

COMMUNICATION

Traitements biologiques des rhumatismes inflammatoires chroniques : résultats cliniques

MOTS-CLÉS : BIOTHÉRAPIE. POLYARTHRITE RHUMATOÏDE. RHUMATISME PSORIASIQUE. SPONDYLOARTHRITE

Biological treatments of chronic inflammatory rheumatic diseases: clinical results

KEY-WORDS: BIOLOGICAL THERAPY. RHEUMATIC ARTHRITIS. PSORIATIC ARTHRITIS. SPONDYLOARTHRITIS

André KAHAN *

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

RÉSUMÉ

La polyarthrite rhumatoïde (PR), la spondyloarthrite (SPA) et le rhumatisme psoriasique (RP) constituent les rhumatismes inflammatoires chroniques (RIC) les plus fréquents et sévères. Le traitement de ces maladies a été considérablement amélioré au cours des deux dernières décennies par les traitements biologiques « de fond » (en anglais, biological disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs)). En 2018, de nombreux bDMARDs efficaces sont disponibles, ayant des cibles différentes en particulier les inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (en anglais, tumor necrosis factor : TNF) (iTNF), le blocage de co-stimulation des lymphocytes T, l'inhibition du récepteur de l'interleukine 6 (IL-6), la déplétion des lymphocytes B, dans la PR, ainsi que des médicaments biologiques ciblant l'interleukine 17 (IL-17), l'interleukine 12 (IL-12), l'interleukine 23 (IL-23) dans les RP et SPA. Le coût de ces bDMARDs est très élevé et a été récemment réduit par l'utilisation des médicaments biosimilaires (disponibles actuellement pour certains de ces médicaments). Malgré l'efficacité remarquable et la tolérance satisfaisante de ces bDMARDs, un nombre significatif de patients n'atteint pas l'objectif idéal de rémission clinique ou de

* Université Paris 5, Service de Rhumatologie, Hôpital Cochin, AP-HP, Paris, France.

Tirés à part : Professeur André KAHAN, Service de Rhumatologie, Hôpital Cochin, 27 rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France ; e-mail : andre.kahan@aphp.fr

Article reçu le 23 septembre 2018 et accepté le 19 novembre 2018

« faible activité » de la maladie. Ceci justifie la poursuite des recherches fondamentales et cliniques pour le développement de nouveaux bDMARDs ou de médicaments synthétiques ciblés (en anglais, targeted synthetic DMARDs (tsDMARDs) ayant de nouvelles cibles thérapeutiques, une meilleure efficacité et tolérance, et un coût plus faible.

SUMMARY

Rheumatoid arthritis (RA), spondyloarthritis (SPA) and psoriatic arthritis (PsA) are the most frequent and severe chronic inflammatory rheumatic diseases. The treatment of these diseases was strikingly improved within two decades by biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (bDMARDs). In 2018, numerous efficacious bDMARDs are available with different modes of action such as TNF inhibition, T cell co-stimulation blockade, IL-6 receptor inhibition, B cell depletion, in RA, as well as bDMARDs targeting IL-17, IL-23, IL-12, in PsA and SPA. The cost of these drugs is very high and was recently reduced by the use of “biosimilar drugs” (available today for some of these drugs). Although these bDMARDs are highly effective, with a satisfactory tolerance, the ideal target of therapy with achievement of clinical remission or low disease activity is not observed in a significant number of patients. Very active fundamental and translational research is still mandatory for the development of new bDMARDs or targeted synthetic DMARDs (tsDMARDs) with new targets of therapy, better efficacy and tolerance, and reduced costs.

INTRODUCTION

La PR est un rhumatisme inflammatoire chronique touchant environ 1 % de la population. Elle entraîne une inflammation polyarticulaire, pouvant aboutir à des destructions articulaires, un handicap fonctionnel, une diminution de la qualité de vie et une limitation des capacités de travail. Le caractère systémique de la maladie explique la fatigue et surtout une augmentation du risque cardiovasculaire.

Le RP est un rhumatisme inflammatoire, inclus dans le groupe des spondyloarthrites. Il se caractérise par une atteinte des articulations périphériques, destructrice, mais peut comporter une atteinte axiale. Il peut être associé à des comorbidités importantes (cardiovasculaires, syndrome dysmétabolique) et l'importance d'une prise en charge précoce avec un traitement adapté pour atteindre l'objectif optimal a été soulignée.

La SPA est un rhumatisme inflammatoire qui touche principalement le rachis, mais peut également se manifester par des arthrites périphériques, des enthésites et des dactylites. Elle peut être associée à des uvéites antérieures, un psoriasis cutané et des maladies intestinales inflammatoires chroniques. L'IRM permet des diagnostics précoces, avant l'apparition des signes radiologiques. Les traitements sont adaptés à la forme et à l'évolutivité de la maladie.

LES TRAITEMENTS DES PR

Les traitements « de fond » des PR ont considérablement évolué au cours des deux dernières décennies. Autrefois, les sels d'or, la D-pénicillamine, par exemple, pouvaient avoir une certaine efficacité, mais également des effets indésirables fréquents et parfois graves.

Depuis presque 4 décennies, le traitement de fond de la PR reposait sur le méthotrexate, avec une efficacité et une tolérance satisfaisantes. L'association au méthotrexate de la sulfasalazine et de l'hydroxychloroquine a permis d'améliorer encore l'efficacité, avec une tolérance satisfaisante : cette triple association, parfois associée à une dose initiale de corticoïdes progressivement réduite, a donné des résultats cliniques similaires à ceux d'un iTNF associé au méthotrexate, mais cette dernière combinaison semble donner de meilleurs résultats radiologiques. Le léflunomide paraît avoir un rapport bénéfice-risques comparable à celui du méthotrexate. Ces produits constituent les médicaments conventionnels synthétiques (en anglais, conventional synthetic DMARDs (csDMARDs)).

L'apparition en 1998 des premiers bDMARDs a permis d'espérer obtenir, avec un diagnostic et traitement précoces, une rémission ou une « faible activité » de la maladie.

Aujourd'hui, nous disposons de nombreux bDMARDs ayant différentes cibles- comme les iTNF, le blocage de co-stimulation des lymphocytes T, l'inhibition du récepteur de l'IL-6, la déplétion des lymphocytes B. A ces bDMARDs s'ajoutent les premiers médicaments « biosimilaires » dont l'efficacité et la tolérance paraissent similaires à celles des molécules originales et dont le coût est plus faible.

LES TRAITEMENTS DE LA PR CHEZ LES PATIENTS RESISTANTS AU METHOTREXATE

Efficacité des bDMARDs

Suivant les recommandations actuelles de l'EULAR (European League Against Rheumatism) [1], le traitement de la PR avec les csDMARDs devrait être débuté immédiatement après le diagnostic et le méthotrexate devrait faire partie de cette première ligne thérapeutique. Cependant une grande partie des patients n'atteint pas l'objectif de rémission ou « faible activité ».

Les bDMARDs (ou les tsDMARDs) devraient être proposés si le premier csDMARD n'atteint pas cet objectif chez les patients avec mauvais facteurs pronostiques ou après échec de deux csDMARDs chez les patients sans mauvais facteurs pronostiques.

Chez les patients avec réponse incomplète au méthotrexate (en anglais, MTX incomplete responders (MTX-IR)), ni les recommandations de l'EULAR ni de l'ACR (American College of Rheumatology) ne favorisent un bDMARD ou tsDMARD spécifique, ni ne suggèrent une séquence spécifique d'utilisation [1,2].

Cette recommandation est basée sur les principaux résultats cliniques des études randomisées contrôlées ; si l'on considère les résultats de l'indice ACR 20 (amélioration de 20 %), les principaux bDMARDs ont donné les résultats suivants pour le pourcentage de patients « répondeurs » par rapport au placebo : adalimumab (67/15 [3], 59/24 [4]), certolizumab (59/14 [5], 57/9 [6]), étanercept (59/11 [7]), golimumab (60/37 [8], 55/33 [9]), infliximab (53/20 [10], 61/23 [11]), abatacept (68/40 [12], 63/36 [13]), rituximab (73/38 [14], 54/28 [15]), tocilizumab (59/26 [16], 74/41 [17]). Des résultats similaires ont été obtenus avec les tsDMARDs : tofacitinib (52/25 [18]), baricitinib (75/40 [19]).

Les résultats précédents démontrent l'efficacité de ces médicaments ; cependant ces produits restent loin d'atteindre l'objectif idéal de rémission ou de « faible activité » de la maladie chez une majorité de patients : dans les mêmes études une amélioration de 70 % (ACR 70) a été observée chez un pourcentage beaucoup plus limité de patients (par rapport au placebo): adalimumab (27/5 [3], 23/5 [4]), certolizumab (21/3 [5], 16/1 [6]), étanercept (15/1 [7]), golimumab (9/0 [8], 14/4 [9]), infliximab (8/0 [10], 10/0 [11]), abatacept (20/7 [12], 21/8 [13]), rituximab (23/5 [14], 20/5 [15]), tocilizumab (22/2 [16], 37/16 [17]).

Les comparaisons entre bDMARDs, en association au méthotrexate, restent rares ; par exemple, la comparaison de abatacept contre adalimumab n'a pas montré de différence significative (ACR 20 : 64,8 % contre 63,4 %, et progression radiologique similaire) [20] ; la comparaison de l'adalimumab et du certolizumab pegol n'a pas montré de différence significative (ACR 20 : 67 % contre 65 %) [21].

Tolérance des bDMARDs

Pour les cancers, lymphomes, ou cancers cutanés non-mélanome, le risque n'est pas augmenté par les bDMARDs par rapport aux csDMARDs [22-24] ; le risque de mélanome pourrait être légèrement augmenté (aHR : 1,5) [22], mais cette dernière augmentation n'a pas été confirmée [24].

Dans les rhumatismes inflammatoires chroniques, par rapport aux csDMARDs, les bDMARDs sont associés à une augmentation du risque des infections sévères (aHR : 1,1-1,8), sans différence significative entre les bDMARDs [22].

Lors de l'initiation d'un traitement par bDMARDs, une très grande attention est portée aux infections opportunistes. Pour les iTNF, la recherche d'une tuberculose latente est impérative ; le risque augmenté de réactivation d'une tuberculose (aHR : 2,7-12,5) [22] paraît plus grand avec les anticorps monoclonaux par rapport à l'étanercept [25]. Ce risque de tuberculose n'apparaît pas avec le rituximab, l'abatacept ou le tocilizumab [26].

Pour les vaccinations, en particulier anti-grippale et anti-pneumococcique, les traitements avec rituximab et avec méthotrexate en monothérapie entraînent une diminution des réponses aux vaccins. Les iTNF et le tocilizumab ne diminuent pas les réponses aux vaccins [27, 28].

Le tocilizumab augmente le risque de perforation de l'intestin [29].

En présence de certaines comorbidités, comme la sclérose en plaques ou des syndromes lymphoprolifératifs, le rituximab paraît le premier choix thérapeutique.

L'association de bDMARDs jusqu'à présent n'a pas montré de bénéfice clinique, mais a entraîné une augmentation des effets indésirables [30, 31].

LES TRAITEMENTS DE LA PR CHEZ LES PATIENTS RÉSISTANTS AUX iTNF

Chez les patients résistants à un premier iTNF (en anglais TNF-IR), l'EULAR recommande d'utiliser un autre iTNF ou un bDMARD ayant un autre mécanisme d'action, sans ordre hiérarchique.

Chez les iTNF, le changement pour un autre bDMARD a donné pour les patients répondeurs, par rapport au placebo, les résultats suivants pour l'ACR 20 : golimumab (35/17 [32]), abatacept (50/20 [33]), rituximab (51/18 [34]), tocilizumab (50/10 [35]).

Pour les mêmes études, les résultats en ACR 70 sont faibles, respectivement, 10/3, 10/2, 12/1, 12/1 [32-35].

LES TRAITEMENTS DES RP

Depuis des décennies, les csDMARDs constituaient le traitement de fond des RP, en particulier le méthotrexate, avec une efficacité et une tolérance satisfaisantes. Le léflunomide paraît avoir un rapport bénéfice-risques similaire, sauf sur l'atteinte cutanée, à celui du méthotrexate. La sulfasalazine peut être également utile. La ciclosporine en association au méthotrexate peut être efficace mais avec des effets indésirables limitants.

Efficacité des bDMARDs

a) Les iTNF

Les iTNF (adalimumab, certolizumab pegol, étanercept, golimumab, infliximab) sont efficaces dans les RP, sur les arthrites, les enthésites, les dactylites, l'éventuelle atteinte axiale, le psoriasis cutané, la fonction, la qualité de vie, l'inflammation biologique et la destruction articulaire ; tous, sauf l'étanercept, sont efficaces sur les uvéites et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin [36, 37]. Les biosi-

milaires semblent avoir un rapport bénéfice-risque similaire, pour un coût inférieur. Les limites d'efficacité des iTNF semblent similaires dans les RP et dans les PR.

b) L'abatacept

Une étude a montré une efficacité limitée (42 % contre 19 % avec le placebo, pour l'ACR 20) [38].

c) L'ustékinumab

Cet anticorps monoclonal, bloquant la sous-unité p40 commune à l'IL-12 et l'IL-23, est efficace sur les signes cliniques (arthrites, enthésites, dactylites, l'éventuelle atteinte axiale, le psoriasis cutané,) et la destruction articulaire, dans les RP articulaires périphériques, même chez les patients en échec d'iTNF [39, 40]. La tolérance paraît satisfaisante.

c) Le sécukinumab

Cet anticorps monoclonal anti-IL-17A est efficace sur les signes cliniques (arthrites, psoriasis cutané,) et la destruction articulaire, dans les RP articulaires périphériques, même chez les patients en échec d'iTNF [41, 42]. La tolérance paraît satisfaisante.

Pour ces deux dernières molécules, avec le critère ACR 20, le pourcentage de patients répondeurs est d'environ 44 % à 54 % contre 15 % à 21 % avec le placebo.

D'autres bDMARDs sont en développement (ixékizumab, brodalumab, guselkumab) ou des tsDMARDs comme l'aprémilast.

LES TRAITEMENTS DES SPA

Les traitements classiques des SPA axiales (axSPA) reposent sur les anti-inflammatoires non stéroïdiens jusqu'à la dose maximale, en traitement continu si nécessaire, en tenant compte des bénéfices et risques [43].

Les patients avec une atteinte axiale pure ne devraient pas recevoir des csDMARDs. La sulfasalazine peut être utilisée chez les patients avec atteinte articulaire périphérique [43].

Chez les patients avec une activité élevée persistante de la maladie, les bDMARDs doivent être envisagés. Il s'agit des patients

- avec un diagnostic de axSPA par le rhumatologue ;
- et une CRP augmentée et/ou des anomalies « inflammatoires » sur l'IRM et/ou sacro-iliite radiographique ;

- et échec du traitement habituel (pour tous les patients, échec d'au moins deux anti-inflammatoires non stéroïdiens pendant 4 semaines ; pour les patients avec atteinte périphérique prédominante, échec d'injection intra-articulaire de corticoïdes, échec d'un traitement par sulfasalazine) ;
- et une activité élevée de la maladie (ASDAS \geq 2,1 ou BASDAI \geq 4)
- et opinion positive du rhumatologue.

Efficacité des bDMARDs

a) Les iTNF

Les iTNF (adalimumab, certolizumab pegol, étanercept, golimumab, infliximab) constituent la première classe pharmacologique de bDMARDs dans les axSPA [43-46]. Ces médicaments ont montré une grande efficacité clinique : par exemple, pour le critère ASAS 20, 61 % avec infliximab contre 19 % avec le placebo [45], 57 % avec étanercept contre 22 % avec le placebo [44] ; la tolérance des iTNF est similaire à celle observée dans la PR ou le RP [43-46].

Pour l'utilisation de l'infliximab, la démonstration d'une sacro-iliite radiographique est nécessaire. L'étanercept n'est pas utilisé en cas d'uvéïtes ou de maladies intestinales inflammatoires chroniques.

En cas d'échec à un premier iTNF, le changement pour un autre iTNF ou pour le sécukinumab peut être proposé.

b) Sécukinumab

Le sécukinumab (anticorps monoclonal anti-IL-17A) peut être utilisé chez les patients avec axSPA et sacro-iliite radiographique [43, 47]. Une amélioration a été observée avec le sécukinumab : suivant la réponse ASAS 20, le pourcentage de répondeurs était de 60 % contre 37 % avec le placebo [48]. Le sécukinumab ne doit pas être utilisé chez les patients avec maladies intestinales inflammatoires chroniques (inefficace dans la maladie de Crohn et plus d'effets indésirables).

CONCLUSION

Au cours des deux dernières décennies, des progrès remarquables ont été obtenus par le développement des bDMARDs, avec une efficacité importante et une sécurité satisfaisante. Le plus grand nombre de bDMARDs a été observé dans les PR, avec un nombre plus restreint dans les RP et SPA. Les premiers bsDMARDs sont devenus disponibles, permettant de diminuer le coût élevé de ces médicaments. De nombreux bDMARDs et tsDMARDs sont en cours de développement dans les trois groupes de maladies, avec l'objectif de diminuer les coûts, d'améliorer la tolérance, et d'optimiser l'efficacité, en particulier le pourcentage de patients avec rémission ou « faible activité » de la maladie.

RÉFÉRENCES

- [1] Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76:960-77
- [2] Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:1-26
- [3] Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, et al. 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
- [4] Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, Tannenbaum H, Hua Y, Teoh LS, et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1400-11
- [5] Keystone EC, Heijde D, Mason DJr, Landewé R, Vollenhoven RV, Combe B, et al. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum.* 2008 ; 58:3319-29
- [6] Smolen J, Landewé RB, Mease P, Brzezicki J, Mason D, Luijgens K, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:797-804
- [7] Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall EA, Fleischmann RM, Bulpitt KJ, et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1999;130:478-86
- [8] Kay J, Matteson EL, Dasgupta B, Nash P, Durez P, Hall S, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheum.* 2008;58:964-75
- [9] Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, Hsia EC, Hall ST, Miranda PC, et al. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor alpha given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD study. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:789-96
- [10] Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet.* 1999; 354:1932-9
- [11] Abe T, Takeuchi T, Miyasaka N, Hashimoto H, Kondo H, Ichikawa Y, Nagaya I. A multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled trial of infliximab combined with low dose methotrexate in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2006 ; 33:37-44
- [12] Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C, et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2006;144:865-76
- [13] Kremer JM, Dougados M, Emery P, Durez P, Sibilia J, Shergy W, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: twelve-month

- results of a phase IIb, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2263-71
- [14] Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, *et al.* Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2004;350:2572-81
- [15] Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A, *et al.* The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIb randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54:1390-400
- [16] Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, Alecock E, *et al.* Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet.* 2008;371:987-97
- [17] Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, Pavelka K, Bröll J, Balint G, *et al.* Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2817-29
- [18] Van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, Keystone E, Kremer J, Zerbini C, *et al.* Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis Rheum.* 2013;65:559-570
- [19] Keystone EC, Taylor PC, Drescher E, Schlichting DE, Beattie SD, Berclaz PY, *et al.* Safety and efficacy of baricitinib at 24 weeks in patients with rheumatoid arthritis who have an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:333-40
- [20] Weinblatt ME, Schiff M, Valente R, van der Heijde D, Citera G, Zhao C, *et al.* Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: findings of a phase IIIb, multinational, prospective, randomized study. *Arthritis Rheum.* 2013;65:28-38
- [21] Smolen JS, Burmester GR, Combe B, Curtis JR, Hall S, Haraoui B, *et al.* Head-to-head comparison of certolizumab pegol versus adalimumab in rheumatoid arthritis : 2-year efficacy and safety results from the randomised EXXELERATE study. *Lancet.* 2016;388:2763-74
- [22] Ramiro S, Sepriano A, Chatzidionysiou K, Nam JL, Smolen JS, van der Heijde D, *et al.* Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1093-101
- [23] Maneiro JR, Souto A, Gomez-Reino JJ. Risks of malignancies related to tofacitinib and biological drugs in rheumatoid arthritis: systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis. *Sem. Arthritis Rheum.* 2017;47:149-56
- [24] Mercer LK, Askling J, Raaschou P, Dixon WG, Dreyer L, Hetland ML, *et al.* Risk of invasive melanoma in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics: results from a collaborative project of 11 European biologic registers. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:386-91
- [25] Tubach F, Salmon D, Ravaud P, Allanore Y, Goupille P, Bréban M, *et al.* 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.* 2009;60:1884-94
- [26] Campbell L, Chen C, Bhagat SS, Parker RA, Ostör AJ. Risk of adverse events including serious infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50:552-62

- [27] Hua C, Barnetche T, Combe B, Morel J. Effect of methotrexate, anti-tumor necrosis factor alpha, and rituximab on the immune response to influenza and pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66:1016-26
- [28] Mori S, Ueki Y, Akeda Y, Hirakata N, Oribe M, Shiohira Y, et al. Pneumococcal polysaccharide vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab therapy. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1362-6
- [29] Strangfeld A, Richter A, Siegmund B, Herzer P, Rockwitz K, Demary W, et al. Risk for lower intestinal perforations in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab in comparison to treatment with other biologic or conventional synthetic DMARDs. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:504-10
- [30] Genovese MC, Cohen S, Moreland L, Lium D, Robbins S, Newmark R, et al. Combination therapy with etanercept and anakinra in the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have been treated unsuccessfully with methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2004;50:1412-9
- [31] Greenwald MW, ShergyWJ, Kaine JL, Sweetser MT, Gilder K, Linnik MD. Evaluation of the safety of rituximab in combination with a tumor necrosis factor inhibitor and methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results from a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2011;63:622-32
- [32] Smolen JS, Kay J, Doyle MK, Landewé R, Matteson EL, Wollenhaupt J, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study) : a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet*. 2009;374:210-21
- [33] Genovese MC, Becker JC, Schiff M, Luggen M, Sherrer Y, Kremer J, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med*. 2005; 353:1114-23
- [34] Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, et al. 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
- [35] Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, van Vollenhoven R, Sanchez A, et al. Il-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1516-23
- [36] Ramiro S, Smolen JS, Landewé R, van der Heijde D, Dougados M, Emery P, et al. Pharmacological treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature review for the 2015 update of the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:490-8
- [37] Eder L, Thavaneswaran A, Chandran V, Gladman DD. Tumour necrosis factor alpha blockers are more effective than methotrexate in the inhibition of radiographic joint damage progression among patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1007-11
- [38] Mease P, Genovese MC, Gladstein G, Kivitz AJ, Ritchlin C, Tak PP, et al. Abatacept in the treatment of patients with psoriatic arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II trial. *Arthritis Rheum*. 2011;63:939-48
- [39] McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, Puig L, Rahman P, Ritchlin C, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet*. 2013;382:780-9
- [40] Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, McInnes IB, Puig L, Li S, et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy:

- 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73 :990-9
- [41] LangleyRG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CE, Papp K, et al. Secukinumab in plaque psoriasis-results of two phase 3 trials. *N Engl J Med* 2014;371:326-38
- [42] McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, Kavanaugh A, Ritchlin CT, Rahman P, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2015; 386:1137-46
- [43] van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, van den Bosch F, Sepriano A, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:978-91
- [44] Davis JC Jr, van der Heijde D, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg DO, et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2003;48:3230-6
- [45] van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, DeWoody K, Williamson P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum.* 2005;52:582-91
- [46] Inman RD, Davis JC Jr, van der Heijde D, Diekman L, Sieper J, Kim SI, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum.* 2008;58:3402-12
- [47] Braun J, Baraliakos X, Deodhar A, Baeten D, Sieper J, Emery P, et al. Effect of secukinumab on clinical and radiographic outcomes in ankylosing spondylitis: 2-year results from the randomized phase III MEASURE 1 study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1070-7
- [48] Pavelka K, Kivitz A, Dokoupilova E, Blanco R, Maradiaga M, Tahir H, et al. Efficacy, safety, and tolerability of secukinumab in patients with active ankylosing spondylitis : a randomised, double-blind phase 3 study MEASURE 3. *Arthritis Research Ther.* 2017;19:285-94

