruppo placebo, 31 (14,5%) pazienti del gruppo TCZ 4 mg/kg e 19 (9%) pazienti trattati con TCZ 8 mg/kg. A 24 settimane la percentuale di pazienti in remissione di malattia (ovvero con un valore di DAS<sub>28</sub> < 2,6) è stata del 27% e del 13% rispettivamente con TCZ 8 mg/kg e 4 mg/kg verso 0,8% con placebo.

### Studio TOWARD

È un RCT vs placebo in 1220 pazienti con AR e risposta inadeguata ai cDMARDs; l'età media dei pazienti arruolati era di 54 anni, la durata media della AR di 9,8 anni ed il 99% dei pazienti era già stato trattato con uno o più cDMARDs.

Sono stati esclusi i pazienti che avevano avuto una risposta inadeguata agli anti-TNF alfa. I pazienti sono stati randomizzati a TCZ 8 mg/kg + cDMARDs (805 pz.) oppure placebo + cDMARDs (415 pz.) somministrati ogni 4 settimane; la *rescue therapy* era costituita da dosi aggiuntive di cDMARDs e/o glucocorticoidi orali o intrarticolari (Genovese MC 2008a).



**Risultati.** L'endpoint primario alla settimana 24 è stato raggiunto nel 60,8% dei pazienti trattati con TCZ verso il 24,5% dei pazienti del gruppo placebo ( $p < 0,0001$ ).

Il 93% dei pazienti (751 pz) nel gruppo TCZ e l'89% dei pazienti (370 pz) nel gruppo placebo hanno concluso lo studio; 40 pazienti si sono ritirati a causa degli eventi avversi (4% gruppo TCZ vs 2 % gruppo placebo). A 24 settimane la percentuale di pazienti in remissione di malattia (ovvero con un valore di DAS<sub>28</sub> < 2,6) è stata del 30% e del 3% rispettivamente con TCZ 8 mg/kg e con placebo.

### Studio LITHE

È un RCT, controllato, in doppio cieco, a gruppi paralleli di fase III in cui pazienti adulti con AR da moderata a grave, con risposta insufficiente a MTX e con almeno una erosione articolare sono stati inizialmente randomizzati a ricevere placebo, TCZ 4 mg/kg e TCZ 8 mg/kg ogni 4 settimane; tutti ricevevano contemporaneamente MTX (10-25 mg/settimana).

Lo studio aveva lo scopo di verificare:

- l'efficacia di TCZ nella riduzione dei segni e dei sintomi dell'AR a 24 settimane (ACR<sub>20</sub>),
- l'efficacia nella prevenzione del danno articolare valutato radiologicamente mediante uno Sharp Score modificato a 52 e 104 settimane, l'efficacia nel miglioramento della funzionalità fisica misurata mediante l'Health Assessment Questionnaire - Disability Index (HAQ - DI) a 52 e 104 settimane,
- la sicurezza a lungo termine di TCZ.

Durante le prime 52 settimane lo studio è stato condotto in doppio cieco anche se, dalla 16<sup>o</sup> settimana, ai pazienti che avevano un miglioramento <20% rispetto al baseline nel numero delle articolazioni dolenti o tumefatte veniva offerto, in cieco, un primo step di terapia di salvataggio che consisteva in TCZ 4 mg/kg ogni 4 settimane, TCZ 8 mg/kg ogni 4 settimane e TCZ 8 mg/kg ogni 4 settimane per i pazienti inizialmente randomizzati rispettivamente a placebo, TCZ 4 mg/kg e TCZ 8 mg/kg. Se dopo 3 dosi del primo step di terapia di salvataggio i pazienti non raggiungevano un ACR>20% passavano a TCZ 8 mg/kg ogni 4 settimane. Se anche 3 dosi del secondo step di terapia di salvataggio non comportavano un miglioramento dell'ACR<sub>20</sub> i pazienti uscivano dallo studio.

Dalla settimana 52 i pazienti che non presentavano una buona risposta (definita come risposta ACR<sub>70</sub> - miglioramento > 70% nel numero di articolazioni dolenti/tumefatte - in due visite consecutive) passavano al trattamento in aperto con

TCZ 8 mg/kg; quelli che invece raggiungevano un ACR<sub>70</sub> potevano continuare il trattamento inizialmente assegnato (placebo, TCZ 4 mg/kg o TCZ 8 mg/kg tutti associati a MTX) in doppio cieco con la possibilità successivamente di passare a TCZ 8 mg/kg + MTX in aperto in caso di perdita di efficacia.

Dopo 104 settimane, i pazienti potevano entrare in una fase in aperto supplementare di altri 3 anni.

L'efficacia clinica è stata valutata a 24, 52 e 104 settimane sulla popolazione ITT. I dati radiografici mancanti o relativi a pazienti sottoposti a terapia di salvataggio sono stati estrapolati a 52 settimane se il paziente disponeva di una valutazione radiologica al baseline e di almeno una valutazione radiologica prima dello switch alla terapia di salvataggio.

Lo studio ha arruolato 1196 pazienti, dei quali alla randomizzazione 393 sono stati trattati con placebo, 399 con TCZ 4 mg/kg e 398 con TCZ 8 mg/kg. Al baseline, l'età media dei pazienti era 52 anni, la durata media di malattia 9,2 anni, il DAS28 medio 6,5 e HAQ-DI medio 1,5 mentre il numero medio di cDMARDs assunti al baseline era solo 1,6 per paziente nonostante la lunga durata della malattia; il 71-78% dei pazienti era stato trattato con cDMARDs e l'11% con anti-TNF alfa.

**Risultati.** Di seguito sono riportati i risultati a 24 settimane estrapolati dall'EPAR del farmaco, quelli a 52 settimane (Kremer JL 2011) e quelli a 104 settimane riportati nell' EPAR e successivamente pubblicati (Fleishmann RM 2013).

### Risultati a 24 settimane

Alla settimana 24, dei 1095 pazienti che hanno concluso la prima parte dello studio l'endpoint primario (percentuale di pazienti con una risposta ACR<sub>20</sub> valutati secondo ITT) è stato raggiunto nel 56% dei pazienti trattati con TCZ 8 mg/kg, nel 51% dei trattati con 4 mg/kg e nel 27% dei pazienti del gruppo placebo (differenza statisticamente significativa). A 24 settimane anche le percentuali di pazienti in ACR<sub>50</sub> e ACR<sub>70</sub> sono state maggiori per TCZ 8 mg/kg (ACR<sub>50</sub>: 32% e ACR<sub>70</sub>: 13%) e TCZ 4 mg/kg (ACR<sub>50</sub>: 25%, ACR<sub>70</sub>: 11%) rispetto a placebo (ACR<sub>50</sub>: 10%, ACR<sub>70</sub>: 2%) (differenze statisticamente significative).

Dal punto di vista metodologico desta qualche perplessità l'analisi definita ITT dei dati disponibili; infatti dalla 16<sup>o</sup> settimana era possibile modificare la terapia in caso di inefficacia e i dati relativi ai pazienti che hanno effettuato lo switch non sono quelli reali, ma sono stati estrapolati sulla

base dei dati disponibili prima della terapia di salvataggio. Questo rende meno conservativa l'analisi che non può essere definita ITT.

### Risultati a 52 e 104 settimane

A 52 settimane, la terapia con TCZ (4 mg/kg o 8 mg/kg) + MTX ha ridotto la progressione del danno articolare in misura maggiore rispetto al placebo + MTX (Total Sharpe Score (TSS) modificato Genant - valori da 0 a 200 - rispettivamente di 0,34, 0,29 e 1,13: differenze statisticamente significative rispetto al placebo). Risultati analoghi si sono ottenuti in termini di miglioramento della funzione fisica. Tra gli esiti secondari, la proporzione di pazienti che ha raggiunto una risposta clinica maggiore (raggiungimento della risposta ACR > 70 per  $\geq 6$  mesi) è stata del 4% nel gruppo TCZ 4 mg/kg e del 6,5% nel gruppo TCZ 8 mg/kg vs 0,5% nel gruppo placebo (differenze statisticamente significative). La percentuale di pazienti senza progressione radiologica della malattia (cambiamento del TSS  $\leq 0$ ) è stata significativamente maggiore con TCZ (4 mg/kg: 81%, 8 mg/kg: 84%) rispetto a placebo (67%), mentre la percentuale di pazienti in remissione di malattia (DAS<sub>28</sub> < 2,6) è stata del 47% con TCZ 8 mg/kg e dell'8% con placebo. I pazienti trattati con TCZ hanno inoltre evidenziato una maggiore diminuzione di HAQ-DI rispetto al baseline (esito primario dello studio) (-144.1 e -128.4 U, rispettivamente con TCZ 8 mg/kg e 4 mg/kg e -58.1 U con placebo, differenze entrambe statisticamente significative). Un numero significativamente maggiore di pazienti trattati con TCZ 8 mg/kg ha avuto un miglioramento del punteggio HAQ-DI > 0,3U per più di 6 mesi.

Alla settimana 52 i pazienti che sono passati alla fase in aperto con TCZ 8 mg/kg variano dal 62% al 68% tra i tre gruppi di trattamento; i pazienti che avevano mantenuto nel tempo una buona risposta (>70% miglioramento nel numero di articolazioni dolenti/tumefatte in due visite consecutive) hanno continuato la terapia in doppio cieco (15% dei pazienti del gruppo placebo ed il 22% dei pazienti trattati con tocilizumab). Tali dati sono stati ricavati dall'analisi dell'EPAR dell'EMA.

A 104 settimane il 73% dei pazienti inizialmente randomizzati al placebo ed il 78% dei randomizzati al gruppo TCZ hanno completato lo studio: tra questi, la percentuale di pazienti che ha assunto la terapia in doppio cieco a due anni è variata tra il 10% e il 13% tra i tre gruppi di trattamento; i restanti pazienti (87-90%) sono passati alla fase in aperto e pertanto hanno assunto TCZ 8 mg/kg. L'analisi è stata comunque ITT.

A 104 settimane la terapia con TCZ+ MTX ha ridotto la progressione del danno articolare in misura maggiore rispetto al placebo + MTX

(valori di TSS: TCZ 8 mg/kg 0,25, placebo 1,17; i valori per TCZ 4 mg/kg non sono riportati nell'EPAR).

È stato inoltre evidenziato che il 75% dei pazienti randomizzati a TCZ 4 mg/kg, l'83% di quelli randomizzati a TCZ 8 mg/kg e il 66% dei randomizzati al placebo non ha avuto progressione radiologica (variazione del TSS rispetto al baseline  $\leq 0$ ).

C'è da sottolineare che la proporzione dei pazienti senza progressione del danno articolare è stata maggiore nel secondo anno rispetto al primo anno di terapia, anche nel gruppo di pazienti inizialmente randomizzati al placebo, la maggior parte dei quali infatti è passata alla fase in aperto con TCZ 8 mg/kg.

Anche per quanto riguarda la funzionalità fisica (misurata come HAQ-DI), a due anni si è osservato un miglioramento più evidente nei pazienti inizialmente randomizzati a TCZ (variazione del punteggio HAQ-DI con placebo, TCZ 4 mg/kg e 8 mg/kg rispettivamente di: -139,4, -287,5, -320,8). La percentuale di pazienti in remissione di malattia (DAS<sub>28</sub> < 2,6) a 104 settimane è risultata 65% in quelli trattati con TCZ 8 mg/kg rispetto a 53% di quelli trattati con placebo. Tali dati sono stati ricavati dall'analisi dell'EPAR dell'EMA e del report pubblicato dello studio LITHE a 2 anni (Fleishmann RM 2013).

### Estensione dello studio

Lo studio sta proseguendo completamente in aperto per ulteriori 3 anni durante i quali TCZ viene somministrato alla dose di 8 mg/kg ev associato a MTX.

I dati a due anni (Fleishmann RM 2013) accorpati a quelli relativi alle estensioni in aperto degli altri studi registrativi (studi OPTION, TOWARD, AMBITION e RADIATE), sono presentati a pag. 43 del presente documento.

### Studio AMBITION

È un RCT in doppio cieco double dummy vs MTX in 673 pazienti con AR da moderata a grave da almeno tre mesi; sono stati esclusi quelli con risposta inadeguata ad un precedente trattamento con anti-TNF alfa oppure che avevano assunto MTX nei 6 mesi precedenti l'arruolamento o nel caso in cui avessero interrotto la terapia con MTX a causa della comparsa di eventi avversi o per inefficacia. Si tratta di uno studio di non inferiorità (margine di non inferiorità di - 12%); nel caso in cui la non inferiorità fosse dimostrata, lo studio prevedeva di valutare la superiorità di TCZ rispetto a MTX nella popolazione ITT.

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere TCZ 8 mg/kg ogni 4 settimane oppure MTX per os a dosi crescenti (da 7,5 mg/sett a 20 mg/sett). Lo

studio per i pazienti che hanno partecipato in USA, Canada e Israele prevedeva un terzo gruppo con placebo per 8 settimane seguito da TCZ 8 mg/kg per 16 settimane, per la durata complessiva di 24 settimane. Tutti i pazienti hanno assunto anche folati ( $\geq 5$  mg/sett) (Jones G. 2010).

**Risultati.** Il 93% dei pazienti trattati con TCZ ed il 92% dei pazienti trattati con MTX hanno completato lo studio; circa il 66% dei pazienti non era mai stato trattato con MTX e la durata media della malattia era di 5 anni nei pazienti MTX naive e di 6,4 anni in quelli già trattati in precedenza con MTX. L'8,3% dei pazienti nel gruppo TCZ e il 7,4% dei pazienti nel gruppo MTX ha assunto in precedenza anti-TNF alfa.

Alla settimana 24 TCZ è risultato non inferiore al MTX nella popolazione per Protocol, in quanto l'endpoint primario (ACR<sub>20</sub>) è stato raggiunto dal 70,6% dei pazienti trattati con TCZ e dal 52,1% dei pazienti trattati con MTX ( $p < 0,001$ ). È stata quindi eseguita l'analisi di superiorità ITT che ha dimostrato la superiorità del TCZ rispetto a MTX in termini di ACR<sub>20</sub>, con una differenza pesata di 0,19 (95% CI 0,11- 0,27;  $p < 0,001$ ).

#### Studi registrativi: estensione dei dati di efficacia e sicurezza a 4,6 anni (Genovese MC 2013)

L'efficacia e la sicurezza a lungo termine di TCZ è stata valutata nei pazienti che hanno partecipato ai 5 studi registrativi e alle loro fasi di estensione e che avevano ricevuto almeno una dose di TCZ:

- studi OPTION (pazienti Inadequate Responder/MTX-IR), TOWARD (pazienti Inadequate responder/cDMARDs -IR), RADIATE (pazienti Inadequate Responder/anti-TNF-IR), AMBITION (TCZ in monoterapia in pz MTX naive/ Never Exposed/NE o Never Failed/NF),
- estensione degli studi precedenti (GROWTH95 e 96) ed estensione dello studio LITHE.

Alla data di cut off del 17 febbraio 2010 i pz che avevano ricevuto almeno una dose di TCZ erano 4009 e nell'ambito di tale popolazione sono poi stati individuati 3 sottogruppi a seconda del loro iter terapeutico:

- 2904 pazienti con risposta inadeguata a cDMARDs (studi OPTION, LITHE e TOWARD),
- 618 pazienti in monoterapia, MTX NE o NF (studio AMBITION),
- 464 pazienti con risposta inadeguata ad un anti-TNF alfa (studio RADIATE).

Per ogni gruppo di pz i dati sono stati analizzati a 216 (NE/NF MTX e TNF-IR) o 240 (MTX-IR) settimane di terapia.

Il report pubblicato da Genovese et al. 2013 non descrive le percentuali di abbandono dello studio

a 4,6 anni. Tale dato viene invece riportato nel report di EMA sui 4009 pazienti a 3,6 anni ed è del 26,5% (1064 pz); la più alta percentuale di abbandono per mancanza di efficacia, 10,6%, si è verificata nel gruppo di pazienti resistenti al trattamento con anti-TNF alfa; se si considerano le percentuali di sospensione dello studio RADIATE, in cui sono stati reclutati esclusivamente pazienti con risposta inadeguata o intolleranza agli anti-TNF alfa, sono 13% con TCZ 8 mg/kg, 15% con TCZ 4 mg/kg e 9% con placebo.

#### Efficacia a 4,6 anni (240 settimane)

I principali esiti valutati dallo studio per i 3 gruppi di pz individuati erano:

- ACR<sub>20/50/70</sub>
- Bassa Attività di malattia come DAS<sub>28</sub>  $\leq 3,2$  (LDA)
- Remissione di malattia come DAS<sub>28</sub>  $< 2,6$

#### Risultati. ACR<sub>20/50/70</sub>

1. NE/NF MTX alla 204 sett: 85,9% - 67,7% e 56,6%
2. MTX-IR alla 228 sett: 83,7%, 63,3% e 45,0%
3. TNF-IR alla 216 sett: 74,2%, 51,6% e 24,2%

I risultati mostrano che dopo un aumento della risposta alla 12<sup>o</sup> settimana, la percentuale di pz che migliora era stabile o continuava ad aumentare fino al termine del periodo di osservazione.

Rispetto agli esiti di attività di malattia il numero di pz valutabili alla fine del periodo di osservazione erano: 92 nel gruppo NE/NF MTX, 446 nel gruppo MTX-IR e 54 nel gruppo TNF-IR. Un DAS<sub>28</sub>  $\leq 3,2$  (LDA) era raggiunto in % simili nei gruppi naive o MTX-IR (75% e 74% rispettivamente) e nel 57% dei pz TNF-IR, mentre la remissione della malattia (DAS<sub>28</sub>  $< 2,6$ ) era ottenuta nel 57,6%, 61,2% e 35,2% rispettivamente dei pz NE/NF MTX, MTX-IR e TNF-IR.

Questi risultati di fatto confermano gli effetti di TCZ già evidenziati dagli studi registrativi di più breve durata, si osserva inoltre il mantenimento della risposta clinica e funzionale per il tempo di osservazione di 4,6 anni.

#### Sicurezza a 4,6 anni (240 settimane)

Dei 4009 pazienti considerati, 3471 hanno ricevuto TCZ per almeno 1 anno, 3026 per almeno 2 anni, 2732 per almeno 3 anni e 3063 per più di tre anni.

Complessivamente il tasso di sospensione della terapia a causa della comparsa di un evento avverso è stato di 6,9 per 100 pz/anno nel gruppo di controllo; di 10,1 per 100 pz/anno nel gruppo in terapia con TCZ 4mg/kg e di 10,2 per 100 pz/anno in 8 mg/kg.

I tassi di sospensione per EA erano simili nelle 3 popolazioni individuate e nel gruppo di controllo durante i primi 12 mesi di terapia così come il tasso di eventi avversi più gravi (da 13,6 a 14,5 per 100 pz/anno). Entrambi EA e SAE tendevano a ridursi dopo il primo anno di esposizione al farmaco.

I dati di sicurezza sono esposti in dettaglio nel capitolo "Rischi".

Di seguito sono infine descritti altri tre RCT di cui due di supporto agli studi registrativi, condotti in Giappone, pubblicati contestualmente ed inclusi nel dossier EMA. I due studi di supporto hanno confrontato TCZ vs cDMARDs (SAMURAI study) e TCZ verso MTX (SATORI study). Il terzo è uno studio di confronto diretto TCZ vs adalimumab (ADACTA study).

In tutti e tre gli studi TCZ era somministrato in monoterapia.

### Studio SAMURAI

È un RCT in cieco con 306 pazienti (età media 53 anni) affetti da AR da almeno 6 mesi ma meno di 5 anni (durata media della malattia 2,3 anni), con risposta inadeguata ad almeno un cDMARD o ad un farmaco immunosoppressore. TCZ 8 mg/kg ogni 4 settimane (158 pz) è stato confrontato verso cDMARDs (148 pz) per 52 settimane; l'efficacia del trattamento è stata valutata attraverso la variazione, rispetto al baseline, di uno score radiografico basato sul metodo Sharp modificato (TSS) (Nashimoto N. 2007).

**Risultati.** Nel corso dello studio l'85% dei pazienti nel gruppo cDMARDs ha assunto MTX (dose media 8 mg/sett) in monoterapia (29%) oppure in associazione con altri cDMARDs (56%) o con altri DMARDs e/o immunosoppressori (14%).

Alla settimana 52, la progressione radiografica della malattia calcolata mediante TSS è risultata più contenuta nei pazienti trattati con TCZ rispetto ai pazienti del gruppo cDMARDs (variazione punteggio TSS rispettivamente 2,3 vs 6,1;  $p < 0,01$ ) mentre l'assenza di progressione articolare (definita come aumento di  $TSS \leq 0,5$ ) ha interessato il 56% dei pazienti trattati con TCZ e il 39% di quelli trattati con cDMARDs. Si è verificata remissione di malattia ( $DAS_{28} < 2,6$ ) nel 59% dei pazienti trattati con TCZ e nel 3% di quelli trattati con cDMARDs.

### Studio SATORI

È un RCT in doppio cieco in 125 pazienti (età media 51 anni) affetti da AR da almeno 6 mesi con risposta inadeguata ad un precedente trattamento con MTX. Sono stati randomizzati a ricevere TCZ 8 mg/kg ogni 4 settimane + placebo di MTX

(61 pz.) o MTX 8 mg/sett + placebo di TCZ (66 pz.) per 24 settimane. La durata media della malattia nei pazienti arruolati era di 8,6 anni e il  $DAS_{28}$  medio di 6,1 (Nashimoto N. 2009).

**Risultati.** Hanno completato le 24 settimane di trattamento l'89% (54/61 pz.) dei pazienti nel gruppo TCZ ed il 52% (33/66 pz.) del gruppo MTX; 21 pazienti si sono ritirati per risposta insoddisfacente (20 pz. nel gruppo MTX e 1 pz. nel gruppo tocilizumab), 6 pazienti per scarsa compliance al trattamento (4 pz. nel gruppo MTX e 2 pz. nel gruppo tocilizumab), 5 pazienti a causa di eventi avversi (3 pz. nel gruppo MTX e 2 pz. nel gruppo tocilizumab), 3 pazienti per violazione del protocollo e 3 pazienti per loro volontà.

La proporzione dei pazienti che ha ottenuto una risposta  $ACR_{20}$  alla settimana 24 è stata maggiore nel gruppo trattato con TCZ 8 mg/kg (80,3%) rispetto al MTX (25%) ( $p < 0,001$ ). La remissione di malattia ( $DAS_{28} < 2,6$ ) si è verificata nel 43,1% dei pazienti trattati con TCZ 8 mg/kg e dell'1,6% di quelli trattati con placebo.

Non è noto se i dati di questi studi, condotti su una popolazione asiatica, siano trasferibili alla nostra realtà.

### Studio ADACTA

È un RCT in doppio cieco di superiorità (ITT) in pazienti (età media 54 anni) affetti da AR da almeno 6 mesi (durata media della malattia 6,8 anni) con un  $DAS_{28}$  elevato (i valori medi erano compresi fra 6,7 e 6,8). I 326 pazienti dovevano aver assunto MTX in precedenza e averlo sospeso per intolleranza o a giudizio dell'investigatore non era appropriato continuare con MTX. Erano esclusi pazienti trattati in precedenza con farmaci biologici. In questo studio TCZ 8 mg/kg ev ogni 4 settimane (163 pz.) + placebo sc ogni 2 sett. è stato confrontato verso ADA (162 pz.) 40 mg ogni 2 sett. + placebo ev ogni 4 sett. per un periodo di 24 settimane. L'efficacia del trattamento è stata valutata attraverso la variazione del  $DAS_{28}$  rispetto al baseline alla 24 settimana (esito primario) (Gabay C 2013).

**Risultati.** La variazione del  $DAS_{28}$  alla 24 settimana (esito primario) è stata maggiore nel gruppo TCZ (-3,3) rispetto al gruppo trattato con ADA in modo statisticamente significativo (-1,8,  $\Delta -1,5$ ,  $IC_{95\%} [-1,8 -1,1]$ ). Anche esiti secondari come la % di pazienti in remissione ( $DAS_{28} < 2,6$ ) e con bassa attività di malattia ( $DAS_{28} \leq 3,2$ ) sono risultati maggiori del gruppo TCZ 8 mg/Kg (39,9% e 51,5%) rispetto al gruppo ADA 40 mg (10,5% e 19,8%).

## Revisione sistematica Cochrane

La revisione sistematica (Singh JA 2010c) aveva l'obiettivo di valutare complessivamente l'efficacia e la sicurezza di TCZ in pazienti affetti da AR. Sono stati inclusi 8 RCT di fase II o di fase III, in cui 2233 pazienti sono stati trattati con TCZ (4 mg/kg oppure 8 mg/kg) e 1101 pazienti hanno costituito il gruppo di controllo.

Degli 8 RCT inclusi, 3 sono studi di fase II di dose-finding e i restanti cinque RCT sono gli studi di fase III sopradescritti (RADIATE, OPTION, TOWARD, SAMURAI e SATORI). Ad eccezione degli studi SAMURAI, SATORI e CHARISMA (studio di fase II dose-finding), gli altri studi hanno confrontato TCZ verso placebo, entrambi associati a MTX (RADIATE, OPTION) o cDMARDs (TOWARD). La revisione sistematica ha considerato sia la monoterapia con tocilizumab sia l'associazione a cDMARDs confrontata verso placebo o cDMARDs; gli esiti valutati ed analizzati sono stati la risposta ACR<sub>50</sub> ed il profilo di sicurezza (outcome primari), ma anche le risposte ACR<sub>20</sub> e ACR<sub>70</sub>, DAS<sub>28</sub>, la qualità della vita (SF-36), la funzionalità (HAQ score o HAQ score modificato) e la progressione radiografica (outcome secondari).

Principali risultati:

- TCZ 8 mg/kg è più efficace di MTX/cDMARDs nel raggiungere una risposta ACR<sub>50</sub> [RR 3.14 (95%CI 1.35; 7.28)], ACR<sub>20</sub> [RR 2.25 (95%CI 1.58; 3.20)]; per quanto riguarda la risposta ACR<sub>70</sub> non è stata dimostrata alcuna differenza tra i due trattamenti [RR 3.21(95%CI 0.91; 11.35)];
- TCZ 8 mg/kg è più efficace del placebo nel raggiungere una risposta ACR<sub>50</sub> [RR 21.20 (95%CI 2.96; 151.74)] e ACR<sub>20</sub> [RR 6,91 (95%CI 3,21; 14,86), mentre in termini di ACR<sub>70</sub> tale efficacia è ai limiti della significatività statistica [RR 18,32 (95%CI 1,09; 307,11)];
- l'associazione TCZ 8 mg/kg + MTX è più efficace di placebo + MTX/cDMARDs nel raggiungere una risposta ACR<sub>50</sub> [RR 3.79 (95%CI 2.39; 6.00)], ACR<sub>20</sub> [RR 2,53 (95%CI 1.88, 3.39)] e ACR<sub>70</sub> [RR 5,94 (95%CI 2.83, 12.48)].

La revisione conclude che tocilizumab offre un beneficio in termini di riduzione della progressione/attività della malattia (*disease activity*) e di miglioramento della funzionalità; per quanto riguarda il profilo di sicurezza, viene però sottolineato che il trattamento con TCZ aumenta i livelli di colesterolo e la frequenza degli eventi avversi.

## Revisione sistematica di Salliot et al.

La revisione sistematica (Salliot C 2011) aveva l'obiettivo di valutare l'efficacia a 24 settimane

dei farmaci biologici attualmente disponibili in due scenari clinici:

- AR con risposta inadeguata al MTX,
- AR con risposta inadeguata (per inefficacia o mancata tollerabilità) agli anti-TNF alfa.

La revisione comprende tutti gli RCT in doppio cieco su adulti che valutano gli scenari sopra descritti, pubblicati all'ottobre 2009 in cui il farmaco biologico era somministrato per almeno 24 settimane.

Sono stati identificati 16 studi che confrontavano l'efficacia di un farmaco biologico vs placebo in pazienti con AR che non avevano risposto adeguatamente al MTX, e 5 che invece eseguivano lo stesso confronto in pazienti con AR attiva nonostante un trattamento con un anti-TNF alfa; in tutti tranne uno studio, al biologico o al placebo era associato il MTX. Gli autori affermano che i criteri per definire la AR attiva non sono esattamente sovrapponibili nei vari studi mentre sono stati dichiarati non responder tutti i pazienti che hanno sospeso la terapia per qualsiasi ragione o

**Tabella 5.** Confronti indiretti fra tutti gli studi individuati sui farmaci biologici in pazienti con AR attiva nonostante la terapia con MTX espressi come ACR<sub>50</sub> a 6 mesi.

Confronti indiretti	ACR <sub>50</sub> OR (95% CI) valori di p Tutti gli studi	ACR <sub>50</sub> OR (95% CI) valori di p esclusi studi sul certolizumab
tutti gli anti-TNFα vs tutti i biologici NON anti-TNFα	1,55 (1,12-2,16) 0,008	1,30 (0,91-1,86) 0,15
tutti gli anti-TNFα vs rituximab	1,62 (1,00-2,66) 0,05	1,36 (0,81-2,27) 0,24
tutti gli anti-TNFα vs abatacept	1,81 (1,23-2,65) 0,002	1,52 (1,01-2,28) 0,04
tutti gli anti-TNFα vs tocilizumab	0,92 (0,51-1,63) 0,77	0,77 (0,43-1,39) 0,38
abatacept vs rituximab	1,12 (0,66-1,89) 0,67	-
rituximab vs tocilizumab	0,57 (0,29-1,12) 0,10	-
tocilizumab vs abatacept	1,97 (1,08-3,59) 0,02	-

che hanno fatto ricorso ad una rescue therapy. Gli autori della revisione hanno scelto l'ACR<sub>50</sub> nonostante in molti studi l'esito primario fosse rappresentato dall'ACR<sub>20</sub> ritenendo quest'ultimo clinicamente non rilevante dato l'investimento economico richiesto dai farmaci biologici.

**Risultati. Studi in cui si valuta l'efficacia dei farmaci biologici in pazienti con AR attiva nonostante la terapia con MTX**

Dei 16 studi valutati 9 (2476 pazienti) includevano pazienti trattati con un anti-TNF alfa, 3 (604 pazienti) con rituximab, 3 (1138 pazienti) con abatacept e 1 (409 paz) con tocilizumab (OPTION study). La popolazione studiata ha una età che va dai 49 ei 56 anni e una durata media di malattia da 6 a 13 anni.

Dalla metanalisi dei dati si osserva che sia i trattamenti con abatacept sia i trattamenti con rituximab sia i trattamenti con un anti-TNF alfa (compreso certolizumab e golimumab), tutti associati al MTX, sono più efficaci del MTX da solo (OR rispettivamente: 3,28; 3,12 e 6,01).

È stato poi eseguito un confronto indiretto fra tutti gli anti-TNF alfa e tutti i non anti-TNF alfa biologici che globalmente ha mostrato una superiorità degli anti-TNF alfa; tale superiorità si perde se si escludono gli studi del certolizumab (vedi tabella 5).

Il confronto fra tutti gli anti-TNF alfa e il rituximab è risultato al limite della significatività per gli anti-TNF alfa (la differenza non è più statisticamente significativa se si escludono gli studi del certolizumab); il confronto fra tutti gli anti-TNF alfa e l'abatacept è invece risultato sempre favorevole agli anti-TNF alfa. Il confronto fra tutti gli

**Tabella 6.** Confronti indiretti fra tutti gli studi individuati sui farmaci biologici in pazienti con AR attiva nonostante la terapia con un anti-TNF alfa espressi come ACR<sub>50</sub> a 6 mesi.

Confronti indiretti	ACR <sub>50</sub> OR (95% CI) valori di p
tocilizumab vs rituximab	1,26 (0,42-3,78) 0,67
tocilizumab vs abatacept	1,43 (0,39-5,21) 0,58
abatacept vs rituximab	0,88 (0,28-2,77) 0,83
golimumab vs rituximab	0,74 (0,24-2,30) 0,60
golimumab vs abatacept	0,84 (0,22-3,16) 0,79
golimumab vs tocilizumab	0,58 (0,16-2,11) 0,41

anti-TNF alfa e tocilizumab (solo uno studio disponibile) mostra risultati più favorevoli per il tocilizumab (OR 0,77 IC 0,43 - 1,39) senza tuttavia raggiungere la significatività; mentre il confronto fra tocilizumab e abatacept mostra risultati favorevoli e statisticamente significativi per tocilizumab (OR 1,97 IC 1,08 - 3,59). Il confronto fra rituximab e tocilizumab e fra abatacept e rituximab non raggiunge la significatività statistica.

**Studi in cui si valuta l'efficacia dei farmaci biologici in pazienti con AR attiva nonostante la terapia con anti-TNF alfa**

Dei 5 studi inclusi 2 (581 pazienti) hanno valutato il rituximab, 1 (391 pazienti) con abatacept, 1 (334 pazienti) con tocilizumab (radiate study) e 1 (173 pazienti) con golimumab. La popolazione studiata ha una età che va dai 52 ei 54 anni e una durata media di malattia da 11,4 a 12,6 anni).

Il confronto indiretto fra i vari biologici non evidenzia differenze statisticamente significative fra tocilizumab, rituximab, abatacept e golimumab (tabella 6).

La revisione conclude affermando che in pazienti resistenti a MTX gli anti-TNF alfa mostrano una maggior probabilità di raggiungere l'ACR<sub>50</sub> rispetto all'abatacept mentre nei pazienti resistenti agli anti-TNF alfa non è emersa alcuna differenza fra i farmaci confrontati.

Gli autori ricordano però i limiti della metanalisi principalmente legati alla complessità degli studi, alle differenze fra loro, alla difficoltà di definire le ragioni di insuccesso delle terapie, le dosi e la durata dei precedenti trattamenti con anti-TNF alfa.

Si deve inoltre notare come i risultati della metanalisi nei pazienti resistenti agli anti-TNF alfa nella versione pubblicata on line nel novembre 2010 evidenziavano una superiorità del rituximab rispetto al tocilizumab nel raggiungimento dell'ACR<sub>50</sub> e che tale differenza non era più presente al momento della pubblicazione della revisione in forma cartacea nel febbraio 2011. Le motivazioni di tale cambiamento nei risultati non sono state fornite dagli autori della revisione.

**Revisione sistematica di Bergman**

La revisione sistematica (Bergman GJ 2010) aveva l'obiettivo di confrontare la risposta ACR<sub>20</sub>, ACR<sub>50</sub> e ACR<sub>70</sub> alla 24° e 30° settimana di tocilizumab (alla dose di 8mg/kg/dose) rispetto agli altri farmaci biologici nei pazienti che non avevano risposto ai cDMARDs. La revisione comprende tutti gli RCT in doppio cieco pubblicati dal 1990 al 2008. I dati sono stati analizzati utilizzando una metodologia detta mixed-treatment comparison

(MTC); tale metodo dovrebbe ovviare alla mancanza di confronti diretti.

Sono stati valutati 18 RCT (10.419 pazienti): 11 riguardavano gli anti-TNF alfa, 3 il tocilizumab, 2 l'abatacept e 2 il rituximab.

**Risultati.** Tutti i farmaci biologici sono risultati superiori al placebo; le differenze espresse come rischio relativo (confrontando in modo indiretto i farmaci vs placebo) evidenziano una maggiore probabilità di risposta di tocilizumab vs placebo sulla ACR<sub>70</sub> rispetto agli anti-TNF alfa, abatacept e rituximab. Tale differenza non si evidenzia per ACR<sub>20</sub> e ACR<sub>50</sub>. Il risultato però è in contraddizione con quello della revisione Cochrane in cui il risultato positivo per tocilizumab si osserva anche per ACR<sub>20</sub> e ACR<sub>50</sub>.

### NICE Technology Appraisal

- Il NICE nel febbraio 2012 ha pubblicato una revisione del precedente TA198 del 2010 e attualmente raccomanda tocilizumab in associazione con MTX:
- come prima linea biologica, per il trattamento dell'artrite reumatoide attiva di grado grave in pazienti che non hanno avuto una risposta adeguata a cDMARDs al pari di adalimumab, etanercept e infliximab (TA130 del 2007)

*oppure*

- come seconda linea biologica in pazienti che non hanno avuto una risposta adeguata a cDMARDs e anti-TNF alfa in alternativa a rituximab quando non tollerato o controindicato, (secondo i criteri stabiliti nel TA195 del 2010 per l'uso appropriato di adalimumab, etanercept e infliximab, rituximab e abatacept come seconda linea biologica)

*oppure*

- in pazienti con risposta non adeguata a uno o più anti-TNF alfa e a rituximab.

### Linee Guida e documenti di consenso

La ricerca bibliografica ha portato al reperimento di numerose LG per il trattamento dell'artrite reumatoide. In Appendice 1 sono riassunte le caratteristiche e sono riportate in modo letterale le parti salienti delle raccomandazioni che definiscono il ruolo in terapia del TCZ.

## 2. Rischi del trattamento

Nell'EPAR vengono prese in esame due popolazioni di pazienti allo scopo di valutare:

- gli eventi avversi sul breve termine nei pazienti che hanno partecipato alla fase randomizzata degli studi.

- gli eventi avversi sul lungo termine in tutti i pazienti che hanno ricevuto almeno una dose di TCZ e che hanno partecipato agli studi registrativi a prescindere dal fatto che siano successivamente entrati o meno negli studi di estensione.

L'incidenza degli eventi avversi gravi nel breve termine è risultata sovrapponibile fra i tre gruppi (placebo: 14,4 per 100 pz/anno; TCZ 4 mg/kg: 13,6 per 100 pz/anno; TCZ 8 mg/kg: 14,5 per 100 pz/anno) e sostanzialmente simile anche a lungo termine.

Inoltre una recente metanalisi (Campbell L 2011) ha esaminato l'incidenza di eventi avversi e in particolare di infezioni a breve termine (a 20-24 settimane). La metanalisi ha incluso 6 degli studi analizzati nelle pagine precedenti ovvero OPTION, TOWARD, RADIATE, CHARISMA, SATORI ed AMBITION e ha evidenziato come l'impiego di TCZ 8 mg/kg (unico dosaggio autorizzato in Italia) associato a MTX a 20-24 settimane sia corre-

**Tabella 7.** Tocilizumab: controindicazioni assolute e principali precauzioni d'uso da scheda tecnica.

Controindicazioni e principali precauzioni d'uso
<ul style="list-style-type: none"><li>- <b>Infezioni attive o gravi</b> rappresentano una controindicazione all'uso del tocilizumab. Occorre inoltre cautela, quando si prende in considerazione l'impiego di TCZ in pazienti con <b>una storia di infezioni ricorrenti o croniche</b> o con <b>patologie preesistenti</b> (quali diverticolite, diabete, ecc.) che potrebbero predisporre i pazienti alle infezioni. È necessario informare i pazienti di richiedere una consulenza medica se osservano segni e sintomi che possono essere indice di un'infezione in corso.</li><li>- <b>Gravidanza.</b> Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di TCZ in donne in <b>gravidanza</b>. Uno studio condotto su animali ha evidenziato un rischio aumentato di aborto spontaneo/morte embriofetale a dosi elevate. Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Le donne in età fertile devono fare uso di un contraccettivo efficace durante e fino a 3 mesi dopo il trattamento. Non è noto se tocilizumab sia escreto nel latte materno.</li><li>- <b>Tubercolosi.</b> Prima di iniziare la terapia i pazienti devono essere sottoposti a screening per escludere un'infezione tubercolare (TB) latente. I pazienti con TB latente devono essere sottoposti a terapia antimicrobica standard prima di assumere TCZ.</li><li>- <b>Neoplasie.</b> Nei pazienti affetti da AR il rischio di neoplasie è aumentato. I medicinali immunomodulatori possono aumentare il rischio di neoplasie.</li><li>- <b>Complicanze intestinali.</b> TCZ deve essere usato con cautela nei pazienti con una storia di ulcerazione intestinale o diverticolite.</li></ul>

lato a un aumento statisticamente significativo di eventi avversi totali rispetto al trattamento di controllo (OR 1,53, IC 1,26-1,86) e di infezioni (OR 1.30, IC 1,07-1,58).

I dati di sicurezza a 4 - 6 anni presentati nel report di Genovese MC et al. (2013) evidenziano come a lungo termine il tasso di infezioni (di cui non sono definite le caratteristiche) sia risultato di 68 per 100 pz./anno. Gli eventi avversi gravi più frequenti a lungo termine sono stati infezioni e infestazioni (4,4 per 100 pz./anno) di cui la polmonite e la cellulite erano i più comuni. Il tasso di abbandono dovuto ad eventi avversi è risultato massimo nei primi 12 mesi di trattamento (9,2 per 100 pz./anno) per poi ridursi successivamente; la frequenza di abbandoni sul lungo termine era di 5,2 per 100 pz./anno. Gli eventi avversi che più frequentemente hanno portato alla sospensione del trattamento a 12 mesi sono stati alterazioni della funzionalità epatica (2,4 per 100 pz./anno), infezioni, infestazioni e neoplasie.

Nel lungo termine sono stati osservati complessivamente 9 casi di tubercolosi. Casi di perforazione gastrointestinale, principalmente riportati come complicanze di una diverticolite, sono stati osservati nello 0,2 per 100 pz./anno del gruppo TCZ. Gli effetti indesiderati associati all'infusione hanno interessato il 7% dei pazienti trattati con TCZ contro il 5% dei quelli trattati con placebo.

Negli studi controllati, durante i 6 mesi di trattamento, nel 24% dei pazienti che hanno assunto TCZ si sono osservati aumenti consistenti del colesterolo totale  $\geq 240$  mg/dl, con un 15% che ha manifestato incrementi del colesterolo LDL  $\geq 160$  mg/dl.

Nel lungo termine (Genovese MC 2013) si è osservato un aumento dei valori di transaminasi ALT e AST fino a 3 volte il range di normalità rispettivamente nel 10,8% e 3,4% dei pazienti. Il colesterolo totale, LDH, HDL e trigliceridi risultavano aumentati dalla 6<sup>a</sup> settimana di terapia con TCZ e si mantenevano stabili successivamente.

Le principali controindicazioni o avvertenze d'uso presenti in scheda tecnica sono elencate nella tabella 7.

## Ulteriori considerazioni

### Infezioni

TCZ è controindicato in caso di tubercolosi attiva. I pazienti in terapia con TCZ, devono essere attentamente monitorati per individuare segni e sintomi di tubercolosi attiva, durante e dopo il trattamento. Inoltre, in tutti i candidati al trat-

tamento con TCZ, deve essere valutata la presenza di infezione tubercolare latente.

Nei pazienti in trattamento con TCZ la febbre potrebbe non essere presente; l'assenza di tale sintomo quindi non deve essere considerata in quanto potrebbe rallentare il processo diagnostico di una infezione in atto.

### Riattivazione virale

Una riattivazione virale (ad esempio virus dell'epatite B) è stata riportata durante le terapie con farmaci biologici per il trattamento dell'AR. Negli studi clinici con TCZ i pazienti risultati positivi allo screening per l'epatite sono stati esclusi. Occorre inoltre cautela nel considerare l'avvio del trattamento con TCZ in pazienti che presentano livelli elevati di ALT o AST  $> 1,5$  volte ULN. Nei pazienti con ALT o AST al basale  $> 5$  volte ULN, il trattamento non è raccomandato.

### Complicanze intestinali

TCZ deve essere usato con cautela nei pazienti con una storia di ulcerazione intestinale o diverticolite. I pazienti che presentano sintomi potenzialmente indicativi di diverticolite complicata, quali dolore addominale, emorragia e/o alterazione inspiegata degli abituali movimenti intestinali associata a febbre, devono essere valutati tempestivamente.

### Complicanze ematologiche

Occorre cautela nel considerare di iniziare il trattamento in pazienti che presentano una bassa conta di neutrofili o piastrine (cioè ANC  $< 2 \times 10^9/l$  o conta piastrinica  $< 100 \times 10^3/ml$ ). Nei pazienti che presentano una ANC  $< 0,5 \times 10^9/L$  o una conta piastrinica  $< 50 \times 10^3/ml$ , il trattamento non è raccomandato.

### Vaccini vivi e vivi attenuati

Non devono essere somministrati in concomitanza con TCZ poiché non ne è stata stabilita la sicurezza clinica. Non sono stati condotti studi specifici nei pazienti affetti da disfunzione epatica.

## Indicatori di monitoraggio della raccomandazione

### Indicatore

**Numeratore:** n. pz che hanno assunto TCZ da solo e in associazione a cDMARDs.

**Denominatore:** tutti i pz inseriti nel registro al momento in cui iniziano il 1° biologico.



## Quesito 8

### Quali cDMARDs possono essere utilizzati in alternativa a MTX? Qual è il ruolo della monoterapia con bDMARDs?

#### RACCOMANDAZIONE

Non sono attualmente disponibili dati conclusivi rispetto all'efficacia dell'associazione fra cDMARDs diversi da MTX e bDMARDs; alcuni studi osservazionali suggeriscono pari efficacia se al biologico viene associata leflunomide, sulfasalazina o idrossiclorochina.

In presenza di controindicazioni all'uso di MTX e quando lo specifico caso clinico lo richieda un bDMARD potrà comunque essere associato al cDMARD in corso in quel momento, applicando la normativa vigente per i trattamenti off-label.

L'efficacia dei biologici (su sintomi, limitazioni funzionali e progressione radiologica) è maggiore se associati a MTX, senza un rilevante aumento degli eventi avversi; studi osservazionali hanno dimostrato che tale associazione riduce anche il rischio di sospensione del trattamento.

#### Motivazione e commenti del gruppo di lavoro

La controindicazione più frequente al MTX è costituita da precedenti reazioni avverse. Anche la coesistenza di interstiziopatia polmonare, di malattie epatiche, di discrasie ematiche e l'allattamento sono controindicazioni al suo uso. Infine, anche la difficoltà del paziente ad astenersi dall'assunzione di bevande alcoliche costituisce ulteriore motivo di non prescrizione del MTX.

Visto però che nella grande maggioranza degli studi l'associazione di MTX con bDMARDs (ABA, ADA, CTZ, ETA, GLM, INF, RIT, TOC) è più efficace della sola terapia con biologico, il GdL concorda nel raccomandarla sempre, quando possibile. A sostegno di tale raccomandazione esistono alcuni studi sperimentali e 2 studi osservazionali prospettici ben descritti in una revisione sistematica (Donahue KE 2008) che hanno valutato l'efficacia dell'associazione fra un farmaco biologico e un cDMARD e che hanno dimostrato che adalimumab, etanercept, infliximab, o rituximab associati a MTX presentano risultati superiori al farmaco biologico da solo.

In particolare in un RCT il gruppo che riceveva MTX + adalimumab raggiungeva un ACR<sub>50</sub> nel 59% rispetto al solo adalimumab in cui l'ACR<sub>50</sub> era del 37%. In un altro studio i pazienti che assumevano etanercept + MTX raggiungevano la remissione nel 35% vs 16% nel gruppo col solo etanercept.

In entrambi gli studi citati l'associazione fra biologico e MTX induceva un miglioramento della capacità funzionale e della qualità della vita superiore rispetto al biologico da solo. In uno studio su pazienti naive con *early* RA aggressiva l'associazione ha indotto un ACR<sub>50</sub> migliore rispetto alla

monoterapia.

In un altro studio nei pazienti che assumevano infliximab + MTX si osserva una migliore abilità funzionale a 12 mesi rispetto al controllo anche se la differenza a favore dell'associazione era modesta. Un follow-up a 2 anni dimostrava inoltre una minore progressione radiologica nel gruppo trattato con l'associazione anche se l'attività di malattia era sovrapponibile fra i due gruppi. Anche gli eventi avversi non differivano nel gruppo di associazione rispetto al controllo a 2 anni.

Due studi in cui si confrontava adalimumab + MTX vs MTX o infliximab + MTX vs MTX in pazienti naive con *early arthritis* aggressiva l'associazione produceva risultati clinici e radiologici migliori rispetto al MTX da solo (ACR<sub>50</sub> 59% vs 43% nel gruppo adalimumab e remissione clinica nel 31% vs. 21% nel gruppo infliximab 6 mg e 31% vs. 15% nel gruppo infliximab 3 mg). In entrambi gli studi si osserva inoltre un più consistente miglioramento della capacità funzionale e della qualità della vita nei gruppi trattati con l'associazione. La frequenza degli eventi avversi è simile nei due gruppi.

Anche i dati ottenuti dai registri internazionali confermano la maggiore efficacia clinica dell'associazione MTX + anti-TNF alfa; tuttavia, dagli stessi dati, emerge che nella pratica clinica quotidiana una quota significativa di pazienti (attorno al 30%) è in trattamento con solo anti-TNF alfa. Da uno studio su 10.396 pazienti arruolati nel registro britannico il cui end point primario era la durata della terapia con il primo anti-TNF alfa (ADA, ETA, INF), si evince come non infrequentemente questo trattamento sia associato a LEF o SSZ invece che MTX (nel 5.9% e nel 3%, rispettivamente) con pari efficacia (Soliman MM 2011). Viene infatti confermato che il trattamento di

associazione di cDMARDs (SSZ, LEF, ma anche delle combinazioni MTX + SSZ, MTX + HCQ ed MTX + HCQ + SSZ) e anti-TNF alfa consente una più lunga persistenza in terapia dell'anti-TNF usato, qualsiasi esso sia.

In un RCT in doppio cieco double-dummy in pazienti con AR attiva non responsiva alla sulfasalazina, la sua associazione con ETA è risultata clinicamente efficace, ma non di più della monoterapia con ETA (Combe B 2006). Il gruppo trattato con l'associazione ha però presentato una maggior frequenza di infezioni (31% vs. 13%) e di altri eventi avversi (72% vs. 29%) rispetto alla sulfasalazina da sola.

L'efficacia dell'associazione fra leflunomide e un farmaco biologico non deriva da studi sperimentali, ma da studi osservazionali precisamente dall'analisi dei registri. Un'analisi del registro svizzero (Finckh A 2009) dal 1996 al 2006 ha esaminato i risultati clinici in 1218 pazienti trattati con una associazione; nel 69% dei casi al biologico era associato il MTX, nel 21% la leflunomide, nel 10% dei casi veniva associato un altro cDMARD.

Pur nella difficoltà di confrontare gruppi realmente simili, non sono state evidenziate differenze rilevanti nei gruppi di associazione confrontati rispetto alla progressione del danno radiologico, la disabilità o l'attività dell'AR.

Dal registro tedesco (Strangfeld A 2009b) (1.769 paz trattati con una associazione fra un biologico e un cDMARD, 1.375 associavano il MTX e 394 la leflunomide) emerge che i pazienti trattati con la leflunomide erano in media più anziani e con una maggiore attività di malattia (in particolare il gruppo trattato con l'associazione leflunomide + infliximab).

Anche in questo caso pur con i limiti di confrontabilità dei gruppi non sono emerse differenze sostanziali di efficacia; il gruppo che ha assunto la leflunomide ha però avuto una percentuale più elevata di sospensione del trattamento.

Anche la maggior parte degli studi, in particolare quelli registrativi dei bDMARDs diversi da gli anti-TNF alfa (abatacept, tocilizumab, rituximab) ha valutato queste molecole in associazione con MTX. Per i dettagli si rimanda agli specifici capitoli.

Esistono 2 studi, uno piccolo retrospettivo (Henes JC 2010) e uno più grande (Chatzidionysiou K 2012) che mostrano la sicurezza e l'efficacia dell'associazione rituximab + leflunomide. In quest'ultimo studio, dove vengono analizzati i dati di 1.195 pazienti trattati con rituximab + MTX e 177 con rituximab + leflunomide, leflunomide sembra addirittura più efficace di MTX nell'associazione con rituximab.

## Indicatori di monitoraggio della raccomandazione

### 1° indicatore

**Numeratore:** n. di pz che hanno assunto un cDMARD diverso da MTX (da solo o in associazione con altri cDMARDs) per 3-6 mesi con AR in fase attiva oppure con danno strutturale progressivo (vedi quesito 3).

**Denominatore:** tutti i pz inseriti nel registro al momento in cui iniziano il 1° biologico.

### 2° indicatore (descrivere per ogni farmaco separatamente):

**Numeratore:** n. di pz che hanno assunto cDMARDs diversi da MTX (da soli o in associazione) per 3-6 mesi con i criteri descritti nell'indicatore 1.

**Denominatore:** tutti i pz inseriti nel registro al momento in cui iniziano il 1° biologico.

### 3° indicatore (uguale all'indicatore 5 del quesito 3):

**Numeratore:** n. di pz che NON hanno assunto cDMARDs per 3-6 mesi con i criteri descritti nell'indicatore 1.

**Denominatore:** tutti i pz inseriti nel registro al momento in cui iniziano il 1° biologico.

## Quesito 9

Esistono indicazioni all'associazione di due farmaci biologici?

### RACCOMANDAZIONE

Il GdL raccomanda di **NON associare fra loro i farmaci biologici** attualmente disponibili; gli studi eseguiti dimostrano infatti una maggiore incidenza di eventi avversi in assenza di maggiore efficacia clinica.

### Motivazione e commenti del gruppo di lavoro

Attualmente non ci sono dati consolidati a favore dell'associazione fra 2 farmaci biologici; uno studio che confrontava l'associazione di etanercept + anakinra (Genovese MC 2004) non ha dimostrato la superiorità dell'associazione rispetto al solo etanercept evidenziandone però un netto aumento degli eventi avversi. (14.8% vs 2.5%)  
In un altro studio (Weinblatt M 2006) in cui si valutava la sicurezza di abatacept associato ad anakinra, adalimumab, etanercept, o infliximab si conferma una maggior frequenza di eventi avversi per l'associazione.

### Indicatori di monitoraggio della raccomandazione

L'indicatore è l'evento sentinella della presenza di una associazione fra farmaci biologici.

## Quesito 10 Quale farmaco utilizzare se fallisce il 1° trattamento con biologico?

### RACCOMANDAZIONE

Il gruppo di lavoro concorda che in caso di fallimento del primo anti-TNF alfa si possa considerare la somministrazione di un secondo anti-TNF alfa.

La probabilità di risposta favorevole al 2° anti-TNF alfa sembra essere maggiore in caso di sospensione per comparsa di eventi avversi e per inefficacia secondaria (perdita di efficacia durante il trattamento).

Una volta fallito il 1° anti-TNF alfa, in assenza di evidenze forti che guidino la scelta del secondo biologico (2° anti-TNF alfa, ABA, RTX, TCZ), il gruppo di lavoro concorda che la decisione debba essere presa in base a criteri clinici, valutando anche il rapporto costo/beneficio.

In caso di insuccesso anche del 2° anti-TNF alfa, il gruppo di lavoro ritiene NON giustificato un ulteriore tentativo con altri anti-TNF alfa.

### Motivazione e commenti del gruppo di lavoro

In assenza di dati conclusivi sulle strategie da adottare in caso di fallimento del primo anti-TNF alfa, il gruppo di lavoro condivide l'opportunità di un secondo tentativo con bDMARDs.

Poiché in questo setting non esistono studi di confronto fra i bDMARDs (ABA, ADA, CTZ, ETA, INF, GOL, RTX, TCZ), non è possibile indicare la preferenza di un farmaco rispetto ad un altro e la decisione deve essere guidata dalle caratteristiche cliniche del singolo paziente e considerando anche il rapporto costo/beneficio.

Il gruppo di lavoro ritiene inoltre che un secondo tentativo con anti-TNF alfa abbia maggiore probabilità di risposta in caso di fallimento del primo anti-TNF alfa per intolleranza o perdita di efficacia rispetto a una inefficacia primaria.

Gli RCT che hanno valutato l'efficacia di un secondo bDMARD utilizzato in caso di inefficacia del primo anti-TNF alfa, sono gli studi GO AFTER (golimumab), RADIATE (tocilizumab) e ATTAIn (abatacept) (Genovese MC 2008b). In questi studi l'efficacia del bDMARD in esame viene valutata nei confronti di un trattamento con placebo (MTX), e tutti le molecole risultano più efficaci (i singoli studi sono descritti in dettaglio nei quesiti riguardanti ogni specifica molecola).

Da questi dati non è quindi possibile evincere informazioni in merito a una strategia da tenere quando fallisce il primo anti-TNF alfa.

Esistono poi alcuni studi osservazionali di comparazione diretta tra farmaci che forniscono dati limitati, ma forse più utili clinicamente.

Tre studi confrontano rituximab vs un secondo

anti-TNF dopo il fallimento di un primo anti-TNF.

Lo studio MIRAR (Gomez-Reino JJ 2012) è uno studio prospettico multicentrico osservazionale di 3 anni nel quale è stata valutata l'efficacia di un trattamento con rituximab (591 pz) vs un secondo anti-TNF alfa (533 pz) in pazienti che avevano fallito un primo. Non è stata dimostrata una significativa differenza di riduzione di DAS<sub>28</sub> a 6, 9 e 12 mesi tra i pazienti trattati con rituximab o con un secondo anti-TNF alfa. Raggruppando però i trattamenti con tutti gli anti-TNF alfa il decremento del DAS<sub>28</sub> dei pazienti trattati con rituximab è risultato statisticamente maggiore di quello dei pazienti trattati con adalimumab o infliximab. Tale differenza non è stata osservata invece tra rituximab ed etanercept.

Analoghi risultati sono ottenuti anche da uno studio dal registro svedese (Chatzidionysiou K, 2013) e da quello britannico (Soliman MM 2012). Uno studio derivato dai pazienti arruolati nel registro danese DANBIO confronta invece tocilizumab ed abatacept in pazienti che hanno fatto almeno 2-3 cDMARDs e hanno già fallito un anti-TNF alfa (Leffers HC 2011). In esso sono stati individuati 150 pazienti trattati con abatacept e 178 con tocilizumab: il 70% circa dei pazienti ha presentato una risposta buona o moderata con le due molecole, senza differenze statisticamente significative, anche se la percentuale di pazienti in remissione alla 48° settimana è risultata essere del 26% con abatacept e 58% con tocilizumab.

Le variabili che sembrano predire l'efficacia del 2° trattamento sono la giovane età, la minore disabilità all'HAQ e valori elevati di DAS<sub>28</sub>.

C'è una maggiore probabilità di risposta favorevole in caso di sospensione per la comparsa di

eventi avversi piuttosto che per inefficacia. (Furst DE 2007, Hyrich KL 2007, Karlsson JA 2008).

Le condizioni che determinano la necessità di uno switch per inefficacia della risposta clinica sono quelle stabilite al quesito 2.

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. Prima della sostituzione dell'anti-TNF alfa occorre considerare:

- l'incremento posologico del farmaco se previsto in scheda tecnica
- l'associazione con un cDMARD a dosaggio congruo e/o la sostituzione con un altro cDMARD.

In caso di reazione allergica grave al 1° anti-TNF alfa non è controindicato l'utilizzo di un farmaco analogo purché ciò avvenga sotto stretta sorveglianza clinica.

È opportuno un congruo periodo di sospensione prima dello switch.

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

Non esiste un ordine prestabilito per l'utilizzo degli anti-TNF alfa e per lo switch al 2° trattamento. Gli studi osservazionali di registro indicano che lo switch più praticato è il passaggio da infliximab ad etanercept e da infliximab ad adalimumab, ma tutte le opzioni sono state utilizzate e sono possibili (Karlsson JA 2008).

È consigliato il passaggio da un inibitore del TNF di tipo recettore solubile dimerico (etanercept) agli anticorpi monoclonali in caso di uveite.

L'inefficacia di un anticorpo monoclonale e di un inibitore del TNF di tipo recettore solubile dimerico predice usualmente il 3° fallimento e pertanto il 2° switch non è giustificato (Solau-Gervais E 2006, Karlsson JA 2008).

## Indicatori di monitoraggio della raccomandazione

### 1° indicatore

**Numeratore:** n. pz. che dopo un 1° anti-TNF alfa hanno assunto di nuovo un anti-TNF alfa (ADA,ETA,INF, CTZ, GOL) da solo o in associazione a cDMARDs, come 2° biologico.

**Denominatore:** pz che passano a un 2° biologico.

### 2° indicatore

**Numeratore:** n. pz che dopo un 1° anti-TNF alfa hanno assunto di nuovo un anti-TNF alfa (ADA,ETA,INF, CTZ, GOL) da solo o in associazione a cDMARDs, come 2° biologico. per comparsa di eventi avversi.

**Denominatore:** pz che passano a un 2° anti-TNF alfa

### 3° indicatore

**Numeratore:** n. pz che dopo un 1° anti-TNF alfa hanno assunto di nuovo un anti-TNF alfa (ADA,ETA,INF, CTZ, GOL) da solo o in associazione a cDMARDs, come 2° biologico per inefficacia secondaria.

**Denominatore:** pz che passano a un 2° anti-TNF alfa .

### 4° indicatore *(descrivere per ogni farmaco separatamente)*

**Numeratore:** n. pz che hanno assunto un anti-TNF alfa (ADA,ETA,INF, CTZ, GOL) come 2° biologico dopo un 1° biologico TCZ, RTX, ABA (da soli o in associazione a cDMARDs)

**Denominatore:** pz che passano a un 2° biologico.

### 5° indicatore *(descrivere per ogni farmaco separatamente)*

**Numeratore:** n. pz che hanno assunto TCZ o ABA o RTX (da soli o in associazione a cDMARDs), come 2° biologico.

**Denominatore:** pz che passano a un 2° biologico.

### 6° indicatore *(descrivere per ogni farmaco separatamente)*

**Numeratore:** n. pz che hanno assunto TCZ o RTX o ABA (da soli o in associazione a cDMARDs), come 3° biologico.

**Denominatore:** pz che passano a un 3° biologico.

## Quesito 11

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

### RACCOMANDAZIONE

Il Gruppo di lavoro sulla base delle poche evidenze disponibili e della propria esperienza clinica ritiene che in caso di remissione della malattia (vedi quesito 2) mantenuta a due controlli successivi a distanza di 6 mesi e con una terapia stabile che non comprenda uno steroide, 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 ci sono ad oggi dati solidi per stabilire come comportarsi quando un paziente è in remissione farmacologica protratta e quindi può essere ipotizzata una riduzione della terapia e in particolare, la individuazione della strategia migliore fra:

- ridurre la dose o sospendere il bDMARD (continuando il cDMARD) o
- sospendere il cDMARD (continuando con il solo biologico), secondo le modalità di trattamento "off-label", ove necessario.

Le recenti LG EULAR 2013 dopo aver analizzato gli studi disponibili sulla AR di lunga durata (*established*) e in fase precoce (*early*) raccomandano che: *in caso di remissione persistente (vedi definizione al quesito 2), mantenuta per due controlli successivi eseguiti a distanza di 6 mesi in terapia stabile e dopo aver ridotto/sospeso lo steroide, è possibile considerare una riduzione del dosaggio o un aumento dell'intervallo fra le somministrazioni del bDMARD fino alla sua eventuale sospensione, soprattutto nei pazienti che associano un cDMARD.*

Al momento i dati che possono guidare il reumatologo alla sospensione del biologico nei pazienti con bassa attività di malattia o remissione prolungata, sono pochi e riferibili a studi di piccole dimensioni, per lo più osservazionali (Navarro-Millan I 2013). Tali dati indicano che una remissione sostenuta "*biologic free*" in assenza di progressione funzionale e radiologica è possibile soprattutto nei pazienti con "*early*" AR, MTX-naive, trattati precocemente con anti-TNF alfa + MTX (Detert J 2013-Studio HIT HARD; Kavanaugh A 2013-Studio OPTIMA; van den Broek M 2011).

Dagli studi sui pazienti con AR di lunga durata che hanno iniziato terapia anti-TNF alfa per inadeguata risposta al MTX, si può osservare che la sospensione dell'anti-TNF alfa, dopo il raggiungimento di una remissione consolidata, determina nella maggior parte dei casi (in circa 2/3), una recidiva della artrite (Tanaka Y 2010 - Studio RRR; Smolen JS 2013b - Studio PRESERVE).

Allo stato attuale delle conoscenze, il GdL ritiene quindi che:

- pur con le dovute cautele legate all'alta probabilità di recidiva di malattia, sia possibile considerare la sospensione del bDMARD o del cDMARD in fase di protratta remissione garantendo il monitoraggio del paziente e quando necessario la ripresa del trattamento;
- in assenza di indicazioni supportate da evidenze considera ragionevole e più prudente programmare una fase preliminare di riduzione del dosaggio o della frequenza delle somministrazioni prima del tentativo di sospensione definitiva.

### Indicatori di monitoraggio della raccomandazione

#### Indicatore

**Numeratore:** n. pz in remissione ( $DAS_{28} < 2,6$ , stabili a due controlli successivi a distanza di 6 mesi e in terapia stabile), senza terapia steroidea che hanno sospeso la terapia con biologici.

**Denominatore:** tutti i pz in remissione ( $DAS_{28} < 2,6$ , stabili a due controlli successivi a distanza di 6 mesi e in terapia stabile), senza terapia steroidea.

## Appendice 1.

### CONFRONTO FRA LE PRINCIPALI LINEE GUIDA INTERNAZIONALI CHE DEFINISCONO IL RUOLO IN TERAPIA DEL TOCILIZUMAB

Linea Guida	Ruolo in terapia di Tocilizumab
<p><b>Gran Bretagna</b> NICE <i>Tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis</i> (02/2012)</p>	<p>Tocilizumab in combination with methotrexate is recommended as an option for the treatment of rheumatoid arthritis in adults if:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• the disease has responded inadequately to disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) and it is used as described for tumour necrosis factor (TNF) inhibitor treatments in Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis (NICE technology appraisal guidance 130), specifically the recommendations on disease activity and choice of treatment <b>or</b></li> <li>• the disease has responded inadequately to DMARDs and a TNF inhibitor and the person cannot receive rituximab because of a contraindication to rituximab, or because rituximab is withdrawn because of an adverse event, and tocilizumab is used as described for TNF inhibitor treatments in Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a TNF inhibitor (NICE technology appraisal guidance 195), specifically the recommendations on disease activity <b>or</b></li> <li>• the disease has responded inadequately to one or more TNF inhibitor treatments and to rituximab <b>and</b></li> <li>• the manufacturer provides tocilizumab with the discount agreed as part of the patient access scheme.</li> </ul>
<p><b>Gran Bretagna</b> British Society of Rheumatology <i>BSR and BHPR rheumatoid arthritis guidelines on eligibility criteria for the first biological therapy</i> (01/2010)</p>	<p>Rimanda alle conclusioni del NICE (vedi HTA 247 del NICE pubblicato nel febbraio 2012).</p>
<p><b>EUROPA</b> EULAR EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update (10/2013)</p>	<p><b>Final set of 14 recommendations for the management of RA</b></p> <p>(9) <b>In patients responding insufficiently to MTX and/or other csDMARD strategies, with or without glucocorticoids, bDMARDs (TNF inhibitors, abatacept or tocilizumab, and, under certain circumstances, rituximab) should be commenced with MTX.</b> (...) Second, (...) In the 2010 recommendations, the Committee had added 'current practice would be to start a TNF inhibitor', and explained this expert opinion with the long-term use of TNF blockers and the availability of registry data when compared with abatacept and tocilizumab; this was simply an expression of a preference based on their larger and longer evidence base and was not intended to preclude use of other biological agents after csDMARD failures (...) the clinical experience with these agents has now grown for several years, and initial registry data do not seem to reveal differences in their safety profiles from the clinical trial data or when compared with TNF inhibitors (...) Moreover, a direct comparison of abatacept and adalimumab in patients with active disease despite MTX revealed very similar efficacy and overall safety. Therefore the Task Force decided by a 90% majority vote that no preference of one over another biological agent should be expressed in the 2013 update of the recommendations. However, the Task Force recognised that there was still more experience with TNF inhibitors than with other bDMARDs, and that more safety data from registries would be desirable for the newer bDMARDs (...) Only tocilizumab has been repeatedly demonstrated to be superior as a monotherapy over MTX or other csDMARDs (...) Thus, if biological monotherapy must be initiated, tocilizumab has some supportive evidence, but taken together, the data strongly support the use of all biological agents in combination with MTX (...)</p> <p>(10) <b>If a first bDMARD has failed, patients should be treated with another bDMARD; if a first TNF inhibitor therapy has failed, patients may receive another TNF inhibitor or a biological agent with another mode of action.</b></p>

Linea Guida	Ruolo in terapia di Tocilizumab
<p><b>Spagna</b> Societat Espanola de Reumatologia <i>Actualizacion del documento de Consenso dela Societat Espanola de Reumatologia sobre el uso de terapias biologicas en la artritis reumatoide (12/2009)</i></p>	<p>TCZ, un anticuerpo monoclonal humanizado contra el receptor de la IL-6, es el ultimo agente biologico disponible en Espana para el tratamiento dela AR. Un amplio programa de estudios en fases II y III ha demostrado la utilidad de este farmaco en diferentes perfiles de pacientes con AR. De hecho,TCZ ha demostrado ser eficaz en pacientes con fracaso aFAME, asi como en los pacientes que no habian recibido todavia MTX y en los que no habian respondido adecuadamente a los anti-TNF. TCZ es el unico agente biologico del que se ha demostrado superioridad frente a MTX en monoterapia. La superioridad de este farmaco se ha demostrado tanto en las manifestaciones clinicas dela enfermedad como en su capacidad para retardar el dano radiologico.</p> <p><b>Terapia tras fracaso a FAME</b> Se deben considerar candidatos a terapia biologica a los pacientes en los que el tratamiento con al menos un FAME relevante no haya conseguido el objetivo terapeutico (NE,1b;GR, A; GA,95,3%). Antes de utilizar la terapia biologica, un paciente con AR ha tenido que recibir tratamiento con al menos un FAME, preferiblemente MTX o leflunomida, en monoterapia o en combinacion y a dosis adecuadas. Solo en casos muy excepcionales se puede considerar la utilizacion de terapia biologica como tratamiento inicial (NE,1b;GR,A;GA,95,3%). Los farmacos que, segun ficha tecnica, estan indicados de primera linea son los tres anti-TNF (ADA, ETN e IFX) yTCZ, perono hay datos para recomendar una terapia especifica.</p> <p><b>Terapia biologica de inicio</b> Dada la evidencia disponible de que los inhibidores del TNFa o IL-6 inducen una rapida supresion de la inflamacion y poseen mayor eficacia que los FAME para evitar el dano estructural, el panel considera justificado evaluar la posibilidad de iniciar el tratamiento con un anti-TNF (IFX, ETN, ADA) o TCZ, en combinacion con MTX o en monoterapia en caso de contraindicacion par aeste, en pacientes con AR de menos de 1 ano de evolucion en quienes se sospeche una evolucion especialmente grave[...]</p> <p><b>Evaluacion de la respuesta y modificaciones del tratamiento en pacientes en terapia con anti-TNF</b> [...] En este sentido, solo tres agentes biologicos de los ya disponibles en el mercado han demostrado en estudios controlados, aleatorizados y a doble ciego su eficacia tras fracaso de los anti-TNF: ABA, RTX y TCZ [...] Entre las alternativas que atanen a biologicos, tenemos: 1. Si el anti-TNF esta siendo utilizado en monoterapia, antes de cambiar a otro agente biologico se debe considerar la posibilidad de anadir al tratamiento MTX con escalada rapida de dosis. 2. Si el anti-TNF esta siendo utilizado en combinacion con MTX y no se consigue respuesta terapeutica, se pueden considerar las siguientes opciones, sin que el orden expuesto suponga un rango jerarquico de preferencias (GA87,6%): a) Si esta en tratamiento con IFX, se puede aumentar la dosis o acortar el intervalo de administracion (NE, 4; GR, C). Con posterioridad a la edicion de este documento, sea publicado un ensayo clinico (NE, 2b) que no respalda el aumento de dosis de IFX de 3 a 5mg/kg en pacientes que no han respondido a dosis habituales. Se trata de un solo estudio de buena calidad a dosis maximas por debajo de las aprobadas. No ha aparecido evidencia en contra de acortar intervalo entredosis. b) Cambiar a otro anti-TNF, independientemente de que se trate de anticuerpo monoclonal o receptor soluble. Numerosos estudios observacionales han mostrado repetidamente que conseguir una respuesta clinica significativa con un tercer antiTNF es muy improbable (NE, 2b; GR, B) c) Cambiar de diana terapeutica (RTX, ABA, TCZ) (NE, 2b; GR, B) d) Si el paciente estaba en tratamiento con TCZ en primera linea, no hay informacion disponible para una recomendacion especifica, aunque la experiencia acumulada en estos ultimos anos con los agentes biologicos no hace suponer que vaya a haber un patron de comportamiento diferente de lo que ha ocurrido con los otros anti-TNF (NE, 5; GR,D). Esta contraindicada la utilizacion simultanea de los medicamentos biologicos que se describen en este documento (NE, 5;GR,D;GA, 88,5%). La combinacion de agentes biologicos en la AR ha mostrado un aumento del riesgo de infecciones, sin una clara ventaja clinica, por lo que en la actualidad esta contraindicada la combinacion de estos farmacos.</p>



Linea Guida	Ruolo in terapia di Tocilizumab
<p><b>Francia</b> Haute Autorité de Santé 09/2009</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Progrès thérapeutique important, du même ordre que celui de l'abatacept (ORENCIA), dans la polyarthrite rhumatoïde n'ayant pas répondu à au moins un anti-TNF <math>\alpha</math></li> <li>2. Pas d'avantage clinique démontré par rapport aux anti-TNF dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde n'ayant pas répondu à au moins un traitement de fond classique</li> </ol>
<p><b>Portogallo</b> Sociedade Portuguesa de Reumatologia <i>Portuguese Guidelines For The Use Of Biological Agents In Rheumatoid Arthritis – March 2010 Update (11/2011)</i></p>	<p><b>Guidelines for the use of biological therapies in RA patients</b> The guidelines intend to propose national recommendations, approved by SPR members, for the use of biological therapies in RA. The guidelines' aims are:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• To improve the quality of clinical practice in the field of Rheumatology;</li> <li>• To guarantee a rational use of biological therapies approved for use in RA patients with inadequate response to conventional disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) or that are inadequate responders to at least one TNF antagonist, in accordance with the indications approved by the European Medicines Agency.</li> </ul>
<p><b>Canada</b> Canadian Agency for Drugs and Technology in Health <i>CEDAC final recommendation (11/2010)</i></p>	<p>The Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC) recommends that tocilizumab be listed for adults with moderate-to-severely active rheumatoid arthritis (RA) who have failed to respond to an adequate trial of both disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) and a tumour necrosis factor (TNF)-alpha inhibitor.</p>
<p><b>Australia</b> Australian Rheumatology Association <i>Updated recommendations for the use of biological agents for the treatment of rheumatic diseases (01/2011)</i></p>	<p><b>INDICATIONS</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Established severe active RA.</li> <li>2. Persistent symptoms and signs of poorly controlled and active disease defined as 6 or more swollen and tender joints, or 4 non-hand joints, or a DAS<sub>28</sub> score <math>\geq 3.2</math>.</li> <li>3. Failed adequate therapy with 2 standard DMARDs of which MTX must have been one (and others include sulfasalazine, leflunomide, cyclosporin, hydroxychloroquine or intramuscular gold). DMARDs including MTX should have been given for at least 3-6 months with at least 2 months at standard target dose (eg. MTX 20-25mgs per week) unless limited by toxicity or intolerance.</li> </ol>
<p><b>Giappone</b> Japan College of Rheumatology <i>Japan College of Rheumatology 2009 guidelines for the use of tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody, in rheumatoid arthritis (03/2009)</i></p>	<p>TCZ is recommended for patients who are diagnosed by the American College of Rheumatology 1987 classification criteria for the diagnosis of RA [10], and who show inadequate response despite treatment for at least 3 months with the maximum permissible dose of one of the nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) [methotrexate (MTX), bucillamine, sulfasalazine, leflunomide, or tacrolimus] rated as "recommendation A level" in the diagnostic manual and evidence-based treatment guidelines [11] developed by the study group of the MHLW, or tacrolimus approved as DMARD only in Japan with some efficacy data [12,13]. Patients showing inadequate response to the biologic DMARDs approved in Japan (infliximab, etanercept, and adalimumab) are also included. Inadequate response to previous treatment is defined by the presence of at least six tender joints and swollen joints, and either C-reactive protein (CRP) levels of at least 2.0 mg/dl or an erythrocyte sedimentation rate (ESR) of at least 28 mm/h.</p>

## BIBLIOGRAFIA

- [Aletaha D 2010] Aletaha D et al. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1580–88
- [Arnett FC 1988] Arnett FC et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315–24
- [Askling J 2007] Askling J et al. Time-dependent increase in risk of hospitalisation with infection among Swedish RA patients treated with TNF antagonists. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1339–44
- [Au K 2011] Au K et al. High disease activity is associated with an increased risk of infection in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:785–791
- [Baghai M 2001] Baghai M et al. Fatal sepsis in a patient with rheumatoid arthritis treated with etanercept. *Mayo Clin Proc.* 2001;76:653-6.
- [Bergman GJ 2010] Bergman GJ et al. Indirect comparison of tocilizumab and other biologic agents in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. *Semin Arthritis Rheum* 2010;39:425-41
- [Bingham III CO 2010] Bingham III CO et al. Immunization Responses in Rheumatoid Arthritis Patients Treated With Rituximab. Results From a Controlled Clinical Trial *Arthritis Rheum.* 2010;62,(1)64–74
- [Brown AK 2006] Brown AK et al. Presence of significant synovitis in rheumatoid arthritis patients with disease-modifying antirheumatic drug-induced clinical remission: evidence from an imaging study may explain structural progression. *Arthritis Rheum.* 2006;54(12):3761-73
- [Brown AK 2007] Brown AK et al. The challenges of integrating ultrasonography into routine rheumatology practice: addressing the needs of clinical rheumatologists. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(5):821-9
- [Brown AK 2008] Brown AK et al. An explanation for the apparent dissociation between clinical remission and continued structural deterioration in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008 Oct; 58(10):2958-67
- [BTS 2005] British Thoracic Society Standards of Care Committee. Recommendations for assessing risk and for managing Mycobacterium tuberculosis infection and disease in patients due to start anti-TNF-alpha treatment. *Thorax* 2005;60:800-5
- [Campbell L 2011] Campbell L et al. Risk of adverse events including serious infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology* 2011;50(3):552-562
- [Chan AT 2002] Chan AT et al. Necrotising fasciitis in a patient receiving infliximab for rheumatoid arthritis. *Postgrad Med J.* 2002;78:47-8.
- [Chatzidionysiou K 2012] Chatzidionysiou K et al. Effectiveness of disease-modifying antirheumatic drug co-therapy with methotrexate and leflunomide in rituximab-treated rheumatoid arthritis patients: results of a 1-year follow-up study from the CERERRA collaboration. *Ann Rheum Dis* 2012;71:374–377
- [Chatzidionysiou K 2013] Chatzidionysiou K, van Vollenhoven RF. Rituximab versus anti-TNF in patients who previously failed one TNF inhibitor in an observational cohort. *Scand J Rheumatol* 2013;42:190–95
- [Cohen SB 2006] Cohen SB et al for the REFLEX Trial Group. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2793-806
- [Coletta AP 2002] Coletta AP et al. Clinical trials update: RENEWAL (RENAISSANCE and RECOVER) and ATTACH. *The European Journal of Heart Failure* 2002;4:559–561
- [Collamer AN 2008] Collamer AN et al. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: a literature review and potential mechanisms of action. *Arthritis Rheum* 2008; 59 :996-1001
- [Combe B 2006] Combe B et al. Etanercept and sulfasalazine, alone and combined, in patients with active rheumatoid arthritis despite receiving sulfasalazine: a double-blind comparison. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1357–62
- [Cottin V 1996] Cottin V. Pulmonary function in patients receiving long-term low-dose methotrexate. *Chest* 1996;109:933–938
- [Deighton C 2008] Deighton C, Hyrich K. International guidelines on access to biologic therapy: why the differences and which is best? *Nature Reviews Rheumatology* 2008;4,520–521
- [Deighton C 2010] Deighton C et al. BSR and BHRP rheumatoid arthritis guidelines on eligibility criteria for the first biological therapy. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(6):1197-9
- [De Leonardis F 2010] De Leonardis F et al. Italian Consensus on the Recommendations about the use of Methotrexate for the treat-

ment of Rheumatic Diseases with a focus on Rheumatoid Arthritis: Results from the "3E initiative". *Reumatismo* 2010;62:34-45

- [De Rosa FG 2003] De Rosa FG et al. Invasive pulmonary aspergillosis soon after therapy with infliximab, a tumor necrosis factor-alpha-neutralizing antibody: a possible healthcare-associated case? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:477-82
- [Detert J 2013] Detert J et al. Induction therapy with adalimumab plus methotrexate for 24 weeks followed by methotrexate monotherapy up to week 48 versus methotrexate therapy alone for DMARD-naïve patients with early rheumatoid arthritis: HITHARD, an investigator-initiated study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:844-850
- [Dixon WG 2010] Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M, BSRBR Control Centre Consortium, Symmons DPM. 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;69:1086-1091
- [Donahue KE 2008] Donahue KE et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 2008;148:124-34
- [Dougados M 2010] Dougados M et al. Evaluation of several ultrasonography scoring systems of synovitis and comparison to clinical examination: Results from a prospective multicenter study of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(5):828-33
- [Dreyer L 2013] Dreyer L. Incidences of overall and site specific cancers in TNF $\alpha$  inhibitor treated patients with rheumatoid arthritis and other arthritides - a follow-up study from the DANBIO Registry. *Ann Rheum Dis* 2013;72:79-82
- [EASL 2012] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* (2012)
- [Ellerin T 2003] Ellerin T et al. Infections and anti-tumor necrosis factor alpha therapy. *Arthritis Rheum*. 2003;48:3013-22
- [EMA EPAR leflunomide] EMA public statement on leflunomide -pancytopenia and serious hepatic reactions. March 2001. <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Arava/5611101en.pdf>
- [EMA EPAR certolizumab] EMA: assessment report for Cimzia®: International Nonproprietary Name: certolizumab pegol Procedure No. EMEA/H/C/001037. Doc. Ref: EMEA/664021/2009. Disponibile on line: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/001037/WC500069735.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001037/WC500069735.pdf) (ultimo accesso aprile 2011)
- [EMA EPAR golimumab] EMA: assessment Report For Simponi (golimumab) Procedure No.: EMEA/H/C/000992/II/0008. Doc. Ref: EMA/CHMP/58067/2011. Disponibile on line: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000992/WC500102275.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000992/WC500102275.pdf) (ultimo accesso aprile 2011)
- [EMA EPAR tocilizumab] EMA: assessment report for Roactemra®. International non proprietary name: tocilizumab: procedure no. h/c/000955, doc.ref.: emea/26276/2009 Disponibile on line: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_gb/document\\_library/epar\\_public\\_assessment\\_report/human/000955/wc500054888.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_gb/document_library/epar_public_assessment_report/human/000955/wc500054888.pdf) (ultimo accesso gennaio 2011)
- [EMA EPAR abatacept] EMA: scientific discussion for Orencia. International non-proprietary name: abatacept: procedure no: emea/h/c/00701/II/0033 disponibile on line: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Scientific\\_Discussion\\_-\\_Variation/human/000701/WC500095025.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion_-_Variation/human/000701/WC500095025.pdf) (ultimo accesso dicembre 2013)
- [Emery P 2008] Emery P et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial (RADIATE study). *Ann Rheum Dis* 2008;67:1516-1523.
- [Emery P 2009] Emery P et al. Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naïve patients with active rheumatoid arthritis. twenty-four-week results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of golimumab before methotrexate as first-line therapy for early-onset rheumatoid arthritis (GO-BEFORE study). *Arthritis & Rheumatism* 2009;60(8): 2272-2283.
- [Emery P 2010] Emery P et al. Efficacy and safety of different doses and retreatment of rituximab: a randomised, placebo-controlled trial in patients who are biological naïve with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate (Study Evaluating Rituximab's Efficacy in MTX inadequate responders (SERENE)). *Ann Rheum Dis* 2010;69:1629-635
- [Finckh A 2007] Finckh A et al. B cell depletion may be more effective than switching to an

alternative anti-tumor necrosis factor agent in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-tumor necrosis factor agents. *Arthritis Rheum.* 2007;56:1417-23

- [Finckh A 2009] Finckh A, Dehler S, Gabay C on behalf of the SCQM doctors. The effectiveness of leflunomide as a co-therapy of tumour necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:33-39
- [Finckh A 2010] Finckh A et al. Which subgroup of rheumatoid arthritis patients benefits from switching to rituximab versus alternative anti-TNF agents after previous failure to anti-TNF agent? *Ann Rheum Dis.* 2010;69(2):387-93
- [Fleischmann RM 2009] Fleischmann RM et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: the FAST4WARD study. *Ann Rheum Dis* 2009;68: 805-811
- [Fleischmann RM 2013] Fleischmann RM et al. Tocilizumab Inhibits Structural Joint Damage and Improves Physical Function in Patients with Rheumatoid Arthritis and Inadequate Responses to Methotrexate: LITHE Study 2-year results. *J Rheumatol* 2013;40:113-26
- [Freeston JE 2009] Freeston JE et al. The role of MRI in rheumatoid arthritis: research and clinical issue. *Curr Opin Rheumatol* 2009;21:95-101
- [Freeston JE 2010] Freeston JE et al. A diagnostic algorithm for persistence of very early inflammatory arthritis: the utility of power doppler ultrasound when added to conventional assessment tools. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(2):417-9
- [Fuchs I 2009] Fuchs I et al. Repeated tuberculin skin testing following therapy with TNF-alpha inhibitors. *Clin Rheumatol* 2009;28:167-72
- [Furst DE 2007] Furst DE et al. Open-label, pilot protocol of patients with rheumatoid arthritis who switch to infliximab after an incomplete response to etanercept: the opposite study. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(7):893-9
- [Gabay C 2013] Gabay C et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet* 2013;381(9877):1541-1550.
- [Galloway JB 2011] Galloway JB et al. on behalf of the British Society for Rheumatology Biologics Register. Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. *Rheumatology* 2011;50:124-31
- [Genovese MC 2004] Genovese MC et al. Combination therapy with etanercept and anakinra in the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have been treated unsuccessfully with methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2004;50(5):1412-9
- [Genovese MC 2008a] Genovese MC et al. Interleukin-6 Receptor Inhibition With Tocilizumab Reduces Disease Activity in Rheumatoid Arthritis With Inadequate Response to Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (TOWARD study). *Arthritis & Rheumatism* 2008;58(10):2968-2980
- [Genovese MC 2008b] Genovese MC et al. Efficacy and safety of the selective co stimulation modulator abatacept following 2 years of treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-tumour necrosis factor therapy. *Ann Rheum Dis* 2008;67:547-554
- [Genovese MC 2011] Genovese MC et al. Subcutaneous Abatacept Versus Intravenous Abatacept. A Phase IIIb Noninferiority Study in Patients With an Inadequate Response to Methotrexate. *Arthritis & Rheumatism* 2011;63:2854-2864
- [Genovese MC 2013] Genovese MC et al. Long-term Safety and Efficacy of Tocilizumab in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Cumulative Analysis of Up to 4.6 Years of Exposure. *J Rheum* 2013; 40(6):768-780.
- [Gomez-Reino JJ 2012] Gomez-Reino JJ et al. Comparative effectiveness of switching to alternative tumour necrosis factor (TNF) antagonists versus switching to rituximab in patients with rheumatoid arthritis who failed previous TNF antagonists: the MIRAR Study. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1861-64
- [Gottenberg JE 2012] Gottenberg JE et al. Positivity for anti-cyclic citrullinated peptide is associated with a better response to abatacept: data from the 'Orencia and Rheumatoid Arthritis' registry. *Ann Rheum Dis* 2012, 71(11):1815-1819
- [Griffiths GEM 2000] Griffiths GEM et al. A systematic review of treatments for severe psoriasis. *Health Technol Assess* 2000;4:1-125
- [Greenberg JD 2010] Greenberg JD et al. Association of methotrexate and tumour necrosis factor antagonists with risk of infectious outcomes including opportunistic infections in the CORRONA registry. *Ann Rheum Dis* 2010;69:380-386
- [HAS 2007] HAS guideline 2007 Polyarthrite rhumatoïde: prise en charge en phase d'état. <http://www.has-sante.fr>

- [Henes JC 2010] Henes JC et al. Rituximab and concomitant leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2010; 30:709–12.
- [Hetland ML 2010] Hetland ML et al. Direct Comparison of Treatment Responses, Remission Rates, and Drug Adherence in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Adalimumab, Etanercept, or Infliximab. Results From Eight Years of Surveillance of Clinical Practice in the Nationwide Danish DANBIO Registry. *Arthr. Rheum* 2010; 62: 22-32
- [Hyrich KL 2007] Hyrich KL et al. for the British Society for Rheumatology Biologics Register. Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor alpha agent to a second anti-tumor necrosis factor alpha agent in patients with rheumatoid arthritis: results from a large UK national cohort study. *Arthritis Rheum.* 2007;56:13-20
- [Jones G 2010] Jones G et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: (AMBITION study). *Ann Rheum Dis* 2010;69:88-96
- [Kavanaugh A 2013] Kavanaugh A et al. Clinical, functional and radiographic consequences of achieving stable low disease activity and remission with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone in early rheumatoid arthritis: 26-week results from the randomised, controlled OPTIMA study. *Ann Rheum Dis* 2013;72:64–71
- [Karim Z 2001] Karim Z et al. The impact of ultrasonography on diagnosis and management of patients with musculoskeletal conditions. *Arthritis Rheum* 2001;44:2932–2933
- [Karlsson JA 2008] Karlsson JA et al. Treatment response to a second or third TNF-inhibitor in RA: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group Register. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(4):507-13
- [Keystone EC 2008] Keystone EC et al. Certolizumab Pegol plus methotrexate Is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis RAPID 1 study. *Arthritis & Rheumatism* 2008;58(11):3319–3329
- [Keystone EC 2009a] Keystone EC et al. Rituximab inhibits structural joint damage in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitor therapies. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:216-21
- [Keystone EC 2009b] Keystone EC et al. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor a given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:789–796
- [Khraishi M 2009] Khraishi M. Comparative overview of safety of the biologics in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2009;36 Suppl 82:25-32
- [Kievit W 2011] Kievit W et al. Long-term effectiveness and safety of TNF-blocking agents in daily clinical practice: results from the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring register. *Rheumatology* 2011;50:196–203
- [Kremer JL 2011] Kremer JL et al. Tocilizumab Inhibits Structural Joint Damage in Rheumatoid Arthritis Patients with Inadequate Responses to Methotrexate at 1 Year: (LITHE Study). *Arthritis Rheum* 2011;63(3):609-621
- [Kwon HJ 2003] Kwon HJ et al. Case reports of heart failure after therapy with a tumor necrosis factor antagonist. *Ann Intern Med.* 2003;138:807-11
- [La Montagna G 2005] La Montagna G, Valentini G. *Lysteria monocitogenes* meningitis in a patient undergoing etanercept treatment. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:121
- [Lee JH 2002] Lee JH et al. Life-threatening histoplasmosis complicating immunotherapy with tumor necrosis factor alpha antagonists infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum.* 2002;46:2565-70
- [Leffers HC 2011] Leffers HC et al. Efficacy of abatacept and tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis treated in clinical practice: results from the nationwide Danish DANBIO registry. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1216–1222
- [Maneiro RJ 2013a] Maneiro RJ et al. Rheumatoid factor as predictor of response to abatacept, rituximab and tocilizumab in rheumatoid arthritis: Systematic review and meta-analysis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2013;43(1):9–17
- [Maneiro RJ 2013b] Maneiro JR et al. Immunogenicity of Monoclonal Antibodies Against Tumor Necrosis Factor Used in Chronic Immune-Mediated Inflammatory Conditions. Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2013;173: 1416-28
- [Masson PL 2012] Masson PL. Thromboembolic events and anti-tumor necrosis factor therapies. *Int Immunopharmacol.* 2012;14:444-445
- [Maxwell L 2009] Maxwell L, Singh JA. 2009 Abatacept for rheumatoid arthritis (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 4, 2009
- [Mercer LK 2013] Mercer LK et al. Risk of cancer in patients receiving non-biologic disease-modifying therapy for rheumatoid arthritis compared with the UK general population. *Rheumatology* 2013;52:91-98
- [Moreland LW 2012] Moreland LW et al. A Ran-

- domized Comparative Effectiveness Study of Oral Triple Therapy Versus Etanercept Plus Methotrexate in Early Aggressive Rheumatoid Arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 2012;64(9):2824–2835
- [Naredo E 2008] Naredo E et al. Power Doppler Ultrasonographic Monitoring of Response to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 2008;58:2248–56
  - [Navarro-Millan I 2013] Navarro-Millan I et al. Systematic Review of Tumor Necrosis Factor Inhibitor Discontinuation Studies in Rheumatoid Arthritis. *Clin Ther.* 2013;35:1850–1861
  - [NICE TA130] NICE TA130 (October 2007) Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. Technology appraisal guidance 130: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA130guidance.pdf>
  - [NICE TA195] NICE TA195 (August 2010) Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a TNF inhibitor. (Part review of NICE technology appraisal guidance 36. Review of NICE technology appraisal guidance 126 and 141). Technology appraisal guidance 195. <http://guidance.nice.org.uk/TA195/Guidance/pdf>
  - [NICE TA186] NICE TA186 (February 2010) Certolizumab pegol for the treatment of rheumatoid arthritis. NICE technology appraisal guidance 186. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12808/47544/47544.pdf>
  - [NICE TA225] NICE TA225 (June 2011) Golimumab for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of previous disease-modifying anti-rheumatic drugs. NICE technology appraisal guidance 225. <http://guidance.nice.org.uk/TA225/Guidance/pdf>
  - [NICE TA247] NICE TA247 (February 2012) Tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis (rapid review of technology appraisal guidance 198) Technology appraisal guidance 247. <http://guidance.nice.org.uk/TA247/Guidance/pdf>
  - [NICE TA280] NICE TA280 (April 2013) Abatacept for treating rheumatoid arthritis after the failure of conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs (rapid review of technology appraisal guidance 234). Technology appraisal guidance 280. <http://guidance.nice.org.uk/TA280/Guidance/pdf>
  - [Nishimoto N 2007] Nishimoto N et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor: evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab (SAMURAI study). *Ann Rheum Dis* 2007;68:1580-1584
  - [Nishimoto N 2009] Nishimoto N et al. Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI study): significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. *Mod Rheumatol.* 2009;19:12–19
  - [O'Dell JR 2013] O'Dell JR et al. Validation of the Methotrexate-First Strategy in Patients With Early, Poor-Prognosis Rheumatoid Arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 2013;65(8):1985–1994.
  - [Panoulas VF 2007] Panoulas VF et al. Prevalence and associations of hypertension and its control in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2007;46(9):1477-1482
  - [Paul CF 2003] Paul CF et al. Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine: a 5 y cohort study. *J Invest Dermatol.* 2003;120:211-6
  - [Perez-Alvarez R 2013] Perez-Alvarez R et al. Biologics-induced autoimmune diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2013;25:56–64
  - [Prevoe MLL 1995] Prevoe MLL et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis; *Arthritis Rheum* 1995;38(1):44-48
  - [Ramos-Casals M 2007] Ramos-Casals M et al. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies. Analysis of 233 cases. *Medicine (Baltimore).* 2007;86:242-51
  - [Ramos-Casals M 2008] Ramos-Casals et al. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2008;22:847–861
  - [Ruiz Garcia R 2011] Ruiz Garcia R et al. Certolizumab pegol (CDP870) for rheumatoid arthritis in Adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 2
  - [Saag KG 2008] Saag KG et al. American College of Rheumatology: recommendations for the use of non biologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;59:762-84
  - [Salliot C 2005] Salliot C et al. The risk of serious infection is higher in daily practice than in clinical trials for RA patients receiving TNF blockers: a systematic retrospective study of 707 patients. *Arthritis Rheum.* 2005;52(suppl):S340
  - [Salliot C 2009a] Salliot C, Van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1100-4

- [Salliot C 2009b] Salliot C et al. Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomised placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2009;68:25–32
- [Salliot C 2011] Salliot C et al. Indirect comparisons of the efficacy of biological antirheumatic agents in rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to conventional disease-modifying antirheumatic drugs or to an antitumour necrosis factor agent: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:266–271
- [Scheel AK 2006] Scheel AK et al. Prospective long term follow-up imaging study comparing radiography, ultrasonography and magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis finger joints. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:595–600
- [Schiff M 2014] Schiff M et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: two-year efficacy and safety findings from AMPLE trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73:86–94
- [Scott DL 2009] Scott DL, Cope A. New tumour necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis: are there benefits from extending choice? *Ann Rheum Dis* 2009;68(6):767–769
- [Simon TA 2009] Simon TA et al. Malignancies in the rheumatoid arthritis abatacept clinical development programme: an epidemiological assessment. *Ann Rheum Dis* 2009;68;1819–1826
- [Singh JA 2010a] Singh JA et al. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews (Review) Issue 1, 2010
- [Singh JA 2010b] Singh JA et al. Golimumab for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1
- [Singh JA 2010c] Singh JA et al. Tocilizumab for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 7
- [Singh JA 2011] Singh JA et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 2
- [Singh JA 2012] Singh JA et al. Update of the 2008 American College of Rheumatology Recommendations for the Use of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs and Biologic Agents in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care & Research* 2012;64(5):625–639
- [Slifman NR 2003] Slifman NR et al. *Listeria monocytogenes* infection as a complication of treatment with tumor necrosis factor alpha-neutralizing agents. *Arthritis Rheum*. 2003; 48: 319–24
- [Smolen JS 2007] Smolen JS et al. Working Group On The Rituximab Consensus Statement. Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:143–5
- [Smolen JS 2008] Smolen JS et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis a double-blind, placebo-controlled, randomised trial (OPTION study). *Lancet* 2008;371: 987–97
- [Smolen JS 2009a] Smolen JS et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:797–804
- [Smolen JS 2009b] Smolen JS et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor  $\alpha$  inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet* 2009;374:210–21
- [Smolen JS 2010] Smolen JS et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):964–75
- [Smolen JS 2012] Smolen JS et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis who have previous experience with tumour necrosis factor inhibitors: results of a long-term extension of the randomised, double-blind, placebo-controlled GO-AFTER study through week 160. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1671–1679
- [Smolen JS 2013a] Smolen JS et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2013;0:1–18
- [Smolen JS 2013b] Smolen JS et al. Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2013;381: 918–29
- [Solau-Gervais E 2006] Solau-Gervais E et al. Lack of efficacy of a third tumour necrosis factor alpha antagonist after failure of a soluble receptor and a monoclonal antibody. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(9):1121–4
- [Soliman MM 2011] Soliman MM et al. Impact of concomitant use of DMARDs on the persistence with anti-TNF therapies in patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2011;70:583–589
- [Soliman MM 2012] Soliman MM et al. 2012 Rituximab or a Second Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy for Rheumatoid Arthritis Patients Who Have Failed Their First Anti-Tumor

Necrosis Factor Therapy? Comparative Analysis From the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Care & Research* 2012; 64:1108-15.

- [Strangfeld A 2009a] Strangfeld A et al. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents. *JAMA*. 2009;301:737-44.
- [Strangfeld A 2009b] Strangfeld A et al. Comparative effectiveness of tumour necrosis factor a inhibitors in combination with either methotrexate or leflunomide: *Ann Rheum Dis* 2009;68:1856-1862.
- [Strangfeld A 2010] Strangfeld A et al. Risk of incident or recurrent malignancies among patients with rheumatoid arthritis exposed to biologic therapy in the German biologics register RABBIT. *Arthritis Research & Therapy* 2010,12:R5
- [Strangfeld A 2011] Strangfeld A et al. Treatment benefit or survival of the fittest: what drives the time-dependent decrease in serious infection rates under TNF inhibition and what does this imply for the individual patient? *Ann Rheum Dis* 2011;70:1914-20
- [Symmons DP 2004] Symmons DP, Silman AJ. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy and the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis: no clear answer. *Arthritis Rheum*. 2004;50:1703-6
- [Szkudlarek M 2004a] Szkudlarek M et al. Ultrasonography of the finger joints is more sensitive than conventional radiography for detection of erosions without loss of specificity, with MRI as a reference method. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:82-83
- [Szkudlarek M 2004b] Szkudlarek M et al. Ultrasonography of the Metatarsophalangeal Joints in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2004;50(7):2103-2112
- [Tanaka Y 2010] Tanaka Y et al. Discontinuation of infliximab after attaining low disease activity in patients with rheumatoid arthritis: RRR (remission induction by Remicade in RA) study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1286-91
- [van den Broek M 2011] van den Broek M et al. Discontinuation of infliximab and potential predictors of persistent low disease activity in patients with early rheumatoid arthritis and disease activity score-steered therapy: subanalysis of the BeSt study. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1389-1394
- [Vangestel AM 1996] Vangestel AM et al. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39:34-40
- [Vangestel AM 1998] Vangestel AM et al. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. *Arthritis Rheum* 1998; 41:1845- 50
- [van der Haijde D 2009] van der Haijde D, Ostergaard M. Assessment of disease activity and damage in inflammatory arthritis. *EULAR Compendium on Rheumatic Diseases* 2009;182-201
- [van der Haijde D 2010] van der Heijde D et al. Disease activity, physical function, and radiographic progression after longterm therapy with adalimumab plus methotrexate: 5-year results of PREMIER. *J Rheumatol*. 2010;37(11):2237-46
- [van der Haijde D 2013] van der Heijde D et al. EULAR definition of erosive disease in light of the 2010 ACR/EULAR rheumatoid arthritis classification criteria. *Ann Rheum Dis* 2013;72:479-481
- [van Vollenhoven RF 2004] van Vollenhoven RF. Benefits and risks of biological agents: lymphomas. *Clin Exp Rheumatol*. 2004;22(Suppl 35):S122-5
- [Visser K 2009] Visser K et al. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(7):1086-93
- [Wakefield RJ 2000] Wakefield RJ et al. The value of sonography in the detection of bone erosions in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000;43: 2762-2770
- [Weinblatt ME 2006] Weinblatt ME et al. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: a one-year randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2006;54:2807-16.
- [Weinblatt ME 2012] Weinblatt ME et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol in a broad population of patients with active rheumatoid arthritis: results from the REALISTIC phase IIIb study. *Rheumatology* 2012;51(12):2204-2214
- [Weinblatt ME 2013] Weinblatt ME et al. Head-to-Head Comparison of Subcutaneous Abatacept Versus Adalimumab for Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. *Arthritis & Rheumatism* 2013;65(1):28-38
- [Westhovens R 2009] Westhovens R et al. Clinical efficacy and safety of abatacept in rheumatoid methotrexate-naive patients with early Arthritis and poor prognostic factors. *Ann Rheum Dis*. 2009;68;1870-1877
- [Whiting-O'Keefe QE 1991] Whiting-O'Keefe QE et al. Methotrexate and histologic hepatic ab-



normalities. Am J Med 1991;90:711-716

- [Winthrop KL 2009] Winthrop KL et al. Nontuberculous mycobacteria infections and anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. Emerg Infect Dis 2009;15:1556-61
- [Winthrop KL 2004] Wolfe F, Michaud K. Lymphoma in rheumatoid arthritis: the effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18,572 patients. Arthritis Rheum. 2004;50:1740-51
- [Winthrop KL 2007] Wolfe F, Michaud K. The effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy on the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis in 19,562 patients during 89,710 person-years of observation. Arthritis Rheum. 2007;56:1433-1439