

Linee guida terapeutiche /11

Trattamento farmacologico delle spondiloartriti assiali nell'adulto

***con particolare riferimento
ai farmaci biologici e
agli inibitori della JANUS chinasi***

Aggiornamento ottobre 2024

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

Direzione Generale Cura della persona, Salute e Welfare

Gruppo di lavoro multidisciplinare in Reumatologia RER

Reumatologi

Bezzi A. (Azienda USL Romagna)
Caruso A. (Azienda USL Reggio Emilia)
Ciancio G. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara)
Fusconi M. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna)
Govoni M. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara)
Salvarani C. (Azienda USL Reggio Emilia)
Sebastiani M. (Azienda USL Piacenza)

Metodologia e coordinamento

Magrini N. (Coordinatore scientifico Commissione Regionale del Farmaco)
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 - 2024

© Regione Emilia-Romagna 2024

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 ad agosto 2024

Il presente documento va citato come:

Gruppo di lavoro multidisciplinare in reumatologia Regione Emilia-Romagna. Trattamento sistematico della spondiloartrite assiale nell'adulto, con particolare riferimento ai farmaci biologici. Linee guida terapeutiche n. 11, Aggiornamento ottobre 2024. Assessorato Cura della persona, Salute e Welfare Regione Emilia Romagna.

Premessa

L'aggiornamento del presente documento si è reso necessario per la commercializzazione di nuovi farmaci, per la modifica delle indicazioni autorizzate e rimborsate SSN 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 e degli inibitori delle JANUS chinasi nel trattamento delle spondiloartriti assiali (spondiloartrite assiale radiografica e spondiloartrite assiale non radiografica) 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 (luglio 2023).

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 spondiloartriti assiali?	Quali criteri si utilizzano per la loro diagnosi?	<i>pag. 5</i>	
Quesito 2. Come definire il grado di attività delle spondiloartriti assiali?	Quali sono i fattori prognostici di gravità?	<i>pag. 9</i>	
Quesito 3. Quali sono gli obiettivi generali della terapia nelle spondiloartriti assiali?	Con quale strategia raggiungere gli obiettivi?	<i>pag. 12</i>	
Quesito 4. Qual è lo standard iniziale di cura per le spondiloartriti assiali?	Quali sono i criteri/parametri di risposta al trattamento?	<i>pag. 13</i>	
Quesito 5. Quando iniziare un trattamento con farmaco biologico (bDMARD)	Quali i criteri di scelta fra i bDMARDs?	Quali i dati di sicurezza?	<i>pag. 16</i>
Quesito 6. Qual è il posto in terapia dei tsDMARDs?	Quali i dati di sicurezza?	<i>pag. 25</i>	
Quesito 7. Quale farmaco utilizzare se fallisce il 1° trattamento con bDMARD?	<i>pag. 30</i>		
Quesito 8. Ci sono criteri per ridurre/sospendere la terapia con bDMARD o tsDMARD?	<i>pag. 31</i>		
Allegati	<i>pag. 32</i>		
Appendice 1 Confronto fra le principali linee-guida internazionali	<i>pag. 33</i>		
Bibliografia	<i>pag. 34</i>		

Abbreviazioni

aa = anni	INF = infliximab
ADA = adalimumab	ITT = <i>intention to treat</i>
AP = artrite psoriasica	JAKi = inibitori delle JANUS chinasi
ASAS = <i>Assessment of SpondyloArthritis international Society</i>	LDA = <i>low disease activity</i>
ASDAS = <i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score</i>	LEF = leflunomide
BASDAI = <i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i>	LG = linea guida
BASFI = <i>Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index</i>	MTX = metotressato
BID= due volte al giorno	paz = pazienti
boDMARD = farmaci antireumatici biologici <i>originator</i> modificanti la malattia	PBO = placebo
bsDMARDs = farmaci antireumatici biologici biosimilari modificanti la malattia	PCR = proteina C reattiva
CSA = ciclosporina	Q2W = ogni 2 settimane
cSDMARD = farmaci antireumatici convenzionali di sintesi modificanti la malattia	Q4W = ogni 4 settimane
CZP = certolizumab peghilato	RM = risonanza magnetica
EA = eventi avversi	SEC = secukinumab
ETA = etanercept	sc = sottocute
Eow = <i>every other week</i> (ogni 2 settimane)	sett. = settimana
ev = endovenosa	SpAA = spondiloartriti assiali
FR = fattore reumatoide	SA = spondilite anchilosante
FU = <i>Follow-Up</i>	SpAA-nonRx = spondiloartrite assiale non radiografica
GdL = Gruppo di Lavoro	SpAA-Rx spondiloartrite assiale radiografica
gg = giorni	SSN = Servizio Sanitario Nazionale
GOL = golimumab	SSZ = sulfasalazina
HAQ = <i>Health Assessment Questionnaire</i>	TA = <i>Tecnology Assessment</i>
HCQ = idrossiclorochina	TOFA = tofacitinib
IL = interleuchine	tsDMARDs = farmaci antireumatici “targeted” di sintesi modificanti la malattia
	T2T = <i>treat to target</i>
	UPA = upadacitinib
	VES = velocità di eritrosedimentazione
	vs = versus

Quesito 1

**Che cosa si intende per spondiloartriti assiali?
Quali criteri si utilizzano per la loro diagnosi?**

DEFINIZIONE

Il Gruppo di Lavoro (GdL) recepisce i criteri della **Assesment of SpondyloArthritis international Society (ASAS)** per l'identificazione dei pazienti con **spondiloartrite assiale (SpAA)**. In essa confluiscono i pazienti con:

- ◆ **Spondiloartrite assiale radiografica (SpAA-Rx)** in passato chiamata spondilite anchilosante definita sulla base dei criteri di New York modificati.
- ◆ **Spondiloartrite 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, arrite, 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, arrite, 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-nonRx comprenda non solo i pazienti con SpAA-Rx in fase pre-radiografica ma anche soggetti che non necessariamente progrediranno fino alla forma radiografica. La presenza di segni biochimici o strumentali (RM) di attività infiammatoria aumenta la probabilità di progressione verso la forma radiografica.

Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

Con il termine spondiloartrite si identifica un gruppo eterogeneo di malattie flogistiche che condividono la caratteristica di una infiammazione articolare che interessa primitivamente le entesi e da qui si estende alla membrana sinoviale. Clinicamente l'interessamento articolare può riguardare prevalentemente sia lo scheletro assiale (articolazioni sacroiliache e colonna: spondilite anchilosante, spondiloartriti assiali non radiografiche), sia quello appendicolare (arrite reattiva, arrite psoriasica, arrite di accompagnamento alle malattie infiammatorie croniche intestinali, spondiloartriti indifferenziate) o entrambi. Rispetto alla popolazione generale questi pazienti presentano una maggiore prevalenza dell'antigene di istocompatibilità HLA B27, in particolare nelle forme con interessamento assiale.

Storico capostipite della spondiloartrite assiale è la spondilite anchilosante (SA) per la cui diagnosi si utilizzano 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 (*Tab.4*)
- 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 e psoriasi.

Utilizzando questi criteri, che prevedono imprecindibilmente 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 assimmetrica	2
glutalgia	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.

All'inizio degli anni 2000, considerati il lungo intervallo di tempo tra la comparsa dei segni clinici e di quelli radiologici di sacroileite con il conseguente ritardo nella diagnosi di SA, la documentata capacità della risonanza magnetica (RM) di evidenziare l'infiammazione delle sacroiliache, prima che ne compaiano i segni radiografici ed infine la efficacia degli inibitori del TNF α nel trattamento della SA, si fece strada l'ipotesi che nell'ambito delle spondiloartriti assiali potesse essere possibile identificare i pazienti che avrebbero sviluppato SA, prima che i criteri radiografici fino ad allora utilizzati fossero soddisfatti, con conseguente possibilità di un più precoce ed efficace trattamento.

Nel 2004 il ASsesment of Ankylosing Spondylitis group (ASAS) (che mantenendo lo stesso acronimo modificò il proprio nome in Assessment of SpondyloArthritis international Society) iniziò a lavorare per modificare i criteri

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



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).

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

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 ad almeno 2 delle caratteristiche cliniche/laboratoristiche sopra descritte

Questi nuovi criteri introducono la possibilità di diagnosticare una SpAA anche in assenza di segni radiografici, da cui il nome di spondiloartrite assiale non radiografica (SpAA-nonRx). In questo gruppo sono compresi sia pazienti con segni infiammatori documentati solo alla RM che pazienti senza alcuna evidenza strumentale di infiammazione alle sacroiliache o alla colonna.

Data la aspecificità dei rilievi "spondilitici 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) elaborò due documenti di consenso per individuare le caratte-

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**

Sacroileite all'imaging* con ≥ 1 caratteristica di SpA [#]	oppure	HLA B27 con ≥ 2 caratteristiche di SpA [#]
<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 		

ristiche delle lesioni rilevate con la RM delle sacroiliache (Rudwaleit M 2009_2) e della colonna (Hermann KGA 2012) da utilizzare per la diagnosi. EULAR condivise poi 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_2). 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 di positività dell'HLA B27, alla presenza di artrite periferica, alle manifestazioni extra-articolari e all'attività di malattia (BASDAI); mentre nei pazienti con SA con durata tra 5 e 10 aa vi era una più alta prevalenza di maschi, ed erano più elevati i valori di PCR.

Tabella 4 Criteri della rachialgia infiammatoria (è necessaria la presenza di **almeno 4** dei seguenti 5 criteri) (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)

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.

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).

Sebbene il quadro sintomatico (*burden of disease*) dei pazienti con SpAA-nonRx e con SA sia molto simile e che tra i pazienti con SpAA-nonRx siano verosimilmente presenti tutti quelli che ancora non hanno SA ma lo svilupperanno in seguito, la maggior prevalenza del sesso maschile e la età uguale (leggermente inferiore) del gruppo con SA già diagnosticata indica che probabilmente nel gruppo SpAA-nonRx sono presenti anche soggetti che non svilupperanno SA. 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 (Podubny D 2011).

In una ampia coorte (449 paz) con SpAA-nonRx (DESIR) seguita per anni che disponeva di Rx al baseline, alla fine del periodo di osservazione è stata documentata una progressione a SA in 2 aa solo del 2% (Dougados M 2016). In questo studio sono stati identificati quali fattori indipendenti di questa progressione il fumo, l'HLA B27 e la presenza di sacroileite alla RM.

Nella successiva valutazione della stessa coorte a 5 aa (416 paz) tale progressione è stata rilevata nel 5,1% dei casi. Valutando le progressione radiografica della sacroileite di 1 grado, la progressione è stata del 13,0%, che si riduce al 10,3% se si esclude la progressione dal grado 0 al grado I (Dougados M 2017). La presenza di lesioni infiammatorie alle sacroiliache in RM predice lo sviluppo di lesioni radiograficamente documentabili sia nei paz HLA B27+ [OR 5,9 (IC95% 3,25 - 8,94)] che, in minor misura, in quelli in HLA B27- [OR 2,16 (IC95% 1,04 - 4,51)].

Infine, una revisione narrativa del 2018 che ha preso in considerazione 8 lavori che hanno valutato l'evoluzione da SpAa-nonRx a SA in un intervallo di tempo tra 2 e 11 anni, descrive una prevalenza compresa fra il 2,0% ed il 19% [Protopopov M 2018].

Nel 2019 una revisione sistematica della letteratura ha valutato 60 studi ed esplorato le caratteristiche cliniche e biochimiche dei pazienti con SA ed SpAa-nonRx. L'analisi di questi dati supporta il concetto che nonostante le due condizioni presentino alcune differenze cliniche e bioumorali, esse fanno parte dello spettro di un'unica malattia, la spondiloartrite assiale (Lopez-Medina C 2019).

In un lavoro pubblicato nel 2020 sono state indagate le differenze tra pazienti di sesso maschile e femminile affetti da SpAa (Wright GC 2020). Nei primi sono documentati maggiori livelli di TNF α ed IL-17 e maggior coinvolgimento assiale sia radiografico che funzionale, mentre nelle seconde sono presenti più bassi livelli di IL-17, più alti livelli di estrogeni, una peggiore qualità di vita (legata alla depressione, al dolore neurologico, alla astenia ed alle limitazioni funzionali) ed un maggior coinvolgimento dello scheletro periferico e del tratto cervicale della colonna. Per quanto riguarda le comorbidità, questo lavoro descrive per i soggetti di sesso femminile una maggiore probabilità di presentare fibromialgia (OR:6,5; IC95% 2,5-18,3), asma (OR:2,05; IC95% 1,50-2,79), depressione (OR:1,95; IC5% 1,67-2,27), osteoporosi (OR:1,82; IC95% 1,44-2,29).

Inoltre, nel 2024 è stato pubblicato uno studio di confronto delle caratteristiche cliniche dei pazienti con SpAa-Rx e SpAa-nonRx in una coorte messicana di 148 pazienti (Londono J 2024). In questo lavoro viene riportato che i pazienti con SpAa-Rx sono più frequentemente di sesso maschile, hanno età inferiore, sono più frequentemente HLA B27+, presentano con maggiore frequenza uveiti, entesiti assiali, una più alta attività di malattia, e meno dattiliti.

Nonostante quanto premesso, nel 2024 è stato pubblicato un articolo nel quale, preso atto che le spondiloartriti assiali (SpAa) comprendono sia le forme con alterazioni radiografiche (SpAa-Rx, in passato definite SA) che quelle senza alterazioni radiografiche (SpAa-nonRx) viene proposto di adottare la nomenclatura proposta da ASAS. Entrambe le forme, quindi, vengono identificate con lo stesso termine di spondiloartriti assiali (SpAa) e considerate come parte dello stesso spettro di malattia (van der Heijde D 2023). Analogamente a quanto da tempo accettato per la artrite reumatoide, nella quale la sieropositività per FR e/o anticorpi anticitrullina viene aggiunta come miglior descrittore del singolo paziente, nel contesto della SpAa possono essere aggiunti i termini "radiografica" e "non-radiografica", HLA B27 positiva o negativa, con o senza coinvolgimento periferico o extraarticolare. In questo lavoro però non viene discussa l'osservazione, che a tutt'oggi manca, e cioè la dimostrazione che le SpAa-nonRx col tempo diventeranno tutte SpAa-Rx.

All'opposto, i dati fino ad ora disponibili documentano come solo una quota minoritaria di pazienti presenti questa evoluzione.

Il Gruppo di Lavoro, sulla base 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 (SpAa-Rx)**, che soddisfano i criteri di NY modificati, fino al 2024 chiamata spondilite anchilosante (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 SpAa-non Rx rappresentano un gruppo più eterogeneo rispetto alla SA. Infatti includono pazienti con malattia autolimitantesi o lentamente progressiva 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).

Il GdL, concorda nell'utilizzare la definizione di Rudwaleit 2009 per identificare le SpAa. In linea con EMA che nelle indicazioni terapeutiche autorizzate distingue la Spondilite Anchilosante (SA) dalla Spondiloartrite Assiale non radiografica (SpAa-nonRx), concorda nel mantenere separate le due condizioni nelle proprie raccomandazioni, sostituendo il termine spondilite anchilosante con spondiloartrite assiale radiografica (SpA-Rx).

Quesito 2

Come definire il grado di attività delle spondiloartriti assiali?

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 di malattia delle spondiloartriti assiali, in linea con l'attuale scheda di prescrizione cartacea AIFA (richiesta solo per le forme nonRx) concorda nel mantenere lo score BASDAI ≥ 4 (indicativo di malattia attiva) come indice clinimetrico richiesto per prescrivere bDMARDs o tsDMARDs nelle SpAA. Nella pratica clinica corrente, come suggerito dalle principali raccomandazioni internazionali, suggerisce come preferibile l'uso di ASDAS_{PCR}, che identifica un punteggio $\geq 2,1$ quale indicativo di malattia attiva.

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

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

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 SpAA 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 nella Fig. 1. Un punteggio ≥ 4 è indicativo di malattia attiva.

Tale questionario fu proposto e validato nel 1994 (Garrett S 1994) nei pazienti con SA 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 dal paziente che dal medico (Lukas C 2009, Van der Heijde D 2009) (vedi Fig. 2). 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) tanto.

Successivamente, coerentemente con la scelta di mantenere ASAS come acronimo della Società (in precedenza **A**sessment **A**nkylosing **S**pondylitis group, ora **A**xial **S**pondylo**A**rthritis **S**ociety) ha deciso di mantenere l'acronimo ASDAS (fin qui identificativo di **A**nkylosing **S**pondylitis **D**isease **A**ctivity **S**core) per indicare **A**xial **S**pondylo**A**rthritis **D**isease **A**ctivity **S**core quale indice clinimetrico per valutare l'attività di malattia di tutte le spondiloartriti assiali.

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
- bassa 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 PM 2018) (vedi Fig. 2).

E' disponibile anche un calcolatore ASDAS 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 PM 2011_1); 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; alti valori correlano con una maggiore produzione di sindesmofiti, identifica meglio i pro-

cessi infiammatori, 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 PM 2011_2) ed è utilizzato per la valutazione di efficacia dei farmaci negli studi clinici. Sebbene sia BASDAI che ASDAS siano stati "ideati" e "costruiti" e validati per valutare l'attività di malattia nei pazienti con SA, essi sono stati successivamente ampiamente utilizzati anche nella valutazione dell'attività di malattia delle SpAa-nonRx.

L'aggiornamento delle raccomandazioni congiunte ASAS/EULAR del 2022 delle SpAa suggerisce di utilizzare lo score ASDAS (ora acronimo di Axial Spondyloarthritis Disease Activity Score) quale alternativa preferibile al BASDAI (Ramiro S 2023). In particolare di utilizzare quello con PCR (ASDAS_{PCR}), abbandonando il vecchio ASDAS_{VES}, pur dichiarando che i due punteggi sostanzialmente concordano. In questo documento la malattia viene definita attiva se lo score ASDAS_{PCR} è $\geq 2,1$ o, in alternativa se il BASDAI $\geq 4,0$.

Infine, le recentissime raccomandazioni della **Canadian Rheumatology Association/Spondyloarthritis Research Consortium of Canada** (CRA/SRCC), non individuano un indicatore di attività di malattia specifico ma ne propongono diversi tra cui BASDAI ≥ 4 o ASDAS $\geq 2,1$, senza suggerire una preferenza fra l'uno o l'altro (Rohekar S 2024).

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 preditore 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^o di sigarette/die \times anni di fumo)/20.

II GdL, dopo aver considerato i limiti e i vantaggi dei due metodi di valutazione del grado di attività della malattia proposti (BASDAI e ASDAS), in linea con l'attuale scheda di prescrizione cartacea AIFA concorda nel mantenere lo score BASDAI ≥ 4 (indicativo di malattia attiva) come indice clinimetrico richiesto per prescrivere bDMARDs o tsDMARDs nelle SpAa. Nella pratica clinica corrente, come suggerito dalle principali raccomandazioni internazionali, suggerisce come preferibile l'uso di ASDAS_{PCR}, che identifica un punteggio $\geq 2,1$ quale indicativo di malattia attiva.

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

Fig. 1. Score BASDAI

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 schiena, al collo e all'anca

assente molto intenso

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

assente molto intenso

5. Intensità della rigidità provata al momento del risveglio

assente molto intenso

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

0 ore 1/2 ora 1 ora 1+1/2 ora ≥2 ore

Calcolo del punteggio **BASDAI**

$$\{ 1 + 2 + 3 + 4 + [(5 + 6)/2] \} / 5 =$$

Fig 2. Score ASDAS e rispettivi criteri di gravità e di miglioramento clinico (Machado PM 2018)

Back Pain [0-10]

< 1.3

< 2.1

> 3.5

Inactive Disease

Low Disease Activity

High Disease Activity

Very High Disease Activity

Duration Morning Stiffness [0-10]

Patient Global [0-10]

Peripheral Pain/Swelling [0-10]

C-Reactive Protein (mg/l)

Erythrocyte Sedimentation Rate (mm/hr)

ASDAS-CRP

ASDAS-ESR

Δ ≥ 1.1

Clinically Important Improvement

Δ ≥ 2.0

Major Improvement

Quesito 3

Quali sono gli obiettivi generali della terapia nelle spondiloartriti assiali?

Con quale strategia raggiungere gli obiettivi?

DEFINIZIONE

Il Gruppo di Lavoro, condivide i principi generali proposti dalle principali linee-guida ed in particolare riconosce come obiettivi primari del trattamento dei pazienti con SpAa:

- il controllo di segni e sintomi;
- la preservazione/miglioramento della qualità della vita dei pazienti;
- la prevenzione del danno strutturale;
- il mantenimento/ripristino della capacità funzionale e della partecipazione sociale;
- la remissione clinica o una attività di malattia bassa.

Tali obiettivi vanno condivisi con ed adattati ad ogni singolo paziente utilizzando una strategia di trattamento mirata all'obiettivo (*treat to target*), avendo bene in mente che in alcuni casi tale obiettivo non è pienamente raggiungibile.

A differenza di altre malattie infiammatorie croniche reumatologiche nelle quali alla riduzione della attività di malattia, valutata con opportuni indici clinimetrici, corrisponde un miglior esito a distanza nel tempo, nelle spondiloartriti assiali solo ASDAS presenta una modesta capacità di predire il peggioramento dei sindesmofiti.

Per questo motivo tutte le LG concordano nel definire l'obiettivo del trattamento non nel preciso valore di un indice clinimetrico quanto nella enunciazione di obiettivi generici quali 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 laboratoriali di significativa attività infiammatoria di malattia" oppure
- "attività minima di malattia", definita caso per caso (Smolen JS, 2014).

Tutte le LG concordano sulla necessità di comunicare e condividere tali obiettivi con il paziente "ispirandosi", ma non applicandola rigidamente, ad una strategia di trattamento mirato ad un obiettivo (*treat to target* - T2T)

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 T2T, 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 le spondiloartriti assiali?

Quali sono i criteri/parametri di risposta al trattamento?

RACCOMANDAZIONE

Le classi di farmaci considerate da tutte le LG sono

- FANS
- Glucocorticoidi
- csDMARDs (SSZ; MTX)

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

L'uso dei glucocorticoidi per via sistemica non è supportato da evidenze e non è raccomandato.

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

Per valutare la risposta ad un trattamento il GdL ha concordato di utilizzare, oltre alla necessaria valutazione di risposta alla terapia da parte del Clinico, come riferimenti clinimetrici una riduzione dello score BASDAI e ASDAS_{PCR} dopo 4-6 settimane di trattamento (FANS), dopo 12 settimane (csDMARDs e bDMARDs):

- BASDAI: ≥50% o assoluto di ≥2 punti.
- ASDAS_{PCR}: ≥1,1

Il gruppo di lavoro ha considerato le più recenti linee guida prodotte delle società scientifiche americane, europee ed italiana. In particolare sono state analizzate:

- *2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/ Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis*, redatte seguendo la metodica GRADE (Ward MM 2019);
- *The Italian Society for Rheumatology recommendations for the management of axial spondyloarthritis*, redatte utilizzando lo standard della collaborazione ADAPTE (Manara M 2021);
- *ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update*, redatte utilizzando l'EULAR Standardized Operating Procedures (SOPs)(Ramiro S 2023);
- *Canadian Rheumatology Association/ Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Living Treatment Recommendations for the Management of Axial Spondyloarthritis*, redatte secondo la metodica GRADE-ADOLOPMENT (Rohek S 2024).

Tutte le LG/Raccomandazioni delle linee guida 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 SpAA-Rx che per le SpAA-nonRx, anche se la maggioranza degli studi pubblicati riguarda il trattamento della SpAA-Rx.

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, essendo quindi potenzialmente in grado di modificare il decorso della malattia.

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, tranne quelle canadesi che indicano una preferenza per celecoxib in caso di coesistente IBD. Nelle altre LG viene segnalata la necessità di porre particolare cautela nei pazienti con malattia infiammatoria cronica 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 TNFα del 2010 tale termine è stato modificato in 2 cicli di due settimane con due diversi FANS.

E' interessante segnalare come nel 2015 la Cochrane Collaboration abbia pubblicato una revi-

sione sulla efficacia dei FANS in queste due patologie nella quale ogni molecola viene utilizzata per 6 settimane (Féline KFPB 2015).

Tutte le LG nei casi in cui la malattia sia responsiva ai FANS, pongono raccomandazione positiva debole sul loro utilizzo continuativo, mentre nei casi che richiedono un trattamento di seconda linea per indurre e mantenere la remissione è preferibile un loro utilizzo *on demand*.

Il Gruppo di Lavoro concorda nel raccomandare quale prima linea di trattamento nelle SpAA 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 e va considerata con prudenza anche in quelli con malattia in remissione.

I farmaci analgesici, a differenza dei FANS, rivestono esclusivamente un ruolo sintomatico e solo paracetamolo e tramadololo sono presi in considerazione nelle LG ASAS/EULAR 2022.

GLUCOCORTICOIDI

Le infiltrazioni **locali di glucocorticoidi** sono raccomandate da tutte le LG nelle forme di sacroileite isolata o nelle localizzazioni esclusivamente entesitiche, quando la sede non ne costituisca controindicazione (tendini di Achille, patellari, quadricipitali). Al contrario, l'uso **sistemico dei glucocorticoidi** nelle SpAA non è supportato da evidenze ed in tutte le linee-guida esaminate viene formulata indicazione negativa forte.

Il Gruppo di Lavoro concorda nel non raccomandare l'uso dei glucocorticoidi per via sistematica nei pazienti con SpAA.

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

csDMARDs

Non c'è evidenza di efficacia di nessun farmaco di questa classe nella terapia delle SpAA.

Tutte le LG attribuiscono ai csDMARDs 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)

E' il csDMARD più studiato nelle SA. La più recente revisione Cochrane (Chen J 2014) non documenta 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.

Metotressato (MTX)

Una revisione Cochrane non ha messo in evidenza alcun beneficio del MTX nella SA (Chen J 2013). Uno solo dei tre RCT 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 delle SpAA viene mutuata dai dati pubblicati sull'artrite psoriasica. Mentre le raccomandazioni ACR/SAA/SPARTAN 2019 e SIR 2021 suggeriscono una preferenza per SSZ rispetto a MTX, le LG ASAS/EULAR 2022 citano solo SSZ. Le LG CRA/SRCC non prendono in considerazione i csDMARDs, vista la loro documentata inefficacia sulle localizzazioni assiali.

Per quanto riguarda i rischi del trattamento con csDMARDs 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 csDMARDs 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.

In passato la maggior parte degli studi che hanno valutato l'efficacia del trattamento farmacologico delle SpAA, prevalentemente la SA, hanno utilizzato quale criterio di risposta una riduzione relativa dello score BASDAI di almeno il 50%, oppure una sua riduzione assoluta ≥ 2 punti.

E' possibile valutare la risposta al trattamento utilizzando il punteggio ASDAS_{PCR} (vedi quesito 2).

Un decremento $\geq 1,1$ unità definisce un miglioramento clinicamente rilevante ed un decremento ≥ 2 unità definisce un miglioramento clinico maggiore.

Le quattro LG considerate propongono diversi obiettivi della terapia, che indirettamente identificano la buona risposta:

- **ACR/SAA/SPARTAN 2019:** il raggiungimento di un punteggio ASDAS $< 1,3$ (malattia inattiva) o in alternativa $< 2,1$ (malattia ad attività bassa);
- **SIR 2021:** decremento di ASDAS $\geq 1,1$ o un miglioramento dello score BASDAI ≥ 2 punti;

- **ASAS/EULAR 2022:** decremento di ASDAS ≥ 1.1 associato alla opinione positiva del reumatologo.
- **CRA/SRCC 2024:** decremento di ASDAS ≥ 1.1 o un miglioramento dello score BASDAI ≥ 2 punti

Per la valutazione della risposta al trattamento il GdL, prendendo atto delle diverse opzioni proposte nelle raccomandazioni esaminate, sulla base delle indicazioni dalla SIR 2021, e della propria esperienza clinica, concorda di utilizzare una riduzione dello score BASDAI di almeno il 50% o di almeno 2 punti oppure una riduzione dello score ASDAS_{PCR} di 1,1 punti o maggiore.

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

Quesito 5

- Quando iniziare un trattamento con bDMARD ?**
Quali i criteri di scelta fra i bDMARDs ?
Quali i dati di sicurezza ?

RACCOMANDAZIONE

Il Gruppo di Lavoro raccomanda di iniziare il trattamento con bDMARDs (**anti-TNF α: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab originatori o biosimilari o un inibitore dell'IL-17A: secukinumab**), **considerando le vigenti condizioni di rimborcabilità SSN**, nel rispetto delle indicazioni terapeutiche autorizzate 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 SpAA-Rx:** malattia attiva ($\text{BASDAI} \geq 4$ o $\text{ASDAS}_{\text{PCR}} \geq 2,1$) da almeno 4 settimane
 - ◆ **per la SpAA-nonRx:** malattia attiva ($\text{BASDAI} \geq 4$ o $\text{ASDAS}_{\text{PCR}} \geq 2,1$) da almeno 4 settimane, **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).

Premesso che i dati di efficacia e sicurezza disponibili per gli anti-TNFα sono più consolidati, 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 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 uveite

Avendo garantita la disponibilità di tutti i farmaci, nell'ambito delle diverse classi (anti-TNFα ed anti IL-17A) ed all'interno della classe degli anti-TNFα, nell'uso prevalente e in assenza di specifiche motivazioni cliniche, a parità di efficacia, si dovrebbero privilegiare i farmaci con il miglior rapporto costo-opportunità, ponendo particolare attenzione ai farmaci biosimilari e condividendo la scelta con il paziente.

Quando iniziare un trattamento con farmaci biologici

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

- delle prove di efficacia disponibili,
- delle raccomandazioni delle principali LG, ha concordato che prima di iniziare la terapia con farmaco biologico si dovranno valutare:
 - il grado di attività della malattia,
 - la presenza di fattori prognostici negativi,
 - la risposta ottenuta da un precedente trattamento con almeno 2 cicli di 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 renda necessario controllare le manifestazioni articolari periferiche.

In particolare, rispetto al grado di attività di malattia richiesto per iniziare un trattamento con bDMARDs il GdL ha identificato i seguenti criteri:

- ◆ **per la SpAA-Rx:** malattia attiva da ≥ 4 settimane e $\text{BASDAI} \geq 4$ o $\text{ASDAS}_{\text{PCR}} \geq 2,1$;
- ◆ **per la SpAA-nonRx:** malattia attiva da ≥ 4 settimane, $\text{BASDAI} \geq 4$ o $\text{ASDAS}_{\text{PCR}} \geq 2,1$ 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 autorizzati per il trattamento della SA e delle SpAA-nonRx appartengono a due diverse classi:

anti-TNF α

- **Adalimumab (ADA):** è una anticorpo monoclonale ricombinante umano (IgG1).
- **Certolizumab pegol (CZP):** è un frammento Fab' di anticorpo monoclonale ricombinante umanizzato coniugato con polietilenglicole (PEG).
- **Etanercept (ETA), o suo biosimilare:** è una proteina di fusione costituita dalla porzione extracellulare del recettore p75 per il TNF α associato al frammento Fc di una IgG1 umana.
- **Golimumab (GOL):** è un anticorpo monoclonale ricombinante umano (IgG1k) prodotto da una linea cellulare di ibridomi murini.
- **Infliximab (INF), o suo biosimilare:** è un anticorpo monoclonale chimerico, umano-murino.

inibitori dell'IL-17A

- **Secukinumab (SEC):** è un anticorpo ricombinante umano (IgG1k) prodotto in cellule ovariche di criceto cinese.
- **Ixekizumab (IXE):** è un anticorpo monoclonale (IgG4) umanizzato che lega l'IL-17A/F.

Adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab e secukinumab sono attualmente rimborsati dal SSN per entrambe le indicazioni (SpAA-Rx e SpAA-nonRx), infliximab è registrato e rimborsato solo per il trattamento della SpAA-Rx mentre ixekizumab non è rimborsato SSN per entrambe le indicazioni (vedi Tabella 5 e 6).

Il GdL, in assenza di specifiche evidenze, sulla base delle raccomandazioni ACR/SAA/SPARTAN 2019, SIR 2021, ACR/EULAR 2022, CRA/SPRCC 2024, della propria esperienza clinica e delle indicazioni rimborsate da AIFA suggerisce di utilizzare i seguenti elementi clinici per indirizzare la scelta del farmaco nel singolo paziente:

- in presenza di malattia infiammatoria intestinale: non somministrare SEC e 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.
- 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.

Il GdL concorda che in assenza degli elementi clinici sopra indicati, avendo garantita la disponibilità di tutti i farmaci, nell'ambito delle diverse classi (anti-TNF α e inibitore dell'interleuchina 17A) ed all'interno della classe degli anti-TNF α , nell'uso prevalente e in assenza di specifiche mo-

tivazioni cliniche, si dovrebbero privilegiare i farmaci con il miglior rapporto costo-opportunità, ponendo particolare attenzione ai farmaci biosimilari e condividendo la scelta con il paziente.

Benefici e rischi dei bDMARDs

Il GdL ha deciso di non descrivere i singoli studi registrativi degli anti-TNF α (numerosi e ormai datati) e di presentare invece, i dati di efficacia e sicurezza che derivano dalle due più recenti revisioni sistematiche della letteratura:

- una revisione Cochrane che ha valutato l'efficacia e la sicurezza dei farmaci anti-TNF α (ADA, ETA, GOL e INF) nel trattamento della sola SA (Maxwell LJ 2015);
- la elaborazione del Gruppo di *Health Technology Assessment* della York University, utilizzata dal NICE per l'aggiornamento del TA sui farmaci anti-TNF α nel trattamento della SA (ADA, CZP, ETA, GOL, INF) e SpAA-non Rx (ADA, CZP, ETA, INF) (Corbett M 2014). I risultati di questo HTA verranno descritti separatamente per SpAA-Rx e SpAA-nonRx.

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

Infine, per SEC vengono descritti gli studi registrativi per il trattamento della SA (Baeten D 2015) e della SpAA-nonRx (Deodhar A 2021_1)

Spondilite anchilosante: anti-TNF α

La **revisione Cochrane** aveva l'obiettivo di valutare l'efficacia e la sicurezza degli anti-TNF α (ADA, ETA, GOL ed INF) rispetto al placebo o alla terapia convenzionale nei 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 (per un totale di 3.308 pz) della durata di almeno 24 settimane; dei 18 studi utilizzati per la metanalisi, 4 hanno valutato ADA (783 pz.), 8 ETA (906 pz.), 2 GOL (429 pz.), 3 INF (424 pz.). Un solo studio (n=50 paz.) ha confrontato in modo diretto ETA vs INF ma la sua conduzione non era in cieco ed è stata considerato 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 comorbilità (coinvolgimento di articolazioni periferiche, malattie infiammatorie croniche intestinali, psoriasi).

Gli esiti valutati dalla revisione sono stati: l'ASAS₄₀ ed il BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*); 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: valutazione globale del paziente (VAS), dolore (VAS), funzionali-

tà fisica (BASFI) ed infiammazione (media dei 2 quesiti sulla rigidità del BASDAI valutati con VAS) [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.

Caratteristiche demografiche

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, HCQ) corticosteroidi orali a dosi stabili. Ai 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.

Risultati in termini di efficacia (ASAS₄₀)

Complessivamente rispetto al placebo i pazienti trattati per almeno 6 mesi con gli anti-TNFα 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 ADA [RR 3,35; (IC95% 2,49 - 4,91)]
- 43% con ETA [RR 3,31 (IC95% 2,38 - 4,53)]
- 38% con GOL [RR 2,90 (IC95% 1,90 - 4,23)]
- 53% con INF [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 (BASFI, scala da 1 a 10)

La revisione ha osservato una riduzione media dal baseline statisticamente significativa e clinicamente rilevante per tutti gli anti-TNFα 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-TNFα 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-TNFα 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-TNFα per nessuno degli esiti valutati.

Risultati in termini di sicurezza

I pochi casi di sospensione del trattamento con anti-TNFα 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.

La **revisione NICE** aveva l'obiettivo di valutare l'efficacia, la sicurezza e il profilo costo/efficacia degli anti-TNFα in commercio con lo scopo di definire, sulla base delle prove disponibili, il posto in terapia di questa classe di farmaci nel trattamento non solo della SA e ma anche delle SpAA-non Rx attive 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 riguardavano la SA e 4 la SpAA-non Rx ed 1 entrambe le malattie.

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 includeva 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.

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 in termini di efficacia

Nei 20 RCT che hanno valutato la SA (4 ADA, 1 CZP, 7 ETA, 3 GOL, 5 INF) 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-TNFα 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 INF;
- 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 e 4,86 per INF

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 INF (-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.

Spondilite anchilosante: anti IL-17

L'efficacia e la sicurezza di secukinumab (SEC) nella spondilite anchilosante è stata dimostrata in due RCT in doppio cieco multicentrici, di superiorità rispetto a placebo, di disegno simile, i cui risultati sono stati pubblicati nello stesso articolo (Baeten D 2015). I pazienti (n=590) di età > 18 erano affetti da SA (secondo i criteri di New York modificati) con attività di malattia moderata-grave (BASDAI \geq 4), dolore al rachide (scala VAS \geq 4) e una risposta inadeguata 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-TNFα. 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 SEC 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.)

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

L'esito primario, valutato alla 16° settimana di trattamento era rappresentato, in entrambi 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 secondario 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 quella del MEASURE2 era di 5 anni.

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

Risultati in termini di efficacia

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 (\pm 17); circa il 28% dei pazienti non aveva risposto o era intollerante ad un precedente trattamento con un anti-TNFα.

Alla 16° settimana una quota maggiore di pazienti trattati con SEC 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 secondario) 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 SEC 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 SEC (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-TNFα (68.2% nei paz. naïve e 50% nei pazienti non responder all'anti-TNFα) e che il beneficio del trattamento non era statisticamente significativo in pazienti che avevano sospeso l'anti-TNFα per problemi di tollerabilità.

Risultati in termini di sicurezza

SEC 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: rinfaringiti, 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 SEC nella psoriasi, artrite psoriasica e SA, 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

Spondiloartrite assiale-non radiografica: anti-TNF_a

La revisione **NICE** (le cui caratteristiche principali sono state riportate nel precedente paragrafo) ha considerato 5 RCT (2 ADA, 1 CZP, 1 ETA, 1 INF) 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.

Risultati in termini di efficacia

Nello specifico 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

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 ma è ragionevole ipotizzare che non sia significativamente diverso da quello nella SA e comunque ad oggi ben documentato.

Golimumab (GOL).

Poiché GOL non è compreso nella sopraccitata revisione del NICE, il gruppo di lavoro ha valutato i risultati del suo studio registrativo.

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 GOL 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. Non era consentito un precedente trattamento con anti-TNF_a.

I pazienti sono stati stratificati in base a presenza/assenza di sacroileite alla RM (almeno il 50% doveva risultare positiva) ed alla normalità di hsPCR (almeno il 60% doveva avere PCR nella norma) al baseline.

L'esito primario era ASAS₂₀ alla 16° settimana di terapia. Questo è stato poi analizzato in sot-

togruppi in base ad alcune caratteristiche: età, sesso, stato dell'HLA B27 (negativo o positivo), RM positiva o negativa, valori di PCR sopra o sotto i limiti superiori 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.

Esiti secondari principali erano: 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

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

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 GOL (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 GOL e placebo (79,9% vs 37,5%) con una differenza fra i due bracci del 39,6% [IC95% 24,6%-52,6%]. Va sottolineato che 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 ASAS₄₀ (esito secondario) che è stato raggiunto nel 56,7% dei pazienti trattati con GOL e nel 23% del gruppo placebo (diff. 33,8% [IC95% 20,4%-46,1%]).

Risultati in termini di sicurezza

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

Spondiloartrite assiale-non radiografica: anti IL-17

Si tratta di un RCT multicentrico (129 centri in 24 nazioni) in doppio cieco di superiorità di SEC vs placebo su 555 pazienti adulti (età ≥ 18 aa) con malattia attiva (sacroileite alla RM e/o PCR > 0,5 mg/dL) nonostante almeno 4 settimane di terapia con almeno 2 FANS alle dosi massime consentite o tollerate (Deodhar A 2021_1].

Erano ammessi co-trattamenti a dosi stabili con csDMARDs (SSZ ≤ 3 g/die; MTX ≤ 25 mg/sett; prednisone ≤ 10 mg/die) e/o pregresso trattamento con 1 anti-TNF_a

Il disegno dello studio prevedeva la sospensione di csDMARDs e bDMARDs in corso con tempestiche diverse da molecola a molecola per assicurare la completa clearance.

Visto che EMA ed FDA richiedevano valutazioni di efficacia diverse, il programma di studio prevedeva due diversi piani di somministrazione del farmaco e di valutazione dei risultati. Per questo lo studio, nonostante fosse vs placebo, prevedeva 3 bracci nei quali i pazienti sono stati randomizzati 1:1:1 a ricevere:

- SEC 150 mg/sc al baseline, poi alle settimane 1, 2, 3, 4 e poi ogni 4 sett (185 pz; gruppo con dose di carico -LD, piano A per EMA);
- SEC 150 mg/sc al baseline e poi ogni 4 sett (184 pz; gruppo senza dose di carico -NLD, piano B, per FDA);
- PBO (186 pz)

tutti i pz (LD, NLD o P) che alla 20° sett. non avevano raggiunto una risposta giudicata clinicamente adeguata potevano passare a SEC 150 mg o *standard of care*, mantenendo il cieco.

L'esito primario per EMA (piano A) era la % di raggiungimento di ASAS₄₀ alla sett 16 nei pazienti anti-TNFα naïve trattati con la dose di carico, per FDA (piano B) la % di raggiungimento di ASAS₄₀ alla sett 52 nei pazienti anti-TNFα naïve trattati senza dose di carico.

Gli esiti secondari principali erano: ASAS₄₀ in tutti i pazienti e solo nei paz anti-TNFα naïve alla settimana 16 (per EMA) e alla settimana 52 (per FDA) inoltre per EMA alla sett 16 e per FDA alla sett 52: ΔASAS5/6; ΔBASDAI; BASDAI₅₀; ΔhsPCR; ΔBASFI; Δ edema score SI in RM; ΔASAS₂₀; Δ dei domini fisici SF-36; Δ *Ankylosing Spondylitis Quality of Life* (ASQoL); remissione parziale ASAS; malattia inattiva (ASDAS_{PCR}).

Risultati in termini di efficacia

Il 46% dei pazienti era di sesso maschile, con età media compresa tra 39,1 e 39,8 aa nei tre gruppi, una durata dei sintomi di circa 8,5 aa e della diagnosi di circa 2,6 aa. Il BASDAI medio al baseline era compreso tra 6,8 e 7,1 nei tre gruppi con un ASDAS medio tra 3,5 e 3,7. 501 pazienti (90%) erano anti-TNFα naïve. SEC si è dimostrato superiore al PBO nel raggiungere l'esito primario in entrambi i piani di studio. Infatti, per quanto riguarda EMA (piano A) alla 16° settimana il 41,5% dei pazienti anti-TNFα naïve del gruppo LD aveva raggiunto ASAS₄₀, vs il 29,2% di quelli in placebo (OR 1,72 [IC95%: 1,09-2,70]).

Per quanto riguarda FDA il 39,8% dei pazienti anti-TNFα naïve del gruppo NLD aveva raggiunto ASAS₄₀, vs il 19,9% di quelli in PBO (OR 2,67, [IC95%: 1,64-4,36]).

Anche tutti gli esiti secondari sono stati raggiunti. Per quanto riguarda la sicurezza SEC ha mostrato un profilo analogo a quello dei lavori autorizzativi per la spondilite anchilosante e degli studi *post-marketing*.

Cosa dicono le linee guida rispetto alla scelta fra bDMARD.

Nelle raccomandazioni ACR/SAA/SPARTAN 2019 si menziona specificamente l'uso di anti-TNFα, mentre IL-17i è suggerita nei pazienti in cui è controindicato l'anti-TNFα.

Le linee guida SIR 2021, ASAS/EULAR 2022 e CRA/SCRCC 2024 posizionano gli anti-TNFα e SECU sostanzialmente alla pari. SIR raccomanda di porre particolare attenzione al costo nella scelta del farmaco. Tutte le linee guida raccomandano un anti-TNFα in presenza di uveite e controindicano

IL-17i in presenza di IBD. Sia ACR/SAA/SPARTAN 2019 che SIR 2021 non raccomandano lo switch a biosimilare nei pazienti già in trattamento con anti-TNFα originatore.

Commento ai risultati di efficacia delle revisioni, degli studi presentati e alle raccomandazioni delle linee guida.

Tutti questi farmaci si sono dimostrati efficaci vs placebo nel controllare la sintomatologia e le limitazioni funzionali nei pazienti con spondiloartriti assiali che non rispondono ai FANS.

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 sono inferiori a quanto avviene nella artrite reumatoide.

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 definirne la superiorità di uno rispetto ad un altro in termini di efficacia e sicurezza.

Anche le linee guida non individuano criteri forti per decidere con quale farmaco biologico iniziare il trattamento nella SA e nella SpAa-nonRx tranne in caso di comorbidità o controindicazioni.

II GdL, in assenza di specifiche evidenze, sulla base delle raccomandazioni/linee guida valutate, della propria esperienza clinica e delle indicazioni rimborsate da AIFA suggerisce di utilizzare i seguenti elementi clinici per indirizzare la scelta del farmaco nel singolo paziente:

- in presenza di malattia infiammatoria intestinale: non somministrare SEC e 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.

- 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.

Il GdL concorda che in assenza degli elementi clinici sopra indicati, avendo garantita la disponibilità di tutti i farmaci, nell'ambito delle diverse classi (anti-TNF α e inibitore dell'interleuchina 17A) ed all'interno della classe degli anti-TNF α , nell'uso prevalente e in assenza di specifiche motivazioni cliniche, a parità di efficacia, si dovrebbero privilegiare i farmaci con il miglior rapporto costo-opportunità, ponendo particolare attenzione ai farmaci biosimilari e condividendo la scelta con il paziente.

Tabella 5. 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 2024.

Adalimumab	<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>Limitatamente alla SpAA-nonRx compilare la scheda di prescrizione cartacea AIFA GU 229 del 21 settembre 2021.</p>
Infliximab (originatore o biosimilare)	<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>
Etanercept (originatore o biosimilare)	<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>Limitatamente alla SpAA-nonRx compilare la scheda di prescrizione cartacea AIFA GU 229 del 21 settembre 2021.</p>
Golimumab	<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 anti-infiammatori non steroidei (FANS).</p> <p>Rimborsabilità e regime di fornitura: H/RRL (ricetta ripetibile limitativa, internista, reumatologo, gastroenterologo).</p> <p>Limitatamente alla SpAA-nonRx compilare la scheda di prescrizione cartacea AIFA GU 229 del 21 settembre 2021.</p>
Certolizumab	<p>Spondilite anchilosante (SA) Adulti con spondilite anchilosante attiva grave che hanno avuto una risposta inadeguata o che sono intolleranti ai farmaci anti-infiammatori 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 (MRI), 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> <p>Limitatamente alla SpAA-nonRx compilare la scheda di prescrizione cartacea AIFA GU 229 del 21 settembre 2021.</p>

Tabella 5. Indicazioni registrate per i farmaci biologici (*riportate in modo testuale da RCP www.ema.europa.eu – ultimo accesso 30/08/2024*), rimborsabilità e regime di fornitura a settembre 2024

Secukinumab	<p>Spondilite anchilosante (SA) Trattamento della spondilite anchilosante attiva in adulti con risposta inadeguata alla terapia convenzionale.</p> <p>Spondiloartrite assiale non radiografica Trattamento della spondiloartrite assiale non radiografica attiva con segni oggettivi di infiammazione come indicato da elevati livelli di proteina C reattiva (CRP) e/o da immagini di risonanza magnetica (MRI) in adulti con risposta inadeguata a farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS).</p> <p>Rimborsabilità e regime di fornitura: H/RRL (ricetta ripetibile limitativa, dermatologo, internista, reumatologo).</p> <p>Limitatamente alla SpAA-nonRx compilare la scheda di prescrizione cartacea AIFA GU 229 del 21 settembre 2021.</p>
Upadacitinib 15 mg	<p>Spondilite anchilosante (SA) Trattamento della spondilite anchilosante attiva nei pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata alla terapia convenzionale.</p> <p>Rimborsabilità e regime di fornitura: H/RRL (ricetta ripetibile limitativa, dermatologo, internista, reumatologo, gastroenterologo). Scheda prescrizione cartacea AIFA GU 126 del 31 maggio 2023</p> <p>Spondiloartrite assiale non radiografica Trattamento della spondiloartrite assiale non radiografica attiva nei pazienti adulti con segni oggettivi di infiammazione, come indicato dai livelli elevati di proteina C-reattiva (CRP, C-reactive protein) e/o dalla risonanza magnetica per immagini (RMI), che hanno avuto una risposta inadeguata ai farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS).</p> <p>Rimborsabilità e regime di fornitura: NON rimborsata SSN GU 66 del 18 marzo 2023</p>
Tofacitinib 5 mg	<p>Spondilite anchilosante (SA) Trattamento di pazienti adulti affetti da spondilite anchilosante (SA) attiva che hanno risposto in modo inadeguato alla terapia convenzionale.</p> <p>Rimborsabilità e regime di fornitura: H/RRL (ricetta ripetibile limitativa, dermatologo, internista, reumatologo, gastroenterologo). Scheda prescrizione cartacea AIFA GU 126 del 31 maggio 2023</p>

Tabella 6. riepilogo delle indicazioni registrate EMA e rimborsate AIFA per bDMARDs e tsDMARDs

		indicazione registrata EMA		indicazione rimborsata AIFA	
		SA	SpAA-nRx	SA	SpAA-nRx
TNFa-i	ADALIMUMAB	✓	✓	✓	✓
	CERTOLIZUMAB	✓	✓	✓	✓
	ETANERCEPT	✓	✓	✓	✓
	GOLIMUMAB	✓	✓	✓	✓
	INFliximab	✓	NO	✓	NO
IL17-i	IXEKIZUMAB	✓	✓	NO	NO
	SECUKINUMAB	✓	✓	✓	✓
JAKi	TOFACITINIB	✓	NO	✓	NO
	UPADACITINIB	✓	✓	✓	NO

Quesito 6

Qual è il posto in terapia dei tsDMARDs?

Quali i dati di sicurezza?

RACCOMANDAZIONE

In considerazione delle attuali indicazioni registrate e rimborsate SSN per il trattamento della Spondilite anchilosante e dopo un'analisi della letteratura disponibile, il Gruppo di lavoro è concorde nel ritenere che fra i tsDMARDs (tofacitinib e upadacitinib) disponibili, in assenza di confronti diretti, non sia attualmente possibile stabilire la superiorità dell'uno rispetto all'altro nei pazienti che hanno fallito* il trattamento con uno o più bDMARDs.

La decisione di iniziare un trattamento con un farmaco di questa classe non può prescindere da un'attenta valutazione dei fattori di rischio riportati negli *alert* di EMA, recepiti da AIFA, condividendo la scelta con il paziente dopo un'accurata informazione.

In particolare, tofacitinib e upadacitinib dovranno essere utilizzati, come da scheda di prescrizione AIFA, nei pazienti adulti che presentano i fattori di rischio pubblicati da EMA e cioè:

- età ≥65 aa;
- rischio aumentato di gravi problemi cardiovascolari maggiori (come infarto del miocardio e ictus);
- fumatori attivi o con lunga storia di fumo in passato;
- aumentato rischio di tumori maligni.

solo al fallimento* di tutte le opzioni terapeutiche rimborsate (anti-TNF α , IL-17i) ritenute clinicamente opportune/possibili dal medico prescrittore.

Inoltre, dovrebbero essere utilizzati con cautela nei pazienti con fattori di rischio di embolia polmonare e tromboembolismo venoso (TEV) diversi dai precedenti.

Infine, in tutti questi pazienti si dovrebbe utilizzare la dose più bassa fra quelle disponibili.

In assenza dei fattori di rischio sopra riportati, potranno essere prescritti a seguito di una risposta inadeguata o intolleranza ad una precedente terapia convenzionale ed al fallimento* di almeno 1 anti TNF α .

Il GdL per una migliore definizione dei fattori di rischio individuati da EMA concorda di fare riferimento alle specificazioni pubblicate da EULAR nell'aggiornamento del 2022 delle raccomandazioni sul trattamento dell'AR.

Avendo garantita la disponibilità di tutti i farmaci di questa classe, il GdL concorda che nell'uso prevalente e in assenza di specifiche motivazioni cliniche, a parità di efficacia, si dovrebbero privilegiare i farmaci con il miglior rapporto costo-opportunità.

* il fallimento comprende: l'inefficacia/perdita di efficacia, la comparsa di eventi avversi o la presenza di fattori che a giudizio clinico del medico prescrittore controindichino/rendano inappropriato il trattamento nel singolo paziente.

Dopo più di 15 aa dalla prima documentazione di efficacia di un bDMARD nella SA è stata identificata una altra classe di farmaci in grado di controllare l'attività delle spondiloartriti assiali, gli inibitori delle Janus Kinasi (JAKi). Questi farmaci fanno parte del gruppo dei DMARDs sintetici "targeted" (tsDMARDs).

Ad oggi in Italia sono autorizzati upadacitinib e tofacitinib, entrambi rimborsabili SSN nella sola spondilite anchilosante.

Upadacitinib (UPA)

Gli studi che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di UPA nella spondilite anchilosante sono 2 RCT: uno di fase II/III (SELECT-AXIS 1, valutato da EMA per autorizzarne l'indicazione) ed il SELECT-AXIS 2, di fase III (pubblicato 3 aa dopo l'autorizzazione di EMA).

Il primo è un RCT in doppio cieco multicentrico (62 centri, 20 paesi) che ha valutato la superiorità di UPA vs placebo in due fasi, della durata complessiva di 104 settimane, di cui 14 in cieco e 90 in estensione in aperto (van der Heijde D 2019).

Sono stati arruolati 187 pazienti di età ≥ 18 aa, con spondilite anchilosante (criteri modificati di New York 1984) attiva (BASDAI ≥ 4 e VAS per lombalgia infiammatoria ≥ 4) nonostante almeno 4 settimane di terapia con almeno 2 FANS alle dosi massime consentite. I pazienti tutti bDMARD naïve, sono stati randomizzati 1:1 a UPA o PBO. Durante lo studio era consentito assumere csDMARD (MTX ≤ 25 mg/sett; SSZ ≤ 3 g/die; HCQ ≤ 400 mg/die; LEF ≤ 20 mg/die), steroide (P ≤ 10 mg/die) FANS ed analgesici se a dose stabile negli ultimi 28 gg.

Nella prima fase dello studio (in doppio cieco di 14 settimane) 93 pazienti sono stati trattati con UPA 15 mg/die e 94 con PBO; nella seconda fase di estensione in aperto della durata di 90 settimane (dalla settimana 14 alla 104) i pazienti in PBO sono passati al trattamento attivo. Dalla sett 20 i pazienti che non raggiungevano ASAS₂₀ in due visite consecutive potenziavano la terapia (FANS, analgesici, csDMARD). Dalla sett 24 i pazienti non ASAS₂₀ in 2 visite successive uscivano dallo studio.

L'obiettivo primario era la risposta ASAS₄₀ alla settimana 14.

Gli obiettivi secondari alla settimana 14 erano: Δ ASDAS_{PCR}; Δ punteggio SPARCC alla RM di colonna; BASDAI₅₀; Δ ASQoL; remissione parziale con ASAS.

Risultati in termini di efficacia

Il 71% dei pazienti era di sesso maschile, il 76% HLA B27+, l'età media attorno a 45 aa, la durata media dei sintomi tra 14 e 15 aa e la diagnosi di malattia tra 6 e 8 aa. Il punteggio BASDAI al baseline era 6,5 e 6,3 nei due gruppi, il punteggio ASDAS tra 3,5 e 3,6.

Alla settimana 14 ASAS₄₀ (esito primario) è stato raggiunto dal 51,6% dei pazienti trattati con UPA e dal 25,5% di quelli in placebo, Δ ass. UPA vs PBO 26,1% (IC95% 12,6-39,5).

Anche gli esiti secondari sono stati tutti raggiunti; in particolare: Δ ASDAS_{PCR} nel gruppo trattato è stato -1,45 (95%CI da -1,62 a -1,28) mentre nel gruppo placebo -0,54 (IC95% da -0,71 a -0,37), Δ BASFI -2,29 (IC95% da -2,73 a -1,85) nel gruppo trattato e -1,30 (IC95% da -1,74 a -0,86); BASDAI₅₀ è stato raggiunto dal 45% dei pazienti trattati vs il 23% di quelli in placebo e remissione parziale valutata con ASAS nel 1% dei pazienti trattati vs 1% di quelli in placebo.

La tabella 7 riporta i risultati in termini di efficacia per gli esiti clinicamente più rilevanti.

Nell'EPAR di EMA vengono riportati anche i dati ad interim di efficacia alla 64° settimana, ovvero dopo 50 settimane di estensione in aperto, dove i pazienti originariamente arruolati in PBO sono passati al farmaco in studio: l'84,8% dei pazienti originariamente in UPA ed 80,5 di coloro che sono passati in UPA alla sett 14 hanno raggiunto ASAS₄₀.

Tabella 7. SELECT-AXIS 1: risultati alle sett 14

	UPA 15 mg/die (n=93)	PBO (n=94)	Δ (95%CI)
ASAS₄₀	51,6%	25,5%	26,1% (12,6-39,5)
Δ ASDAS _{PCR}	-1,45	-0,54	-0,91 (-1,14, -0,68)
Δ BASFI	-2,29	-1,30	-1,00 (-1,60, -0,39)
Δ SPARCC RM SCORE	-6,93	-0,22	-6,71 (-9,01, -4,41)
Δ BASDAI ₅₀	45%	33%	21,5% (8,5%, 35,0%)

Risultati in termini di sicurezza

Per quanto riguarda la sicurezza 2/93 paz (2%) in trattamento con UPA ha dovuto sospendere la terapia vs 3/93 paz (3%) di quelli in placebo. L'evento biochimico avverso più frequente nel gruppo in UPA è risultato essere l'incremento del CPK: 9/92 paz (9%) vs 2/94 paz (2%) nel gruppo placebo. Sette pazienti (5 nel gruppo UPA e 2 nel placebo) hanno presentato un modesto incremento delle transaminasi, sempre asintomatico e senza necessità di sospensione del trattamento.

Un secondo studio randomizzato in doppio cieco, pubblicato dopo l'autorizzazione di EMA, ha valutato l'efficacia di UPA 15 mg/die nei pazienti con SA non responsiva ad almeno 1 bDMARD (van der Heijde D 2022). Sono stati arruolati 420 pazienti di età ≥ 18 aa, con spondilite anchilosante (criteri modificati di New York 1984) attiva (BASDAI ≥ 4) non responsivi o con controindicazione ad almeno 2 FANS e non responsivi dopo 12 settimane ad 1 bDMARD (anti-TNF α o anti-IL17). Fino al 30% dei pazienti arruolati poteva avere precedentemente assunto 2 bDMARDs, ma uno dei due doveva essere stato sospeso per intolleranza e non per fallimento. Non erano consentiti precedenti trattamenti con JAKi. I pazienti sono stati randomizzati ad UPA 15 mg/die (n=211) o PBO (n=209) con stratificazione per PCR ad alta sensibilità nella norma o alta, classe di bDMARD precedentemente fallita (1 anti TNF α , 1 anti-IL17 o 2 bDMARDs) e regione geografica. Dopo 14 settimane in cieco i pazienti in PBO sono passati ad UPA 15 mg/die per altre 90 settimane.

Esito primario era il raggiungimento di ASAS₄₀ alla settimana 14. Gli esiti secondari principali alla settimana 14 erano la variazione di ADSAS_{PCR}, del punteggio SPARCC alla RM di colonna, il raggiungimento di BASDAI₅₀, ASAS₂₀, ASDAS<1,3 (malattia inattiva), ASDAS<2,1 (malattia a bassa attività), remissione parziale secondo ASAS.

Risultati in termini di efficacia

L'età media dei pazienti era tra 42 e 43 aa, il 74% era di sesso maschile, l'83% HLA B27+,

il tempo medio intercorso dalla diagnosi era di poco inferiore agli 8 aa e la durata dei sintomi di poco inferiore ai 13 aa, il 31% assumeva csDMARD, il 74% aveva fallito un anti-TNF α , il l'8% due anti-TNF α , il 13% un IL17-i ed il 7% un anti-TNF α ed un IL17-i. Il BASDAI medio al baseline era 6,8 e l'ASDAS_{PCR} 3,9.

L'esito primario e tutti quelli secondari sono stati raggiunti. Nello specifico, alla settimana 14 il 44,5% dei pazienti trattati con UPA vs il 18,2% di quelli in PBO ha raggiunto ASAS₄₀; la riduzione di ASDAS_{PCR} è stata di -1,52 punti vs -0,49 con PBO (Δ ass -1,02 [IC95% da -1,20 a -0,85]), il punteggio SPARCC si è ridotto di -3,95 punti vs -0,04 con PBO, il BASDAI₅₀ è stato raggiunto dal 43,1% vs il 16,7% con PBO, la malattia inattiva (utilizzando uno score ASDAS<-1,3) dal 12,8% vs 1,9% del PBO. La tabella 8 riporta i risultati in termini di efficacia per gli esiti clinicamente più rilevanti.

Tabella 8. SELECT-AXIS 2 (Supplemental Table 2): risultati alle settimana 14

	UPA 15 mg/die (n=211)	PBO (n=209)	Δ (95%CI)
ASAS₄₀	44,5%	18,2%	26,4% (17,9, 34,9%)
Δ ASDAS _{PCR}	-1,52	-0,49	-1,02 (-1,20, -0,85)
Δ BASFI	2,26	1,09	-1,17 (-1,55, -0,80)
Δ SPARCC RM SCORE	-3,95	-0,04	-3,90 (-5,47, -2,33)
Δ BASDAI ₅₀	43,1%	16,7%	26,4% (18,0%,34,8%)
ASDAS < -1,3	12,8	1,9	10,9% (6,0%, 15,8%)

La risposta clinica (ASAS₄₀) è stata rapida, con differenze statisticamente significative tra il gruppo in trattamento attivo e quello in placebo già alla 4° settimana. UPA è risultato efficace anche nei pazienti non responsivi ad una precedente terapia con bDMARD. Nello specifico, alla settimana 14 il 46% dei pazienti trattati con UPA che avevano precedentemente fallito 1 bDMARD ha raggiunto ASAS₄₀ vs il 20% di quelli in PBO; il 36% vs il 4% dopo fallimento di 2 bDMARDs, il 47% vs il 22% di quelli TNF-IR ed il 37% vs 4% di quelli IL17-IR.

Risultati in termini di sicurezza

Nelle 14 settimane della fase in cieco dello studio una percentuale molto simile di pazienti ha presentato effetti collaterali (41% UPA vs 37% PBO), giudicati seri nel 2,8% vs 0,5% rispettivamente nei due gruppi senza peraltro che sia mai stata necessaria la sospensione del trattamento.

Nello studio di estensione in aperto sono inoltre riportati i dati alla settimana 52 che confermano l'efficacia di UPA a più lungo termine su tutti gli esiti valutati (Baraliakos X 2023).

I dati di sicurezza, ottenuti con una osservazione di 534,34 anni-paziente ed una esposizione media al farmaco di 448 giorni per paziente, hanno mostrato un tasso di eventi avversi di 164,1 eventi per 100 anni-paziente, con un tasso di eventi avversi seri ed eventi avversi seri che hanno provocato la sospensione del trattamento rispettivamente di 9,9 eventi e 3,0 eventi per 100 anni-paziente.

Per quanto riguarda le infezioni, il tasso di infezioni serie è risultato essere 4,5 ogni 100 anni-paziente e quello delle riattivazioni erpetiche di 3,6 per 100 anni-paziente. Non si sono registrati casi di tubercolosi o infezioni opportunistiche.

Sono stati registrati 3 casi di neoplasia (1 colica e 2 basaliomi) ed 1 evento cardiovascolare maggiore (emorragia cerebrale non fatale in un maschio di 47 aa, fumatore).

Tofacitinib (TOFA)

L'indicazione di TOFA al trattamento della SA è stata concessa da EMA sulla base dei dati di due RCT, uno di fase II, di dose-ranging (van der Heijde D 2017) ed uno di fase III, pubblicato 4 anni dopo (Deodhar A 2021). Il primo studio ha arruolato 207 pazienti con spondilite anchilosante (criteri modificati di New York 1984) di età ≥ 18 aa con malattia attiva (BASDAI ≥ 4 e punteggio del dolore lombare - domanda 2 del BASDAI ≥ 4) dopo fallimento di almeno 2 FANS. Erano proibiti precedenti trattamenti con bDMARDs e Tb latente. Erano consentiti i seguenti co-trattamenti con csDMARDs a dosi stabili: SSZ (≤ 3 g/die) o MTX (≤ 25 mg/sett) o prednisone orale (≤ 10 mg/die) o FANS. I pazienti sono stati randomizzati 1:1:1:1 a quattro bracci: TOFA 2 mg x 2/die (n=52), TOFA 5 mg x 2/die (n=52), TOFA 10 mg x 2/die (n=52) e PBO (n=51).

I pazienti sono stati trattati per 12 settimane, alle quali sono poi seguite 4 settimane di follow-up fuori terapia.

Come esito primario è stato valutato ASAS₂₀ alla settimana 12; gli esiti secondari principali erano: l'indice di attività a livello delle sacroiliache determinato in RM utilizzando lo Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (PASRCC) e/o il Berlin Ankylosing Spondylitis Spine Magnetic resonance Imaging modificato (AAspiMRI); ASAS₂₀, ASAS₄₀, ASAS 5/6, remissione parziale secondo ASAS, differenza rispetto al baseline di ASDAS alle sett 2, 4 8 e 12.

Risultati in termine di efficacia

Il 70% dei pazienti era di sesso maschile, l'87% era HLA B27+, l'età media nei 4 gruppi era compresa tra 41 e 42 aa, l'età di malattia (dalla diagnosi) tra 1,5 e 4,1 aa, il BASDAI medio tra 6,3 e 7,0, l'ASDAS medio tra 3,6 e 3,7.

Per quanto riguarda la valutazione di efficacia, ASAS₂₀ alla settimana 12 è stato raggiunto da 21/51 paz in PBO (41,2%) rispetto a 27/52 paz (51,9%) in TOFA 2 mg x 2, 42/52 paz (80,8%)

in TOFA 5 mg x 2 e 29/52 paz (55,8%) in TOFA 10 mg x 2.

Anche gli esiti secondari sono stati raggiunti più frequentemente con la posologia di 5 mg x 2: in particolare ASAS₄₀ è stato raggiunto dal 46,2% dei pazienti, vs il 21,6%, 42,3% e 38,5% di quelli in PBO, TOFA 2 mg x 2 e TOFA 10 mg x 2, rispettivamente.

Nell'RCT di fase III di superiorità vs PBO (Deodhar A, 2021) TOFA è stato testato alla posologia di 5 mg x 2/die. Sono stati arruolati 269 paz con gli stessi criteri di inclusione del lavoro precedente tranne che circa il 20% dei pazienti doveva avere fallito almeno 2 anti-TNFα o usato precedentemente un bDMARD. I paz sono stati randomizzati a TOFA 5 mg x2/die (n=134) o a PBO (n=136) e stratificati per pregresso utilizzo o meno di bDMARD. Lo studio è stato effettuato in doppio cieco fino alla settimana 16 quando tutti i pazienti in PBO sono passati al trattamento attivo.

L'esito primario era ASAS₂₀ alla settimana 16; l'esito secondario principale era ASAS₄₀ alla settimana 16; altri esiti secondari valutati, sempre alla settimana 16 erano: ASAS₂₀ ed ASAS₄₀ nei pazienti stratificati per pregresso trattamento con bDMARD, Δ (ASQoL); Δ SF36; alla 16° settimana ed alla 48° settimana: Δ hsCRP-ASDAS, Δ hsCRP, Δ BASMI, Δ FACIT-F, Δ di ogni singolo item del punteggio ASAS, remissione parziale secondo ASAS, risposta ASAS 5/6 ed altri.

Risultati in termine di efficacia

L'83% dei pazienti era di sesso maschile, l'87% era HLA B27+, l'età media nei 2 gruppi era compresa tra 40 e 42 aa, il tempo dalla diagnosi tra i 6,8 ed 8,9 aa, il BASDAI medio tra 6,4 e 6,5, l'ASDAS medio tra 3,7 e 3,8. Il 78% dei pazienti era bDMARD naïve.

Per quanto riguarda l'efficacia l'esito primario e gli esiti secondari sono stati raggiunti. Nello specifico, alla settimana 16 il 56,4% dei pazienti in TOFA ed il 29,4% dei pz in PBO ha raggiunto ASAS₂₀ (esito primario), con una differenza assoluta fra i due gruppi a favore di TOFA del 27,1% (IC95% 15,9% - 38,3%). ASAS₄₀ alla settimana 16 (esito secondario principale) è stato raggiunto dal 40,6% dei pazienti trattati con TOFA vs il 12,5% di quelli PBO con una differenza assoluta fra i due gruppi del 28,2% (IC95% 18,3 - 38,1%). La tabella 9 riporta i risultati in termini di efficacia per gli esiti clinicamente più rilevanti.

I risultati stratificati in base alla precedente esposizione a bDMARD, alla settimana 16, mostrano che ASAS₂₀ è stato raggiunto dal 61,8% dei pazienti naïve e dal 38,7% di quelli precedentemente esposti a bDMARDs trattati con TOFA vs il 33,3% ed il 16,1% dei pazienti in PBO, rispettivamente. Analogamente ASAS₄₀ alla settimana 16 (esito secondario principale) è stato raggiunto dal 45,1% dei pazienti naïve e dal 25,8%

di quelli precedentemente esposti a bDMARDs trattati con TOFA, contro il 14,3% ed il 6,5% dei pazienti in PBO, rispettivamente. Alla settimana 48 l'efficacia di TOFA 5 mg x 2/die viene mantenuta su tutti gli esiti valutati e viene raggiunta anche nei pazienti in PBO che alla 16° settimana vengono passati al trattamento attivo.

Tabella 9. Risultati alle settimana 16 sulla intera popolazione studiata

	TOFA 5 mg x 2/die (n=133)	PBO (n=136)	Δ (95%CI)
ASAS₂₀	56,4%	29,4%	27,1% (15,9 - 38,3)
ASAS ₄₀	40,6%	12,5%	28,2% (18,3, - 38,1)
Δ ASDAS	-1,36	-0,39	-0,98 (-1,16, -0,79)
Δ hsPCR	-1,05	-0,09	-0,96 (-1,20, -0,72)
Δ BASMI	-0,63	-0,11	-0,52 (-1,20, -0,72)
Δ FACIT-F	6,54	3,12	3,43 (1,44 - 5,52)

Risultati in termini di sicurezza

Alla 52° settimana 196/269 (72,9%) pazienti arruolati (133 in trattamento attivo fin dall'inizio dello studio e 136 pazienti che sono passati al trattamento attivo alla sett 16) hanno presentato almeno 1 evento avverso, che in 11 paz (4,1%) ha richiesto la sospensione di TOFA. Un aumento delle transaminasi si è verificato in 10 pazienti (3,7%) e la riattivazione di HZV in 5 (1.0).

In nessun paziente si è manifestata una complicanza cardiovascolare, tromboembolica o neoplastica.

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza della classe JAK-inibitori, è importante ricordare che sulla base dei risultati dello studio ORAL surveillance (A3921133) - richiesto da FDA per valutare il rischio infettivo, CV e di neoplasie di TOFA 5 mg x 2/die e 10 mg x 2/die, rispetto ad un anti-TNFα in pazienti con AR di età ≥ 50 anni con almeno un fattore di rischio cardiovascolare aggiuntivo (*Drug Safety Communication- MedWatch del 25 febbraio 2019*)- considerato del documento aumento dell'incidenza di neoplasie maligne, eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE), infezioni gravi, tromboembolismo venoso (TEV) e mortalità, il 23 gennaio 2023, il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'EMA ha approvato le misure raccomandate dal Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC). Tali misure, finalizzate a ridurre al minimo il rischio di gravi effetti collaterali sono state riportate in una nota EMA che testualmente conclude:

"Questi medicinali devono essere usati nei seguenti pazienti solo se non sono disponibili alternative terapeutiche adeguate: persone di età pari o superiore a 65 anni, persone ad aumentato rischio di gravi problemi cardiovascolari (come infarto o ictus), coloro che fumano o lo hanno fatto per molto tempo nel passato e quelli ad aumentato rischio di cancro.

Gli inibitori della JAK devono essere usati con cautela nei pazienti con fattori di rischio per la formazione di coaguli di sangue nei polmoni e nelle vene profonde (tromboembolia venosa – TEV –) diversi da quelli sopra elencati.

Inoltre, ove possibile, le dosi devono essere ridotte nei gruppi di pazienti a rischio di TEV, cancro o gravi problemi cardiovascolari."

Il CHMP ha quindi concluso che queste avvertenze si applicano a tutte le indicazioni approvate per questa classe di farmaci nei disturbi infiammatori cronici (artrite reumatoide, artrite psoriasica, artrite idiopatica giovanile, spondiloartrite assiale, colite ulcerosa, dermatite atopica e alopecia areata). Tali limitazioni sono state recepite da AIFA in un documento specifico, a cui si rimanda per i dettagli (https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1804929/2023.03.16_NII_JAK_inibitori.pdf (aifa.gov.it)

Il Gruppo di lavoro, in considerazione delle attuali indicazioni registrate e rimborsate SSN per il trattamento della Spondiloartrite assiale radiografica e dopo un'analisi della letteratura disponibile, ritiene che fra i tsDMARDs disponibili (tofacitinib e upadacitinib), in assenza di confronti diretti, non sia attualmente possibile stabilire la superiorità dell'uno rispetto all'altro nei pazienti che hanno fallito il trattamento con uno o più bDMARDs.

Considerato il loro profilo di sicurezza la decisione di iniziare un trattamento con un farmaco di questa classe non può prescindere da un'attenta valutazione dei fattori di rischio riportati negli alert di EMA, recepiti da AIFA, condividendo la scelta con il paziente dopo una dettagliata informazione.

In particolare, tofacitinib e upadacitinib dovranno essere utilizzati, come da scheda di prescrizione AIFA, nei pazienti adulti che presentano i fattori di rischio pubblicati da EMA e cioè:

- età ≥65 aa;
- rischio aumentato di gravi problemi cardiovascolari maggiori (come infarto del miocardio e ictus);

Elementi da considerare per l'individuazione dei pazienti a maggior rischio (LG EULAR 2022 -Smolen JS 2023) :

- Età > 65aa;
- Storia di fumo attivo o pregresso;
- Altri fattori di rischio CV (diabete, obesità, ipertensione);
- Altri fattori di rischio per neoplasie (neoplasia presente o pregressa storia neoplastica escluse le neoplasie cutanee NON melanoma trattate con successo);
- Fattori di rischio per eventi tromboembolici (storia di IMA, scompenso cardiaco, neoplasia, disordini coagulativi ereditari o pregressa trombosi, terapia con contraccettivi orali combinati o TOS, interventi di chirurgia maggiore o necessità di immobilizzazione).

- fumatori attivi o con lunga storia di fumo in passato;

• aumentato rischio di tumori maligni solo al fallimento* di tutte le opzioni terapeutiche rimborsate (TNFa-i, IL-17i) ritenute clinicamente opportune/possibili dal medico prescrittore.

Inoltre, dovrebbero essere utilizzati con cautela nei pazienti con fattori di rischio di embolia polmonare e tromboembolismo venoso (TEV) diversi dai precedenti.

Infine, in tutti questi pazienti si dovrebbe utilizzare la dose più bassa fra quelle disponibili.

In assenza dei fattori di rischio sopra riportati, nei pazienti adulti, potranno essere prescritti a seguito di una risposta inadeguata o intolleranza ad una precedente terapia convenzionale ed al fallimento* di almeno 1 anti TNFa.

Il GdL per una migliore definizione dei fattori di rischio individuati da EMA, concorda con le raccomandazioni espresse da EULAR nel recente aggiornamento delle LG sulla gestione dell'AR, sull'uso di questi farmaci in quanto consentono una migliore individuazione dei pazienti a maggior rischio (vedi box in fondo).

Avendo garantita la disponibilità di tutti i farmaci di questa classe, il GdL concorda che nell'uso prevalente e in assenza di specifiche motivazioni cliniche, si dovrebbero privilegiare i farmaci con il miglior rapporto costo-opportunità.

Infine, è opportuno raccomandare a tutti i pazienti candidati a queste molecole la vaccinazione per HZV, possibilmente con vaccino ricombinante.

* il fallimento comprende: l'inefficacia/perdita di efficienza, la comparsa di eventi avversi o la presenza di fattori che a giudizio clinico del medico prescrittore controindichino/rendano inappropriato il trattamento nel singolo paziente.

Per la posologia e le avvertenze e precauzioni d'uso da adottare è necessario fare riferimento all'RCP dei singoli farmaci (prgf 4.2 e 4.4).

Quesito 7

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

RACCOMANDAZIONE

Il Gruppo di Lavoro, in assenza di evidenze conclusive esprime le seguenti considerazioni.

In caso di fallimento primario valutare un farmaco di classe diversa (swap), nello specifico:

- in caso di insuccesso con un anti-TNF α considerare il passaggio a IL-17i o JAKi nel rispetto delle limitazioni di uso poste da AIFA per questa classe;
- in caso di insuccesso con IL-17i considerare il passaggio, ad un anti-TNF α ;
- in caso di insuccesso con un JAK-i di considerare il passaggio ad IL-17i.

In caso di fallimento secondario con un anti-TNF α , ove ritenuto clinicamente opportuno, di prendere in considerazione un secondo anti-TNF α (switch).

Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

I dati di efficacia di un secondo (o terzo) trattamento con anti-TNF α dopo un fallimento con un farmaco della stessa classe risalgono a più di 10 anni, quando non erano disponibili alternative terapeutiche.

Un TA sul trattamento delle SA e delle SpA-nonRx raccomanda un secondo trattamento con anti-TNF α sia nel caso di un fallimento primario, che per perdita di efficacia (fallimento secondario) che per intolleranza (TA_NICE 2016).

Un più recente studio su 193 pazienti con SpA inseriti nel registro portoghese ReumaPt che tra il 2008 ed il 2018 sono passati da un primo ad un secondo anti-TNF α , conclude che un ritrattamento con questa classe di farmaci è più efficace nel raggiungere uno stato di malattia inattiva (ASDAS < 1,3) nei pazienti in fallimento secondario rispetto a quelli in fallimento primario (Rodriguez Manica S 2020).

I dati sull'efficacia di SEC nei pazienti con SA e SpA-nonRX che hanno fallito un anti-TNF α (TNF α -IR) sono desumibili da pazienti arruolati negli studi registrativi, circa 170 paz (30%) con SA degli studi MEASURE 1 e 2 e 54 paz con SpA-nonRx dello studio PREVENT. Nella SA SEC si è dimostrato significativamente più efficace del PBO nel raggiungere ASAS₂₀ ed ASAS₄₀ anche nei pazienti TNF α -IR. Nella SpA-nonRx, SEC è risultato essere numericamente più efficace del PBO nei pazienti TNF α -IR sia per quanto riguarda ASAS₂₀ (38,1% vs 26,7%) che ASAS₄₀ (28,6% vs 15,3%). La limitata numerosità campionaria (n=54 paz TNF α -IR) non ha consentito però di raggiungere la significatività statistica per nessuno di questi obiettivi. EMA conclude che questi dati siano da interpretare con notevole prudenza ma ne autorizzano l'uso anche in questi pazienti. Per quanto riguarda UPA le prove derivano dallo studio SELECT-AXIS 2, disegnato specificatamente per valutarne l'efficacia vs placebo (n= 420 bDMARD-IR), di cui > 80% TNF α -IR e < 20% IL17-IR.

In questa popolazione UPA è risultato essere più efficace del placebo nel raggiungere alla sett 14 ASAS40 (45% vs 18%;) con un Δ tra i due gruppi del 26% (IC95% 18%-35%) (van der Heijde D 2022).

TOFA non ha studi specifici sui pazienti TNF α -IR e la sua efficacia in questo setting è desumibile da un'analisi per sottogruppi di pochi pazienti (n=62/269) con questa caratteristica arruolati nello studio registrativo (Deodhar A, 2021). Alla sett 16 ASAS₄₀ è stato raggiunto da 8/31 pz (25,8%) in trattamento attivo vs 2/31 in placebo (6,5%). Sebbene la differenza % sia ampia e sovrapponibile a quella ottenuta in pazienti *naive* agli anti-TNF α e la significatività statistica con il test del CHI quadrato sia raggiunta ($p < 0,04$), tale significatività viene persa applicando al CHI quadrato la correzione di Yates.

Le LG ACR/SAA/SPARTAN 2019 in caso di fallimento primario ad anti-TNF α suggeriscono di utilizzare preferibilmente IL17-i rispetto a TOFA (UPA all'epoca ancora non in commercio) mentre in caso di fallimento secondario suggeriscono di utilizzare un secondo anti-TNF α .

Le LG SIR 2021 propongono, in caso di fallimento primario lo *swap* ad altra classe (senza definire una superiorità di IL17-i rispetto ai JAKi), in caso di fallimento secondario *swap* ad altra classe o *switch* a secondo anti-TNF α .

Le LG ASAS/EULAR 2022 non fanno differenza tra fallimento primario o secondario e non indicano una preferenza fra *switch* o *swap*.

Le LG CRA/SPRCC 2024 in caso di fallimento primario agli anti-TNF α suggeriscono di utilizzare preferibilmente IL17-i rispetto ai JAKi, in caso di fallimento secondario non fanno differenza tra *switch* e *swap*.

Il Gruppo di Lavoro, in assenza di evidenze conclusive e considerata la non completa sovrappponibilità delle raccomandazioni proposte dalla diverse LG, in caso di fallimento primario ad un anti-TNF α o IL-17i suggerisce di considerare un farmaco di classe diversa (*swap*). In caso di fallimento secondario suggerisce, ove ritenuto clinicamente opportuno, di considerare un secondo anti-TNF α (*switch*).

Quesito 8

Ci sono criteri per ridurre/sospendere la terapia con bDMARD o tsDMARD?

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 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 dei bDMARDs o JAKi, fino anche alla sua eventuale sospensione.

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

Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

E' esperienza consolidata che la sospensione improvvisa della terapia con bDMARDs (prevalentemente anti-TNF α) si accompagni ad un elevato numero di recidive, mentre una loro progressiva riduzione di posologia sia in grado di mantenere la risposta ottenuta. In uno dei più recenti RCT pubblicati, nei pazienti in remissione clinica da almeno 6 mesi (BASDAI < 2,0) la riduzione graduale di posologia dell'anti-TNF α è risultata ad un anno di efficacia non inferiore nel mantenere una LDA rispetto alla prosecuzione della terapia a dose piena (81.3% vs 83.8%; Δ - 2,5%, 95%CI: -16.6% - 11.7%). A questo dato si associa una riduzione numerica degli effetti collaterali gravi legati alla terapia (3,3% vs 11,3%) (Gratacós J 2019).

Sulla base di questi dati tutte le LG/ raccomandazioni valutate pongono raccomandazione negativa per la sospensione brusca del bDMARD o JAKi, mentre nei pazienti in remissione stabile o con bassa attività di malattia per almeno 6 mesi continuativi, suggeriscono di prendere in considerazione la loro progressiva riduzione posologica.

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

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 provata al momento del risveglio

assente _____ molto intensa

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

_____ 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.

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

	ACR/SAA/SPARTAN 2019	SIR 2021	ASAS/EULAR 2022	CRA/SPRCC 2024
FANS	malattia attiva: positiva forte in prima linea alla dose minima efficace, tranne se IBD, anche non attiva on * tra * molecole. malattia stabile solo con FANS: positiva debole al trattamento continuo vs "on demand"	malattia attiva: in prima linea alla dose minima efficace. Raccomandazione positiva forte, tranne se presente IBD, anche non attiva. Non * tra * molecole. Se non risposta dopo 2 sett FANS alla dose massima tollerata considerare passaggio a secondo FANS malattia stabile solo con FANS: positiva debole continuo vs "on demand"	continuativamente alla dose minima efficace (con titolazione fino alla massima dose consentita). Non * tra * molecole fallimento: non risposta ad almeno 2 FANS alla dose massima per almeno 4 settimane in totale.	continuativamente alla dose minima efficace (con titolazione fino alla massima dose consentita). Non * tra * molecole (SE IBD suggerito CELECOXIB) non definita la durata della terapia ed il numero di molecole da testare per definire l'inefficacia
analgesici	non menzionati	non menzionati	paracetamolo e tramadol se necessari	non menzionati
csDMARD	SSZ meglio di MTX	raccomandazione positiva debola per SSZ SOLO in chi rifiuta o ha controindicazioni al TNFα-i (qualche effetto sul dolore al rachide e su indici compositi di artrite periferica) interessamento periferico: SSZ o MTX	SSZ nei pazienti con manifestazioni periferiche	non menzionati, vista la loro inefficacia nelle forme puramente assiali (per le forme con interessamento anche periferico documento specifico)
steroidi sistemicici	raccomandazione negativa forte	raccomandazione negativa forte	raccomandazione negativa forte	raccomandazione negativa forte
steroidi locali	dopo fallimento FANS raccomandazione positiva debole per: sacrolite isolata; entesite isolata dopo fallimento (tranne sugli Achillei, patellari e quadriplegici)	dopo fallimento FANS raccomandazione positiva debola per: sacrolite isolata; entesite isolata dopo fallimento (tranne sugli Achillei, patellari e quadriplegici)	da considerare nelle sedi di inflamazione, comprese le sacroiliache	raccomandazione positiva debole se sacroleite isolata; raccomandazione negativa debole per entesiti isolate (mai su achillei), patellari e quadriplegici
bDMARDs	raccomandazione positiva forte per: TNFα-i. Non = tra * molecole, tranne se IBD o uveiti [<u>se bz già in trattamento con TNFα-i originator NON raccomandato switch al biosimilare</u>]. IL-17i [NO se IBD o uveiti (recidivanti) se TNFα-i controindicati (malattia demielinizzante o scompenso cardiaco)]	raccomandazione positiva forte, indifferentemente TNFα-i o IL-17-i (questi ultimi NO se IBD). valutare il costo - raccomandato se possibile bTNFα-i. [<u>se bz già in trattamento con TNFα-i originator NON raccomandato switch al biosimilare</u>]. Se IBD NON IL-17i.	TNFα-i o IL-17-i (alla pari con JAK-i): la pratica clinica corrente è TNFα-i o IL-17-i se uveiti o BD: TNFα-i se psoriasi: IL-17-i	TNFα-i alla pari di IL-17i dopo fallimento FANS (considerare comorbilità: TNF-i se uveite o IBD
JAK-i	potenziale alternativa al TNFα-i se presenti controindicazioni non infettive	non valutati	alla pari con TNFα-i o IL-17-i: pratica clinica corrente è con TNFα-i o IL-17-i	dopo fallimento TNF-i o IL-17i (attenzione alle limitazioni FDA) o alla pari di IL-17i se TNF-i controindicati
dopo fall. 1° bDMARD	se fallimento primario TNFα-i: IL-17i meglio di TOFA se fallimento secondario TNFα-i: switch	se fallimento primario: swap se fallimento secondario switch o swap	switch o swap	se fallimento primario: swap (apparentemente preferibile IL-17i se fallito TNF-i)
riduzione e sospensione	riduzione se malattia stabile raccomandazione negativa debole per la sospensione	possibile riduzione bDMARD o tsDMARD negativa per la sospensione	riduzione bDMARD se remissione sostenuta possibile la sospensione	riduzione progressiva bDMARD o JAK-i se remissione sostenuta negativa per la sospensione brusca

malattia attiva: BASDAI ≥ 4 o ASDAS ≥ 2,1; *fallimento:* ΔASDAS < 1,1 o ΔBASDAI < 2 alla 12° sett per FANS, alla 4° sett per FANS, alla 12° sett per bDMARDs e JAK-i; *switch* passare ad altro farmaco della stessa classe; *swap:* passare a farmaco di altra classe

BIBLIOGRAFIA

- [Amor B 1990] Amor B, Dougados M, Mijiyawa M: Critere diagnostique des spondylarthropathies. Rev Rhum Mal Osteoartic 1990;57:85-89.
- [Anderson JJ 2001] Anderson JJ et al. Akylosing Spondylitis Assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. Arthritis and Rheumatism 2001;44(8):1876-86.
- [Baeten D 2015] Beaten D et al. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. N Engl J Med 2015;373;2534-48.
- [Baraliakos X 2023] Baraliakos X, van der Heijde D, Sieper J, Inman RD, Kameda H, Li6 Y et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with ankylosing spondylitis refractory to biologic therapy: 1-year results from the open-label extension of a phase III study. Arthritis Research & Therapy 2023;25:172-82.
- [Bennett AN 2009] Bennett AN et al. Evaluation of the Diagnostic Utility of Spinal Magnetic Resonance Imaging in Axial Spondylarthritis. Arthritis & Rheumatism 2009;60(5):1331-41.
- [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. DOI: 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.
- [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.
- [Deodhar A 2021_1] Deodhar A et al. Improvement of Signs and Symptoms of Nonradiographic Axial Spondyloarthritis in Patients Treated With Secukinumab: Primary Results of a Randomized, Placebo-Controlled Phase III Study. Arthritis & Rheumatology 2021;73 (1):110-120.
- [Deodhar A 2021_2] Deodhar A, Sliwinska-Stanczyk P, Xu H, et al. Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study. Ann Rheum Dis 2021;80:1004-1013.
- [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.
- [Dougados M 2016] Dougados M, Demattei C, van den Berg R, Hoang VV, Thevenin F, Reijnierse M et al. Rate and Predisposing Factors for Sacroiliac Joint Radiographic Progression After a Two-Year Follow-up Period in Recent-Onset Spondyloarthritis. Arthr Rheumatol 2016;8:1904-13.
- [Dougados M] Dougados M, Sepriano A, Molto A, van Lunteren M, Ramiro S, de Hooge M, et al. Sacroiliac radiographic progression in recent onset axial spondyloarthritis: the 5-year data of the DESIR cohort. Ann Rheum Dis 2017;76:1823-8.
- [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.
- [Gratacós J 2019] Gratacós J, Pontes C , Juanola X, Sanz J, Torres F, Avendaño C et al. Non-inferiority of dose reduction versus standard dosing of TNF-inhibitors in axial spondyloarthritis. Arthritis Research & Therapy 2019, <https://doi.org/10.1186/s13075-018-1772-z>.
- [Hermann KGA 2012] Hermann K0GA 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.
- [Londono J 2024] Londono J, Pacheco-Tena C , Santos AM, Cardiel MH, Rodríguez-Salas G, Rueda I, et al. Differences between radiographic and non-radiographic axial spondyloarthritis patients in a Mexican cohort. Sci Rep 2024;14:10342.
- [Lopez-Medina C 2019] Lopez-Medina C, Ramiro S, van der Heijde D, Sieper J, Dougados M, Molto A. Characteristics and burden of disease in patients with radiographic and non-radiographic axial Spondyloarthritis: a comparison by systematic literature review and meta-analysis. RMD Open 2019;5:e001108.

- [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 PM 2011_1] Machado PM 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 PM 2011_2] Machado PM et al. How to measure disease activity in axial spondyloarthritis? Curr Opin Rheumatol 2011;23:339-45.
- [Machado PM 2018] Machado PM, Landewé R, van der Heijde D, Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): 2018 update of the nomenclature for disease activity states. Ann Rheum Dis. 2018;77 (10):1539-40.
- [Manara M 2021] Manara M, Prevete I, Marchesoni A et al. The Italian Society for Rheumatology recommendations for the management of axial spondyloarthritis. Reumatismo 2/2021.
- [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.
- [Ortolan A] Ortolan A et al. Efficacy and safety of non-pharmacological and non-biological interventions: a systematic literature review informing the 2022 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis 2023;82 (1):142-152.
- [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.
- [Protopopov M 2018] Protopopov M, Podubnyy D. Radiographic progression in non-radiographic axial spondyloarthritis. Exp Rev Clin Immunol Expert Rev Clin Immunol. 2018;14(6):525-533.
- [Ramiro S 2022] Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update Ann Rheum Dis 2023;82:19-34.
- [Rodriguez Manica S 2020]. Rodrigues Manica S, Sepriano A, Pimentel-Santos F, Gouveia N, Barcelos A, Branco JC et al. Effectiveness of switching between TNF inhibitors in patients with axial spondyloarthritis: is the reason to switch relevant? Arthritis Research & Therapy (2020) 22:195 https://doi.org/10.1186/s13075-020-02288-8).
- [Rohekar S 2024] Rohekar S, Pardo J, Mirza R, Aydin SZ, Bessette L, Richard N et al. Canadian Rheumatology Association/Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Living Treatment Recommendations for the Management of Axial Spondyloarthritis. J. Rheumatol. 2024.
- [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, Haibel H, et al. The early disease stage in axial spondyloarthritis: 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] 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.
- [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.
- [Smolen JS 2023] Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying anti-rheumatic drugs: 2022 update. Ann Rheum Dis 2023;82:3-18.
- [TA_NICE 2016] TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis (TA383) www.nice.org.uk/guidance/ta383
- [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 2017] van der Heijde D, Deodhar A, Wei JC, Drescher E, Fleishaker D, Hendrikx T et al. Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: a phase II, 16-week, randomised, placebocontrolled, dose-ranging study. Ann Rheum Dis 2017;76:1340-47.

- [van der Heijde D 2019] van der Heijde D et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS 1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 trial. *Lancet* 2019;394: 2108-17.
- [van der Heijde D 2022_2] van der Heijde D, Baraliakos X, Sieper J, et al. Efficacy and safety of upadacitinib for active ankylosing spondylitis refractory to biological therapy: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *van der Heijde D, Ann Rheum Dis* 2022;81:1515 -1523.
- [van der Heijde D 2023] van der Heijde D, Molto A, Ramiro S, Braun J, Dougados M, van Gaalen FA et al. Goodbye to the term 'ankylosing spondylitis', hello 'axial spondyloarthritis': time to embrace the ASAS-defined nomenclature. *Ann Rheum Dis* 2023;0:1-3.
- [Ward MM 2019] Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, Dubreuil M, Yu D et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Care & Research* 2019;0:1-15.
- [Weber C 2022] Weber C et al. Efficacy and safety of biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2022 update of the ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2023;82(1):130-141..
- [Wright GC 2020] Wright GC, Kaineb J, Deodhar A. Understanding differences between men and women with axial spondyloarthritis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2020;50:687-94.