

Linee guida terapeutiche / **11**

**Trattamento farmacologico
della spondilite anchilosante e
delle spondiloartriti
assiali non radiografiche
nell'adulto**

*con particolare riferimento
ai farmaci biologici*

Aggiornamento Ottobre 2017

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

Gruppo di lavoro multidisciplinare in Reumatologia RER

Reumatologi

Bezzi A. (Azienda USL di Rimini)
Ciancio G. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara)
Ferri C. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Modena),
Fusconi M. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna)
Govoni M. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara)
Malavolta N. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna)
Salvarani C. (Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia)
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. 11 - 2017

© Regione Emilia-Romagna 2017
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.

La bibliografia del presente documento è aggiornata a marzo 2017

Il presente documento va citato come:

Gruppo di lavoro multidisciplinare in reumatologia Regione Emilia-Romagna. Trattamento sistemico della spondilite anchilosante e delle spondiloartriti assiali non radiografiche nell'adulto, con particolare riferimento ai farmaci biologici. Linee guida terapeutiche n. 11, Aggiornamento ottobre 2017. *Assessorato Cura della persona, Salute e Welfare Regione Emilia Romagna.*

Premessa

L'aggiornamento del presente documento si è reso necessario per la commercializzazione di un nuovo farmaco modifica delle indicazioni terapeutiche di alcuni farmaci già inseriti nel documento stesso e per la pubblicazione di aggiornamenti delle Linee Guida / Raccomandazioni delle principali Società scientifiche.

Scopo dell'aggiornamento del presente documento è la definizione di criteri condivisi di uso appropriato dei farmaci biologici nel trattamento della spondilite anchilosante (SA) e delle spondiloartriti assiali non radiografiche (SpAa-non Rx) sulla base delle migliori evidenze disponibili e del loro profilo beneficio-rischio.

Il presente documento non si occupa del trattamento farmacologico dell'Artrite Psoriasica poiché già affrontato nel Doc. PTR n. 209 (aprile 2014).

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

I quesiti individuati dal Panel sono:

Quesito 1. Che cosa si intende per spondilite anchilosante e per spondiloartriti assiali non radiografiche? Quali criteri si utilizzano per la loro diagnosi?	<i>pag. 4</i>
Quesito 2. Come definire il grado di attività della spondilite anchilosante e delle spondiloartriti assiali non radiografiche? Quali sono i fattori prognostici di gravità?	<i>pag. 8</i>
Quesito 3. Quali sono gli obiettivi generali della strategia terapeutica nella spondilite anchilosante e nelle spondiloartriti assiali non radiografiche?	<i>pag. 10</i>
Quesito 4. Qual è lo standard iniziale di cura per la spondilite anchilosante e per le spondiloartriti assiali non radiografiche ? Quali sono i criteri/parametri di risposta al trattamento ?	<i>pag. 11</i>
Quesito 5. Quando iniziare un trattamento con farmaci biologici (bDMARDs)? Quali i criteri di scelta fra i farmaci biologici ? Quali i dati di sicurezza ?	<i>pag. 14</i>
Quesito 6. Quale farmaco utilizzare se fallisce il 1° trattamento con farmaco biologico ?	<i>pag. 22</i>
Quesito 7. Ci sono criteri per definire la durata del trattamento con farmaci biologici in caso di risposta positiva?	<i>pag. 24</i>

Quesito 1

**Che cosa si intende per spondilite anchilosante e per spondiloartriti assiali non radiografiche?
Quali criteri si utilizzano per la loro diagnosi?**

DEFINIZIONE

Il Gruppo di Lavoro (GdL) recepisce i criteri ASAS per l'identificazione dei pazienti con **spondiloartriti assiali (SpAa)**. In essa confluiscono i pazienti con:

- ◆ **Spondilite Anchilosante (SA)**, definita sulla base dei criteri di New York modificati che prevedono la presenza di sacroileite almeno di secondo grado se bilaterale o di terzo grado se monolaterale in radiologia convenzionale (Rx) associata ad almeno un elemento tra: rachialgia infiammatoria cronica, limitazione della mobilità della colonna lombare, limitazione dell'espansione della gabbia toracica;
- ◆ **Spondiloartriti assiale non radiografica (SpAa-nonRx)**, che comprende pazienti con dolore cronico al rachide da almeno 3 mesi esordito prima dei 45 aa con:
 - alterazioni infiammatorie alla sola RM delle sacroiliache o del rachide associata al almeno 1 elemento tra: rachialgia infiammatoria, artrite, entesite di calcagno o fascite plantare, uveite, dattilite, psoriasi, malattie infiammatorie croniche intestinali, buona risposta clinica ai FANS, familiarità per spondiloartriti, HLA B27, elevazione della PCR;
 - positività di HLA B27 associata al almeno 2 elementi tra: rachialgia infiammatoria, artrite, entesite di calcagno o fascite plantare, uveite, dattilite, psoriasi, malattie infiammatorie croniche intestinali, buona risposta clinica ai FANS, familiarità per spondiloartriti, elevazione della PCR.

Il GdL è concorde nel ritenere che la SpAa non radiografica comprenda non solo i pazienti con SA in fase precoce, ma anche soggetti che non necessariamente progrediranno verso tale condizione. La presenza di segni biochimici o strumentali di attività infiammatoria aumenta la probabilità di progressione verso la SA.

Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

La spondilite anchilosante (SA) e le spondiloartriti assiali non radiografiche (SpAa-nonRx) fanno parte della eterogenea famiglia delle spondiloartriti (SpA), che comprende anche le artriti reattive, le artriti di accompagnamento alle malattie infiammatorie croniche intestinali, l'artrite psoriasica ed un meno definito gruppo di spondiloartriti indifferenziate. Tutte queste condizioni sono associate alla presenza di HLA B27 e condividono la caratteristica che l'infiammazione articolare esordisce primariamente a livello della entesi.

Nello specifico SA e SpAa-nonRx sono malattie reumatologiche infiammatorie croniche potenzialmente invalidanti prevalentemente caratterizzate da rachialgia infiammatoria cronica ad esordio prima dei 45 aa di età.

In particolare, queste due forme condividono gli stessi sintomi ma non necessariamente la stessa evoluzione clinica. Infatti, è noto che solo una quota dei pazienti con SpAa-nonRx evolverà in SA.

La **diagnosi di SA** viene formulata utilizzando i criteri modificati di New York (NY) (van der Linden S. 1984), che prevedono la presenza di **segni di sacroileite in radiologia convenzionale** (almeno di grado 2 se bilaterale, o di grado 3-4 se monolaterale) in associazione ad almeno un elemento tra:

- rachialgia infiammatoria cronica
- limitazione della mobilità della colonna lombare
- limitazione dell'espansione della gabbia toracica.

La malattia colpisce più frequentemente (66% -75%) individui di sesso maschile, con picco di età tra i 20 ed i 30 anni. La sua prevalenza, largamente dipendente della prevalenza di HLA B27 cui è geneticamente correlata, si aggira tra lo 0,2% e lo 0,5%. Colpisce sempre lo scheletro assiale, con marcata predilezione per le articolazioni sacroiliache, ma non infrequentemente anche le articolazioni e le entesi periferiche, prevalentemente agli arti inferiori e con localizzazione asimmetrica.

Una significativa percentuale di pazienti, compresa tra il 20% ed il 40%, presenta anche manifestazioni extra articolari, in particolare uveite anteriore, ma anche malattia infiammatoria cronica

intestinale, psoriasi, disturbi della conduzione cardiaca, insufficienza aortica, interessamento polmonare, interessamento renale, osteoporosi e fratture vertebrali. Utilizzando questi criteri che prevedono imprescindibilmente l'evidenza radiologica (Rx convenzionale) di sacroileite, la diagnosi è però frequentemente tardiva. Si stima infatti che il tempo medio tra l'esordio dei sintomi e la diagnosi sia compreso fra i 5 ed i 7 anni.

Data la scarsa sensibilità dei criteri di NY modificati nel categorizzare l'intero spettro clinico delle SpA, negli anni '90 sono stati formulati i criteri di Amor (Amor B. 1990) e quelli del Gruppo di Studio Europeo delle Spondiloartropatie (ESSG) (Dougados M. 1991), che presentano peraltro numerosi punti di contatto.

I **criteri di Amor** non prevedono criteri di inclusione, ma il raggiungimento di almeno 6 punti nella valutazione di un set di caratteristiche cliniche (non tutte di uguale peso) tipiche delle spondiloartriti (*vedi Tab.1*).

Tabella 1. Criteri di Amor e punteggi attribuiti ad ogni condizione clinica. (Amor B 1990)

Condizioni cliniche al momento della valutazione specialistica o in anamnesi	punti
dolore notturno con rigidità mattutina	1
oligoartrite asimmetrica	2
glotalgia	1
se alternante alla natica destra o sinistra	2
irite	2
dattilite	2
entesite di tallone o fascite plantare	2
uretrite non gonococcica o cervicite antecedente al massimo di 4 settimane l'artrite	1
diarrea acuta antecedente al massimo di 4 settimane l'artrite	1
psoriasi, balanite o malattie infiammatorie croniche intestinali	2
sacroileite all'RX (se bilaterale di grado ≥ 2 , se monolaterale ≥ 3)	3
positività di HLA B27 o anamnesi familiare positiva per SA, Sindrome di Reiter, malattia infiammatoria cronica intestinale, uveite, o psoriasi	2
buona risposta ai FANS entro 48 h, o recidiva del dolore entro 48 h dalla sua sospensione	2

I **criteri ESSG** introducono anche il concetto di forme a prevalente localizzazione assiale o periferica, prevedono la presenza di rachialgia infiammatoria o sinovite ed almeno una tra le caratteristiche elencate in Tab. 2.

Tabella 2. Criteri ESSG per la diagnosi di Spondiloartrite (Dougados M 1991)



Nel 2004 un gruppo internazionale di clinici e di rappresentanti dell'industria farmaceutica (la Società Internazionale per la Valutazione delle Spondiloartriti - ASAS -) ha iniziato a lavorare per modificare i criteri classificativi delle spondiloartriti, ponendo l'attenzione su quelle a prevalente espressione assiale (SpAa), in particolare sulle SpAa senza segni di sacroileite in radiologia convenzionale (SpAa-nonRx).

Tale modifica si è resa necessaria per i seguenti motivi:

- utilizzando i criteri di New York modificati, il lungo intervallo di tempo che intercorre fra la comparsa di segni clinici e radiologici di sacroileite condiziona un ritardo nella diagnosi di SA
- la risonanza magnetica (RM) ha documentato una sensibilità nell'identificare tali segni in fasi molto più precoci,
- l'attuale disponibilità di farmaci efficaci nella terapia della SA.

Nel 2009, dopo un impegnativo lavoro di selezione e validazione, sono stati proposti i criteri ASAS per la diagnosi delle **spondiloartriti assiali - SpAa** (Rudwaleit M 2009_1) (*vedi Tab. 3*).

Tabella 3. Criteri ASAS per la diagnosi di Spondiloartrite assiale (Rudwaleit M 2009_1) applicabile a **pazienti con dolore lombare da 3 o più mesi e comparso prima dei 45 anni di età**

<p>Sacroileite all'imaging* con ≥ 1 caratteristica di SpA#</p>	<p>oppure</p>	<p>HLA-B27 con ≥ 2 caratteristiche di SpA#</p>
<p># caratteristiche cliniche/ laboratoristiche delle SpA</p> <ul style="list-style-type: none"> • rachialgia infiammatoria • artrite • entesite (tallone) • uveite • dattilite • psoriasi • M. di Crohn/colite ulcerosa • buona risposta ai FANS • storia familiare di SpA • HLA-B27 • PCR elevata 	<p>* Definizione di sacroileite all'imaging</p> <ul style="list-style-type: none"> • presenza di infiammazione attiva alla risonanza, fortemente suggestiva di sacroileite associata a SpA <p>oppure</p> <ul style="list-style-type: none"> • sacroileite definita all'RX secondo i criteri New York 	

Tali criteri, applicabili ai pazienti con rachialgia di durata superiore ai 3 mesi esordita prima dei 45 aa, richiedono:

- la presenza di segni radiologici di sacroileite, anche solo alla RM, associati con almeno una tra le caratteristiche cliniche/laboratoristiche elencate in Tab. 3 (rachialgia infiammatoria, artrite, entesite di calcagno o fascite plantare, uveite, dattilite, psoriasi, malattie infiammatorie croniche intestinali, buona risposta clinica ai FANS, familiarità per spondiloartriti, HLA B27, elevazione della PCR);

OPPURE

- la presenza di HLA-B27 associata con almeno 2 delle stesse caratteristiche cliniche/laboratoristiche sopra descritte

Questi nuovi criteri introducono la possibilità di diagnosticare una SpAa anche in assenza di segni radiografici (SpAa-non Rx). In questo gruppo sono compresi sia pazienti con segni infiammatori documentati solo alla RM sia pazienti senza alcuna evidenza strumentale di infiammazione alle sacroiliache o alla colonna.

Tabella 4 Criteri della rachialgia infiammatoria (è necessaria la presenza di **almeno 4** dei seguenti 5 criteri; sensibilità 77%, specificità 91%) (Sieper J 2009)

Criteri	
1	Età inferiore a 40 aa
2	Insorgenza subdola
3	Miglioramento con il movimento
4	Nessun miglioramento a riposo
5	Dolore notturno (con miglioramento al risveglio)

Data la aspecificità dei rilievi "spondilite infiammatori" in RM (Bennett AN 2009) e, viceversa, l'importanza clinica che tali rilievi hanno nell'inquadramento diagnostico descritto dai criteri ASAS, il gruppo di lavoro ASAS/Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT) ha elaborato due documenti di consenso per individuare le caratteristiche delle lesioni rilevate con la risonanza delle sacroiliache (Rudwaleit M 2009_2) e della colonna (Hermann KGA 2012) da utilizzare per la diagnosi.

EULAR ha poi condiviso con radiologi e medici di medicina generale 10 raccomandazioni per l'utilizzo degli esami radiologici per la diagnosi e gestione delle spondiloartriti nella pratica clinica (Mandl P 2015).

Il primo studio che ha comparato le caratteristiche cliniche della SA e delle SpAa-nonRx è stato quello che ha utilizzato i dati della coorte tedesca di pazienti con SpAa (GESPIC) (Rudwaleit M 2009_3). In questo studio sono stati valutati 226 pazienti con SpAa non radiografica e durata dei sintomi ≤ 5 anni e 236 pazienti con SA con durata dei sintomi ≤ 10 anni (in 119/236 la durata era ≤ 5 anni). Dal confronto fra i due gruppi di pazienti con durata di malattia ≤ 5 anni non si è osservata nessuna differenza rispetto all'età di insorgenza della malattia, alla frequenza dell'HLA-B27, alla presenza di artrite periferica, alle manifestazioni extra-articolari e all'attività di malattia (BASDAI); mentre nei pazienti con SA vi era una più alta prevalenza di maschi ed erano più elevati i valori di PCR.

Analoghi risultati sono stati confermati in altri due studi osservazionali (Kiltz U 2012_1, Ciurea A. 2013).

Inoltre è stato dimostrato che i pazienti con SA hanno un numero significativamente più alto di lesioni infiammatorie alla colonna vertebrale alla risonanza magnetica rispetto a quelli con SpAa non radiografica (Kiltz U 2012_2).

Analisi dallo studio GESPIC hanno mostrato che il tasso di progressione a 2 anni dalla forma non radiografica a SA in tali pazienti era di circa il 12% e che un elevato valore di PCR al basale era un significativo fattore predittivo di progressione (Poddubnyy D 2011).

Altri studi osservazionali di lungo-termine hanno evidenziato minor danno strutturale nella colonna vertebrale nei pazienti di sesso femminile con SA in confronto a quelli di sesso maschile (Feldtkeller E 2000).

Il Gruppo di Lavoro, sulla base delle linee-guida considerate e degli argomenti descritti, recepisce i criteri ASAS per l'identificazione dei pazienti con spondiloartriti assiali (SpAa).

Si possono così identificare 2 scenari clinici:

- pazienti **con alterazioni delle sacroiliache all'RX convenzionale**, che quindi soddisfano i criteri di NY modificati per **SA**,
- pazienti **senza alterazioni all'RX convenzionale (SpAa-nonRx)**:
 - con RM positiva per infiammazione alle sacroiliache o alla colonna ed almeno una tra le caratteristiche cliniche proprie delle SpA oppure
 - con RM negativa per infiammazione alle sacroiliache o alla colonna ma con positività di HLA B27 ed almeno due tra le caratteristiche cliniche proprie delle SpA.

Questi due scenari condividono gli stessi sintomi ma non la stessa evoluzione clinica. Infatti, è noto che solo una quota dei pazienti con SpAa-nonRx evolverà in SA.

In conclusione, i pazienti con SpA non radiografica rappresentano un gruppo più eterogeneo rispetto alla SA. Infatti includono pazienti con malattia autolimitantesi o lentamente progressiva (prevalentemente di sesso femminile e con bassa attività infiammatoria) che non necessariamente svilupperanno un danno strutturale alle articolazioni sacro-iliache o alla colonna vertebrale.

I pazienti con SpAa-nonRx con alta attività infiammatoria (come evidenziato dalla RM o da elevati livelli di PCR) sono invece quelli con maggior probabilità di sviluppare un danno strutturale allo scheletro assiale e quindi più a rischio di sviluppare SA (Baraliakos X 2015).

Quesito 2

Come definire il grado di attività della spondilite anchilosante e delle spondiloartriti assiali non radiografiche?

Quali sono i fattori prognostici di gravità?

DEFINIZIONE

Il Gruppo di Lavoro, dopo aver considerato i limiti e i vantaggi del Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) ed dell'Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) quali strumenti di valutazione del grado di attività della malattia sia per la SA che per le SpAa-nonRx, in linea con quanto riportato dalle principali linee guida/raccomandazioni disponibili, concorda nell'utilizzare lo score BASDAI, e considera un punteggio BASDAI ≥ 4 indicativo di malattia attiva.

Inoltre, per entrambi gli scenari, riconosce quali fattori prognostici negativi elevati valori di PCR, il fumo di sigaretta e l'evidenza di infiammazione alla risonanza magnetica.

Negli ultimi 10 anni si è assistito ad un importante sforzo volto ad identificare strumenti il più possibile riproducibili nella valutazione clinica dei pazienti affetti da Spondiloartrite. L'impulso è stato principalmente motivato dalla disponibilità di nuovi farmaci efficaci nella spondilite anchilosante (SA) ed infatti questi strumenti sono stati prevalentemente progettati e validati per questa malattia e poi utilizzati più estesamente anche nelle altre forme di spondiloartrite con interessamento assiale.

Strumenti identificati dal Gruppo di lavoro per valutare l'attività

Gli strumenti possono essere suddivisi in quelli che hanno l'obiettivo di valutare:

- l'**attività di malattia** (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index - **BASDAI**; Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score - **ASDAS**);
- le **limitazioni funzionali** legate alla malattia (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index - **BASFI**; Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index - **BASMI**; Dougados Functional Index - **DFI**; Health Assessment Questionnaire For The Spondylarthropathies - **HAQ-S**);
- come il paziente giudica il suo **stato di salute** (Ankylosing Spondylitis Quality Of Life Scale - **ASQOL**; Bath Ankylosing Spondylitis Global Score - **BAS-G**). (Braun 2014)

Nella pratica clinica la valutazione dell'attività di malattia in un quadro polimorfo come quello delle SpA non può che essere la somma di informazioni provenienti da diverse fonti: l'esame clinico, il laboratorio, gli esami strumentali, la percezione del paziente e la valutazione globale del medico, nonostante questi due ultimi elementi siano per definizione soggettivi ed, analogamente a quanto accade nella artrite reumatoide, frequentemente

poco concordanti (coefficiente di correlazione attorno a 0,30).

Il **questionario BASDAI** (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) è uno strumento basato esclusivamente su un'autovalutazione del paziente utilizzando una scala analogica visuale da 0 (assente) a 10 (massimo) in merito a 6 diversi ambiti descritti nell'*allegato 1*. Un punteggio ≥ 4 è indicativo di malattia attiva.

Tale questionario fu proposto e validato nel 1994 (Garrett S 1994) ed è tuttora l'indice di attività di malattia più utilizzato. Sono disponibili anche calcolatori online (ad es quello visibile al seguente indirizzo: <http://www.basdai.com/BASDAI.php>).

I limiti del questionario BASDAI consistono nel fatto che i vari ambiti hanno tutti lo stesso peso, la valutazione è esclusivamente soggettiva ed, infine, non possiede elementi specifici che valutino l'infiammazione. Nel 2009 la Società Internazionale per la Valutazione delle Spondiloartriti (ASAS) ha proposto un nuovo indice composito di attività di malattia: ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score), basato su un punteggio ottenuto da ambiti rilevanti sia per il paziente che per il medico (Lukas C 2009, Van der Heijde D 2009) (*vedi Fig. 1*). Gli ambiti di valutazione da parte del paziente sono rappresentati dell'intensità del dolore al rachide, dalla durata della rigidità mattutina, dal dolore e/o la tumefazione delle articolazioni periferiche, dal suo stato generale di benessere, cui va aggiunto il valore della PCR (preferibile a quello della VES). Il risultato ottenuto, analogamente a quanto accade nell'artrite reumatoide con il DAS₂₈, è un numero ≥ 0 , che consente di definire quattro stadi di attività di malattia:

- inattiva se ASDAS $< 1,3$
- moderata se ASDAS $\geq 1,3$ e $< 2,1$

- elevata se ASDAS $\geq 2,1$ e $\leq 3,5$
- molto elevata se ASDAS $>3,5$ (Machado P 2011_1) (vedi Fig. 1).

E' disponibile anche un calcolatore ADAS online: <http://www.asas-group.org/clinical-instruments.php?id=01>
 ASDAS presenta alcuni teorici vantaggi rispetto a BASDAI: è stato validato in numerosi studi osservazionali (Machado P. 2011_2); risulta più accurato nelle valutazioni in ogni singolo ambito; correla con le alterazioni infiammatorie e di esito nella RM della colonna lombare e delle sacroiliache; identifica meglio i processi infiammatori, e include indici di flogosi e correla meglio del BASDAI con l'opinione del medico nella valutazione della attività di malattia. Ha inoltre ricevuto la raccomandazione anche del network OMERACT 10 (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials) (Machado P 2011_3) ed è utilizzato per la valutazione di efficacia dei farmaci negli studi clinici. Infine, l'aggiornamento delle raccomandazioni ASAS/EULAR del 2016 delle spondiloartriti assiali identifica lo score ASDAS quale alternativa preferibile al BASDAI (Van de Heijde D 2017).

Fattori prognostici

I numerosi tentativi di individuare parametri in grado di predire l'evoluzione della malattia sono a lungo risultati inconcludenti. In particolare, nessuno degli indici clinici storici è risultato correlato con una maggiore evolutività della malattia. Solo recentemente è stata dimostrata una correlazione diretta tra i livelli di Proteina C Reattiva all'esordio e la futura evoluzione radiologica del

quadro (Poddubnyy D 2011). Sulla base di questi dati sono stati rivalutati i parametri clinici di una ampia coorte di pazienti con SpAa (OASIS) seguita per 12 anni e anche in questa popolazione la PCR si è confermata essere un buon predittore di esito radiologico.

Anche il fumo di sigaretta è risultato correlato alla evoluzione ed alla gravità della malattia (Poddubnyy D. 2012), tanto che la sua cessazione è raccomandata dalle linee guida Canadesi sulla gestione delle SpA (Rohekar S. 2015).

E' stato osservato che il tasso di progressione del danno radiologico misurato con lo score mSASSS (Modified Stokes Ankylosing Spondylitis Spine Score) è significativamente maggiore in fumatori di più di 10 "pack-year" rispetto a pazienti che fumano meno di 10 "pack-year" ($1,9 \pm 2$ vs $0,1 \pm 1,9$; $p=0,005$) (Haroon N. 2013).

Per pack/year si intende il (n° di sigarette/die x anni di fumo)/20.

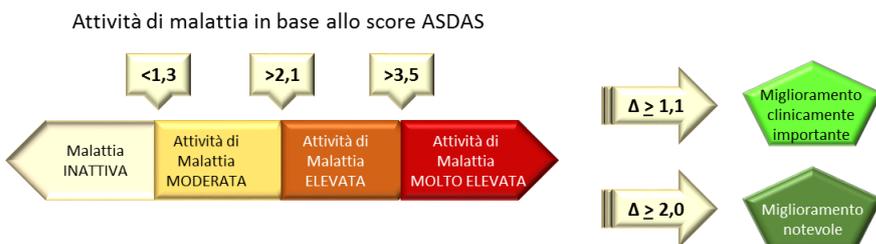
Il Gruppo di Lavoro, dopo aver considerato i limiti e i vantaggi dei due metodi di valutazione del grado di attività della malattia (BASDAI e ASDAS), tenuto conto di quanto riportato dalle principali linee guida/raccomandazioni disponibili, concorda nel mantenere lo score BASDAI quale indice di attività di malattia nella pratica clinica corrente, considerando un BASDAI ≥ 4 come indicativo di malattia attiva.

Il GdL riconosce quali fattori prognostici negativi elevati valori di PCR, il fumo di sigaretta e l'evidenza di infiammazione alla risonanza magnetica.

Fig. 1. Score ASDAS e rispettivi criteri di gravità e di miglioramento clinico

Score ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)

Mal di schiena [0-10]	<input type="text"/>
Rigidità mattutina [0-10]	<input type="text"/>
Patient Global (PGA) [0-10]	<input type="text"/>
Dolore periferico/gonfiore [0-10]	<input type="text"/>
PCR* (mg/L)	<input type="text"/>
VES (mm/h)	<input type="text"/>
ASDAS (calcolato utilizzando PCR)	<input type="text"/>
ASDAS (calcolato usando la VES)	<input type="text"/>



* Un valore di PCR < 2 non può essere inserito

Quesito 3

Quali sono gli obiettivi generali della strategia terapeutica nella spondilite anchilosante e nelle spondiloartriti assiali non radiografiche?

DEFINIZIONE

Il Gruppo di Lavoro condivide i principi generali proposti dalle principali linee-guida ed in particolare riconosce come obiettivi primari:

- controllare segni e sintomi;
- preservare e migliorare quanto più possibile la qualità della vita dei pazienti;
- prevenire il danno strutturale;
- mantenere/ripristinare la capacità funzionale e la partecipazione sociale.

Tutte le linee-guida disponibili in letteratura concordano che gli obiettivi primari del trattamento delle SA e SpAa-nonRx sono il controllo dei segni e dei sintomi, la prevenzione della progressione del danno, il mantenimento/normalizzazione delle capacità funzionali, dell'abilità lavorativa e della partecipazione sociale e la riduzione delle complicanze della malattia. Con l'obiettivo ideale del raggiungimento della:

- "remissione", definita come "assenza di elementi clinici e laboratoristici di significativa attività infiammatoria di malattia" oppure
- "attività minima di malattia", definita caso per caso con un approccio di "trattamento verso l'obiettivo" (Smolen JS, 2014).

Il Gruppo di Lavoro condivide i principi generali proposti dalle principali linee-guida ed in particolare riconosce come obiettivi primari:

- controllare segni e sintomi;
- preservare e migliorare quanto più possibile la qualità della vita dei pazienti;
- prevenire il danno strutturale;
- mantenere/ripristinare la capacità funzionale e la partecipazione sociale.

Poiché l'obiettivo di remissione non è sempre raggiungibile, in particolare nei pazienti con malattia di lunga durata, il GdL raccomanda una strategia di monitoraggio del paziente ispirata al paradigma del "treat to target", ovvero all'adeguamento della terapia sulla base di obiettivi terapeutici prestabiliti e personalizzati nel singolo paziente e dei risultati effettivamente ottenuti.

Quesito 4

Qual è lo standard iniziale di cura per la spondilite anchilosante e delle spondiloartriti assiali non radiografiche?

Quali sono i criteri/parametri di risposta al trattamento (con FANS, cDMARDs ed bDMARDs)?

RACCOMANDAZIONE

Le classi di farmaci considerate da tutte le LG sono

- FANS
- Glucocorticoidi
- DMARDs tradizionali (cDMARDs: sulfasalazina=SSZ e metotressato=MTX)

Il Gruppo di Lavoro (GdL) raccomanda quale prima linea di trattamento per il controllo dei sintomi della SA e delle SpAa-nonRx l'uso di almeno 2 FANS/ COXIB per un periodo di 4-6 settimane al dosaggio massimo tollerato.

Il GdL raccomanda le infiltrazioni locali (intraarticolari o perientesitiche) di steroidi nelle forme oligoarticolari o entesitiche, quando la sede non ne costituisca controindicazione

L'uso dei glucocorticoidi per via sistemica nei pazienti con SA e con SpAa-nonRx non è supportato da evidenze e non è raccomandato dalle principali linee-guida

L'uso di cDMARDs nelle forme con interessamento prevalentemente assiale non è raccomandato; tali farmaci possono essere utilizzati esclusivamente quando si rende necessario controllare manifestazioni periferiche (nel rispetto delle regole per la prescrizione off-label).

Per valutare la risposta ad un trattamento (con FANS, cDMARDs o con bDMARDs), il Gruppo di lavoro (GdL) ha concordato di utilizzare sia nella SA che nella SpAa-nonRx, una riduzione dello score BASDAI definita come:

- miglioramento relativo $\geq 50\%$ o assoluto di ≥ 2 punti (vedi allegato 1)

In letteratura sono disponibili quattro linee-guida sulla terapia farmacologica della SA e delle spondiloartriti:

1. **LG ASAS/EULAR sulla terapia della SA** (Braun J 2011).

Si tratta del terzo aggiornamento delle raccomandazioni sulla gestione della SA; la prima versione risale al 2003 ed è stata prodotta esclusivamente da ASAS (Braun J 2003) la seconda versione è del 2006 deriva da una collaborazione fra ASAS ed EULAR (Zochling J 2006). La terza versione del 2011, nella premessa si afferma che: *"la SA è il prototipo, un sottotipo ed un esito delle SpA, in particolare delle forme assiali"* e che *"una nuova classificazione ha allargato lo spettro delle SpAa che ora includono i pazienti con rachialgia cronica da SA e i pazienti con forme precoci o abortive di SpA"* (secondo i nuovi criteri classificativi ASAS). Nonostante queste precisazioni, in considerazione della scarsa numerosità di studi clinici su una popolazione con le nuove caratteristiche, il gruppo di lavoro ASAS/EULAR

ha deciso di mantenere come target delle raccomandazioni la SA, pur concordando sulla loro applicazione anche nei pazienti che rispondono alla nuova classificazione di SpAa.

2. **Le raccomandazioni ASAS sull'uso degli anti TNF-alfa nelle SpAa** (van der Heijde D 2011).

Anche questo aggiornamento è stato elaborato, sulla base delle raccomandazioni ASAS sull'uso degli anti-TNF alfa nella SA del 2006. Le raccomandazioni prodotte derivano dal confronto fra i reumatologi presenti a due incontri (Roma e Copenaghen 2009) nel corso dei quali sono state presentate:

- le evidenze descritte in letteratura successivamente al 2006;
- i risultati di una indagine condotta su 1.242 reumatologi di 18 paesi (pubblicata altrove)
- le linee guida interazionali di 23 paesi (all'epoca tutte sulla SA).

Le decisioni sulle modifiche alle precedenti raccomandazioni sono state prese a maggio-

ranza utilizzando il metodo AGREE per la valutazione delle raccomandazioni proposte dai clinici in occasione delle due riunioni.

3. **LG CRA/SRCC** (Canadian Rheumatology Association/Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) **sulle SpA** (Rohekar S 2015).

In questo documento sono considerate tutte le SpA, assiali e periferiche (anche quelle senza coinvolgimento assiale), compresa la artrite psoriasica. Utilizzando una versione semplificata del SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network), sono stati identificati 4 livelli di evidenza (da I a IV) con una corrispondente forza delle raccomandazioni da A a D. Le raccomandazioni non legate a prove sono state definite come NR.

4. **LG ACR/SAA/SRTN** (American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network) **sul trattamento della SA e delle SpAa-nonRX** (Ward MM 2016).

Il gruppo premette che *“anche se ci sono somiglianze cliniche tra la SA e le SpAa-nonRx, nel documento le due forme sono considerate separatamente poiché gli studi tipicamente includono o pazienti con SA o pazienti con SpAa-nonRx”*. Le raccomandazioni sono state elaborate secondo la metodologia GRADE che le distingue in: positiva forte, positiva debole, negativa debole, negativa forte.

4. **LG ASAS/EULAR 2016 sulla terapia della SpAa** (van Heijde 2017). Si tratta delle più recenti raccomandazioni sulla gestione dei pazienti con spondiloartriti assiali che vanno ad integrare le LG ASAS/EULAR sulla sola SA (Braun J 2011) e le raccomandazioni ASAS sull'uso degli anti TNF-alfa nelle SpAa (Van der Heijde D 2011). Nel documento vengono presentate 13 raccomandazioni formulate sulla base di una revisione sistematica della letteratura a partire dal 2009.

Tutte le LG/Raccomandazioni hanno considerato le diverse classi di farmaci (*vedi Appendice 1*).

FANS

I farmaci antiinfiammatori non steroidei sono raccomandati da tutte le LG come prima linea di trattamento sia per la SA che per le SpAa-nonRx, anche se la maggioranza degli studi pubblicati riguarda il trattamento della SA.

A differenza di altre patologie artritiche croniche, l'uso dei FANS è in grado di controllare non solo il

dolore, ma anche l'attività infiammatoria, modificando quindi il decorso della malattia nella maggior parte dei pazienti con SA e SpAa-nonRx. Non sono state documentate significative differenze di efficacia tra un FANS/COXIB e l'altro, tanto che tutte le linee guida non ne raccomandano uno specifico.

Particolare cautela deve essere posta nei pazienti con concomitante malattia cronica infiammatoria intestinale (M. di Crohn o rettocolite ulcerosa) che, se attiva, ne costituisce controindicazione.

Fino al 2010 c'era assoluta concordanza nella definizione della durata minima di trattamento necessario per definire una non risposta ai FANS, che era fissato in 3 mesi, con almeno due diverse molecole. Nel corso dell'aggiornamento delle LG ASAS sull'uso degli anti TNF-alfa del 2010 tale termine è stato modificato in 2 cicli di due settimane con due diversi FANS.

Tale schema è stato successivamente accettato anche dalle LG CRA/SRCC e, parzialmente, da quelle ACR/SAA/SRTN.

E' interessante segnalare come nel 2015 la Cochrane Collaboration abbia pubblicato una revisione sulla efficacia dei FANS in queste due patologie nella quale ogni molecola viene utilizzata per 6 settimane (Féline KFPB 2015).

Il Gruppo di Lavoro concorda nel raccomandare quale prima linea di trattamento nella SA e nelle SpAa-nonRx l'uso di almeno 2 FANS/ COXIB per un periodo di 4-6 settimane al dosaggio massimo tollerato.

L'uso dei FANS/COXIB non è raccomandato nei pazienti con malattia infiammatoria cronica intestinale in fase attiva.

I farmaci analgesici, a differenza dei FANS, rivestono solo ruolo sintomatico.

GLUCOCORTICOIDI

L'uso **sistemico dei glucocorticoidi** nelle SpA assiali non è supportato da evidenze e non è raccomandato dalle principali linee-guida. In particolare, le LG ACR/SAA/SRTN pongono una controindicazione forte al loro utilizzo per via sistemica nella SA attiva. Le LG canadesi, che peraltro prendono in considerazione tutte le SpA, anche le periferiche, ne consentono l'uso solo per brevi periodi e solo per specifiche manifestazioni.

Le infiltrazioni **locali di glucocorticoidi** sono invece raccomandate da tutte le LG nelle forme localizzate (articolari o entesitiche), quando la sede non rappresenti una controindicazione (tendini di Achille, patellari, quadricipitali)

Il Gruppo di Lavoro concorda nel non raccomandare l'uso dei glucocorticoidi per via sistemica nei pazienti con SA e con SpAa-nonRx.

Le infiltrazioni locali (intraarticolari o perientesitiche) di steroidi sono invece raccomandate nelle forme oligoarticolari o entesitiche, quando la sede non ne costituisca controindicazione.

cDMARDs

Non c'è evidenza di efficacia di nessun farmaco di questa classe nella terapia della SA e delle SpAa-nonRx.

Tutte le LG attribuiscono ai cDMARDs un ruolo nel trattamento di tali patologie esclusivamente nel caso sia necessario trattare concomitanti manifestazioni periferiche.

Le LG considerano essenzialmente 2 molecole di questa classe: sulfasalazina (SSZ) e metotressato (MTX)

Sulfasalazina (SSZ)

È il cDMARD più studiato nelle SA: in una recente revisione Cochrane (Chen J 2014) non è stata documentata alcuna efficacia sulle manifestazioni assiali, se non una marginale riduzione della rachialgia.

Data la sua efficacia nelle manifestazioni periferiche della artrite psoriasica, in tutte le linee guida il suo uso viene raccomandato quando è necessario controllare il quadro periferico. Un recente studio osservazionale ottenuto dai dati del registro norvegese su pazienti con SpAa ne conferma l'uso attuale ?? ed il suo modesto ruolo in terapia??, in particolare in presenza di artrite periferica (Fagerli KM 2014)

Metotressato (MTX)

Una recente revisione Cochrane non ha messo in evidenza alcun beneficio del MTX nella SA. (Chen J 2013). Uno solo dei tre RCTs considerati nella revisione descrive una efficacia nel 36% dei pazienti, su un esito composito comprendente rigidità mattutina, senso di benessere, BASDAI, BASFI, HAQ-S, valutazione globale del medico e valutazione globale del paziente. In questo stesso studio nessuno di questi parametri, quando preso singolarmente, è risultato statisticamente migliore nel gruppo trattato con MTX.

Come per la SSZ, la motivazione dell'uso del MTX nelle manifestazioni periferiche della SA e delle SpAa-nonRx viene mutuata dai dati pubblicati sull'artrite psoriasica, ed il suo utilizzo viene suggerito in queste forme da EULAR, ASAS, ACR e CRA.

Per quanto riguarda i rischi del trattamento con cDMARDs si rimanda ai precedenti documenti regionali: Linee guida terapeutiche/2: "Trattamento sistemico dell'artrite reumatoide nell'adulto" [DocPTR 203] e Linee guida terapeutiche/7: "Trattamento sistemico della artrite psoriasica dell'adulto" [DocPTR 209].

Il Gruppo di Lavoro non raccomanda l'uso di cDMARDs nelle forme con interessamento prevalentemente assiale. Tali farmaci possono essere utilizzati quando si rende necessario controllare manifestazioni periferiche (in tal caso la prescrizione dovrà avvenire nel rispetto delle regole per gli usi off-label).

Criteri/parametri di risposta al trattamento.

La maggior parte degli studi che hanno valutato l'efficacia del trattamento farmacologico delle SpAa, prevalentemente SA??, utilizza quale criterio di risposta una riduzione relativa dello score BASDAI di almeno il 50%, oppure una sua riduzione assoluta > 2 punti.

Alcuni lavori più recenti hanno utilizzato anche lo score ASDAS (vedi quesito 2)

Un altro score molto utilizzato negli studi per valutare la risposta clinica ad un trattamento con farmaci biologici nelle SpA è il criterio di miglioramento ASAS, che considera quattro ambiti:

- la valutazione globale del paziente;
- il dolore;
- la funzione (valutata tramite lo score BASFI);
- l'infiammazione (valutata tramite la media delle risposte ai quesiti 5 e 6 del BASDAI).

Per ottenere una risposta ASAS20 o ASAS40 è necessario un miglioramento del 20% e del 40%, rispettivamente, di tre dei quattro ambiti sopracitati (e comunque per lo meno di una unità in una scala da 0 a 10). Nel rimanente quarto ambito lo score prevede al massimo un peggioramento del 20% (e comunque per lo meno di 1 unità in una scala da 0 a 10).

Per la **valutazione della risposta ad un trattamento** (FANS, cDMARDs o bDMARDs), il GdL sulla base delle raccomandazioni delle principali LG, delle evidenze disponibili e dell'esperienza clinica, concorda di utilizzare una riduzione dello score BASDAI di almeno il 50% o di almeno 2 punti. (vedi allegato 1)

Condivide inoltre che la valutazione dell'efficacia debba avvenire dopo un congruo periodo di terapia che viene identificato in almeno 4-6 settimane per i FANS e in 3-6 mesi per cDMARDs e bDMARDs; in questi ultimi 2 casi è comunque raccomandata una prima valutazione al 3° mese.

Quesito 5

Quando iniziare un trattamento con farmaci biologici (bDMARDs)?

Quali i criteri di scelta fra i farmaci biologici disponibili ?

Quali i dati di sicurezza ?

RACCOMANDAZIONE

Il Gruppo di Lavoro raccomanda di iniziare il trattamento con bDMARDs (anti-TNF alfa: adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab originatori o biosimilari o un inibitore dell'IL-17A: secukinumab), considerando le vigenti condizioni di rimborsabilità SSN, nel rispetto delle indicazioni terapeutiche registrate (*vedi tabella 6*) ed in presenza di entrambe le seguenti condizioni:

- fallimento terapeutico ad almeno 2 cicli di FANS/COXIB somministrati per un periodo di 4-6 settimane al dosaggio massimo tollerato;
- presenza di malattia attiva definita come segue:
 - ◆ **per la spondilite anchilosante (SA):** malattia attiva da ≥ 4 settimane e BASDAI ≥ 4
 - ◆ **per la SpAa-nonRx:** malattia attiva da ≥ 4 settimane, BASDAI ≥ 4 e uno fra:
 - positività alla risonanza magnetica per lesioni infiammatorie alle sacroiliache e/o colonna,
 - PCR elevata (non attribuibile ad altre cause sulla base del giudizio clinico dell'esperto).Nelle SpAa-nonRx con interessamento clinico prevalentemente periferico nelle quali non vi sia indicazione al trattamento con bDMARDs per la componente assiale, il ricorso a un biologico è raccomandato solo dopo fallimento di almeno 1 cDMARDs (SSZ o MTX) assunto per almeno 3 mesi.

Sulla base delle conoscenze attuali la scelta di iniziare il trattamento con bDMARDs si fonda maggiormente sulla documentata efficacia nel controllo dei sintomi piuttosto che sulla dimostrazione di un effettivo rallentamento della progressione del danno strutturale.

Premesso che per gli anti-TNF alfa i dati di efficacia e sicurezza disponibili sono più consolidati che per l'anti IL-17A, in assenza di studi di confronto diretto non ci sono criteri clinici forti per guidare la scelta fra bDMARDs disponibili. Il gruppo di lavoro ritiene che, per la scelta del farmaco biologico da utilizzare nel singolo paziente, siano da considerare preferenzialmente:

- etanercept, o eventualmente secukinumab (*vedi commenti nel testo*), nel caso di rischio di riattivazione della malattia tubercolare;
- infliximab o adalimumab in presenza di M. Crohn; infliximab, adalimumab o golimumab in presenza di colite ulcerosa;
- infliximab, adalimumab o golimumab in presenza di manifestazioni oculari.

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

Quando iniziare un trattamento con farmaci biologici

Il Gruppo di Lavoro (GdL) ha discusso le indicazioni all'impiego dei farmaci biologici (anti-TNF alfa e inibitori dell'IL-17 approvate da EMA) e sulla base:

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

ha concordato che, prima di iniziare la terapia con farmaco biologico, si dovranno valutare:

- il grado di attività della malattia,
- la gravità della malattia,
- la presenza di fattori prognostici negativi,
- la risposta ottenuta da un precedente trattamento con almeno 2 FANS/COXIB somministrati per un periodo di 4-6 settimane al dosaggio massimo tollerato,
- la risposta ottenuta da un trattamento con un cDMARDs (SSZ o MTX) assunto per almeno 3 mesi nel caso si rende necessario controllare le manifestazioni articolari periferiche.

In particolare, rispetto al grado di attività di malat-

tia richiesto per iniziare un trattamento con bDMARDs, il GdL ha identificato i seguenti criteri:

- ◆ per la spondilite anchilosante: malattia attiva da ≥ 4 settimane e BASDAI ≥ 4 ;
- ◆ per la SpAa-nonRx: malattia attiva da ≥ 4 settimane, BASDAI ≥ 4 e la presenza di almeno uno fra i seguenti elementi aggiuntivi:
 - positività alla risonanza magnetica per lesioni infiammatorie alle sacroiliache e/ o colonna,
 - PCR elevata ad almeno 2 controlli successivi.

Quali i criteri di scelta fra i bDMARDs disponibili ?

I farmaci biologici attualmente registrati per il trattamento della SA e delle SpAa-nonRx sono sei ed appartengono a due diverse classi:

anti-TNF alfa

- **Adalimumab** è un anticorpo monoclonale ricombinante umano (IgG1).
- **Certolizumab pegol** è un frammento Fab' di anticorpo monoclonale ricombinante umanizzato coniugato con polietilenglicole (PEG).
- **Infliximab o suo biosimilare** è un anticorpo monoclonale chimerico, umano-murino.
- **Etanercept o suo biosimilare** è una proteina di fusione costituita dalla porzione extracellulare del recettore p75 per il TNF alfa associato al frammento Fc di una IgG1 umana.
- **Golimumab** è un anticorpo monoclonale ricombinante umano (IgG1 κ) prodotto da una linea cellulare di ibridomi murini.

inibitori dell'IL-17

- **Secukinumab** è un anticorpo ricombinante umano (IgG1 κ) prodotto in cellule ovariche di criceto cinese.

Solo **adalimumab, certolizumab, etanercept e golimumab** sono attualmente rimborsati dal SSN per entrambe le indicazioni; **infliximab e secukinumab** sono registrati e rimborsati solo per il trattamento della SA (vedi Tabella 6).

Si tratta di molecole proteiche di grandi dimensioni che non penetrano all'interno della cellula e per tale motivo si distinguono dalla maggior parte dei farmaci convenzionali. In quanto proteine sono molecole immunogene che possono indurre una risposta anticorpale che nel tempo può essere causa di una riduzione della loro efficacia.

Secukinumab nella sola SA, adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab e infliximab (sebbene quest'ultimo non sia stato registrato per questa indicazione) anche nella SpAa-nonRx si sono dimostrati efficaci vs placebo nel control-

lare la sintomatologia e le limitazioni funzionali di queste malattie nei pazienti che non rispondono ai farmaci convenzionali a 10-16 settimane. Tali effetti sembrano protrarsi fino a 2 anni nel 50% dei pazienti. La stima dell'efficacia è minore per la SpAa-nonRx, verosimilmente per una maggiore eterogeneità clinica rilevata negli studi.

I risultati relativi all'impatto di questi farmaci sulla progressione del danno strutturale non sono conclusivi.

Non sono ad oggi disponibili studi clinici di confronto diretto fra adalimumab, certolizumab, infliximab (originatore o biosimilare), etanercept (originatore o biosimilare), golimumab e secukinumab che consentano di definire la superiorità di un farmaco rispetto all'altro in termini di efficacia e sicurezza. Come sottolineato anche nelle raccomandazioni ACR/EULAR 2016, la quantità di dati disponibili sulla efficacia e sicurezza degli anti-TNF alfa è però largamente maggiore rispetto a quanto disponibile per l'anti-IL17.

Non ci sono quindi criteri forti per decidere con quale farmaco biologico iniziare il primo trattamento nella SA e SpAa-nonRx.

Il GdL, in assenza di specifiche evidenze, recepisce le raccomandazioni ACR/SAA/SRTN 2015 ed ACR/EULAR 2016 che suggeriscono di utilizzare i seguenti elementi clinici per indirizzare la scelta del farmaco nel singolo paziente:

- in presenza di rischio di una riattivazione della malattia tubercolare latente: valutare etanercept. In alternativa, tenuto conto che gli studi registrativi di secukinumab non hanno evidenziato tale rischio, questo farmaco può essere eventualmente considerato, pur in assenza di dati più robusti provenienti dai registri di patologia;
- in presenza di malattia infiammatoria intestinale: valutare infliximab o adalimumab se M. Crohn; infliximab, adalimumab o golimumab se rettocolite ulcerosa;
- in presenza di manifestazioni vasculitiche oculari come uveiti, scleriti, ecc.: valutare infliximab, adalimumab o golimumab. Infliximab e adalimumab sono i farmaci con prove di efficacia in presenza di tali complicanze (Cordero-Coma M 2015). Inoltre vi sono recenti segnalazioni di efficacia di golimumab nei pazienti refrattari a infliximab e adalimumab (Cordero-Coma M 2014).

Il GdL concorda che in assenza degli elementi clinici sopra indicati, la scelta fra i diversi farmaci nel singolo paziente dovrà considerare il farmaco con il migliore rapporto costo/beneficio, nel rispetto anche delle preferenze del paziente.

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

I farmaci che consentono una somministrazione sottocute:

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

I farmaci a somministrazione e.v.:

- necessitano della somministrazione in ospedale,
- consentono una maggior sicurezza nella applicazione delle regole di conservazione del farmaco, e una somministrazione corretta per quanto riguarda la posologia, la modalità e i tempi,
- permettono un miglior controllo di eventuali reazioni avverse immediate.

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

Benefici e rischi dei farmaci biologici

Il GdL ha deciso di non descrivere i singoli studi registrativi (numerosi e ormai datati) e di presentare invece, quando possibile, i dati di efficacia e sicurezza che derivano da due recenti revisioni sistematiche della letteratura.

La prima è una revisione Cochrane che ha valutato l'efficacia e la sicurezza dei farmaci anti-TNF alfa nel trattamento della sola SA (Maxwell LJ 2015); la seconda, elaborata dal Gruppo di Health Technology Assessment della York University, è stata utilizzata dal NICE per l'aggiornamento del TA sui farmaci anti-TNF alfa nel trattamento della SA e SpAa-non Rx (Corbett M 2014).

Per secukinumab vengono invece descritti gli studi registrativi valutati dall'EMA per la sua registrazione nel trattamento della SA (Baeten D 2015).

Per quanto riguarda golimumab nel trattamento della SpAa-nonRx (Sieper J 2015_GO-AHEAD study) si è deciso di presentare in modo dettagliato anche lo studio registrativo in quanto non incluso nella revisione considerata.

Spondilite anchilosante

La revisione Cochrane aveva l'obiettivo di valutare l'efficacia e la sicurezza di **adalimumab, etanercept, golimumab e infliximab** rispetto al placebo o alla terapia convenzionale, in pazienti con SA. La strategia di ricerca ha considerato le principali banche dati mediche (MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library ecc.) ed è aggiornata a giugno 2014.

Sono stati inclusi 21 RCT (n=3.308 paz) della durata di almeno 24 settimane; dei 18 studi utilizzati per la metanalisi, 4 hanno valutato adalimumab (n=783 paz.), 8 studi etanercept (n=906 paz.), 2 studi golimumab (n=429 paz.), 3 studi infliximab (n=424 paz.). Un solo studio (n=50 paz.) ha confrontato in modo diretto etanercept vs infliximab ma la sua conduzione non era in cieco ed è stata considerata ad alto rischio di bias.

L'unico criterio d'inclusione degli studi era la diagnosi di SA secondo i criteri di Roma del 1961, di New York del 1966 o di New York modificati del 1984; non sono state poste restrizioni rispetto all'età dei pazienti, alla durata di malattia o alla presenza o meno di comorbidità (coinvolgimento di articolazioni periferiche, malattie infiammatorie croniche intestinali, psoriasi).

Gli esiti valutati dalla revisione sono stati: l'ASAS40, il BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) (vedi quesito 4); la remissione parziale di malattia secondo ASAS (definita come una riduzione di almeno 2 punti di una scala da 0 a 10 di ognuno dei seguenti elementi clinici: dolore, funzionalità fisica e infiammazione [Anderson JJ 2001]); l'evidenza di infiammazione alla colonna alla RM; la progressione del danno strutturale all'RX; la sospensione del trattamento per eventi avversi; gli eventi avversi gravi.

Risultati in termini di efficacia (benefici)

La popolazione inclusa negli studi oggetto della revisione era rappresentata in prevalenza da maschi (dal 65% all'80% nel gruppo con trattamento attivo e dal 74% al 100% nel gruppo di controllo) di età media dai 38 ai 45 anni per gruppo di trattamento attivo e dai 39 ai 47 anni per il controllo, con una durata di malattia dagli 8 ai 16 anni e dai 10 ai 17 anni rispettivamente per braccio in trattamento attivo e per il braccio di controllo. I farmaci di fondo o di associazione erano rappresentati da: FANS, cDMARDs (SSZ, MTX, idrossiclorochina) corticosteroidi orali a dosi stabili. Al baseline i pazienti avevano una malattia attiva BASDAI ≥ 4 (range da 5,9 a 6,6) e uno score funzionale (BASFI) compreso fra 3,5 e 6,7.

Indici di risposta valutati

ASAS40

Complessivamente rispetto al placebo i pazienti trattati per almeno 6 mesi con gli anti-TNF alfa hanno una probabilità da 3 a 4 volte maggiore di riduzione del 40% dello score ASAS (qualità delle evidenze alta).

L'ASAS40 è stato raggiunto nel 13% dei pazienti trattati con placebo rispetto al:

- 46% per i paz. trattati con **adalimumab**
[RR 3,35 (IC95% 2,49-4,91)]
- 43% con **etanercept**
[RR 3,31 (IC95% 2,38-4,53)]
- 38% con **golimumab**
[RR 2,90 (IC95% 1,90-4,23)]
- 53% con **infliximab**
[RR 4,07 (IC95% 2,80-5,74)]

Il numero di pazienti da trattare per 6 mesi per ottenere tale risultato (NNT) è compreso in un range da 3 a 5.

Miglioramento della funzionalità (indice BASFI scala da 1 a 10)

La revisione ha osservato una riduzione media dal baseline statisticamente significativa e clinicamente rilevante per tutti gli anti-TNF alfa valutati (qualità delle evidenze alta).

In particolare l'indice BASFI si è ridotto di:

- 1,6 con adalimumab, -1,1 con etanercept,
- 1,5 con golimumab e -2,1 con infliximab.

È considerata clinicamente rilevante una differenza minima di 0,7 punti.

Remissione parziale di malattia secondo ASAS

Tutti gli anti-TNF alfa hanno dimostrato di essere superiori in modo statisticamente significativo rispetto al placebo (range da 4 a 14 volte).

Tuttavia gli autori della revisione considerano le prove a supporto di questi risultati di qualità moderata per l'imprecisione della stima dell'effetto.

Valutazione dell'infiammazione della colonna attraverso la RM e della progressione del danno strutturale all'RX

Alla RM tutti gli anti-TNF alfa hanno mostrato di ridurre l'infiammazione alla colonna ma l'entità di tale risultato è risultata modesta e di dubbia rilevanza clinica. Un unico studio (etanercept vs placebo; n= 60 paz.) ha valutato la progressione del danno all'RX senza mostrare differenze fra i due gruppi di pazienti.

Studi di confronto

I risultati dell'unico studio di confronto diretto incluso nella revisione (etanercept vs infliximab) e la metodologia di confronto indiretto utilizzata non hanno evidenziato differenze statisticamente significative fra gli anti-TNF alfa per nessuno degli esiti valutati.

Risultati in termini di sicurezza (rischi)

I pochi casi di sospensione del trattamento con anti-TNF alfa per eventi avversi e la breve durata degli studi non hanno permesso agli autori della revisione di trarre conclusioni definitive sul profilo di sicurezza di questi farmaci; il profilo di tossicità nel breve termine sembra accettabile.

Secukinumab studi registrativi MEASURE1 e MEASURE2

Si tratta di due RCT in doppio cieco multicentrici, di disegno simile che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di secukinumab rispetto a placebo, in pazienti adulti (n=590) con diagnosi di SA secondo i criteri di New York (Baeten D 2015). I pazienti dovevano avere un'attività di malattia moderata-grave (BASDAI \geq 4), dolore al rachide (scala VAS \geq 4) e una risposta inadeguata o non aver risposto ad una terapia di almeno 3 mesi con FANS alla dose massima raccomandata o inferiore se sospesa per intolleranza, tossicità o controindicazioni. Erano ammessi anche i pazienti che nel periodo precedente gli studi non avevano risposto adeguatamente o non avevano tollerato un trattamento di almeno 3 mesi con un solo anti-TNF alfa. Durante lo studio i pazienti potevano continuare ad assumere FANS/COXIB, MTX, SSZ e cortisone se a dosi stabili. Il disegno degli studi prevedeva 2 bracci di trattamento attivo con secukinumab e 1 braccio di controllo con placebo come riportato di seguito.

MEASURE1 (n=371 paz):

- SEC 10 mg/kg **ev** alla sett. 0, 2, 4 poi 150 mg **sc** ogni 4 settimane (n= 125 paz.)
- SEC 10 mg/kg **ev** alla sett. 0,2,4 poi 75 mg **sc** ogni 4 sett. (n= 124 paz)
- Placebo (n= 122 paz)

MEASURE2 (n=219 paz):

- SEC 150 mg **sc** alla sett. 0, 1, 2 e 3 poi ogni 4 settimane (n=72 paz.)
- SEC 75 mg **sc** alla settimana 0, 1, 2 e 3 poi ogni 4 settimane (n=73 paz.)
- Placebo (n= 74 paz.)

L'esito **primario**, valutato alla 16[°] settimana di trattamento era rappresentato, in entrambe gli studi, dalla quota di pazienti con ASAS20 (definito come miglioramento di almeno 20% dello score, o di almeno 1 unità della scala VAS, di 3 sui 4 domini clinici dello stesso score (PaGS, VAS dolore lombare, BASFI, rigidità mattutina) e nessun peggioramento \geq 20% e \geq 1 del rimanente dominio.

L'esito 2[°] principale (a 16 settimane) era la percentuale di pazienti con ASAS40 (definito come miglioramento di almeno 40% o almeno 2 unità degli stessi domini dello score ASAS).

La durata del MEASURE1 era di 2 anni seguita da un periodo di estensione di 3 anni mentre il MEASURE2 era di 5 anni.

Il report pubblicato riporta i risultati degli RCT a 16 e 52 settimane.

Dopo la 16° settimana i pazienti del braccio placebo venivano ri-randomizzati a SEC 75 mg o SEC 150 MG sc ogni 4 settimane.

I pazienti arruolati avevano in media 42 anni di età, una diagnosi di SA da circa 6-7 anni, un BASDAI medio di circa 7, un dolore al rachide pari a un punteggio VAS=64-67 (± 17); circa il 28% dei pazienti non aveva risposto o era intollerante ad un precedente trattamento con un anti-TNF alfa.

Risultati in termini di efficacia (benefici)

Alla 16° settimana una quota maggiore di pazienti trattati con secukinumab ha ottenuto una riduzione del 20% dello score ASAS (esito 1°) rispetto al gruppo placebo, più precisamente: il 61% dei pazienti trattati con SEC 10mg/kg ev o SEC 150 mg sc seguito da 150 mg sc ogni 4 settimane nella fase di mantenimento rispetto a circa il 28% dei pazienti trattati con placebo. Tale risultato è statisticamente significativo.

La riduzione del 40% del punteggio ASAS (esito 2°) è stata raggiunta dal 42% e 36% dei pazienti trattati con SEC rispettivamente nello studio MEASURE1 e MEASURE2 e dal 13% e 11% dei pazienti trattati con placebo.

Le percentuali di risposta osservate con secukinumab alla 16° settimana (ASAS20 e ASAS40) vengono mantenute fino alla 52 settimana in particolare con la dose di 150 mg.

Un'analisi pre-specificata per sottogruppi di pazienti di entrambi gli studi, ha osservato che:

- l'efficacia di secukinumab (ASAS20 a 16 settimane) era indipendente da età, sesso, razza e dall'attività di malattia (BASDAI) al baseline;
- la risposta al farmaco era indipendente dall'utilizzo precedente di un anti-TNF alfa (68.2% nei paz. naïve e 50% nei pazienti non responder all'anti-TNF) e che il beneficio del trattamento non era statisticamente significativo in pazienti che avevano sospeso l'anti-TNF alfa per problemi di tollerabilità.

Risultati in termini di sicurezza (rischi)

In questi studi secukinumab ha mostrato un profilo di sicurezza in linea con quanto osservato con questo farmaco nel trattamento della psoriasi a placche. Gli eventi avversi più frequentemente riportati sono stati: rinofaringiti, infezione delle alte vie respiratorie, cefalea, diarrea, herpes orale, lieve dislipidemia, leucopenia e neutropenia. Reazioni di ipersensibilità e immunogenicità si sono osservate raramente e senza implicazioni cliniche. In particolare, negli studi clinici di

secukinumab nella psoriasi, artrite psoriasica e spondilite anchilosante, meno dell'1% dei pazienti trattati con questo farmaco fino a 52 settimane ha sviluppato anticorpi anti- secukinumab. Circa la metà degli anticorpi anti-farmaco conseguenti al trattamento era neutralizzante, ma ciò non è stato associato ad una perdita di efficacia.

Spondilite anchilosante e spondiloartrite assiale-non radiografica

La revisione NICE aveva l'obiettivo di valutare l'efficacia, la sicurezza e il profilo costo/efficacia degli anti-TNF alfa in commercio con lo scopo di definire, sulla base delle prove disponibili, il posto in terapia di questa classe di farmaci nel trattamento della SA e delle SpAa-non Rx attiva gravi. Anche in questo caso la strategia di ricerca utilizzata ha considerato le principali banche dati mediche ed è aggiornata a luglio 2014.

Dei 24 RCT selezionati 19 studi avevano arruolato pazienti con SA, 4 studi pazienti con SpAa-non Rx e uno studio ha considerato entrambe le popolazioni.

Tranne in due studi il gruppo di controllo era rappresentato dal placebo. Dopo una fase in cieco, 17 studi su 24 prevedevano che tutti i pazienti fossero trattati con il farmaco attivo in aperto; 11 studi avevano una durata di almeno 1 anno. La metà degli studi ha incluso pazienti che non avevano risposto adeguatamente ai FANS o erano ad essi intolleranti; nell'altra metà il fallimento al trattamento con FANS non era un criterio d'inclusione ed era permessa l'assunzione di antiinfiammatori non steroidei durante lo studio.

La maggior parte degli studi aveva come criterio di inclusione una malattia attiva (BASDAI ≥ 4) ed al baseline BASDAI medio era compreso fra 5,5 e 6,6.

L'indice di funzionalità BASFI e il valore di PCR non erano omogenei fra gli studi e, negli RCT che hanno valutato la SpAa-nonRx, il valore di PCR stabilito come sopra soglia era differente.

Gli autori della revisione affermano che i valori di PCR più elevati si associano ad una maggiore probabilità di ottenere un miglioramento del 50% o maggiore della risposta valutata con lo score BASDAI.

Gli esiti valutati dagli studi erano: ASAS40, BASDAI e BASFI

Risultati nella spondilite anchilosante

Nei 20 RCT che hanno valutato la SA (4 ADA, 1 CZP, 7 ETA, 3 GOL, 5 IFX) l'età media dei pazienti era compresa fra 27 48 anni e la durata media di malattia era compresa fra i 7 ed i 19 anni.

Tutti gli anti-TNF alfa sono risultati più efficaci del placebo alla 10-16 settimana sugli esiti valutati.

Nello specifico, il tasso relativo di risposta variava:

- ASAS20 da 1,80 per CZP a 2,45 per IFX;
- ASAS40 da 2,53 per CZP a 3,42 per ADA
- BASDAI50: 3,16 per ADA, 3,17 ETA, 3,57 per GOL, 3,60 per CZP, 4,86 per IFX

La riduzione del BASDAI e del BASFI dal baseline è risultata superiore al placebo in modo statisticamente significativo e clinicamente rilevante rispettivamente, per ADA (-1,55 e -1,25), per CZP (-1,46 e -1,1), per ETA (-1,75 e -1,43), per IFX (-2,28 e -2,16). Nessuno dei 3 RCT con GOL ha valutato il BASDAI come esito continuo.

Quando considerati come una classe gli anti-TNF hanno mostrato di essere più efficaci del placebo su tutti gli esiti valutati. Il loro impatto sulla progressione del danno strutturale (valutato con lo score mSASSS) non è risultato convincente a causa della mancanza di dati di follow-up nel lungo periodo e della scarsa sensibilità della radiologia convenzionale come strumento per la valutazione di tale esito.

Risultati nella spondiloartrite assiale-non radiografica

La revisione ha considerato 5 RCT (2 ADA, 1CZP, 1 ETA, 1 IFX) per un totale di 590 pazienti di età media compresa fra i 28 ed i 38 anni ed una malattia che persisteva in media dai 2,4 ai 17 anni. Gli autori hanno ritenuto di includere nella revisione anche uno studio con infliximab nonostante questo farmaco non sia registrato per tale indicazione. Nella revisione è stata evidenziata una importante eterogeneità fra gli studi rispetto alle caratteristiche della popolazione al baseline, in particolare nei valori di PCR e nella percentuale di pazienti con evidenze di infiammazione alla RM.

I risultati descritti per CZP, ETA, IFX nel trattamento dell'SpAa-nonRx si basano ognuno su un unico RCT

In particolare il tasso di risposta variava come descritto di seguito:

- ASAS20 da 1,46 a 1,92 per ADA, CZP e ETA
- ASAS40 da 2,07 per ETA a 3,63 per IFX
- BASDAI50 da 1,92 per ETA, 2,52 per ADA, 2,80 per CZP

La riduzione del BASDAI e del BASFI dal baseline è risultata superiore al placebo in modo statisticamente significativo e clinicamente rilevante, rispettivamente per ETA (-0,7 e -0,6), per ADA (-1,23 e 0,90), per CZP (-1,85 e -1,90) e per IFX (-2,67 e -2,24).

Risultati in termini di sicurezza (rischi)

L'esiguo numero dei pazienti inclusi in questa revisione e la breve durata degli studi non hanno permesso agli autori di effettuare un'analisi del profilo di sicurezza di questi farmaci.

I risultati descritti in questa pubblicazione derivano quindi da una revisione Cochrane che ha incluso 160 RCT (n=48.676 pazienti) e 46 studi di estensione in aperto (n=11.954 pazienti) (Singh JA 2011); 115 di questi studi (72%) hanno considerato gli anti-TNF alfa oggetto della revisione NICE.

L'analisi della Cochrane descrive, per questa classe di farmaci, un profilo di sicurezza associato a frequenze significativamente maggiore di infezioni gravi, riaccensione della tubercolosi, tumori alla pelle diversi dal melanoma, di eventi avversi (EA) complessivi ed un maggior numero di sospensioni della terapia per EA rispetto ai trattamenti di controllo, nel breve periodo (la durata mediana dei trattamenti negli RCT considerati era di 6 mesi).

Quando considerati separatamente solo infliximab e certolizumab hanno mostrato differenze statisticamente significative rispetto al gruppo di controllo, nello specifico:

- infliximab è stato associato ad una più alta frequenza di EA totali (NNH 13) e sospensioni per EA (NNH 10);
- certolizumab è stato associato ad una più alta frequenza di infezioni gravi (NNH 12) ed EA gravi (NNH 18).

La revisione Cochrane non ha valutato il rischio di tumori associato all'uso di questa classe di farmaci. A tale scopo gli autori della Revisione NICE hanno identificato una metanalisi che ha incluso 22.904 pazienti da 74 RCT (IFX, ADA ed ETA). Gli anti-TNF alfa, quando considerati come classe ed escludendo i tumori diversi dal melanoma, non sono stati associati ad un maggior rischio di sviluppare tumori (RR 0,99 [95%IC 0,61-1,68]); il rischio è risultato raddoppiato (RR 2,02 [IC95% 1,11-3,95]) quando l'analisi ha considerato solo i tumori diversi dal melanoma.

Golimumab studio registrativo per il trattamento della SpAa-nonRx.

Si tratta di un RCT in doppio cieco (n= 198 pazienti) che ha valutato l'efficacia e la sicurezza nei confronti del placebo di una dose di golimumab 50 mg (100 mg se >100 Kg di peso) somministrato per via sc ogni 4 settimane per 16 settimane in pazienti con SpAa-nonRx attiva secondo i criteri ASAS (Sieper J 2015_GO-AHEAD study).

I criteri di inclusione nello studio erano: età compresa fra i 18 anni e i 45; diagnosi di SpAa-nonRx da almeno 5 aa e dolore lombare da almeno 3 mesi; una risposta inadeguata o intolleranza ad almeno 1 FANS o impossibilità a tollerare un ciclo di 30 gg di FANS alla dose massimale.

La presenza di sacroileite alla RM in almeno il 50% dei pazienti e valori di PCR al baseline nella norma in almeno il 60% dei pazienti erano inoltre

criteri di stratificazione predefiniti dello studio. Un precedente trattamento con anti-TNF alfa era considerato fra i criteri di esclusione.

L'esito primario valutato era la percentuale di pazienti con riduzione del 20% dei criteri ASAS alla 16° settimana di terapia. L'analisi prevedeva la stratificazione dell'esito primario per età, sesso, stato dell'HLA-B27 (negativo o positivo), RM positiva o negativa, valori di PCR sopra o sotto il limite superiore della normalità, RM negativa e PCR sopra soglia, RM negativa e PCR sotto soglia, RM positiva e PCR sopra soglia, RM positiva e PCR sotto soglia.

Fra gli esiti secondari sono stati valutati ASAS40, BASDAI50 e la remissione parziale secondo ASAS (punteggio VAS inferiore a 20 mm in ciascuno dei 4 domini dell'ASAS20).

Risultati in termini di efficacia (benefici)

I pazienti arruolati (n= 198) avevano in media 31 aa, una durata di malattia di almeno 2 anni (86%), un BASDAI medio di 6,5, un BASFI di 5, erano **positivi alla RM per sacroileite nel 66,5%, avevano valori di PCR sopra il limite della normalità nel 41% e positivi per HLA-B27 nell'82%.**

Il 96% dei pazienti ha completato lo studio.

Alla 16° settimana la percentuale di pazienti che ha ottenuto un ASAS20 è stata superiore nel braccio trattato con golimumab (71,1%) rispetto al placebo (40%) con una differenza assoluta statisticamente significativa fra i due trattamenti del 31,2% [IC95% 17,5%-43,6%].

La stessa analisi stratificata in base alla presenza di segni obiettivi di infiammazione al baseline (evidenza di sacroileite alla RM e/o valori di PCR superiori al valore di normalità), ha mostrato differenze statisticamente significative fra golimumab e placebo (79,9% vs 37,5%) con una differenza fra i due bracci del 39,6% [IC95% 24,6%-52,6%]. Non è stata osservata invece nessuna differenza nel sottogruppo di pazienti con RM negativa e valori di PCR nella norma.

Risultati simili si sono osservati sull'esito ASAS 40 (esito secondario) che è stato raggiunto nel 56,7% dei pazienti trattati con golimumab e nel 23% del gruppo placebo (diff. 33,8% [IC95% 20,4%-46,1%]).

Risultati in termini di sicurezza (rischi)

Lo studio non ha evidenziato nessun evento avverso che possa modificare il profilo di sicurezza di questo farmaco.

Commento ai risultati di efficacia delle revisioni e degli studi presentati.

Il Gruppo di Lavoro (GdL) ritiene che i dati attualmente disponibili non permettano di esprimere

un giudizio di preferenza fra l'uno e l'altro farmaco nella maggioranza dei casi ed auspica la realizzazione di studi di confronto diretto. Inoltre tutte le LG considerate non esprimono una chiara raccomandazione a favore della scelta dell'uno rispetto all'altro sia per quanto riguarda l'efficacia sia per quanto riguarda la sicurezza.

Il Gruppo di Lavoro quindi è concorde nel raccomandare **l'inizio di un trattamento con bDMARDs** (anti-TNF alfa: adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab originatori o biosimilari o un inibitore dell'IL-17A: secukinumab), secondo le indicazioni registrate e considerando le condizioni di rimborsabilità SSN, **nei pazienti che nonostante almeno 2 cicli di trattamento con FANS/COXIB per un periodo di 4-6 settimane al dosaggio massimo tollerato, presentano il seguente grado di attività di malattia:**

- ◆ **Per la spondilite anchilosante:** malattia attiva da ≥ 4 settimane e BASDAI ≥ 4 ;
- ◆ **Per la SpAa-nonRx:** malattia attiva da > 4 settimane, BASDAI ≥ 4 e uno fra:
 - positività alla risonanza magnetica per lesioni infiammatorie alle sacroiliache e/o colonna
 - PCR elevata (non attribuibile ad altre cause sulla base del giudizio clinico dell'esperto).

Il GdL ritiene che nelle SpAa-nonRx con interessamento clinico prevalentemente periferico nelle quali non vi sia indicazione al trattamento con bDMARDs per la componente assiale, il ricorso a un biologico è raccomandato solo dopo fallimento di almeno 1 cDMARDs (SSZ o MTX) assunto per almeno 3 mesi.

In assenza di studi di confronto diretto fra anti-TNF alfa, il GdL ha identificato alcuni elementi clinici di cui tenere conto nella scelta del farmaco nel singolo paziente:

- rischio di riattivazione della malattia tubercolare (etanercept o eventualmente secukinumab);
- malattia infiammatoria intestinale (infliximab o adalimumab se M. Crohn o colite ulcerosa; golimumab se colite ulcerosa);
- manifestazioni oculari (infliximab, adalimumab, golimumab).

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

Tabella 6. Indicazioni registrate per i farmaci biologici (riportate in modo testuale da RCP www.ema.europa.eu—ultimo accesso 12/01/2017), rimborsabilità e regime di fornitura a settembre 2017.

<p>Adalimumab</p>	<p>Spondilite anchilosante (SA) Trattamento dei pazienti adulti affetti da spondilite anchilosante attiva grave in cui la risposta alla terapia convenzionale non è risultata adeguata.</p> <p>Spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica di SA Trattamento dei pazienti adulti affetti da spondiloartrite assiale grave senza evidenza radiografica di SA ma con segni oggettivi di infiammazione rilevati da elevati livelli di Proteina C Reattiva e/o RMN, che hanno avuto una risposta inadeguata a, o sono intolleranti a farmaci antinfiammatori non steroidei.</p> <p>Rimborsabilità e regime di fornitura: H/RRL (ricetta ripetibile limitativa, dermatologo, internista, reumatologo, gastroenterologo).</p>
<p>Infliximab (originatore o biosimilare)</p>	<p>Spondilite anchilosante (SA) Trattamento della spondilite anchilosante grave in fase attiva in pazienti adulti che non hanno risposto in modo adeguato alle terapie convenzionali.</p> <p>Rimborsabilità e regime di fornitura: H/RRL (ricetta ripetibile limitativa, dermatologo, internista, reumatologo, gastroenterologo)</p>
<p>Etanercept (originatore o biosimilare)</p>	<p>Spondilite anchilosante (SA) Trattamento della spondilite anchilosante grave in fase attiva negli adulti che hanno avuto una risposta inadeguata alla terapia convenzionale.</p> <p>Spondiloartrite assiale non radiografica Trattamento della spondiloartrite assiale non radiografica grave, con segni obiettivi di infiammazione come indicato da valori elevati di proteina C reattiva (PCR) e/o evidenza alla risonanza magnetica (RM), negli adulti che hanno avuto una risposta inadeguata ai farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS).</p> <p>Rimborsabilità e regime di fornitura: H/RRL (ricetta ripetibile limitativa, dermatologo, internista, reumatologo).</p>
<p>Golimumab</p>	<p>Spondilite anchilosante (SA) Trattamento della spondilite anchilosante grave in fase attiva, negli adulti che non hanno risposto in modo adeguato alle terapie convenzionali.</p> <p>Spondiloartrite assiale non radiografica Trattamento di pazienti adulti con grave spondiloartrite assiale non radiografica in fase attiva con segni obiettivi di infiammazione come indicato da elevati livelli di proteina C reattiva (PCR) e/o dall'evidenza nella risonanza magnetica per immagini (MRI), che hanno avuto una risposta inadeguata o sono intolleranti ai farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS).</p> <p>Rimborsabilità e regime di fornitura: H/RRL (ricetta ripetibile limitativa, internista, reumatologo, gastroenterologo).</p>
<p>Certolizumab</p>	<p>Spondilite anchilosante (SA) Adulti con spondilite anchilosante attiva grave che hanno avuto una risposta inadeguata o che sono intolleranti ai farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS).</p> <p>Spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica di SA Adulti con spondiloartrite assiale attiva grave senza evidenza radiografica di spondilite anchilosante ma con segni obiettivi di infiammazione rilevati tramite livelli aumentati di proteina-C reattiva (PCR) e/o risonanza magnetica per immagini (RMI), che hanno avuto una risposta inadeguata o che sono intolleranti ai FANS.</p> <p>Rimborsabilità e regime di fornitura: H/RRL (ricetta ripetibile limitativa, dermatologo, internista, reumatologo).</p>

Tabella 6. Indicazioni registrate per i farmaci biologici (riportate in modo testuale da RCP www.ema.europa.eu—ultimo accesso 12/01/2017), rimborsabilità e regime di fornitura a settembre 2017.

Secukinumab	<p>Spondilite anchilosante (SA) Trattamento della spondilite anchilosante attiva in adulti con risposta inadeguata alla terapia convenzionale.</p> <p>Rimborsabilità e regime di fornitura: H/RRL (ricetta ripetibile limitativa, dermatologo, internista, reumatologo).</p>
--------------------	--

Tabella 7. COSTO DI UN ANNO DI TRATTAMENTO (aggiornato al 31 agosto 2017)

I valori indicati in tabella (€) sono stati calcolati sulla base del prezzo di acquisto applicato alla Regione E.R. al netto dell'IVA e alla posologia* indicata in scheda tecnica, in ordine crescente di costo per anno successivo di trattamento.

Farmaco	1° anno di trattamento (€)	Anno successivo al primo (€)
Secukinumab	7.330 ¹	5.174 ²
Infliximab ev (biosimilare)	7.560 ³	5.880 ⁴
Etanercept sc (biosimilare)	8.177 ⁵	8.177 ⁵
Certolizumab sc	9.904 ⁶	8.880 ⁷
Etanercept sc	10.643 ⁵	10.643 ⁵
Infliximab ev (originatore)	13.954 ³	10.850 ⁴
Golimumab sc	10.984 ⁸	10.984 ⁸
Adalimumab sc	11.032 ⁹	11.032 ⁹

***Note: posologia utilizzata per il calcolo dei costi**

- 150 mg alle settimane 0, 1, 2, 3, poi 150 mg ogni mese dalla settimana 4 (pari a 17 somministrazioni il 1° anno).
- 150 mg ogni mese (pari a 12 somministrazioni il 2° anno)
- 5 mg/kg alle settimane 0, 2 e 6 poi ogni 8 settimane (su pazienti di 70 Kg pari a 350 mg e 9 somministrazioni il 1° anno);
- 5 mg/kg ogni 8 settimane (su pazienti di 70 Kg pari a 350 mg e 7 somministrazioni il 2° anno)
- 50 mg ogni settimana (pari a 52 somministrazioni/anno)
- 400 mg alle settimane 0, 2 e 4 poi 200 mg ogni 2 settimane (pari a 27 somministrazioni il 1° anno)
- 200 mg ogni 2 settimane (pari a 26 somministrazioni/anno)
- 50 mg ogni mese (pari a 12 somministrazioni/anno)
- 40 mg ogni 2 settimane (pari a 26 somministrazioni/anno)

Quesito 6

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

RACCOMANDAZIONE

Il Gruppo di Lavoro è concorde nel ritenere che in caso di fallimento, intolleranza o comparsa di effetti collaterali ad un bDMARDs sia appropriato iniziare un altro.

In assenza di dati a supporto della scelta del bDMARDs, il GdL ritiene che questa debba essere fatta caso per caso, considerando:

- la presenza di comorbidità (*vedi quesito 5*),
- il tipo di fallimento (primario o secondario o sospensione per eventi avversi),
- il meccanismo d'azione.

Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

Le evidenze a supporto di un potenziale beneficio dell'uso di un secondo o di un terzo anti-TNF alfa dopo il fallimento di un farmaco della stessa classe sono descritte nel TA report per il NICE (Corbett M 2014). Si tratta di dati che derivano da 12 studi, retrospettivi di coorte o da registri prospettici, che nella maggior parte dei casi (10/12 studi), hanno considerato il trattamento della SA con i tre anti-TNF alfa di uso oramai consolidato (adalimumab, etanercept ed infliximab). La persistenza in trattamento con il 1° anti-TNF alfa osservata è stata del:

- 70-80% dei pazienti al primo anno
- 65-75% al secondo anno
- 70% al terzo anno
- 55% al quinto anno.

Non sono state rilevate differenze statisticamente significative fra adalimumab, etanercept ed infliximab.

La persistenza mediana al trattamento con un anti-TNF, ricavata dai dati del registro danese DANBIO, è stata di:

- 3,1 aa (IC95% 2,6-3,7) per il primo anti-TNF α
- 1,6 aa (IC95% 1,0-2,1) per il secondo anti-TNF α
- 1,8 aa (IC95% 0,9-2,7) per il terzo anti-TNF α

con una percentuale di pazienti ancora in trattamento al secondo anno di terapia al 1°, 2° e 3° anti-TNF alfa rispettivamente del 58%, 47% e 49%.

Rispetto all'efficacia di un secondo e terzo trattamento con anti-TNF alfa (in termini di risposta agli score BASDAI e BASFI a 3-6 mesi), i dati più numerosi provengono dai registri, norvegese NOR-DMARD (Lie E 2011) e danese DANBIO (Glintborg B, 2013) e riguardano solo il trattamento della SA.

I risultati del registro DANBIO sono descritti nella

tabella 7 dove si può osservare che il tempo di permanenza in terapia dei pazienti al 1° e 2° switch è sovrapponibile (1,6 vs 1,8 anni) e che nonostante il 3° anti-TNF alfa (2° switch) induca una risposta inferiore, in assenza di alternative terapeutiche i pazienti continuano la terapia nonostante un beneficio non ottimale.

Gli autori della revisione concludono affermando che l'utilizzo di un secondo e di un terzo anti-TNF alfa è un'opzione ragionevole dopo il fallimento del precedente, nonostante i pazienti responder si riducano di circa il 10% ad ogni switch.

Tabella 7. Dati dal registro DANBIO [Korbet M 2014 - tab. 21 modificata]

	1° anti-TNF α (n=1.436 paz.)	2° anti-TNF α (1° switch) (n= 432 paz.)	3° anti-TNF α (2° switch) (n=137 paz.)
BASDAI 50/20 mm a 6 mesi (% pazienti)	54%	37%	30%
BASDAI: Δ mediana dopo 3 mesi di terapia	-3,1	-2,0	-1,3
BASFI: Δ mediana dopo 3 mesi di terapia	-2,2	-1,6	-1,3
Persistenza mediana in terapia (IC95%)	3,1 anni (2,6-3,7)	1,6 anni (1,0-2,2)	1,8 anni (0,9-2,7)

Da un'analisi di alcuni studi (retrospettivi e longitudinali) si può osservare che la percentuale di risposta allo switch definita come clinicamente rilevante, si attesta fra il 40%-80% (*vedi tab. 8*).

La recente commercializzazione di secukinumab, bDMARD con diverso meccanismo d'azione (anti IL-17), allarga lo spettro delle possibilità di in-

tervento dopo fallimento del 1° anti-TNF alfa.

In particolare, come suggerito anche dalle raccomandazioni ACR/EULAR 2016, in caso di fallimento primario di un anti-TNF alfa (evento ritenuto dagli autori raro) è indicato un tentativo con l'inibitore dell'IL-17. Va ricordato come negli studi registrativi di secukinumab fosse compresa anche una quota (circa il 30%) di pazienti che non avevano risposto ad un precedente trattamento con anti-TNF alfa, e la probabilità di risposta al farmaco è risultata essere indipendente da ciò.

Viceversa, non sono al momento disponibili dati a supporto dell'efficacia di un anti-TNF alfa nei pazienti che hanno fallito una terapia con anti IL-17.

Il Gruppo di Lavoro, in assenza di evidenze conclusive, è concorde nel ritenere che in caso di fallimento di un primo trattamento con bDMARD (definito come una riduzione assoluta del BASDAI < 2 dopo 12 settimane di trattamento con anti-TNF alfa o 16 settimane con anti-IL17) ne sia indicato un secondo, la scelta del quale dovrà considerare:

- le comorbidità
- il tipo di fallimento (primario, secondario, o sospensione per eventi avversi);
- il meccanismo di azione dei bDMARDs disponibili.

Tabella 8. Switch fra anti-TNF α nelle spondiloartriti

Studio	Tipo di studio	N° di pazienti trattati con più di 1 anti-TNF α	Sequenza di switch	Risposta clinica	Esito
Delaunay C 2005	R	15	da IFX a ETA	42,8%	BASDAI
Conti F 2007	L	23	16 da IFX a ETA 7 da ETA a ADA	75% 57%	BASDAI50 PsARC
Cantini F 2006	L	23	da IFX a ETA	61%	ASAS50
Coates LC 2008	R	15	Non specificata (principalmente da IFX a ETA o ADA)	93%	ASAS20
Pradeep DJ 2008	R	16	mix	65%	BASDAI
Spadaro A 2010	R	48	IFX/ETA a ADA	2° > 1°	Ret. Rate
Dadoun S 2011	R	72	Non specificato	2° = 1°	Ret. Rate
Paccou J 2011	R	99	31 da ETA a ADA 25 da IFX a ETA 22 da ETA a IFX	80,8% 1° 82,1% 2°	BASDAI

R= retrospettivi
L= longitudinali

Quesito 7

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

RACCOMANDAZIONE

Il Gruppo di Lavoro (GdL) ritiene che in caso di risposta favorevole, (valutata a 3 mesi dall'inizio del farmaco) il trattamento vada continuato.

La valutazione della risposta, intesa come miglioramento relativo del BASDAI $\geq 50\%$ o assoluto di ≥ 2 punti (vedi quesito 4, allegato 1) deve essere effettuata ogni 6 mesi.

Il GdL, sulla base delle attuali conoscenze e della propria esperienza clinica, ritiene che in caso di remissione prolungata (> 6 mesi) possa essere presa in considerazione una lenta riduzione della posologia del bDMARDs, fino anche all'eventuale sua sospensione.

In caso di riacutizzazione della malattia il GdL raccomanda di riprendere subito il trattamento.

Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

Il trattamento dei pazienti con SA o con SpAa-nonRx con farmaci bDMARDs ha dimostrato di essere efficace, in particolare nel controllo dei segni e dei sintomi di queste malattie. Rispetto alla loro efficacia sul rallentamento della progressione del danno strutturale i risultati osservati negli studi appaiono modesti e i dati disponibili non sono conclusivi.

L'ipotesi della loro progressiva riduzione, fino alla eventuale sospensione, nei pazienti che in corso di un trattamento prolungato sono in remissione clinica stabile è ragionevole, sia in termini di minore esposizione al farmaco che di riduzione dei costi.

Una revisione italiana [Olivieri I 2013] ha descritto i pochi dati disponibili della letteratura.

In uno studio su 42 pazienti con SA trattati con infliximab (5 mg/kg ogni 6 settimane) per 3 anni, il 24% (n=10) dei pazienti è ricaduto (BASDAI ≥ 4) entro la 12^o settimana di sospensione, il 90% (n=38) alla 36^o settimana e ad 1 anno solo un paziente si è mantenuto in remissione (Baraklios X 2005).

Alla riaccensione della malattia tutti i pazienti hanno ripreso il trattamento, con risultati clinici soddisfacenti (Baraklios X 2007).

Analoghi risultati sono stati ottenuti con etanercept (25 mg x 2 volte alla settimana) in 24 pazienti con SA in cui il farmaco era stato sospeso per protratta assenza di segni infiammatori; il 75% dei pazienti (18/24) è ricaduto (BASDAI e VAS per il dolore ≥ 4) entro la 12^o settimana e quasi tutti entro la 24^o settimana (Brandt J 2005). Anche in questo caso il farmaco si è dimostrato nuovamente efficace alla sua reintroduzione.

La strategia di una progressiva riduzione della dose del farmaco è stata valutata in un altro stu-

dio (Navarro-Compàn V 2011), nel quale in 16 pazienti con SA e buon controllo di attività di malattia (BASDAI < 4 e valori di PCR nella norma) è stata progressivamente ridotta la dose di etanercept (sia aumentando l'intervallo tra una somministrazione e l'altra, che riducendo la dose di ogni somministrazione). In questo caso ad un follow-up di 26 mesi nessun paziente ha sperimentato la riaccensione della malattia.

La possibilità di interrompere la terapia con bDMARDs nella SpAa-nonRx è stata valutata in un unico studio dove la sospensione di etanercept è stata seguita da una riaccensione del quadro clinico ad un anno nel 68% dei pazienti. Questa percentuale non è risultata essere inferiore a quella dei pazienti del braccio di controllo che avevano sospeso sulfasalazina anche se una percentuale significativamente superiore dei pazienti trattati con etanercept (33% verso 11%) raggiungeva la remissione (ASAS + remissione alla RM) (Song IH 2012).

Le raccomandazioni ASAS/EULAR 2016 suggeriscono di considerare l'opzione di una riduzione progressiva della terapia con bDMARDs nei pazienti in remissione clinica da almeno 6 mesi. Ciò può essere perseguito o diminuendo la dose di ogni singola somministrazione o, preferibilmente, aumentando l'intervallo tra l'una e l'altra. In caso di remissione stabile durante la lenta riduzione della posologia del bDMARDs si può arrivare anche alla sua sospensione (van der Heijde D 2016)

Il Gruppo di Lavoro (GdL) ritiene che, allo stato attuale delle conoscenze e sulla base della propria esperienza, nei casi di remissione protratta (> 6 mesi) indotta con bDMARDs possa essere considerata una lenta riduzione della posologia, fino alla eventuale sospensione.

In caso di riacutizzazione della malattia il GdL raccomanda di riprendere subito la terapia per il recupero dell'efficacia del trattamento.

Allegato 1.

STRUMENTI CLINIMETRICI PER VALUTARE L'ATTIVITÀ DI MALATTIA - SPA ASSIALE

Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)

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

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

1. Grado di affaticamento/stanchezza avvertito

assente _____ molto intenso

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

assente _____ molto intenso

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

assente _____ molto intenso

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

assente _____ molto intenso

5. Intensità della rigidità provato al momento del risveglio

assente _____ molto intensa

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

0 1/2 1 1 1/2 2 o più ore

Media di 5 e 6

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

punteggio TOTALE/5

Calcolo del punteggio BASDAI

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

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

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

Allegato 2.

STRUMENTI CLINIMETRICI DI AUSILIO PER AVANZARE IL SOSPETTO DIAGNOSTICO DI SPA ASSIALE

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

Criteria di valutazione del dolore lombare suggeriti da esperti e validati

(Sieper J 2009)

Età d'insorgenza <40 anni

Ad insorgenza subdola

Che migliora con l'esercizio fisico

Che non migliora con il riposo

Dolore notturno (che migliora quando ci si alza)

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

Appendice 1. CONFRONTO FRA LE PRINCIPALI LINEE GUIDA INTERNAZIONALI SUL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DELLE SPA

	ASAS 2010 anti-TNF α nelle SpAa (van der Heijde D 2011)	CRA/SRCC 2015 SpA (Rohekar S 2015)	ACR/SAAS/RTN 2015 SA e SpAa-nonRx (Ward MM 2015)	ASAS/EULAR 2016 aSpA (van der Heijde D 2016)
FANS	1° linea di trattamento nei pazienti con dolore e rigidità. Nessuna differenza di efficacia fra le diverse molecole; sono compresi i COXib, preferibili nei pazienti a rischio di sanguinamento gastrico. Preferibile il trattamento continuativo vs quello "on demand" nei casi attivi. Non vengono indicate né la durata né il numero di FANS da utilizzare.	SpAa sintomatiche: in 1° linea. Almeno 2 FANS per un periodo minimo di 2 settimane assunto alla dose max tollerata.	SA ed SpAa-nonRx attiva: in 1° linea. Raccomandazione positiva forte, tranne se presente malattia cronica infiammatoria intestinale attiva. Somministrazione continuativa per tutto il periodo di attività (raccomandazione positiva debole). Nessuna differenza fra le diverse molecole. Almeno 2 FANS assunti per un periodo di 1 mese oppure risposta parziale ad almeno 2 FANS per un periodo di 2 mesi. SA stabile: raccomandazione positiva debole del trattamento "on demand" vs continuo.	Almeno 2 FANS assunti per un periodo minimo di 2 settimane ognuno alla dose max tollerata a meno che non controindicati.
analgesci	Considerare solo quando i FANS sono inefficaci o controindicati	Considerare solo quando i FANS sono inefficaci o controindicati.	Non considerati	Considerare solo quando i FANS sono inefficaci o controindicati.
cDMARD	Non devono essere somministrati anti-TNF α (nessuna evidenza di efficacia per nessun cDMARD, inclusi SSZ e MTX, nelle forme assiali). SSZ può essere presa in considerazione nelle forme periferiche	SpAa con manifestazioni periferiche: è incoraggiato un ciclo di cDMARD, preferenzialmente SSZ, prima del bDMARD.	SA attiva dopo fallimento FANS: raccomandazione negativa debole. SSZ può essere considerata (piccolo beneficio sul dolore al rachide e su indici compositi di artrite periferica) in particolare in paz. con manifestazioni periferiche. SA stabile con componente periferica in tratt. con anti-TNF α associato a cDMARD: raccomandazione positiva debole per sospensione del cDMARD.	SA: nessuna evidenza di efficacia per nessun cDMARD, inclusi SSZ e MTX. SA con componente periferica: può essere considerata SSZ (non MTX).
Steroidi sistemici	Il loro uso non è supportato da evidenze	Possono essere considerati per manifestazioni specifiche per brevi cicli.	SA attiva: raccomandazione negativa forte.	Da non usare nelle forme assiali.
steroidi locali	Possono essere considerati	Nei siti locali di infiammazione, se appropriato.	SA attiva solo nelle SI dopo fallimento di FANS: raccomandazione positiva debole. SA assiale stabile con entesite dopo fallimento di FANS: raccomandazione positiva debole (tranne sugli Achillei, patellari e quadricipitali). SA assiale stabile con artrite periferica dopo fallimento di FANS: raccomandazione positiva debole	Possono essere considerati solo nelle artriti periferiche.
anti-TNF α	SA ad alta attività dopo fallimento di FANS secondo criteri ASAS modificati nel 2009 (2 cicli di due sett. con due diverse molecole). Non è obbligatorio un cDMARD prima o in associazione con il bDMARD. Nessuna differenza fra le diverse molecole, tranne in caso di M. Cronica infiammatoria intestinale (più indicati IFX o ADA). Raccomandato 2° anti-TNF α dopo fallimento del 1°, in particolare dopo fallimento secondario.	SpAa attiva (malattia attiva da almeno 4 sett. BASDAI >4 e opinione dell'esperto) dopo il fallimento di FANS (definito come mancata risposta, o intolleranza, ad almeno 2 FANS per un periodo di 1 mese. *devono essere considerate alcune caratteristiche cliniche e strutturali (VES e/o PCR elevate, rapida progressione all'RX, segni di infiammazione alla RM).	SA attiva dopo fallimento di FANS: raccomandazione positiva forte. Nessuna differenza fra le diverse molecole, tranne in presenza di malattia cronica infiammatoria intestinale o uveite (più indicati IFX o ADA). SA attiva dopo fallimento di un 1° anti-TNF α : raccomandazione positiva debole per un 2° anti-TNF α . SpAa-nonRx attiva dopo fallimento di FANS: raccomandazione positiva debole. Da considerare in particolare se RM positiva per sacrolite e/o PCR alta dopo fallimento di almeno 2 FANS assunti per un periodo di 1 mese oppure risposta parziale ad almeno 2 FANS assunti per un periodo di 2 mesi.	Anti-TNF alfa (ADA, ETA, IFX, GOL, CTZ) come 1° linea bDMARDs, da utilizzare in presenza di tutte le seguenti condizioni: - diagnosi di aSpA (da parte di un reumatologo) - elevata PCR e/o RM positiva e/o Rx positiva* - fallimento di almeno 2 FANS assunti per un totale di 4 settimane - ASDAS \geq 2.1 o BASDAI \geq 4 * necessaria per IFX Nessuna differenza fra le molecole, se presente l'IBD sono più indicati IFX o ADA; il costo è elemento importante di valutazione. Possibile 2° anti-TNF dopo fallimento del 1°, in particolare dopo fallimento secondario.
altri bDMARDs	Nessuna evidenza a supporto dell'uso di farmaci biologici diversi da anti-TNF α .	SpAa: RTX se anti-TNF α controindicato ma solo in paz. naive. Nessuna evidenza per TCZ, ABA e anakinra.	Scarse evidenze per ABA, TCZ, RTX e anakinra; non sono raccomandati nei pazienti con SA attiva dopo fallimento dei FANS in presenza di controindicazioni all'uso di anti-TNF α .	Solo nella SA: per gli anti-IL17 minori dati a disposizione, viene suggerita come 2° linea bDMARD, soprattutto dopo fallimento primario 1° anti-TNF (definito raro).

BIBLIOGRAFIA

- [Amor B 1990] Amor B, Dougados M, Mijiyawa M: Criteri diagnostique des spondylarthropathies. Rev Rhum Mal Osteoartic 1990;57:85-89.
- [Anderson JJ 2001] Anderson JJ et al. Ankylosing Spondylitis Assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. Arthritis and Rheumatism 2001;44(8):1876-86.
- [Baeten D 2015] Baeten D et al. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. N Engl J Med 2015;373:2534-48.
- [Baraklios X 2005] Baraklios X et al. Clinical response to discontinuation of anti-TNF therapy in patients with ankylosing spondylitis after 3 years of continuous treatment with infliximab. Arthritis Res Ther 2005;7:R439-44.
- [Baraklios X 2007] Baraliakos X et al. Safety and efficacy of readministration of infliximab after longterm continuous therapy and withdrawal in patients with ankylosing spondylitis. J Rheumatol 2007;34:510-5.
- [Baraliakos X 2015] Baraliakos X et al. Non-radiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis: what are the similarities and differences? RMD Open 2015;1(Suppl 1):e000053. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000053. eCollection 2015. Review.
- [Bennett AN 2009] Bennett AN et al. Evaluation of the Diagnostic Utility of Spinal Magnetic Resonance Imaging in Axial Spondyloarthritis. Arthritis & Rheumatism 2009;60(5):1331-41.
- [Brandt J 2005] Brandt J et al. Long-term efficacy and safety of etanercept after readministration in patients with active ankylosing spondylitis. Rheumatology 2005;44:342-8.
- [Braun J 2003] Braun J et al. International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2003;62:817-24.
- [Braun J 2011] Braun J et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2011;70:896-904.
- [Braun J 2014] Braun J et al. Optimisation of rheumatology assessments – the actual situation in axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis. Clin Exp Rheumatol 2014;32(S85): S96-S104.
- [Cantini F 2006] Cantini F et al. Switching From Infliximab to Once-Weekly Administration of 50 mg Etanercept in Resistant or Intolerant Patients With Ankylosing Spondylitis: Results of a Fifty-Four-Week Study. Arthritis & Rheumatism 2006;55(5):812-16.
- [Chen J 2013] Chen J, Veras MMS, Lui C, Lin J. Methotrexate for ankylosing spondylitis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 2. Art. No.: CD004524. DO: 10.1002/14651858.CD004524.pub4.
- [Chen J 2014] Chen J, Lin S, Liu C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 11. Art.No:CD004800.DOI:10.1002/14651858.CD004800.pub3.
- [Ciurea A 2013] Ciurea A et al. Rheumatologists of the Swiss Clinical Quality Management Program for Axial Spondyloarthritis. Tumor necrosis factor α inhibition in radiographic and nonradiographic axial spondyloarthritis: results from a large observational cohort. Arthritis Rheum 2013; 65:3096-106.
- [Coates LC 2008] Coates LC et al. Real life experience confirms sustained response to long-term biologics and switching in ankylosing spondylitis. Rheumatol 2008;47:897-900.
- [Conti F 2007] Conti F et al. Switching tumour necrosis factor alpha antagonists in patients with ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: an observational study over a 5-year period. Ann Rheum Dis. 2007;66(10):1393-7.
- [Corbett M 2014] Corbett M et al. TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis without radiographic evidence of ankylosing spondylitis (including a review of technology appraisal 143 and technology appraisal 233. CRD/CHE Technology Assessment Group (Centre for Reviews and Dissemination/Centre for Health Economics), University of York, 2014.
- [Cordero-Coma M 2014] Cordero-Coma M et al. Golimumab as Rescue Therapy for Refractory Immune-Mediated Uveitis: A Three-Center Experience. Mediators of Inflammation 2014; Article ID 717598, 5 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2014/717598>.
- [Cordero-Coma M 2015] Cordero-Coma M et al. Anti-tumor necrosis factor- α therapy in uveitis. Survey of ophthalmology 2015;60:575-89.
- [Dadoun S 2011] Dadoun S et al. Switching between necrosis factor blockers in spondyloarthritis: a retrospective monocentre study of 222 patients Clinical and Experimental Rheumatology 2011; 29: 1010-13.

- [Delaunay C 2005] Delaunay C et al. Infliximab to etanercept switch in patients with spondyloarthropathies and psoriatic arthritis: preliminary data. *J Rheum* 2005;32(11):2183-5.
- [Dougados M 1991], Dougados M et al. The European Spondyloarthropathy Study Group Preliminary Criteria For The Classification Of Spondylarthropathy. *Arthritis and Rheumatism* 1991;34(10): 1218-27.
- [Fagerli KM 2014] Fagerli KM et al. Is there a role for sulphasalazine in axial spondyloarthritis in the era of TNF inhibition? Data from the NOR-DMARD longitudinal observational study. *Rheumatology* 2014;53:1087-94.
- [Feldtkeller E 2000] Feldtkeller E et al. Scientific contributions of ankylosing spondylitis patient advocacy groups. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12:239-47.
- [Féline KFPB 2015] Féline KFPB, van der Burg LRA, Ramiro S, Landewé RBM, Buchbinder R, Falzon L, van der Heijde d. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis) The Cochrane Library 2015, Issue 7.
- [Garrett S 1994] Garret SA et al. New approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994 Dec;21 (12):2286-91.
- [Glintborg B 2013] Glintborg B et al. Clinical response, drug survival and predictors thereof in 432 ankylosing spondylitis patients after switching tumour necrosis factor alpha inhibitor therapy: results from the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1149-55.
- [Haroon N 2013] Haroon N et al. The impact of tumor necrosis factor α inhibitors on radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2013; 65:2645-54.
- [Hermann KGA 2012] Hermann KOGA et al. Descriptions of spinal MRI lesions and definition of a positive MRI of the spine in axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI study group. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1278-88.
- [Kiltz U 2012_1] Kiltz U et al. Do patients with non-radiographic axial spondylarthritis differ from patients with ankylosing spondylitis?. *Arthritis Care Res* 2012;64:1415-22.
- [Kiltz U 2012_2] Kiltz U et al. The degree of spinal inflammation is similar in patients with axial spondyloarthritis who report high or low levels of disease activity: a cohort study. *Ann Rheum Dis* 2012; 71:1207-11.
- [Lie E 2011] Lie E et al. Effectiveness of switching between TNF inhibitors in ankylosing spondylitis: data from the NOR- DMARD register. *Ann Rheum Dis* 2011;70:157-63.
- [Lukas C 2009] Lukas C et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:18-24.
- [Machado P 2011_1] Machado P et al. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Ann Rheum Dis* 2011;70:47-53.
- [Machado P 2011_2] Machado P et al. How to measure disease activity in axial spondyloarthritis? *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:339-45.
- [Machado P 2011_3], Machado P et al. Endorsement of definitions of disease activity states and improvement scores for the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score: Results from OMERACT 10. *J Rheumatol* 2011;38:1502-6.
- [Mandl P 2015] Mandl P et al. EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2015;0:1-13. doi:10.1136/annrheumdis-2014-206971.
- [Maxwell LJ 2015] Maxwell LJ, Zochling J, Boonen A, Singh JA, VerasMMS, Tanjong Ghogomu E, Benkhalti Jandum, Tugwell P, Wells GA. TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 4. Art. No.: CD005468. DOI:10.1002/14651858.CD005468.pub2.
- [Navarro- Compán V 2011] Navarro-Compán et al. Low doses of etanercept can be effective in ankylosing spondylitis patients who achieve remission of the disease. *Clin Rheumatol* 2011;30:993-6.
- [Olivieri I 2013] Olivieri I et al. Can we reduce the dosage of biologics in spondyloarthritis? *Autoimmun Rev* 2013;12(7):691-3.
- [Paccou J 2011] Paccou J et al. Efficacy in current practice of switching between anti-tumour necrosis factor- α agents in spondyloarthropathies. *Rheumatology* 2011;50:714-20.
- [Poddubnyy D 2011] Poddubnyy D et al. Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1369-74.

- [Poddubnyy D 2012] Poddubnyy D et al. Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondylarthritis. *Arthritis Rheum* 2012;64:1388-98.
- [Pradeep DJ 2008] Pradeep DJ et al. Switching anti-TNF therapy in ankylosing spondylitis. *Rheumatology* 2008;47:1726-36.
- [Rohekar S 2015] Rohekar S et al. Research Consortium of Canada Treatment Recommendations for the 2014 Update of the Canadian Rheumatology Association/Spondyloarthritis Recommendations Management of Spondyloarthritis. Part II: Specific Management. *J Rheumatol* 2015;42(4); doi:10.3899/jrheum.141001.
- [Rudwaleit M 2009_1] Rudwaleit M et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009;68:777-83.
- [Rudwaleit M 2009_2] Rudwaleit M et al. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1520-27.
- [Rudwaleit M 2009_3] Rudwaleit M, Haibel H, et al. The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum* 2009;60:717-27.
- [Sieper J 2009] Sieper J et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of Spondylo Arthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis* 2009;68:784-88.
- [Sieper J 2015_GO-AHEAD study] Sieper J et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Sixteen-Week Study of Subcutaneous Golimumab in Patients With Active Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis & Rheumatology* 2015;67(10):2702-12.
- [Singh JA] Singh JA et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011;Issue 2. Art. No.: CD008794.DOI:10.1002/14651858.CD008794.pub2.
- [Smolen JS, 2014] Smolen JS et al. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2014;73:6-16.
- [Song IH 2012] Song IH et al. Frequency and duration of drug-free remission after 1 year of treatment with etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis: 2 year data of the ESTHER trial. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1212-5.
- [Spadaro A 2010] Spadaro A et al. Switching from infliximab or etanercept to adalimumab in resistant or intolerant patients with spondyloarthritis: a 4-year study. *Rheumatology* 2010;49:1107-11.
- [van der Heijde D 2009] van der Heijde D et al. ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1811-18.
- [van der Heijde D 2011] van der Heijde D et al. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:905-08.
- [van der Heijde D 2017] van der Heijde D et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendation for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;0:1-14. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210770.
- [van der Linden S 1984] van der Linden S et al. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;27:361-68.
- [Ward MM 2016] Ward MM et al. American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Care & Research* 2016;68(2):151-66.
- [Zochling J 2006] Zochling J et al. Current evidence for the management of ankylosing spondylitis: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:423-32.