

Linee guida terapeutiche /2

Trattamento sistemico dell'Artrite Reumatoide nell'adulto

*con particolare riferimento
ai farmaci biologici ed
alla "targeted synthetic therapy"*

Aggiornamento dicembre 2018

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

Gruppo di lavoro multidisciplinare in reumatologia RER

Reumatologi

Bezzi A. (Azienda USL di Rimini)

Caruso A. (Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia)

Fusconi M. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna)

Govoni M. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara)

Malavolta N. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna)

Salvarani C. (Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia e Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena)

Sebastiani M. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Modena)

Metodologia e coordinamento

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

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



Linee guida terapeutiche n.2 - dicembre 2018

© Regione Emilia-Romagna 2018

Tutti i diritti riservati.

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

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

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 dicembre 2018- *Assessorato Cura della persona, Salute e Welfare Regione Emilia Romagna.*

Premessa

Il presente documento che costituisce l'aggiornamento del precedente "Doc PTR n. 203: Linee guida terapeutiche/2. Trattamento sistemico dell'Artrite Reumatoide nell'adulto con particolare riferimento ai farmaci biologici" *Aggiornamento gennaio 2014*, si è reso necessario per la modifica delle indicazioni terapeutiche di alcuni farmaci già inseriti nel documento stesso, per la disponibilità in commercio di nuovi farmaci per il trattamento di questa malattia e per la pubblicazione di aggiornamenti delle Linee Guida / Raccomandazioni delle principali Società Scientifiche.

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

Le raccomandazioni contenute nel presente documento derivano dall'analisi delle migliori evidenze disponibili su classificazione, criteri diagnostici e 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*").

Le raccomandazioni sono state prodotte da un gruppo di lavoro multidisciplinare, composto da rappresentanti delle figure cliniche coinvolte nel percorso di cura dell'AR e sono rivolte a tutti i professionisti sanitari della Regione Emilia Romagna che prescrivono farmaci per il trattamento sistemico dell'Artrite Reumatoide.

Abbreviazioni

aa =anni

ABA = abatacept

ACPA = anticorpi anti peptidi ciclicicitrullinati

ADA = adalimumab

ANK = anakinra

AR = artrite reumatoide

BARI = baricitinib

boDMARD = farmaci antireumatici biologici *originator* modificanti la malattia

bsDMARDs = farmaci antireumatici biologici biosimilari modificanti la malattia

csDMARD = farmaci antireumatici convenzionali di sintesi modificanti la malattia

tsDMARDs = farmaci antireumatici "*targeted*" di sintesi modificanti la malattia

CTZ = certolizumab

DAS = disease activity score

EA = eventi avversi

ETA = etanercept

ev = endovena

FR = fattore reumatoide

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 modificato

MTX = metotressato

P = placebo

PCR = proteina C reattiva

paz = pazienti

RTX = rituximab

SAR = sarilumab

sc = sottocute

sett. = settimana

SSZ = sulfasalazina

SJC = conta delle articolazioni tumefatte

TA = technology appraisal

TCZ = tocilizumab

TOFA= tofacitinib

TJC = conta delle articolazioni dolenti

VES = velocità di eritrosedimentazione

vs = versus

Indice

Quesito 1. Cosa si intende per "early rheumatoid arthritis" Come si definisce l'aggressività dell'AR ? 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. 5</i>
Quesito 2. Quali sono gli obiettivi del trattamento della AR ? Quando iniziare il trattamento nella AR e con quale strategia ?	<i>pag. 9</i>
Quesito 3. Qual è lo standard iniziale di cura ? Come definire la risposta al trattamento ?	<i>pag. 11</i>
Quesito 4. Quando iniziare un trattamento con farmaci biologici (bDMARDs) oppure con farmaci inibitori delle Janus kinasi (tsDMARDs)?	<i>pag. 17</i>
Quesito 5. Quali sono i criteri di scelta fra i bDMARDs e tsDMARDs disponibili? Quali i dati di sicurezza ? Quali csDMARDs possono essere utilizzati in associazione a bDMARDs o tsDMARDs in alternativa a MTX ?	<i>pag. 24</i>
Quesito 6. Quale strategia terapeutica utilizzare se fallisce la 1° linea di trattamento con bDMARD o tsDMARD?	<i>pag. 49</i>
Quesito 7. Ci sono criteri per definire la durata del trattamento con farmaco biologico in caso di risposta positiva?	<i>pag. 53</i>
Bibliografia	<i>pag. 57</i>

Quesito 1

- Cosa si intende per “*early rheumatoid arthritis*”
- Come si definisce l’aggressività dell’AR ?
- Come si identifica un’erosione articolare ?
- Come si definisce 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 precoce con esordio clinico inferiore a 6 mesi in accordo con i criteri ACR/EULAR 2010.

AR aggressiva

L’AR viene definita **aggressiva** quando è presente una elevata attività clinica di malattia e/o evidenza di malattia erosiva.

Erosioni articolari

Sebbene la radiologia convenzionale sia stata a lungo il mezzo più diffuso per evidenziare le erosioni articolari e sia tuttora utilizzata negli studi clinici per valutarne l’evoluzione, il **GdL è concorde** nel promuovere l’uso dell’ecografia, in particolare con power-doppler, data la sua maggiore sensibilità nell’identificare le erosioni e nel definire l’attività della sinovite.

Grado di attività dell’ AR

L’attività dell’AR viene routinariamente valutata utilizzando il **DAS (Disease Activity Score)** e precisamente il DAS₂₈; in caso la malattia sia predominante negli arti inferiori il gruppo di lavoro propone di adottare il DAS₄₄.

Per definire il grado di attività dell’AR il gruppo di lavoro concorda di adottare i valori di DAS₂₈ indicati dalle principali Linee Guida:

- Remissione: DAS₂₈ < 2,6
- Bassa attività (low disease activity): DAS₂₈ ≤ 3,2
- Attività moderata: DAS₂₈ > 3.2 e ≤ 5.1
- Attività elevata: DAS₂₈ > 5.1

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

Sono inoltre disponibili altri indicatori (SDAI e CDAI) il cui utilizzo può essere preferibile in specifiche situazioni cliniche (*vedi anche quesito 2*)

Principali fattori prognostici negativi

Il GdL concorda di adottare quelli definiti nelle LG ACR ed EULAR e precisamente:

- l’elevato numero di articolazioni tumefatte,
- i livelli elevati di Fattore Reumatoide (FR) e/o di anticorpi anti peptidi ciclici citrullinati (anti citrullina),
- l’HAQ score elevato,
- la presenza di malattia extra articolare,
- la presenza di erosioni o comunque di progressione radiologica,
- i valori di VES o PCR persistentemente elevati.

Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

Nel 2010 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 è stato successiva-

mente validato (Britsemmer K 2011); tali nuovi criteri si affiancano a quelli precedentemente formulati dall'ACR nel 1987 (Arnett FC 1988) e si sono dimostrati più sensibili seppur leggermente meno specifici nell'identificazione dei pazienti con una forma precoce di AR (*Early Rheumatoid Arthritis*) il cui esordio clinico è inferiore a 6 mesi (Radner H, 2014) (vedi Tabella 1) .

Tabella 1. Criteri classificativi di Artrite Reumatoide ACR/EULAR 2010

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: $\geq 6/10\ddagger$):	Punteggio
A. Coinvolgimento articolare[§]	
1 grande articolazione [#]	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)^{§§}	
VES e PCR normali	0
VES o PCR alterate	1
D. Durata dei sintomi^{¶¶}	
< 6 settimane	0
≥ 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 metatarsofalangee, 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 ≤ 3 volte LSN; per positivo forte si intende un valore > 3 volte LSN. Quando il FR viene riferito 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.

Un gruppo di lavoro ACR /EULAR ha definito e validato quale criterio per la definizione di malattia erosiva la presenza di erosioni documentabili all’Rx convenzionale di mani e piedi, in almeno 3 differenti articolazioni fra metacarpo-falangee, interfalangee prossimali, polsi e metatarso-falangee, ad eccezione della prima. Tale definizione integra i criteri classificativi ACR/EULAR dell’AR e permette di fare diagnosi anche nei pazienti con evidenza di malattia erosiva ma con un punteggio <6. (van der Heijde D 2013).

L’AR viene definita aggressiva quando è presente una elevata attività clinica di malattia e/o evidenza di malattia erosiva come sopra definita.

Per quanto riguarda l’individuazione e l’andamento del danno erosivo articolare **la radiologia convenzionale** è stata a lungo la tecnica di immagine più diffusa e standardizzata. Essa è però in grado di valutare solo le erosioni ossee ed il restringimento dello spazio articolare, espressione degli esiti della sinovite.

L’esame **ultrasonografico**, per la semplicità di esecuzione, il basso costo (rispetto alla RMN) e il non utilizzo di radiazioni è 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). L’ultrasonografia, possibilmente associata allo studio con power-doppler, si è oramai affermata quale metodica di riferimento nella diagnostica strumentale della artrite reumatoide, data la sua maggiore sensibilità nell’identificare piccole erosioni articolari e la possibilità, con il power-doppler, di documentare l’ipervascolarizzazione della membrana sinoviale, espressione di un processo infiammatorio in atto.

Tuttavia, sulla base delle evidenze attualmente disponibili, l’uso di questa metodica non può essere utilizzato come unico strumento per valutare la risposta clinica al trattamento (Haavardsholm EA, 2016 - Smolen JS 2016a). Anche **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 (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 routinaria che comunque può risultare utile in particolari situazioni cliniche.

Il Gruppo di Lavoro comunque ritiene che nell’AR di prima diagnosi una radiografia di ma-

ni e piedi rappresenti uno strumento di valutazione irrinunciabile.

Grado di attività della malattia

È possibile definire il grado di attività dell’AR utilizzando vari indicatori: DAS₂₈, CDAI, SDAI, RADAI, RAPID.

Il DAS₂₈ è costituito dalla valutazione di 4 elementi: numero di articolazioni dolenti (su 28 articolazioni), numero di articolazioni tumefatte (su 28 articolazioni), VES (o PCR), valutazione del paziente del suo stato di salute.

Combinando questi elementi tramite una formula (online sul web sono disponibili calcolatori) si ottiene un numero:

- se < 2,6 la malattia viene definita in **remissione**;
- se ≥ 2,6 e ≤ 3,2 la malattia viene definita in **fase di attività lieve**;
- se > 3,2 e ≤ 5,1 la malattia viene definita in **fase di attività moderata**;
- se > 5,1 la malattia viene definita in **fase di attività grave**.

Poiché il DAS₂₈ risente molto dei valori di VES e PCR, esso può sovrastimare l’effetto terapeutico di farmaci molto attivi su questi due parametri, quali per esempio gli inibitori dell’IL-6 e dei JAK.

In questo contesto un indice composito di attività di malattia più affidabile, in quanto non prevede alcun parametro di laboratorio, è il *Clinical Disease Activity Index* (CDAI). Viene calcolato sommando il numero delle articolazioni dolenti (su 28 articolazioni) con il numero delle articolazioni tumefatte (su 28 articolazioni) con il valore (in cm su scala visuale) della valutazione dello stato globale di attività di malattia da parte del paziente e del medico.

Analogamente al DAS₂₈, se la somma è:

- ≤2.8 la malattia viene definita in remissione;
- >2.8 ed ≤10 la malattia viene definita in fase di attività bassa;
- >10 ed ≤22 la malattia viene definita in fase di attività moderata;
- >22 la malattia viene definita in fase di attività grave.

Il Simplified Disease Activity Index (SDAI), si calcola sommando il numero delle articolazioni dolenti (su 28 articolazioni) con il numero delle articolazioni tumefatte (su 28 articolazioni) con il valore (in cm su scala visuale) della valutazione dello stato globale di attività di malattia da parte del paziente e del medico ed infine con il valore della PCR, espresso in mg/dl.

Analogamente al DAS₂₈, se la somma è:

- ≤ 3.3 la malattia viene definita in remissione;
- > 3.3 ed ≤ 11 la malattia viene definita in fase di attività lieve;
- > 11 ed ≤ 26 la malattia viene definita in fase di attività moderata;
- > 26 la malattia viene definita in fase di attività grave.

Nei casi in cui sia concomitante una condizione iperalgica è preferibile l'uso dello SDAI (o del CDAI, in assenza di PCR) per il miglior bilanciamento fra parametri obiettivi e soggettivi.

Viste la sua diffusione nella pratica clinica, il suo utilizzo nel registro regionale e nella maggior parte degli studi clinici registrativi, la sua riproducibilità ed il suo riconoscimento come indicatore del grado di risposta alla terapia, **il GdL decide** comunque di mantenere il DAS₂₈ come indicatore di attività di malattia nella pratica clinica corrente (Prevoo MLL 1995, van der Heijde D 2009).

Principali fattori prognostici negativi

Per quanto riguarda i fattori prognostici che definiscono l'aggressività della malattia, anche nella sua fase precoce, **il GdL concorda di adottare quelli definiti nelle LG ACR** (Singh JA 2012) **ed EULAR** (Smolen JS 2017a) e precisamente:

- l'elevato numero di articolazioni tumefatte,
- i livelli elevati di Fattore Reumatoide (FR) e/o di anticorpi anti peptidi ciclici citrullinati (anti citrullina),
- l'HAQ score elevato,
- la presenza di malattia extra articolare,
- la presenza di erosioni, o comunque di progressione radiologica,
- i valori di VES o PCR persistentemente elevati.

Quesito 2

Quali sono gli obiettivi del trattamento della AR ? Quando iniziare il trattamento nella AR e con quale strategia ?

DEFINIZIONI

Obiettivo generale del trattamento farmacologico è il raggiungimento della migliore qualità di vita correlata allo stato di salute del singolo paziente.

In particolare, ci si propone di ottenere:

- 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 ed extra-articolare;
- la prevenzione della disabilità per la più completa partecipazione alla vita sociale.

Nelle forme di **AR precoce** (*early rheumatoid arthritis*) l'obiettivo è ottenere la remissione clinica, definita:

- con il DAS₂₈, quando < 2,6
oppure
- SDAI ≤ 3,3 o CDAI ≤ 2,8

Nelle **forme AR di lunga durata**, qualora la remissione possa non essere raggiungibile, è ragionevole porsi come obiettivo il raggiungimento di una bassa attività di malattia (DAS₂₈ ≤ 3,2).

Il trattamento farmacologico deve essere iniziato il prima possibile, idealmente entro 3 mesi dall'esordio clinico di malattia, e comunque entro 6 mesi.

Il GdL identifica nel "treat to target" la strategia terapeutica di riferimento. Essa consiste in un aggiustamento terapeutico in tappe successive fino al raggiungimento, in tempi predefiniti, degli obiettivi sopra riportati.

Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

Obiettivo clinico del trattamento farmacologico della artrite reumatoide è il controllo dei sintomi (dolore, astenia, rigidità articolare ecc.), la prevenzione/arresto della progressione del danno ed il mantenimento della funzionalità articolare con l'obiettivo di ottenere per i pazienti la migliore qualità di vita (Smolen JS 2017a).

Negli ultimi 20 anni l'approccio terapeutico alla malattia è radicalmente mutato.

Questo in seguito a:

- l'identificazione di strumenti affidabili per valutare l'attività di malattia e la sua risposta alla terapia,
- la dimostrazione che ad una diagnosi precoce associata ad un altrettanto precoce trattamento conseguono migliori risultati clinici anche a lungo termine,
- la consapevolezza che dosi più elevate di MTX (tra 15 e 25 mg/sett) sono più efficaci,

- la disponibilità di un sempre maggior numero di molecole appartenenti alla classe dei cosiddetti farmaci biologici (bDMARD).

Ciò ha permesso di applicare due concetti fondamentali nel raggiungimento di risultati clinici ottimali:

- l'esistenza nella storia clinica della malattia di una iniziale "finestra di opportunità" temporale per l'inizio di una adeguata terapia di fondo;
- l'adozione di una strategia di trattamento nella quale l'obiettivo clinico sia predefinito ("treat to target").

Per quanto riguarda la "finestra di opportunità" terapeutica, una revisione sistematica della letteratura ha documentato una significativa associazione tra la durata dei sintomi prima dell'inizio della terapia ed il peggioramento del danno articolare. Gli Autori della revisione sopraccitata e di uno studio di coorte prospettica concludono che all'inizio della malattia c'è un periodo, approssimativamente di sei mesi ma potenzialmente anche più breve, nel quale il trattamento

con DMARD porta ad esiti a lungo termine significativamente migliori (van Nies JA, 2014, van Nies JA, 2015).

La strategia "treat to target" deriva invece dalle prove ottenute in numerosi studi clinici che dimostrano come la terapia sia più efficace se applicata con una strategia di adeguamento in tappe successive attraverso uno stretto follow-up clinico, con l'obiettivo di raggiungere un risultato predefinito.

Attualmente tutte le principali LG raccomandano l'approccio "treat to target" mirato a perseguire i seguenti obiettivi specifici (Smolen JS 2016b, Combe B 2017, Smolen JS 2017a e Singh JA 2016a).

- **Nell'artrite all'esordio** (entro 6 mesi dalla comparsa dei sintomi) l'obiettivo è ottenere la remissione clinica;
- Nei pazienti con **AR da più di 6 mesi** nei quali la remissione può non essere raggiungibile, l'obiettivo è raggiungere una bassa attività di malattia.

Gli studi clinici sulle forme di AR *early* hanno osservato una percentuale di remissione in circa il 50% dei casi mentre nelle forme di AR conclamata, i dati pubblicati dai registri e la pratica clinica quotidiana mostrano che 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.

Il GdL è concorde nell'identificare quali **obiettivi generali della terapia** quelli proposti da EULAR, ovvero:

- 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;
- il rallentamento/arresto del danno osteo-articolare ed extra-articolare;
- la prevenzione/arresto della disabilità con il mantenimento della funzionalità articolare per potere partecipare alle normali attività sociali e lavorative con l'obiettivo di ottenere per i pazienti la migliore qualità di vita possibile.

In particolare:

- **nei pazienti con artrite all'esordio** (entro 6 mesi) l'obiettivo è ottenere la remissione ($DAS_{28} < 2.6$ o $SDAI \leq 3,3$);
- **nei pazienti con AR non precoce** (da più di 6 mesi), qualora la remissione possa non essere raggiungibile, è ragionevole il raggiungimento di una bassa attività di malattia ($DAS_{28} \leq 3,2$).

Tali risultati vanno perseguiti con una **strategia terapeutica "treat to target"** mirata al raggiungimento di un obiettivo considerato clinicamente appropriato nel singolo paziente e con lui condiviso

Di seguito vengono riportate le raccomandazioni delle LG europee ed americane rispetto all'uso di questi farmaci nelle forme di AR all'esordio (*early rheumatoid arthritis*) e non precoce (*established arthritis*).

I csDMARDs considerati da tutte le LG sono: metotressato (MTX), leflunomide (LEF), sulfasalazina (SSZ) ed idrossiclorochina (HCQ); tutte le LG concordano nell'identificare MTX quale farmaco "ancora", date le sue robuste evidenze di efficacia sia in monoterapia che in associazione con altri csDMARDs.

Sia EULAR che ACR hanno prodotto indicazioni separate per quanto riguarda il trattamento della AR all'esordio e dell'AR non precoce (Combe B 2017, Smolen JS 2017a, Singh JA 2016a).

Per quanto riguarda i singoli farmaci **EULAR** considera MTX e LEF di pari efficacia clinica e sul danno radiografico (nell'induzione e nel mantenimento della risposta); SSZ rispetto a MTX viene considerata di minore efficacia a lungo termine; HCQ non riduce la progressione del danno strutturale. Per questi motivi la Società Europea considera MTX come farmaco di riferimento, mentre LEF e SSZ dovrebbero essere prese in considerazione in caso di controindicazioni o intolleranza precoce al MTX; HCQ può essere indicata nelle forme ad attività moderata, in assenza di fattori prognostici negativi, oppure in presenza di comorbidità che controindichino l'uso di altri csDMARDs, oppure in associazione con altri csDMARDs.

Nelle forme precoci, sulla base di studi che hanno mostrato pari efficacia fra MTX in monoterapia + steroide e MTX in associazione con altri csDMARDs + steroide (studi T-Reach, CareRA e COBRA-light), EULAR e ACR raccomandano l'uso di MTX in monoterapia e ne suggeriscono un rapido incremento di posologia.

Nelle forme di AR non precoce EULAR afferma che MTX "dovrebbe essere parte della prima strategia di trattamento", anche in associazione con altri csDMARDs mentre ACR ne raccomanda l'uso in monoterapia, riservando eventualmente l'associazione di MTX con altri csDMARDs solo ai casi di non risposta.

Le LG NICE non fanno distinzione tra forme all'esordio e non precoci. Nell'aggiornamento del 2018 si raccomanda di iniziare il trattamento il prima possibile (idealmente entro 3 mesi dalla comparsa dei sintomi) con un solo csDMARD, aggiungendone un secondo in caso di insuccesso, tenuto conto che le evidenze mostrano una migliore efficacia dell'associazione rispetto alla monoterapia sequenziale (NICE pathways 2018).

L'associazione con un breve ciclo di steroide è raccomandata da EULAR, ACR e NICE.

Il GdL, sulla base delle linee guida considerate, **raccomanda** l'uso di MTX come farmaco di riferimento, nella prima linea di trattamento dell'AR attiva, alla posologia iniziale di 10-15 mg/settimana, incrementabile fino a 20-25 mg/settimana. MTX può essere utilizzato da solo o come parte di una strategia di combinazione con altri csDMARDs. Se MTX è controindicato o non tollerato può essere utilizzata LEF. SSZ e HCQ sono da utilizzare quando MTX o LEF non sono tollerati o controindicati.

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 e precauzioni d'impiego di ogni singolo farmaco.

METOTRESSATO (MTX)

Analisi dei principali rischi e avvertenze d'uso

Controindicazioni e principali precauzioni per l'uso di MTX

Rappresentano una controindicazione all'uso di MTX:

- Infezioni gravi
- Epatopatie gravi
- Abuso di alcool
- Sindromi da immunodeficienza manifeste o evidenziate da indagini di laboratorio
- Insufficienza renale (VFG <20 ml/min)*
- Alterazioni ematologiche importanti con piastrinopenia e/o leucopenia**
- Ulcere del cavo orale e storia di ulcera gastro-intestinale attiva
- Vaccinazione con vaccini vivi
- Gravidanza e allattamento

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

Le donne in età feconda non devono iniziare la terapia con MTX fino a quando non sia stato escluso uno stato di gravidanza; inoltre devono essere esaurientemente informate 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.

Le donne in età fertile trattate con MTX devono adottare adeguate misure contraccettive durante il trattamento e per almeno 6 mesi dopo la sospensione del farmaco. Per gli uomini viene raccomandato a titolo precauzionale lo stesso modalità di comportamento.

I pazienti devono essere informati in merito all'importanza di rispettare le assunzioni una volta alla settimana.

Il medico prescrittore deve specificare il giorno di assunzione sulla prescrizione. (RCP aggiornato CE 16 maggio 2018).

* Per valori di VFG compresi fra 20 e 50 ml/min la dose deve essere ridotta del 50% ed il paziente monitorato con cura

** Se leucociti < 3.000/mm³, neutrofili <1.000/mm³, piastrine < 50.000/mm³ ridurre i dosaggi o sospendere il farmaco.

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 2009).

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 a 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 2009).

Soppressione midollare dose-correlata. La reazione acuta più grave, in corso di trattamento con MTX, 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 2009).

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.

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

l'analisi dei pazienti che avevano assunto MTX (non associato ad altri csDMARDs) confrontati con quelli che avevano assunto altri csDMARDs 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 (Goodman SM 2017).

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

LEFLUNOMIDE (LEF)

Analisi dei principali rischi e avvertenze d'uso

Controindicazioni e principali precauzioni per l'uso di leflunomide

Rappresentano controindicazioni all'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

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*

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 in pazienti con preesistente malattia interstiziale polmonare, patologia potenzialmente fatale che può manifestarsi in maniera acuta anche durante la terapia.

IDROSSICLOROCHINA (HCQ)

Analisi dei principali rischi e avvertenze d'uso

Controindicazioni e principali precauzioni per l'uso di idrossiclorochina

Rappresentano controindicazioni all'uso di HCQ

- alterazioni retiniche e del campo visivo attribuibili a composti 4-aminochinolinici
- maculopatie preesistenti

Principali precauzioni

- 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
- HCQ deve essere evitata in gravidanza a meno che, a giudizio del medico, i potenziali benefici superino i possibili rischi.
- Allattamento: porre cautela poichè il farmaco viene escreto in piccole quantità nel latte materno

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. Recentemente l'American Academy of Ophthalmology suggerisce di non superare 5 mg/Kg (Marmor MF 2016).

Nei soggetti a anziani, in caso di insufficienza 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 che possono provocare dermatiti.

SULFASALAZINA (SSZ)

Analisi dei principali rischi e precauzioni d'uso

Controindicazioni e principali precauzioni per l'uso di sulfasalazina

Rappresentano controindicazioni all'uso di SSZ

- Insufficienza renale grave
- Epatopatie gravi
- Diatesi emorragica,
- Porfiria
- Gravidanza, a meno che i benefici non superino i rischi
- Allattamento.

Principali precauzioni

- Infezioni gravi. Monitorare con attenzione i pazienti con storia di infezioni ricorrenti o croniche o che sviluppino una nuova infezione mentre sono in trattamento con SSZ.
- Valutazione della funzionalità renale ed epatica
- Somministrare con cautela nei pazienti con allergie gravi o con asma bronchiale.
- Segnalate reazioni gravi e potenzialmente letali da ipersensibilità sistemica quali DRESS in pazienti che assumevano vari tipi di farmaci compreso SSZ.
- Segnalate molto raramente reazioni cutanee gravi potenzialmente letali comprese dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica. Il rischio di questi eventi nei pazienti sembra essere maggiore all'inizio del ciclo di terapia: (entro il 1° mese di trattamento).
- Deficit della glucosio - 6 fosfato deidrogenasi.

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

Pazienti con deficienza della glucosio-6-fosfato 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.

CICLOSPORINA e AZATIOPRINA

Nonostante non siano menzionate nelle LG internazionale il GdL considera possibile il loro utilizzo in particolari subset della patologia e/o in presenza di comorbilità.

Analisi dei principali rischi e precauzioni d'uso

Controindicazioni e principali precauzioni per l'uso di ciclosporina

Rappresentano controindicazioni all'uso:

- In associazione a prodotti a base di Hypericum (presente in molti prodotti a scopo antidepressivo).
- La somministrazione concomitante di farmaci che sono substrati di CYP3A4, P-gp e di OATP in quanto può aumentare i livelli plasmatici dei medicinali che sono substrati di questo enzima e/o trasportatore.
- Non deve essere utilizzato in gravidanza a meno che il potenziale beneficio per la madre non giustifichi il potenziale rischio fetale
- Evitare l'allattamento a meno che i benefici non superino i rischi

Principali precauzioni

- insufficienza renale
- Iperensione arteriosa
- evitare l'impiego dei vaccini vivi attenuati.

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 creatininemia \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.

Analisi dei principali rischi e precauzioni d'uso

Controindicazioni e principali precauzioni per l'uso di azatioprina

Rappresentano controindicazioni all'uso:

- Infezioni gravi
- Grave compromissione della funzione epatica o del midollo osseo
- Pancreatite
- Utilizzo di un qualsiasi vaccino vivo, in particolare BCG, vaiolo, febbre gialla
- Gravidanza, a meno che i benefici non superino i rischi
- Allattamento

Principali precauzioni

- Non è raccomandata l'immunizzazione con vaccini vivi
- Monitorare: l'emocromo ed adeguare il dosaggio alla dose minima clinicamente efficace; la funzionalità epatica
- Deficit ereditario dell'enzima tiopurina metiltransferasi (TPMT)
- Sindrome da attivazione macrofagica in particolare in pazienti con malattia infiammatoria cronica intestinale
- Infezione da virus della varicella Zoster

Le tiopurine sono metabolizzate dalla tiopurina metiltransferasi (TPMT), la cui deficienza (circa il 10% dei pazienti) induce un accumulo dei metaboliti citotossici della tioguanina. Di conseguenza, questi soggetti possono essere esposti ad un aumentato effetto mielotossico. Quindi occorre particolare cautela durante la somministrazione contemporanea di derivati aminosalicilati, compresa la sulfasalazina, che sono inibitori dell'enzima TPMT. Può essere utile la caratterizzazione fenotipica o genotipica del paziente prima della somministrazione del farmaco al fine di accertare una possibile deficienza di tiopurina-transferasi. In molti paesi anglosassoni il dosaggio dell'enzima è caldamente suggerito (fino ad essere in alcuni casi obbligatorio) prima dell'inizio della terapia.

Gli effetti collaterali più frequenti delle tiopurine sono depressione midollare, epatite, pancreatite, reazioni allergiche, febbre, vomito, diarrea, incremento del rischio infettivo, comprensivo delle infezioni opportunistiche in particolare quando il farmaco è associato allo steroide.

In pazienti in trattamento con azatioprina è stato registrato un incremento di tumori cutanei non melanomatosi. Questi ultimi si sono sviluppati principalmente nelle aree di cute esposta ai raggi ultravioletti. I pazienti devono essere quindi avvertiti al fine di evitare l'esposizione al sole o ai raggi ultravioletti e ad usare filtri protettivi.

csDMARDs in gravidanza ed allattamento

Recentemente EULAR ha pubblicato una Consensus sull'uso dei DMARDs prima e durante la gravidanza e l'allattamento e, sulla base di dati provenienti da serie di casi, studi di coorte e da registri o da abstract, conclude che l'uso di idrossiclorochina, sulfasalazina, azatioprina e ciclosporina è compatibile con la gravidanza e l'allattamento (Götestam Skorpén C 2016).

Va però sottolineato che le schede tecniche di questi farmaci, approvate dagli enti regolatori (EMA ed anche FDA), ne controindicano l'uso in gravidanza e invitano alla cautela durante l'allattamento, lasciando tuttavia al clinico la possibilità di utilizzo dopo un attento bilancio dei benefici e dei rischi.

Come definire la risposta al trattamento?

Per quanto riguarda i criteri di **valutazione della risposta alla terapia**, la maggior parte degli studi attualmente disponibili utilizza il DAS₂₈ come indicatore. In particolare i criteri EULAR (European League Against Rheumatism), in base al suo decremento definiscono il grado di risposta (van Gestel AM 1996 e 1998 e Fransen J 2005) come riportato in tabella 2.

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

DAS ₄₄ Momento della valutazione	Decrementi di DAS ₄₄ o DAS ₂₈ rispetto al valore basale (prima del trattamento)			DAS ₂₈ 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

Tuttavia il DAS₂₈ non tiene conto di altri elementi clinici rilevanti nella valutazione della risposta, quali la sua persistenza nel tempo, la impossibilità di ridurre/sospendere la terapia steroidea e la progressione della malattia dal punto di vista radiologico, elementi invece considerati dalle linee guida francesi (HAS 2007).

L'ACR ha validato altri indici di risposta alla terapia (Felson DT 1995).

Il criterio di risposta ACR₂₀ si basa sul miglioramento di almeno il 20% in 5 dei 7 seguenti criteri di cui i primi 2 obbligatori:

- n. di articolazioni dolenti (68 articolazioni)
- n. di articolazioni tumefatte (66 articolazioni)
- autovalutazione globale dell'attività di malattia (scala VAS o Likert)
- valutazione globale (medico) dell'attività di malattia (scala VAS o Likert)
- autovalutazione del dolore (scala VAS o Likert)
- autovalutazione della disabilità fisica (HAQ, ecc)
- reattanti della fase acuta (VES o PCR)

Le risposte ACR₅₀ e ACR₇₀ vengono definite utilizzando gli stessi criteri, con un miglioramento rispettivamente del 50% o del 70%.

I criteri di risposta dell'ACR sono prevalentemente utilizzati negli studi clinici, molto meno nella pratica clinica corrente.

Il GdL rileva che nel contesto di una strategia *treat to target* l'efficacia di una terapia si valuta prioritariamente sul raggiungimento dell'obiettivo prefissato nel singolo paziente. Lo specialista infatti non ha più come obiettivo solo una generica riduzione di parametri quali il DAS₂₈ o l'ACR₂₀ o altri.

Fatte queste premesse **il GdL concorda** di utilizzare quali criteri di risposta quelli EULAR (vedi Tab.2), che si basano sul decremento del DAS₂₈.

Inoltre è concorde nel definire "non risposta":

- 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

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

oppure

- efficacia insufficiente sul danno osteoarticolare, definita dalla comparsa di nuove lesioni (in particolare erosioni o riduzione della rima articolare) o dalla progressione delle lesioni esistenti entro 6 mesi dall'inizio del trattamento,

o comunque il mancato raggiungimento del *target* prefissato considerato clinicamente appropriato nel singolo paziente e con lui condiviso.

Quesito 4

Quando iniziare un trattamento con farmaci biologici (bDMARDs) o con inibitori della Janus chinasi (tsDMARDs) ?

RACCOMANDAZIONE

I **bDMARDs** e **tsDMARDs** devono essere riservati **ai pazienti che non rispondono adeguatamente ai DMARDs convenzionali sintetici (csDMARDs)**.

Il GdL ritiene che i criteri per iniziare il trattamento con un bDMARDs o con un tsDMARDs, siano gli stessi.

In particolare devono essere soddisfatte **entrambe** le condizioni elencate di seguito:

1. **fallimento del trattamento** (assunto per almeno 3-6 mesi) con MTX alle dosi terapeutiche massime tollerate, o se controindicato LEF, in monoterapia o in associazione con altri csDMARDs. SSZ e HCQ sono da utilizzare quando MTX o LEF non sono tollerati o controindicati.
2. **AR in fase attiva** o con **danno strutturale progressivo** definite come:
 - AR in fase attiva: $DAS_{28} > 5,1$ oppure $DAS_{28} > 3,2$ + dipendenza dai corticosteroidi
 - danno strutturale progressivo: la comparsa e/o il peggioramento di lesioni osteo-articolari (erosioni) fra una valutazione e la successiva.

Nei pazienti csDMARDs *naïve**, solo in casi altamente selezionati di **AR precoce ed aggressiva (early aggressive)** con $DAS_{28} > 5,1$ **ed almeno uno** dei seguenti **fattori prognostici negativi**:

- presenza di malattia erosiva
- presenza di malattia extra-articolare.

* secondo il Gruppo di Lavoro il trattamento scelto dovrebbe comunque essere sempre associato, quando possibile, a MTX/leflunomide.

I farmaci attualmente disponibili appartengono ai bDMARDs anti-TNF α (ADA, CTZ*, ETA, GLM, INF e loro biosimilari) e non anti-TNF α (ABA, SAR[^], TCZ, RTX[§] originator o biosimilare) ed ai tsDMARDs (BARI e TOFA).

* CTZ non è rimborsato SSN nei pazienti con AR precoce ed aggressiva csDMARDs *naïve*

[^] SAR non è registrato per il trattamento dei pazienti con AR precoce ed aggressiva csDMARDs *naïve*

[§] l'uso di RTX per il trattamento dell'AR in prima linea di terapia segue la procedura dei farmaci *off label*

Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

Il GdL ha discusso le indicazioni all'impiego dei farmaci biologici e dei farmaci di sintesi "mirati al bersaglio" (*targeted synthetic* - tsDMARDs) approvate da EMA/AIFA, valutato le raccomandazioni delle principali LG e le evidenze disponibili.

Da questi documenti risulta che la valutazione di efficacia di MTX o leflunomide somministrati separatamente o in associazione ad altri csDMARDs alle dosi massime tollerate (per MTX non inferiori a 15-25 mg/settimana), 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.

Per quanto riguarda l'utilizzo del bDMARD o tsDMARDs dopo il fallimento del primo csDMARD, l'analisi delle raccomandazioni prodotte da ACR, EULAR e NICE evidenzia alcune differenze (*vedi allegato 1 di comparazione sintetica delle LG*).

In particolare:

- **EULAR 2016** raccomanda l'introduzione di un bDMARD o di un tsDMARD solo nei pazienti con fattori prognostici negativi (*vedi*

quesito 2); in loro assenza viene raccomandata un secondo csDMARDs o l'associazione di due csDMARDs;

- **ACR 2015** raccomanda, alla pari, l'associazione di più csDMARDs oppure l'utilizzo di bDMARDs o tsDMARDs in associazione o meno con MTX, indipendentemente dalla presenza di fattori prognostici;
- **NICE 2018** richiede il fallimento di un'associazione di 2 csDMARDs;

A partire dal 2010 sono stati pubblicati alcuni RCT che hanno valutato l'efficacia di diverse strategie di trattamento sia nella forma di AR precoce ed aggressiva sia in quella non precoce confrontando direttamente l'associazione di più csDMARDs verso l'associazione di un csDMARD con un bDMARDs. Di seguito viene presentata una sintesi dei principali studi che hanno valutato questi differenti schemi terapeutici

AR precoce

Il primo RCT, pubblicato nel 2009 è lo **studio SWEFOT**. In questo studio 258 pazienti con AR precoce (media 6 mesi dall'esordio) con DAS₂₈ >3.2 dopo 12-16 settimane di trattamento con MTX fino a 20 mg/sett sono stati randomizzati ad associare INF (n=128) oppure SSZ+HCQ (n=130 paz) (van Vollenhoven RF 2009). L'esito primario valutato era una buona risposta a 12 mesi (secondo i criteri EULAR) ed i principali esiti secondari valutati nello stesso periodo erano una risposta buona-moderata, il raggiungimento di ACR₂₀, ACR₅₀, ACR₇₀.

Risultati

L'associazione di MTX con INF è risultata essere più efficace della associazione di MTX con SSZ+HCQ nel raggiungere sia l'obiettivo primario (39% vs 25%), che gli obiettivi secondari.

Nonostante la diversa rapidità nel raggiungere l'esito a 12 mesi, l'estensione in aperto

a 2 aa ha osservato che le differenze sull'esito 1° tra il gruppo trattato con MTX+INF e quello con MTX+SSZ+HCQ si sono ridotte progressivamente, fino a non essere più statisticamente significative al 24° mese (buona risposta EULAR delle due associazioni nel 38% vs 31%, rispettivamente) (van Vollenhoven RF 2012a). L'unico esito che si è mantenuto statisticamente significativo è la minor progressione del danno radiografico nei pazienti del gruppo INF+MTX rispetto al gruppo MTX+SSZ+HCQ: la differenza era di 3,23 punti SHS, clinicamente non rilevante.

Il secondo è lo studio TEAR, un RCT in doppio cieco che aveva l'obiettivo di valutare l'efficacia di un trattamento aggressivo precoce (MTX+ETA o MTX+SSZ+HCQ) in 755 paz con **AR early** (durata media di malattia da 2,9 a

4,5 mesi) grave (DAS₂₈ medio 5,8) con fattori prognostici negativi, rispetto ad uno schema di potenziamento della terapia nei soli pazienti non responsivi a MTX (DAS₂₈ >3,2 alla 24° sett) che prevedeva l'aggiunta di ETA oppure di SSZ+HCQ (Moreland LW 2012).

I risultati di questo studio mostrano che una terapia precoce ed aggressiva (MTX+ETA oppure MTX+SSZ+HCQ) è di pari efficacia rispetto ad una monoterapia con MTX potenziata da un'associazione con ETA oppure con SSZ+HCQ solo nei pazienti non responsivi, sia rispetto all'attività di malattia (DAS₂₈) alla 48° e 102° settimana, che delle risposte ACR₂₀, ACR₅₀, ACR₇₀, e progressione del danno radiografico (mTSS). Nello specifico, **l'attività di malattia** (esito 1° dello studio) fra la 48° e la 102° settimana **è risultata simile in tutti** i gruppi di trattamento, con valori di DAS₂₈ compresi tra 2.8 e 3.0, così come la % di pazienti in remissione (DAS₂₈ < 2.6) che è risultata essere compresa tra 52,9% e 59,1%. Alla 24° settimana il 28% dei pazienti trattati fino a quel momento solo con MTX ha raggiunto un DAS₂₈ ≤ 3,2, mentre tale risultato è stato ottenuto dal 41% al 43% dei pazienti trattati in modo più aggressivo da subito rispettivamente con MTX+ETA e MTX+SSZ+HCQ. Il decremento del DAS₂₈ alla 24° settimana è risultato significativamente maggiore nei pazienti trattati immediatamente in modo aggressivo (Δ DAS₂₈ -4.2) rispetto a quelli trattati solo con MTX (Δ DAS₂₈ -3.6), ma il potenziamento della terapia, aggiungendo ETA oppure SSZ+HCQ solo ai pazienti MTX non responders, ha comunque consentito di ottenere risultati sovrapponibili dopo 12 settimane. I pazienti trattati con MTX+ETA hanno presentato una minor progressione radiografica a 2 anni rispetto a quelli trattati con l'associazione di csDMARDs, ma con una differenza di mTSS di solo 1,4 punti, e quindi clinicamente non rilevante.

Una **successiva analisi post-hoc** di questo studio ha confermato questi dati, suggerendo che i risultati ottenuti con una terapia più aggressiva da subito possono essere raggiunti, seppure in tempi un più lunghi, potenziando il trattamento solo ai pazienti MTX non responders. Ciò evita il rischio di sovra-trattare i pazienti che non necessitano di terapia più aggressiva senza esporre gli altri ad un peggioramento degli esiti a medio termine (O'Dell JR 2013a)

AR non precoce

Nel 2013 un RCT in doppio cieco di non inferiorità, cross over, della durata di 48 settimane (studio **RACAT**), ha confrontato MTX+SSZ+HCQ

vs MTX+ETA in pazienti con **AR non precoce** (mediana durata sintomi >5 aa) con attività di malattia moderata-grave ($DAS_{28} >4,2$) nonostante terapia con MTX a dosi stabili tra 15 e 25 mg/settimana per 12 settimane. I pazienti che alla 24° settimana non avevano avuto un decremento del $DAS_{28} > 1,2$ venivano passati all'altro trattamento (O'Dell JR 2013b).

L'esito 1° era la modifica del DAS_{28} alla 48° settimana, con un margine di non inferiorità predefinito di 0,6 punti.

Risultati

La riduzione del DAS_{28} alla 48° settimana nel gruppo in terapia con la triplice associazione è risultata essere -2.1, rispetto a -2.3 nel gruppo trattato con MTX+ETA, quindi non inferiore.

Nel 2015 un altro RCT in aperto di non inferiorità (**studio TACIT**), della durata di 12 mesi, ha arruolato 214 pazienti **con AR non precoce** (durata media sintomi > 4 aa) eleggibili a trattamento con bDMARDs secondo i criteri NICE ($DAS_{28} >5,1$ in due valutazioni successive a distanza di un mese, nonostante terapia con 2 csDMARDs) (Scott DL, 2015).

In questo studio un gruppo di 107 paz è stato trattato con un csDMARD (MTX o altro) + anti-TNF ed altri 107 pazienti con un'associazione di 2 o più csDMARDs. Ai pazienti che al 6° mese non mostravano un decremento del $DAS_{28} \geq 1.2$ è stato offerto un secondo anti-TNF se in trattamento con csDMARD+bDMARD, oppure un anti-TNF se in trattamento con l'associazione di csDMARDs.

Esito 1° era la modifica dello score HAQ, con un margine prefissato di non inferiorità di +0,22; gli obiettivi 2° valutati erano: la qualità della vita (SF-36 score), il danno erosivo ed i costi del trattamento. Sono state valutate mensilmente anche le variazioni del DAS_{28} .

Risultati

Al 12° mese l'HAQ (esito 1°) si è ridotto di:

- -0,45 (IC95% da -0,55 a -0,34) con la terapia di associazione di 2 o più csDMARDs
- -0,30 (IC95% da -0,42 a -0,19) con la terapia di associazione csDMARD+bDMARD.

Il trattamento di associazione di più csDMARDs si è dimostrato non inferiore, considerato che la differenza media fra i due gruppi di pazienti è risultata essere -0.14 (IC95% da -0,29 a +0,01) con margine superiore ben al di sotto del limite predefinito di +0,22. Gli obiettivi secondari sono stati raggiunti in modo simile nei due gruppi di pazienti mentre il costo della strategia di associazione di più csDMARDs è risultato economicamente più vantaggioso. Infine, anche il decremento del DAS_{28} al 12° mese è risultato analogo con entrambe le strategie, pur se più rapido nel gruppo trattato con associazione con bDMARD.

Infine nel 2017 un RCT in aperto ha valutato la "retention rate" ad 1 anno della tripla associazione di csDMARDs vs l'associazione MTX+ETA nei pazienti con risposta parziale alla monoterapia con MTX (Peper SM 2017).

Questa è risultata del 78% per la triplice associazione di csDMARDs vs 63% di quella MTX+ETA, senza rilevabili differenze negli esiti clinici valutati.

Revisioni sistematiche

Una **revisione Cochrane** pubblicata nel 2016 ha valutato l'efficacia di MTX in monoterapia, o associato ad altri csDMARDs, o a bDMARDs, o a tsDMARDs su esiti clinicamente rilevanti, quali una risposta clinica ACR_{50} e la progressione del danno radiografico (Hazlewood GC, 2016).

Sono stati considerati 158 RCT che hanno coinvolto più di 37.000 paz con AR, suddivisi in **MTX naïve e MTX non responders**; i dati sono stati valutati con una "network" meta analisi.

Dai risultati emerge che MTX+SSZ+HCQ è efficace sia nei pazienti MTX naïve che nei MTX non responders, e che la sua efficacia non è statisticamente diversa dall'associazione di MTX con qualsiasi bDMARD o tsDMARD.

Una eccezione potrebbe essere costituita dai pazienti ad alto rischio di progressione radiografica nei quali l'associazione di MTX+ bDMARD potrebbe essere preferibile all'associazione di csDMARDs.

In particolare, nella **popolazione MTX naïve** la probabilità di raggiungere ACR_{50} è risultata essere del 61% con la triplice associazione, dal 56% al 67% con l'associazione MTX + bDMARD o tsDMARD e del 41% con MTX da solo.

Nella **popolazione MTX non responder** è stata osservata una probabilità di raggiungere ACR_{50} del 61% con la triplice associazione, dal 27% al 64% con l'associazione MTX + bDMARD o tsDMARD e del 13% con MTX da solo.

Alcune associazioni MTX + bDMARD (ADA, CTZ, ETA, INF) sono risultate significativamente superiori a MTX in monoterapia nel prevenire il danno radiografico nei pazienti MTX naïve, ma l'entità di tale effetto è di dubbia rilevanza clinica, essendo risultata inferiore a 5 punti dello score Sharp-van der Heijde, valore considerato essere la minima differenza clinicamente rilevante.

Nella maggior parte dei trattamenti, la sospensione delle terapie di associazione, per effetti collaterali, non è risultata statisticamente diversa da quella del MTX da solo.

Nonostante le limitazioni intrinseche alla metodologia della "network" metanalisi, oggi unico strumento in grado di fornire elementi di confronto fra diverse terapie e in assenza di studi

testa a testa, gli autori concludono affermando che le associazioni MTX+SSZ+HCQ o MTX+bDMARD o MTX+tsDMARD hanno dimostrato un'efficacia sovrapponibile nel controllare l'attività di malattia sia nei pazienti MTX-naïve che in quelli MTX non responders, sono ben tollerate e che "sulla base di questi dati e considerati i costi dei diversi schemi, sarebbe difficile giustificare la scelta dell'associazione MTX + bDMARD senza aver prima intrapreso una terapia di combinazione fra più csDMARDs (preferibilmente MTX + SSZ + HCQ)".

Considerate le evidenze più recenti e le LG ad oggi disponibili, il Gruppo di Lavoro è concorde nel ritenere che:

- i **bDMARDs** ed i **tsDMARDs** devono essere riservati **ai pazienti che non rispondono adeguatamente ai csDMARDs da soli o in associazione;**
 - le opzioni da considerare sono una terapia di combinazione con due o più csDMARDs oppure l'associazione di csDMARDs con bDMARD o tsDMARD;
 - in particolare devono essere soddisfatte **entrambe** le condizioni elencate di seguito:
 1. **fallimento del trattamento** (assunto per almeno 3-6 mesi) con MTX alle dosi terapeutiche massime tollerate, in monoterapia o in associazione con altri csDMARDs. In caso di intolleranza o controindicazioni a MTX, leflunomide e sulfasalazina sono le alternative terapeutiche raccomandate.
 2. **AR in fase attiva** o con **danno strutturale progressivo** definite come:
 - AR in fase attiva: DAS₂₈ >5,1 oppure DAS₂₈ > 3,2 + dipendenza dai corticosteroidi
 - danno strutturale progressivo: la comparsa e/o il peggioramento di lesioni osteo-articolari (erosioni) fra una valutazione e la successiva.
 - nei pazienti csDMARDs naïve,* solo in casi altamente selezionati di **AR precoce ed aggressiva** (*early aggressive*) con DAS₂₈ > 5,1 devono essere presenti **almeno uno** dei seguenti **fattori prognostici negativi**:
 - presenza di malattia erosiva
 - presenza di malattia extra-articolare.
- * secondo il Gruppo di Lavoro il trattamento scelto dovrebbe comunque essere sempre associato, quando possibile, a MTX/leflunomide.

Infine il GdI condivide che la valutazione dell'efficacia del trattamento debba avvenire dopo un adeguato periodo di terapia, che viene identificato in almeno 3-6 mesi. Una prima risposta al trattamento deve essere valutata al 3° mese.

Farmaci biologici (bDMARDs)

I **bDMARDs anti-TNF α** sono:

adalimumab (ADA) è un anticorpo monoclonale ricombinante umano (IgG1). E' disponibile in penne o siringhe preriempite contenenti 40 mg da somministrare sottocute ogni 2 settimane.

certolizumab (CTZ) è un frammento Fab' di anticorpo monoclonale ricombinante umanizzato coniugato con polietilenglicole. E' disponibile in penne o siringhe preriempite contenenti 200 mg da somministrare sottocute alla posologia di 400 mg ogni 2 settimane per le prime 3 somministrazioni (dose di carico), poi 200 mg ogni due settimane o in alternativa 400 mg ogni 4 settimane (dose di mantenimento).

etanercept (ETA) è una proteina di fusione costituita dalla porzione extracellulare del recettore p75 per il TNF α associato al frammento Fc di una IgG1 umana. E' disponibile in penne o siringhe preriempite contenenti 25 mg o 50 mg da somministrare sottocute: 25 mg due volte a settimana; 50 mg ogni settimana.

golimumab (GLM) è un anticorpo monoclonale ricombinante umano (IgG1κ). E' disponibile in penne o siringhe preriempite contenenti 50 o 100 mg da somministrare sottocute una volta al mese alla posologia di 50 mg (100 mg se peso > 100 kg, o non risposta dopo 4 mesi).

infliximab (INF) è un anticorpo monoclonale chimerico, umano-murino (IgG1). E' disponibile in flaconi 100 mg di polvere per preparazioni iniettabili da ricostituire e somministrare per infusione lenta in un volume non inferiore a 250 ml (non meno di 2 ore) alla posologia di 3 mg/kg alle settimane 0, 2, 6 e poi ogni 8 settimane. In caso di risposta inadeguata o perdita di risposta dopo questo periodo, potrebbe essere preso in considerazione un aumento graduale del dosaggio di 1,5 mg/kg, fino ad un massimo di 7,5 mg/kg, ogni 8 settimane.

I **bDMARDs diversi dagli anti-TNF α** sono:

abatacept (ABA) è una proteina di fusione che comprende il dominio extracellulare del CTLA-4 (proteina che partecipa alla co-stimolazione dei linfociti T) ed un frammento Fc di una IgG1 umana.

E' disponibile in flaconi contenenti 250 mg in polvere da ricostituire in 10 ml da somministrare per infusione endovenosa in 100 ml di fisiologica sterile con set con filtro apirogeno in 30 minuti, alla posologia di 500 mg (se peso < 60 kg), 750 mg (se peso tra 61 e 100 kg) e 1.000 mg (se peso > 100 kg) alle settimane 0, 2 e 4 (dose di carico) e poi ogni 4 settimane (dose di mantenimento). E' disponibile anche in siringhe preriempite da 125 mg da somministrare per via sottocutanea ogni settimana (con o senza dose di carico ev), senza aggiustamenti in base al peso.

Anakinra (ANK) è un antagonista del recettore per l'IL-1 prodotto in cellule di E. coli mediante la tecnologia del DNA ricombinante. E' disponibile in siringhe preriempite da 100 mg da somministrare per via sottocutanea quotidianamente.

I dati sulla sua scarsa efficacia terapeutica ne limitano l'utilizzo nella pratica clinica corrente, tanto che il farmaco non viene considerato né dalle LG EULAR (Smolen JS 2017a) né dalle LG ACR (Singh JA 2016a). Per questo motivo il GdL non esprime raccomandazioni su questo farmaco che nella pratica clinica viene riservato alle forme di malattia di Still dell'adulto non responsivo allo steroide.

Rituximab (RTX) è un anticorpo monoclonale chimerico umano-murino diretto contro CD20, proteina di membrana specifica per i linfociti B in tutte le loro fasi maturative. E' disponibile in flaconi da 50 ml contenenti 500 mg, da somministrare in infusione endovenosa alla posologia di 1.000 mg ogni due settimane per due somministrazioni complessive. Il ciclo può essere ripetuto non prima di 6 mesi.

Sarilumab (SAR) anticorpo monoclonale ricombinante umano (IgG1) che si lega specificamente ai recettori dell'IL-6, inibendone l'attività proinfiammatoria. E' disponibile in siringhe o penne monouso da 150 mg o 200 mg da somministrare per via sottocutanea alla dose di 200 mg ogni 2 settimane o 150 mg in caso di tossicità epatica o leucopenia

Tocilizumab (TCZ) è un anticorpo monoclonale ricombinante umanizzato (IgG1) che si lega in modo specifico ai recettori dell'IL-6, inibendone l'attività proinfiammatoria. E' disponibile in flaconi contenenti 80 mg in 4 ml, 200 mg in 10 ml e 400 mg in 20 ml da somministrare dopo diluizione per infusione endovenosa alla posologia di 8 mg/kg (fino ad un massimo di 800 mg) ogni 4 settimane. E' disponibile inoltre in siringhe preriempite contenenti 162 mg da somministrare per via sottocutanea ogni settimana.

Farmaci inibitori della Janus kinasi (tsDMARDs)

Si tratta di farmaci immunosoppressori di sintesi che inibiscono in modo selettivo e reversibile gli enzimi Janus Kinasi (JAK). Queste tirosinchinasi trasducono i segnali intracellulari dai recettori sulla superficie cellulare per una serie di citochine e di fattori di crescita coinvolti nella ematopoiesi, nell'infiammazione e nella funzione immunitaria.

I farmaci inibitori degli enzimi JAK attualmente disponibili per il trattamento dell'AR sono due:

Baricitinib (BARI) è un inibitore selettivo e reversibile degli enzimi JAK1 e JAK2. E' disponibile in compresse rivestite da 2 mg e 4 mg e viene somministrato per via orale alla dose di 4 mg al giorno. La dose di 2 mg/die è da riservare nei pazienti di età ≥ 75 aa; nei paz che hanno raggiunto un controllo persistente dell'attività della malattia con 4 mg/die e sono candidabili per una riduzione progressiva della dose; nei pazienti con clearance della creatinina tra 30 e 60 mL/min.

Tofacitinib (TOFA) è un inibitore selettivo e reversibile degli enzimi JAK1, JAK2 e JAK3. E' disponibile in compresse rivestite da 5 mg e viene somministrato per via orale due volte al giorno alla dose di 5 mg.

Si rimanda al quesito 5 per la descrizione dei dati di efficacia e sicurezza di questi farmaci e per la raccomandazione che ne definisce il loro posto in terapia.

Tabella 3. Indicazioni registrate per i farmaci biologici e per gli inibitori della Janus kinasi
(testuali da RCP <http://www.ema.europa.eu>—ultimo accesso 07/11/2018)

Anti-TNF α	
Adalimumab (<i>sottocute</i>) originatore o biosimilare	<p>In combinazione con metotressato, è indicato per:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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. il trattamento dell'artrite reumatoide grave, attiva e progressiva in adulti non precedentemente trattati con metotressato. <p>Come monoterapia 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>
Certolizumab (<i>sottocute</i>)	<p>In combinazione con metotressato, è indicato per:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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. Può essere somministrato in monoterapia in caso di intolleranza al metotressato o quando un trattamento continuativo con metotressato sia inappropriato. il trattamento dell'AR grave, attiva e progressiva in adulti non precedentemente trattati con MTX o con altri DMARDs (non rimborsata dal SSN) <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>
Etanercept (<i>sottocute</i>) originatore o biosimilare	<p>In associazione con metotressato è indicato per:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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. Può essere utilizzato in monoterapia in caso di intolleranza al metotressato o quando il trattamento continuo con il metotressato è inappropriato. <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>
Golimumab (<i>sottocute</i>)	<p>In associazione con metotressato, è indicato per:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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. il trattamento dell'artrite reumatoide grave, attiva e progressiva negli adulti non precedentemente trattati con MTX. <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>
Infliximab (<i>endovena</i>) originatore o biosimilare	<p>In associazione con metotressato, è indicato per la riduzione dei segni e dei sintomi e il miglioramento della funzione fisica in:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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. pazienti adulti con malattia grave, in fase attiva e progressiva non trattata precedentemente con metotrexato o altri DMARDs. <p>In questa popolazione di pazienti è stato dimostrato, mediante valutazione radiografica, una riduzione del tasso di progressione del danno articolare</p>

(segue) **Tabella 3. Indicazioni registrate per i farmaci biologici e per gli inibitori della Janus kinasi**
(testuali da RCP <http://www.ema.europa.eu>—ultimo accesso 07/11/2018)

Altri bDMARDs	
Abatacept <i>(endovena e sottocute)</i>	<p>In combinazione con metotressato è indicato per:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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. il trattamento della malattia molto attiva e progressiva in pazienti adulti con artrite reumatoide non precedentemente trattati con metotrexato. <p>Sono stati riportati una inibizione della progressione del danno articolare ed un miglioramento della funzionalità fisica durante il trattamento di combinazione con abatacept e metotrexato.</p>
Sarilumab <i>(sottocute)</i>	<p>In combinazione con metotrexato è indicato per:</p> <ul style="list-style-type: none"> il trattamento dell'artrite reumatoide (AR) attiva da moderata a severa in pazienti adulti che hanno risposto in modo inadeguato o sono risultati intolleranti a uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARDs). <p>Può essere somministrato in monoterapia in caso di intolleranza al MTX o quando il trattamento con MTX non è appropriato</p>
Tocilizumab <i>(endovena e sottocute)</i>	<p>In associazione con metotressato (MTX), è indicato per:</p> <ul style="list-style-type: none"> il trattamento dell'artrite reumatoide (AR) grave, attiva e progressiva negli adulti non precedentemente trattati con MTX; (rimborsabilità SSN solo per la formulazione ev) 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). <p>In questi pazienti tocilizumab può essere somministrato in monoterapia in caso di intolleranza a MTX o quando sia inappropriato continuare un trattamento con MTX.</p> <p>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.</p>
Rituximab <i>(endovena) originatore o biosimilare</i>	<p>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.</p>
Anakinra <i>(sottocute)</i>	<p>In pazienti adulti per il trattamento dei segni e dei sintomi dell'artrite reumatoide (AR) in associazione con metotrexato con risposta inadeguata al solo MTX.</p>
Inibitori della Janus kinasi	
Baricitinib <i>(via orale)</i>	<p>Trattamento dell'artrite reumatoide in fase attiva da moderata a grave nei pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata, o che sono intolleranti, ad uno o più farmaci anti-reumatici modificanti la malattia. Può essere somministrato in monoterapia o in associazione con metotrexato.</p>
Tofacitinib <i>(via orale)</i>	<p>In associazione con metotrexato (MTX) è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide (AR) in fase attiva da moderata a severa in pazienti adulti che hanno risposto in modo inadeguato o sono intolleranti ad uno o più farmaci anti-reumatici modificanti la malattia. Può essere somministrato in monoterapia in caso di intolleranza a MTX o quando il trattamento con MTX non è appropriato.</p>

Quesito 5

**Quali sono i criteri di scelta fra i bDMARDs e tsDMARDs disponibili dopo fallimento ai csDMARDs?
Quali i dati di sicurezza ?**

RACCOMANDAZIONE

In considerazione delle attuali indicazioni registrate (*vedi Tabella 3*) e dopo un'analisi della letteratura disponibile, il Gruppo di lavoro è concorde nel ritenere che:

- **adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, abatacept, sarilumab, tocilizumab ed i loro biosimilari** siano ugualmente efficaci e sicuri, indipendentemente dal loro meccanismo d'azione, in base alle seguenti considerazioni:
 - la maggior parte degli studi sono verso placebo e quindi permettono solo un confronto indiretto fra i vari biologici,
 - i rari studi di confronto diretto hanno dimostrato la non inferiorità fra i biologici confrontati. Nei tre studi in cui è stata formulata un'ipotesi superiorità, in un caso (CTZ + MTX vs ADA + MTX) questa non è stata raggiunta, mentre negli altri due casi tocilizumab e sarilumab in monoterapia si sono dimostrati superiori ad adalimumab in monoterapia (*vedi commento a pag 39 e pag. 40*). In un quarto studio abatacept + MTX ha dimostrato di non essere inferiore ad ADA+ MTX,
 - per tutti l'associazione con MTX ne aumenta l'efficacia e/o la persistenza in terapia,
 - per tutti è dimostrata una riduzione della progressione del danno radiologico in particolare quando associati a MTX,
 - i farmaci biosimilari attualmente disponibili si sono dimostrati sovrapponibili in termini di efficacia e sicurezza rispetto all'originatore,
 - adalimumab, etanercept e infliximab posseggono i dati numericamente più consistenti per quanto riguarda la tollerabilità/sicurezza nel lungo termine.
- **tsDMARDs (baricitinib e tofacitinib) in associazione a MTX o in monoterapia*** si sono dimostrati efficaci e sicuri nei pazienti arruolati negli RCT registrativi che hanno fallito il trattamento con csDMARDs. Data la recente commercializzazione sono opportune alcune considerazioni:
 - l'esperienza nella pratica clinica è ancora limitata (in particolare per baricitinib) per quanto riguarda l'efficacia, la progressione del danno radiologico e la sicurezza nel lungo termine;
 - solo baricitinib + MTX ha dimostrato la superiorità nello studio di confronto con ADA+ MTX, mentre tofacitinib + MTX ha dimostrato di essere non inferiore ad ADA+MTX;

* baricitinib in monoterapia ha dimostrato di essere di pari efficacia rispetto a BARI + MTX.

Il GdL ritiene che nell'uso prevalente, in assenza di specifiche motivazioni cliniche, si dovrebbero privilegiare i farmaci:

- * che presentano maggiori dati di efficacia e sicurezza sul breve e lungo periodo (studi registrativi e registri) e
- * con il miglior rapporto costo-opportunità nel rispetto delle preferenze del paziente, il trattamento scelto dovrebbe comunque essere sempre associato, quando possibile a MTX o leflunomide.

Premessa

I dati disponibili hanno dimostrato che sia i farmaci biologici, indipendentemente dal loro meccanismo d'azione (inibitori del TNF α , abatacept,

tocilizumab e rituximab*) che i tsDMARDs sono efficaci, soprattutto se associati a MTX (*nel rispetto delle indicazioni registrate*), nel controlla-

* RTX ha indicazione registrata solo dopo fallimento di almeno un anti-TNF α .

re la sintomatologia, le limitazioni funzionali e nel migliorare la prognosi radiologica e la qualità della vita nei pazienti con AR.

Tutte le principali linee-guida internazionali ne raccomandano l'uso nei pazienti che non hanno risposto ai farmaci convenzionali (csDMARDs) (NICE TA130, Nam JL 2017, Singh JA_1 2016). La scarsità di studi testa a testa tra le diverse molecole non consente nè una valutazione comparativa della loro efficacia nè l'individuazione di criteri solidi di scelta fra le diverse molecole disponibili.

Di seguito viene riportato, nell'ordine:

- un riassunto delle prove di efficacia descritte negli studi registrativi per ogni bDMARD, in ordine cronologico di commercializzazione in Italia pag. 25;
- un approfondimento sui farmaci "biosimilari" e cioè medicinali "simili" per qualità, efficacia e sicurezza ai prodotti biologici originatori di riferimento e non più soggetti a copertura brevettuale pag. 29;
- un'analisi della più recente letteratura su aspetti specifici legati alla sicurezza dei bDMARDs pag. 32;
- una sintesi delle prove di efficacia e sicurezza descritte negli studi registrativi dei tsDMARDs pag. 36;
- una sintesi dei risultati dei principali studi di confronto diretto fra bDMARDs e fra bDMARDs e tsDMARDs ad oggi disponibili e dei dati di confronto indiretto derivati da revisioni sistematiche e *network*-metanalisi pag. 39;
- alcune considerazioni sull'uso del rituximab in prima linea [uso off label] pag. 45
- alcune considerazioni sull'uso di csDMARDs diversi da MTX in associazione ai bDMARDs o a tsDMARDs pag. 46
- le motivazioni e i commenti del gruppo di lavoro pag. 47

INIBITORI DEL FATTORE DI NECROSI TUMORALE (ANTI-TNF ALFA)

Benefici del trattamento

Infliximab (INF)

Sono 9 i principali 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 naïve 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 ACR₂₀, ACR₇₀, 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 ACR₂₀, ACR₇₀, HAQ e lo score di Sharp modificato;

- due studi in pazienti con AR *early* in cui si dimostra che l'aggiunta di infliximab è più efficace del solo MTX su esiti quali ACR₂₀, ACR₇₀, 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 ACR₂₀, ACR₇₀, HAQ e Sharp score;
- uno studio su pazienti con AR *early* in cui l'esito principale è la valutazione della sicurezza. Gli EA gravi sono stati il 14% nel gruppo trattato con infliximab + MTX e 11% nel gruppo di trattati con solo MTX.

Etanercept (ETA)

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

- **lo studio TEMPO** su pazienti con **AR precoce** e che non avevano risposto a un csDMARD diverso dal MTX e in cui ETA è stato confrontato con placebo, MTX o MTX+ETA. In tale studio ETA si è dimostrato più efficace del MTX su ACR₂₀ [RR 1,28; IC95% 1,06-1,54] e Sharp score, ma non su ACR₇₀ ed HAQ. Inoltre, l'associazione ETA+MTX è risultata più efficace di ETA in monoterapia su tutti gli obiettivi: ACR₂₀ [RR 1,49; IC95% 1,25-1,77], ACR₇₀ [RR 2,53; IC95% 1,82-3,54], HAQ e Sharp score;
- **lo studio ERA** in pazienti con **AR precoce in cui ETA è stato confrontato con MTX**. A 2 anni ETA si è dimostrato più efficace del MTX su ACR₂₀ [RR 1,22; IC95% 1,06-1,4] ma non su ACR₇₀ ed HAQ;
- otto studi in **pazienti non responsivi ai csDMARDs** (3 vs placebo e 5 in cui ETA era stato aggiunto e confrontato al csDMARD in corso). Una meta-analisi di questi otto studi ha dimostrato che ETA era più efficace del comparatore su indicatori quali ACR₂₀ [RR 3,59; IC95% 2,89-4,46], ACR₇₀ [RR 9,44; IC95% 3,98-22,38] ed HAQ.

Adalimumab (ADA)

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

- lo studio PREMIER, su 799 pazienti con **AR precoce naïve al trattamento con MTX**, in cui ADA è stato confrontato con MTX e MTX+ADA. In questo studio ADA si è dimostrato più efficace di MTX in monoterapia a 2 anni solo sullo Sharp score, mentre l'associazione ADA+MTX è risultata superiore a MTX in monoterapia su ACR₂₀ [RR 1,24; IC95% 1,8-1,42], ACR₇₀ [R 1,64; IC95% 1,30-2,07], Sharp score ma non HAQ. 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 **su pazienti non responsivi ad un csDMARD** (due vs placebo e 2 vs MTX);
- lo studio STAR in cui ADA veniva aggiunto al csDMARD con cui i pazienti erano già in trattamento e nei confronti del quale erano per lo più non responsivi. In questo studio l'esito principale era la sicurezza. La meta-analisi di questi ultimi 5 studi ha mostrato maggiore efficacia di ADA rispetto al controllo (placebo o csDMARD) su ACR₂₀ [RR 2,11; IC95% 1,84-2,42], ACR₇₀ [RR 5,22; IC95% 3,45-7,89]; HAQ e Sharp score.

Certolizumab (CTZ)

Sono 3 i principali studi che hanno valutato l'efficacia e sicurezza rispetto a placebo di certolizumab 400 mg sc alle sett. 0, 2 e 4 e successivamente alla dose di mantenimento di 200 o 400 mg ogni 2 sett nei **pazienti con AR grave (DAS₂₈ > 5)** e durata di malattia di 7-9 anni:

- 2 RCT di fase III registrativi (Studi RAPID 1 e RAPID 2) che hanno valutato CTZ + MTX in 1.601 paz con **risposta inadeguata a MTX e bDMARDs naïve**. In entrambi gli studi alla 24[°] settimana CTZ ha dimostrato di essere superiore a placebo sull'esito 1[°] ACR₂₀ e alla 52[°]sett. sull'evoluzione radiologica della malattia (Keystone EC 2008, Smolen JS 2009a).
- 1 RCT (Studio REALISTIC) che ha valutato l'aggiunta di **CTZ al csDMARDs** in corso, in 1.063 pazienti con risposta inadeguata o intolleranti ad almeno un csDMARDs e già trattati con un anti-TNF α (38%). Anche in questo studio i paz hanno ottenuto una riduzione statisticamente significativa del **20% dell'ACR**, alla 12[°] sett. (esito1[°]), indipendentemente dall'utilizzo precedente di un anti-TNF α (analisi per sottogruppi) (Weinblatt ME 2012).

Più recentemente, un **altro RCT** su oltre 800 paz ha valutato l'efficacia di CTZ + MTX rispetto al solo MTX nei pazienti **naïve** al trattamento con DMARDs con **AR precoce** (diagnosi <1 anno) **aggressiva** (≥4 articolazioni dolenti e ≥4 articolazioni tumefatte), in presenza di fattori prognostici negativi (Emery P 2017a - **Studio C-Early**). In questo studio CTZ + MTX somministrato per 52 settimane, ha raggiunto gli esiti valutati (remissione di malattia, bassa attività di malattia e inibizione della progressione del danno articolare all'RX) dimostrando di essere superiore al trattamento con solo MTX.

Nel 2015, sulla base di questi risultati, l'Agenzia regolatoria europea (EMA) ha esteso le indicazioni terapeutiche di CTZ al trattamento dei pazienti con AR grave, attiva, progressiva non precedentemente trattati con DMARDs.

Nel nostro Paese, AIFA non ha concesso la rimborsabilità SSN per questa estensione d'indicazioni (GU n. 225 del 26.09.2017).

Una revisione sistematica Cochrane ha valutato l'efficacia e sicurezza di CTZ + MTX vs altri trattamenti compreso placebo o MTX, in pazienti adulti con RA non responder alla terapia con csDMARDs compreso MTX (Ruiz Garcia V 2017). La revisione ha valutato i dati di 14 RCT (n=5.422 paz) con un follow-up medio di 24 sett. Gli esiti principali valutati sono stati: la percentuale di paz che ottenevano un **ACR₅₀ o la remissione di malattia**, la frequenza di eventi avversi e la qualità della vita.

E' stato osservato che CTZ + MTX è superiore a Placebo + MTX sui seguenti esiti:

- ACR₅₀: incremento assoluto del 25% (5 studi per 1.445 paz);
- remissione di malattia: incremento assoluto del 10% (6 studi per 2.420 paz);
- riduzione della progressione radiologica della malattia: decremento assoluto del 0,29% (Sharp score) (2 studi per 714 paz);
- miglioramento della qualità della vita: riduzione del punteggio HAQ in ogni valutazione di follow-up (4 studi per 1.268 paz).

Gli eventi avversi gravi (infezioni delle vie aeree superiori e ipertensione arteriosa) sono risultati statisticamente più frequenti ma non clinicamente rilevanti nel gruppo CTZ rispetto al placebo (4 studi per 1.268 paz).

Golimumab (GLM)

Sono 3 gli RCT registrativi che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di golimumab somministrato per via sottocutanea alla dose di 50 mg ogni 4 settimane, nei pazienti con AR grave (DAS₂₈ > 5):

- lo studio **GO BEFORE** della durata di 52 settimane che ha valutato GLM + MTX rispetto al solo MTX in 637 pazienti con AR attiva *naïve* a MTX con una durata media di malattia dai 2,9 a 4,1 anni (Emery P 2009). Alla 24^o settimana GLM + MTX ha dimostrato di essere più efficace del solo MTX sull'esito 1^o valutato (ACR₅₀);
- lo studio **GO FORWARD** su 444 pazienti con **risposta inadeguata a MTX** dove solo la terapia di associazione con GLM+MTX si è dimostrata più efficace di MTX nel raggiungere ACR₂₀ a 14 sett. (Keystone EC 2009);
- lo studio **GO AFTER** su 461 pazienti con AR attiva **già trattati con almeno un anti-TNF α** in cui la percentuale di pazienti che ha raggiunto l'ACR₂₀ a 14 sett. è risultata simile nei due gruppi di trattamento attivo (GLM 50 mg o GLM 100 mg) e superiore rispetto a Placebo (Smolen JS 2009b).

Una **revisione Cochrane** ha valutato efficacia e sicurezza di GLM ± csDMARD o biologici rispetto a placebo ± csDMARD o biologici ed elaborato i dati dei 3 RCT registrativi (GO BEFORE GO FORWARD e GO AFTER) e di un *quasi-RCT* di fase III per un totale di 1.231 paz trattati con GLM e 483 con placebo (Singh JA 2010b).

Gli esiti principali valutati erano: la % di paz che ottenevano un ACR₅₀ o la remissione di malattia, la frequenza di eventi avversi e la qualità della vita.

I risultati ottenuti sono i seguenti (follow-up medio 14-24 settimane):

- GLM + MTX è risultato 2,6 volte più efficace di P + MTX nel raggiungere ACR₅₀ (IC95% 1,3-4,9);
- GLM + MTX è risultato superiore a P + MTX nel l'indurre la remissione e qualità della vita
- non si sono osservate differenze statisticamente significative fra GLM + MTX e P + MTX nella frequenza di EA e di EA gravi, nella frequenza di interruzioni per EA/inefficacia, né per il numero di decessi nel periodo compreso fra le 24 e 52 settimane di trattamento.

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 esiti variabili per le dosi da 50 e 100 mg.

Gli studi GO AFTER e GO FORWARD non prevedevano una valutazione dell'esito radiologico e tali dati non sono ricavabili dagli studi pubblicati. Per questo motivo la revisione non riporta dati sull'evoluzione della progressione del danno articolare all'RX.

PROTEINA DI FUSIONE (CTLA-4-Ig)

Benefici del trattamento

Abatacept (ABA)

In assenza di revisioni della letteratura più recenti vengono riportati i dati di efficacia di abatacept estrapolati dall'ultima revisione pubblicata dal Gruppo Cochrane (Maxwell L 2009). In questa pubblicazione sono stati individuati **7 studi randomizzati** controllati (2.908 pazienti) in cui abatacept solitamente in associazione con un csDMARD è stato confrontato col placebo. 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^o e 2^o linea di terapia.

Indipendentemente dalla linea di trattamento la revisione mostra una probabilità doppia di abatacept rispetto al placebo di raggiungere un ACR₅₀ dopo un anno dalla sua assunzione.

Un unico RCT condotto su 509 pazienti MTX-*naïve* con "**early reumatoid arthritis**" (<2 anni) ha dimostrato che abatacept in associazione con MTX è efficace e sicuro rispetto al solo MTX (Westhovens R 2009) in questo setting di pazienti.

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 nei pazienti con AR attiva e progressiva.

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.

INIBITORI DELL'INTERLEUCHINA 6

Benefici del trattamento

Tocilizumab (TCZ)

Sono **5 gli RCT registrativi** che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di TCZ, somministrato per via endovenosa alle dosi di 4 mg o 8 mg/kg ogni 4 settimane, **nei pazienti con AR grave** (DAS₂₈ ≥ 5). **Di questi 4 sono studi di confronto con placebo** (OPTION, Smolen JS 2008; RADIATE, Emery P 2008; TOWARD, Genovese MC 2008; LITHE, Kremer JL 2011) mentre **il quinto**

è un RCT di non inferiorità verso MTX (studio AMBITION, Jones G 2010).

In tutti gli studi l'esito 1° era il raggiungimento di ACR₂₀ alla 24° settimana, mentre ACR₅₀, ACR₇₀ e risposta in termini di DAS₂₈ sono stati valutati come esiti secondari.

- Lo studio **OPTION** è stato condotto su 623 pazienti **con AR non precoce e risposta inadeguata al MTX** (il 12% aveva fallito anche un anti-TNF α). Alla 24° settimana l'ACR₂₀ è stato raggiunto nel 59% dei pazienti trattati con MTX+TCZ 8/mg/kg vs 26% dei pazienti trattati con solo MTX; La remissione di malattia (DAS₂₈ <2.6) è stata ottenuta nel 27% dei pazienti in terapia di associazione e nel 1% di quelli in monoterapia con MTX;
- lo studio **RADIATE** ha valutato TCZ +MTX vs placebo+ MTX in 499 **pazienti con risposta inadeguata o intolleranza ad uno o più anti-TNF α** (etanercept, adalimumab, infliximab). Alla 24° settimana l'ACR₂₀ e la remissione di malattia (ovvero un valore di DAS₂₈ < 2,6) è stato raggiunto dal 50,0% dei pazienti trattati con MTX+TCZ 8/mg/kg vs il 10,1% dei pazienti trattati con solo MTX. La remissione di malattia (DAS₂₈ <2.6) è stata ottenuta nel 30.1% dei pazienti in terapia di associazione e nel 7,6% di quelli in monoterapia con MTX;
- lo studio **TOWARD** ha arruolato 1.220 pazienti con **risposta inadeguata ai csDMARDs, anti-TNF naïve**. Alla 24° settimana TCZ 8 mg/kg + csDMARDs si è dimostrato superiore a placebo + csDMARDs nel raggiungere l'ACR₂₀ (60.8% vs 24.5%) e la remissione della malattia (30% vs 3%),
- lo studio **LITHE** ha confrontato TCZ +MTX vs MTX in 1.196 pazienti con **AR non precoce e risposta insufficiente a MTX e con almeno una erosione articolare**. In questo studio, oltre ai soliti parametri di risposta, è stata valutata anche la progressione del danno radiografico. Alla 24° settimana l'ACR₂₀ era stato raggiunto dal 56% dei pazienti trattati con TCZ+MTX vs 27% di quelli trattati con solo MTX. L'associazione si è dimostrata efficace anche su ACR₅₀ (32% vs 10%) ed ACR₇₀ (13% vs 2%). Alla 52° settimana la progressione del danno radiografico è risultata inferiore nei pazienti trattati con TCZ+MTX vs MTX (Sharp score +0.34 vs +1.13, rispettivamente);
- lo studio **AMBITION** è un RCT di non inferiorità in cui TCZ in monoterapia si è confrontato con MTX in monoterapia su 673 pazienti **con AR non precoce grave da almeno tre mesi**; il 66% dei pazienti era MTX naïve e

l'8% di loro aveva assunto in passato un anti-TNF α . Alla 24° settimana TCZ si è dimostrato non inferiore a MTX (ACR₂₀ raggiunto dal 70,6% dei pazienti trattati con TCZ vs il 52,1% di quelli con MTX). È stata quindi eseguita l'analisi di superiorità che ha dimostrato la superiorità di TCZ rispetto a MTX per ACR₂₀, con una differenza pesata di 0,19 (IC95% 0,11- 0,27).

Nel 2016 sono stati pubblicati due ulteriori studi nel trattamento di pazienti con **AR precoce**.

Il primo è un RCT di fase III della durata di 2 anni che ha arruolato 317 paz con AR esordita da meno di 1 anno (media 26 giorni) che ha confrontato tre gruppi di trattamento **TCZ+MTX vs TCZ in monoterapia vs MTX** (studio U-ACT EARLY, Bijlsma JVJ 2016).

Il protocollo prevedeva due successivi schemi di terapia di salvataggio nei pazienti non responsivi. **Esito Primario** era il raggiungimento di una remissione protratta (DAS₂₈ <2.6 per almeno 24 settimane consecutive).

Risultati. La remissione protratta è stata raggiunta dall'86%, 83% e 44% dei pazienti trattati rispettivamente con TCZ+MTX, TCZ in monoterapia e MTX; la necessità di utilizzare le terapie di salvataggio è stata valutata come non risposta. Nell'analisi ITT che ha considerato anche i risultati ottenuti con le terapie di salvataggio (analogamente alla strategia "treat to target") le % di remissione passano a 86%, 88% e 77%, rispettivamente. A 24 settimane TCZ associato o meno a MTX è risultato più efficace di MTX in monoterapia nel raggiungimento di una buona risposta secondo i criteri EULAR (esito secondario): 89%, 87% e 49%, rispettivamente. Se si considerano i pazienti con risposta moderata o buona le % raggiunte salgono a 94%, 98% ed 82%, rispettivamente.

Il secondo è un RCT di fase III con disegno simile al precedente nel quale i pazienti sono stati trattati in cieco per 104 settimane con TCZ+MTX, TCZ in monoterapia e MTX. A differenza del precedente in questo studio circa il 20% dei pazienti aveva già utilizzato almeno 1 csDMARD diverso da MTX (studio **FUNCTION**, Burmester GR 2016).

L'esito primario (remissione clinica valutata con DAS₂₈ < 2.6 alla 24° settimana) è stato raggiunto dal 44.8% dei pazienti in terapia con TCZ+MTX, dal 38.7% di quelli con TCZ in monoterapia e dal 15.0% di quelli con solo MTX.

La % di pazienti che ha sospeso il trattamento alla 52° settimana è risultata simile nei tre gruppi (circa 20%).

Tra gli esiti secondari la progressione del danno radiografico (mTSS) alla 52° settimana è risulta-

ta essere significativamente inferiore per TCZ+MTX vs MTX (+0.08 vs +1.14; $p < 0.0001$), anche se clinicamente non rilevante.

Una revisione sistematica Cochrane ha valutato l'efficacia e la sicurezza di TCZ (Singh JA 2010c). Sono stati inclusi 8 RCT di fase II o di fase III, in cui 2.233 pazienti sono stati trattati con TCZ (4 mg/kg oppure 8 mg/kg) e 1.101 pazienti rappresentavano il gruppo di controllo. TCZ è stato valutato sia in monoterapia che in associazione con csDMARD ed è stato confrontato sia con placebo che con csDMARDs; gli esiti 1° valutati sono stati la risposta in termini di ACR₅₀ ed il profilo di sicurezza; fra i principali esiti 2° c'erano la risposta ACR₂₀ e ACR₇₀, DAS₂₈, la qualità della vita (SF-36), la funzionalità (HAQ score o HAQ score modificato) e la progressione radiografica. I risultati hanno mostrato che:

- TCZ 8 mg/kg è più efficace del placebo nel raggiungere un ACR₅₀ [RR 21,20, IC95% 2,96 - 151,74] e ACR₂₀ [RR 6,91, IC95% 3,21- 14,86], mentre in termini di ACR₇₀ tale efficacia è ai limiti della significatività statistica [RR 18,32, IC95% 1,09; 307,11];
- TCZ 8 mg/kg è più efficace di MTX/csDMARD nel raggiungere una risposta ACR₅₀ [RR 3,14, IC95% 1,35- 7,28], ACR₂₀ [RR 2,25, IC95% 1,58 - 3,20]; per quanto riguarda la risposta ACR₇₀ non è stata dimostrata alcuna differenza tra i due trattamenti [RR 3,21, IC95% 0,91 - 11,35];
- l'associazione TCZ 8 mg/kg + MTX è più efficace di MTX/csDMARD nel raggiungere una risposta ACR₅₀ [RR 3,79, IC95% 2,39 - 6,00], ACR₂₀ [RR 2,53, IC95% 1,88 - 3,39] e ACR₇₀ [RR 5,94, IC95% 2,83 - 12,48].

La revisione conclude che TCZ offre un beneficio in termini di riduzione della progressione/attività della malattia e di miglioramento della funzionalità. Per quanto riguarda la sicurezza si sottolinea che il trattamento con TCZ aumenta i livelli di colesterolo (nel 24% dei pazienti colesterolo totale ≥ 240 mg/dl, con un 15% con incrementi di colesterolo LDL ≥ 160 mg/dl). In un successivo report, tale aumento viene documentato mantenersi nel tempo (Genovese MC 2013).

Il trattamento con TCZ si associa anche ad un aumento significativo degli EA (RR 1.53; 95%CI 1.26-1.86) e delle infezioni (RR 1.30; 95%CI 1.07-1.58). Nel sopraccitato report il tasso di infezioni, di cui non sono definite le caratteristiche, è risultato di 68 per 100 anni paziente.

Sarilumab (SAR)

I tre RCT registrativi che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di SAR nel trattamento dell'AR sono:

- lo studio **MOBILITY - part B** nei paz non responsivi a MTX nel quale SAR è stato somministrato in *add-on* a MTX (Genovese MC 2015);
- lo studio **TARGET** nei paz non responsivi o intolleranti ad anti-TNF α nel quale SAR è stato somministrato in *add-on* a csDMARDs (Fleischmann R 2017c);
- lo studio **MONARCH** nei paz non responsivi o non tolleranti o non candidabili a MTX, nel quale SAR in monoterapia è stato confrontato con ADA in monoterapia (Burmester GR 2017). I dati di questo studio testa-testa saranno discussi in dettaglio a pag. 40.

L'RCT **MOBILITY** ha arruolato 1.369 paz provenienti da 199 Centri in 36 paesi (81,3% dei paz dal Centro-Sud America, Est Europa, Asia e Sud Africa), di età compresa tra 18 e 75 aa (media 52 aa, SD ± 12), con AR diagnosticata sulla base dei criteri ACR 1987 da almeno 3 mesi (mediana 7 aa), malattia attiva (SJC $\geq 6/66$ + TJC $\geq 8/68$ + hsPCR ≥ 0.6 mg/dl - vn < 0.6) nonostante una terapia con MTX (10-25 mg o 6-20 mg/sett in base ai centri di provenienza; media 15 mg/sett, SD ± 4) per almeno 6 settimane e con almeno 1 erosione ossea oppure positività di ACPA o di FR. I gruppi di trattamento erano: SAR 150 mg sc ogni 2 settimane + MTX (400 paz); SAR 200 mg sc ogni 2 settimane + MTX (399 paz) e placebo sc ogni 2 settimane + MTX (398 paz); la durata del trattamento era di 52 settimane. Il disegno dello studio prevedeva che i pazienti che dalla 16° settimana presentavano, in 2 visite consecutive, una riduzione del numero di SJC e TJC $< 20\%$ passavano in aperto a SAR 200 mg sc ogni 2 settimane + MTX.

Gli esiti co-primari erano la risposta ACR₂₀ alla 24° settimana, la modificazione dell'indice di disabilità HAQ-DI alla 16° settimana e la modificazione dello score radiologico modificato di Sharp/van der Heijde (SHS) alla 52° settimana. Fra i principali **esiti secondari** sono stati valutati: la risposta ACR₂₀ alla 52° settimana, le risposte ACR₅₀ ed ACR₇₀, le modificazioni del DAS₂₈, la % di pazienti con DAS₂₈ $< 2,6$, le risposte cliniche buone e moderate secondo i criteri EULAR alla 24° ed alla 52° settimana, ed infine la % di pazienti con documentata progressione radiologica alla 52° settimana.

Risultati. SAR + MTX si è dimostrato più effica-

ce di MTX nel raggiungere tutti gli esiti primari. In particolare, ACR₂₀ è stato raggiunto alla 24[°] settimana dal 58.0%, 66.6% e 33.4% dei pazienti trattati con SAR 150 mg + MTX, SAR 200 mg + MTX e solo MTX. La variazione dell'HAQ-DI alla 16[°] settimana è risultata essere -0.53 (± 0.03), -0.55 (± 0.03) e -0.29 (± 0.03) nei pazienti trattati con SAR 150 mg + MTX, SAR 200 mg + MTX e solo MTX. Anche il danno radiologico alla 52[°] settimana valutato con il punteggio SHS è risultato inferiore (+0.90 ± 4.66; +0.25 ± 4.61 e +2.78 ± 7.73 nei i pazienti trattati con SAR 150 mg + MTX, SAR 200 mg + MTX e solo MTX).

Entrambe le dosi di SAR +MTX sono risultate più efficaci di MTX da solo nel raggiungere tutti gli esiti secondari.

Per quanto riguarda la **sicurezza**, SAR 150 mg e 200 mg associato ad MTX è risultato essere gravato da una maggior incidenza di eventi avversi ed eventi avversi gravi rispetto al solo MTX, con frequenze dose dipendenti. Le differenze non erano statisticamente significative e le frequenze analoghe a quelle degli altri bDMARDs e tsDMARDs. Le infezioni, abitualmente giudicate lievi-moderate, sono gli EA segnalati più frequentemente, seguite da neutropenia, ipertransaminasemia, reazione nel punto dell'inoculo, ipercolesterolemia.

Nello studio **TARGET** sono stati arruolati 546 paz provenienti da 155 Centri in 27 paesi (il 57,3% dei paz provenienti da Centro-Sud America, Europa dell'est, Asia ed Africa), di età compresa tra 18 e 75 aa (media 53 aa, SD ± 12), con AR diagnosticata sulla base dei criteri ACR/EULAR 2010 da almeno 6 mesi (mediana 12 aa), attiva (SJC ≥ 6/66 + TJC ≥ 8/68 + hsPCR ≥ 8 mg/l - vn < 8) nonostante una terapia con csDMARDs (MTX, LEF, SSZ, HCQ) anche in associazione (ma NON MTX+LEF) ≥ 12 sett di cui le ultime 6 a dose stabile non responsivi o intolleranti ad un anti-TNFα.

I gruppi di trattamento erano: SAR 150 mg sc ogni 2 settimane + csDMARD(s) (181 paz); SAR 200 mg sc ogni 2 settimane + csDMARD(s) (184 paz) e placebo sc ogni 2 settimane + csDMARD (s) (181 paz); la durata del trattamento era di 24 settimane + 6 di follow-up.

I pazienti che dalla 12[°] settimana presentavano una riduzione del numero di SJC e TJC < 20% in 2 visite consecutive a 4 settimane di distanza passavano in aperto a SAR 200 mg sc ogni 2 settimane + csDMARD(s).

Gli esiti co-primari erano la risposta ACR₂₀ alla 24[°] settimana e la modificazione dell'indice di disabilità HAQ-DI alla 12[°] settimana.

I principali esiti secondari valutati erano: Δ DAS_{28-PCR}, DAS_{28-PCR} < 2.6, ACR₅₀, ACR₇₀ e Δ HAQ-DI alla 24[°] sett.

Risultati. SAR + csDMARD(s) si è dimostrato più efficace dei soli csDMARD(s) nel raggiungere gli esiti primari. In particolare, ACR₂₀ è stato raggiunto alla 24[°] settimana dal 55.8%, 60.9% e 33.7% dei pazienti trattati rispettivamente con SAR 150 mg + csDMARD(s), SAR 200 mg + csDMARD(s) o csDMARD(s). La variazione dell'HAQ-DI alla 12[°] settimana è risultata essere -0.46 (± 0.04), -0.47 (± 0.04) e -0.26 (± 0.04) nei paz trattati rispettivamente con SAR 150 mg + csDMARD(s), SAR 200 mg + csDMARD(s) e solo csDMARD(s).

SAR ad entrambe le dosi + csDMARD(s) è risultata più efficace dei soli csDMARD(s) nel raggiungere tutti gli esiti secondari.

Il profilo di **sicurezza** di SAR in questo studio è risultato sovrapponibile a quello osservato nello studio MOTILITY: per entrambe le dosi SAR associato a csDMARD(s) è risultato essere associato ad una maggior frequenza di eventi avversi ed eventi avversi gravi rispetto ai soli csDMARD (s), senza raggiungere la significatività statistica

Riflessioni sui biosimilari disponibili (bsDMARDs)

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 Medicine 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 stabilisce nelle linee guida quali studi di confronto è necessario ripetere e dove le evidenze prodotte per l'originator possono invece essere trasferite al biosimilare,

spiegando i motivi. 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/>).

L'estrapolazione delle indicazioni dall'originatore al biosimilare è stata riconosciuta da EMA e non viene concessa in modo automatico. L'agenzia infatti stabilisce caso per caso e preventivamente se le indicazioni multiple possano essere estrapolate sulla base di considerazioni ed evidenze scientifiche derivanti da un approfondito esercizio di comparabilità con il prodotto di riferimento rispetto agli standard di qualità, sicurezza ed efficacia (*Position Paper AIFA marzo 2018*).

Attualmente EMA ha autorizzato diversi medicinali a base di infliximab, etanercept, rituximab e adalimumab biosimilari, tutti già in commercio in Italia. Riguardo ai biosimilari di infliximab oggi disponibili sono tre gli RCT che ne hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza nel trattamento di pazienti affetti da malattie reumatiche (spondilite anchilosante e artrite reumatoide) (Park W 2013, Yoo DH 2013, Choe JY 2017). Sulla base dei risultati di questi studi EMA li ha autorizzati, ed attualmente sono in commercio in tutta Europa, anche per le indicazioni dermatologiche e gastroenterologiche negli adulti e nei bambini.

Analogamente i biosimilari di etanercept sono stati autorizzati da EMA sulla base dei risultati di due RCT registrativi di equivalenza verso l'originatore di cui uno ne ha valutato efficacia e sicurezza nel trattamento di paz con artrite reumatoide (Emery P 2017b) e l'altro nei pazienti con psoriasi cronica a placche (studio EGALITY Griffiths CEM 2017). Gli RCT di equivalenza valutati da EMA per l'autorizzazione dei biosimilari di adalimumab sono 4 di cui tre nei pazienti con artrite reumatoide (solo due ad oggi pubblicati - Cohen S 2017, Weinblatt ME 2018, il terzo in abstract - Alten R 2017) ed uno nella psoriasi a placche (Blauvelt A 2018). Sono due gli RCT registrativi di equivalenza che hanno valutato rituximab biosimilare rispetto all'originatore nei paz con AR (Smolen JS 2017b e Park W 2018).

Nel 2017 è stato pubblicato un RCT (NOR-SWITCH Study) che ha valutato l'efficacia e la sicurezza dello switch dal farmaco originatore al biosimilare. Lo studio, in doppio cieco e con una ipotesi di non inferiorità (margine -15%) è stato sponsorizzato dal Ministero della salute e dal Servizio sanitario norvegese. Esso ha arruolato 481 pazienti adulti di cui 155 (32%) con m. di Crohn, 93 (19%) con colite ulcerosa, 91 (19%) con spondilite anchilosante, **77 (16%) con artrite reumatoide**, 30 (6%) con artrite psoriasica e 35 (7%) con psoriasi a placche, in terapia stabile con INF da almeno 6 mesi (Jørgensen KK 2017).

Lo studio si proponeva di valutare il peggioramento della malattia a 52 settimane, utilizzando gli specifici criteri, di seguito elencati.

- Artrite Reumatoide e psoriasica: incremento del DAS₂₈ $\geq 1,2$ rispetto al basale con il raggiungimento di un DAS₂₈ $> 3,2$;
- Spondilite: aumento dello score ASDAS $\geq 1,1$ rispetto al basale con il raggiungimento di un ASDAS $> 2,1$;
- colite ulcerosa: aumento del Mayo score parziale ≥ 3 punti rispetto al basale con il raggiungimento di uno score parziale Mayo ≥ 5 ;
- Crohn's disease: aumento dello score di Harvey Bradshaw (HBI) ≥ 4 punti rispetto al basale con il raggiungimento di un HBI > 7 ;
- Psoriasi: aumento del PASI di ≥ 3 rispetto al basale con il raggiungimento di PASI > 5 .

I risultati di questo studio mostrano che una strategia di switch da infliximab originatore a INF biosimilare non è inferiore alla prosecuzione del trattamento con INF originatore. La differenza fra i due trattamenti sull'esito valutato (percentuale complessiva dei pazienti con un peggioramento della malattia) è stata del -4,4% e il margine predefinito di non inferiorità del -15% non è stato superato [IC95% da -12,7 a 3,9]. I dati del **registro danese DANBIO** hanno fornito alcune informazioni sullo switch da INF originatore a INF biosimilare in un setting di "real life". 802 pazienti (403 AR, 120 PsA e 279 AxSpA) sulla base di linee guida nazionali emanate nel 2015 sono passati da originatore a biosimilare di infliximab prima del 1 gennaio 2016 e sono stati seguiti per un periodo medio di follow up pari a 413 giorni.

La durata media di trattamento precedente con IFX originatore era di 6.8 anni (4.3-9.5).

Gli **obiettivi principali** dello studio erano quelli di valutare l'attività di malattia a 3 mesi pre e post switch ed il tasso di riacutizzazioni definito come variazione del DAS₂₈ $\geq 1,2$ per AR e AP oppure come variazione dello score ASDAS $\geq 1,3$ per spondiloartriti.

I risultati di questo studio mostrano che l'attività di malattia valutata 3 mesi prima e 3 mesi dopo lo switch a biosimilare non si era modificata nella maggior parte dei pazienti e che non sono state evidenziate differenze clinicamente rilevanti fra i trattamenti; anche il numero di riacutizzazioni è risultato sovrapponibile (Glintborg B 2017).

Una **Task force multidisciplinare internazionale** (25 esperti tra cui 18 reumatologi provenienti da 8 paesi europei, Giappone e Stati Uniti) nel 2016 ha condiviso una serie di "statements" sulla biosimilarità e sull'uso dei biosimilari per il trattamento delle malattie infiammatorie (Kay J 2017).

Nello specifico uno steering committee (6 reumatologi ed un ricercatore) ha identificato 4 temi oggetto di una revisione sistematica della letteratura e successivamente posti in discussione: 1) aspetti correlati ai trial clinici condotti sui biosimilari, 2) estrapolazione delle indicazioni, 3) immunogenicità dei biosimilari rispetto agli originator e tra biosimilari e 4) switching tra originator verso biosimilari.

In sintesi di seguito sono riportate le principali raccomandazioni cliniche condivise dal Comitato:

- ◆ considerato che le proprietà fisico-chimiche, funzionali e farmacocinetiche del bsDMARD sono equivalenti a quelle del suo originator, la conferma della sua efficacia e sicurezza clinica in una singola indicazione è sufficiente per estrapolarne l'indicazione ad altre malattie nelle quali l'uso dell'originator è stato approvato.
- ◆ le evidenze attualmente disponibili indicano che un singolo switch da "originator" a biosimilare è sicuro ed efficace; non c'è rationale scientifico per prevedere che lo switch fra biosimilari dello stesso originator possa portare ad un differente esito clinico, nel rispetto delle preferenze del paziente.
- ◆ ripetuti switch fra biosimilari e originator o altri biosimilari dovrebbero essere riportati nei registri di patologia.
- ◆ nessuno switch deve essere fatto senza aver informato il paziente o il medico

Nel marzo 2018 AIFA ha pubblicato il suo secondo *position paper* che oltre a descrivere i principali criteri di caratterizzazione dei medicinali biologici e biosimilari e le normative regolatorie vigenti nell'UE in merito ai medicinali biosimilari, definisce il ruolo dei biosimilari nella sostenibilità economica del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Nello specifico il documento afferma che i medicinali biosimilari:

- possono svolgere un ruolo nodale in quanto offrono l'opportunità di garantire l'accesso ai farmaci biologici per tutti i pazienti che ne necessitano e contribuiscono alla sostenibilità finanziaria dei sistemi sanitari;
- favoriscono la riduzione dei prezzi ed i risparmi generati dal loro utilizzo possono contribuire al finanziamento della spesa per l'accesso ai nuovi farmaci, anche biotecnologici, rendendo sempre più accessibile l'innovazione terapeutica.

Il documento rimarca il concetto di intercambiabilità fra biosimilari ed originator così come definito da OMS (*"un prodotto che si prevede abbia lo stesso effetto clinico di un prodotto comparatore e possa essere sostituito ad esso nella pratica clinica"*) e da FDA, **ne sancisce la non sostit**

tuibilità automatica in quanto *"..non possono essere considerati sic et simpliciter alla stregua dei prodotti generici, o equivalenti..." e conclude: "...pur considerando che la scelta di trattamento rimane una decisione clinica affidata al medico prescrittore, a quest'ultimo è anche affidato il compito di contribuire a un utilizzo appropriato delle risorse ai fini della sostenibilità del sistema sanitario e la corretta informazione del paziente sull'uso dei biosimilari."* (GU 104 del 7 maggio 2018).

Il GdL sulla base degli dati sopra descritti, consapevole che l'utilizzo dei biosimilari consente una più appropriata allocazione delle risorse senza ridurre l'efficacia e sicurezza del trattamento dell'AR, concorda che la scelta del trattamento nel singolo paziente con biosimilari dovrà seguire gli stessi criteri adottati per l'originator. Concorda inoltre che le evidenze scientifiche attualmente disponibili, indicano che la scelta di passare dall'originator al biosimilare non si accompagna ad una variazione della risposta clinica in termini di efficacia e sicurezza e che tale decisione deve essere condivisa con il paziente opportunamente informato.

Rischi del trattamento con bDMARDs

Tutti i bDMARDs interferiscono con il sistema immunitario e quindi possono avere effetti su varie funzioni (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 registrativi 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 paz) e 46 studi di estensione (11.954 paz).

I principali risultati della metanalisi indicano che rispetto ai csDMARDs i farmaci biologici sono associati ad un incremento statisticamente significativo del rischio (espresso come RR - rischio

relativo e NNH - numero di pazienti da trattare per osservare un evento avverso) di:

- **eventi avversi** (RR 1,28, IC95% 1,09 - 1,50) con un NNH 22 (IC95% 14-60);
- **sospensione per EA** (RR 1,47, IC95% 1,20 - 1,86) con un NNH di 26 (IC95% 15-58);
- **infezioni gravi** (RR 1,37, IC95% 1,04-1,82) con NNH 108 (IC95% 50-989);
- **riattivazione di TB latente** (RR 4,68, IC95% 1,18-18,60) con NNH 681 (IC95% 143-14.706).

Quando considerati tutti i biologici insieme, la frequenza di EA gravi, linfoma, scompenso cardiaco non è risultata superiore al controllo.

Nello stesso studio ABA presenta una significativa minor frequenza di infezioni rispetto a INF e TCZ, mentre CTZ è risultato essere associato ad un significativo aumento di infezioni gravi rispetto agli altri anti-TNF (ETA, ADA, GLM ed INF). A giudizio degli autori però le piccole dimensioni del campione rendono questi ultimi due dati solo parzialmente attendibili.

La revisione sistematica eseguita da un Gruppo di Lavoro per le linee-guida EULAR 2016 ha analizzato 26 studi osservazionali, molto eterogenei fra loro, per valutare la sicurezza dei bDMARDs rispetto ai csDMARDs (Ramiro S 2017). Il documento descrive un rischio infettivo aumentato per i farmaci biologici con un RR compreso tra 1,0 ed 1,8 senza mostrare differenze fra i diversi bDMARDs; tale incremento non è stato rilevato se si considerano solo gli studi più recenti e a minor rischio di bias. La revisione conferma l'incremento del rischio di tubercolosi nei pazienti trattati con anti-TNF, con RR compreso tra 2,7 e 12,5 rispetto ai csDMARDs. Il trattamento con biologico non è risultato essere correlato ad un maggior rischio neoplastico, sia rispetto ai pazienti in terapia con csDMARDs, sia rispetto alla popolazione generale.

Di seguito viene presentata una breve descrizione della frequenza e delle caratteristiche dei principali eventi avversi rilevabili dai dati di registro più citati: britannico (BSRBR), svedese (ARTIS), tedesco (RABBIT), danese (DANBIO) e nord americano (CORRONA).

Infezioni

Tutti i dati confermano un aumento del rischio di infezioni gravi legato all'uso degli anti-TNFα.

Dati del 2010 del registro CORRONA riportano che su 7.971 pazienti (15.047 anni paz) viene osservato un incremento del rischio generalizzato di infezioni nei pazienti trattati con anti-TNFα (40,1 per 100paz/anno), rispetto a quelli trattati con csDMARDs (MTX: 30,9 per

Tabella 4. Controindicazioni e principali precauzioni d'uso dei bDMARDs rielaborate dalle schede tecniche e dalle principali LG.

Controindicazioni e principali precauzioni d'uso degli anti-TNF α
<ul style="list-style-type: none">- In presenza di infezioni acute o croniche in fase attiva gli anti-TNFα sono controindicati; le patologie principalmente interessate sono tubercolosi, HIV ed epatite cronica B. I paz a rischio di inf. da HBV devono essere valutati per una precedente evidenza di infezioni da HBV prima di iniziare il trattamento. Non sono disponibili dati adeguati sul tratt. di portatori di HBV con anti-TNFα, in associazione con terapia antivirale, per la prevenzione della riattivazione di tale virus. Paz portatori di HBV, che richiedano un tratt. con anti-TNFα, devono essere mantenuti sotto stretto controllo per tutta la durata della terapia e per un congruo periodo di tempo successivo al termine della stessa.- Scompenso cardiaco. Quando lo scompenso è di classe III o IV (NYHA) INF, ADA, CTZ, GLM sono controindicati. ETA deve essere usato con cautela nei pazienti che presentino insufficienza cardiaca congestizia.- Età fertile e gravidanza. Nelle donne in età fertile la scheda tecnica (RCP) suggerisce di adottare una adeguata contraccezione durante il tratt. con tali farmaci. Per infliximab e golimumab la contraccezione deve essere prolungata per 6 mesi, per adalimumab e certolizumab per 5 mesi, per etanercept per 3 sett. dopo la sospensione del trattamento. Dovendo programmare una gravidanza, pur non essendovi dati da studi clinici, applicando un principio di cautela, il gruppo di lavoro concorda nel considerare gli anti-TNFα controindicati. In caso sopravvenga una gravidanza le uniche evidenze disponibili riguardano gli anti-TNFα, in particolare le LG EULAR considerano la possibilità di continuare IFX e ADA fino alla 20° sett. ETA fino alla 30-32 sett., per il loro ridotto passaggio nella placenta, GLM ha dati limitati che richiedono di essere confermati (Götestam Skorpen C 2016). CTZ ha dati raccolti da più di 400 donne esposte nel 1°trim di gravidanza, non indicano un effetto malformativo dovuto a questo farmaco. Tuttavia, l'esperienza clinica disponibile è piuttosto limitata, per considerare questi dati definitivi (variazione RCP prgf 4.6 febbraio 2018). Allattamento. Non è noto se gli anti-TNFα siano escreti nel latte materno o assorbiti sistematicamente dopo l'ingestione. Le LG EULAR valutate le prove disponibili che mostrano un basso trasferimento nel latte materno per INF, ADA, ETA e CTZ, concludono che il loro uso potrebbe essere considerato compatibile con l'allattamento (Götestam Skorpen C 2016).- Neoplasie (solide o ematologiche). Cautela deve essere esercitata nel considerare un tratt. con anti-TNFα in paz con anamnesi di neoplasie maligne in particolare se diagnosticate nei precedenti 5 anni. Nei paz con neoplasie in atto, la decisione di continuare il tratt. dovrà essere presa caso per caso dopo un'attenta valutazione del bilancio rischio beneficio; tale decisione dovrà essere condivisa con il paziente.- Eventi neurologici. L'utilizzo di anti-TNFα 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 paz con malattie demielinizzanti, prima di iniziare il trattamento considerarne i benefici e i rischi.- Patologia autoimmune sistemica. 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 del follow-up.- Vaccinazioni. L'uso di vaccini vivi in corso di trattamento con anti-TNFα non è raccomandato.- Procedure chirurgiche. L'esperienza riguardante la sicurezza nell'ambito di procedure chirurgiche in paz trattati con anti-TNFα è limitata. Il t_{1/2} di ciascun farmaco deve essere tenuta in considerazione quando si pianifica un intervento chirurgico.

Tabella 4. Controindicazioni e principali precauzioni d'uso dei bDMARDs rielaborate dalle schede tecniche e dalle principali LG (segue).

Controindicazioni e principali precauzioni d'uso di tocilizumab
<ul style="list-style-type: none"> - Infezioni attive o gravi rappresentano una controindicazione all'uso del tocilizumab. Occorre inoltre cautela, quando si prende in considerazione l'impiego di TCZ in pazienti con una storia di infezioni ricorrenti o croniche o con patologie preesistenti (quali diverticolite, diabete, ecc.) che potrebbero predisporre i pazienti alle infezioni. Gli effetti di TCZ sulla PCR, sui neutrofili e sui segni e sintomi delle infezioni devono essere considerati quando si valuta un paziente per una potenziale infezione, in quanto potrebbero risultare mitigati. - Età fertile e gravidanza. Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di TCZ in donne in gravidanza. Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto e TCZ non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità. Le donne in età fertile devono fare uso di un contraccettivo efficace durante e fino a 3 mesi dopo il trattamento. - Allattamento. Non è noto se tocilizumab sia escreto nel latte materno. - Neoplasie. I dati clinici sono insufficienti per valutare la potenziale incidenza di neoplasie dopo esposizione a TCZ. Sono in corso valutazioni sulla sicurezza a lungo termine. Sebbene nell'AR il rischio di neoplasie sia da ritenersi generalmente aumentato, studi recenti non hanno dimostrato un incremento significativo di neoplasie nei pazienti trattati con farmaci biologici (tra cui anche TCZ) rispetto ai pazienti trattati con csDMARDs e alla popolazione generale (Wadstrom H 2017). - Complicanze intestinali. TCZ deve essere usato con cautela nei pazienti con una storia di ulcerazione intestinale o diverticolite. - Vaccinazioni. Vaccini vivi e vivi attenuati non devono essere somministrati in concomitanza con TCZ poiché non è stata stabilita la sicurezza clinica.
Controindicazioni assolute e principali precauzioni d'uso di sarilumab
<ul style="list-style-type: none"> - Infezioni attive o gravi, comprese le infezioni localizzate rappresentano una controindicazione all'uso del sarilumab. Valutare i rischi e i benefici del trattamento prima di avviare la somministrazione di sarilumab in pazienti che presentano infezione cronica o ricorrente; anamnesi di infezioni gravi od opportunistiche; condizioni sottostanti che possano predisporli a un'infezione; esposizione a tubercolosi; oppure aver vissuto o soggiornato in aree colpite da tubercolosi o micosi endemiche. - Età fertile e gravidanza. I dati relativi all'uso di SAR in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità. Le donne in età fertile devono fare uso di un contraccettivo efficace durante e fino a 3 mesi dopo il trattamento. - Allattamento. Non è noto se sarilumab sia escreto nel latte materno o sia assorbito per via sistemica dopo l'ingestione. - Neoplasie. Il trattamento con immunosoppressori può determinare un più alto rischio neoplastico. L'effetto del trattamento con SAR sullo sviluppo di tumori non è noto. - Complicanze intestinali. SAR deve essere usato con cautela nei pazienti con anamnesi di ulcerazione intestinale o diverticolite. - Vaccinazioni. Evitare l'uso concomitante di vaccini vivi e vaccini vivi attenuati durante il trattamento con SAR, dato che non ne è stata stabilita la sicurezza clinica.

Tabella 4. Controindicazioni e principali precauzioni d'uso dei bDMARDs rielaborate dalle schede tecniche e dalle principali LG (segue).

Controindicazioni assolute e principali precauzioni d'uso di abatacept
<ul style="list-style-type: none"> - Infezioni gravi ed incontrollate come sepsi e infezioni opportunistiche rappresentano una controindicazione all'uso di ABA. Il trattamento non deve essere iniziato in pazienti con infezioni attive. - Età fertile e gravidanza. Non ci sono dati sufficienti sull'uso di ABA nelle donne in gravidanza; non deve essere usato se non strettamente necessario. Donne in età fertile devono usare un metodo contraccettivo durante il trattamento e fino a 14 sett. dopo l'ultima dose di ABA. ABA può attraversare la placenta di donne trattate durante la gravidanza. Di conseguenza, i neonati possono essere ad aumentato rischio di infezione. - Allattamento. Non è noto se sia escreto nel latte umano. Le donne devono interrompere l'allattamento e fino a 14 settimane dopo l'ultima dose di ABA. - Neoplasie Negli RCT vs placebo le frequenze di insorgenza di neoplasie nei pazienti trattati con ABA e in quelli trattati con placebo sono state rispettivamente dell'1,2% e dello 0,9%). Il ruolo potenziale di ABA nello sviluppo di neoplasie, incluso il linfoma, nell'uomo non è noto. - Eventi neurologici. ABA potrebbe aumentare il rischio di processi autoimmuni come per esempio il peggioramento della sclerosi multipla. - Infezioni. La terapia con immunosoppressori, come ABA, può essere associata a PML. Se, durante la terapia, si verificano sintomi neurologici indicativi di PML, il trattamento deve essere interrotto. - Vaccinazioni. I pazienti in trattamento possono ricevere vaccinazioni concomitanti, ad eccezione dei vaccini vivi. <p>100 paz/anno, altri csDMARDs: 24,5 per 100 paz/anno) (Greenberg JD 2010). Altri dati dello stesso registro, ma relativi ad un'altra pubblicazione (Au K 2011), documentano 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. Per quanto riguarda le infezioni opportunistiche, vecchi dati del registro CORRONA suggerivano come l'uso degli anti-TNFa correlasse 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).</p>

Questo dato è stato confermato anche successivamente dallo studio SABER (Baddley JV 2014). Sono stati valutati 33.324 in trattamento con anti-TNF per diverse malattie autoimmuni (non solo reumatologiche) e comparati con pazienti in trattamento con non bDMARDs: il RR per infezioni opportunistiche non virali è risultato essere 1,6 (IC95% 1,0-2,6). Nella coorte di pazienti con AR, l'uso di INF è risultato associato un rischio più alto rispetto ai csDMARDs (RR 2,6, IC95% 1,2-5,6) e ad ETA (RR 2,9, IC95% 1,5-5,4). E' anche noto un aumentato rischio di riattivazione di infezione da HBV (in particolare con RTX).

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 paz/anno) e adalimumab (144 per 100.000 paz/anno) rispetto a quelli trattati con etanercept (39 per 100.000 paz/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-TNFa, che nel 62% dei casi questa era extra-polmonare e di questi il 44% era disseminata (Dixon WG 2010).

(Per le modalità di gestione dei pazienti con TBC latente od infezione da HBV si rimanda ai successivi paragrafi specifici a pag. 38)

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-TNFa nei pazienti con AR sembravano indicare un aumento del rischio nella popolazione esposta rispetto alla popolazione generale, ma non rispetto ai pazienti con artrite reumatoide ed analoga attività di malattia (Symmons DP 2004, Van Vollenhoven RF 2004).

Di fatto lavori successivi non hanno confermato tale osservazione. Nel 2017 uno studio di coorte prospettico condotto in Svezia ha valutato il rischio neoplastico sui dati ottenuti dai pazienti con AR in trattamento con bDMARDs: 10.782 paz avevano iniziato un anti-TNF come 1° bDMARD, 4.347 come 2° bDMARD, 3.586 avevano ricevuto RTX, 2.012 ABA e 1.798 TCZ. I dati sono stati comparati con quelli di 46.610 paz trattati con csDMARDs e con quelli di 107.491 soggetti della popolazione generale "matched" per sesso, anno di nascita ed area di residenza (Wadstrom H 2017).

L'incidenza "cruda" di neoplasie per 100.000 anni/paziente è risultata essere simile in tutti i gruppi: 978 per in paz in trattamento con il 1° anti-TNF, 917 per quelli con il 2° anti-TNF, 1.074 per RTX, 1.016 per ABA e 959 per TCZ. Non sono state documentate differenze statisticamente significative su tutti gli esiti neoplastici valutati in tutte le popolazioni studiate, se si esclude un aumento del rischio di neoplasia cutanea squamosa per ABA.

Scompenso cardiaco congestizio

Lo scompenso cardiaco congestizio di classe NYHA III o IV costituisce una controindicazione assoluta alla utilizzazione degli antagonisti del TNF α (escluso etanercept) per il sostanziale pericolo di peggioramento del quadro e di aumentato rischio di morte del paziente (Coletta AP 2002, Kwon HJ 2003).

Immunogenicità e induzione di malattie autoimmuni

I bDMARDs sono tutti immunogeni e, sebbene in misura diversa, in grado di indurre produzione di anticorpi verso di loro, talvolta neutralizzanti.

Questo fenomeno motiva, almeno in parte, la progressiva perdita della loro efficacia che talvolta si osserva, correla con l'incidenza di reazioni da ipersensibilità e viene ridotto dalla associazione con MTX (Mainero JR 2013b).

In letteratura è segnalata la comparsa di malattie autoimmuni dopo l'uso di bDMARDs, in particolare anti-TNFa. 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 registro (BIOGEAS) specifico sulle malattie autoimmuni sistemiche secondarie all'uso di qualsiasi biologico per qualsiasi malattia. I casi segnalati da BIOGEAS 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).

L'aggiornamento del registro nel 2017 ha identificato 12.731 casi di malattie autoimmuni, sviluppate in corso di trattamento con biologici (Perez-De-Lis M, 2017).

Il gruppo di lavoro, visionati gli RCP dei bDMARDs disponibili e le principali LG, decide di recepirne le controindicazioni e le principali precauzioni d'uso (vedi tabella 4).

INIBITORI DELLA JANUS-KINASI

Benefici del trattamento

Baricitinib (BARI)

Sono 4 gli studi registrativi che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di BARI:

- BARI 4 mg vs BARI 4 mg + MTX vs MTX in monoterapia, **RCT** di non inferiorità in **pazienti (n=584) con AR precoce DMARDs naïve** della durata di 52 sett. (Studio RA-BEGIN- Fleishmann R 2017a);
- BARI 2mg o 4 mg vs P in pazienti (n=684) in add-on a csDMARDs con AR attiva **non responder o intolleranti (IR) ad almeno un csDMARDs** della durata di 24 sett. (Studio RA-BUILD- Dougados M 2017);
- BARI 4 mg vs P **vs ADA in add-on a csDMARDs RCT** di non inferiorità in **pazienti (n= 1.305) con AR attiva non responder o intolleranti a MTX ed evidenza di erosioni** della durata di 52 sett. i cui risultati sono descritti a pag. 41 (Studio RA-BEAM- Taylor PC 2017);
- BARI 2 mg o 4 mg vs P in add-on a csDMARDs **in pazienti (n=527) con AR attiva non responder ad uno o più bDMARDs** della durata di 24 sett. (Studio RA-BEACON- Genovese MC 2016).

Per tutti gli studi era prevista una *rescue therapy* (BARI 4 mg) nel caso non si fosse ottenuta una riduzione di almeno il 20% del n.° di articolazioni dolenti e tumefatte alla 16° o alla 24° settimana nello studio RA-BEGIN.

Al termine di questi studi tutti i pazienti sono stati arruolati in uno studio di estensione di 48 settimane ancora in corso dove un sottogruppo (n=280 paz) in trattamento con BARI 4 mg e bassa attività di malattia (DAS₂₈ stabilmente \leq 3,2) da almeno 15 mesi, sono stati randomizzati a proseguire con 2 mg (riduzione della dose) o a 4 mg per valutare le % di paz che manteneva una bassa attività di malattia (LDA) dopo 12 sett.

L'esito 1° valutato da tutti gli studi era ACR₂₀ a 12 settimane e ACR₂₀ a 24 settimane per lo studio che ha valutato paz con AR precoce (RA-BEGIN).

Fra i principali esiti 2° sono stati valutati la % di paz in remissione (SDAI \leq 3,3), ACR₅₀, ACR₇₀ e la valutazione della progressione radiografica del danno alle articolazioni (mTSS)

Risultati

I pazienti arruolati negli studi registrativi avevano nella maggior parte un'età < 65 anni, una forma di AR precoce (mediana della durata di malattia < a 3 mesi) nel RA-BEGIN study e una forma non

Tabella 5. Controindicazioni e principali precauzioni d'uso dei tsDMARDs rielaborate dalle schede tecniche e dalle principali LG.

Controindicazioni e principali precauzioni d'uso di baricitinib

L'uso di baricitinib in gravidanza è controindicato

- **Infezioni.** I rischi e i benefici del tratt. devono essere attentamente considerati prima di iniziare la terapia in paz con infezioni in fase attiva, cronica o ricorrente
- **Fertilità, gravidanza e allattamento.** Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante e per almeno 1 settimana dopo il tratt. Se si verifica una gravidanza durante il tratt. i genitori devono essere informati del potenziale rischio per il feto. Non è noto se i metaboliti di BARI siano escreti nel latte materno. BARI non deve essere utilizzato durante l'allattamento. Gli studi sugli animali indicano che BARI ha la potenzialità di ridurre la fertilità femminile durante il tratt., ma non è stato osservato alcun effetto sulla spermatogenesi.
- **Tubercolosi.** I paz devono essere sottoposti a screening per TB prima di iniziare la terapia. BARI non deve essere somministrato a pazienti con TB in fase attiva. La terapia anti-TB deve essere considerata in pazienti non precedentemente trattati per TB latente.
- **Alterazioni ematologiche.** Il tratt. non deve essere iniziato, o deve essere temporaneamente interrotto, nei paz con una conta di neutrofili < 1×10^9 cellule/L, una di linfociti < a $0,5 \times 10^9$ cellule/L o un valore di emoglobina < 8 g/dL.
- **Vaccinazioni.** Non sono disponibili dati sulla risposta a vaccini vivi in pazienti trattati con BARI. L'utilizzo di vaccini vivi o attenuati durante, o immediatamente prima della terapia non è raccomandato.

Controindicazioni e principali precauzioni d'uso di tofacitinib

L'uso di tofacitinib è controindicato in caso di:

- tubercolosi (TB) attiva, infezioni gravi come sepsi o infezioni opportunistiche; compromissione epatica severa; gravidanza e allattamento.
- **Infezioni.** Considerare i rischi e i benefici del tratt. prima di iniziare TOFA in paz: con infezioni ricorrenti, con una storia di infezione grave o opportunistica, che hanno vissuto o viaggiato in aree di micosi endemica, che hanno condizioni di base che possano predisporre all'infezione.
- **Fertilità, gravidanza e allattamento.** Non sono disponibili studi adeguati e ben controllati sull'uso di TOFA in donne in gravidanza. Le donne in età fertile devono essere informate ed adottare un metodo contraccettivo durante il tratt. e per almeno 4 settimane dopo l'ultima dose. Non è noto se TOFA sia secreto nel latte materno.
- **Tubercolosi.** I paz devono essere valutati per infezione TB latente o attiva prima e, durante la somministrazione di TOFA. I paz con TB latente, positivi al test, oppure risultati negativi ma con una storia di TB latente o attiva o con fattori di rischio per TB devono essere trattati con terapia antimicobatterica standard prima della somministrazione di TOFA.
- **Alterazioni ematologiche.** Si sconsiglia di iniziare o continuare il tratt. nei paz con una conta linfocitaria < a 750 cellule/mm³ e nei paz con una conta di neutrofili < 1.000 cellule/mm³. Si sconsiglia di iniziare il tratt. nei paz con un valore di emoglobina < 9 g/dl.
- **Vaccinazioni.** Si consiglia di non somministrare vaccini vivi in concomitanza con TOFA.

precoce (mediana della durata di malattia tra 3,5 e 10,7 anni) negli altri studi; con attività di malattia grave ($DAS_{28} > 5,2$ con media 5,8).

Nello studio RA-BEACON i pazienti nel 42% (221/527) erano non responder ad un bDMARDs, nel 30% a due, nel 27% a più di 3 farmaci biologici; di questi il 59% ($n = 310/527$) aveva fallito un anti-TNF α e il 24% (125/527) un altro bDMARDs.

- RA-BEGIN (**AR precoce pazienti naïve**): alla 24° sett. BARI 4 mg/die in monoterapia è risultato non inferiore e superiore a MTX in monoterapia nel raggiungere l'esito 1° (ACR_{20}) con una diff. vs MTX del 14,8%; la remissione ($SDAI \leq 3,3$) è stata raggiunta nel 22% dei paz trattati con BARI in monoterapia rispetto al 10% del gruppo con MTX; in tutti gli esiti valutati l'associazione di BARI con MTX non ne ha modificato l'efficacia. Solo in associazione con MTX ha dimostrato di essere superiore a MTX nel ridurre la progressione del danno all'RX ma l'entità di tale risultato non è clinicamente rilevante (diff -0,32 mTSS).
- RA-BUILD (**AR IR ad almeno un csDMARDs**): alla 12° sett. i pazienti trattati con BARI 4 mg/die in aggiunta alla terapia di base hanno raggiunto l' ACR_{20} nel 61,7% rispetto al 39,5% dei pazienti in placebo; il ΔDAS_{28} dal baseline è stato maggiore per BARI rispetto al placebo + terapia di base, -1,92 -1,08 rispettivamente.
- RA-BEACON (**AR IR ad almeno un bDMARDs**). BARI 4 mg in aggiunta alla terapia di base dopo 12 sett. ha determinato:
 - un ACR_{20} nel 55,4% dei paz vs 27,3 del gruppo placebo (diff. 28,1% IC95% 18,2-37,9);
 - la remissione di malattia ($SDAI \leq 3,3$) in circa il 32% dei paz vs 9,1% dei paz in placebo

Tofacitinib (TOFA)

Benefici del trattamento

I 6 studi clinici valutati da EMA per la registrazione europea di TOFA sono:

- **2 RCT vs placebo** in paz con risposta inadeguata (IR) a csDMARDs. Uno di questi studi ha valutato **TOFA in monoterapia** ma era permessa l'associazione con antimalarici (**Studi ORAL Solo** - Fleishmann R 2012 e **ORAL Sync** - Strand V 2017)
- **1 RCT vs placebo in add-on a MTX** in paz in fallimento terapeutico con MTX con almeno 3 erosioni articolari che ha valutato la progressione del danno strutturale all'RX a 6 e 12 mesi (**Studio ORAL Scan** - van der Heijde D 2013b)

- **1 RCT TOFA in monoterapia vs MTX** in pazienti naïve a MTX che oltre all' ACR_{70} ha valutato la progressione del danno strutturale all'RX a 24 mesi (**Studio ORAL Start** - Lee EB 2014)
- **1 RCT vs placebo e con controllo attivo adalimumab** in paz in fallimento terapeutico con MTX. La potenza di questo studio non era tale da permettere un confronto diretto vs ADA (**Studio ORAL Standard** - van Vollenhoven RF 2012b)
- **1 RCT vs placebo** in paz con risposta inadeguata o intolleranti ad almeno un anti-TNF α in **add-on a MTX** (**Studio ORAL Step** - Burmester GR 2013)

Nel 2017 è stato pubblicato un RCT di confronto diretto a tre bracci che ha valutato TOFA in monoterapia o in associazione a MTX vs ADA + MTX (**Studio ORAL-Strategy** - Fleishmann R 2017b). I risultati di questo studio sono riportati a pag. 41.

Tutti gli studi registrativi hanno valutato TOFA per via orale alle dosi 5 mg e 10 mg BID e in tutti era prevista una *rescue therapy* (TOFA 5mg o 10 mg) nel caso non si fosse ottenuta un ACR_{20} al 12°/24° settimana. **I pazienti arruolati avevano un AR attiva ($DAS_{28} > 6$) e una durata di malattia compresa fra 2,6 e 13 anni.**

Nello studio che ha valutato TOFA in monoterapia vs MTX i pazienti erano MTX naïve ma una quota di loro (circa il 39%) era stata trattata in precedenza con altri csDMARDs (ORAL Start). Nell'RCT ORAL Step i bDMARDs precedentemente falliti erano per 99% anti-TNF α (ADA, CTZ, ETA, GLM e INF) e per l'11, 5% altri bDMARDs fra questi ABA, RTX e TCZ.

Risultati principali

- **ORAL Solo (n=610 paz)** a 3 mesi un numero significativamente maggiore di pazienti (60%) trattati con TOFA 5 mg BID in monoterapia ha ottenuto un ACR_{20} (esito 1°) rispetto al gruppo trattato con placebo (27%) [diff 23% IC95% 23,04-43,16]; ACR_{50} e ACR_{70} (esiti 2°) sono stati raggiunti rispettivamente nel 31% e 15% dei paz trattati con TOFA rispetto al 13% e 6% del gruppo placebo. Non è stata osservata nessuna differenza fra TOFA e placebo sulla induzione di **remissione $DAS_{28} < 2,6$** (6% vs 5%) [IC95% da -3,85 a 5,24]

Nei pazienti con risposta inadeguata a csDMARDs/MTX, TOFA 5 mg BID in add-on a csDMARDs ha dimostrato, a 6 mesi, di essere superiore a placebo per i seguenti esiti valutati:

- **Oral Sync:** ACR_{20} (53% versus 31%), ACR_{50} (34% versus 13%) e ACR_{70} (13% versus 3%);

- **Oral Scan:** ACR₂₀ (52% versus 26%), ACR₅₀ (32% versus 8%), and ACR₇₀ (15% versus 1%); in questo studio TOFA non ha dimostrato di essere superiore al placebo nel riduzione del danno erosivo all’RX a 6 e 12 mesi;
- **Oral Standard:** ACR₂₀ (52% versus 28%), ACR₅₀ (37% versus 12%) e ACR₇₀ (20% versus 2%).

Nei paz con risposta inadeguata o intolleranti ad almeno un anti-TNF α (**studio ORAL Step**), TOFA 5 mg BID in add-on a MTX ha dimostrato, a 3 mesi, di essere superiore a placebo su ACR₂₀ (esito 1°) che è stato raggiunto rispettivamente nel 42% e 25% dei pazienti [diff 17% IC95% 6,06-28,41], sugli esiti secondari ACR₅₀ (27% versus 8%) e ACR₇₀ (13% versus 2%). TOFA non ha mostrato di essere differente da placebo sulla induzione della remissione, DAS₂₈ < 2,6 (7% vs 2%) [IC95% 0,00-10,10].

Nello studio ORAL Start (paz naïve a MTX) a 6 mesi TOFA 5 mg BID in monoterapia ha permesso di ottenere un ACR₇₀ (esito1°) nel 25,5% dei paz rispetto al 12% dei paz trattati con solo MTX [diff. 13,5% IC95% 7,05 -19,97]. La variazione media del mTSS dal baseline (esito co-primario) è risultata modesta e non clinicamente rilevante, in tutti i gruppi di pazienti in studio (<0,2 punti per il gruppo TOFA 5 mg BID vs 0,8 punti per il gruppo MTX) nonostante fosse statisticamente significativa (Lee EB 2014).

Rischi del trattamento con farmaci inibitori JAK

Le controindicazioni assolute e le principali precauzioni al trattamento con i farmaci inibitori JAK sono elencate nella **tabella 5**.

Modalità di gestione dei pazienti con TBC latente od infezione da HBV o vaccinazioni.

Infezione tubercolare latente

La presenza di tubercolosi in fase attiva è una controindicazione assoluta al trattamento sia con farmaci biologici sia con tsDMARDs. Il trattamento con questi farmaci potrà essere iniziato solo dopo aver completato un ciclo di terapia antitubercolare

Nel caso in cui si sospetti o si documenti una **infezione tubercolare latente**, esiste ampio consenso che il trattamento con bDMARDs o tsDMARDs 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 e proseguito per 9 mesi.

Le LG 2015 dell’American College of Rheumatology suggeriscono un percorso per l’identificazione dei casi di TB latente che prevede **una intradermoreazione alla tubercolina secondo Mantoux o un test al Quantiferon:**

- se uno dei due è positivo è necessario eseguire un Rx del torace;
- se l’Rx torace è negativo il paziente viene definito affetto da TB latente,
- se l’Rx torace è positivo il paziente deve proseguire l’iter diagnostico per TB attiva Il test al Quantiferon viene ritenuto più indicato del test alla tubercolina nei pazienti vaccinati e in quelli in terapia steroidea.

La ripetizione annuale del test di screening in corso di terapia con bDMARD o tsDMARD è indicata se sono presenti fattori di rischio per TB (Singh JA 2016a)

Profilassi dell’infezione da HBV

E’ nota la segnalazione di casi isolati di riattivazione di infezione da HBV, talvolta con esito fatale, in pazienti in trattamento con csDMARDs e bDMARDs. Ciò impone uno screening per HBV (HBsAg, HBsAb, HBcAb) in tutti i pazienti con AR candidati a terapia immunosoppressiva con csDMARDs, bDMARDs e tsDMARDs (Lee YH 2013, Ryu HH 2012, Tsutsumi Y 2005).

Le Linee Guida dell’Associazione Europea per lo studio delle malattie del fegato (EASL) aggiornate **nel 2017** sostanzialmente ricalcano le stesse raccomandazioni delle precedenti del 2012, anche se suggeriscono l’uso di un analogo nucleotidico (entecavir e tenofovir - del primo si segnala la minore nefrotossicità) al posto della lamivudina (analogo nucleosidico), per la possibile emergenza di resistenze virali (EASL 2017).

Tutti i pazienti candidati ad un trattamento con farmaci immunosoppressori (tra cui MTX e biologici) devono essere sottoposti a screening con esecuzione di HBsAg, anti-HBs ed anti-HBc, cui se necessario andrà aggiunta anche la ricerca di HBV-DNA.

In caso di negatività di HBsAg, anti-HBs ed anti-HBc il paziente non dovrà eseguire alcun ulteriore accertamento, né dovrà essere sottoposto ad alcuna terapia. Dovrà essere valutata l’opportunità di proporre la vaccinazione per l’HBV.

I pazienti HBsAg positivi devono essere valutati da uno specialista epatologo o infettivologo, per definire se si tratta di vera e propria malattia da HBV o di sola infezione cronica da HBV (portatore di infezione latente) e comunque tutti, visto l’alto rischio di riattivazione anche nei portatori di infezione latenti, dovrebbero ricevere un trattamento protratto fino ad almeno 12 mesi dopo la sospensione del farmaco immunosoppressivo (18 mesi in caso di RTX).

Vanno monitorate le transaminasi e l'HBV-DNA ogni 3-6 mesi durante il trattamento, e fino a 12 mesi dopo la sospensione dell'antivirale, visto che non è infrequente la riattivazione di HBV dopo la sua sospensione.

I pazienti HBsAg negativi ma anti-HBs ed anti-HBc positivi devono eseguire HBV DNA e, se positivi, essere trattati come gli HBsAg positivi. Se invece risultano HBV-DNA negativi, viene raccomandato un monitoraggio preventivo con determinazione di HBsAg e/o HBV-DNA ogni 1-3 mesi durante il trattamento e fino a 12 mesi dopo la sua sospensione.

La positivizzazione di HBsAg si accompagna invariabilmente ad una epatite, mentre la positivizzazione di HBV-DNA predice una epatite nel 50% dei casi.

In caso di positivizzazione di HBV-DNA o HBsAg è raccomandata terapia antivirale, che va instaurata il più precocemente possibile, indipendentemente dal livello delle transaminasi, e non richiede la sospensione dell'immunosoppressore. In particolari situazioni cliniche, caratterizzate da terapie immunosoppressive di lunga durata, scarsa adesione allo schema di monitoraggio e presenza di altri fattori giudicati dal clinico ulteriormente predisponenti la riattivazione virale, può essere presa in considerazione una terapia antivirale

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 RTX).

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

Vaccinazioni

Esiste consenso sul somministrare la **vaccinazione anti influenzale, anti pneumococcica, anti papilloma, anti HBV e anti herpes zoster** a tutti i pazienti candidati al trattamento con csDMARDs, bDMARDs e tsDMARDs.

Per i pazienti già in terapia con csDMARDs la vaccinazione contro l'herpes zoster è controindicata in caso di CYS e da utilizzare con cautela in caso di LEF. Le prime quattro vaccinazioni sono raccomandate anche nei pazienti già in terapia con bDMARDs o tsDMARDs. In questi, invece, la vaccinazione contro l'herpes zoster è controindicata (LG ACR 2015 - Singh JA 2016a). L'uso di vaccini vivi in corso di trattamento con questi farmaci non è raccomandato.

Studi di confronto diretto fra bDMARDs e fra bDMARDs e tsDMARDs e di confronto indiretto derivati da revisioni sistematiche e *network-metanalisi*.

I principali RCT di confronto diretto fra bDMARDs ad oggi disponibili sono quattro.

In ordine cronologico di pubblicazione il primo è lo **studio AMPLE**, un RCT di fase IIIB, di non inferiorità (margine 12%) della durata di 2 aa nel quale sono stati arruolati 646 pazienti adulti con AR attiva diagnosticata da meno di 5 aa, moderata-grave, non responsiva a MTX e bDMARDs *naïve*. 318 pazienti sono stati trattati con ABA 125 mg/sett s.c. e 328 con ADA 40 mg/2 settimane s.c.; in entrambi i gruppi era associato MTX.

Lo studio è stato condotto in aperto rispetto al farmaco utilizzato mentre i valutatori erano in cieco (Weinblatt ME 2013).

Risultati

L'esito primario (% di pazienti con risposta ACR₂₀ ad 1 anno) è stato raggiunto in modo sovrapponibile nei due gruppi di trattamento: 65% (ABA+MTX) vs 63% (ADA+MTX) con una differenza stimata pari a 1.8%. Analogo risultato è stato ottenuto per tutti gli altri esiti secondari tra cui i principali erano: ACR₅₀ ed ACR₇₀, risposta DAS_{28-PCR} e progressione del danno radiografico valutato dopo 1 anno. Lo studio si è quindi concluso con la dimostrazione della non inferiorità di ABA+MTX rispetto ad ADA+MTX.

Anche sotto il profilo della sicurezza i due trattamenti sono risultati simili. L'estensione dello studio a 2 anni, completato dal 79% dei paz in ABA ed dal 75% di paz in ADA, ha confermato la comparabilità dei risultati ottenuti al 1° anno per quanto attiene sia l'efficacia clinica che sulla progressione del danno radiografico. ACR₂₀, ACR₅₀ ed ACR₇₀ sono stati raggiunti rispettivamente dal 60%, 45% e 31% nel gruppo ABA e dal 60%, 47% e 29% nel gruppo ADA.

La frequenza complessiva di eventi avversi è risultata sovrapponibile tra i due gruppi in studio (92% vs 91%) 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% in quello ABA (Δ assoluto -3,3 [IC95% da -9,5 a -1,9]) (Schiff M 2014).

I dati a 2 anni di un'analisi post-hoc dello studio hanno osservato una maggiore efficacia di ABA e di ADA in pazienti con anticorpi anti-citrullina ad alto titolo (Sokolove J 2016).

Il secondo studio ha confrontato un inibitore dell'IL-6 (TCZ) in monoterapia con adalimumab anch'esso in monoterapia (**Studio ADACTA** - Gaby C 2013). Si tratta di un RCT in doppio cieco multicentrico di superiorità che ha arruolato 326 pazienti (età media 54 anni) affetti da AR da almeno 6 mesi (durata media della malattia 6,8 anni) con un DAS₂₈ elevato (i valori medi erano compresi fra 6,7 e 6,8), *naïve* ai bDMARDs. I pazienti dovevano aver assunto MTX in precedenza e averlo sospeso o per intolleranza o per giudizio di inapproprietezza formulato dal clinico. In questo studio TCZ 8 mg/kg ev ogni 4 settimane (163 paz) + placebo sc ogni 2 sett. è stato confrontato verso ADA (162 paz) 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 DAS₂₈ rispetto al baseline alla 24 settimana (esito primario).

Risultati.

La variazione del DAS₂₈ alla 24 settimana (esito primario) è stata maggiore nel gruppo TCZ rispetto al gruppo trattato con ADA in modo statisticamente significativo (-3,3 vs -1,8, Δ -1,5, IC95% -1,8 -1,1). Anche esiti secondari come la % di pazienti in remissione (DAS₂₈ <2,6) e con bassa attività di malattia (DAS₂₈ <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%). La trasferibilità di questi risultati è limitata dal fatto che la dose di ADA in monoterapia non è stata ottimizzata in base all'entità della risposta clinica.

II terzo è uno studio di confronto diretto fra i due anti-TNF α certolizumab con adalimumab in associazione con MTX (studio **EXXELERATE**, Smolen JS 2016c). È un RCT, multicentrico, a gruppi paralleli, testa a testa, di superiorità, che ha confrontato certolizumab pegol (CZP) + MTX (457 pazienti) e adalimumab (ADA) + MTX (458 pazienti) in pazienti adulti affetti da AR grave (criteri ACR/EULAR 2010) della durata di 104 settimane. Lo studio, in doppio cieco fino alla settimana 12, poi in singolo cieco, durata media di malattia di circa 6 anni, con fattori prognostici negativi (FR e/o ACPA positivi), almeno 4 articolazioni tumefatte, VES e PCR elevate, attività di malattia a moderata-grave (DAS_{28-VES} > 3.2) che non avevano risposto a MTX (dosi comprese tra 15 e 25 mg/sett. per almeno 12 settimane) bDMARDs *naïve*, in trattamento stabile con FANS e steroidi low dose (\leq 10 mg/die di prednisone o equivalente).

I pazienti sono stati randomizzati a trattamento con CTZ+MTX (457) o con ADA+MTX (458) o per 12 settimane: quelli giudicati non-responder alla

12° settimana (DAS₂₈ <3,2 o decremento di DAS₂₈ < 1,2) venivano passati (switch) all'altro anti-TNF e proseguivano lo studio in aperto.

Lo studio prevedeva 2 esiti co-primari: % di pazienti con risposta ACR₂₀ alla 12° settimana e la LDA (DAS₂₈ < 3,2) alla 104° settimana.

Risultati

Non si sono osservate differenze statisticamente significative in termini di efficacia sia a breve (ACR₂₀ alla 12° settimana 69% per CTZ e 71% per ADA) che a lungo termine (LDA alla 104° settimana: 35% per CTZ e 33% per ADA) e quindi la superiorità di certolizumab rispetto ad adalimumab non è stata dimostrata.

Anche la % dei pazienti con risposta ACR₂₀ dopo 12 settimane dallo *switch* è risultata sovrapponibile: 58% da ADA a CTZ e 62% da CTZ ad ADA. Rispetto alla sicurezza, l'incidenza di AE /100 pazienti/anno è risultata simile tra i due trattamenti: 139,9 per CZP+MTX e 134,8 per ADA+MTX; AE gravi: 9,4 vs 7,7; infezioni serie : 2,2 vs 2,0 per CZP+MTX vs ADA+MTX, rispettivamente. In questo RCT lo switch ad un secondo anti-TNF α dopo il fallimento del primo alla 12° settimana è stato eseguito senza periodo di wash-out. Tuttavia, poiché lo studio non era disegnato per valutare un'ipotesi di non inferiorità in questa fase dello studio non è possibile trarre alcuna conclusione rispetto a quanto osservato.

Il quarto (studio **MONARCH**) è un RCT di superiorità, *double dummy* che ha confrontato l'efficacia e sicurezza di SAR rispetto ad ADA, entrambi in monoterapia (Burmester GR 2017). Sono stati arruolati 369 paz (provenienti da 96 centri in 24 paesi, di cui il 66.5% proveniente da Cile, Peru. Polonia, Ucraina, Romania, Russia Corea del Sud e Sud Africa), di età \geq 18 aa (media 52 aa, SD \pm 12) con AR diagnosticata sulla base dei criteri ACR/EULAR 2010 da > 6 mesi (media 7 aa), attiva [SJC \geq 6/66 + TJC \geq 8/68 + hsPCR \geq 0.8 mg/dl (vn < 0.6) oppure VES >28 mm/h + DAS_{28-VES} \geq 5.1 - DAS_{28-VES} medio 6,8 \pm 0,8], non responsivi (54,2%) o intolleranti (45.5%) o non idonei (0.3%) a MTX (10-25 o 6-20 mg/sett \geq 12 sett). Sono stati esclusi dallo studio i pazienti precedentemente trattati con bDMARDs.

I gruppi di trattamento erano: SAR 200 mg sc ogni 2 settimane (184 paz) ed ADA 40 mg sc ogni 2 settimane (185 paz) e la durata del trattamento era di 24 settimane. Se alla 16° settimana i pazienti in trattamento con ADA presentavano una riduzione del numero di SJC e TJC < 20% in 2 visite consecutive a 4 settimane di distanza l'una dall'altra passavano ad ADA 40 mg ogni settimana.

L'esito primario valutato era la differenza rispetto al baseline del DAS_{28-VES} alla 24° settimana; i principali esiti secondari: DAS_{28-VES} < 2.6, le risposte ACR₂₀, ACR₅₀; ACR₇₀, la differenza dell'HAQ-DI alla 24° settimana.

Risultati.

Alla 24° settimana, SAR in monoterapia si è dimostrato più efficace di ADA in monoterapia nel raggiungere sia l'esito primario (Δ DAS_{28-VES} - 3,28 ($\pm 0,11$) vs -2,20 ($\pm 0,11$) che tutti gli esiti secondari, tra cui in particolare un DAS_{28-VES} < 2.6 nel 26.6% vs 7,0%, una risposta ACR₅₀ nel 45,7% vs 29,7% ed una ACR₇₀ nel 23,4% vs 11,9% dei pazienti.

La frequenza di eventi avversi è risultata essere del 64,1% con SAR e del 63,6% con ADA e quella degli eventi avversi gravi rispettivamente del 6,5% e 4,9%. Anche gli abbandoni di terapia sono risultati analoghi (6,0% e 7,1% per SAR ed ADA).

La frequenza delle infezioni è risultata analoga nei due gruppi (28,8% dei pazienti trattati con SAR e 27,7% di quelli con ADA). Le reazioni nella sede dell'inoculo sono risultate essere più frequenti con SAR (9,2% vs 4,3%), così come la conta dei neutrofili < 1000 (8,7% vs 1,1%, ma senza una relazione con la frequenza delle infezioni, sovrapponibile per i due farmaci), l'incremento di GPT > 3X (33.7% vs 21.2%) e l'incremento dei lipidi sierici (4.3% vs 1,6%).

Gli RCT di confronto diretto fra tsDMARDs e bDMARDs ad oggi disponibili sono due.

Il primo ha confrontato BARI 4 mg vs Placebo vs ADA in add-on a csDMARDs. Si tratta di un RCT di non inferiorità in 1.305 pazienti con AR attiva (DAS₂₈ medio 5,7), non precoce, non responder o intolleranti a MTX, bDMARDs *naïve*, ed evidenza di erosioni, della durata di 52 sett. (**RA-BEAM** - Taylor PC 2017).

Principali risultati

A 12° sett. BARI 4 mg ha dimostrato di essere non inferiore e superiore ad ADA su ACR₂₀ (69,6% vs 61,2%) con una diff fra i due trattamenti dell'8,4% di pazienti, a favore di baricitinib (IC95% 1,7-15,1); tale risultato si è osservato anche su esti 2^{ri} ma clinicamente più rilevanti (ACR₅₀ e ACR₇₀) e si è mantenuto fino alla 52° settimana. Altri esiti 2^{ri} valutati erano: la variazione del DAS₂₈ dal baseline che è risultata maggiore per BARI rispetto ad ADA con una diff. di -0.28 (IC95% -0.44, -0.12); la % di paz in remissione (SDAI < 3,3) che è risultata esigua e sovrapponibile nei due gruppi di trattamento (8,4% con BARI vs 7,3% con ADA); la percentuale di pazienti con Low Disease Activity (LDA) che è risultata solo di poco superiore ad adalimumab.

Il secondo è un RCT testa a testa di non inferiorità che ha confrontato TOFA 5 mg BID per via orale in monoterapia o in associazione a MTX vs ADA 40 mg ogni 2 settimane + MTX in 1.146 pazienti con AR non precoce, attiva (media DAS₂₈ 5,7) nonostante un trattamento con MTX (**ORAL-Strategy** - Fleishmann R 2017b).

Il disegno dello studio prevedeva anche l'arruolamento di paz che avevano risposto non adeguatamente ad un bDMARDs o che avevano avuto un EA a questi farmaci a condizione della loro sospensione entro un periodo ben definito per ognuno prima della randomizzazione. Questi pazienti rappresentavano circa il 10% della popolazione in studio.

Principali risultati

A 6 mesi l'ACR₅₀ (esito 1°) è stato raggiunto dal 38% (147/384) dei pazienti in monoterapia con TOFA, dal 46% (173/376) di quelli in terapia con TOFA+MTX e dal 44% (169/386) del gruppo in trattamento con ADA +MTX. TOFA+MTX ha dimostrato di essere non inferiore ad ADA+ MTX (margine -13%) con una diff. fra i due trattamenti del 2% (IC98,34% da -6 a 11) Questi risultati ottenuti su una popolazione ITT sono stati successivamente confermati da un'analisi *per protocol*. Viceversa TOFA in monoterapia non è riuscito a dimostrare la non inferiorità rispetto a TOFA+MTX o ADA + MTX (rispettivamente: diff-8% [IC98,34% da -16 a 1]; -6% [IC98,34% da -14 a 3] e l'ipotesi di superiorità non è stata dimostrata da nessun gruppo di trattamento. La risposta come ACR₅₀ è stato mantenuta per 12 mesi nel 38%,48% e 46% dei pazienti rispettivamente, TOFA in monoterapia, TOFA+MTX e ADA+MTX.

A 6 mesi la remissione (SDAI_≤3,3) così come una bassa attività di malattia (DAS₂₈ > 3,2) sono state raggiunte da una % di pazienti sovrapponibile fra i gruppi di trattamento.

Revisioni sistematiche e network metanalisi

La revisione della letteratura effettuata dal gruppo di lavoro ha portato al reperimento di **tre revisioni sistematiche** che considerano tutti i farmaci biologici ad oggi disponibili valutandoli nei diversi scenari di fallimento terapeutico (MTX, altri csDMARDs o anti-TNF α).

La **prima** revisione (Salliot C 2011) aveva l'obiettivo di valutare **l'efficacia a 24 settimane dei farmaci biologici attualmente disponibili in due situazioni:**

- AR con risposta inadeguata al MTX (16 RCT bDMARDs vs Placebo)
- AR con risposta inadeguata (per inefficacia

o mancata tollerabilità) agli anti-TNF α (5 RCT, bDMARDs vs placebo).

In tutti gli studi tranne uno, al biologico o al placebo era associato il MTX.

Gli autori della revisione hanno scelto di considerare l'ACR₅₀ nonostante in molti studi l'esito primario fosse rappresentato dall'ACR₂₀ 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 (2.476 pazienti) includevano pazienti trattati con un anti-TNF α , 3 (604 pazienti) con rituximab, 3 (1.138 pazienti) con abatacept e 1 (409 paz) con tocilizumab (OPTION study). La popolazione studiata ha una età che va dai 49 ai 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 α (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 α e tutti i non anti-TNF α biologici che globalmente ha mostrato una superiorità degli anti-TNF α ; tale superiorità si perde se si escludono gli studi di CTZ (**tabella 6**).

Tabella 6. Confronti indiretti fra tutti gli studi individuati sui farmaci biologici in pazienti con AR attiva nonostante la terapia con MTX espressi come ACR₅₀ a 6 mesi.

Confronti indiretti	ACR ₅₀ OR (IC95%) valori di p	ACR ₅₀ OR (IC95%) valori di p esclusi studi sul CTZ
	Tutti gli studi	
tutti gli anti-TNF α vs tutti i biologici NON anti-TNF α	1,55 (1,12-2,16) 0,008	1,30 (0,91-1,86) 0,15
tutti gli anti-TNF α vs rituximab	1,62 (1,00-2,66) 0,05	1,36 (0,81-2,27) 0,24
tutti gli anti-TNF α vs abatacept	1,81 (1,23-2,65) 0,002	1,52 (1,01-2,28) 0,04
tutti gli anti-TNF α 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	-

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

Dei 5 studi inclusi 2 (581 pazienti) hanno valutato rituximab, 1 (391 pazienti) abatacept, 1 (334 pazienti) tocilizumab (RADIATE study) e 1 (173 pazienti) golimumab. La popolazione studiata aveva una età compresa fra i 52 e 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 7**).

Tabella 7. Confronti indiretti fra tutti gli studi individuati sui farmaci biologici in pazienti con AR attiva nonostante la terapia con un anti-TNF α espressi come ACR₅₀ a 6 mesi.

Confronti indiretti	ACR ₅₀ OR (IC95%) 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

La revisione conclude affermando che in pazienti resistenti a MTX, gli anti-TNF α mostrano una maggior probabilità di raggiungere l'ACR₅₀ rispetto ad abatacept mentre nei pazienti resistenti agli anti-TNF α non è emersa alcuna differenza fra i farmaci confrontati. Gli autori ricordano però i limiti della metanalisi principalmente legati alla

eterogeneità degli studi, alla loro complessità, alla difficoltà di definire le ragioni di insuccesso delle terapie e la durata dei precedenti trattamenti con anti-TNFα.

La seconda è una revisione della letteratura (60 RCT) propedeutica all'aggiornamento del 2016 del TA375 del NICE sulla **1° linea di trattamento con bDMARDs** in pazienti: csDMARDs *naïve* o dopo fallimento di csDMARDs/MTX che aveva l'obiettivo di valutare il rapporto costo-efficacia delle strategie terapeutiche considerate attraverso una *network* meta analisi (Stevenson M 2016).

Nella popolazione MTX naïve è stata valutata l'efficacia dei seguenti trattamenti:

1. csDMARDs in monoterapia;
2. associazione di csDMARDs;
3. "step-up" con csDMARDs;
4. ADA+MTX;
5. ADA;
6. ETA+MTX;
7. ETA;
8. INF+MTX;
9. GLM+MTX.

I risultati della *network* meta-analisi hanno fornito le probabilità di risposta riportate in **tabella 8**.

Tabella 8. Confronti indiretti fra diverse strategie terapeutiche in pazienti csDMARDs *naïve* espressi come ACR_{20,50,70} a 6 mesi

	ACR ₂₀ (IC95%)	ACR ₅₀ (IC95%)	ACR ₇₀ (IC95%)
csDMARDs in monoterapia	0,56 (0,49–0,63)	0,32 (0,24–0,41)	0,17 (0,12–0,24)
associazione di csDMARDs	0,76 (0,59–0,90)	0,54 (0,34–0,75)	0,35 (0,18–0,587)
"step-up" DMARDs	0,64 (0,45–0,83)	0,40 (0,22–0,63)	0,22 (0,10–0,43)
ADA+MTX	0,72 (0,60–0,82)	0,49 (0,35–0,63)	0,30 (0,18–0,44)
ADA	0,51 (0,32–0,69)	0,27 (0,13–0,46)	0,14 (0,05–0,28)
ETA+MTX	0,79 (0,61–0,90)	0,57 (0,36–0,75)	0,37 (0,20–0,58)
ETA	0,67 (0,47–0,83)	0,42 (0,24–0,63)	0,25 (0,11–0,44)
IFX+MTX	0,83 (0,70–0,94)	0,63 (0,45–0,82)	0,43 (0,27–0,66)
GLM+MTX	0,69 (0,48–0,84)	0,45 (0,25–0,65)	0,26 (0,12–0,46)

Tutti i bDMARDs, tranne ADA in monoterapia, sono risultati più efficaci dei csDMARDs in monoterapia. La più alta probabilità di risposta è stata osservata con INF+MTX che, come ETA+MTX, ADA+MTX e l'associazione di csDMARDs, è risultato essere significativamente più efficace delle altre terapie.

Nella popolazione non responsiva ai csDMARDs/MTX è stata valutata l'efficacia dei seguenti trattamenti:

1. csDMARDs in monoterapia;
2. associazione di csDMARDs;
3. ABA+MTX;
4. ADA+MTX;
5. ADA;
6. ETA+MTX;
7. ETA;
8. GLM+MTX;
9. INF+MTX;
10. placebo;
11. TCZ+MTX;
12. TCZ;
13. CTX+MTX;
14. tutti i bDMARDs.

Le probabilità di risposta EULAR ed ACR sono riportati in **tabella 9** (vedi pag.44).

In sintesi, secondo i criteri di risposta EULAR (moderata o buona), tutti i trattamenti sono risultati più efficaci dei csDMARDs in monoterapia ma solo con le associazioni GLM + MTX e TCZ + MTX si sono osservate differenze statisticamente significative.

Utilizzando i criteri ACR tutti i trattamenti ad eccezione di ADA in monoterapia sono risultati significativamente più efficaci dei csDMARDs in monoterapia. Nonostante l'ampio range dell'intervallo di confidenza e la sovrapposibilità dei risultati, la più alta probabilità di risposta sembra osservarsi con ETA+MTX, TCZ e TCZ+MTX. Sulla base di questi dati gli autori della revisione per il NICE affermano che:

- nei pazienti con **AR grave MTX naïve** una associazione di csDMARDs ha le stesse probabilità di risposta dei bDMARDs;
- nei pazienti **non responsiva ai csDMARDs/MTX**, la terapia con bDMARDs ha una maggiore probabilità di successo rispetto ai csDMARDs anche in associazione fra loro.
- la probabilità di risposta sostanzialmente simile con ampi intervalli di confidenza indicano una imprecisione di misura che non consente una corretta valutazione comparativa di efficacia fra bDMARDs.

La terza è una revisione del gruppo Cochrane che ha valutato benefici e rischi di nove bDMARDs (ABA, ADA, ANK, CTZ, ETA, GLM, INF, RTX e TCZ) e di un tsDMARD (TOFA) in add-on a MTX nei paz con AR non responsivi a MTX o ad altri csDMARDs (Singh JA 2016b). La ricerca sulle principali banche dati è aggiornata al 15 giugno 2015 e sono stati inclusi nella revisione 79 RCT per un totale di 32.874 paz.

Gli **esiti di efficacia** considerati sono la risposta (ACR₅₀), il miglioramento funzionale (HAQ),

Tabella 9. Confronti indiretti fra diverse strategie terapeutiche nei pazienti non responsivi a csDMARDs/MTX espressi come risposta EULAR e ACR a 6 mesi.

	Risposta EULAR moderata	Risposta EULAR buona	ACR ₂₀	ACR ₅₀	ACR ₇₀
csDMARDs in monoterapia	0,45 (0,38–0,52)	0,09 (0,06–0,14)	0,28 (0,24–0,32)	0,12 (0,10–0,14)	0,04 (0,03–0,05)
Associazione di csDMARDs	0,58 (0,18–0,91)	0,16 (0,02–0,57)	0,46 (0,29–0,67)	0,25 (0,12–0,43)	0,11 (0,04–0,23)
ABA ev+MTX	0,69 (0,36–0,91)	0,24 (0,06–0,57)	0,56 (0,44–0,66)	0,32 (0,23–0,43)	0,15 (0,09–0,22)
ABA sc+MTX	NT	NT	0,58 (0,43–0,72)	0,34 (0,22–0,50)	0,16 (0,09–0,23)
ADA+MTX	0,70 (0,33–0,93)	0,25 (0,05–0,63)	0,57 (0,48–0,66)	0,33 (0,25–0,42)	0,16 (0,11–0,22)
ADA	0,76 (0,33–0,98)	0,31 (0,05–0,78)	0,43 (0,25–0,63)	0,22 (0,10–0,39)	0,09 (0,03–0,19)
ETA+MTX	0,89 (0,43–1,00)	0,52 (0,08–0,93)	0,69 (0,56–0,80)	0,46 (0,33–0,59)	0,25 (0,15–0,37)
ETA	0,71 (0,12–0,99)	0,26 (0,01–0,87)	0,62 (0,45–0,76)	0,38 (0,23–0,54)	0,19 (0,10–0,32)
GLM+MTX	0,79 (0,55–0,93)	0,35 (0,13–0,62)	0,62 (0,46–0,76)	0,38 (0,24–0,54)	0,19 (0,10–0,32)
INF+MTX	0,69 (0,44–0,87)	0,24 (0,08–0,49)	0,57 (0,45–0,68)	0,34 (0,23–0,45)	0,16 (0,10–0,24)
placebo	0,50 (0,07–0,94)	0,12 (0,05–0,65)	0,14 (0,05–0,29)	0,05 (0,01–0,13)	0,01 (0,00–0,04)
TCZ+MTX	0,91 (0,74–0,98)	0,57 (0,28–0,83)	0,64 (0,53–0,73)	0,40 (0,30–0,51)	0,20 (0,13–0,29)
TCZ	0,93 (0,77–0,99)	0,61 (0,32–0,88)	0,64 (0,52–0,76)	0,40 (0,29–0,51)	0,20 (0,13–0,29)
CTZ+MTX	0,78 (0,43–0,96)	0,34 (0,08–0,71)	0,72 (0,62–0,80)	0,49 (0,38–0,60)	0,27 (0,19–0,37)
tutti bDMARDs	0,75 (0,21–0,98)	0,30 (0,02–0,82)	NT	NT	NT

la remissione clinica (DAS) e la riduzione della progressione radiologica (mTSS score).

Gli **esiti di rischio** valutati sono gli abbandoni per EA, gli EA gravi e l'insorgenza di neoplasia.

La revisione ha previsto diverse analisi comparative per sottogruppi rispetto alla durata degli studi, alla durata della malattia ed è stato specificato a priori un calcolo del rischio:

- per tutti i bDMARDs (tutti i 9 farmaci insieme) vs il comparatore (MTX o csDMARDs o placebo);
- rispetto al meccanismo di azione del farmaco: TNF inibitori (ADA, ETA, CTZ, GLM, INF) vs non anti-TNF (ABA, RTX, TCZ) vs anti IL-1 (ANK) vs tsDMARDs (TOFA);
- tipo di molecola: anti-TNF (anticorpo monoclonale vs proteina di fusione: ADA, CTZ, GLM, INF vs ETA) vs non anti-TNF (ABA, RTX, TCZ) vs ANK vs TOFA;

Risultati

- **Risposta ACR₅₀** Il trattamento con bDMARDs+MTX/csDMARDs è associato ad una maggior probabilità di risposta rispetto a MTX/csDMARDs (RR 2,71, IC95% 2,36-3,10) con una differenza assoluta del 24% (IC95% 19%-29%) ed un numero di pazienti da trattare (NNT) di 5 (IC95% 4-6). I dati della *network* meta analisi stimano per ACR₅₀ un RR

(*risk ratio*) di 3,23 (IC95% 2,75-3,79) per gli anti-TNF+MTX/csDMARDs, di 2,99 (IC95% 2,36-3,74) per i farmaci non anti-TNF+MTX/csDMARDs e di 2,37 (IC95% 1,00-4,70) per ANK+MTX/csDMARDs;

- **miglioramento funzionale.** Il trattamento bDMARDs+MTX/csDMARDs è associato ad un miglioramento statisticamente significativo e clinicamente rilevante rispetto a MTX/csDMARDs, con una riduzione media di HAQ di -0,25 punti (IC95% da -0,28 a -0,20) ed un beneficio assoluto di -8,3% (IC95% da -9,3% a -7,3%); il numero di pazienti da trattare (NNT) è di 3 (IC95% 2-4). I dati della *network* meta analisi stimano un beneficio assoluto di -10,3% (IC95% da -14,0% a -6,7%) per gli anti-TNF+MTX/csDMARDs e del -7,3% (IC95% da -13,6% a -0,67%) per i non anti-TNF+MTX/csDMARDs;
- **remissione.** Il trattamento con bDMARDs+MTX/csDMARDs è associato ad una maggior probabilità di remissione rispetto a MTX/csDMARDs (RR 2,81; IC95% 2,36-3,10), con una differenza assoluta del 18% (IC95% 12%-25%); il numero di pazienti da trattare (NNT) è di 6 (IC95% 4-9). I dati della *network* meta analisi stimano un incremento assoluto del 17% (IC95% 11%-23%) per gli anti-

TNF+MTX/csDMARDs e del 19% (IC95% 12%-28%) per i non anti-TNF+MTX/csDMARDs;

- **progressione radiografica del danno.** Il trattamento bDMARDs+MTX/csDMARDs è associato ad una sua riduzione rispetto a MTX/csDMARDs (-2.61 punti mTSS; IC95% da -4,08 a -1,14), con una differenza assoluta clinicamente non rilevante pari a 0,58% (IC95% da -0,91% a -0,25%). La *network* meta analisi ha osservato che tale effetto è del tutto simile per i bDMARDs anti-TNF e per i bDMARDs non anti-TNF;
- **abbandoni della terapia per eventi avversi.** I risultati non possono essere considerati conclusivi, per l'ampiezza degli intervalli di confidenza che comprendono l'effetto nullo e la presenza di un elevato numero di abbandoni;
- **eventi avversi gravi.** Il trattamento con bDMARDs+MTX/csDMARDs è associato ad un incremento clinicamente rilevante di questi eventi ma al limite della significatività statistica rispetto a MTX/csDMARDs (RR 1,12, IC95% 0,99-1,27) e ad un rischio assoluto dell'1% (IC95% 0%-2%). La *network* meta analisi ha stimato per gli anti-TNF un incremento del rischio OR 1,20 (CrI 1,01-1,43) di tali eventi; l'imprecisione del dato non consente alcuna conclusione per i biologici non anti-TNF+MTX/csDMARDs e per ANK+MTX/csDMARDs;
- **rischio neoplastico.** Sulla base di prove giudicate dagli autori di bassa qualità (imprecisione della stima) non è possibile stabilire tale rischio in modo definitivo.

Gli autori concludono che, sulla base dei risultati ottenuti in particolare da RCT di durata tra i 6 ed i 12 mesi e di prove di qualità moderata, il trattamento con bDMARDs+MTX/csDMARDs nei pazienti con AR che hanno fallito MTX/csDMARDs, sia clinicamente più efficace (raggiungimento di una risposta ACR₅₀ ed uno stato di remissione) di MTX/csDMARDs, anche se associato ad un incremento del rischio di EA gravi. E' anche documentata una riduzione della progressione del danno radiografico, anche se di dubbia rilevanza clinica. Infine i dati disponibili non consentono di stabilire se il trattamento con biologici +csDMARDs sia associato ad un incremento del rischio neoplastico o ad un aumento delle sospensioni legate ad effetti collaterali.

RITUXIMAB (RTX)

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

In presenza di AR attiva, grave con inadeguata risposta ad almeno un csDMARD, le attuali opzioni terapeutiche consentite dalle indicazioni EMA

sono rappresentate da alcuni bDMARDs (anti-TNF α , CTLA-4-Ig, anti-IL-6) e dai tsDMARDs (anti-JAK), mentre gli anti-CD20 non hanno indicazione. Nonostante questo va segnalato come siano disponibili in letteratura due RCT nei quali RTX è stato studiato in pazienti con AR grave non responsiva al MTX

Il primo è lo studio **SERENE**, RCT multicentrico in doppio cieco della durata di 48 settimane su 511 pazienti con AR attiva (DAS₂₈ medio 6,47) nonostante una terapia con MTX (10-25 mg/sett) da almeno 3 mesi e bDMARDs *naïve* (Emery P 2010).

I gruppi di trattamento erano tre, tutti in *add-on* a MTX:

-RTX 500 mg x 2 a distanza di 15 gg (167 paz)

-RTX 1.000 mg x 2 distanza di 15 gg (170 paz)

-Placebo (172 paz)

L'esito 1° dello studio era valutare la risposta in termini di ACR₂₀ alla 24° settimana. Tra gli esiti 2° valutati alla 24° sett. erano: ACR₅₀-ACR₇₀, variazione media del DAS₂₈, LDA (DAS₂₈ < 3,2) e DAS₂₈ < 2.6 (remissione).

Risultati. Alla 24° settimana RTX in entrambe le dosi valutate (500 mg X 2 o 1000 mg X 2) associato a MTX è risultato significativamente più efficace del solo MTX sull'esito 1° (ACR₂₀: 54,5%; 50,6% e 23,3%, rispettivamente). Una percentuale maggiore di pazienti trattati con RTX +MTX alla 24° sett. ha raggiunto i seguenti esiti secondari: ACR₅₀ (26.3%, 25.9% e 9.3%, rispettivamente), una bassa attività di malattia (LDA) e la remissione di malattia; le differenze osservate hanno raggiunto la significatività statistica. L'efficacia di RTX non è risultata essere influenzata dalle caratteristiche cliniche studiate, in particolare dalla presenza di FR e/o anti CCP.

Il secondo è lo studio ORBIT, che ha confrontato in aperto con una ipotesi di non inferiorità RTX rispetto ad un anti-TNF α (ADA o ETA) (Porter D 2016). Sono stati arruolati 295 pazienti con AR grave (DAS₂₈ >5,1) nonostante una terapia con almeno 2 csDMARDs incluso MTX, bDMARDs *naïve* e con positività per FR e/o anti CCP. I pazienti sono stati randomizzati (1:1) a RTX 1 g ev il primo giorno e dopo 15 giorni oppure ETA (50 mg/sett.) o ADA (40 mg ogni 2 sett.), in base ad una scelta condivisa fra reumatologo e paziente; in caso di inefficacia o comparsa di eventi avversi il paziente veniva passato all'altro braccio di trattamento.

L'esito 1° valutato era la variazione del DAS₂₈ a 52 settimane; i principali esiti secondari erano: la remissione di malattia, l'ACR_{20,50} e ACR₇₀.

Risultati. Nell'analisi *per protocol* il decremento di DAS₂₈ alla 52° settimana con RTX (-2,6 SD \pm

Tabella 10. Controindicazioni e principali precauzioni d'uso del rituximab rielaborate dalle schede tecniche e dalle principali LG.

Controindicazioni assolute e principali precauzioni d'uso di RTX
<p>L'uso di rituximab è controindicato i caso di:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. - Leucoencefalopatia Multifocale Progressiva (PML). Ai pazienti in terapia con RTX deve essere consegnata la scheda di allerta per il paziente ad ogni infusione. La scheda contiene importanti informazioni di sicurezza per i pazienti riguardo il rischio potenzialmente maggiore di infezioni, compresa la PML. Casi fatali molto rari di PML sono stati riportati in seguito all'utilizzo di RTX. I pazienti devono essere monitorati ad intervalli regolari per ogni sintomo neurologico nuovo o in peggioramento o per segni suggestivi di PML. In caso di sospetta PML, RTX deve essere sospeso fino a quando la diagnosi di PML sia stata esclusa. - Infezioni. Infezioni gravi, anche fatali, possono avvenire durante la terapia con RTX ed il farmaco non deve essere somministrato a pazienti con infezioni attive gravi (ad esempio tubercolosi, sepsi e infezioni opportunistiche). Casi di riattivazione di epatite B sono stati riportati in soggetti che hanno ricevuto RTX incluse segnalazioni di epatite fulminante ad esito fatale. La maggior parte di questi pazienti riceveva anche chemioterapia citotossica. Lo screening per il virus dell'HBV deve essere effettuato in tutti i pazienti prima di iniziare il trattamento con RTX e dovrebbe almeno includere il dosaggio dell'HBsAg e dell'HBcAb. I pazienti con sierologia positiva per epatite B (sia HBsAg che HBcAb) devono essere valutati da un clinico epatologo prima dell'inizio del trattamento e devono essere monitorati e seguiti secondo gli standard clinici locali per prevenire la riattivazione dell'epatite B. - Fertilità, gravidanza e allattamento. Evitare la gravidanza durante il trattamento e fino a 12 mesi dopo la sua sospensione. In caso di gravidanza RTX va sospeso ad eccezione che il possibile beneficio superi il potenziale rischio. L'allattamento è consentito solo dopo 12 mesi dalla sua sospensione. - Reazioni infusionali. RTX è associato a reazioni avverse infusionali di ogni tipo che possono essere correlate al rilascio di citochine e/o di altri mediatori chimici. Al fine di ridurre la frequenza e la severità delle reazioni prima di ciascuna infusione deve sempre essere somministrata la premedicazione con glucocorticoidi (per tutte le misure di prevenzione si rimanda alla scheda tecnica). - Malattie cardiache. Nei pazienti trattati con RTX si sono verificati casi di angina pectoris, aritmia cardiaca, come flutter atriale e fibrillazione, insufficienza cardiaca e/o infarto miocardico. Pertanto i pazienti con anamnesi di malattia cardiaca e/o chemioterapia cardiotoxicità devono essere attentamente monitorati. Nello specifico, durante l'infusione di RTX si può verificare ipotensione, è pertanto opportuno un attento monitoraggio dei valori pressori. - Neoplasie. I farmaci immunomodulatori possono aumentare il rischio di neoplasie. Sulla base dell'esperienza limitata con RTX nei pazienti affetti da artrite reumatoide (vedere paragrafo 4.8) i dati attuali non sembrano suggerire un incremento del rischio di neoplasie. Tuttavia, al momento non si può escludere il possibile rischio di sviluppo di tumori solidi. - Vaccini. La sicurezza dell'immunizzazione con vaccini virali vivi in corso di terapia con RTX non è stata studiata e quindi non è raccomandata.

1,4) si è dimostrato non inferiore a quello con anti TNF α (-2,4 SD \pm 1,5); la differenza assoluta fra i gruppi è risultata essere -0,19 (IC95% da -0,51 a 0,13) e quindi con il suo limite superiore entro il margine predefinito di non inferiorità di 0,6. Inoltre, a 6 e 12 mesi non si sono osservate differenze statisticamente significative fra i gruppi di trattamento su tutti gli esiti secondari valutati.

È noto che alcune condizioni (interstiziopatia polmonare, neuropatia periferica specialmente se demielinizzante, concomitante malattia autoimmune sistemica, quadri *overlap* con altre connettività, positività di anticorpi antifosfolipidi), rendono non raccomandabile o poco prudente l'utilizzo di alcuni anti-TNF α (Perez Alvarez R 2013, Ramos Casals M 2007, Ramos Casal M 2008, Masson PL 2012, Curtis JR 2015).

Il Gruppo di lavoro, in considerazione del fatto che:

- esistono alcuni dati di sicurezza e di efficacia di RTX nelle condizioni cliniche sopra citate,
- non sono attualmente disponibili dati sufficienti per definire sicurezza ed efficacia di un trattamento con anti IL e inibitori JAK in queste situazioni,

ritiene opportuno considerare rituximab come possibile opzione di trattamento di prima linea in pazienti selezionati.

In questa circostanza la prescrizione di rituximab si configura come "off-label" e come tale deve seguire la specifica normativa.

Rischi del trattamento

Le controindicazioni assolute al trattamento con rituximab sono elencate nella **tabella 10**.

Considerazioni sull'uso di csDMARDs diversi da MTX in associazione con bDMARDs o tsDMARDs

Tutti i bDMARDs e tsDMARDs sono registrati per l'uso in associazione a MTX, mentre solo per alcuni (ADA, CTZ, ETA e TCZ; BARI e TOFA) è autorizzata la monoterapia, principalmente in caso di controindicazioni o intolleranza a MTX. Le LG delle maggiori società scientifiche sono concordi nel consigliare, quando clinicamente possibile, l'associazione di bDMARD con MTX, o in alternativa con altro csDMARD.

Non esistono RCT che valutino l'efficacia di altri csDMARDs associati a bDMARD, se non un piccolo studio nel quale SSZ+ETA è risultato efficace quanto ETA in monoterapia in pazienti non responsivi a SSZ (Combe B, 2006).

Dati numericamente più significativi sull'efficacia di LEF, HCQ e SSZ in associazione con bDMARDs sono desumibili dai registri internazionali.

In uno studio condotto su 10.396 pazienti trattati con anti TNF α (ADA, ETA, INF) arruolati nel registro britannico BSRBR, il cui esito primario era la persistenza in terapia - "retention rate" - del primo anti-TNF α , viene riportato che questo era in prescritto monoterapia a 3.339 pazienti (32.1%). Nei restanti 7.057 pazienti MTX è risultato essere il csDMARD più frequentemente prescritto (6.139 pazienti, 87.0%), da solo in 4.418, in combinazione con SSZ in 902, HCQ in 401, ed entrambi in 418.

LEF, sempre non in combinazione con altri csDMARDs era prescritta solo in 610 pazienti (8.6%) e SSZ non associata ad altri csDMARDs in 308 pazienti (Soliman MM, 2011). In questo studio l'associazione dell'anti-TNF con MTX ne aumenta la "retention rate" rispetto alla monoterapia. In questi pazienti, inoltre, la combinazione di MTX con SSZ o HCQ o entrambi aumenta la "retention rate" rispetto al solo MTX, senza aumentare gli effetti collaterali. L'associazione di anti-TNF con LEF o SSZ risulta essere associata ad un più alto tasso di abbandono dell'anti-TNF .

Dati analoghi sono riportati nel registro svizzero SCQM-RA, nel quale sono stati presi in considerazione 4.218 cicli di trattamento con bDMARDs (ADA, CTZ, ETA, GLM, INF, RIT e TCZ) prescritti a 3.111 pazienti. In 1.136 trattamenti (27%) il bDMARD era iniziato monoterapia: clinicamente questi pazienti erano più vecchi, con durata di malattia più lunga, con comorbidità renali, polmonari o epatiche, BMI più basso, erano stati in precedenza trattati con un maggior numero di bDMARDs ed avevano una malattia a maggiore attività. Dei restanti 3083 trattamenti iniziati con terapia di combinazione bDMARD + csDMARD, il MTX (eventualmente associato ad altro csDMARD) era compreso nel 75% dei casi e la LEF (eventualmente associata ad altro csDMARD) nel 26%. Anche in questo studio si conferma come il bDMARD sia più efficace quando iniziato in associazione con csDMARD, sia in termini risultati clinici che di persistenza di terapia (Gabay 2015).

Commenti del Gruppo di Lavoro

Valutate le evidenze precedentemente descritte e le raccomandazioni delle principali LG internazionali, ad oggi non è possibile individuare criteri forti per decidere con quale bDMARD o tsDMARD iniziare il primo trattamento nell'AR dopo il fallimento di almeno un csDMARD di prima scelta.

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:**

- **adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, abatacept, sarilumab, tocilizumab ed i loro biosimilari** siano ugualmente efficaci e sicuri, indipendentemente dal loro meccanismo d'azione in base alle seguenti considerazioni:
 - la maggior parte degli studi sono verso placebo e quindi permettono solo un confronto indiretto fra i vari biologici,
 - i rari studi di confronto diretto hanno dimostrato la non inferiorità fra i biologici confrontati. Nei tre studi in cui è stata formulata un'ipotesi superiorità, in un caso (CTZ+ MTX vs ADA +MTX) questa non è stata raggiunta, mentre negli altri due casi tocilizumab e sarilumab in monoterapia si sono dimostrati superiori ad adalimumab in monoterapia. In un quarto studio abatacept +MTX ha dimostrato di non essere inferiore ad ADA+MTX.
 - per tutti l'associazione con MTX ne aumenta l'efficacia e/o la persistenza in terapia; dai dati dei registri anche altri csDMARDs (LEF, SSZ o HCQ) sono utilizzati al posto di MTX in caso di contrindicazioni o intolleranza.
 - i farmaci biosimilari attualmente disponibili si sono dimostrati sovrapponibili in termini di efficacia e sicurezza rispetto all'originatore,
 - adalimumab, etanercept e infliximab posseggono i dati numericamente più consistenti per quanto riguarda la tollerabilità/ sicurezza nel lungo termine.

- **tsDMARDs (baricitinib e tofacitinib) in associazione a MTX o in monoterapia** si sono dimostrati efficaci e sicuri nei pazienti arruolati negli RCT registrativi che hanno fallito il trattamento con csDMARDs. Data la recente commercializzazione sono opportune alcune considerazioni:
 - la esperienza nella pratica clinica è ancora limitata (in particolare per baricitinib) per quanto riguarda la efficacia la progressione del danno radiologico e sicurezza nel lungo termine;
 - solo baricitinib + MTX ha dimostrato la superiorità nello studio di confronto con ADA+ MTX, mentre tofacitinib + MTX ha dimostrato di essere non inferiore ad ADA+MTX;
 - baricitinib in monoterapia ha dimostrato di essere di pari efficacia rispetto a BARI + MTX;
 - rispetto all'efficacia sulla progressione radiologica, i dati ad oggi disponibili non evidenziano effetti clinicamente rilevanti per entrambe i farmaci.

Il GdL ritiene che nell'uso prevalente, in assenza di specifiche motivazioni cliniche, si dovrebbero privilegiare i farmaci:

- * che presentano maggiori dati di efficacia e sicurezza sul breve e lungo periodo (studi registrativi e registri) e
- * con **il miglior rapporto costo-opportunità**, che mette in relazione il prezzo del farmaco ad altri elementi di valutazione (ad esempio: via e frequenza di somministrazione, aspetti logistico-organizzativi ecc.) compresa la preferenza del paziente,

il trattamento scelto dovrebbe comunque essere sempre associato, quando possibile a MTX o leflunomide.

Quesito 6

Quale strategia terapeutica utilizzare se fallisce la 1° linea di trattamento con bDMARD o tsDMARD?

RACCOMANDAZIONE

Dopo il fallimento del primo bDMARD (quando possibile in associazione con MTX o altro csDMARD a dosi adeguate), il GdL è concorde nel ritenere indicato l'uso di un secondo bDMARD o di un tsDMARD e che tutti i bDMARDs e tsDMARDs attualmente approvati (ABA, ADA, CTZ, ETA, INF, GLM, RTX, SAR e TCZ, BARI e TOFA) sono efficaci in questa situazione.

In caso di insuccesso di due anti-TNF α non è raccomandato l'uso di un terzo inibitore del TNF α .

Il GdL ritiene che le evidenze attualmente disponibili non consentano di indirizzare verso una definita strategia terapeutica nella scelta del secondo bDMARD o di un tsDMARD e quindi concorda che la decisione debba essere guidata da criteri clinici.

Ricorda inoltre che i dati disponibili riguardano prevalentemente il fallimento di un primo anti-TNF α .

A parità di efficacia e sicurezza, dovrà essere considerato anche il rapporto costo/opportunità dei singoli trattamenti.

Motivazione e commenti del gruppo di lavoro

I dati provenienti dai registri internazionali mostrano che una quota non marginale di pazienti trattati con farmaci biologici deve modificare il bDMARD in corso per inefficacia (primaria o secondaria) od intolleranza. Infatti la percentuale di pazienti che prosegue il trattamento (*retention rate*) con lo stesso bDMARD per 3-5 aa in diversi registri internazionali (BSRBR, DREAM, ARTIS, GISEA, SCQM-RA, LORHEN) si attesta tra il 30-50% (Soliman MM 2011; Kievit W 2011; Neovius M 2015; Iannone F 2012; Pan Du SM 2009; Marchesoni A 2009).

Prima di decidere per una seconda linea di bDMARD è necessario considerare i seguenti elementi.

- è documentato come **l'incremento graduale della dose** di INF (di 1,5 mg/kg, fino ad un massimo di 7,5 mg/kg, ogni 8 settimane) oppure della somministrazione di 3 mg/kg ogni 4 settimane, siano associati ad un aumento della sua efficacia. (Rahman MU 2007). Anche per ADA in scheda tecnica è previsto un incremento della posologia a 40 mg/sett. se utilizzato in monoterapia. Non ci sono studi che abbiano valutato l'efficacia di un incremento posologico di altri bDMARDs.
- è provato che **l'associazione del bDMARD con MTX** (obbligatoria in scheda tecnica solo per INF, GLM, RTX, ABA) ne aumenta l'efficacia, sia in termini di risposta clinica che di rallentamento della progressione del danno

radiologico. Nei pazienti con controindicazioni o intolleranti a MTX l'associazione di LEF con ADA, ETA o INF si è dimostrata di pari efficacia (Strangfeld A 2009b). Il vantaggio di una terapia di associazione è documentato in particolare per gli anti-TNF α ; nonostante ciò i dati dei registri mostrano che nella vita reale circa il 30% dei pazienti è in trattamento con bDMARD in monoterapia.

- non è ancora chiaro quali siano le dosi e la via di somministrazione ottimali di MTX quando associato con bDMARD: E' documentato come la via di somministrazione parenterale per i dosaggi compresi fra 10 e 25 mg/sett ne aumenti l'efficacia senza apprezzabili differenze di tollerabilità (Braun J 2008).

Sono numerosi gli studi a supporto dell'uso di un secondo biologico dopo il fallimento del primo.

Una revisione Cochrane del 2017 conclude che, dopo il fallimento di un primo bDMARD, l'uso di un secondo (ABA, ADA, CTZ, ETA, INF, GLM, RTX, TCZ) è più efficace del placebo o di un comparatore attivo (MTX/csDMARDs) su esiti come ACR₅₀, remissione e qualità della vita (Singh JA 2017). Si tratta di una revisione sistematica della letteratura e di una *network* metanalisi che ha considerato tutti i bDMARDs disponibili e tofacitinib (TOFA).

Dei 12 RCT inclusi nella revisione (n=3.364 pazienti) in 3 il comparatore era il placebo, in 6 il MTX o un altro csDMARD e in 3 un altro bDMARD.

Gli **esiti valutati** erano: il raggiungimento di una risposta ACR₅₀ o della remissione (DAS₂₈ < 2.6). Tutti i bDMARDs sono stati valutati insieme e l'analisi è stata condotta utilizzando come gruppi:

- bDMARDs (tutti) in monoterapia vs placebo;
- bDMARDs (tutti) + MTX vs MTX (o altro csDMARD)
- TOFA + MTX vs MTX.

Per semplicità e più chiara comprensione dei risultati, gli Odds Ratio (OD) sono stati trasformati in Risk Ratio (RR) e sono state quindi definite la riduzione assoluta del rischio (ARR) ed il numero di pazienti da trattare (NNT) per raggiungere ACR₅₀ o la remissione clinica.

I risultati sono riportati nella tabella di seguito.

Esiti valutati/ Confronti		RR (IC 95%)	ARR (IC95%)	NNT (IC95%)
ACR ₅₀	bDMARD vs P	4,10 (1,1-8,5)	14% (6%-21%)	8 (4-23)
	bDMARD + MTX vs MTX/ altro csDMARD	4,07 (2,8-6,0)	16% (10%-21%)	7 (5-11)
	TOFA + MTX vs MTX	3,24 (1,78-5,89)	19% (12%-26%)	6 (3-14)
DAS ₂₈ < 2.6)	bDMARD vs P	13,5 (1,8 - 98,4)	9% (5%-13%)	11 (3-136)
	bDMARD + MTX vs MTX/ altro csD- MARD	20,7 (4,1-104,2)	10% (8%-13%)	17 (4-96)
	TOFA + MTX vs MTX	15,44 (0,93-256,1)	6% (3%-9%)	non calco- labile

Quale bDMARD utilizzare?

In assenza di studi testa a testa che abbiano valutato la maggiore efficacia di una molecola rispetto all'altra, le alternative percorribili sono due: utilizzare un secondo biologico con uguale meccanismo d'azione (switch), oppure scegliere un bDMARD con diverso meccanismo d'azione (swap). Si segnala che la maggioranza degli studi ha considerato pazienti che, come primo bDMARD, avevano fallito un anti-TNFα.

SWITCH: le prove dagli studi clinici

L'efficacia di un secondo anti-TNFα (INF, ETA ed ADA) quando è fallito il primo è supportata dai risultati di RCT e confermata dai dati dei registri (Caporali R 2010).

Golimumab nell'RCT registrativo GO-AFTER ha dimostrato di essere superiore al placebo nel raggiungere una risposta ACR₂₀ nei pazienti che avevano fallito un primo anti-TNFα, rispettivamente 36% vs 18% (Smolen JS 2009).

Lo studio EXXELERATE per la prima volta ha confrontato fra loro due anti-TNFα (ADA + MTX vs CTZ + MTX) nei pazienti bDMARD *naïve* non responsivi a MTX (Smolen JS 2016c). Si tratta di un RCT di superiorità della durata di 104 settimane

(in doppio cieco fino alla 12° settimana, poi in singolo cieco) a gruppi paralleli. Alla 12° settimana, i pazienti non responsivi al primo bDMARD sono stati assegnati, senza *wash-out*, all'altro biologico. Lo studio non ha mostrato alcuna differenza di efficacia (ACR₂₀) fra ADA e CTZ utilizzati come prima linea biologica, alla settimana 104. L'analisi per sottogruppi dei pazienti con fallimento al primo biologico alla 12° settimana e quindi trattati con l'altro bDMARD, ha mostrato che il 58% dei pazienti passati da ADA a CTZ ed il 62% di quelli passati da CTZ ad ADA hanno raggiunto una bassa attività di malattia dopo 12 settimane, di nuovo senza evidenziare una differenza di efficacia statisticamente significativa tra i due farmaci utilizzati come secondo bDMARD.

I dati dei registri consentono di ipotizzare una differente efficacia del secondo anti-TNFα in base al tipo di fallimento del primo. Infatti, i dati retrospettivi dei registri inglese BSRBR (Hyrich KL, 2007), finlandese ROB-FIN (Virkki LM, 2011) e svedese ARTIS (Chatzidionysiou K, 2015) sono coerenti fra loro. L'efficacia del secondo anti-TNF risulta inferiore nei pazienti con fallimento primario, rispetto ai pazienti in cui il primo anti-TNF è stato sospeso per perdita di efficacia (fallimento secondario) o intolleranza.

In particolare il registro svedese ha osservato che di 1.457 pazienti passati ad un secondo anti-TNFα (switch), una bassa attività di malattia o la remissione è stata raggiunta dopo 6 mesi nel:

- 40% dei pazienti con fallimento secondario,
- 39% dei pazienti con precedente intolleranza,
- 26% dei pazienti con fallimento primario

SWAP: le prove dagli studi clinici

Di seguito sono descritti sinteticamente i principali studi controllati e osservazionali che hanno valutato l'efficacia di un secondo biologico con diverso meccanismo d'azione dopo il fallimento di un anti-TNFα.

Un studio su 520 pazienti ha valutato l'efficacia di RTX nei pazienti con una risposta inadeguata ad uno o più inibitori del TNFα (studio REFLEX, Cohen SB 2006). Si tratta di un RCT multicentrico, in doppio cieco in cui RTX + MTX si è dimostrato più efficace del MTX + placebo alla 24° settimana di trattamento. Una risposta ACR₂₀ (esito 1°) e ACR₅₀ (esito 2°) è stata ottenuta rispettivamente nel 51% e 27% dei 311 pazienti trattati con RTX rispetto al 18% e 5% dei 209 pazienti trattati con placebo. I pazienti che hanno ottenuto una risposta moderata e buona secondo i criteri EULAR sono stati rispettivamente il 50% e 15% con RTX + MTX rispetto al 20% e 5% di quelli trattati con placebo + MTX; tali differenze sono statisticamente significative. Inoltre nei pazienti trattati con RTX si è osservato un trend verso una ridotta

progressione radiologica del danno articolare. Ulteriori estensioni in aperto dello studio REFLEX a 56 settimane, a 2 anni ed a 5 anni hanno confermato che RTX + MTX mantiene inalterata la sua efficacia clinica, riduce significativamente la progressione del danno articolare ed ha un profilo di sicurezza analogo agli altri bDMARDs (Keystone E 2009a e Cohen SB 2010).

I dati ottenuti dai registri svedese (Chatzidionysiou K 2013), britannico (Soliman MM 2012) e americano (Harrold LR 2015) confermano l'efficacia di RTX dopo fallimento di un anti-TNF α . Infine in uno studio prospettico osservazionale (SWITCH-RA) di grandi dimensioni (n=1.113 paz), RTX dopo fallimento di un anti-TNF α è risultato significativamente più efficace di un secondo anti-TNF α , in particolare nei pazienti FR positivi ed in quelli con fallimento primario (Emery P 2015).

In un RCT (studio **ATTAIN**) è stata valutata l'efficacia di ABA+MTX rispetto al solo MTX in 393 pazienti non responsivi ad uno o più anti-TNF α (Genovese MC 2005). Alla 24° settimana ABA + MTX si è dimostrato superiore a MTX in monoterapia: ACR₂₀, ACR₅₀ ed una bassa attività di malattia (LDA) sono stati raggiunti dal 50,4%, 20,3% e 17,1% dei pazienti trattati con ABA+MTX e dal 19,5%, 3,8% e 3,1% di quelli trattati solo con MTX, rispettivamente.

TCZ+MTX si è confrontato con MTX in monoterapia nell'RCT **RADIATE**, nel quale sono stati arruolati 499 pazienti non responsivi ad uno o più anti-TNF α , (Emery P 2008). L'obiettivo primario dello studio (ACR₂₀ alla 24° settimana) è stato raggiunto rispettivamente nel 50,0%, 30,4% e 10,1% dei pazienti trattati con TCZ 8 mg/kg, TCZ 4 mg/kg e placebo.

Dati osservazionali sull'efficacia di TCZ nei pazienti che hanno fallito un anti-TNF α sono desumibili anche da uno studio retrospettivo (studio **ROUTINE**) che ha valutato 850 pazienti (di cui 643 precedentemente trattati con anti-TNF α) seguiti da 174 Centri ospedalieri o territoriali di reumatologia della Germania (Iking-Konert C 2016). Alla 24° settimana il 43,6% dei pazienti non responsivi ad anti-TNF erano in remissione (DAS₂₈ <2,6), mentre una bassa attività di malattia (LDA) è stata raggiunta nel 56,1% dei casi.

In uno studio osservazionale ottenuto dai dati dal registro danese DANBIO è stata valutata l'efficacia di TCZ (n=178 paz) ed ABA (n=150 paz) in pazienti che avevano fallito fino a 3 csDMARDs e uno o più anti-TNF α (Leffers HC 2011). Dopo la 24° settimana il 70% circa dei pazienti ha presentato una risposta EULAR buona o moderata con entrambi i farmaci, senza differenze statisticamente significative.

Va però sottolineato che, alla 48° settimana, la percentuale di pazienti in remissione era del 26% con ABA e del 58% con TCZ.

Infine nel 2016 è stato pubblicato uno studio indipendente, finanziato dal Ministero della Salute francese che ha invece confrontato i farmaci anti-TNF α verso tutti i bDMARDs con differente meccanismo d'azione nei pazienti che hanno fallito il primo anti-TNF α (Gottenberg JE 2016). Si tratta di un RCT multicentrico in aperto a gruppi paralleli, di superiorità, della durata di 52 settimane su 300 pazienti con AR attiva (DAS₂₈ medio di 5,1), di questi il 77% in trattamento con csDMARDs (63% con MTX), con durata mediana di malattia 10 aa e di cui l'82% FR+ e/o ACPA+. I precedenti trattamenti con anti-TNF α erano ADA (29%), ETA (54%), INF (14%), CTZ (2%), GLM (1%) e i motivi della sospensione erano nel 16% dei casi un fallimento primario, nel 76% un fallimento secondario, nell'8% sospensione per inefficacia + comparsa di eventi avversi. L'esito primario era rappresentato dalla % di pazienti con una risposta buona o moderata secondo i criteri EULAR alla 24° settimana. Il primo gruppo di pazienti (150 paz) è stato trattato con ADA (39%), CTZ (16%), ETA (36%), INF (5%), il secondo gruppo (150 paz) con ABA (23%), RTX (28%) e TCZ (48%).

Risultati

Alla 24° settimana una risposta moderata-buona secondo i criteri EULAR è stata raggiunta dal 52% dei pazienti trattati con anti-TNF α e dal 69% di quelli trattati con non-anti-TNF: tale differenza è risultata essere statisticamente significativa [OR=2,06, IC95% 1,27-3,37 con una differenza assoluta del 17,2%, IC95% 6,2-28,2].

La variazione del DAS₂₈ dall'inizio della terapia è risultata maggiore nei pazienti trattati con non-anti-TNF rispetto a quelli con anti TNF. La differenza tra i due gruppi alle settimane 12, 24 e 52 è risultata essere -0,40 (IC95% da -0,70 a -0,10; p=0.008); -0,43 (IC95% da -0,72 a -0,14; p=0.004) e -0,38 (IC95% da -0,69 a -0,08; p=0.01), rispettivamente. Queste differenze, pur statisticamente significative, sono da considerare clinicamente modeste. Alle settimane 24 e 52 un maggior numero di pazienti del gruppo trattato con non-anti-TNF α (45% e 41% rispettivamente alla sett. 24 e 52) hanno mostrato un'attività di malattia bassa rispetto al gruppo trattato con anti-TNF α (28% e 23% rispettivamente alla sett. 24 e 52). Anche queste differenze erano statisticamente significative.

Nonostante i suoi numerosi limiti (tra i quali il disegno in aperto e l'alta frequenza di pazienti non in terapia di associazione con MTX - circa 40% - nello studio) si conclude che nei pazienti che hanno fallito un primo trattamento con anti-

TNFα un secondo bDMARD non anti-TNFα è più efficace di un secondo bDMARD anti-TNFα. Non è però possibile individuare quale fra i non anti-TNFα sia da preferire nella scelta terapeutica.

Quale tsDMARD utilizzare?

Gli studi che hanno valutato l'uso dei farmaci inibitori della Janus kinasi nei paz che hanno fallito almeno una terapia con biologico fanno parte del dossier registrativo di questi farmaci e sono l'RCT RA-BEACON per baricitinib e lo studio ORAL-Step per tofacitinib (vedi descrizione a pag. 36 e 37).

Sulla base dei dati di letteratura sopra descritti il **Gruppo di Lavoro esprime le seguenti considerazioni riassuntive:**

- il fallimento di un bDMARD (vedi criteri di risposta descritti nel quesito 3), dovrebbe essere documentato in almeno due controlli successivi a breve distanza l'uno dall'altro dopo avere utilizzato il bDMARD al dosaggio massimo consentito e se possibile in associazione con dosi adeguate di MTX (o altro csDMARD);
- un secondo trattamento con bDMARD si è dimostrato efficace in caso di non risposta alla terapia (fallimento primario), perdita di efficacia (fallimento secondario) o intolleranza;
- la risposta ad un secondo biologico dopo fallimento di un primo sembra essere inferiore;
- tutti i bDMARDs e tsDMARDs disponibili (ABA, ADA, CTZ, ETA, INF, GLM, RTX, SAR e TCZ, BARI e TOFA) sono efficaci in questa situazione;
- **i dati disponibili** (prevalentemente osservazionali) e la scarsa disponibilità di studi di confronto diretto non consentono di definire la superiorità di un farmaco rispetto ad un altro e la decisione deve essere guidata da criteri clinici.
- in assenza di studi testa a testa che valutino la maggiore efficacia di una molecola rispetto all'altra, le strategie alternative sono due: l'uso di un secondo bDMARD con uguale meccanismo d'azione (switch), oppure con un diverso meccanismo d'azione (swap);
- lo switch ad un secondo anti-TNFα è efficace, in particolare nei casi di sospensione per comparsa di eventi avversi e per inefficacia secondaria;
- in caso di insuccesso di due anti-TNFα non è raccomandato l'uso di un terzo inibitore del TNFα.
- lo swap a bDMARD con altro meccanismo d'azione si è dimostrato efficace per i seguenti farmaci:
 - RTX+MTX rispetto ad un secondo anti-TNFα in particolare nei pazienti con positività del fattore reumatoide o dopo fallimento primario del primo biologico (studi SWITCH-RA e REFLEX). Nell'estensione dello studio REFLEX l'efficacia è descritta anche sul danno radiologico;
 - ABA+MTX rispetto al solo MTX (studio AT-TAIN)
 - TOCI + MTX rispetto al solo MTX (lo studio RADIATE).
- non ci sono dati che abbiano valutato l'uso di un anti-TNFα dopo il fallimento di un primo bDMARD con diverso meccanismo d'azione o di un tsDMARD (swap).

A parità di efficacia e sicurezza dovrà essere considerato anche il rapporto costo/opportunità dei singoli trattamenti.

Quesito 7

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

RACCOMANDAZIONE

Il Gruppo di lavoro, sulla base delle evidenze disponibili e della propria esperienza clinica, ritiene che in presenza di entrambe le seguenti condizioni:

- raggiungimento del target terapeutico desiderato (che può essere remissione o bassa attività della malattia)
- suo mantenimento a due controlli successivi a distanza di 6 mesi con una terapia stabile che non comprenda uno steroide,

possa essere considerata una graduale riduzione di posologia del bDMARD o tsDMARD (applicando ove necessario la procedura off-label).

In caso di mantenimento del target terapeutico anche dopo la riduzione del bDMARD o tsDMARD, potrà esserne considerata la sospensione.

Il GdL raccomanda di mantenere sempre, ove possibile, la terapia con csDMARDs

Motivazione e commenti del gruppo di lavoro

La disponibilità di un numero sempre maggiore di bDMARDs con dimostrata efficacia in una quota di pazienti con malattia non controllata dai farmaci convenzionali sta cambiando la storia dell'AR. Di fatto oggi è molto più frequente il raggiungimento della remissione clinica durante il trattamento con DMARDs e i dati del registro norvegese, per esempio, documentano come la percentuale dei pazienti in remissione sia raddoppiata negli ultimi 10 anni, passando dal 20% al 40% circa [Aga AB 2015].

E' quindi auspicabile individuare strategie per la gestione dei pazienti in remissione stabile per ridurre i rischi dei possibili effetti collaterali legati al sovra-trattamento evitando possibili riacutizzazioni della malattia. A ciò si aggiunge anche il non trascurabile beneficio economico legato al contenimento dei costi.

Al momento i dati che possono guidare il reumatologo per la riduzione/sospensione del biologico nei pazienti con bassa attività di malattia o remissione prolungata, sono riferibili principalmente agli studi di seguito descritti.

Artrite reumatoide "established"

Nel 2010 un primo studio osservazionale (studio RRR) su 126 pazienti in trattamento con INF+MTX con malattia in fase di attività stabilmente lieve ($DAS_{28} < 3,2$ per più di 24 settimane) ha documentato come il 55% di essi abbia mantenuto un $DAS_{28} < 3,2$ alla 52° settimana dopo la sospensione del bDMARD (Tanaka Y 2010).

Studi successivi hanno confermato ed ampliato tale osservazione.

Lo studio **PRESERVE** è un RCT in doppio cieco di superiorità che ha arruolato 604 pazienti con AR di vecchia data (6.9 aa) con una attività di malattia moderata ($DAS_{28} \geq 3.2$) dopo almeno 8 settimane di monoterapia con MTX (Smolen J 2013). Essi sono stati trattati in aperto per 36 settimane con ETA+MTX e quelli che raggiungevano un DAS_{28} medio < 3.2 tra la 12° e la 36° settimana ed < 3.2 alla 36° settimana sono stati randomizzati in doppio cieco in tre gruppi di trattamenti per 52 settimane:

- prosecuzione ETA 50 mg/sett + MTX (202 paz),
- riduzione ETA a 25 mg/sett + MTX (202 paz)
- sospensione di ETA e prosecuzione con solo MTX (200 paz).

Gli esiti valutati nei tre gruppi di trattamento erano la % di pazienti con $DAS_{28} < 3,2$ e $DAS_{28} < 2,6$ alla fine del periodo di studio.

Risultati

Dopo 52 settimane la percentuale di pazienti con bassa attività di malattia ($DAS_{28} < 3,2$) nei tre bracci (mantenimento, riduzione e sospensione ETA) è risultata essere rispettivamente 82,6%, 79,1% e 42,6% mentre la percentuale dei pazienti con malattia in remissione ($DAS_{28} < 2,6$) era del 66,7%, 60,11% e 29,4%.

E' stato quindi osservato che la prosecuzione del bDMARD è più efficace della sua sospensione nel mantenere sia una remissione clinica che una bassa attività di malattia; tali obiettivi sono stati comunque mantenuti anche da un cospicuo numero di pazienti (42,6% e 29,4%, rispettivamente) che ha sospeso il bDMARD. Inoltre, il dimezzamento della posologia di ETA è risultato di pari efficacia rispetto alla sua prosecuzione a dose piena.

Simili risultati numerici sono riportati nello studio **HONOR**, non randomizzato in aperto su 75 pazienti con AR inveterata (8,1 aa) in stabile remissione ($DAS_{28} < 2,6$), da almeno 6 mesi senza steroide con ADA 40 mg ogni 2 settimane + MTX (Tanaka Y 2015). Di essi 52/75 hanno sospeso il bDMARD ed hanno proseguito con il solo MTX, mentre 23/75 hanno proseguito la terapia con entrambi i farmaci.

Risultati

Dopo 1 anno il 48% dei pazienti che aveva mantenuto solo il MTX e l'83% dei pazienti in trattamento con entrambe i farmaci erano ancora in remissione.

Nel 2015 sono stati pubblicati i dati ottenuti da 717 pazienti nordamericani censiti nel **registro CORRONA** che avevano sospeso il loro primo bDMARD (anti-TNF) per protratta remissione ($CDAI \leq 10$) (Kavanaugh A 2015). Di essi 301 avevano iniziato il bDMARD dopo loro inserimento nel registro per cui è stato possibile valutare l'effetto della sospensione in base ai parametri clinici presenti all'inizio dell'anti-TNF.

Risultati

A 12 mesi dalla sospensione del bDMARD il 73,4% dei pazienti presentava ancora un basso CDAI, ed il 42,2% ancora a due anni. Fattori predittivi del mantenimento di basso CDAI sono risultati essere: una più bassa attività di malattia, un minore punteggio del dolore ed un migliore stato funzionale al momento della sospensione. Nei 301 pazienti per i quali è stato possibile valutare i parametri clinici all'inizio dell'anti-TNF, il rapido raggiungimento della LDA (< 4 mesi) con il bDMARD è risultato essere associato ad una minore frequenza di riaccensione di malattia dopo la sua sospensione.

Nello studio **STRASS** (RCT in aperto di equivalenza) è stata valutata una strategia di progressiva riduzione fino alla sospensione di ETA o ADA versus la prosecuzione della terapia in 138 pazienti con AR inveterata in stabile remissione, definita da un $DAS_{28} < 2.6$ da almeno 12 mesi (Fautrel B 2016).

Risultati

A 18 mesi il 53,5% dei pazienti che aveva continuato la terapia erano ancora in remissione, contro il 23,4 % di quelli che l'avevano ridotta/sospesa.

Il peggioramento clinico è comunque sempre stato modesto, con DAS_{28} mediano di 3, (range 3,0-4,0) nel gruppo che ha ridotto/sospeso il trattamento e 3,1 (range 2,9-3,7) nel gruppo che lo ha mantenuto inalterato. Tutti i pazienti peggiorati dopo la riduzione/sospensione del bDMARD hanno prontamente risposto al suo reincremento/reintroduzione.

Nel 2016 è stato pubblicato lo studio **RETRO**, un RCT prospettico su 101 pazienti con AR inveterata (mediana 5 aa) in remissione stabile ($DAS_{28} < 2,6$ per 6 mesi) in trattamento con DMARDs (92% in csDMARDs, 41% bDMARDs) (Haschka J 2016). Questi sono stati randomizzati (1:1:1) in tre bracci: continuazione (38 paz), dimezzamento (36 paz) e sospensione (27 paz) della terapia. Nei pazienti in duplice terapia la riduzione/sospensione riguardava contemporaneamente sia il csDMARD che il bDMARD (anti-TNF e TCZ). L'obiettivo primario era il mantenimento della remissione ad un anno.

Risultati

Dopo 52 settimane la percentuale dei pazienti in remissione era 84%, 61% e 48% dei pazienti, rispettivamente. La riaccensione clinica si è verificata soprattutto nei primi 6 mesi dopo la modifica terapeutica, e prevalentemente nei pazienti positivi per ACPA.

Infine anche lo studio **POET**, trial multicentrico "pragmatico" controllato in aperto svolto nei paesi bassi su pazienti con AR inveterata (mediana 12 aa) ha osservato risultati sovrapponibili (Moghadam MG 2016). In questo RCT 817 pazienti con malattia a bassa attività o in remissione stabile (> 6 mesi) sono stati randomizzati (2:1) a sospendere il bDMARD (531) oppure a continuarlo (286). I bDMARDs sospesi erano sempre anti-TNFa. L'esito valutato dallo studio era la percentuale di pazienti con riaccensione di malattia (definita come il rilievo di un $DAS_{28} > 3,2$ con un incremento $> 0,6$ punti rispetto al baseline) durante il follow up di 12 mesi.

Risultati

272 dei 531 pazienti (51,2%) che hanno sospeso l'anti-TNFa ha sperimentato una riaccensione di malattia, rispetto ai 52 dei 286 (18,2%) che l'hanno proseguito. Dei 195 pazienti che hanno poi ripreso l'anti-TNF l'84,6% ha nuovamente raggiunto una bassa attività di malattia entro 6 mesi, con una mediana di 12 settimane.

Artrite reumatoide "early"

Nelle forme di AR "early", MTX *naïve*, sono al momento disponibili due studi che hanno valutato gli effetti della sospensione del bDMARD una volta raggiunta una remissione stabile.

Nel 2014 è stato pubblicato un RCT in doppio cieco di superiorità che ha arruolato 1.032 paz con artrite reumatoide *early* (< 1 aa, con mediana di malattia di 4 mesi) e *naïve* al MTX per valutare esiti clinici, strutturali e funzionali di due diversi approcci terapeutici nei pazienti con attività di malattia stabile (studio **OPTIMA**-Smolen JS 2014b).

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere:

- ADA 40 mg ogni 2 settimane + MTX fino ad un massimo di 20 mg/sett (515 paz, gruppo A) per 26 settimane, oppure
- placebo + MTX fino ad un massimo di 20 mg/sett (517 paz, gruppo B) per 26 settimane.

Tutti i pazienti del gruppo A (trattati con ADA + MTX) che avevano raggiunto una bassa attività di malattia ($DAS_{28-PCR} < 3.2$) alle settimane 22 e 26 (207 paz; 40,2% del totale) sono stati nuovamente randomizzati 1:1 a proseguire ADA (105 paz) o a sospenderlo (102 paz) in doppio cieco per altre 52 settimane. Tutti i pazienti del gruppo B (trattati solo con MTX) che avevano raggiunto una bassa attività di malattia ($DAS_{28-PCR} < 3.2$) alle settimane 22 e 26 (112 paz; 21,7% del totale) hanno proseguito in cieco il trattamento solo con MTX.

Tutti i pazienti di entrambi i gruppi che non avevano raggiunto una attività di malattia stabilmente bassa alla settimana 26 sono stati passati in aperto ad ADA + MTX, fino ad un massimo di 20 mg/sett.

L'esito primario composito era la % di pazienti con $DAS_{28-PCR} < 3,2$ in assenza di progressione radiografica alla settimana 78 (e quindi alla fine del secondo periodo di 52 settimane) fra i pazienti trattati per tutta la durata dello studio con ADA + MTX (105 paz) e quelli con P + MTX (112 paz).

Risultati

Il trattamento con ADA + MTX si è dimostrato più efficace del solo MTX nel raggiungere l'esito composito (69,5% vs 54,5%, $p < 0.023$).

Nella seconda parte dello studio (52 settimane) sono stati valutati anche gli effetti della prosecuzione di ADA (105 paz) o della sua sospensione (102 paz) nei 207 pazienti con attività di malattia stabilmente bassa o in remissione alla 26^o settimana. Il 91,4% di quelli trattati con ADA+MTX e l'81,2% di quelli trattati con solo MTX presentavano una bassa attività di malattia alla fine del periodo di osservazione mentre la remissione di malattia veniva aggiunta rispettivamente dal 85,7% e dal 66,3% dei pazienti.

Nell'interpretazione dei dati relativi alla seconda parte dello studio gli autori affermano che:

- un breve ciclo (6 mesi) di ADA+MTX può essere sufficiente per mantenere il target terapeutico anche dopo la sospensione di ADA;
- l'aggiunta di ADA al 6^o mese nei pazienti che non hanno raggiunto il target terapeutico con solo MTX, permette di ottenere gli stessi risultati di un trattamento di associazione (ADA+MTX) fin da subito.

Analoghi risultati sono riportati in letteratura con CTZ. Nella seconda fase dello trial **C-EARLY** (RCT di fase III, di superiorità tra CTZ+MTX vs placebo +MTX in pazienti con artrite reumatoide diagnosticata da meno di un anno) tutti i pazienti che nella prima parte dello studio avevano raggiunto una bassa attività di malattia alle settimane 40 e 52 (293 pazienti) sono stati rirandomizzati (2:3:2) a proseguire la terapia immodificata (84), a ridurre la posologia del CTZ a 200 mg ogni 4 settimane mantenendo MTX a dose invariata (127 paz) e a sospendere il CTZ con prosecuzione del solo MTX (82 paz) (Weinblatt 2017). L'esito primario era il mantenimento di una LDA in tutte le cinque visite previste nelle 52 settimane successive.

Risultati

Il 49% dei pazienti che hanno proseguito la terapia, il 53% di quelli che hanno dimezzato la posologia di CTZ ed il 39% dei pazienti che hanno sospeso CTZ hanno stabilmente mantenuto una LDA durante le 52 settimane dello studio. Queste differenze non sono risultate essere statisticamente significative, probabilmente per il basso numero di pazienti

Una revisione sistematica con meta analisi di 9 studi ha confrontato la sospensione (766 paz) rispetto alla prosecuzione del bDMARD (1.054 paz) monitorando per 1 anno pazienti stabilmente in remissione o con bassa attività di malattia. Gli autori hanno osservato che la sospensione della terapia si associa nel 57,2% dei paz alla perdita della remissione, nel 49,9% alla perdita della LDA ed nel 74,6% dei paz in una progressione radiografica, rispetto al 28,8%, 21,1% e 66,3%, di quelli che proseguono la terapia (Henaux S 2018). Conseguentemente il rischio relativo risulta aumentato per la perdita della remissione (RR 1,97; IC95% 1,43-2,73), della bassa attività di malattia (RR 2,24; IC95% 1,52-3,30) e per la progressione radiografica (RR 1,09; IC95% 1,02-1,17) nei pazienti che sospendono i bDMARDs.

La stessa revisione ha valutato anche 11 studi (durata 6-12 mesi) di confronto fra schemi di riduzione della dose o allungamento dei tempi di somministrazione del bDMARD (835 paz) e prosecuzione del farmaco alla medesima posologia (755 paz) in pazienti in remissione stabile o con bassa attività di malattia. Gli autori del lavoro descrivono per il primo gruppo di pazienti la perdita della remissione cumulativamente nel 33,1% dei casi, della LDA nel 26,6% e la progressione radiografica nel 59,6% rispetto al 25,7%, 25,1% e 62,3% del gruppo di pazienti che aveva proseguito il farmaco alla medesima posologia.

I risultati mostrano un modesto aumento del rischio di perdita della remissione (RR 1,23; IC95% 1,06-1,42), ma nessuna differenza per quanto riguarda il rischio di perdita di bassa attività di malattia (RR 1,02; IC95% 0,85-1,23) o di progressione radiologica (RR 1,09; IC95% 0,94 - 1,26) quando la posologia del bDMARD viene ridotta.

Dato l'incremento del rischio infettivo dei bDMARDs ed i loro costi, gli autori concludono che la riduzione della posologia del bDMARD nei pazienti con stabile remissione o bassa attività di malattia è un'opzione ragionevole.

Le recenti LG EULAR 2017 di fatto non modificano la raccomandazione data nella versione del 2013.

Dopo aver analizzato gli studi disponibili sulla AR di lunga durata (*established*) e in fase precoce (*early*) le LG 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 csDMARD.*

Riassumendo si possono estrapolare le seguenti osservazioni

- la quasi totalità degli studi di tapering o di sospensione riguarda gli anti-TNF α ;
- nei pazienti con AR è possibile mantenere una remissione sostenuta della malattia dopo la sospensione del bDMARD, in particolare nelle forme "early";
- la prosecuzione del bDMARD si associa ad una minor frequenza di riaccensioni di malattia rispetto alla sua sospensione; la perdita di risposta clinica (bassa attività di malattia/remissione) viene comunque osservata anche in circa un quarto dei pazienti che non modificano lo schema di terapia;
- la riduzione della posologia del bDMARD, non si traduce in un significativo incremento del rischio di perdere il risultato clinico ottenuto (bassa attività di malattia/remissione) rispetto alla prosecuzione della dose piena;
- dopo 12 mesi dalla sospensione della terapia con bDMARD una percentuale non marginale di pazienti (tra il 20 ed il 50%) mantiene il target clinico (bassa attività di malattia/remissione);

- uno studio (POET) ha mostrato che, in caso di riaccensione della malattia dopo sospensione dell'anti-TNF α , la ripresa di tale trattamento ha permesso di raggiungere nuovamente uno stato di remissione/bassa attività di malattia in circa l'80% dei pazienti entro 6 mesi (mediana 12 settimane).

Il Gruppo di lavoro sulla base delle evidenze disponibili e della propria esperienza clinica ritiene che in presenza di entrambe le seguenti condizioni:

- raggiungimento del target terapeutico desiderato (che può essere remissione o bassa attività della malattia)
- suo mantenimento a due controlli successivi a distanza di 6 mesi con una terapia stabile che non comprenda uno steroide,

vada considerata una graduale riduzione di posologia del bDMARD (applicando ove necessario la procedura off-label).

In caso di mantenimento del target terapeutico anche dopo la riduzione del bDMARD, potrà essere considerata la sospensione.

Il GdL raccomanda di mantenere sempre, ove possibile, la terapia con csDMARDs

BIBLIOGRAFIA

- [Aga AB 2015] Aga AB, Lie E, Uhlig T, Christoffer Olsen I, Wierød a et al. Time trends in disease activity, response and remission rates in rheumatoid arthritis during the past decade: results from the NOR-DMARD study 2000–2010. *Ann Rheum Dis* 2015;74:381–38.
- [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.
- [Alte R 2017] Alten R, Glover J, Matsunaga N, Chisholm D, Genovese M. Efficacy and Safety Results of a Phase III Study Comparing FKB327, an adalimumab biosimilar, with the adalimumab reference product in patients with Active Rheumatoid Arthritis. *Comunicazione orale EULAR 2017* DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-eular.2220.
- [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.
- [Baddley JV 2014] Baddley JV et al. Non-viral Opportunistic Infections in New Users of TNF Inhibitor Therapy: Results of the SAFETY Assessment of Biologic Therapy (SABER) Study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(11):1942–48.
- [Bijlsma JVJ 2016] Bijlsma JVJ et al. Early rheumatoid arthritis treated with tocilizumab, methotrexate, or their combination (U-Act-Early): a multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, strategy trial. *Lancet* 2016; 388: 343–55.
- [Blauvelt A 2018] Blauvelt A, Lacour J-P, Fowler JF Jr, Weinberg JM, Gospodinov D, Schuck E et al. Phase III randomized study of the proposed adalimumab biosimilar GP2017 in psoriasis: impact of multiple switches. *Brit J Dermatol* 2018;179:623–311.
- [Britsemmer K 2011] Britsemmer K et al. Validation of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis: slight improvement over the 1987 ACR criteria. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1468–70.
- [Braun J, 2008] Braun J, Kastner P, Flaxenberg P, Währisch J, Hanke P, W. Demary W et al. Comparison of the Clinical Efficacy and Safety of Subcutaneous Versus Oral Administration of Methotrexate in Patients With Active Rheumatoid Arthritis. Results of a Six-Month, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Controlled, Phase IV Trial. *Arthritis Rheumatism* 2008;58:73–81.
- [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.
- [Burmester GR 2013] Burmester GR et al. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381: 451–60.
- [Burmester GR 2016] Burmester GR et al. Tocilizumab in early progressive rheumatoid arthritis: FUNCTION, a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1081–1091.
- [Burmester GR 2017] Burmester GR, Lin Y, Patel R, et al. Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomised, double-blind, parallel-group phase III trial. *Ann Rheum Dis* 2017;76:840–847.
- [Caporali R 2010] Caporali R, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Gorla R, Filippini M, Marchesoni A et al. Switching TNF-alpha antagonists in rheumatoid arthritis: the experience of the LORHEN registry. *Autoimmun Rev*. 2010;9:465–9.
- [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.
- [Chatzidionysiou K 2015] Chatzidionysiou K, Askling J, Eriksson J, Kristensen LE, van Vollenhoven & ARTIS group. Effectiveness of TNF inhibitor switch in RA: results from the national Swedish register. *Ann Rheum Dis*. 2015 May;74:890–6.
- [Choe JY 2017] Choe JY, et al. A randomised, double-blind, phase III study comparing SB2, an infliximab biosimilar, to the infliximab reference product Remicade in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Ann Rheum Dis* 2017;76:58–64.
- [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.

- [Cohen SB 2010] Cohen SB, Keystone E, Genovese MC, Emery P, Peterfy C, Tak PP. Continued inhibition of structural damage over 2 years in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in combination with methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jun;69:1158-6.
- [Cohen SB 2017] Cohen S et al. Efficacy and safety of the biosimilar ABP 501 compared with adalimumab in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: a randomised, double-blind, phase III equivalence study. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1679-87.
- [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.
- [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.
- [Combe B 2017] Combe B et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):948-959.
- [Cottin V 1996] Cottin V. Pulmonary function in patients receiving long-term low-dose methotrexate. *Chest* 1996;109:933-938.
- [Curtis JR 2015] Curtis JR et al. Incidence and complications of interstitial lung disease in users of tocilizumab, rituximab, abatacept and anti-tumor necrosis factor α agents, a retrospective cohort study. *Arthritis Research & Therapy* 2015;17:319.
- [De Leonardis F 2010] De Leonardis F et al. Italian Consensus on the Recommendations about the use of Methotrexate for the treatment of Rheumatic Diseases with a focus on Rheumatoid Arthritis: Results from the "3E initiative". *Reumatismo* 2010;62:34-45.
- [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.
- [Dougados M 2013] Dougados M et al. Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in methotrexate inadequate responders: 24-week symptomatic and structural results of a 2-year randomised controlled strategy trial in rheumatoid arthritis (ACT-RAY). *Ann Rheum Dis* 2013;72:43-50.
- [Dougados M 2017] Dougados M et al. Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: results from the RA-BUILD study. *Ann Rheum Dis* 2017;76:88-95.
- [EASL 2017] European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017;67(2):370-398.
- [Emery P 2008] Emery P et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour 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.
- [Emery P 2015] Emery P, Gottenberg JE, Rubbert-Roth A, Sarzi-Puttini P, Choquette D, Taboada VM et al. Rituximab versus an alternative TNF inhibitor in patients with rheumatoid arthritis who failed to respond to a single previous TNF inhibitor: SWITCH-RA, a global, observational, comparative effectiveness study. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jun;74:979-84.
- [Emery P 2017a] Emery P et al. Certolizumab pegol in combination with dose-optimised methotrexate in DMARD-naïve patients with early, active rheumatoid arthritis with poor prognostic factors: 1-year results from C-EARLY, a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Ann Rheum Dis* 2017;76:96-104.
- [Emery P 2017b] Emery P et al. A phase III randomised, double-blind, parallel-group study comparing SB4 with etanercept reference product in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Ann Rheum Dis* 2017;76:51-57.
- [Fautrel B 2016] Fautrel B, Pham T, Alfaiate T et al. Step-down strategy of spacing TNF-blocker injections for established rheumatoid arthritis in remission: results of the multicentre non-inferiority randomised open-label controlled trial (STRASS: Spacing of TNF-blocker injections in Rheumatoid Arthritis Study). *Ann Rheum Dis* 2016;75:59-65.

- [Felson DT 1995] Felson DT. Validating markers in osteoarthritis. *Acta Orthop Scand*. 1995;266:205-7.
- [Fleishmann R 2012] Fleishmann R et al. Placebo-Controlled Trial of Tofacitinib Monotherapy in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2012;367:495-507.
- [Fleishmann R 2017a] Fleishmann R et al. Baricitinib, Methotrexate, or Combination in Patients With Rheumatoid Arthritis and No or Limited Prior Disease-Modifying Antirheumatic Drug Treatment. *Arthritis & Rheumatology* 2017;(69)3:506-17.
- [Fleishmann R 2017b] Fleishmann R Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *Lancet* 2017; 390: 457-68.
- [Fleishmann R 2017c] Fleischmann R et al. Sarilumab and Nonbiologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Active Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response or Intolerance to Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:277-90.
- [Fransen J 2005] Fransen J et al. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23 (Suppl. 39):S93-S99.
- [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.
- [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.
- [Gabay C 2015] Gabay C, Riek M, Scherer A, et al. Effectiveness of biologic DMARDs in monotherapy versus in combination with synthetic DMARDs in rheumatoid arthritis: data from the Swiss Clinical Quality Management Registry. *Rheumatology* 2015;54:1664-72.
- [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 2005] Genovese MC, Becker J-C, Schiff MH, Luggen M, Sherrer Y, Kremer J, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med* 2005;353:1114-23.
- [Genovese MC 2008] 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 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.
- [Genovese MC 2015] Genovese MC, Fleischmann R, Kivitz AJ, Rell-Bakalarska M, Martincova R, Fiore S et al. Sarilumab Plus Methotrexate in Patients With Active Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response to Methotrexate. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:1424-37.
- [Genovese MC 2016] Genovese MC et al. Baricitinib in Patients with Refractory Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2016;374:1243-52.
- [Glintborg B 2017] Glintborg B et al. A nationwide non-medical switch from originator infliximab to biosimilar CT-P13 in 802 patients with inflammatory arthritis: 1-year clinical outcomes from the DANBIO registry. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(8):1426-1431.
- [Goodman SM 2017] Goodman SM et al. 2017 American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons Guideline for the Perioperative Management of Antirheumatic Medication in Patients With Rheumatic Diseases Undergoing Elective Total Hip or Total Knee Arthroplasty. *Arthritis Care & Research* 2017;69(8):1111-1124.
- [Götestam Skorpen C 2016] Götestam Skorpen et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis* 2016;75:795-810.
- [Gottenberg JE 2016] Gottenberg JE, Brocq O, Perdriger A, Lassoued S, Berthelot JM, Wendling D et al. Non-TNF-Targeted Biologic vs a Second Anti-TNF Drug to Treat Rheumatoid Arthritis in Patients With Insufficient Response to a First Anti-TNF Drug: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;316:1172-80.
- [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.

- [Griffiths CEM 2000] Griffiths CEM et al. A systematic review of treatments for severe psoriasis. *Health Technol Assess* 2000;4:1-125.
- [Griffiths CEM 2017] Griffiths CEM et al. The EGALITY study: a confirmatory, randomized, double-blind study comparing the efficacy, safety and immunogenicity of GP2015, a proposed etanercept biosimilar, vs. the originator product in patients with moderate-to-severe chronic plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol* 2017;176:928-38.
- [Haavardsholm EA 2016] Haavardsholm EA, Aga A-B, Christoffer Olsen I, Lillegraven S, Hammer HB, Uhlig T et al. Ultrasound in management of rheumatoid arthritis: ARCTIC randomised controlled strategy trial. *BMJ* 2016;354:i4205.
- [Harrold LR 2015] Harrold LR, Reed GW, Shewade A, Magner R, Saunders KC, John A, et al. Effectiveness of rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis in patients with prior exposure to anti-TNF: results from the CORRONA registry. *J Rheumatol* 2015;42:1090-8.
- [HAS 2007] HAS guideline 2007 Polyarthrite rhumatoïde: prise en charge en phase d'état. <http://www.has-sante.fr>
- [Haschka J 2016] Haschka J, Englbrecht M, Hueber AJ, Manger B, Kleyer A, Reiser M et al. Relapse rates in patients with rheumatoid arthritis in stable remission tapering or stopping antirheumatic therapy: interim results from the prospective randomised controlled RETRO study. *Ann Rheum Dis* 2016;75:45-51.
- [Hazelewood GC 2016] Hazlewood GC, Barnabe C, Tomlinson G, Marshall D, Devoe D, Bombardier C. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: abridged Cochrane systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2016;353:i1777.
- [Henaux S 2018] Henaux S, Ruysen-Witrand A, Cantagrel A, Barnetche T, Fautrel B, Filippi N et al. Risk of losing remission, low disease activity or radiographic progression in case of bDMARD discontinuation or tapering in rheumatoid arthritis: systematic analysis of the literature and metaanalysis. *Ann Rheum Dis* 2018;77:515-22.
- [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.
- [Iannone F 2012] Iannone F et al. Longterm retention of tumor necrosis factor- α inhibitor therapy in a large italian cohort of patients with rheumatoid arthritis from the GISEA registry: an appraisal of predictors. *J Rheumatol* 2012;39:1179-84.
- [Iking-Konert C 2016] Iking-Konert C, von Hinüber U, Richter C, Schwenke H, Gürtler I, Kästner P et al. ROUTINE-a prospective, multi-centre, non-interventional, observational study to evaluate the safety and effectiveness of intravenous tocilizumab for the treatment of active rheumatoid arthritis in daily practice in Germany. *Rheumatology* 2016;55:624-35.
- [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.
- [Jørgensen KK 2017] Jørgensen KK et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2017;389:2304-16.
- [Kavanaugh A 2015] Kavanaugh A, Lee SJ, Curtis JR et al. Discontinuation of tumour necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis in low-disease activity: persistent benefits. Data from the Corrona registry. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1150-5.
- (Kay J 2017) Key J et al. Consensus-based recommendations for the use of biosimilars to treat rheumatological diseases *Ann Rheum Dis* 2017;0:1-10.
- [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 2009] Keystone EC et al. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor α given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:789-796.
- [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):609-21.

- [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.
- [Lee EB 2014] Lee EB et al. Tofacitinib versus Methotrexate in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2014;370:2377-86.
- [Lee YH 2013] Lee YH et al. Hepatitis B virus reactivation in HBsAg-positive patients with rheumatic diseases undergoing anti-tumor necrosis factor therapy or DMARDs. *Int J Rheum Dis.* 2013 Oct;16(5):527-31.
- [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;70:1216-22.
- [Marchesoni A 2009] Marchesoni A et al. TNF-alpha antagonist survival rate in a cohort of rheumatoid arthritis patients observed under conditions of standard clinical practice. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1173:837-46.
- [Marmor MF 2016] Marmor MF et al. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). *Ophthalmology* 2016;123:1386-94.
- [Masson PL 2012] Masson PL. Thromboembolic events and anti-tumor necrosis factor therapies. *Int Immunopharmacol.* 2012;14:444-45.
- [Maxwell L 2009] Maxwell L, Singh JA. Abatacept for rheumatoid arthritis (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 4, 2009
- [Moghadam MG 2016] Moghadam MG, Vonckenman HE, ten Klooster PM, Tekstra J, van Schaardenburg D, Starmans-Kool M et al. Stopping Tumor Necrosis Factor Inhibitor Treatment in Patients With Established Rheumatoid Arthritis in Remission or With Stable Low Disease Activity. A Pragmatic Multicenter, Open-Label Randomized Controlled Trial. *Arthritis & Rheumatology* 2016;68:1810-17.
- [Moreland LW 2012] Moreland LW et al. A Randomized Comparative Effectiveness Study of Oral Triple Therapy Versus Etanercept Plus Methotrexate in Early Aggressive Rheumatoid Arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 2012;64(9):2824-2835.
- [Nam JL 2017] Nam JL et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1108-13.
- [Neovius M 2015] Neovius M, Arkema EV, Olsson H, Eriksson JK, Kristensen LE, Simard JF, Askling J; ARTIS Study Group. Drug survival on TNF inhibitors in patients with rheumatoid arthritis comparison of adalimumab, etanercept and infliximab. *Ann Rheum Dis* 2015;74:354-60.
- [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 TA375] NICE TA375 (January 2016) Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for rheumatoid arthritis not previously treated with DMARDs or after conventional DMARDs only have failed. NICE technology appraisal guidance 375. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta375>.
- [NICE pathways 2018] NICE Drug treatment for rheumatoid arthritis. July 2018. <http://pathways.nice.org.uk/pathways/rheumatoid-arthritis>.
- [O'Dell JR 2013a] 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.
- [O'Dell JR 2013b] O'Dell JR, Mikuls TR, Taylor TH, et al. Therapies for Active Rheumatoid Arthritis after Methotrexate Failure. *N Engl J Med* 2013; 369:307-18.
- [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.
- [Park W 2013] Park W et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1605-1612.
- [Park W 2018] Park W 2018 et al. Comparison of biosimilar CT-P10 and innovator rituximab in patients with rheumatoid arthritis: a randomized controlled Phase 3 trial. *MABS* 2018;10(6):934-943.
- [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.
- [Peper SM 2017] Peper SM, Lew R, Mikuls T, Brophy M, Rybin D, Wu H, O'Dell J et al. Rheumatoid Arthritis Treatment After Methotrexate: The Durability of Triple Therapy Versus Etanercept. *Arthr Care Res* 2017;69:1467-72.

- [Perez-Alvarez R 2013] Perez-Alvarez R et al. Biologics-induced autoimmune diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2013;25:56–64.
- [Perez-De-Lis M, 2017] Perez-De-Lis M, et al. Autoimmune diseases induced by biological agents. A review of 12,731 cases (BIOGEAS Registry). *Expert Opin Drug Saf* 2017;16:1255–71.
- [Porter D 2016] Porter D et al. Tumour necrosis factor inhibition versus rituximab for patients with rheumatoid arthritis who require biological treatment (ORBIT): an open-label, randomised controlled, non-inferiority, trial. *Lancet* 2016; 388: 239–47.
- [Prevo MLL 1995] Prevo 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.
- [Radner H 2014] Radner H, Neogi T, Smolen JS, Aletaha D. Performance of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 114–23.
- Rahman MU, Strusberg I, Geusens P, Berman A, Yocum D, Baker D et al. Double-blinded infliximab dose escalation in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1233–8.
- [Ramiro S 2017] Ramiro S, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1093–1101.
- [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 V 2017] Ruiz Garcia V et al. Certolizumab pegol (CDP870) for rheumatoid arthritis in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 9. Art. No.: C D 0 0 7 6 4 9 . DOI:10.1002/14651858.CD007649.pub4.
- [Ryu HH 2012] Ryu HH et al. Hepatitis B virus reactivation in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis patients treated with anti-TNF α agents: a retrospective analysis of 49 cases. *Clin Rheum* 2012;31:931–6.
- [Salliot C 2009] 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 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 ant tumour necrosis factor agent: a meta analysis *Ann Rheum Dis* 2011;70:266–271.
- [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 2015] Scott DL, Ibrahim F, Farewell V, O’Keeffe AG, Walker D, Kelly C et al. Tumour necrosis factor inhibitors versus combination intensive therapy with conventional disease modifying anti-rheumatic drugs in established rheumatoid arthritis: TACIT non-inferiority randomised controlled trial. *BMJ* 2015;350:h1046.
- [Schiff M 2014] Schiff M, Weinblatt ME, Valente R 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.
- [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
- [Singh JA 2016a] Singh JA et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatology* 2016;68(1):1–26.

- [Singh JA 2016b]. Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, Kotb A, Christensen R, Mudano AS, Maxwell LJ, Shah NP, Tugwell P, Wells GA. Biologics or tofacitinib for rheumatoid arthritis in incomplete responders to methotrexate or other traditional disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 5. Art. No.: CD012183. DOI: 10.1002/14651858.CD012183.
- [Singh JA 2017]. Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, Mudano AS, Maxwell LJ, Buchbinder R et al. Biologics or tofacitinib for people with rheumatoid arthritis unsuccessfully treated with biologics: a systematic review and network meta-analysis (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 3. Art. No.: CD012591. DOI: 10.1002/14651858.
- [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 α inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet* 2009;374:210-21.
- [Smolen JS 2013] 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.
- [Smolen JS 2014a] Smolen JS, van der Heijde D, Machold KP, Aletaha D, Landewé R. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2014;73:3-5.
- [Smolen JS 2014b] Smolen JS, Emery P, Fleischmann R, van Vollenhoven RF, Pavelka K, Durez P et al. Adjustment of therapy in rheumatoid arthritis on the basis of achievement of stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone: the randomised controlled OPTIMA trial. *Lancet* 2014; 383: 321-32.
- [Smolen JS 2016a] Smolen JS et al Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2016; 388: 2023-38.
- [Smolen JS 2016b] Smolen JS, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2016;75:3-15.
- [Smolen JS 2016c] Smolen JS, Gurmester G-R, Combe B et al. Head-to-head comparison of certolizumab pegol versus adalimumab in rheumatoid arthritis: 2-year efficacy and safety results from the randomized EXXELERATE study. *Lancet* 106;388:2763-74.
- [Smolen JS 2017a] Smolen JS et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):960-977.
- [Smolen JS 2017b] Smolen JS, Cohen SB, Tony H-P, et al. A randomised, double-blind trial to demonstrate bioequivalence of GP2013 and reference rituximab combined with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1598-1602.
- [Sokolove J 2016] Sokolove J et al. Impact of baseline anti-cyclic citrullinated peptide-2 antibody concentration on efficacy outcomes following treatment with subcutaneous abatacept or adalimumab: 2-year results from the AMPLE trial. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(4):709-14.
- [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.
- [Stevenson M 2016] Stevenson M, Archer R, Tosh J, Simpson E, Everson-Hock E, Stevens J et al. Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis not previously treated with disease-modifying antirheumatic drugs and after the failure of conventional disease-modifying antirheumatic drugs only: systematic review and economic evaluation. *HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT VOLUME 20 issue 35 april 2016* DOI 10.3310/hta20350).
- [Strand V 2017] Strand V et al. Tofacitinib in Combination With Conventional Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Active Rheumatoid Arthritis: Patient-Reported Outcomes From a Phase III Randomized Controlled Trial. *Arthritis Care & Research* 2017;69 (4);592-598.
- [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 inhibitors in combination with either methotrexate or leflunomide: *Ann Rheum Dis* 2009;68:1856-1862.
- [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.
- [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.
- [Tanaka Y 2015]. Tanaka Y, Hirata S, Kubo S et al. Discontinuation of adalimumab after achieving remission in patients with established rheumatoid arthritis: 1-year outcome of the HONOR study. *Ann Rheum Dis* 2015;74:389-95.
- [Taylor PC 2017] Taylor PC et al. Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2017;376:652-62.
- [Tsutsumi Y 2005] Tsutsumi Y, Kanamori H, Moria A et al, Reactivation of hepatitis B virus with rituximab. *Expert Opin Drug Saf* 2005; 4:599-608.
- [van Gestel 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.
- [van Gestel 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 Heijde D 2009] van der Heijde D et al. Assessment of disease activity and damage in inflammatory arthritis. *EULAR Compendium on Rheumatic Diseases* 2009;182-201.
- [van der Heijde 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 Heijde D 2013a] 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 der Heijde D 2013b] van der Heijde D et al. Tofacitinib (CP-690,550) in Patients With Rheumatoid Arthritis Receiving Methotrexate. *Arthritis & Rheumatism* 2013;65(3):559-570.
- [van Nies JA 2014] van Nies JA et al. What is the evidence for the presence of a therapeutic window of opportunity in rheumatoid arthritis? A systematic literature review. *Ann Rheum Dis* 2014;73:861-70.
- [van Nies JA 2015]. Van Nies JA et a. EXTENDED REPORT Evaluating relationships between symptom duration and persistence of rheumatoid arthritis: does a window of opportunity exist? Results on the Leiden Early Arthritis Clinic and ESPOIR cohorts. *Ann Rheum Dis* 2015;74:806-812.
- [van Vollenhoven RF 2004] van Vollenhoven RF. Benefits and risks of biological agents: lymphomas. *Clin Exp Rheumatol.* 2004;22(Suppl 35):S122-5.
- [van Vollenhoven RF 2009] van Vollenhoven RF, Ernestam S, Geborek P, Petersson IF, Cöster L, Waltbrand E et al. Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (Swefot trial): 1-year results of a randomised trial. *Lancet* 2009; 374: 459-66.
- [van Vollenhoven RF 2012a] van Vollenhoven RF, Geborek P, Forslind K, Albertsson K, Ernestam S, Petersson IF et al. Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: 2 year follow-up of the randomised, non-blinded, parallel-group Swefot trial. *Lancet* 2012; 379: 1712-20.
- [van Vollenhoven RF 2012b] van Vollenhoven RF et al. Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2012;367:508-19.
- [Virkki LM 2011] Virkki LM, Valleala H, Takakubo Y, Vuotila J, Relas H, Komulainen R et al. Outcomes of switching anti-TNF drugs in rheumatoid arthritis--a study based on observational data from the Finnish Register of Biological Treatment (ROB-FIN). *Clin Rheumatol.* 2011 Nov;30:1447-54.
- [Wadstrom H 2017] Wadstrom H et al. Malignant Neoplasms in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Tumor Necrosis Factor Inhibitors, Tocilizumab, Abatacept, or Rituximab in Clinical Practice A Nationwide Cohort Study From Sweden. *JAMA Intern Med.* 2017;177(11):1605-1612.
- [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.
- [Weinblatt ME 2017] Weinblatt ME, Bingham III CO, Burmester GR, Bykerk VP, Furst DE, Mariette X et al. A Phase III Study Evaluating Continuation, Tapering, and Withdrawal of Certolizumab Pegol After One Year of Therapy in Patients With Early Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatology* 2017;69:1937-48.
- [Weinblatt ME 2018] Weinblatt ME et al. Phase III Randomized Study of SB5, an Adalimumab Biosimilar, Versus Reference Adalimumab in Patients With Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatology* 2018;70:40-8.
- [Westhovens R 2009] Westhovens R et al. Clinical efficacy and safety of abatacept in rheumatoid methotrexate-naïve 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 abnormalities. *Am J Med* 1991;90:711-716.
- [Wolfe F 2004] Wolfe F et al. Lymphoma in rheumatoid arthritis: the effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18,572 patients. *Arthritis Rheum*. 2004;50:1740-51.
- [Wolfe F 2007] Wolfe F et al. 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.
- [Yoo DH 2013] Yoo DH, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1613-1620.

Allegato 1 Confronto fra le principali linee guida internazionali sul trattamento dell'artrite reumatoide nell'adulto.

	LG EULAR 2016 (Early arthritis)	LG EULAR 2016 RA (Rheumatoid arthritis)	LG ACR 2015		NICE 2018 (pathways o CG100)
			Early RA	Established RA	
Fattori prognostici negativi	ACPA; FR; SJC alto; VES alta; PCR alta; erosioni precoci	ACPA o FR ad alto titolo; TJC alto; SJC alto; malattia ad alta attività; erosioni precoci; fallimento ≥ 2 csDMARD	Monoterapia con csDMARD (MTX) \pm steroide	ACPA o FR; erosioni precoci	
1° linea	pz con artrite indifferenziata precoce + fattori di rischio o pazienti con AR precoce: csDMARD (possibilmente MTX fino a 20-30 mg) \pm steroide L'uso di bDMARD o tsDMARD in 1° linea non è appropriato se non in rare circostanze (non specificate nelle LG)	MTX (fino a 25-30 mg/sett) + GC \pm altro csDMARD In caso di intolleranza precoce o controindicazione a MTX: LEF o SSZ + GC \pm altro csDMARD	Monoterapia con csDMARD (MTX) \pm steroide 1 csDMARD è preferibile a TOFA ed a 2 csDMARDs	Monoterapia con csDMARD (MTX, LEF o SSZ \pm steroide (HCQ solo nelle forme lievi)) Se inefficace passare ad associazione di 2 csDMARDs \pm steroide	
2° linea		senza fattori prognostici negativi: cambiare csDMARD o aggiungerne un secondo con fattori prognostici negativi: aggiungere un bDMARD ^{§*} (pratica corrente) o tsDMARD (JAK-inibitore);	csDMARD combinati \pm steroide oppure anti-TNF \pm MTX \pm steroide (anti TNF preferibile a TOFA; anti TNF + MTX preferibile a TOFA + MTX) oppure: non-anti-TNF \pm MTX \pm steroide	Se DAS₂₈ > 5.1 ABA, °ADA, °BARI, °CTZ, °ETA o bs, GLM, INF o bs, °SAR, °TCZ, °TOFA + MTX iniziare con meno costoso proseguire bDMARD solo se decremento del DAS₂₈ $\geq 1,2$	
3° linea e successive		se il paz. era trattato con csDMARD(s) aggiungere bDMARD ^{§*} (pratica corrente) o tsDMARD (JAK-inibitore) oppure sostituire il bDMARD utilizzato con altro bDMARD ^a o tsDMARD	fallito il 1° anti-TNF in monoterapia: aggiungi ≥ 1 csDMARD \pm steroide fallito il 1° anti-TNF: non-anti-TNF \pm MTX \pm steroide preferibile ^a : 2° anti TNF \pm MTX \pm steroide o TOFA \pm MTX \pm steroide fallito 1° non-anti-TNF: 2° non-anti TNF \pm MTX \pm steroide preferibile a: TOFA \pm MTX \pm steroide falliti 2 o più anti-TNF: non-anti-TNF \pm MTX ^a steroide preferibile TOFA \pm MTX \pm steroide fallito più di 1 anti TNF e più di 1 non-anti TNF: non-anti TNF \pm MTX ^a steroide preferibile TOFA \pm MTX \pm steroide	Se DAS₂₈ ≥ 5.1 RTX + MTX Se RTX non indicato: ABA, °ADA, °ETA o bs, GLM, INF o bs, °CTZ, e °TCZ se fallito almeno 1 bDMARD, incluso 1 anti TNF °BAR, °TOF, °SAR + MTX se fallito almeno bDMARD Se RTX e altri bDMARDs falliti: °TCZ, °SAR	
Riduzione/sospensione bDMARD se remissione sostenuta		Riduzione dose/sospensione di bDMARD, poi eventualmente anche di csDMARD	Riduzione dose/sospensione csDMARD e poi eventualmente anche bDMARD. MAI sospendere tutte le terapie	Riduzione dose di bDMARD	

NB gli steroidi sistemici fanno parte della prima linea di trattamento; successivamente devono essere utilizzati come terapia ponte alle dosi minime efficaci e per il tempo più breve possibile.

[§] Definita come bassa dose di steroidi: ACR prednisone ≤ 10 mg/die; EULAR prednisone $\leq 7,5$ mg/die. Definito come breve ciclo di steroidi: ACR ≤ 3 mesi senza alcuna preferenza fra un farmaco e l'altro nell'ambito dello stesso meccanismo d'azione o di meccanismi d'azione differenti. I psDMARDs hanno le stesse prove di efficacia e sicurezza dei rispettivi boDMARDs, e dovrebbero essere preferiti quando economicamente più vantaggiosi degli originator, o degli altri bDMARDs e dei tsDMARDs.

[#] è preferibile associare sempre un csDMARD, possibilmente MTX, in seconda istanza LEF. In caso di intolleranza/controindicazioni ai csDMARDs, anti-IL6 e JAK-inibitore presentano alcuni vantaggi

^a senza distinzione in base alla molecola utilizzata ed al tipo di fallimento. Falliti 2 anti-TNF α , è preferibile utilizzare una molecola con differente meccanismo d'azione, anche in monoterapia ma **solo se** MTX controindicato