

**DEFINIZIONE DEGLI ALGORITMI TERAPEUTICI PER L'UTILIZZO DI FARMACI BIOTECNOLOGICI ED
INNOVATIVI NELLE ARTRITI CRONICHE NELLA REGIONE CAMPANIA**

Sommario

1. 3

A. LA NECESSITÀ DI UN DOCUMENTO DI INDIRIZZO PER L'UTILIZZO DELLE TERAPIE INNOVATIVE PER IL TRATTAMENTO DELLE ARTRITI CRONICHE IN REGIONE CAMPANIA 3

C. METODOLOGIA 3

2. 5

A. INTRODUZIONE 4

B. ELEGGIBILITÀ ALLA TERAPIA CON FARMACI BIOTECNOLOGICI 4

C. RACCOMANDAZIONI PRESCRITTIVE ELABORATE E CONDIVISE DAL GRUPPO DI LAVORO 4

3. ARTRITE PSORIASICA 10

A. INTRODUZIONE 10

B. ELEGGIBILITÀ ALLA TERAPIA CON FARMACI BIOTECNOLOGICI 10

C. RACCOMANDAZIONI PRESCRITTIVE ELABORATE E CONDIVISE DAL GRUPPO DI LAVORO 10

4. SPONDILITE ANCHILOSANTE 15

A. INTRODUZIONE 15

B. ELEGGIBILITÀ ALLA TERAPIA CON FARMACI BIOTECNOLOGICI 15

C. RACCOMANDAZIONI PRESCRITTIVE ELABORATE E CONDIVISE DAL GRUPPO DI LAVORO 15

1. PREMESSA

A. LA NECESSITÀ DI UN DOCUMENTO DI INDIRIZZO PER L'UTILIZZO DELLE TERAPIE INNOVATIVE PER IL TRATTAMENTO DELLE ARTRITI CRONICHE IN REGIONE CAMPANIA

Le artriti infiammatorie croniche sono caratterizzate da prevalente impegno articolare ma anche da possibile sviluppo di complicità d'organo. A partire dal 1999 (Progetto Antares) i pazienti con artrite reumatoide possono giovare di trattamenti biotecnologici (detti anche farmaci biologici) particolarmente efficaci. L'efficacia e sicurezza delle terapie tradizionali in una significativa percentuale di pazienti e l'alto costo di questi prodotti ha imposto fin da subito di limitarne l'uso alle forme particolarmente attive o aggressive o comunque a quei casi che non rispondano in modo soddisfacente alla terapia farmacologica convenzionale (conventional Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs - cDMARDs,) o nei casi in cui la terapia convenzionale sia controindicata/limitata da comorbidità oppure non tollerata. I farmaci biotecnologici sono definiti tali in quanto molecole proteiche prodotte da colture di cellule viventi oppure derivati da una sorgente biologica attraverso procedimenti di biotecnologia, comprendenti le tecnologie di DNA ricombinante e l'espressione controllata di geni codificanti proteine biologicamente attive. Alla scadenza brevettuale si è assistito alla messa in commercio di farmaci cosiddetti biosimilari, ovvero medicinali "simili" per qualità, efficacia e sicurezza ai farmaci biologici di riferimento e non soggetti a copertura brevettuale. La diffusione dei farmaci biosimilari è destinata a determinare un risparmio di ingenti risorse per il sistema sanitario regionale ed ampliare l'accesso a nuove terapie per un maggior numero di pazienti. A tal fine di incoraggiare l'utilizzo di farmaci biosimilari, ove disponibili, la Regione Campania in data 09 Dicembre 2020 ha emanato delle "Linee di indirizzo alla prescrizione di farmaci biologici/biosimilari in Reumatologia". Tali linee di indirizzo stabiliscono che il farmaco biosimilare debba essere utilizzato come prima scelta nel paziente naive e solo in caso di documentata inefficacia terapeutica e/o intolleranza e/o effetti collaterali vada garantito il ricorso ad altro farmaco biologico di classe diversa. Ad oggi però, permangono delle difficoltà nella corretta identificazione del giusto farmaco per un determinato paziente con una grande disomogeneità nella prescrizione farmacologica da centro a centro. Al fine di colmare questo gap e di garantire una omogeneità prescrittiva nell'ambito regionale, si è resa palese la necessità di armonizzare le strategie terapeutiche.

Il presente documento è stato prodotto da un gruppo di lavoro composto da reumatologi campani prescrittori di farmaci biologici afferenti ad AAOUU, AAO e ASL con l'obiettivo di standardizzare criteri condivisi per la terapia con farmaci biotecnologici dei pazienti affetti da Artriti croniche (comprendendo con tale termine l'Artrite reumatoide, l'Artrite psoriasica, la Spondilite anchilosante e le cosiddette Spondiloartriti non-radiografiche), assistiti presso le strutture che insistono sul territorio della Regione Campania.

C. METODOLOGIA

Le raccomandazioni sono state sviluppate mediante il metodo Delphi. Alcune riunioni preliminari hanno portato alla definizione degli scenari clinici più comuni o rilevanti nella corrente pratica clinica. Successivamente, tre riunioni si sono svolte in modalità remota su piattaforma digitale dedicate. In ciascuna riunione l'approccio farmacologico a ciascun scenario degli esperti è stato registrato mediante survey online. Dopo il primo round di votazioni è stata effettuata un'analisi interattiva della letteratura e discussione dei dati in maniera collegiale. Successivamente per ogni scenario è stato effettuato un secondo round di votazioni che ha portato all'elaborazione delle raccomandazioni. Queste ultime sono infine state messe a votazione approvando quelle con un tasso di concordanza superiore al 75%.

2. ARTRITE REUMATOIDE

A. INTRODUZIONE

L'artrite reumatoide (AR) è una malattia infiammatoria cronica autoimmune che colpisce in maniera elettiva le articolazioni ma può colpire anche organi interni con grande ripercussione sulla qualità di vita. La sua prevalenza è di circa l'1%. In Italia la percentuale è dello 0.7% con una stima di 410.000 individui malati. Può colpire chiunque, ad ogni età, anche se si manifesta più frequentemente in donne di età compresa fra i 25 ed i 50 anni. La malattia è da 3 a 5 volte più comune nel sesso femminile rispetto a quello maschile mentre, nella popolazione anziana, l'incidenza tende a raggiungere la parità nei due sessi. La malattia si sviluppa, in un individuo geneticamente predisposto, con un'attivazione del sistema immunitario che, attraverso una serie complessa di eventi, coinvolgente sia l'immunità umorale che quella cellulare, porta allo sviluppo di un processo infiammatorio cronico. L'infiammazione cronica provoca nel tempo deformità articolari ed anchilosi ossea con limitazione nello svolgimento delle comuni attività della vita quotidiana. Inoltre, la AR si associa a comorbidità cardiovascolari (aterosclerosi accelerata, aumento del rischio di infarto del miocardio) che aumenta la mortalità in questi pazienti. Tutto ciò si traduce nella riduzione della produttività lavorativa da parte di questi pazienti da un lato, e dall'altro, dall'aumento della spesa sanitaria per le cure.

B. ELEGGIBILITÀ ALLA TERAPIA CON FARMACI BIOTECNOLOGICI

La terapia con farmaci biotecnologici è possibile in caso di fallimento, controindicazioni od intolleranza ad un trattamento con methotrexate (MTX) o altro csDMARD, da soli o in associazione, assunti per almeno 3-6 mesi alla massima dose terapeutica tollerata e con AR in fase attiva oppure in presenza di danno strutturale progressivo, ovvero comparsa o peggioramento di lesioni osteoarticolari tra una valutazione e la successiva. Nella "Early rheumatoid arthritis" in forma aggressiva (DAS28>5,1) e con fattori prognostici negativi, sarebbe auspicabile l'uso precoce del farmaco biotecnologico in associazione con MTX allo scopo di mandare in remissione la malattia ed evitare danni articolari che in tali forme si sviluppano rapidamente.

C. RACCOMANDAZIONI PRESCRITTIVE ELABORATE E CONDIVISE DAL GRUPPO DI LAVORO

1: In un paziente affetto da Artrite Reumatoide non responsivo alla terapia con metotressato in assenza di fattori prognostici negativi ¹ , per inefficacia, controindicazione o reazione ad altro csDMARD, l'aggiunta di un bDMARD anti-TNF α dovrebbe essere la prima opzione terapeutica. Agreement 100%
2: In un paziente affetto da Artrite Reumatoide non responsivo alla terapia con metotressato, in presenza di erosione come fattore prognostico negativo, l'aggiunta di un bDMARD anti-TNF α o JAK-I dovrebbe essere la prima opzione terapeutica. Agreement 85%
3: In un paziente affetto da Artrite Reumatoide con controindicazioni o intolleranza a DMARDs (Metotressato, Leflunomide, Sulfasalazina) in presenza o assenza di fattori prognostici negativi la terapia con JAK-I o anti-IL-6 dovrebbe essere preferita. Agreement 100%
4: In una paziente donna in età fertile con Artrite Reumatoide ed imminente desiderio di gravidanza il Certolizumab dovrebbe rappresentare la prima opzione terapeutica. Agreement 100%

<p>5: In un paziente affetto da Artrite Reumatoide con un indice di massa corporea superiore a 30 kg/m² bDMARD alterativi agli anti-TNF α andrebbero preferiti. Agreement 96%</p>
<p>6: In un paziente affetto da Sindrome di Sjogren in overlap con Artrite Reumatoide, Abatacept e Rituximab* andrebbero preferiti. Agreement 100% *Il rituximab è da preferire in caso di manifestazioni sistemiche della sindrome di Sjogren</p>
<p>7: In un paziente affetto da Sclerosi sistemica in overlap con Artrite Reumatoide la terapia con Rituximab, Abatacept o Tocilizumab andrebbe preferita. Agreement 100%</p>
<p>8: In un paziente affetto da Lupus eritematoso sistemico in overlap con Artrite Reumatoide la terapia con Rituximab andrebbe preferita. Agreement 100%</p>
<p>9: In un paziente affetto da Artrite Reumatoide con elevato rischio tromboembolico la terapia con anti-TNFα dovrebbe rappresentare la prima scelta terapeutica. Agreement 95%</p>
<p>10: In un paziente affetto da Artrite Reumatoide ed interstiziopatia polmonare secondaria, Abatacept dovrebbe rappresentare la prima opzione terapeutica. Agreement 100%</p>
<p>11: In un paziente affetto da Artrite Reumatoide con pregresso tumore solido (<5 anni), escluso melanoma, terapia con anti-TNFα dovrebbe rappresentare la prima scelta terapeutica. Agreement 100%</p>
<p>12: In un paziente affetto da Artrite Reumatoide con pregresso tumore cutaneo (<5 anni), melanoma e non melanoma, è da evitare la terapia con anti-TNF α e Abatacept. Agreement 100%</p>
<p>13: In un paziente affetto da Artrite Reumatoide e recente neoplasia ematologica, la terapia con Rituximab andrebbe preferita. Agreement 100%</p>
<p>14: In un paziente affetto da Artrite Reumatoide e malattia demielinizzante si dovrebbe evitare terapia con antiTNF α. Agreement 100%</p>
<p>15: In un paziente affetto da Artrite Reumatoide ad alto rischio di infezione severa², la terapia con Etanercept ed Abatacept andrebbe preferita. Agreement 100%</p>
<p>16: In un paziente affetto da Artrite Reumatoide ad alto rischio di infezione opportunistica, la terapia con anti TNF α è da preferire. Agreement 100%</p>
<p>17: In paziente affetto da Artrite Reumatoide e scompenso cardiaco classe III e IV NYHA, è da evitare la terapia con anti-TNF α. Agreement 100%</p>
<p>18: In paziente affetto da Artrite Reumatoide che ha sospeso terapia con anti-TNF per inefficacia primaria o secondaria, un farmaco con un diverso meccanismo d'azione dovrebbe essere preferito. Agreement 100%</p>
<p>19: In un paziente affetto da Artrite Reumatoide con presenza di malattia cardiovascolare (pregresso IMA, stroke o rivascolarizzazione coronarica) Abatacept dovrebbe essere la prima scelta terapeutica. Agreement 96%</p>

1: fattori prognostici negativi sono: presenza di erosione all'esordio, alta attività di malattia nonostante terapia con csDMARD, aumento degli indici di flogosi, elevato numero di articolazioni tumefatte, presenza di alti livelli di fattore reumatoide e Ab anti peptide ciclico citrullinato, fallimento di 2 o più csDMARD.

2: il paziente a rischio di infezione severa è colui che ha una storia di infezioni (almeno 2 episodi) che hanno richiesto terapia antibiotica endovena e/o ospedalizzazione.

Bibliografia

- Josef S Smolen, Robert B M Landewé, Johannes W J Bijlsma et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020;79:685–699
- Xavier Mariette, Frauke Förger, Bincy Abraham et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis*. 2018 Feb;77(2):228-233
- Megan Eb Clowse, Frauke Förger, Caroline Hwang et al. Minimal to no transfer of certolizumab pegol into breast milk: results from CRADLE, a prospective, postmarketing, multicentre, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis*. 2017 Nov;76(11):1890-1896.
- Florenzo Iannone, Delphine S Courvoisier, Jacques Eric Gottenberg et al. Body mass does not impact the clinical response to intravenous abatacept in patients with rheumatoid arthritis. Analysis from the "pan-European registry collaboration for abatacept (PANABA)". *Clin Rheumatol*. 2017 Apr;36(4):773-779
- Sébastien Ottaviani, Anaïs Gardette, Carine Roy et al. Body Mass Index and response to rituximab in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2015 Dec;82(6):432-6
- Elisa Gremese, Antonio Carletto, Melissa Padovan et al. Obesity and reduction of the response rate to anti-tumor necrosis factor α in rheumatoid arthritis: an approach to a personalized medicine. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Jan;65(1):94-100.
- Hiroto Tsuboi et al. Abatacept significantly reduces the patients' VAS values for dry mouth and dry eye, It seems to be effective for both RA and SS related manifestations. *Mod Rheumatol*, 2016; 26(6):891–899
- Gwenny M Verstappen, Jolien F van Nimwegen, Arjan Vissink et al. The value of rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome. *Clin Immunol*. 2017 Sep;182:62-71
- Rui Tang, Jiangfan Yu, Yaqian Shi, Puyu Zou et al. Safety and efficacy of Rituximab in systemic sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol*. 2020 Jun;83:106389
- Mathilde Thiebaut, David Launay, Sébastien Rivière et al. Efficacy and safety of rituximab in systemic sclerosis: French retrospective study and literature review. *Autoimmun Rev*. 2018 Jun;17(6):582-587.
- Alexandra Serris, Zahir Amoura, Florence Canouï-Poitrine et al. Efficacy and safety of rituximab for systemic lupus erythematosus-associated immune cytopenias: A multicenter retrospective cohort study of 71 adults. *Am J Hematol* . 2018 Mar;93(3):424-429.
- Shanshan Wu, Yanhai Wang, Jiaojiao Zhang et al. Efficacy and safety of rituximab for systemic lupus erythematosus treatment: a meta-analysis. *Afr Health Sci*. 2020 Jun;20(2):871-884.
- Alexandre Sepriano, Andreas Kerschbaumer, Josef S Smolen et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2019 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jun;79(6):760-770.

- Izumi Kurata, Hiroto Tsuboi, Mayu Terasaki et al. Effect of Biological Disease-modifying Anti-rheumatic Drugs on Airway and Interstitial Lung Disease in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Intern Med.* 2019 Jun 15;58(12):1703-1712
- Ying Huang, Weiji Lin, Zhe Chen et al. Effect of tumor necrosis factor inhibitors on interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: angel or demon?. *Drug Des Devel Ther.* 2019 Jul 1;13:2111-2125
- Caterina Vacchi , Andreina Manfredi, Giulia Cassone et al. Combination Therapy with Nintedanib and Sarilumab for the Management of Rheumatoid Arthritis Related Interstitial Lung Disease. *Case Rep Med.* 2020 Mar 9;2020:6390749
- Andreina Manfredi, Giulia Cassone, Federica Furini et al. Tocilizumab therapy in rheumatoid arthritis with interstitial lung disease: a multicentre retrospective study. *Intern Med J.* 2020 Sep;50(9):1085-1090
- Jeffrey R Curtis, Khaled Sarsour, Pavel Napalkov. Incidence and complications of interstitial lung disease in users of tocilizumab, rituximab, abatacept and anti-tumor necrosis factor α agents, a retrospective cohort study, *Arthritis Res Ther.* 2015 Nov 11;17:319
- Miriana d'Alessandro, Felice Perillo, Rosa Metella Refini. Efficacy of baricitinib in treating rheumatoid arthritis: Modulatory effects on fibrotic and inflammatory biomarkers in a real-life setting. *Int Immunopharmacol.* 2020 Sep;86:106748.
- Carlos Fernández-Díaz, Javier Loricera, Santos Castañeda. Abatacept in patients with rheumatoid arthritis and interstitial lung disease: A national multicenter study of 63 patients. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 48(2018)22–27
- Teresa A Simon, Maarten Boers, Marc Hochberg. Comparative risk of malignancies and infections in patients with rheumatoid arthritis initiating abatacept versus other biologics: a multi-database real-world study. *Arthritis Res Ther.* 2019 Nov 8;21(1):228
- Sibylle de Gernay, Haleh Bagheri, Fabien Despas. Abatacept in rheumatoid arthritis and the risk of cancer: a world observational post-marketing study. *Rheumatology* 2019;0:1–8
- Francois Montastruc, Christel Renoux, Sophie Dell’Aniello. Abatacept initiation in rheumatoid arthritis and the risk of cancer: a population-based comparative cohort study. *Rheumatology* 2019;58:683691
- Masayoshi Harigai. Growing evidence of the safety of JAK inhibitors in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2019;58:i34i42
- Padmapriya Sivaraman, Stanley B. Cohen. Malignancy and Janus Kinase Inhibition. *Rheum Dis Clin N Am* 43 (2017) 79–93
- Diederik De Cock, Kimme Hyrich. Malignancy and rheumatoid arthritis: Epidemiology, risk factors and management. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018 Dec;32(6):869-886.
- Hjalmar Wadström, Thomas Frisell, Johan Askling. Malignant Neoplasms in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Tumor Necrosis Factor Inhibitors, Tocilizumab, Abatacept, or Rituximab in Clinical Practice A Nationwide Cohort Study From Sweden. *JAMA Intern Med.* 2017 Nov 1;177(11):1605-1612
- Anne C. Regierer and Anja Strangfeld. Rheumatoid arthritis treatment in patients with a history of cancer. *Curr Opin Rheumatol* 2018, 30:000–000

- L Dreyer, M Magyari, B Laursen. Risk of multiple sclerosis during tumour necrosis factor inhibitor treatment for arthritis: a population-based study from DANBIO and the Danish Multiple Sclerosis Registry. *Ann Rheum Dis* . 2016 Apr;75(4):785-6.
- Evripidis Kaltsonoudis, Anastasia K Zikou, Paraskevi V Voulgari. Neurological adverse events in patients receiving anti-TNF therapy: a prospective imaging and electrophysiological study. *Arthritis Res Ther*. 2014 Jun 17;16(3):R125
- Philippe Beauchemin, Robert Carruthers. Tocilizumab, neuromyelitis optica (NMO), and multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2016 Dec;22(14):1892-1893
- Samia J Khoury, James Rochon, Linna Ding. ACCLAIM: A randomized trial of abatacept (CTLA4-Ig) for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* . 2017 Apr;23(5):686-695.
- Andrew I Rutherford, Sujith Subesinghe, Kimme L Hyrich. Serious infection across biologic-treated patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis* . 2018 Jun;77(6):905-910.
- Ajinkya Pawar, Rishi J Desai, Daniel H Solomon. Risk of serious infections in tocilizumab versus other biologic drugs in patients with rheumatoid arthritis: a multidatabase cohort study. *Ann Rheum Dis* . 2019 Apr;78(4):456-464.
- C Salliot, M Dougados, L Gossec. Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomised placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jan;68(1):25-32
- Silvia Minozzi, Stefanos Bonovas, Theodore Lytras. Risk of infections using anti-TNF agents in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf* . 2016 Dec;15(sup1):11-34
- Jasvinder A Singh, Chris Cameron, Shahrzad Noorbaloochi. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2015 Jul 18;386(9990):258-65.
- Katie Bechman, Sujith Subesinghe, Sam Norton. A systematic review and meta-analysis of infection risk with small molecule JAK inhibitors in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Oct 1;58(10):1755-1766.
- Jacques Morel, Arnaud Constantin, Gabriel Baron. Risk factors of serious infections in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab in the French Registry REGATE. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Oct 1;56(10):1746-1754.
- Mark C Genovese, Gerd R Burmester, Owen Hagino. Interleukin-6 receptor blockade or TNF α inhibition for reducing glycaemia in patients with RA and diabetes: post hoc analyses of three randomised, controlled trials. *Arthritis Res Ther* . 2020 Sep 9;22(1):206
- Piero Ruscitti, Francesco Masedu, Saverio Alvaro. Anti-interleukin-1 treatment in patients with rheumatoid arthritis and type 2 diabetes (TRACK): A multicentre, open-label, randomised controlled trial. *PLoS Med*. 2019 Sep 12;16(9):e1002901.

3. ARTRITE PSORIASICA

A. INTRODUZIONE

L'artrite psoriasica (AP) è una malattia infiammatoria cronica che colpisce prevalentemente le articolazioni di soggetti che hanno una storia personale di psoriasi o che hanno una familiarità per questa malattia. La prevalenza in Italia della AP è di circa 0.3-1%, dato sottostimato se si pensa che la prevalenza della psoriasi è del 3% e che fino al 30% dei pazienti dermatologici sviluppano un coinvolgimento articolare. La AP oltre a coinvolgere le articolazioni periferiche e la cute, può interessare anche lo scheletro assiale, l'occhio (uveite), l'intestino (malattia infiammatorie intestinali), l'entesi e i tessuti molli periarticolari (entesite e dattilite) e si associa a comorbidità metaboliche. E' una patologia complessa, caratterizzata dalla prevalenza di alcuni domini su altri e spesso richiede approcci multidisciplinari per la gestione completa del paziente.

B. ELEGGIBILITÀ ALLA TERAPIA CON FARMACI BIOTECNOLOGICI

La terapia con farmaci biotecnologici è possibile in caso di fallimento, controindicazioni od intolleranza ad un trattamento con csDMARD (metotrexato, sulfasalazina o leflunomide), assunti per almeno 3-6 mesi alla massima dose terapeutica tollerata e con AP in fase attiva.

Nelle forme con prevalente impegno assiale od entesitico, la terapia con farmaco biotecnologico è possibile in caso di fallimento, controindicazione od intolleranza ad un trattamento con FANS assunti per almeno 4-12 settimane.

C. RACCOMANDAZIONI PRESCRITTIVE ELABORATE E CONDIVISE DAL GRUPPO DI LAVORO

1: In un paziente affetto da Artrite Psoriasica con pattern oligoarticolare non responsivo a cDMARDs un antiTNF dovrebbe essere la prima scelta terapeutica. **Agreement 100%**

2: In un paziente affetto da Artrite Psoriasica con prevalente interessamento assiale (documentato con RM o RX) un farmaco antiTNF o antiIL-17 o antiIL-23 dovrebbe essere la prima scelta terapeutica. **Agreement 91%**

3: In un paziente affetto da Artrite Psoriasica con prevalenza di entesite/dattilite un farmaco antiTNF dovrebbe essere la prima scelta terapeutica. **Agreement 100%**

<p>4: In un paziente affetto da Artrite Psoriasica con prevalente interessamento cutaneo (PASI >10, o psoriasi del cuoio capelluto, palmo-plantare, inversa, dei genitali) o ungueale severo un farmaco anti IL23 o antiIL-17 dovrebbe essere la prima scelta terapeutica. Agreement 100%</p>
<p>5: In un paziente affetto da Artrite Psoriasica in associazione a malattia infiammatoria intestinale un farmaco antiTNF (anticorpo monoclonale) dovrebbe essere la prima scelta terapeutica. Agreement 100%</p>
<p>6: In un paziente affetto da Artrite Psoriasica con uveite ricorrente un farmaco antiTNF (anticorpo monoclonale) dovrebbe essere la prima scelta terapeutica. Agreement 100%</p>
<p>7: In una paziente donna in età fertile affetta da Artrite Psoriasica con desiderio imminente di gravidanza il certolizumab è la scelta terapeutica. Agreement 100%</p>
<p>8: In un paziente affetto da Artrite Psoriasica con BMI>30 un farmaco antiIL-17 dovrebbe essere la prima scelta terapeutica. Agreement 100%</p>
<p>9: In un paziente affetto da Artrite Psoriasica con BMI<30 e sindrome metabolica un farmaco antiTNF dovrebbe essere la prima scelta terapeutica. Agreement 100%</p>
<p>10: In un paziente affetto da Artrite Psoriasica e diabete mellito scompensato¹ un farmaco antiTNF dovrebbe essere la prima scelta terapeutica. Agreement 100%</p>
<p>11: In un paziente affetto da Artrite Psoriasica e scompenso cardiaco classe NYHA III-IV farmaci antiTNF devono essere evitati. Agreement 100%</p>
<p>12: In un paziente affetto da Artrite Psoriasica e malattia demielinizzante farmaci antiTNF devono essere evitati. Agreement 100%</p>
<p>13: In un paziente affetto da Artrite Psoriasica con storia recente di neoplasia (<5 anni) attualmente solo in follow-up oncologico un farmaco antiTNF o apremilast dovrebbero essere la prima scelta terapeutica. Agreement 100%</p>
<p>14: In un paziente affetto da Artrite Psoriasica con storia recente di melanoma e NMSC oppure con neoplasia in atto apremilast è la prima scelta terapeutica. Agreement 100%</p>
<p>15: In un paziente affetto da Artrite Psoriasica ad alto rischio di infezione severa² un farmaco antiIL12/23 o apremilast dovrebbero essere la prima scelta terapeutica. Agreement 100%</p>
<p>16: In un paziente affetto da Artrite Psoriasica che ha interrotto un trattamento con anti-TNF per inefficacia primaria, un bDMARD di una classe farmacologica diversa dai TNF-i dovrebbe essere la scelta terapeutica. Agreement 100%</p>
<p>17: In un paziente affetto da Artrite Psoriasica che ha interrotto un farmaco anti-TNF per inefficacia secondaria, un secondo anti-TNF, preferibilmente biosimilare, dovrebbe essere la scelta terapeutica. Agreement 91%</p>
<p>18: In un paziente affetto da Artrite Psoriasica che ha interrotto un farmaco anti-TNF per inefficacia secondaria, golimumab potrebbe essere la scelta terapeutica in caso di concomitante presenza di rettocolite ulcerosa. Agreement 82%</p>
<p>19: In un paziente affetto da Artrite Psoriasica e TBC latente, nel caso in cui non sia possibile effettuare profilassi antibiotica antitubercolare, apremilast dovrebbe essere la prima scelta terapeutica. Agreement 87%</p>

20: In un paziente affetto da Artrite Psoriasica portatore inattivo di HBV (HBsAg+) o HCV, nel caso in cui non fosse possibile effettuare la profilassi antivirale specifica, apremilast dovrebbe essere la prima scelta terapeutica. **Agreement 77%**

1: diabete mellito scompensato è inteso come Hb glicata >7

2: il paziente a rischio di infezione severa è colui che ha una storia anamnestica di infezioni (almeno 2 episodi) che hanno richiesto terapia antibiotica endovena e/o ospedalizzazione.

Bibliografia

- Alexis Ogdie, Mei Liu, Meghan Glynn et al. Descriptive Comparisons of the Effect of Apremilast and Methotrexate Monotherapy in Oligoarticular Psoriatic Arthritis: The Corrona Psoriatic Arthritis/Spondyloarthritis Registry Results. *J Rheumatol.* 2020 Nov 15;jrheum.191209
- F Iannone, S Lopriore, R Bucci et al. Two-year survival rates of anti-TNF- α therapy in psoriatic arthritis (PsA) patients with either polyarticular or oligoarticular PsA. *Scand J Rheumatol.* 2015 May;44(3):192-9
- Ennio Lubrano, Fabio Massimo Perrotta, Maria Manara et al. Predictors of Loss of Remission and Disease Flares in Patients with Axial Spondyloarthritis Receiving Antitumor Necrosis Factor Treatment: A Retrospective Study. *J Rheumatol.* 2016 Aug;43(8):1541-6.
- Xenofon Baraliakos, Adrian Richter, Daniel Feldmann et al. Frequency of MRI changes suggestive of axial spondyloarthritis in the axial skeleton in a large population-based cohort of individuals aged <45 years. *Ann Rheum Dis.* 2020 Feb;79(2):186-192.
- Atul Deodhar, Lianne S Gensler, Jonathan Kay et al. A Fifty-Two-Week, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Certolizumab Pegol in Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2019 Jul;71(7):1101-1111.
- Elizabeth G Araujo, Matthias Englbrecht, Sabrina Hoepken et al. Effects of ustekinumab versus tumor necrosis factor inhibition on enthesitis: Results from the enthesial clearance in psoriatic arthritis (ECLIPSA) study. *Semin Arthritis Rheum.* 2019 Feb;48(4):632-637.
- Ahmed Mourad, Robert Gniadecki. Treatment of Dactylitis and Enthesitis in Psoriatic Arthritis with Biologic Agents: A Systematic Review and Metaanalysis. *J Rheumatol.* 2020 Jan;47(1):59-65
- Kristian Reich, April W Armstrong, Richard G Langley et al. Guselkumab versus secukinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis (ECLIPSE): results from a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet.* 2019 Sep 7;394(10201):831-839
- Iain B McInnes, Frank Behrens, Philip J Mease et al. Secukinumab versus adalimumab for treatment of active psoriatic arthritis (EXCEED): a double-blind, parallel-group, randomised, active-controlled, phase 3b trial. *Lancet.* 2020 May 9;395(10235):1496-1505

- Philip J Mease, Josef S Smolen, Frank Behrens et al. A head-to-head comparison of the efficacy and safety of ixekizumab and adalimumab in biological-naïve patients with active psoriatic arthritis: 24-week results of a randomised, open-label, blinded-assessor trial. *Ann Rheum Dis.* 2020 Jan;79(1):123-131.
- Kim Papp, Kristian Reich, Craig L Leonardi et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results of a phase III, randomized, controlled trial (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis [ESTEEM] 1). *J Am Acad Dermatol.* 2015 Jul;73(1):37-49.
- B E Elewski, C S Baker, J J Crowley et al. Adalimumab for nail psoriasis: efficacy and safety over 52 weeks from a phase-3, randomized, placebo-controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019 Nov;33(11):2168-2178
- Laura C Coates, Arthur Kavanaugh, Philip J Mease et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016 May;68(5):1060-71
- Laure Gossec, Xenofon Baraliakos, Andreas Kerschbaumer et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020 Jun;79(6):700-712.
- N Ghalandari, R J E M Dolhain, J M W Hazes et al. The pre- and post-authorisation data published by the European medicines agency on the use of biologics during pregnancy and lactation. *Br J Clin Pharmacol.* 2020 Mar;86(3):580-590.
- R B Warren, K Reich, R G Langley et al. Secukinumab in pregnancy: outcomes in psoriasis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis from the global safety database. *Br J Dermatol.* 2018 Nov;179(5):1205-1207.
- Siddharth Singh, Antonio Facciorusso, Abha G Singh et al. Obesity and response to anti-tumor necrosis factor- α agents in patients with select immune-mediated inflammatory diseases: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2018 May 17;13(5):e0195123
- Arthur Kavanaugh, Lluís Puig, Alice B Gottlieb et al. Maintenance of Clinical Efficacy and Radiographic Benefit Through Two Years of Ustekinumab Therapy in Patients With Active Psoriatic Arthritis: Results From a Randomized, Placebo-Controlled Phase III Trial. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015 Dec;67(12):1739-49.
- Joel M Gelfand, Daniel B Shin, Kristina Callis Duffin et al. A Randomized Placebo-Controlled Trial of Secukinumab on Aortic Vascular Inflammation in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis (VIP-S). *J Invest Dermatol.* 2020 Sep;140(9):1784-1793.e2
- Sara Mazzilli, Caterina Lanna, Carlo Chiamonte et al. Real life experience of apremilast in psoriasis and arthritis psoriatic patients: Preliminary results on metabolic biomarkers. *J Dermatol.* 2020 Jun;47(6):578-582
- Joel M Gelfand, Daniel B Shin, Abass Alavi et al. A Phase IV, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Crossover Study of the Effects of Ustekinumab on Vascular Inflammation in Psoriasis (the VIP-U Trial). *J Invest Dermatol.* 2020 Jan;140(1):85-93.e2
- Lihi Eder, Vinod Chandran, Richard Cook et al. The Risk of Developing Diabetes Mellitus in Patients with Psoriatic Arthritis: A Cohort Study. *J Rheumatol.* 2017 Mar;44(3):286-291

- Giacomo Dal Bello, Paolo Gisondi, Luca Idolazzi et al. Psoriatic Arthritis and Diabetes Mellitus: A Narrative Review. *Rheumatol Ther*. 2020 Jun;7(2):271-285
- Adi Kibari, Arnon D Cohen, Tal Gazitt et al. Cardiac and cardiovascular morbidities in patients with psoriatic arthritis: a population-based case control study. *Clin Rheumatol*. 2019 Aug;38(8):2069-2075
- Jasvinder A Singh, Gordon Guyatt, Alexis Ogdie et al. Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Jan;71(1):5-3
- Antonio Cortese, Ramona Lucchetti, Alessio Altobelli et al. Secukinumab may be a valid treatment option in patients with CNS demyelination and concurrent ankylosing spondylitis: Report of two clinical cases. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 Oct;35:193-195.
- Giulia Lavinia Fonti, Maria Sole Chimenti, Elisabetta Greco et al. Safety and efficacy of secukinumab treatment in a patient with ankylosing spondylitis and concomitant multiple sclerosis: a commentary. *Clin Exp Rheumatol*. Jan-Feb 2021;39(1):223
- Amy Kunchok, Allen J Aksamit Jr, John M Davis 3rd et al. Association Between Tumor Necrosis Factor Inhibitor Exposure and Inflammatory Central Nervous System Events. *JAMA Neurol*. 2020 Aug 1;77(8):937-946.
- L Dreyer, M Magyari, B Laursen et al. Risk of multiple sclerosis during tumour necrosis factor inhibitor treatment for arthritis: a population-based study from DANBIO and the Danish Multiple Sclerosis Registry. *Ann Rheum Dis*. 2016 Apr;75(4):785-6.
- Akbar K Waljee, Peter D R Higgins, Camilla B Jensen et al. Anti-tumour necrosis factor- α therapy and recurrent or new primary cancers in patients with inflammatory bowel disease, rheumatoid arthritis, or psoriasis and previous cancer in Denmark: a nationwide, population-based cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Mar;5(3):276-284
- E Peleva, L S Exton, K Kelley, C E Kleyn et al. Risk of cancer in patients with psoriasis on biological therapies: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2018 Jan;178(1):103-113
- Karen M Fagerli, Lianne Kearsley-Fleet, Louise K Mercer et al. Malignancy and mortality rates in patients with severe psoriatic arthritis requiring tumour-necrosis factor alpha inhibition: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Jan 1;58(1):80-85
- Karin Hellgren, Christine Ballegaard, Bénédicte Delcoigne et al. Risk of solid cancers overall and by subtypes in patients with psoriatic arthritis treated with TNF inhibitors - a Nordic cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Jan 5;keaa828
- Fabiola Atzeni, Piercarlo Sarzi-Puttini, Marco Sebastiani et al. Rate of serious infections in spondyloarthropathy patients treated with anti-tumour necrosis factor drugs: a survey from the Italian registry GISEA. *Clin Exp Rheumatol*. Jul-Aug 2019;37(4):649-655
- Christopher T Ritchlin, Mona Stahle, Yves Poulin et al. Serious infections in patients with self-reported psoriatic arthritis from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR) treated with biologics. *BMC Rheumatol*. 2019 Nov 28;3:52.

- Xintong Li, Kathleen M Andersen, Hsien-Yen Chang et al. Comparative risk of serious infections among real-world users of biologics for psoriasis or psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2020 Feb;79(2):285-291.
- Alen Zabotti, Delia Goletti, Ennio Lubrano et al. The impact of the interleukin 12/23 inhibitor ustekinumab on the risk of infections in patients with psoriatic arthritis. *Expert Opin Drug Saf.* 2020 Jan;19(1):69-82.

4. SPONDILITE ANCHILOSANTE

A. INTRODUZIONE

La Spondilite Anchilosante (SA) è una malattia infiammatoria cronica che colpisce prevalentemente la colonna. La prevalenza stimata si aggira attorno allo 0.3% nella popolazione italiana. La malattia esordisce in genere in soggetti di età compresa tra i 20 e i 40 anni e solo nel 5% dei casi ha un esordio in età superiore ai 45 anni con un rapporto F/M di 1/3. L'esordio è spesso subdolo, caratterizzato dalla comparsa di lombalgia infiammatoria e nel tempo l'infiammazione può provocare la formazione di sindesmofiti lungo la colonna (colonna a canna di bambù). Il processo diagnostico-terapeutico per questa patologia è frequentemente lento per cui si arriva alla diagnosi quando già la malattia ha provocato danno strutturale alla colonna tale da provocare una limitazione nei movimenti e una disabilità funzionale notevole. Si stima infatti che il ritardo diagnostico in pazienti affetti da SA sia in media di 8 anni con una ripercussione negativa sulla vita sociale, familiare e lavorativa dei pazienti.

B. ELEGGIBILITÀ ALLA TERAPIA CON FARMACI BIOTECNOLOGICI

La terapia con farmaci biotecnologici è possibile in caso di fallimento, controindicazione od intolleranza ad un trattamento con FANS, assunti per almeno 2-4 settimane alla massima dose terapeutica tollerata e con SA in fase attiva (ASDAS>2.1- BASDAI>4).

C. RACCOMANDAZIONI PRESCRITTIVE ELABORATE E CONDIVISE DAL GRUPPO DI LAVORO

1: In un paziente affetto da non-radiographic axial-SpA, un bDMARD antiTNF dovrebbe essere la prima scelta terapeutica. Agreement 100%
2: In un paziente affetto da Spondilite Anchilosante non responsiva a FANS un bDMARD antiTNF dovrebbe essere la prima scelta terapeutica. Agreement 100%
3: In un paziente affetto da Spondilite Anchilosante, in presenza di fattori prognostici negativi di progressione (fumo di sigaretta, elevata attività di malattia, presenza di danno strutturale al baseline) è possibile utilizzare, in base alle evidenze scientifiche e a giudizio dell'esperto, come prima scelta terapeutica un antiTNF o antiIL-17. Agreement 100%
4: In un paziente affetto da Spondilite Anchilosante e concomitante malattia infiammatoria intestinale un bDMARD antiTNF (adalimumab/infliximab) dovrebbe essere la prima scelta terapeutica. Agreement 100%
5: In un paziente affetto da Spondilite Anchilosante e uveite ricorrente un bDMARD antiTNF (anticorpo monoclonale) dovrebbe essere la prima scelta terapeutica. Agreement 100%

<p>6: In un paziente affetto da Spondilite Anchilosante con BMI>30 un farmaco antiIL-17 dovrebbe essere la prima scelta terapeutica. Agreement 100%</p>
<p>7: In un paziente affetto da Spondilite Anchilosante con BMI<30 e sindrome metabolica un bDMARD antiTNF dovrebbe essere la prima scelta terapeutica. Agreement 100%</p>
<p>8: In un paziente affetto da Spondilite Anchilosante e diabete mellito scompensato¹ un bDMARD antiTNF dovrebbe essere la prima scelta terapeutica. Agreement 100%</p>
<p>9: In un paziente affetto da Spondilite Anchilosante e scompenso cardiaco classe III-IV NYHA un farmaco antiIL-17 dovrebbe essere la prima scelta terapeutica. Agreement 100%</p>
<p>10: In una paziente donna in età fertile affetta da Spondilite Anchilosante con desiderio imminente di gravidanza, il certolizumab dovrebbe essere la prima scelta terapeutica. Agreement 100%</p>
<p>11: In un paziente affetto da Spondilite Anchilosante e concomitante malattia demielinizzante un farmaco antiIL-17 dovrebbe essere la prima scelta terapeutica. Agreement 100%</p>
<p>12: In un paziente affetto da Spondilite Anchilosante con storia recente di neoplasia solida o ematologica (<5 anni) attualmente solo in follow-up oncologico, un antiTNF dovrebbe essere la prima scelta terapeutica. Agreement 100%</p>
<p>13: In un paziente affetto da Spondilite Anchilosante con storia recente di tumori cutanei (melanoma o non melanoma skin cancer) un farmaco antiIL-17 andrebbe preferito. Agreement 100%</p>
<p>14: In un paziente affetto da Spondilite Anchilosante ad alto rischio di infezione severa² un antiTNF dovrebbe essere la prima scelta terapeutica. Agreement 100%</p>
<p>15: In un paziente affetto da Spondilite Anchilosante che ha interrotto un trattamento con anti-TNF per inefficacia primaria, un farmaco anti IL-17 dovrebbe essere la scelta terapeutica. Agreement 100%</p>
<p>16: In un paziente affetto da Spondilite Anchilosante che ha interrotto un farmaco anti-TNF per inefficacia secondaria, un secondo anti-TNF, preferibilmente biosimilare, dovrebbe essere la scelta terapeutica. Agreement 100%</p>
<p>17: In un paziente affetto da Spondilite Anchilosante che ha interrotto un farmaco anti-TNF per inefficacia secondaria, golimumab dovrebbe essere la scelta terapeutica in caso di concomitante presenza di rettocolite ulcerosa. Agreement 100%</p>

1: diabete mellito scompensato è inteso come Hb glicata >7

2: il paziente a rischio di infezione severa è colui che ha una storia anamnestica di infezioni (almeno 2 episodi) che hanno richiesto terapia antibiotica endovena e/o ospedalizzazione.

Bibliografia

- Atul Deodhar, Ricardo Blanco, Eva Dokoupilová et al. Improvement of Signs and Symptoms of Nonradiographic Axial Spondyloarthritis in Patients Treated With Secukinumab: Primary Results of a Randomized, Placebo-Controlled Phase III Study. Arthritis Rheumatol. 2021 Jan;73(1):110-120.

- Atul Deodhar, Désirée van der Heijde, Lianne S Gensler et al. Ixekizumab for patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (COAST-X): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2020 Jan 4;395(10217):53-64.
- Désirée van der Heijde, James Cheng-Chung Wei, Maxime Dougados et al. Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018 Dec 8;392(10163):2441-2451.
- Johanna Callhoff, Joachim Sieper, Anja Weiß et al. Efficacy of TNF α blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jun;74(6):1241-8.
- Christoph Molnar, Almut Scherer, Xenofon Baraliakos et al. TNF blockers inhibit spinal radiographic progression in ankylosing spondylitis by reducing disease activity: results from the Swiss Clinical Quality Management cohort. *Ann Rheum Dis*. 2018 Jan;77(1):63-69.
- Jürgen Braun, Xenofon Baraliakos, Atul Deodhar et al. Secukinumab shows sustained efficacy and low structural progression in ankylosing spondylitis: 4-year results from the MEASURE 1 study. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 May 1;58(5):859-868.
- Yun-Na Song, Ping Zheng, Jun-Hua Xiao, Zhan-Jun Lu. Efficacy and safety of adalimumab for the Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis of published randomized placebo-controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014 Aug;70(8):907-14.
- Amon Asgharpour, Jianfeng Cheng, Stephen J Bickston. Adalimumab treatment in Crohn's disease: an overview of long-term efficacy and safety in light of the EXTEND trial. *Clin Exp Gastroenterol*. 2013 Aug 30;6:153-60.
- M Rudwaleit, E Rødevand, P Holck, et al. Adalimumab effectively reduces the rate of anterior uveitis flares in patients with active ankylosing spondylitis: results of a prospective open-label study. *Ann Rheum Dis*. 2009 May;68(5):696-701.
- M Rudwaleit, J T Rosenbaum, R Landewé et al. Observed Incidence of Uveitis Following Certolizumab Pegol Treatment in Patients With Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Jun;68(6):838-44.
- Elisa Gremese, Antonio Carletto, Melissa Padovan et al. Obesity and reduction of the response rate to anti-tumor necrosis factor α in rheumatoid arthritis: an approach to a personalized medicine. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Jan;65(1):94-100.
- Christian Bindesbøll Marco Garrido-Cumbrera, Gunnstein Bakland et al. Obesity Increases Disease Activity of Norwegian Patients with Axial Spondyloarthritis: Results from the European Map of Axial Spondyloarthritis Survey. *Curr Rheumatol Rep*. 2020 Jun 23;22(8):43.
- José A Miranda-Filloy, Javier Llorca, Beatriz Carnero-López, et al. TNF-alpha antagonist therapy improves insulin sensitivity in non-diabetic ankylosing spondylitis patients. *Clin Exp Rheumatol*. Nov-Dec 2012;30(6):850-5.

- F Genre, R López-Mejías, J A Miranda-Filloy et al. Gelsolin levels are decreased in ankylosing spondylitis patients undergoing anti-TNF-alpha therapy. *Clin Exp Rheumatol*. Mar-Apr 2014;32(2):218-24.
- Kuan-Fu Liao, Yu-Hung Kuo, Shih-Wei Lai. Diabetes mellitus in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2019 Sep 6;annrheumdis-2019-216221.
- Michael M Ward, Atul Deodhar, Lianne S Gensler et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Oct;71(10):1599-1613.
- Désirée van der Heijde, Sofia Ramiro, Robert Landewé et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):978-991.
- A P Coletta, A L Clark, P Banarjee, J G F Cleland. Clinical trials update: RENEWAL (RENAISSANCE and RECOVER) and ATTACH. *Eur J Heart Fail*. 2002 Aug;4(4):559-61.
- R B Warren, K Reich, R G Langley et al. Secukinumab in pregnancy: outcomes in psoriasis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis from the global safety database. *Br J Dermatol*. 2018 Nov;179(5):1205-1207.
- N Ghalandari, R J E M Dolhain, J M W Hazes et al. The pre- and post-authorisation data published by the European medicines agency on the use of biologics during pregnancy and lactation. *Br J Clin Pharmacol*. 2020 Mar;86(3):580-590.
- Antonio Cortese, Ramona Lucchetti, Alessio Altobelli et al. Secukinumab may be a valid treatment option in patients with CNS demyelination and concurrent ankylosing spondylitis: Report of two clinical cases. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 Oct;35:193-195.
- Eva Havrdová, Anna Belova, Alla Goloborodko et al. Activity of secukinumab, an anti-IL-17A antibody, on brain lesions in RRMS: results from a randomized, proof-of-concept study. *J Neurol*. 2016 Jul;263(7):1287-95.
- Yu Heng Kwan, Ka Keat Lim, Warren Fong et al. Risk of malignancies in patients with spondyloarthritis treated with biologics compared with those treated with non-biologics: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020 May 28;12:1759720X20925696.
- Sabrina Ching Tung Wong, Iris Wai Sum Li, Alexandra Hoi Yan Ng et al. Risk of cutaneous herpes zoster in patients with spondyloarthritis treated with conventional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *Int J Rheum Dis*. 2020 Feb;23(2):189-196.
- Li-Qiong Hou, Ga-Xue Jiang, Yan-Fei Chen et al. The Comparative Safety of TNF Inhibitors in Ankylosing Spondylitis-a Meta-Analysis Update of 14 Randomized Controlled Trials. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018 Apr;54(2):234-243.

