

## Linee Guida Terapeutiche.

# Trattamento sistemico dell'artrite reumatoide nell'adulto con particolare riferimento ai farmaci biologici.



**Carlo Salvarani**  
Direttore Strut. Complessa  
di Reumatologia  
A.O. Arcispedale S. Maria  
Nuova - Reggio Emilia  
carlo.salvarani@asmn.re.it

## Definizione e scopo.

Le raccomandazioni regionali per il trattamento sistemico della artrite reumatoide (AR) nell'adulto, con particolare riferimento ai farmaci biologici, sono state realizzate 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.

Scopo del documento è stato quello di definire criteri condivisi di uso appropriato dei farmaci biologici nel trattamento della AR nell'adulto in base alle migliori evidenze disponibili del loro profilo beneficio-rischio. Il documento considera la AR anche nella sua forma 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. ■

## Il Gruppo multidisciplinare sui Farmaci Biologici in Reumatologia, Regione Emilia Romagna è stato così composto:

### Reumatologi

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

### Metodologia e Coordinamento

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

### Farmacisti

|                |                          |
|----------------|--------------------------|
| <b>Pasi E.</b> | (Azienda USL di Bologna) |
|----------------|--------------------------|

### Direzione Sanitaria

|                   |                                 |
|-------------------|---------------------------------|
| <b>Miselli M.</b> | (Azienda Ospedaliera di Modena) |
|-------------------|---------------------------------|

### Assessorato alla Sanità Regione Emilia Romagna

|                     |                                 |
|---------------------|---------------------------------|
| <b>Martelli L.</b>  | (Servizio Politica del Farmaco) |
| <b>Carati D.</b>    | (Servizio Politica del Farmaco) |
| <b>Sangiorgi E.</b> | (Servizio Politica del Farmaco) |

## METODOLOGIA. Si sono definite delle raccomandazioni basate sull'evidenza (evidence-based) che hanno richiesto il seguente approccio metodologico:

- 1) Definizione di un Panel rappresentativo
- 2) Identificazione dei problemi/bisogni reali (quesiti)
- 3) Confronto delle linee-guida disponibili
- 4) Scelta e adattamento di alcune raccomandazioni esistenti
- 5) Valutazione e quantificazione delle evidenze (partendo da una revisione sistematica o dai singoli studi disponibili)
- 6) Definizione (votazione) del rapporto benefici/rischi e dei problemi di trasferibilità
- 7) Definizione (votazione) direzione, forza della raccomandazione e indicatori (at-tesi) per il monitoraggio.

Nella valutazione dell'efficacia e tollerabilità dei farmaci biologici il gruppo di lavoro ha dovuto affrontare alcuni specifici problemi:

- 1) Sono registrati con **evidenze limitate a studi prevalentemente contro placebo** (studi con brevi follow up in popolazioni selezionate), **senza confronti diretti**
- 2) Sono collocati (approvati) in seconda

- o terza linea
- 3) Il rapporto beneficio rischio è talora incerto legato a rischi (rari), ma potenzialmente gravi (sviluppo di infezioni acute, infezioni opportunistiche, scompenso cardiaco, malattie demielinizzanti)

Alcuni di questi limiti non sono specifici per gli agenti biologici, ma generali, da correlare ai limiti metodologici dei lavori scientifici che vengono pubblicati e possono essere riassunti nei seguenti punti:

- **Carenze nel disegno (studi comparativi inadeguati)**
- **Dimensioni del campione spesso insufficienti**
- **Parametri di valutazioni di dubbia rilevanza clinica**
- **Sovrastima degli effetti positivi**

Il percorso metodologico ha avuto 3 steps:

1. Analisi e confronto delle linee guida e dei singoli studi (qualità delle evidenze)
2. Definizione e discussione del rapporto benefici/rischi
3. Elaborazione della raccomandazione e definizione del posto in terapia (e indica-

tori di monitoraggio per ogni raccomandazione)

Per la definizione del rapporto benefici-rischi sono state consultate:

- 1) la linea guida e i "technology appraisal" del National Institute of Clinical Excellence (NICE) (efficacia);
- 2) gli studi primari, quando necessario (efficacia)
- 3) i dati di relazioni pubbliche di valutazione Europea (EPAR) dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) quando disponibili (efficacia, sicurezza);
- 4) le revisioni di studi osservazionali, studi osservazionali, case report (sicurezza);
- 5) le schede tecniche delle singole specialità (sicurezza). ■

### Farmaci biologici a disposizione per il trattamento della artrite reumatoide:

|   |
|---|
| Agenti con bersaglio le citochine:  |
| - Bloccanti il TNF-alfa: <b>adalimumab, infliximab, etanercept</b>                  |
| - Bloccanti l'IL-1: <b>anakinra</b>   |
| Agenti con bersaglio le cellule: anti-CD20 (deplezione B cellule): <b>rituximab</b> |
| Agenti bloccanti la costimolazione: <b>abatacept</b>                                |

## Quesiti identificati.

### I QUESITI IDENTIFICATI DAL PANEL SONO STATI I SEGUENTI:

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?
2. Come definire la risposta al trattamento con farmaci convenzionali (DMARDs) o biologici?
3. Quando iniziare un trattamento con farmaci anti TNF alfa?
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?
5. Esistono criteri per associare un farmaco biologico a un DMARDs (metotrexate, leflunomide, ciclosporina ecc.)?
6. Esistono indicazioni all'associazione di due farmaci biologici?
7. Quanti anti TNF alfa si possono fare in successione?
8. Ci sono criteri per definire la durata del trattamento con anti TNF alfa in caso di risposta positiva?
9. Quale posto in terapia per il rituximab?
10. Quale posto in terapia per l'abatacept?
11. Quali sono le aree di incertezza e le priorità per la ricerca clinica?

## Linee Guida Terapeutiche

**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?**

**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 DAS28; in caso la malattia sia predominante negli arti inferiori il gruppo di lavoro propone di adottare il DAS44.

Per definire il grado di attività dell'AR il gruppo di lavoro decide di adottare i seguenti valori di DAS28:

- Remissione per DAS28 < 2,6
- Bassa attività (low disease activity) DAS28 < 3,2
- Attività moderata per 3,2 > DAS28 < 5,1
- Attività elevata per DAS28 > 5,1

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

### Approfondimenti

Il "**DAS**" significa "**Disease Activity Score**" e rappresenta un indice di valutazione dell'attività dell'AR, largamente impiegato. Il valore che gli si attribuisce rappresenta il risultato di una formula matematica basata sui seguenti parametri:

1. la conta del numero di articolazioni dolenti,
2. la conta del numero di articolazioni tumefatte,
3. la misurazione della VES o della PCR,
4. il giudizio del paziente sul proprio complessivo stato di salute espresso mediante una scala visuo-analogica.

Attraverso questo indice è possibile definire quindi l'attività di malattia rilevata, rispetto alla precedente valutazione clinica. All'interno di questa formula è stata inoltre validata una versione facilitata del DAS, ristretta a 28 articolazioni per la valutazione sia del dolore, sia della tumefazione, denominata **DAS 28**.

**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 nelle linee guida dell'American College of Rheumatology (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

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

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 osteoarticolare
- la prevenzione della disabilità

Nell'*early rheumatoid arthritis* l'obiettivo è quello di raggiungere la remissione (DAS28 < 2,6) o almeno una bassa attività (DAS28 < 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 linee guida 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 < 0,6;
- se DAS28 < 5,1 si definisce "**risposta moderata**" un decremento di DAS > 0,6 e < 1,2;
- se DAS28 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 DAS28 > 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).

#### Quando iniziare un trattamento con farmaci anti TNF alfa?

Gli anti TNF alfa devono essere riservati ai **pazienti che non rispondono adeguatamente ai "disease modifying anti-rheumatic drugs" (DMARDs)**; e fra questi ultimi si dovranno scegliere quelli che hanno dimostrato di ridurre l'infiammazione e di rallentare la progressione delle lesioni osteoarticolari, 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:** [DAS28 >5,1 o DAS28 >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.

**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? 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:** il farmaco anti TNF-alfa che si è dimostrato più sicuro è l'etanercept seguito da

adalimumab o infliximab

- **interstiziopatia polmonare:** è preferibile utilizzare un anti-TNF alfa che non deve essere obbligatoriamente associato al MTX
- **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 endovenosa sortisce una maggiore rapidità d'azione

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

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, diversi dal metotressato. Il farmaco anti-TNF alfa potrà comunque essere associato ai DMARDs in corso al momento in cui si rendesse necessaria l'associazione.

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

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.

#### Quanti anti-TNF alfa si possono fare in successione?

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 il passaggio ad un ulteriore anti-TNF.

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

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 clinicamen-

te 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.

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

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
- fallimento o intolleranza ad almeno un DMARDs
- fallimento per inefficacia/intolleranza ad almeno un anti-TNF alfa

Inoltre, alcuni dati depongono per una maggiore efficacia del rituximab in presenza di positività del fattore reumatoide.

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

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

- AR attiva
- 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 NICE nella definizione del suo posto in terapia nel singolo caso clinico si dovrà considerare anche il rapporto costo beneficio.

#### Quali sono le aree di incertezza e le priorità per la ricerca clinica?

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

- 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)
- 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
- studi per valutare la persistenza della risposta terapeutica/remissione nei pazienti dopo la sospensione del biologico, in corso della sola terapia di mantenimento con DMARDs
- studi predittivi della risposta clinica ed individuazione di fattori prognostici e biomarkers
- studi di efficacia in varianti cliniche escluse dalla sperimentazione clinica
- 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 ■