

Linee guida terapeutiche /2

# Trattamento sistemico dell'Artrite Reumatoide nell'adulto

*con particolare riferimento  
ai farmaci biologici*

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

Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali

## Gruppo di lavoro multidisciplinare in reumatologia RER

### Reumatologi

Corvetta A. (Azienda USL di Rimini)  
Ferri C. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Modena),  
Fusconi M. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna)  
Govoni M. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara),  
Macchioni P. (Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia)  
Malavolta N. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna)  
Mascia M.T. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Modena)  
Salvarani C. (Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia)  
Trotta F. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara)

### Metodologia e coordinamento

Marata A.M. (CeVEAS, Centro per la Valutazione della Efficacia dell'Assistenza Sanitaria, Modena)  
Magrini N. (CeVEAS, Centro per la Valutazione della Efficacia dell'Assistenza Sanitaria, Modena)  
De Palma R. (Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale)  
Trombetti S. (Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale)

### Farmacisti

Pasi E. (Azienda USL di Bologna)

### Direzione Sanitaria

Miselli M. (Azienda Ospedaliera di Modena)

### Assessorato alla Sanità Regione Emilia Romagna

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

.....

Linee guida terapeutiche n.2 - marzo 2010

© Regione Emilia-Romagna 2010  
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 Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali della Regione Emilia Romagna coerentemente con le strategie definite dalla Commissione Terapeutica Regionale e realizzato da un gruppo di lavoro multidisciplinare col supporto metodologico del CeVEAS in collaborazione col Servizio Politica del Farmaco e l'Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale.

Il presente documento va citato come:

Gruppo multidisciplinare sui farmaci biologici in reumatologia Regione Emilia-Romagna. Trattamento sistemico dell'Artrite Reumatoide nell'adulto, con particolare riferimento ai farmaci biologici. Linee guida terapeutiche n.2. Assessorato alla Sanità e Politiche Sociali Regione Emilia Romagna, marzo 2010

## Premessa

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

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

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:

1. **Cosa si intende per "early rheumatoid arthritis" e per AR aggressiva? Cosa si intende per erosione articolare e come si identifica tale lesione? Come definire il grado di attività dell' AR? Quali sono i fattori prognostici di gravità della malattia?** pag. 4
2. **Come definire la risposta al trattamento con farmaci convenzionali (DMARDs) o biologici?** pag. 6
3. **Quando iniziare un trattamento con farmaci anti TNF alfa?** pag. 8
4. **Esistono differenze di efficacia fra i farmaci anti TNF alfa, (quali i criteri di scelta nella pratica clinica? Quale ruolo esercitano nella scelta del trattamento, a parità di efficacia, la comodità di somministrazione, la compliance e la preferenza del paziente)?** pag. 12
5. **Esistono criteri per associare un farmaco biologico a un DMARDs (metotrexate, leflunomide, ciclosporina ecc.)?** pag. 18
6. **Esistono indicazioni all'associazione di due farmaci biologici?** pag. 19
7. **Quanti anti TNF alfa si possono fare in successione?** pag. 20
8. **Ci sono criteri per definire la durata del trattamento con anti TNF alfa in caso di risposta positiva?** pag. 21
9. **Quale posto in terapia per il rituximab?** pag. 22
10. **Quale posto in terapia per l'abatacept?** pag. 24
11. **Quali sono le aree di incertezza e le priorità per la ricerca clinica?** pag. 26
- Bibliografia** pag. 27

## Quesito 1

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

### DEFINIZIONE

#### **Early rheumatoid arthritis**

Il panel concorda nel definire "**early rheumatoid arthritis**" un quadro clinico di AR definito entro 6 mesi dalla comparsa.

#### **AR aggressiva**

Si parla di **AR aggressiva** se è presente almeno una erosione articolare e/o è presente una elevata attività clinica di malattia.

#### **Erosioni articolari**

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

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

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

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

#### **Grado di attività dell' AR**

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

Per definire il grado di attività dell'AR il gruppo di lavoro decide di adottare i seguenti valori di DAS<sub>28</sub>:

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

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

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

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

- AR attiva con elevato numero di articolazioni tumefatte e dolenti
- presenza di erosioni o comunque di progressione radiologica
- livelli elevati di fattore reumatoide, e/o presenza di anticorpi anti peptidi anti citrullinati ciclici
- HAQ score elevato
- presenza di malattia extraarticolare

## Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

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

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

Studi clinici hanno inoltre dimostrato che gli ultrasuoni sono molto più sensibili dell'esame clinico nel riconoscere la presenza di alterazioni infiammatorie articolari (Szkudlarek M 2004) e recenti lavori hanno dimostrato che una significativa percentuale di pazienti in apparente remissione clinica (contemporanea assenza di dolore e di tumefazione articolare) in realtà presenta persistente sinovite subclinica riconoscibile con l'esame ultrasonografico (Brown AK 2006, 2008).

Inoltre l'esame con power-doppler permette la valutazione della microvascolarizzazione sinoviale che è diretta espressione dello stato di attività infiammatoria della membrana sinoviale. Ulteriori studi hanno dimostrato come il rischio di sviluppare lesioni erosive articolari sia in diretto rapporto con la presenza di incremento della vascolarizzazione sinoviale riconoscibile solo con determinate metodiche di imaging (risonanza magnetica od ultrasuoni) e non valutabile con l'indagine clinica o radiologica standard (Freeston JE, Wakefield RJ 2009, Naredo E 2008). I più precisi

indicatori di rischio erosivo articolare sono rappresentati dalla ipertrofia sinoviale, dalla presenza e dalla persistenza di positività al power-doppler.

Recenti lavori hanno dimostrato la riproducibilità sia inter che intra-operatore dell'ecografia articolare (Maxime Dougados 2009).

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

La RMN è una metodica di immagine più sensibile rispetto alla radiografia tradizionale per la valutazione del danno articolare e della attività infiammatoria nella AR (Freeston JE, Bird P 2009). Le lesioni osservabili in RMN sono l'enhancement contrastografico sinoviale espressione di sinovite, l'edema osseo espressione di osteite (precursore delle lesioni erosive) e le erosioni ossee stesse. Costo, accessibilità e un sistema di scoring articolare non ancora completamente standardizzato e validato, sono i principali ostacoli che limitano l'applicazione della RMN nella pratica clinica.

## Indicatori e monitoraggio della raccomandazione

Per ogni paziente trattato con farmaci "biologici", è necessario disporre dei seguenti parametri diagnostici:

- grado di attività utilizzando il DAS<sub>28</sub> come indicatore
- numero e tipo di fattori prognostici negativi
- presenza di erosioni

La documentazione ambulatoriale dovrà essere oggetto di verifiche campionarie, da parte delle Direzioni Sanitarie, in una percentuale non inferiore al 20% dei trattati. Le Direzioni sanitarie dovranno inoltre favorire audit periodici (semestrali) tra i medici prescrittori.

I centri dovranno disporre di un proprio sistema di rilevazione e riportare annualmente il totale dei pazienti seguiti e trattati con i vari farmaci disponibili, inclusi anche i pazienti seguiti che provengono da altra regione.

## Quesito 2

## Come definire la risposta al trattamento con i farmaci convenzionali (DMARDs) o biologici?

### DEFINIZIONE

Obiettivo del trattamento farmacologico è la remissione clinica e funzionale o almeno il raggiungimento di uno stato di **minimal disease activity** (MDA) e la mancata progressione radiologica della malattia.

In particolare col trattamento ci si propone:

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

Nell'*early rheumatoid arthritis* l'obiettivo è quello di raggiungere la remissione ( $DAS_{28} < 2.6$ ) o almeno una bassa attività ( $DAS_{28} \leq 3,2$ ).

Nelle forme di lunga durata invece l'obiettivo del MDA può non essere raggiungibile.

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

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

#### 1. i criteri EULAR che:

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

Viene definita non risposta anche:

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

oppure

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

oppure

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

### MINIMAL DISEASE ACTIVITY (MDA)

(Wells GA 2005)

Utilizzare l'algoritmo di seguito riportato dovranno essere soddisfatti 5 item su 7

1. punteggio del dolore in un range da 0-10:  $\leq 2$
2. n. articolazioni tumefatte in un range da 0-28:  $\leq 1$
3. n. articolazioni dolenti in un range da 0-28:  $\leq 1$
4. health assessment questionnaire in un range da 0-3:  $\leq 0.5$
5. valutazione globale dell'attività di malattia da parte del medico in un range da 0-10:  $\leq 1.5$
6. valutazione globale dell'attività di malattia da parte del paziente in un range da 0-10:  $\leq 2$
7. VES  $< 20$

## Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

Il panel dopo aver analizzato le definizioni di risposta clinica al trattamento farmacologico adottate dalle varie linee guida (LG) decide di adottare quella contenuta nelle linee Guida dell'Agenzia Nazionale francese (HAS) (Fautrel B 2007).

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

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

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

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

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

## Indicatori di monitoraggio della raccomandazione

Per ogni trattamento effettuato si dovrà disporre di una valutazione periodica di efficacia del trattamento eseguito utilizzando i criteri concordati in particolare dovranno essere indicati:

- la % di pazienti con early rheumatoid arthritis (con DAS<sub>28</sub> >3.2)
- la % di pazienti che secondo i criteri EULAR vengono definiti non responder
- la % di pazienti che secondo i criteri EULAR vengono definiti con risposta moderata
- la % di pazienti che secondo i criteri della LG HAS presentano una risposta non stabile
- la % di pazienti che secondo i criteri della LG HAS presentano una impossibilità a ridurre/sospendere la terapia corticosteroidica di mantenimento a dosaggi tali da rendere accettabile il rapporto beneficio/rischio della terapia
- la % di pazienti che secondo i criteri della LG HAS presentano una inefficacia sul danno osteo-articolare.

## Quesito 3 Quando iniziare un trattamento con farmaci anti-TNF alfa?

### RACCOMANDAZIONE

Gli anti TNF alfa devono essere riservati ai **pazienti che non rispondono adeguatamente ai DMARDs**; e fra questi ultimi si dovranno scegliere quelli che hanno dimostrato di ridurre l'infiammazione e di rallentare la progressione delle lesioni osteo-articolari e cioè:

- methotrexate (MTX)
- leflunomide
- sulfasalazina
- ciclosporina
- sali d'oro

In particolare, gli anti TNF alfa devono essere impiegati in presenza di entrambe le condizioni elencate di seguito:

1. **fallimento di almeno un trattamento** (assunto per almeno 3-6 mesi) **con un DMARDs di 1° scelta** (MTX, leflunomide) somministrato da solo o in associazione, alle dosi terapeutiche massime tollerate. In caso di fallimento di un 1° trattamento con altro DMARDs (*sulfasalazina, ciclosporina, sali d'oro*) l'utilizzo dell'anti TNF è giustificato solo dopo aver valutato la risposta ad un trattamento con MTX e/o leflunomide, se non controindicati.
2. **AR in fase attiva** o con **danno strutturale progressivo** definite come:
  - **AR in fase attiva**: [ $DAS_{28} > 5,1$  o  $DAS_{28} > 3,2$  + dipendenza dai corticosteroidi] + evidenza clinica (tumefazione dolente) o strumentale (ecografia) o biologica (VES, PCR) di infiammazione.
  - **danno strutturale progressivo**: la comparsa e/o il peggioramento di lesioni osteo-articolari fra una valutazione e la successiva.

**In casi altamente selezionati** (early rheumatoid arthritis con  $DAS > 5,1$  e presenza di fattori prognostici negativi) il trattamento con anti TNF alfa potrà essere prescritto quale prima scelta.

### Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

Il Gruppo di lavoro ha discusso le indicazioni all'impiego dei farmaci anti TNF alfa approvate a livello EMEA/AIFA e sulla base:

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

ne ha raccomandato l'uso dopo una valutazione di efficacia e tollerabilità di MTX o leflunomide somministrati separatamente o in associazione. Le dosi valutate debbono essere quelle efficaci compatibilmente con la tollerabilità; la valutazione dovrà avvenire dopo un congruo periodo di terapia che viene identificato in almeno 3-6 mesi.

Il gruppo di lavoro ha inoltre concordato sulla possibilità di iniziare direttamente il trattamento con anti TNF alfa in caso di presenza di un danno strutturale precoce o grave ed ha identificato, per meglio definire tale danno, alcuni

criteri espressi dalla LG dell'American College of Rheumatology (Saag KG 2008) e precisamente:

- la malattia deve essere insorta da meno di 6 mesi (*early rheumatoid arthritis*)
- deve essere in fase attiva ( $DAS > 5,1$ )
- devono essere presenti almeno 2 fattori prognostici negativi.

Il panel, recependo la raccomandazione del TA NICE (Nice 2007), concorda che la prescrizione di un trattamento con anti TNF alfa debba essere effettuata all'interno di una struttura reumatologica ospedaliera/universitaria con esperienza consolidata sulla patologia e sull'uso dei farmaci biologici.

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

### Benefici dei trattamenti con DMARDs

Dall'ampia letteratura disponibile si può affermare che i benefici della terapia con DMARDs nell'AR sono noti, consolidati e riconosciuti da

tutte le linee guida (Donahue KE 2008, Visser K 2009).

## Rischi dei trattamenti con DMARDs

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

## METOTRESSATO (MTX)

Controindicazioni assolute
<ul style="list-style-type: none"><li>- infezioni gravi</li><li>- epatopatie gravi</li><li>- sindromi da immunodeficienza manifeste o evidenziate da indagini di laboratorio</li><li>- insuff. renale (creatinina &gt; 2mg/dl)*</li><li>- alterazioni ematologiche importanti con piastrinopenia e/o leucopenia**</li><li>- abuso di alcool</li><li>- ulcera peptica</li><li>- fibrosi polmonare</li><li>- gravidanza e allattamento</li></ul> <p>L'impiego di MTX può causare effetti teratogeni sia per l'ovulo sia per gli spermatozoi, morte fetale, embriotossicità e aborto.</p> <p>La maggior parte delle LG suggeriscono che le donne in età feconda non devono iniziare la terapia con MTX fino a quando non sia stato escluso uno stato di gravidanza; esse inoltre devono essere esaurientemente informate (tramite la raccolta di un consenso informato) circa i gravi rischi per il feto nel caso che durante il trattamento con MTX si instauri una gravidanza. Se uno dei due partner è in trattamento con tale farmaco, la gravidanza deve essere evitata. Sia le donne sia gli uomini in età fertile trattati con MTX devono <b>adottare adeguate misure contraccettive</b>. Una volta sospeso il farmaco, la maggior parte delle linee guida propone, sia nell'uomo, sia nella donna, un'attesa di almeno 3 mesi prima di una eventuale gravidanza (American College of Rheumatology Guidelines for the management of rheumatoid arthritis 1996, update 2002, Visser K 2009)</p>

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

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

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

**Infezioni gravi.** Una revisione sistematica ha documentato come il MTX non sia associato ad un aumentato rischio di infezioni gravi incluso l'herpes zoster (Salliot C 2009). Uno studio condotto nell'ambito del registro tedesco dei pazienti con artrite reumatoide in trattamento sistemico ha mostrato un aumentato rischio di herpes zoster nei pazienti trattati con anti-TNF alfa rispetto ai farmaci convenzionali compreso

il MTX (Strangfeld A 2009). La revisione sistematica più sopra citata ha, infine, documentato come il MTX possa contribuire a ridurre la mortalità per complicanze cardiovascolari nei pazienti con artrite reumatoide (Salliot C 2008).

### Soppressione midollare dose-correlata.

La reazione acuta più grave, in corso di trattamento con MTX, soprattutto frequente negli anziani, è la soppressione midollare dose-correlata.

A lungo termine, gli eventi avversi clinicamente più rilevanti includono la fibrosi epatica e la tossicità polmonare.

**Fibrosi epatica.** Una revisione sistematica ha mostrato che circa il 5% dei pazienti trattati a lungo termine sviluppa una epatopatia cronica (grado istologico IIIB o IV). Il rischio è in relazione alla dose cumulativa ed aumenta con l'abuso di alcool e col sovrappeso (Whiting-O'Keefe QE 1991). Limiti di questa revisione sono la mancanza di un gruppo di controllo non trattato e la non perfetta identificazione dei pazienti HCV positivi (il test era stato introdotto da poco).

Una più recente revisione sistematica conclude che l'esistenza di un rischio di danno epatico grave associato a MTX è ancora controversa, includendo 2 ulteriori studi più recenti che prevedevano un monitoraggio con biopsia epatica e che non riportano alcun caso di epatopatia grave dopo 4 anni di trattamento (Salliot C 2009).

L'esecuzione di una biopsia epatica può essere considerata dopo la somministrazione di un dosaggio cumulativo di 1,0 -1,5 g di MTX e in presenza di un innalzamento persistente degli enzimi epatici. Il ruolo del peptide aminoterminale del pro-collagene III (PIIINP) nell'identificazione dei pazienti con danno epatico da MTX è ancora da definire.

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

**Tumori.** E' stato suggerito che persone in trattamento a lungo termine con MTX, possano avere un rischio aumentato di sviluppo di malattie linfoproliferative o altre neoplasie.

Recenti dati smentiscono però tale ipotesi; in un ampio studio di coorte su 19.591 pazienti con artrite reumatoide infatti, l'analisi dei pazienti che avevano assunto MTX (non associato ad altri DMARDs) confrontati con quelli che avevano assunto altri DMSRDs mostrava una differenza non statisticamente significativa (OR 1,3 IC 95% 0,6-2,7 p= 0,538) (Wolfe F, Michaud K 2007).

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

**Utilizzo di vaccini** Durante la terapia con MTX l'immunizzazione con vaccini contenenti virus vivi non è raccomandata.

## LEFLUNOMIDE

Controindicazioni assolute
<ul style="list-style-type: none"> <li>- insufficienza epatica</li> <li>- immunodeficienza grave</li> <li>- funzionalità midollare significativamente compromessa o con anemia, leucopenia, neutropenia o trombocitopenia gravi, ad eziologia diversa dall'artrite reumatoide o dall'artrite psoriasica</li> <li>- infezioni gravi</li> <li>- insufficienza renale da moderata a grave</li> <li>- ipoproteinemia grave, ad es. sindrome nefrosica</li> <li>- gravidanza e allattamento.</li> </ul> <p>Prima di iniziare il trattamento con leflunomide, si raccomanda di escludere una gravidanza; le donne e gli uomini in età feconda debbono adottare adeguate misure contraccettive durante il trattamento con leflunomide, inoltre devono essere esaurientemente informati (tramite la raccolta di un consenso informato). Dopo la sospensione della leflunomide, la gravidanza è controindicata sino a quando le concentrazioni plasmatiche del suo metabolita attivo risultino superiori a 0,02 mg/l*.</p> <p>Per accelerare l'eliminazione dei metaboliti attivi è possibile eseguire un washout somministrando carbone vegetale o colestiramina che attraverso il blocco del circolo enteroepatico accelerano la scomparsa dal circolo dei metaboliti attivi.</p>

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

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

**Disfunzioni epatiche.** Sono stati descritti casi di grave danno epatico (epatite, insufficienza epatica, casi molto rari di necrosi epatica), di cui alcuni letali. Molti di questi si sono verificati entro i primi 6 mesi di trattamento. Terapie concomitanti con altri farmaci epatotossici erano frequentemente presenti. Si raccomanda di controllare la funzione epatica

(ALT) mensilmente nei primi 6 mesi di trattamento. L'assunzione di alcool può accentuare la tossicità epatica.

La leflunomide produce un metabolita attivo che ha una lunga emivita, solitamente tra 1 e 4 settimane; si potrebbero quindi manifestare eventi avversi dovuti al farmaco dopo la sua sospensione. È possibile accelerare l'eliminazione del metabolita attivo eseguendo la procedura di washout (vedi riquadro sulle controindicazioni assolute) (EMEA public statement March 2001).

## CICLOSPORINA

Controindicazioni assolute
<ul style="list-style-type: none"> <li>- gravidanza e allattamento</li> <li>- in associazione a prodotti a base di Hypericum perforatum (presente in molti prodotti da banco a scopo antidepressivo).</li> </ul>

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

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

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

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

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

## SULFASALAZINA

### Controindicazioni assolute

- insufficienza renale grave
- epatopatie gravi
- diatesi emorragica,
- porfiria
- terzo trimestre di gravidanza e durante il periodo di allattamento. I sulfamidici infatti passano la

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

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

Pazienti con **deficienza della glucosio-6-fosfato deidrogenasi** vanno tenuti sotto stretta osservazione per segni di anemia emolitica. Poiché con l'uso di sulfamidici sono stati descritti casi, talora anche mortali, di **sindrome Stevens-Johnson** (eritema essudativo multiforme) i pazienti trattati devono essere oggetto di attenta osservazione. Se durante il trattamento appare un'eruzione cutanea questo deve essere immediatamente interrotto.

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

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

## SALI d'ORO

### Controindicazioni assolute

- insufficienza renale ed epatica
- diatesi emorragica
- malattie infettive gravi
- diabete
- affezioni cardiache
- anemia grave
- precedenti manifestazioni di agranulocitosi.
- affezioni eczematose, lupus eritematoso sistemico
- colite ulcerosa.

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

Non può essere esclusa, durante il trattamento, la possibilità che si depositino microscopi-

che particelle d'oro negli occhi.

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

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

### Indicatori di monitoraggio della raccomandazione

Ogni cambio di terapia dovrà essere documentato e motivato, in particolare si dovrà poter rilevare:

- il grado di risposta clinica ai DMARDs utilizzati specificando il DAS<sub>28</sub> raggiunto, la dose di DMARDs impiegata e la durata del trattamento, la persistenza di segni clinici (articolazioni tumefatte e dolenti), strumentali (presenza di erosioni all'ecografia o alla radiografia) o biologici (VES, PCR) di attività di malattia dopo il trattamento con DMARDs o di danno strutturale progressivo.
- l'eventuale presenza di fattori prognostici negativi (elencandoli)
- presenza o comparsa di controindicazioni ai DMARDs
- evento/i avversi e loro entità (secondo la classificazione attualmente adottata dall'EMA) comparsi durante il trattamento con DMARDs
- altro (per motivare la scelta di ogni cambio di terapia).

Parametri da rilevare periodicamente per valutare efficacia e tollerabilità del trattamento:

- DAS<sub>28</sub> (ogni 3 mesi);
- HAQ (ogni 6 mesi);
- danno strutturale (ogni 6-12 mesi per il primo anno di trattamento poi ogni 12-24 mesi);
- eventi avversi.

## Quesito 4

**Esistono differenze di efficacia fra i farmaci anti TNF alfa?**

**Quali i criteri di scelta nella pratica clinica?**

**Quale ruolo esercitano nella scelta del trattamento, a parità di efficacia, la comodità di somministrazione, la compliance e la preferenza del paziente?**

### RACCOMANDAZIONE

**Non ci sono criteri forti per guidare la scelta fra i tre anti TNF alfa disponibili.**

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

- **rischio di riattivazione di malattia tubercolare** (in questo caso, secondo gli studi clinici il farmaco anti TNF alfa che si è dimostrato più sicuro è l'etanercept seguito da adalimumab o infliximab).
- **interstiziopatia polmonare** In tale scenario clinico è preferibile utilizzare un anti TNF alfa che non deve essere obbligatoriamente associato al MTX.
- **malattia infiammatoria intestinale** nel caso in cui l'AR si associ ad una malattia infiammatoria intestinale saranno da preferire gli anti TNF alfa che si sono dimostrati efficaci e che presentano l'indicazione registrata per entrambe le patologie ( infliximab ed adalimumab).
- **manifestazioni sistemiche e/o oculari** (uveiti, scleriti): infliximab ed adalimumab sono i farmaci con prove di efficacia in presenza di tali complicanze.
- possibile utilizzo in **monoterapia** (da scheda tecnica: etanercept può essere somministrato senza associarlo al MTX, adalimumab può essere somministrato in monoterapia in caso di intolleranza o controindicazione al MTX)
- **via di somministrazione** (la via di somministrazione e.v. sortisce una maggiore rapidità d'azione)

### Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

I farmaci biologici attualmente disponibili in Italia per il trattamento dell'AR sono sei di cui 3 anti TNF alfa (adalimumab, etanercept, infliximab), rituximab, abatacept e anakinra (Furst DE, Keystone CE 2010).

- Adalimumab è un anticorpo monoclonale ricombinante umano (IgG1).
- Etanercept è una proteina di fusione costituita dalla porzione extracellulare del recettore p75 per il TNF alfa associato al frammento Fc di una IgG1 umana.
- Infliximab è un anticorpo monoclonale chimerico, umano-murino.
- Rituximab è un anticorpo monoclonale chimerico umano-murino diretto contro CD20, proteina di membrana specifica per i linfociti B.
- Abatacept è una proteina da DNA di fusione costituita dal dominio extracellulare dell'antigene 4 associato al linfocita T citotossico umano (CTLA-4) legato alla porzione Fc modificata della immunoglobulina G1 umana (IgG1).
- Anakinra è un antagonista del recettore per l'interleuchina -1 (IL-1)

Si tratta di molecole proteiche di grandi di-

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

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

Adalimumab, etanercept ed infliximab, si sono dimostrati efficaci nel controllare la sintomatologia e le limitazioni funzionali e nel migliorare la prognosi radiologica e la qualità della vita nei pazienti con AR che non rispondono ai farmaci convenzionali (NICE TA 2007, Deighton C 2008, Scott DL 2009, Singh JA 2010).

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

Le informazioni disponibili rispetto al confronto fra i tre farmaci derivano esclusivamente da studi osservazionali che presentano risultati non conclusivi.

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

Sulla base degli studi disponibili ed in particolare dei risultati derivati da un'analisi dei regi-

stri attivati ormai da anni in alcuni paesi (Svizzera, Olanda, Svezia, USA e di studi osservazionali) il gruppo di lavoro ha identificato alcuni elementi clinici di cui tenere conto nella scelta del farmaco nel singolo paziente. In particolare per quanto riguarda:

- la via di somministrazione
- il possibile utilizzo in monoterapia
- la presenza di una interstiziopatia polmonare
- la presenza di una malattia infiammatoria intestinale
- la presenza di manifestazioni sistemiche e/o oculari (uveiti, scleriti)

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

I farmaci che consentono una somministrazione sottocute:

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

I farmaci a somministrazione e.v.:

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

***Si ribadisce comunque che tali considerazioni potranno contribuire alla scelta del trattamento, ma non potranno sostituire il parere del clinico.***

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

### **Benefici**

Sono 6 i principali RCT in cui è stata valutata l'efficacia (NICE TA 2007) e la tollerabilità dell'**adalimumab** alla dose di 40 mg s.c. ogni due settimane:

- **uno** è stato eseguito su pazienti con early RA aggressiva, naive al trattamento con MTX (studio PREMIER), in cui l'adalimumab si è dimostrato superiore al MTX esclusivamente nella riduzione della progressione ra-

diologica a 2 aa; mentre l'associazione di adalimumab e MTX si è dimostrata superiore al MTX da solo nella capacità di modificare i principali indicatori di attività (ACR<sub>20</sub>, ACR<sub>70</sub>) e nella riduzione del danno articolare. Il miglioramento della qualità della vita (HAQ) non ha mai raggiunto la significatività statistica. Al termine dei due anni lo studio è stato continuato in aperto e completato in 354 pazienti con la somministrazione in tutti i gruppi di adalimumab 40 ogni 2 settimane; i risultati sono stati pubblicati solo oralmente ad un congresso e sembrano evidenziare per il gruppo che ha originariamente assunto l'associazione di adalimumab e MTX una minore progressione del danno articolare. ([http://www.drugs.com/clinical\\_trials/humira-stops-joint-damage-5-years-early-6019.html](http://www.drugs.com/clinical_trials/humira-stops-joint-damage-5-years-early-6019.html))

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

Sono 10 gli RCT (NICE TA 2007) in cui è stata valutata l'efficacia e la tollerabilità di **etanercept** alla dose di 25 mg s.c. 2 volte la settimana:

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

si sono stati il 4% nel gruppo trattato con etanercept e 5% nel gruppo di controllo.

Sono 9 gli RCT (NICE TA 2007) in cui è stata valutata l'efficacia e la tollerabilità di **infiximab** alla dose di 3 mg/kg a 0, 2, e 6 settimane, poi ogni 8 settimane:

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

## Rischi

Interferendo con il sistema immunitario i farmaci biologici possono avere effetti su varie funzioni in cui la citochina è coinvolta (processi infiammatori, difesa dalle infezioni, immunosorveglianza anti-tumorale ecc). Tali interferenze si possono rendere evidenti in termini di aumentato rischio di eventi (come infezioni e tumori), imponendo per la loro documentazione metodi di osservazione strutturati (registri, studi di coorte). In generale il profilo di sicurezza a lungo termine dei farmaci biologici anti-TNF alfa non è ancora del tutto noto e comunque le informazioni di cui disponiamo non consentono di trarre conclusioni definitive; a fronte dei sopra descritti benefici vi sono infatti rischi (rari) di gravi infezioni o di gravi eventi da blocco del TNF (Trotta F, Valentini G 2005).

Il gruppo di lavoro, visionate le schede tecniche italiane degli anti TNF alfa disponibili (adalimumab, etanercept, infiximab) e le principali LG, decide di recepire le controindicazioni assolute riportate nelle LLGG francesi (HAS guideline 2007).

## ADALIMUMAB, ETANERCEPT, INFLIXIMAB

Controindicazioni assolute
<ul style="list-style-type: none"><li>- Infezioni acute o croniche in fase attiva dovute a batteri, virus, funghi o parassiti; le patologie principalmente interessate sono tubercolosi, HIV ed epatite cronica B.</li><li>- Tumori (solidi o ematologici) diagnosticati nei precedenti 5 anni con potenzialità di progressione</li><li>- Scompenso cardiaco di classe III o IV (NYHA)</li><li>- Malattie demielinizzanti</li><li>- Donne in gravidanza o in allattamento. Pur non essendovi dati da studi clinici, applicando un principio di cautela il gruppo di lavoro concorda nel considerarli controindicati.</li></ul>
Precauzioni d'impiego
Durante il trattamento con i farmaci biologici anti TNF alfa, nelle donne in età fertile la scheda tecnica suggerisce di adottare una adeguata contraccezione. Per l'infiximab la contraccezione deve essere prolungata per 6 mesi dopo la sospensione. In realtà, in caso di gravidanza non c'è accordo in letteratura sull'opportunità di sospendere subito il trattamento (Ostensen M 2008).
Reazioni avverse
Reazioni al sito di iniezione (adalimumab, etanercept) o reazioni anafilattoidi durante l'infusione (infiximab) o malattia da siero, aumento delle transaminasi (infiximab), soppressione midollare (piastrinopenia, anemia, leucopenia, neutropenia e pancitopenia).
Esami raccomandati prima di iniziare il trattamento
Emocromo con formula leucocitaria, enzimi epatici, PCR, ANA, anti-DNA e Ac. anti-fosfolipidi, creatinemia, sedimento urinario, test di gravidanza, HBV/ HCV, HIV, screening per la tubercolosi con Rx torace e test alla tubercolina e/o dosaggio ematico di interferone gamma.

## Infezioni

Il TNF alfa svolge un ruolo cruciale nei meccanismi di difesa verso le infezioni batteriche e virali, in particolare nel reclutamento di neutrofili, eosinofili e macrofagi nel sito di infezione. Pertanto, il blocco farmacologico radicale e prolungato di tale citochina predispone in linea teorica il paziente ad un generale aumento del rischio di infezioni. In realtà, l'analisi dei principali studi non ha evidenziato un significativo aumento del rischio di infezioni rispetto al gruppo di controllo (Doran MF 2002). Tuttavia, questi dati possono non riflettere in maniera esaustiva la realtà della pratica clinica quotidiana, in quanto i rigorosi criteri di inclusione/esclusione utilizzati nel reclutamento dei pazienti ne limitano la trasferibilità ad una popolazione non selezionata. I dati relativi al rischio

infettivo generale, principalmente desunti da studi epidemiologici e da registri osservazionali, attestano un lieve aumento nella popolazione trattata con anti-TNF alfa rispetto ai pazienti trattati con farmaci DMARD (RR = 1,53 95% CI 1,41-1,65) (Listing J 2005). Tale rischio sembra interessare in particolare le infezioni respiratorie, cutanee ed erpetiche, mentre l'incidenza di infezioni gastrointestinali ed osteoarticolari non differisce tra i due gruppi (Desai SB 2006). Diversamente, per quanto attiene le infezioni gravi che richiedono o prolungano l'ospedalizzazione o che sono causa di decesso, i dati sono contrastanti. Due studi retrospettivi hanno evidenziato un aumento del rischio di infezioni gravi nella popolazione esposta ai farmaci anti-TNF alfa soprattutto nei pazienti trattati con infliximab (Salliot C, Kroesen S 2003); una meta-analisi condotta sui principali studi clinici relativi agli anticorpi monoclonali ha evidenziato un aumento dose-dipendente dell'incidenza di infezioni gravi (Bongartz T 2006). Un'analisi dei registri britannico e svedese al contrario, non mostra un aumento delle infezioni gravi nella popolazione trattata con anti-TNF alfa. (Dixon W 2006, Jacobsen LTH 2005)

### **Infezioni opportunistiche**

Il problema principale, in tale ambito, è rappresentato dalla riattivazione di una tubercolosi latente (TBC). Il TNF alfa svolge un ruolo essenziale nei meccanismi di difesa nei confronti del bacillo tubercolare, in particolare nella formazione e nel mantenimento del granuloma. Anche se negli studi controllati casi di TBC si sono verificati solamente in corso di terapia con gli anticorpi monoclonali (Ellerin T 2003), successivi studi osservazionali hanno completato tale informazione.

Sono stati infatti pubblicati i dati del registro Francese (Tubach F 2007) e i dati del registro Inglese (Dixon WG 2009) sul rischio di tubercolosi in pazienti in terapia anti-TNF. Il rischio di tubercolosi è stato maggiore nei pazienti in terapia con Ab monoclonali rispetto a quelli in terapia con etanercept; nel registro Francese il valore del rapporto standardizzato di incidenza (SIR) per TBC era 29,3 per adalimumab, 18,6 per infliximab e 1,8 per etanercept. Anche nel registro inglese il tasso di TBC nei pazienti con AR era 2-4 volte più alto nei pazienti trattati con infliximab e adalimumab rispetto a quelli trattati con etanercept. Anche i dati riportati nel "Adverse Events Reporting System" ("AERS") della FDA (Keane J 2001, Mohan VP 2001, Wallis RS 2004) hanno messo in luce un'incidenza significativamente aumentata di riattivazione tubercolare nei pazienti trattati con infliximab. La riattivazione si verifica frequentemente nel primo trimestre di trattamento ed è associata, con elevata frequenza, a manifestazioni atipiche, sovente extrapolo-

nari e disseminate. Due recenti studi forniscono stime del problema molto vicine alla realtà clinica quotidiana, in quanto condotti dopo la standardizzazione delle procedure di screening per la TBC latente. Nel lavoro di Wolfe et al (Wolfe F, Michaud K, Anderson J 2004), è stato riportato un significativo aumento del rischio di TBC nei pazienti trattati con infliximab, pari a 61,9 casi per 100.000, significativamente superiore sia al rischio stimato nella popolazione generale (5,8-6,4 casi per 100.000), sia a quello dei pazienti affetti da artrite reumatoide trattati con farmaci DMARD tradizionali (6,2 casi per 100.000).

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

### **Avvertenze in caso di infezione tubercolare latente**

Esiste consenso che, nel caso in cui si sospetti una infezione tubercolare latente, il trattamento con anti-TNF possa essere ancora considerato associandolo ad un trattamento profilattico.

Il regime proposto è il seguente: isoniazide iniziato un mese prima dell'avvio del farmaco biologico e proseguito per 9 mesi. In effetti, il numero di casi di infezione tubercolare in corso di terapia con infliximab è significativamente diminuito in Spagna dopo l'emanazione di linee guida per lo screening della TBC latente in tali pazienti (Gomez-Reino JJ 2003).

I test alla tubercolina è tuttora il gold standard per lo screening della infezione tubercolare latente. Il dosaggio ematico che valuta la liberazione di IFN-gamma a seguito del contatto di leucociti ematici con antigeni tubercolari specifici (QuantIFERON-TB e T-SPOT.TB) può rappresentare un'alternativa al test alla tubercolina o affiancarsi ad esso in particolare nei soggetti in cui è elevata la probabilità di un test cutaneo falsamente negativo (pazienti sottoposti a terapie immunosoppressive clinicamente rilevanti o pazienti eritrodermici) (Beglinger C 2007, Diel R 2009). Tali test vanno ripetuti annualmente nei pazienti in trattamento.

In corso di terapia con biologici è stato anche segnalato il possibile sviluppo di altre infezioni opportunistiche, specie quelle il cui contenimento è fortemente condizionato dalla formazione del granuloma (Aspergillus, Cryptococcus, Histoplasma) e di malattie infettive minori o più rare (Ellerin T 2003, Baghai M 2001, Chan AT 2002, Lee JH 2002, Slifman NR 2003, De Rosa FG 2003, La Montagna G 2005). Inoltre, vi è il rischio che un'infezione, una volta instaurata, diventi rapidamente sistemica con possibile esito infausto (Baghai M 2001). L'attenta valutazione dei fattori di rischio

d'infezione in generale ed il monitoraggio del paziente per cogliere i primi segni di allarme sono fondamentali.

### **Tumori solidi ed ematologici**

In corso di terapia con ciascuno dei farmaci anti-TNF alfa è stato riportato lo sviluppo di linfomi, prevalentemente di tipo non-Hodgkin (Weinblatt ME 2003, Geborek P 2002, Brown SL 2002, Kremer JM 2003), così come di rari casi di aplasia midollare e di citopenie (Marchesoni A 2003, Kuruvilla J 2003). Il rischio di sviluppare neoplasie (linfomi, in particolare) è notoriamente aumentato nei pazienti con artrite reumatoide ed appare correlato sia con la attività della malattia che con l'uso di farmaci immunosoppressivi (Wolfe F 2004). L'insieme dei dati attualmente disponibili sembra attestare un rischio aumentato nella popolazione esposta agli antagonisti del TNF alfa rispetto alla popolazione generale, ma non rispetto ai pazienti con artrite reumatoide ed analogo attività di malattia (Symmons DP 2004, Van Vollenhoven RF 2004). Tuttavia, lo studio di Geborek ha evidenziato un rischio di linfoma dieci volte superiore nei pazienti trattati con infliximab o etanercept rispetto alla popolazione di controllo, e cinque volte superiore rispetto ai pazienti trattati con farmaci tradizionali, con un incremento persistente anche dopo correzione per attività di malattia (Geborek P 2005). Al contrario, in uno studio su 19.592 pazienti affetti da artrite reumatoide, gli autori non hanno riscontrato un rischio addizionale di linfomi nei pazienti trattati con anti-TNF alfa rispetto alla popolazione trattata con farmaci DMARD tradizionali (Wolfe F, Michaud K 2007). Una recentissima pubblicazione dei dati provenienti dal registro Svedese che ha valutato il rischio a breve e a medio termine di neoplasia in pazienti con AR in terapia con agenti biologici anti-TNF alfa mostra che su 6366 pazienti con AR seguiti tra il gennaio 1999 e luglio 2006 nei primi 6 anni dopo l'inizio della terapia anti-TNF alfa non si è osservato alcun incrementato del rischio globale di neoplasia, né il rischio è aumentato con la durata dell'esposizione (Askling J 2009). La variabilità dei risultati ottenuti dipende da vari fattori, in particolare i dati derivanti dagli studi clinici sono influenzati dalla loro numerosità, e durata e dalla selezione della casistica. Le metanalisi avviano alla numerosità del campione, ma non alla selezione della casistica, in particolare per quanto riguarda i gruppi di controllo; i dati da registro presentano i limiti degli studi osservazionali (Dixon W 2006).

La conflittualità di tali risultati dimostra quindi che, allo stato attuale, non è possibile alcuna conclusione definitiva. Ciò nondimeno, in attesa di ulteriori studi osservazionali "long term", è necessaria un'attenta sorveglianza clinica nei

pazienti in trattamento continuativo con farmaci antagonisti del TNF alfa.

Per quanto riguarda il rischio di tumori solidi, due iniziali studi condotti da autori svedesi concordavano nel non rilevare un aumento del rischio nella popolazione trattata con anti-TNF alfa rispetto alla popolazione generale (Askling J 2005); tali conclusioni inoltre collimavano con i risultati dei trials clinici e con gli iniziali "report" della agenzia regolatoria americana FDA, nei quali non veniva riportato alcun rischio aggiuntivo di neoplasie. Inoltre la tipologia delle neoplasie segnalate non differiva tra le diverse popolazioni trattate, fatta eccezione per un significativo incremento dei tumori della pelle (non-melanomatosi) nei pazienti trattati con antagonisti del TNF alfa nello studio di Askling.

A tale proposito, lo studio di Chakravarty confermava la presenza di un lieve aumento del rischio (OR = 1,24) di tumori cutanei non-melanomatosi nei pazienti con artrite reumatoide trattati con farmaci anti-TNF alfa (Chakravarty EF 2005).

Nel 2006, una meta-analisi dei principali trial clinici randomizzati è stata condotta per valutare l'incidenza di infezioni gravi e di neoplasie nella popolazione trattata con i due anticorpi monoclonali (etanercept non è stato incluso) (Bongartz T 2006). I risultati dello studio, oggetto di numerose critiche (Wolfe F Michaud K 2007), hanno evidenziato un aumento dose-dipendente del rischio di neoplasie triplicato (OR = 3,3; 95% CI, 1,3-9,1) nella popolazione trattata con anti-TNF alfa, in particolare nel sottogruppo esposto al dosaggio superiore (es. infliximab >6 mg/kg ogni 8 settimane) (Bongartz T 2006). Più recentemente, uno studio osservazionale condotto su 13.000 pazienti affetti da artrite reumatoide ha confermato il significativo incremento del rischio di tumori della pelle non-melanomatosi (OR = 1,5; 95% CI 1,2-1,8) e di melanoma (OR = 2,3; 95% CI 0,9-5,4) nei pazienti trattati con farmaci biologici, ma non il rischio di altre neoplasie e di linfomi (Wolfe F 2007).

### **Scompenso cardiaco congestizio**

Lo scompenso cardiaco congestizio di classe NYHA III o IV costituisce una controindicazione assoluta alla utilizzazione degli antagonisti del TNF alfa per il sostanziale pericolo di peggioramento del quadro e di aumentato rischio di morte del paziente (Chakravarty EF 2003, Mann DL 2002, Kwon HJ 2003).

Tale informazione deriva principalmente dai risultati degli studi "RECOVER/RENAISSANCE" (etanercept) e "ATTACH"(infliximab), nei quali i due farmaci erano stati impiegati in pazienti affetti da scompenso cardiaco classe NYHA III-IV, nell'ipotesi che elevati livelli di TNF alfa correlassero inversamente con la funzione inotropica cardiaca

(Chakravarty EF 2003, Mann DL 2002). Entrambi gli studi sono stati prematuramente interrotti per la mancata riduzione della mortalità e per la presenza di un trend verso una peggiore prognosi nei pazienti trattati con anti-TNF $\alpha$ , in particolare utilizzando infliximab ad alto dosaggio (10 mg/kg). Inoltre, sia con etanercept che con infliximab sono stati successivamente riportati casi di scompenso cardiaco congestizio esordito ex-novo, in assenza di fattori di rischio identificabili, spesso in soggetti di età inferiore ai 50 anni (Kwon HJ 2003). Tuttavia, un recente studio focalizzato su tale problematica, pur evidenziando un aumento del rischio di scompenso cardiaco tra i pazienti affetti da artrite reumatoide rispetto alla popolazione di controllo (artrosi), non ha riscontrato un incremento nell'incidenza dei casi di scompenso cardiaco tra i pazienti trattati con anti-TNF alfa rispetto a quella registrata in pazienti trattati con DMARDs tradizionali (Wolfe F, Michaud K. 2004). Inoltre, i dati di sicurezza del registro svedese hanno evidenziato un'incidenza inferiore di eventi cardio-vascolari (infarto acuto, stroke) nei pazienti trattati con infliximab o etanercept rispetto alla popolazione non trattata (Curtis JR 2007).

### **Malattie demielinizzanti**

Un possibile evento avverso in corso di trattamento con farmaci anti-TNF alfa è rappresentato dalla comparsa e/o riaccensione di malattie demielinizzanti (sclerosi multipla, neurite ottica, mielite trasversa, sindrome di Guillain-Barré, polineuropatia infiammatoria cronica demielinizzante). Tali manifestazioni, inizialmente descritte soprattutto con etanercept (Mohan N, Edwards ET 2001), sono state riportate con tutti i farmaci antagonisti del TNF alfa, ma la numerosità dei casi non sembra eccedere la frequenza attesa di tali malattie nella popolazione generale. Particolarmente a rischio di sviluppo di tali manifestazioni sembrerebbero essere i pazienti affetti da patologia infiammatoria intestinale (Gupta G 2001). Tutti i casi sinora segnalati hanno presentato una stretta correlazione temporale con l'inizio della terapia con anti-TNF alfa, la cui sospensione ha determinato la risoluzione parziale o com-

pleta del quadro neurologico nella totalità dei pazienti (Desai SB 2006). Inoltre, la ricomparsa delle manifestazioni neurologiche dopo reintroduzione di etanercept è stata evidenziata in un caso (Mohan N, Edwards ET 2001). Pertanto, pur non potendo escludere la casuale comparsa delle due patologie nello stesso paziente, è verosimile che il trattamento con farmaci anti-TNF alfa possa dar luogo alla slatentizzazione di una patologia demielinizzante la cui presenza in anamnesi è da considerare come criterio di esclusione al trattamento.

### **Immunogenicità**

Anticorpi antinucleo, antifosfolipidi e anti DNA si possono sviluppare durante il trattamento con anti TNF alfa. Si tratta per lo più di una risposta a breve termine (IgM mediata) che solitamente scompare alla sospensione del trattamento (Collamer AN 2008).

In considerazione delle conoscenze tuttora limitate sul profilo di efficacia e sicurezza, l'impiego ottimale dei farmaci biologici anti TNF alfa dovrebbe avvenire nell'ambito di programmi strutturati di valutazione post-marketing (registri clinici e/o studi di coorte).

**Utilizzo di vaccini.** Non ci sono dati disponibili sulla risposta a vaccinazioni con vaccini vivi o sulla trasmissione secondaria di infezione da vaccini vivi in pazienti sottoposti a terapia con anti-TNF alfa. Si raccomanda pertanto di non somministrare vaccini vivi in corso di trattamento con anti TNF alfa.

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

La scelta dello specifico principio attivo dovrà essere motivata in rapporto alle condizioni sopra definite .

Compilazione trimestrale di una scheda di monitoraggio clinico che evidenzii i risultati ottenuti con ciascun anti TNF utilizzato; i risultati dovranno essere espressi come:

- DAS<sub>28</sub> (ogni 3 mesi);
- HAQ (ogni 6 mesi);
- Danno strutturale (ogni 6-12 mesi per il primo anno di trattamento poi ogni 12-24 mesi);
- eventi avversi.

## Quesito 5

### Esistono criteri per associare un farmaco biologico a un DMARDs (metotrexate, leflunomide, ciclosporina ecc.)?

#### RACCOMANDAZIONE

L'efficacia degli anti TNF (su sintomi, limitazioni funzionali e progressione radiologica) è maggiore se associati al MTX senza un rilevante aumento degli eventi avversi; l'associazione con MTX sembra inoltre ridurre l'incidenza dei casi di sospensione del trattamento (studi osservazionali).

Non sono attualmente disponibili dati conclusivi rispetto all'efficacia dell'associazione fra anti TNF alfa e gli altri DMARDs.

Il farmaco anti TNF alfa potrà comunque essere associato al DMARDs in corso al momento in cui si rendesse necessaria l'associazione.

#### Motivazione e commenti del gruppo di lavoro

Esistono alcuni studi sperimentali e 2 studi osservazionali prospettici ben descritti in una revisione sistematica (*Donahue KE 2008*) che hanno valutato l'efficacia dell'associazione fra un farmaco biologico e un DMARDs tradizionale e che hanno dimostrato che adalimumab, etanercept, infliximab, o rituximab associati a MTX presentano risultati superiori al farmaco biologico da solo.

In particolare in un RCT il gruppo che riceveva MTX + adalimumab raggiungeva un ACR<sub>50</sub> nel 59% rispetto al solo adalimumab in cui l'ACR<sub>50</sub> era del 37%. In un altro studio i pazienti che assumevano etanercept + MTX raggiungevano la remissione nel 35% vs 16% nel gruppo col solo etanercept. In entrambi gli studi citati l'associazione fra biologici e MTX induceva un miglioramento della capacità funzionale e della qualità della vita superiore rispetto al biologico da solo. In uno studio su pazienti naive con Early RA aggressiva l'associazione ha indotto un ACR<sub>50</sub> migliore rispetto alla monoterapia.

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

Due studi in cui si confrontava adalimumab + MTX vs MTX o infliximab+MTX vs MTX in pazienti naive con early arthritis aggressiva l'associazione produceva risultati clinici e radiologici migliori rispetto al MTX da solo (ACR<sub>50</sub> 59% vs 43% nel gruppo adalimumab e remissione clinica nel 31% vs. 21% nel gruppo infliximab 6 mg e 31% vs. 15% nel gruppo infliximab 3 mg). In entrambi gli studi si osserva inoltre un più consistente miglioramento della

capacità funzionale e della qualità della vita nei gruppi trattati con l'associazione. La frequenza degli eventi avversi è simile nei due gruppi.

In un unico studio l'associazione di etanercept + sulfasalazina non ha invece dimostrato migliori risultati rispetto all'etanercept da solo rispetto all'efficacia. Il gruppo trattato con l'associazione ha però presentato una maggior frequenza di infezioni (31% vs. 13%) e di altri eventi avversi (72% vs. 29%) rispetto alla sulfasalazina da sola.

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

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

Dal registro tedesco (Strangfeld A 2009) (1769 paz trattati con una associazione fra un biologico e un DMARDs tradizionale, 1375 associavano il MTX e 394 la leflunomide) emerge che i pazienti trattati con la leflunomide erano in media più anziani e con una maggiore attività di malattia (in particolare il gruppo trattato con l'associazione leflunomide+infliximab). Anche in questo caso pur con i limiti di confrontabilità dei gruppi non sono emerse differenze sostanziali di efficacia; il gruppo che ha assunto la leflunomide ha però avuto una percentuale più elevata di sospensione del trattamento.

#### Indicatori di monitoraggio della raccomandazione

Indicare la associazione scelta o motivare l'eventuale mancato utilizzo dell'associazione.

## Quesito 6

## Esistono indicazioni all'associazione di due farmaci biologici?

### RACCOMANDAZIONE

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

### Motivazione e commenti del gruppo di lavoro

Attualmente non ci sono dati consolidati a favore dell'associazione fra 2 farmaci biologici; uno studio che confrontava l'associazione di etanercept + anakinra (Genovese MC 2004) non ha dimostrato la superiorità dell'associazione rispetto al solo etanercept evidenziandone però un netto aumento degli eventi avversi. (14.8% vs. 2.5%)

In un altro studio (Weinblatt M, Combe B 2006) in cui si valutava la sicurezza di abatacept associato ad anakinra, adalimumab, etanercept, o infliximab si conferma una maggior frequenza di eventi avversi per l'associazione.

### Indicatori di monitoraggio della raccomandazione

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

## Quesito 7 Quanti anti TNF alfa si possono fare in successione?

### RACCOMANDAZIONE

Il gruppo di lavoro concorda che in caso di mancata risposta clinica (fallimento del primo anti TNF alfa) si potrà procedere alla somministrazione di un secondo anti TNF alfa. Non ci sono criteri per la scelta del 2° anti TNF alfa. Si concorda inoltre che in caso di insuccesso non è giustificato un ulteriore switch.

#### Motivazione e commenti del gruppo di lavoro

Quando si rende necessaria la sospensione del trattamento con il primo anti TNF alfa è giustificato il tentativo terapeutico con una molecola analoga (first time switch), sia nel caso di fallimento per inefficacia, sia per effetti collaterali (Wick MC 2005, Van Vollenhoven R, Harju A 2003).

Nessuno studio randomizzato controllato in realtà ha valutato la efficacia di un secondo anti-TNF alfa, utilizzato in caso di inefficacia del primo, nell'inibire la progressione radiologica del danno articolare.

Gli studi osservazionali e di registro ad oggi disponibili dimostrano che la percentuale di fallimento del 2° anti TNF alfa è inferiore a quella del 1° trattamento e in genere non supera il 15%; anche la durata media del 2° trattamento con anti TNF alfa è significativamente superiore a quella del primo (Hjardem E 2007).

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

C'è una maggiore probabilità di risposta favorevole in caso di sospensione per la comparsa di eventi avversi piuttosto che per inefficacia. (Furst DE 2007, Hyrich KL 2007, Karlsson JA 2008).

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

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

Prima della sostituzione dell'anti TNF alfa occorre considerare:

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

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

È opportuno un congruo periodo di sospensione prima dello switch.

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

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

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

L'inefficacia di un anticorpo monoclonale e di un farmaco anti recettoriale predice usualmente il 3° fallimento e pertanto il 2° switch non è giustificato (Solau-Gervais E 2006, Karlsson JA 2008).

#### Indicatori di monitoraggio della raccomandazione

La scelta del 2° trattamento deve essere giustificata. I parametri di monitoraggio clinico che mostrano i risultati ottenuti col primo trattamento dovranno essere espressi come:

- DAS<sub>28</sub>
- HAQ
- Danno strutturale
- eventi avversi

Si dovrà inoltre specificare la motivazione clinica che ha portato al passaggio ad un altro trattamento: e precisamente i casi di fallimento primario e i casi di fallimento secondario (per la comparsa di eventi avversi o la perdita di efficacia nel tempo).

L'eventuale presenza di un secondo switch dovrà essere indicata e giustificata.

## Quesito 8

### Ci sono criteri per definire la durata del trattamento con anti TNF alfa in caso di risposta positiva?

#### RACCOMANDAZIONE

La valutazione di efficacia del trattamento con anti TNF alfa deve essere eseguita entro 6 mesi dall'inizio dello stesso.

In caso di risposta positiva il trattamento sarà continuato.

In caso di remissione prolungata (paziente clinicamente stabile a due controlli successivi a distanza di 6 mesi e in terapia stabile) la riduzione della dose (all'interno delle dosi registrate) o la sospensione del trattamento potranno essere considerate.

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

#### Motivazione e commenti del gruppo di lavoro

Non ci sono ad oggi dati solidi per stabilire se un anti TNF alfa può essere sospeso nei "responder" al trattamento. La risposta potrebbe venire da alcuni studi indipendenti in corso.

I dati derivati dal registro inglese (Hyrich KL, Watson KD 2008) suggeriscono che i pazienti che sospendono il trattamento non hanno gli stessi risultati di quelli che continuano; ma i dati derivati dagli studi osservazionali sono di difficile interpretazione.

#### Indicatori di monitoraggio della raccomandazione

- Numero e % di pazienti in cui l'anti TNF alfa viene sospeso per la presenza di una remissione prolungata.
- Numero e % di pazienti in cui il dosaggio dell'anti TNF alfa viene ridotto per la presenza di una remissione prolungata.
- Numero e % di pazienti in cui il trattamento rimane sospeso per remissione completa.

## Quesito 9 Quale posto in terapia per il rituximab?

### RACCOMANDAZIONE

Il gruppo di lavoro, concorda che il rituximab, in combinazione col MTX, rappresenta l'opzione terapeutica in presenza di **tutte** le seguenti condizioni:

- AR attiva\*(vedi definizione a pag. 8)
- fallimento o intolleranza ad almeno un DMARDs
- fallimento per inefficacia/intolleranza ad almeno un anti TNF alfa

*\*Alcuni dati depongono per una maggiore efficacia del rituximab in presenza di positività del fattore reumatoide.*

### Motivazione e commenti del gruppo di lavoro

Le raccomandazioni del documento di TA del Nice (NICE TA August 2007) sull'utilizzo del rituximab nella terapia della artrite reumatoide sono le seguenti: "rituximab in combinazione al metotressato è una opzione terapeutica raccomandata nella terapia della artrite reumatoide attiva grave per i pazienti che hanno avuto una risposta inadeguata o intolleranza agli altri farmaci antireumatici in grado di modificare la malattia, con inclusione del trattamento con almeno un inibitore del TNF alfa."

### Benefici e rischi del rituximab

#### Benefici

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

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

Nei pazienti trattati con rituximab si osservava un trend verso una ridotta progressione radiologica del danno articolare. Il raggiungimento di una buona risposta EULAR alla settimana 24 era mantenuto o migliorato da cicli ripetuti di rituximab. L'efficacia di tale farmaco era inoltre superiore nei pazienti con inadeguata risposta ad un singolo anti-TNF

alfa quando comparata ai pazienti con inefficacia a due o più anti-TNF alfa. Limite di questo studio è il non aver comparato rituximab ad un comparatore rilevante (leflunomide o secondo o terzo agente anti-TNF alfa).

Nell'estensione in aperto dello studio precedente il rituximab ha dimostrato di essere in grado di rallentare l'evoluzione radiologica nei pazienti (in terapia con MTX) con inadeguata risposta/intolleranza agli inibitori del TNF alfa (Keystone E 2009). Anche se nessun studio randomizzato, doppio cieco, testa a testa è stato condotto in una popolazione di pazienti con inadeguata risposta agli anti-TNF alfa, i dati provenienti dagli studi osservazionali hanno evidenziato che il trattamento con rituximab è più efficace del passaggio ad un altro agente anti-TNF alfa nei pazienti con artrite reumatoide attiva e inadeguata risposta ad almeno un agente anti-TNF.

Finckh et al. hanno osservato una riduzione media del DAS<sub>28</sub> di -1,61 (95% CI: -1,97 - 1,25) nei pazienti in trattamento con rituximab rispetto ad una riduzione di -0,98 (95% CI: -1,33 - 0,62) nei pazienti in terapia con altro anti-TNF alfa al sesto mese di trattamento (Finckh A 2007).

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

Il ritrattamento con un 2<sup>o</sup> ciclo di rituximab non è efficace in pazienti che non mostrano miglioramento clinico dopo il primo ciclo di

terapia (Finckh A, Ciurea A 2009).  
Il gruppo di lavoro considerate le raccomandazioni del NICE, i risultati degli studi osservazionali e degli RCTs concorda che il rituximab in associazione al MTX rappresenti un'opzione terapeutica in pazienti con AR attiva in caso di inefficacia o intolleranza al trattamento con almeno un inibitore del TNF alfa.

## Rischi

Le controindicazioni assolute al trattamento con rituximab sono le seguenti:

### Controindicazioni assolute

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

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

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

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

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

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

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

Casi molto rari di riattivazione dell'epatite B sono stati riportati in soggetti che hanno ricevuto rituximab incluse segnalazioni di epatite fulminante ad esito fatale. La maggior parte di questi soggetti riceveva, in realtà, anche chemioterapia citotossica. Il trattamento con rituximab è comunque controindicato nei pazienti con epatite B attiva (Smolen JS, Keystone EC 2007).

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

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

I pazienti trattati con tale farmaco possono ricevere vaccinazioni con virus non vivo (inattivato o da ingegneria genetica). Comunque, le percentuali di risposta ai vaccini con virus non vivo possono essere ridotte. In uno studio randomizzato, pazienti con artrite reumatoide trattati con rituximab e MTX hanno avuto percentuali di risposta sovrapponibili a quelle dei pazienti che hanno ricevuto solo MTX; comunque le risposte ai vari vaccini possono essere ridotte. Se vengono richieste vaccinazioni con virus non vivo durante la terapia con rituximab, queste devono essere completate almeno 4 settimane prima dell'inizio del successivo ciclo (Bingham CO 3rd 2010).

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

## Indicatori di monitoraggio della raccomandazione

- Numero e % di pazienti in trattamento con rituximab
- Numero e % di pazienti che assumono il farmaco dopo il fallimento/la non tollerabilità di 1 anti TNF alfa
- Numero e % di pazienti che assumono il farmaco dopo fallimento/la non tollerabilità di 2 anti TNF alfa.

## Quesito 10 Quale posto in terapia per l'abatacept?

### RACCOMANDAZIONE

Il Panel concorda che l'Abatacept, in combinazione col MTX rappresenta una opzione terapeutica in presenza di tutte le seguenti condizioni:

- AR attiva (vedi definizione a pag. 8)
- Fallimento o intolleranza ad almeno un DMARDs
- Fallimento per inefficacia/intolleranza ad almeno un anti TNF alfa

Non essendo disponibili studi di confronto fra abatacept e rituximab o fra abatacept e anti TNF alfa il confronto con tali farmaci può avvenire solo in modo indiretto. Analogamente a quanto raccomandato dal TA del NICE nella definizione del suo posto in terapia nel singolo caso clinico si dovrà considerare anche il rapporto costo beneficio.

### Motivazione e commenti del gruppo di lavoro

La maggior parte degli studi disponibili sia per rituximab sia per abatacept confrontano il principio attivo col placebo; il numero di pazienti studiati (per efficacia e sicurezza) e quindi il numero di evidenze, sono maggiori per il rituximab.

Non sono ad oggi disponibili studi di confronto diretto fra rituximab e abatacept. Dopo il fallimento di un primo trattamento con un anti TNF alfa la scelta della strategia terapeutica dovrà quindi essere decisa caso per caso considerando le caratteristiche del singolo paziente.

### Benefici e rischi dell'abatacept

#### Benefici

È stata recentemente pubblicata una revisione della letteratura (Maxwell L 2009) che ha individuato 7 studi randomizzati controllati (2908 pazienti) in cui l'abatacept solitamente in associazione con un DMARDs (in un solo studio di piccole dimensioni l'abatacept era associato all'etanercept) è stato confrontato col placebo. Un unico studio a tre bracci ha confrontato l'abatacept e infliximab verso placebo; la numerosità del campione non ha consentito un confronto diretto fra i due farmaci biologici.

La revisione mostra una probabilità doppia dell'abatacept rispetto al placebo di raggiungere un ACR<sub>50</sub> dopo un anno di trattamento. Il gruppo trattato con abatacept presenta un maggior numero di infezioni rispetto al placebo; l'associazione con etanercept aumenta la frequenza degli eventi avversi. La revisione conclude per una efficacia e sicurezza del farmaco e sulla inopportunità di associarlo ad altro farmaco biologico; tale giudizio però è basato su pochi studi di piccole dimensioni e breve durata.

Il numero e le dimensioni degli studi che valutano efficacia e sicurezza del rituximab è maggiore.

Uno studio condotto su pazienti MTX-naive con "early reumatoid arthritis (<2 anni) ha dimostrata l'efficacia, sicurezza e tollerabilità dell'Abatacept associato all'MTX nei confronti dell'MTX da solo (Becker JC 2009).

### Abatacept vs Rituximab

Non essendo disponibili studi di confronto diretto fra i due farmaci i criteri sui quali basare la scelta dell'uno rispetto all'altro possono solo basarsi su confronti indiretti (Smolen JS 2007, Singh JA 2010) e su considerazioni cliniche. Come raccomandato dal TA NICE (NICE April 2008) nella definizione del suo posto in terapia nel singolo caso clinico si dovrà considerare anche il rapporto costo beneficio.

Gli scenari clinici in cui abatacept può essere considerato sono due:

- risposta inadeguata dopo 12-16 settimane dall'inizio del trattamento con rituximab (risposta inferiore ad ACR<sub>20</sub> e/o considerevole attività residua di malattia - DAS 28 > 3.2 - ) o peggioramento (incremento del DAS 28 > 0,6) dopo una iniziale risposta
- intolleranza: ipersensibilità al rituximab, neutropenia indotta dal rituximab.

### Rischi

Le controindicazioni assolute al trattamento con abatacept sono le seguenti:

#### Controindicazioni assolute

Infezioni gravi ed incontrollate come sepsi e infezioni opportunistiche

## **Analisi dei principali rischi e precauzioni d'uso dell'abatacept**

**Infezioni.** Sono state riportate gravi infezioni, incluse sepsi e polmonite, con l'uso di abatacept

Gli studi pilota controllati con placebo attualmente disponibili non hanno mostrato un aumento della tubercolosi. Tuttavia, i pazienti devono essere valutati per uno stato di tubercolosi latente prima di iniziare il trattamento con abatacept.

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

**Neoplasie.** Negli studi clinici controllati la frequenza di neoplasie nei pazienti trattati con abatacept e in quelli trattati con placebo sono state rispettivamente dell'1,4% e dell'1,1%.

Per quanto riguarda la segnalazione di un possibile incremento di neoplasie correlato al trattamento con Abatacept l'ultimo studio pubblicato ha concluso che la prevalenza di neoplasie è sovrapponibile a quella della popolazione affetta da artrite reumatoide con prognosi severa (Khraishi M 2009, Simon TA 2009).

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

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

## **Indicatori di monitoraggio della raccomandazione**

- Numero e % di pazienti in trattamento con abatacept
- Numero e % di pazienti che assumono il farmaco dopo il fallimento/la non tollerabilità di 1 anti TNF alfa.
- Numero e % di pazienti che assumono il farmaco dopo fallimento/la non tollerabilità di 2 anti TNF alfa.
- Numero e % di pazienti che assumono il farmaco dopo il fallimento/la non tollerabilità di rituximab.

**Quesito 11** Quali sono le aree di incertezza e le priorità per la ricerca clinica?

**RACCOMANDAZIONE**

Il gruppo di lavoro raccomanda l'esecuzione, in particolare nell'ambito di programmi di ricerca indipendente, di diverse tipologie di studi, quali ad esempio:

1. studi di confronto testa-testa tra differenti trattamenti impiegati nell'induzione della remissione clinica e del mantenimento della remissione a breve-medio termine (valutazioni a 6 mesi-1 anno);
2. studi di strategie terapeutiche a più lungo termine (valutazioni a 2-3 anni) per mantenere la remissione e ridurre i rischi ed i costi connessi ai trattamenti; in particolare, uno studio per valutare la persistenza della risposta terapeutica/remissione nei pazienti dopo la sospensione del biologico, in corso della sola terapia di mantenimento con DMARDs;
3. studi predittivi della risposta clinica ed individuazione di fattori prognostici e biomarker;
4. studi di efficacia in varianti cliniche escluse dalla sperimentazione clinica;
5. studi che valutino strategie di comunicazione, rivolti sia ai medici sia ai pazienti, per una maggiore consapevolezza circa l'efficacia ed i rischi dei trattamenti .

## BIBLIOGRAFIA

- Askling J, Forede CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Feltelius N, Cöster L, Geborek P, Jacobsson LT, Lindblad S, Lysholm J, Rantapää-Dahlqvist S, Saxne T, Klareskog L. Risks of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumor necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis.* 2005 Oct;64(10):1421-6.
- Askling J, Van Vollenhoven RF, Granath F, Raaschou P, Forede CM, Baecklund E, Dackhammar C, Feltelius N, Cöster L, Geborek P, Jacobsson LT, Lindblad S, Dahlqvist SR, Saxne T, Klareskog L. Cancer risk in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-tumor necrosis factor therapy. Does the risk change with the time since start of treatment? *Arthritis Rheum.* 2009 60,11, 3180–3189.
- Baghai M, Osmon DR, Wolk DM, Wold LE, Haidukewych GJ, Matteson EL. Fatal sepsis in a patient with rheumatoid arthritis treated with etanercept. *Mayo Clin Proc.* 2001;76:653-6.
- Becker JC, Covucci A, Helfrick R, Bathon Gomez-Reino J, Grassi W, Haraoui B, Shergy W, Park SH, Genant H, Peterfy C, Westhovens R, Robles M, Ximenes AC, Nayiager S, Wollenhaupt J, Durez P: Clinical efficacy and safety of abatacept in rheumatoid methotrexate-naïve patients with early Arthritis and poor prognostic factors. *Ann Rheum Dis.* 2009;68;1870-1877;
- Beglinger C, Dudler J, Mottet C, Nicod L, Seibold F, Villiger PM, Zellweger JP. Screening for tuberculosis infection before the initiation of an anti-TNF-alpha therapy. *Swiss Med Wkly.* 2007;137(43-44):620-2.
- Bingham III CO, Looney JO, Deodhar A, Halsey N, Greenwald M, Codding C, Trzaskoma B, Martin F, Agarwal S, Kelman A. Immunization Responses in Rheumatoid Arthritis Patients Treated With Rituximab. *Results From a Controlled Clinical Trial Arthritis Rheum.* 2010; 62, (1) 64–74
- Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA.* 2006; 295:2275-85.
- Brown SL, Greene MH, Gershon SK, Edwards ET, Braun MM. Tumor necrosis factor antagonist therapy and lymphoma development: twenty-six cases reported to the Food and Drug Administration. *Arthritis Rheum.* 2002; 46: 3151-8
- Brown AK, Quinn MA, Karim Z, Conaghan PG, Peterfy CG, Hensor E, Wakefield RJ, O'Connor PJ, Emery P. Presence of significant synovitis in rheumatoid arthritis patients with disease-modifying antirheumatic drug-induced clinical remission: evidence from an imaging study may explain structural progression. *Arthritis Rheum.* 2006 Dec; 54(12):3761-73.
- Brown AK, Roberts TE, Wakefield RJ, Karim Z, Hensor E, O'Connor PJ, Emery P. The challenges of integrating ultrasonography into routine rheumatology practice: addressing the needs of clinical rheumatologists. *Rheumatology (Oxford).* 2007 May; 46(5):821-9.
- Brown AK, Conaghan PG, Karim Z, Quinn MA, Ikeda K, Peterfy CG, Hensor E, Wakefield RJ, O'Connor PJ, Emery P. An explanation for the apparent dissociation between clinical remission and continued structural deterioration in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008 Oct; 58(10):2958-67.
- Chakravarty EF, Michaud K, Wolfe F. Skin cancer, rheumatoid arthritis, and tumor necrosis factor inhibitors. *J Rheumatol.* 2005;32:2130-5.
- Chan AT, Cleeve V, Daymond TJ. Necrotising fasciitis in a patient receiving infliximab for rheumatoid arthritis. *Postgrad Med J.* 2002; 78: 47-8.
- Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT. Randomized, double blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation* 2003; 107: 3133-40.
- Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, et al for the REFLEX Trial Group. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and

- safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2793-806.
- Collamer AN, Guerrero KT, Henning JS, Bat-tafarano DF. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: a literature review and potential mechanisms of action. *Arthritis Rheum* 2008; 59 :996-1001.
  - Cottin V, Tebib J, Souquet PJ, Bernard JP, Pulmonary function in patients receiving long-term low-dose methotrexate. *Chest* 199-6;109:933–938.
  - Curtis JR, Kramer JM, Martin C, Saag KG, Patkar N, Shatin D, Burgess M, Xie A, Braun MM. Heart failure among younger rheumatoid arthritis and Crohn's patients exposed to TNF-alpha antagonist. *Rheumatology* 2007;46:1688-93.
  - Deighton C, Hyrich K. International guidelines on access to biologic therapy: why the differences and which is best? *Nature Reviews Rheumatology* 2008; 4, 520–521.
  - De Rosa FG, Shaz D, Campagna AC, Del-laripa PE, Khettry U, Craven DE. Invasive pulmonary aspergillosis soon after therapy with infliximab, a tumor necrosis factor-alpha-neutralizing antibody: a possible healthcare-associated case? *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2003; 24: 477-82.
  - Desai SB, Furst DE. Problems encountered during anti-tumour necrosis factor Best Pract Res Clin Rheumatol 2006;20:757-90.
  - Diel R, Hauer B, Loddenkemper R, Manger B, Krüger. Recommendations for tuberculosis screening before initiation of TNF-alpha-inhibitor treatment in rheumatic diseases. *Pneumologie.* 2009;63(6):329-34
  - Dixon W, Watson K, Hyrich K et al. The incidence of serious infections is not increased in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF drugs compared to those treated with traditional DMARDs: results from a national prospective study. *Arthritis Rheum.* 2005; 52 (supplement): S738 (abstract).
  - Dixon W, Silman A. Is there an association between anti-TNF monoclonal antibody therapy in rheumatoid arthritis and risk of malignancy and serious infection? Commentary on the meta-analysis by Bongartz et al. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(5):111.
  - Donahue KE, Gartlehner G, Jonas DE, Lux LJ, Thieda P, Jonas BL, et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 2008;148:124-34.
  - Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2002; 46: 2287-93.
  - Ellerin T, Rubin RH, Weinblatt ME. Infections and anti-tumor necrosis factor alpha therapy. *Arthritis Rheum.* 2003; 48: 3013-22.
  - EMEA public statement on leflunomide – pancytopenia and serious hepatic reactions. March 2001. <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Arava/561101en.pdf>
  - Fautrel B, Pham T, Mouterde G, Le Loët X, Goupille P, Guillemin F, Ravaud P, Cantagrel A, Dougados M, Puéchal X, Sibilia J, Soubrier M, Mariette X, Combe B. Club Rhumatismes et Inflammation; Société Française de Rhumatologie. *Joint Bone Spine.* 2007 Dec; 74 (6):627-37.
  - Finckh A, Ciurea A, Brulhart L, Kyburz D, Moller B, Dehler S, et al. B cell depletion may be more effective than switching to an alternative anti-tumor necrosis factor agent in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-tumor necrosis factor agents. *Arthritis Rheum.* 2007; 56:1417-23.
  - Finckh A, Dehler S, Gabay C on behalf of the SCQM doctors. The effectiveness of leflunomide as a co-therapy of tumour necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a population-based study *Ann Rheum Dis* 2009;68:33–39
  - Finckh A, Ciurea A, Brulhart L, Moller B, Walker UA et al. Which subgroup of rheumatoid arthritis patients benefits from switching to rituximab versus alternative anti-TNF agents after previous failure to anti-TNF agent? *Ann Rheum Dis.* 2009 May 15.
  - Freeston JE, Wakefield RJ, Conaghan PG, Hensor EM, Stewart SP, Emery P. A diagnostic algorithm for persistence of very early inflammatory arthritis: the utility of power doppler ultrasound when added to conventional assessment tools. *Ann Rheum Dis.* 2009 Apr 27.

- Freeston JE, Bird P, Conaghan PG. The role of MRI in rheumatoid arthritis: research and clinical issue. *Curr Opin Rheumatol* 2009; 21:95-101.
- Furst DE, Gaylis N, Bray V, Olech E, Yocum D, Ritter J, Weisman M, Wallace DJ, Crues J, Khanna D, Eckel G, Yeilding N, Callegari P, Visvanathan S, Rojas J, Hegedus R, George L, Mamun K, Gilmer K, Troum O. Open-label, pilot protocol of patients with rheumatoid arthritis who switch to infliximab after an incomplete response to etanercept: the opposite study. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(7):893-9.
- Furst DE, Keystone CE, Fleischmann R, Mease P, Breedveld FC, Smolen JS, Kalden JR, Braun J, Bresnihan B, Burmester GR, De Benedetti F, Doerner T, Emery P, Gibofsky A, Kavanaugh A, Kirkham B, Schiff M H, Sieper J, Singer N, Van Riel PLCM, Weinblatt ME, Weisman MH, Winthrop K. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2009; *Ann Rheum Dis* 2010;69(Suppl 1):i2-i29.
- Geborek P, Crnkic M, Petersson IF, Saxne T. Etanercept, infliximab, and leflunomide in established rheumatoid arthritis: clinical experience using a structured follow up programme in southern Sweden. *Ann Rheum Dis*. 2002; 61: 793-8.
- Geborek P, Bladström A, Turesson C, Gulfe A, Petersson IF, Saxne T, Olsson H, Jacobsson LT. Tumour necrosis factor blockers do not increase overall tumour risk in patients with rheumatoid arthritis, but may be associated with an increased risk of lymphomas. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:699-703.
- Genovese MC, Cohen S, Moreland L, Lium D, Robbins S, Newmark R, Bekker P; 20000223 Study Group. Combination therapy with etanercept and anakinra in the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have been treated unsuccessfully with methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2004; 50(5):1412-9
- Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD; BIOBADASER Group. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum*. 2003; 48: 2122-7.
- Griffiths GEM, Clark CM, Chalmers RJG, et al. A systematic review of treatments for severe psoriasis. *Health Technol Assess* 2000;4:1-125.
- Gupta G, Gelfand JM, Lewis JD. Increased risk for demyelinating diseases in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2005;129:819-26.
- HAS guideline 2007 Polyarthrite rhumatoïde: prise en charge en phase d'état. <http://www.has-sante.fr>
- Hjardem E, Østergaard M, Pødenphant J, Tarp U, Andersen LS, Bing J, Peen E, Lindegaard HM, Ringsdal VS, Rødgaard A, Skøt J, Hansen A, Mogensen HH, Unkerskov J, Hetland ML. Do rheumatoid arthritis patients in clinical practice benefit from switching from infliximab to a second tumor necrosis factor alpha inhibitor? *Ann Rheum Dis*. 2007 Sep;66 (9):1184-9.
- Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, Symmons DP and Silman AJ for the British Society for Rheumatology Biologics Register. Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor alpha agent to a second anti-tumor necrosis factor alpha agent in patients with rheumatoid arthritis: results from a large UK national cohort study. *Arthritis Rheum*. 2007;56:13-20.
- Hyrich KL, Watson KD, Isenberg D. Symmons DPM on behalf of the BSR Biologics Register: The British Society for Rheumatology Biologics Register: 6 years on. *Rheumatology* 2008; 47:1441-1443
- Jacobsen LTH, Turesson C, Gulfe A et al. No increase in severe infections and rheumatoid arthritis patients treated with TNF blockers. *Arthritis Rheum*. 2005; 52 (supplement): S341 (abstract).
- Karim Z, Wakefield RJ, Conaghan PG et al. The impact of ultrasonography on diagnosis and management of patients with musculoskeletal conditions. *Arthritis Rheum*. 2001; 44: 2932-2933.
- Karlsson JA, Kristensen LE, Kapetanovic MC, Gulfe A, Saxne T, Geborek P. Treatment response to a second or third TNF-inhibitor in RA: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group Register. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Apr;47(4):507-13
- Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD,

- Siegel JN, Braun MM. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med.* 2001; 345: 1098-104.
- Keystone E, Emery P, Peterfy CG, Tak PP, Cohen S, Genovese MC et al. Rituximab inhibits structural joint damage in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitor therapies. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68:216-21.
  - Khraishi M. Comparative overview of safety of the biologics in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2009; 36 Suppl 82:25-32.
  - Kremer JM, Weinblatt ME, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Jackson CG, Atkins KM, Feng A, Burge DJ. Etanercept added to background methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis: continued observations. *Arthritis Rheum.* 2003; 48: 1493-9.
  - Kroesen S, Widmer AF, Tyndall A, Hasler P. Serious bacterial infections in patients with rheumatoid arthritis under anti TNF alpha therapy. *Rheumatology.* 2003; 42:617-21.
  - Kuruvilla J, Leitch HA, Vickars LM, Galbraith PF, Li CH, Al-Saab S, Naiman SC. Aplastic anemia following administration of a tumor necrosis factor-alpha inhibitor. *Eur J Haematol.* 2003; 71: 396-8.
  - Kwon HJ, Cote TR, Cuffe MS, Kramer JM, Braun MM. Case reports of heart failure after therapy with a tumor necrosis factor antagonist. *Ann Intern Med.* 2003; 138: 807-11.
  - La Montagna G, Valentini G. Listeria monocytogenes meningitis in a patient undergoing etanercept treatment. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23:121.
  - Lee JH, Slifman NR, Gershon SK, Edwards ET, Schwieterman WD, Siegel JN, Wise RP, Brown SL, Udall JN Jr, Braun MM. Life-threatening histoplasmosis complicating immunotherapy with tumor necrosis factor alpha antagonists infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum.* 2002; 46: 2565-70.
  - Listing J, Strangfeld A, Kary S, Rau R, von Hinueber U, Stoyanova-Scholz M, Gromnica-Ihle E, Antoni C, Herzer P, Kekow J, Schneider M, Zink A. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum.* 2005; 52: 3403-12
  - Mann DL, McMurray JJ. Presentation of results of the REINASSANCE, RECOVER and RENEWAL studies Heart failure 2002, Meeting. Oslo, Norway, 8-11 June 2002.
  - Marchesoni A, Arreghini M, Panni B, Battafarano N, Uziel L. Life-threatening reversible bone marrow toxicity in a rheumatoid arthritis patient switched from leflunomide to infliximab. *Rheumatology.* 2003; 42: 193-4.
  - Maxime Dougados et al. Evaluation of several ultrasonography scoring systems of synovitis and comparison to clinical examination: Results from a prospective multi-center study of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* published online 9 Sep 2009.
  - Maxwell L, Singh JA: Abatacept for rheumatoid arthritis (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 4, 2009
  - Mohan VP, Scanga CA, Yu K, Scott HM, Tanaka KE, Tsang E, Tsai MM, Flynn JL, Chan J. Effects of tumor necrosis factor alpha on host immune response in chronic persistent tuberculosis: possible role for limiting pathology. *Infect Immun.* 2001;69:1847-55.
  - Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, Oliverio PJ, Sandberg G, Crayton H, Richert JR, Siegel JN. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum.* 2001; 44: 2862-9.
  - NICE TA (October 2007) Adalimumab, etanercept and onfliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. Technology appraisal guidance 130: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA130guidance.pdf>
  - NICE TA (August 2007) Rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis. Technology appraisal guidance 126: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA126guidance.pdf>
  - NICE TA (April 2008) Abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis. Technology appraisal guidance 141: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA141guidance.pdf>
  - Naredo E, Moller I, Cruz A, Carmona L, Garrido J. Power Doppler Ultrasonographic Monitoring of Response to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 2008; 58:2248-56.

- Ostensen M, Lockshin M, Doria A, Valeini G, Meroni P, Gordon C, Brucato A, Tincani A. Update on safety during pregnancy of biological agents and some immunosuppressive anti-rheumatic drugs. *Rheumatology* 2008;47 (suppl3): iii28-31.
- Panoulas VF, K. Douglas MJ, Milionis HJ, Stavropoulos-Kalinglo A, Nightingale P, Kita MD, Tselios AL, Metsios GS, Elisaf MS, Kitas GD. Prevalence and associations of hypertension and its control in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2007; 46 (9):1477-1482.
- Paul CF, Ho VC, McGeown C et al. Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine: a 5 y cohort study. *J Invest Dermatol.* 2003;120:211-6.
- Prevoo MLL, van't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LBA van Riel PLC. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis; *Arthritis Rheum* 1995, 38 (1) 44-48
- Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR et al. American College of Rheumatology. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of non biologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;59:762-84.
- Salliot C, Gossec L, Ruysen-Witrand A et al. The risk of serious infection is higher in daily practice than in clinical trials for RA patients receiving TNF blockers : a systematic retrospective study of 707 patients. *Arthritis Rheum.* 2005; 52 (supplement): S340 (abstract).
- Salliot C, van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1100-4.
- C Salliot, M Dougados, Gossec L. Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomised placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2009;68:25-32.
- Scheel AK, Hermann KG, Ohrndorf S et al. Prospective long term follow-up imaging study comparing radiography, ultrasonography and magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis finger joints. *Ann. Rheum. Dis.* 2006; 65: 595-600.
- Scott DL, Cope A. New tumour necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis: are there benefits from extending choice? *Ann Rheum Dis* 2009; 68(6) 767-769.
- Simon TA, Smitten AL, Franklin J, Askling J, Lacaille D, Wolfe F, Hochberg MC, Qi K, Suissa S. Malignancies in the rheumatoid arthritis abatacept clinical development programme: an epidemiological assessment. *Ann Rheum Dis* 2009;68;1819-1826
- Singh JA, Christensen R, Wells GA, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA, Tanjong Ghogomu E, Tugwell P. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews (Review) Issue 1, 2010.
- Slifman NR, Gershon SK, Lee JH, Edwards ET, Braun MM. *Listeria monocytogenes* infection as a complication of treatment with tumor necrosis factor alpha-neutralizing agents. *Arthritis Rheum.* 2003; 48: 319-24.
- Smolen JS, Keystone EC, Emery P, Bredveld F C, Betteridge N, Burmester G R, Dougados M, Ferraccioli G, Jaeger U, Klareskog L, Kvien Tk, Martin-mola E, Pavelka K; Working Group On The Rituximab Consensus Statement. Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:143-5.
- Smolen JS. What is the place of recently approved T cell-targeted and B cell-targeted therapies in the treatment of rheumatoid arthritis? Lessons from global clinical trials. *J Rheumatol* 2007; 34 Suppl 79:15-20
- Solau-Gervais E, Laxenaire N, Cortet B, Dubucquoi S, Duquesnoy B, Flipo RM. Lack of efficacy of a third tumour necrosis factor alpha antagonist after failure of a soluble receptor and a monoclonal antibody. *Rheumatology (Oxford).* 2006 Sep;45(9):1121-4
- Strangfeld A, Listing J, Herzer P, Liebhaber A, Rockwitz K, Richter C, Zink A. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents. *JAMA.* 2009;301:737-44.
- Szkudlarek M, Narvestad E, Court-Payen M et al. Ultrasonography of the RA finger joints is more sensitive than conventional radiography

for detection of erosions without loss of specificity, with MRI as a reference method. *Ann. Rheum. Dis.* 2004; 63: 82–83.

- Trotta F, Valentini G. Sicurezza dei farmaci biologici anti-TNF alfa Safety of anti-TNFα biological drugs; *Reumatismo*, 2005; 57 - 4 (Suppl. 1):34-39.
- Tubach F, Salmon D, Ravaud P, Allanore Y, Goupille P, Breban M, Pallot-Prades B, Poupin S, Sacchi A, Chichemanian RM, Bretagne S, Emilie D, Lemann M, Lorthololary O, Mariette X for the Research Axed on Tolerance of Biotherapies Group Risk of Tuberculosis. Is Higher With Anti-Tumor Necrosis Factor Monoclonal Antibody Therapy Than With Soluble Tumor Necrosis Factor Receptor Therapy. The Three-Year Prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies Registry; *Arthritis Rheum.* 2007; 60, 7,1884–1894.
- Vangestel AM, Prevoo MLL, Van't Hof MA, Van Rijswijk MH, Van De Putte LBA, Van Rielplcm: Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 34-40.
- Symmons DP, Silman AJ. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy and the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis: no clear answer. *Arthritis Rheum.* 2004; 50: 1703-6.
- Szkudlarek M, Narvestad E, Klarlund M et al. Ultrasonography of the metatarsophalangeal joints in rheumatoid arthritis: Comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography, and clinical examination. *Arthritis Rheum.* 2004; 50: 2103–2112.
- Vangestel AM, Haagsma CJ, Vanriel PLCM. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1845- 50.
- Van der Heijde D, Ostergaard M. Assessment of disease activity and damage in inflammatory arthritis. *EULAR Compendium on Rheumatic Diseases* 2009; 182-201.
- Van Vollenhoven RF. Benefits and risks of biological agents: lymphomas. *Clin Exp Rheumatol.* 2004; 22( Suppl 35): S122-5.
- Van Vollenhoven R, Harju A, Brannemark S, Klareskog L. Treatment with infliximab (Remicade) when etanercept (Enbrel) has failed or vice versa: data from the STURE registry showing that switching tumour necrosis factor alpha blockers can make sense. *Ann Rheum Dis.* 2003 Dec;62(12):1195-8.
- Visser K, Katchamart W, Loza E, Martinez-Lopez JA, Salliot C, Trudeau J, Bombardier C, Carmona L, van der Heijde D, Bijlsma JW, Boumpas DT, Canhao H, Edwards CJ, Hamuryudan V, Kvien TK, Leeb BF, Martin-Mola EM, Mielants H, Müller-Ladner U, Murphy G, Østergaard M, Pereira IA, Ramos-Remus C, Valentini G, Zochling J, Dougados M. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jul;68(7):1086-93.
- Wakefield RJ, Gibbon WW, Conaghan PG et al. The value of sonography in the detection of bone erosions in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000; 43: 2762–2770.
- Wallis RS, Broder MS, Wong JY, Hanson ME, Beenhouwer DO. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis.* 2004; 38:1261-5.
- Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, Teoh LA, Fischkoff SA, Chartash EK. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum.* 2003; 48: 35-45.
- Weinblatt M, Combe B, Covucci A, Aranda R, Becker JC, Keystone E. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: a one-year randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2006;54:2807-16.
- Wells GA, Boers M, Shea B, Brooks PM, Simon LS, Strand CV, Aletaha D, Anderson JJ, Bombardier C, Dougados M, Emery P, Felson DT, Fransen J, Furst DE, Hazes JM, Johnson KR, Kirwan JR, Landewé RB, Lassere MN, Michaud K, Suarez-Almazor M, Silman AJ, Smolen JS, Van der Heijde DM, van Riel PL, Wolfe F, Tugwell PS. *J Rheumatol.* 2005 Oct; 32(10):2016-24.

- Whiting-O'Keefe QE, Fye KH, Sack KD. Methotrexate and histologic hepatic abnormalities. *Am J Med* 1991;90:711–716.
- Wick MC, Ernestam S, Lindblad S, Bratt J, Klarreskog L, van Vollenhoven RF. Adalimumab (Humira) restores clinical response in patients with secondary loss of efficacy from infliximab (Remicade) or etanercept (Enbrel): results from the STURE registry at Karolinska University Hospital. *Scand J Rheumatol.* 2005 Sep-Oct;34(5):353-8.
- Wolfe F, Michaud K, Anderson J, Urbansky K. Tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and the effect of infliximab therapy. *Arthritis Rheum.* 2004;50:372-9.
- Wolfe F, Michaud K. Lymphoma in rheumatoid arthritis: the effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18,572 patients. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1740-51.
- Wolfe F, Michaud K. Heart failure in rheumatoid arthritis: rates, predictors, and the effect of anti-tumor necrosis factor therapy. *Am J Med.* 2004 ; 116:305-11.
- Wolfe F, Michaud K. The effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy on the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis in 19,562 patients during 89,710 person-years of observation. *Arthritis Rheum.* 2007;56:1433-9.
- Wolfe F, Michaud K. Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy: analyses from a large US observational study. *Arthritis Rheum.* 2007;56:2886-95.
- Strangfeld A, Hierse F, Kekow J, von Hinuber U, Tony H-P, Dockhorn R, Listing J, Zink A: Comparative effectiveness of tumour necrosis factor inhibitors in combination with either methotrexate or leflunomide: *Ann Rheum Dis* 2009;68:1856–1862.