

## MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b>	221R ja 224R  1. valiku bioloogiline haigust modifitseeriv ravim reumatoidartriidi, anküloseeriva spondüliidi, psoriaatilise artropaatia ja juveniilse idiopaatilise artriidi korral, 4-nädalane ravikuur ja  2. valiku bioloogiline haigust modifitseeriv ravim reumatoidartriidi, anküloseeriva spondüliidi, psoriaatilise artropaatia ja juveniilse idiopaatilise artriidi korral, 4-nädalane ravikuur
<b>Taotluse number</b>	1347
<b>Kuupäev</b>	18.aprill 2019

### 1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Teenuse osutamise näidustused ja taotluses esitatud ravimite loetelu on asjakohane, õige ja Eesti oludes põhjendatud. Eestis on raviotsuste tegemise aluseks kokkuleppeliselt Euroopa Reumatoloogide Ühenduse (EULAR) juhised (Smolen et al.; Heijde et al.; Gossec et al.), taotluses on mainitud Eestis käesolevalt turustatud preparaadid.

### 2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervises seisundi iseloomustus

Ei ole kohane

### 3. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

Reumatoidartriit (RA):

Taotluse lisainfos on märgitud: kuna RA korral ei ole teada biomarkereid, mis aitaks välja valida konkreetsele haigele toimiva bioloogilise ravimi, siis on patsiendile sobiva ravimi leidmiseks vaja erinevat tüüpi ravimeid proovida. Täpsemad andmed edaspidi mainitud konkreetsete kliiniliste uuringute uuringugruppide ja -tulemuste kohta kirjeldatud eelnevates teenuskoodide 221R ja 224R muutmise taotlustes)

Kliiniliste uuringute kokkuvõtete põhjal on RA patsientidel haiguse kõrge aktiivsuse püsimiseks mitmeid erinevaid põhjuseid. Raviefekti saavutamisel on olulised ravisoostumus, suitsetamine, ülekaalulisus, RA-ga kaasnevate haiguste (fibromüalgia, osteoartritis, Sjögreni sündroom) esinemine, mis mängivad erinevat rolli sõltuvalt ravimi toimemehhanismist (n. rasvumine on seotud madalama TNF alfa inhibiitorite raviefektiga, samas ei ole oluline abatacepti või tocilizumabi korral)(de Hair et al.; Kearsley-Fleet et al.). Samas võivad RA-ga kaasnevad haigused segada raviefekti objektiivset hindamist (n. fibromüalgia, sekundaarse Sjögreni sündroomi, osteoartritis korral esinev valu) (de Hair et al.; Kearsley-Fleet et al.).

Lisaks võib haiguse püsiv aktiivsus individuaalsel patsiendil olla indutseeritud läbi erineva immuunsüsteemi raja ning tundlikkus konkreetsele ravimile sõltuda geneetilisest eelsoodumusest, mistõttu mitme grupi bDMARD ravimid võivad osutada ebeefektiivseks.

Hetkel puuduvad kliinilises kasutuses olevad prognostilised markerid, mis võimaldaksid hinnata optimaalset ravi sihtmärki ja vastust ravile (Kearsley-Fleet et al.; de Hair et al.). Kuna erinevate bDMARD (ja sihtmärgistatud suukadusete) preparaatide sihtmärgiks on erinevad immuunsüsteemi komponendid, on ravi- refraktaarsete patsientide ravimisel vajalik kasutada individualiseeritud raviskeeme (sh. korduvaid ravimigrupi vahetusi) (Kearsley-Fleet et al.; de Hair et al.) ,

Kõige sagedasemaks anti TNF preparaadi teisese ebaefektiivsuse põhjuseks on ravimivastaste antikehade teke, mis on kõige tõenäolisem infliximabi, adalimumabi ja golimumabi kasutamisel, autoantikehadest tingitud toime kao korral ei ole põhjust eeldada, et ka järgnev ravimipreparaat peaks osutama ebaefektiivseks, IL-6 inhibiitorid, abatacept ja rituximabi on madala immunogeensusega, autoantikehade teke ei ole probleem JAK inhibiitorite kasutamisel (de Hair et al.).

Mitmetes uuringutes on tõestatud, et TNF alfa inhibiitori toimetuse korral võivad olla efektiivsed kõigi teiste bDMARD gruppide ravimid (Nam et al.; Lee and Bae). TNFalfa inhibiitori golimumab korral on ühes väikesemahulises uuringus näidatud efektiivsust esmavalikuna kasutatud IL-6 inhibiitori (Tocilizumab) ebaefektiivsuse järel (Matsuno and Katayama)

Tõenduspõhist infot mitme bioloogilise ravimi toimetuse korral järgmise bDMARD ravimi efektiivsuse kohta RA ravis senini ei ole (de Hair et al.).

#### Psoriaatiline artriit (PsA):

Psoriaatiline artriit on heterogeense haiguspildiga haigus, mille spetsiifiliste liigesmanifestatsioonide tekkes võivad olla olulised erinevad patofüsioloogilised mehhanismid. Senini ei ole kliinilises kasutuses biomarkereid, mis võimaldaksid ennustada raviefekti saavutamist ning seetõttu on sageli tarvis kasutada mitmeid (sh bioloogilisi) preparaate optimaalse ravivastuse saavutamiseks (Costa et al.; Merola et al.).

Ustekinumabi efektiivsust eelneva antiTNF ravimi kasutamise järel on näidatud PSUMMIT II uuringus, ACR20 ravivastuse saavutasid 35.6% ustekinumabi kasutanutest vs 14.5% platseebogrupis, sealjuures 50% uuritavatest olid eelnevalt saanud vähemalt 2 antiTNF preparaati (Kavanaugh et al.).

IL-17a inhibitor sekukinumab on osutunud efektiivseks FUTURE 1 ja FUTURE 2 uuringute põhjal varasemalt antiTNF ravimit kasutanud patsientide seas- 39% saavutasid ACR20 ravivastuse 24. ravinädalaks (sh FUTURE 2 uuringus pooled olid eelnevalt kasutanud enam kui 2 preparaati) (McInnes et al.; Mease et al.)

Tofacitinibi efektiivsust bDMARD kasutanutel (keskmine kasutatud bDMARD arv 1.6, 10% saanud ka mitte antiTNF toimega ravimit) on hinnatud OPAL Beyond uuringus, 50% uuritavatest saavutasid ACR 20 ravivastuse 5mg Tofacitinibi doosi kasutades 12. ravinädalaks (vs 24% platseebogrupis) (Gladman et al.).

#### Anküloseeriv spondüliit:

Kõik TNFalfa inhibiitorid on AS korral võrreldava efektiivsusega, erinev on toime spondüloartropaatiaga kaasnevasse haigustesse (põletikuline soolehaigus, psoriaas) (Heijde et al.). 20-40% patsientidest TNF alfa inhibiitor ei toimi/ toime kaob või tekivad kõrvaltoimed, sealjuures on autoantikehade tekkest tingitud sekundaarse ebaefektiivsuse risk kõrgem kui RA või PsA korral (Dougados and Baeten; Cantini et al.).

Sekukinumabi efektiivsust eelneva ebaõnnestunud TNF ravi korral on näidatud Measure-2 uuringus (50% patsientidest saavutasid ASDAS 20 ravivastuse 20. nädalaks) (Sieper et al.). TNFa blokaatorite toime kohta eelnevalt sekukinumabi saanud patsientidel andmeid ei ole. (Heijde et al.)

Cantini jt poolt avaldatud Itabio grupi kokkuvõttes märgitakse, et Secukinumabi kasutamist võiks kaaluda patsientidel, kellel teine või kolmas antiTNF ravim on ebaõnnestunud (Cantini et al.).

#### **4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta**

Taotluses vastavat infot esile ei ole toodud, kuid enama ravi vahetustega suurenevat kõrvaltoimete riski (infektsioonid, kasvajak) täheldatud ei ole (Cantini et al.).

#### **5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas**

Taotluses lisas on märgitud, et Briti bioloogilise ravi registri analüüsis 6% bioloogilise antiTNF preparaadiga ravi alustanud RA haigetel olid ravi- refraktaarsed st. vajasisid ravimi vahetust vähemalt 3 korda, sealjuures ravi vahetuste arv suurenes pikema bDMARD ravi kestuse korral (Kearsley-Fleet et al.). Lisaks on hinnatud 2010-2013a Saksamaa ravikindlustussüsteemi andmete alusel 2667 RA patsiendil ravil püsimumist- 28.8% kahte antiTNF preparaadi kasutanutest ja 11.7% teise valikuna mitte- antiTNF bDMARDi kasutanutest ( $p < 0.001$ ) läksid üle kolmandale bDMARD ravimile (Wilke et al.).

Lisaks taotluses märgitule- psoriaatilise artriidi korral kõige sagedasemaks ravi vahetuse põhjuseks on ebaefektiivsus ja toime kadu, kolmandal kohal kõrvaltoimete teke (Costa et al.). DANBIO registri andmete alusel 10 a jooksul 39% bDMARD kasutajast (N=1422) vahetasid ravimit vähemalt ühel korral, 189 vajasisid vähemalt kahte ravimi vahetust, neist 30% kasutasid ühtekokku vähemalt nelja bioloogilist ravimit ja nende seast omakorda 35% vahetasid ravimit neljandat korda (st. kasutasid viiendat bDMARDi). Raviefektiivsus ravimi vahetuste korral vähenes, kuid ka mitme ravivahetuse järel saavutati suurel osal patsientidest märkimisväärne haiguse aktiivsuse langus, sh 22% kolmanda bDMARD kasutajatest saavutasid remissiooni 12. ravinädalaks (Glintborg, Østergaard, Krogh, Andersen, et al.). Antud uuringu andmed käivad vaid TNFalfa inhibiitorite kasutamise kohta kuna sel perioodil ei olnud teised bDMARDid veel kliinilises kasutuses. Samalaadseid tulemusi on raporteeritud ka teiste bDMARD registrite andmeid analüüsides (Costa et al.; Merola et al.).

Anküloseeriva spondüliidi kohta lisan andmed Taani bioloogilise ravi registrist DANBIO- 10% patsientidest vajasisid enam kui 2 bioloogilise ravi vahetust 8a. kestnud raviperioodi jooksul- 1436 jälgitud anküloseeriva spondüliidi diagnoosiga patsiendist 432 vahetasid bDMARD preparaati 2 korda, 137 (28% 2 korda vahetanutest) 3 korda ja 39 (31% 3 korda vahetanutest) vahetasid 4 korda- st. kasutasid uuringuperioodi lõpuks viiendat bDMARD ravimit. Tõenäosus hea raviefekti saavutamiseks vähenes iga ravimi vahetusega, kuid 30% 3. ravimit saanutest vähenes siiski BASDAI vähemalt 50%/20mm võrra. (Glintborg, Østergaard, Krogh, Tarp, et al.). Siinkohal peab taas märkima, et antud uuringu andmed on TNFalfa inhibiitorite kasutamise kohta ning ootuspärane on, et alternatiivse mehhanismiga bioloogiliste või sihtmärgistatud suukaudsete ravimite kasutamisel oleks tulemus parem.

#### **6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega**

Taotluses on märgitud teenuse muutmise põhjuseks ebaetilisus, seda tõenduspõhiselt hinnata on keeruline. Puuduvad andmed selle kohta, et RA ravis järgneva senikasutatutust erineva toimemehhanismiga bioloogilise ravimi kasutamine 4 eelneva (AS ja PsA korral 2 eelneva)

toimeaine ebaefektiivsuse järel peaks olema individipõhiselt samuti toimeta, kuigi on teada et iga järgmise bioloogilise ravimi kasutamisel suureneb madala raviefekti tõenäosus. Andmeid bDMARD ravi lõpetamise kohta aktiivsena püsiva artriidi (ei RA, AS ega PsA) korral avaldatud ei ole kuna see ei ole tavapärase praktika ega ajakohaste ravisoovituste alusel soovitatav.

## **7. Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes**

Taotluses on kajastatud asjakohased ravijuhised, lisasin Itabio (Itaalia bioloogilise ravi nõukoja) soovitused.

### Reumatoidartriit:

Käesolevalt puuduvad ravijuhised, mis annavad soovitusi enam kui kahe bDMARD ravimi ebaefektiivsuse korral RA ravis, 2016a EULAR ravijuhises on soovitatud ühe grupi ebaefektiivsuse korral valida järgmine toimemehhanism, ei ole seatud piiranguid kasutatavate ravimigruppide koguarvule, kuid on märgitud et andmed järgmise ravimi efektiivsuse kohta IL-6 inhibiitori (tocilizumab, sarilumab) või JAK inhibiitori (tofacitinib, baricitinib) ebaefektiivsuse järel on teadmata (Smolen et al.). Itaalia bioloogilise ravi nõukoja Itabio 2017a ülevaates soovitatakse 2 või enama TNF alfa inhibiitori toimetuse korral soovitatakse valida muud toimemehhanismiga bioloogiline ravim (Cantini et al.).

### Psoriaatiline artriit:

EULAR 2015a ravisoovituste alusel soovitatakse patsientidel, kellel antiTNF kasutamisel ilmneb ebaefektiivsus/ vastunäidustused/ toime kadu või kõrvaltoime teha vahetus järgmise antiTNF preparaadi vastu või kasutada muu toimemehhanismiga bDMARDi nagu sekukinumab või ustekinumab mainimata ravimuudatuste arvu ülempiiri. Märgitud on, et 3. või 4. bDMARD võib olla madalama efektiivsusega kui esimesed (Gossec et al.). EULAR ravijuhis on avaldatud enne uute andmete avaldamist bDMARD ja csDMARD ravimite kohta.

### Anküloseeriv spondüliit:

ASAS ja EULAR ühise ravijuhise alusel soovitatakse anküloseeriva spondüliidi korral bioloogilist ravi alustada TNF inhibiitoriga (Eestis on neid kasutuses 4), järgmiste sammudena valida kas järgmine TNFalfa inhibiitor või IL17a blokaator sealjuures märkimata ülempiiri ravi vahetuste arvule (Heijde et al.). Cantini jt poolt avaldatud Itabio nõukoja kokkuvõttes märgitakse, et Secukinumabi kasutamist tuleks kaaluda patsientidel, kellel teine või kolmas antiTNF ravim on ebaõnnestunud (Cantini et al.).

## **8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus**

*Ei ole asjakohane*

## **9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks**

*Ei ole asjakohane*

## **10. Teenuse osutamise kogemus Eestis**

Taotluse lisainfos märgitud Ida- Tallinna Keskhaigla andmed.

## **11. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes**

*Ei ole asjakohane.*

## **12. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele**

*Ei ole asjakohane.*

- 12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule
- 12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule
- 12.3. Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?
- 12.4. Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega?
- 12.5. Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.
- 12.6. Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.
- 12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusele

## **13. Hinnang patsiendi omaosaluse põhjendatusele ja patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult**

*Ei ole kohane.*

## **14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus**

*Hinnang väärkasutuse tõenäosuse kohta on asjakohane.*

## **15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele**

RA patsientidel on haiguse kõrge aktiivsuse püsimiseks mitmeid erinevaid põhjuseid. Raviefekti saavutamisel on olulised ravisooustus, suitsetamine, ülekaalulisus, RA-ga kaasnevate haiguste (fibromüalgia, osteoartriit, Sjögreni sündroom) (de Hair et al.; Kearsley-Fleet et al.). Samas võivad RA-ga (samuti PsA ja AS) kaasnevad haigused segada raviefekti objektiivset hindamist (n. fibromüalgia, sekundaarse Sjögreni sündroomi, osteoartriiti korral esinev valu) (de Hair et al.; Kearsley-Fleet et al.). AS ja PsA korral on lisaks artriidi vormile olulised liigesvälised nähud (põletikulise soolehaiguse, uveiidi esinemine). Lisaks võib haiguse püsiv aktiivsus individuaalsel patsiendil olla indutseeritud läbi erineva immuunsüsteemi raja ning tundlikkus konkreetsele ravimile sõltuda geneetilisest eelsoodumusest, mistõttu mitme grupi bDMARD ravimid võivad osutada ebeefektiivseks (kõige enam infot RA korral). Hetkel puuduvad kliinilises kasutuses olevad prognostilised markerid, mis võimaldaksid hinnata optimaalset ravi sihtmärki ja vastust ravile (Kearsley-Fleet et al.; de Hair et al.).

## **16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused**

Teen ettepaneku muuta sõnastust: Reumatoidartriidiga patsiendil otsustatakse bioloogilise haigust modifitseeriva ravimi või JAK inhibiitoriga ravi jätkamise otstarbekus eriala ekspertkomisjoni hinnangu alusel kui nelja toimeaine kasutamisel ei ole saavutatud lõikes 11 nimetatud ravitulemus.

## **17. Kokkuvõte**

Taotluse muutmise eesmärgiks on seatud järgmiste kitsenduste ära jätmise raviteenustest 221R ja 224R:

§ 59 (13) Reumatoidartriidiga patsiendil lõpetatakse ravi bioloogilise haigust modifitseeriva ravimiga ebatõhususe tõttu, kui nelja toimeaine kasutamisel ei ole saavutatud lõikes 11 nimetatud ravitulemust.

§ 59 (16) Ravi bioloogilise haigust modifitseeriva ravimiga anküloseeriva spondüliidiga patsiendil lõpetatakse ebatõhususe tõttu, kui kahe erineva toimeaine kasutamisel ei ole saavutatud lõikes 15 nimetatud ravitulemust.

§ 59 (19) Ravi bioloogilise haigust modifitseeriva ravimiga psoriaatilise artropaatiaga patsiendil lõpetatakse ebatõhususe tõttu, kui kahe toimeaine kasutamisel ei ole saavutatud lõikes 18 nimetatud ravieesmärke.

Põhjendused teenuste muutmisel on igati asjakohased- lisandunud on uute toimemehhanismidega ravimeid, mida kodeeritakse samade teenuskoodide alusel. Lisaks mainitud ebaetilisusele lisan kommentaarid iga diagnoosi kohta eraldi:

Reumatoidartriidi korral puuduvad ravijuhised, mis annavad soovitusi edasise ravi kohta enam kui kahe bDMARD ravimi ebaefektiivsuse korral, kuid juhendites ei ole märgitud soovitus bioloogiline ravi katkestada mitme bDMARD või sihtmärgistatud DMARD ravimi efektiivsuse korral, jättes kõige raskema haigusega patsient hädavajalikust ravist ilma. Hetkel ei ole olemas alternatiivset raviviisi, mis võiks olla efektiivne antud patsiendigrupil.

Soodsama hinna ja biosimilar- preparaatide kättesaadavuse tõttu on Eestis esmavalikuna kasutatavad TNF alfa inhibiitorid, on leitud et mitme antiTNF prepraadi kasutamisel suureneb tõenäosus kõrgema ravivahetuste koguarvu suhtes. Briti bioloogilise ravi registri andmetel prepraadi vahetuste arv tõuseb koos bDMARD ravi kestuse pikenemisega, seega on tõenäoline, et vajadus enamate ravipreparaadi vahetuste suhtes edaspidi Eesti patsientide seas kasvab.

Iga mitme prepraadi suhtes ravirefraktaarset juhtu tuleks eraldi kaaluda, hinnata võimalikke ravi toimetuse põhjuseid, eristada tõelist ebaefektiivsust (st. võimalik muu immunoloogiline rada) vaevuste püsimisest muul põhjusel või madala ravisoostumuse tõttu. Esimesel juhul neist võiks olla abi järgmise toimemehhanismiga ravimi valimisel, teisel juhul ei ole oodata ka järgmise bDMARD ravimi toimet, vaid tuleks rakendada muid meetmeid soodsama tervisetulemi saavutamiseks.

Psoriaatilise artriidi ravis võib eelpool mainitud uuringute tulemuste alusel pidada kolmanda bioloogilise ravimi kasutamist tõenduspõhiseks, eriti juhtudel kui kasutusele võetakse sekukinumab, ustekinumab või tsDMARD tofacitinib ja kaks eelnevalt kasutatud prepraati on kuulunud TNFa inhibiitorite klassi.

Anküloseeriva spondüliidi ravis võib avaldatud uuringute tulemuste põhjal kolmanda antiTNF ravimi kasutamisega saavutada raviefekti ka eelneva ravi ebaõnnestumise korral, sekukinumabi kasutamine kolmanda või neljanda prepraadina on näidustatud patsientidel, kellel eelnev antiTNF ravi on ebaõnnestunud.

## 18. Kasutatud kirjandus

Cantini, Fabrizio, et al. "Second-Line Biologic Therapy Optimization in Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis, and Ankylosing Spondylitis." *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, vol. 47, no. 2, Oct. 2017, pp. 183–92. *ScienceDirect*, doi:10.1016/j.semarthrit.2017.03.008.

- Costa, Luisa, et al. "Switching Between Biological Treatments in Psoriatic Arthritis: A Review of the Evidence." *Drugs in R&D*, vol. 17, no. 4, Dec. 2017, pp. 509–22. *PubMed Central*, doi:10.1007/s40268-017-0215-7.
- de Hair, Maria J. H., et al. "Difficult-to-Treat Rheumatoid Arthritis: An Area of Unmet Clinical Need." *Rheumatology*, vol. 57, no. 7, July 2018, pp. 1135–44. *academic.oup.com*, doi:10.1093/rheumatology/kex349.
- Dougados, Maxime, and Dominique Baeten. "Spondyloarthritis." *The Lancet*, vol. 377, no. 9783, June 2011, pp. 2127–37. *ScienceDirect*, doi:10.1016/S0140-6736(11)60071-8.
- Gladman, Dafna, et al. "Tofacitinib for Psoriatic Arthritis in Patients with an Inadequate Response to TNF Inhibitors." *Http://Dx.Doi.Org/10.1056/NEJMoa1615977*, 18 Oct. 2017, doi:10.1056/NEJMoa1615977.
- Glintborg, Bente, Mikkel Østergaard, Niels Steen Krogh, Martin Dehn Andersen, et al. "Clinical Response, Drug Survival, and Predictors Thereof Among 548 Patients With Psoriatic Arthritis Who Switched Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  Inhibitor Therapy: Results from the Danish Nationwide DANBIO Registry." *Arthritis & Rheumatism*, vol. 65, no. 5, 2013, pp. 1213–23. *Wiley Online Library*, doi:10.1002/art.37876.
- Glintborg, Bente, Mikkel Østergaard, Niels Steen Krogh, Ulrik Tarp, et al. "Clinical Response, Drug Survival and Predictors Thereof in 432 Ankylosing Spondylitis Patients after Switching Tumour Necrosis Factor  $\alpha$  Inhibitor Therapy: Results from the Danish Nationwide DANBIO Registry." *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 72, no. 7, July 2013, pp. 1149–55. *ard.bmj.com*, doi:10.1136/annrheumdis-2012-201933.
- Gossec, L., et al. "European League Against Rheumatism (EULAR) Recommendations for the Management of Psoriatic Arthritis with Pharmacological Therapies: 2015 Update." *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 75, no. 3, Mar. 2016, pp. 499–510. *ard.bmj.com*, doi:10.1136/annrheumdis-2015-208337.
- Heijde, Désirée van der, et al. "2016 Update of the ASAS-EULAR Management Recommendations for Axial Spondyloarthritis." *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 76, no. 6, June 2017, pp. 978–91. *ard.bmj.com*, doi:10.1136/annrheumdis-2016-210770.
- Kavanaugh, Arthur, et al. "Ustekinumab, an Anti-IL-12/23 P40 Monoclonal Antibody, Inhibits Radiographic Progression in Patients with Active Psoriatic Arthritis: Results of an Integrated Analysis of Radiographic Data from the Phase 3, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled PSUMMIT-1 and PSUMMIT-2 Trials." *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 73, no. 6, June 2014, pp. 1000–06. *PubMed*, doi:10.1136/annrheumdis-2013-204741.
- Kearsley-Fleet, Lianne, et al. "Biologic Refractory Disease in Rheumatoid Arthritis: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis." *Annals of the Rheumatic Diseases*, July 2018, p. annrheumdis-2018-213378. *Crossref*, doi:10.1136/annrheumdis-2018-213378.
- Lee, Young Ho, and Sang-Cheol Bae. "Comparative Efficacy and Safety of Tocilizumab, Rituximab, Abatacept and Tofacitinib in Patients with Active Rheumatoid Arthritis That Inadequately Responds to Tumor Necrosis Factor Inhibitors: A Bayesian Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials." *International Journal of Rheumatic Diseases*, vol. 19, no. 11, Nov. 2016, pp. 1103–11. *PubMed*, doi:10.1111/1756-185X.12822.
- Matsuno, Hiroaki, and Kou Katayama. "Effectiveness of Golimumab for Rheumatoid Arthritis in Patients with an Inadequate Response to Tocilizumab." *Modern Rheumatology*, vol. 27, no. 2, Mar. 2017, pp. 246–51. *PubMed*, doi:10.1080/14397595.2016.1206242.

- McInnes, Iain B., 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." *The Lancet*, vol. 386, no. 9999, Sept. 2015, pp. 1137–46. *ScienceDirect*, doi:10.1016/S0140-6736(15)61134-5.
- Mease, Philip J., et al. "Secukinumab Inhibition of Interleukin-17A in Patients with Psoriatic Arthritis." [Http://Dx.Doi.Org/10.1056/NEJMoa1412679](http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1412679), 30 Sept. 2015, doi:10.1056/NEJMoa1412679.
- Merola, Joseph F., et al. "Switching Biologics in the Treatment of Psoriatic Arthritis." *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, vol. 47, no. 1, Aug. 2017, pp. 29–37. *ScienceDirect*, doi:10.1016/j.semarthrit.2017.02.001.
- Nam, Jackie L., et al. "Efficacy of Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: A Systematic Literature Review Informing the 2016 Update of the EULAR Recommendations for the Management of Rheumatoid Arthritis." *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 76, no. 6, June 2017, pp. 1113–36. *ard.bmj.com*, doi:10.1136/annrheumdis-2016-210713.
- Sieper, Joachim, et al. "Secukinumab Efficacy in Anti-TNF-Naive and Anti-TNF-Experienced Subjects with Active Ankylosing Spondylitis: Results from the MEASURE 2 Study." *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 76, no. 3, Mar. 2017, pp. 571–92. *PubMed*, doi:10.1136/annrheumdis-2016-210023.
- Smolen, Josef S., et al. "EULAR Recommendations for the Management of Rheumatoid Arthritis with Synthetic and Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: 2016 Update." *Annals of the Rheumatic Diseases*, Mar. 2017, p. annrheumdis-2016-210715. *ard.bmj.com*, doi:10.1136/annrheumdis-2016-210715.
- Wilke, Thomas, et al. "Drug Survival of Second Biological DMARD Therapy in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Retrospective Non-Interventional Cohort Analysis." *BMC Musculoskeletal Disorders*, vol. 18, Aug. 2017. *PubMed Central*, doi:10.1186/s12891-017-1684-0.