

JUSTIFICATIVA PARA INCORPORAÇÃO PELO SUS DE MEDICAMENTOS NÃO LIBERADOS PARA TRATAMENTO DO LÚPUS ERITEMATOSO SISTEMICO.

INTRODUÇÃO:

Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma das mais comuns doenças autoimunes, frequentemente associada com grande morbidade e com risco cinco vezes maior de mortalidade comparado a população geral.

Esse aumento da mortalidade é ainda maior nas mulheres jovens (16 a 24 anos) e com doença há menos de 1 ano, podendo chegar a uma taxa quase 20 vezes maior que a da população geral. A doença afeta principalmente mulheres na fase reprodutiva, com uma proporção mulher: homem variando de 7 para 18 mulheres para cada homem. É uma doença crônica, com curso imprevisível, podendo afetar qualquer órgão, levando grande impacto na qualidade de vida do paciente, além de grande impacto econômico.

O manejo da doença é baseado no tratamento não medicamentoso e medicamentoso. De acordo com o PCDT do Ministério da Saúde, as medidas gerais englobam: exercícios físico, controle da dieta para evitar as dislipidemias e diabetes, interrupção do tabagismo e, de extrema importância, medidas de proteção solar, pois os raios ultravioletas podem induzir reativação da doença, não só das manifestações cutâneas, mas de qualquer manifestação sistêmica (Ministério da Saúde, 2013).

Com relação ao tratamento medicamentoso, os corticosteroides, antimaláricos, imunossupressores e agentes biológicos são os grupos mais usados no controle da doença. Dentre os disponibilizados pelo SUS, citamos a prednisona e metilprednisolona, cloroquina (difosfato de cloroquina e hidroxicloroquina) e imunossupressores (azatioprina, ciclofosfamida, metotrexato, talidomida, danazol, ciclosporina). Apesar da disponibilidade desses medicamentos, uma taxa importante dos pacientes ainda continua em atividade da doença, sem resposta aos tratamentos instituídos de forma adequada. Existem 3 medicamentos indicados para tratamento do LES em situações especiais que não são ainda liberados pelos SUS, mas que já apresentam grande amparo para seu uso nos pacientes com LES, tendo em vista uma vasta publicação incluindo

estudos considerados de alto nível de evidencia científica, como revisões sistemáticas, metanálises e ensaios clínicos. Estas 3 drogas são: micofenolato de mofetila (ou micofenolato de sódio), belimumabe e rituximabe. Considerações acerca de cada um serão colocadas abaixo.

1. MICOFENOLATO DE MOFETILA (MFM) ou MICOFENOLATO DE SÓDIO (MS):

1.1. Evidencias para uso do Micofenolato de mofetila no LES:

Micofenolato é uma droga inibidora da inosina monofosfato desidrogenase e, portanto, atua inibindo a proliferação de linfócitos B e T e diminuindo a produção de anticorpos. No entanto, estudos sugerem também ação antiproliferativa e antifibrótica, o que faz da droga uma indicação importante no tratamento da manifestação renal da doença. Ela foi primeiro usada na prevenção da rejeição dos enxertos renais, no entanto, há quase 20 anos ela tem sido usada também no tratamento do lúpus renal e, mais recentemente também no lúpus extra renal.

A nefrite lúpica (NL) é uma das mais importantes manifestações da doença, associada a mais morbidade e mortalidade. Seu tratamento requer uma fase de indução da remissão (em geral, 6-12 meses) e depois a manutenção da remissão por tempo prolongado e, ainda indeterminado.

O primeiro estudo do MFM na indução da remissão da NL foi um piloto publicado em 2000, comparando MFM 2g/dia com ciclofosfamida (CF) oral mostrando eficácia semelhante entre os dois.¹ Vários outros estudos controlados randomizados seguiram este piloto. Em 2010, um ensaio clínico com 370 pacientes comparou MFM 3g/dia com pulsoterapia endovenosa de CF mensal (0,5-1g/m²).² A taxa de resposta clínica geral foi semelhante entre os dois grupos, no entanto, MFM mostrou mais remissão do que a CF em pacientes hispânicos e afro americanos, além de menos efeitos colaterais. Uma revisão sistemática com metanálise publicada em 2018 mostra eficácia semelhante entre estas duas drogas na indução da NL, com mais diarreia com o uso do MFM e mais náuseas, vômitos e alopecia com a CF.³

Com relação ao uso do MFM na manutenção da remissão, também vários estudos foram publicados mostrando melhor perfil de eficácia e segurança do

que com CF a longo prazo. A revisão sistemática com metanálise de 2018³ mostra que, embora o MFM seja semelhante a azatioprina (AZA) nos desfechos avaliados, o uso do MFM está associado com menor taxa de reativação renal quando comparado a AZA.

Os *guidelines* internacionais e nacional do Colégio Americano de Reumatologia (ACR),⁴ Liga Europeia de Reumatologia (EULAR),⁵ Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR)⁶ e Grupo Latino Americano de Reumatologia (GLADEL/PANLAR)⁷ todos colocam o MFM como droga de primeira linha no tratamento da indução e manutenção da NL. Além das inúmeras evidências mostrando os benefícios do uso do MFM na NL, existem também alguns estudos mostrando potencial terapêutico em algumas manifestações extra renais, principalmente manifestações hematológicas, cutâneas e neuropsiquiátricas refratárias aos tratamentos convencionais.

Com relação as manifestações hematológicas, uma revisão sistemática de 20 séries de caso e estudos abertos observacionais demonstrou que o MFM induziu boa resposta em pacientes com anemia hemolítica e trombocitopenia refratárias a altas doses de prednisona e outros imunossupressores.⁸ Um estudo de coorte com 177 pacientes mostrou que 61,5% dos pacientes com leucopenia e trombocitopenia melhoraram com MFM após 12 meses.⁹ Outros estudos também demonstraram boa resposta do MFM na anemia hemolítica refratária ao tratamento convencional.¹¹⁻¹² Estudo recente mostrou boa resposta na leucopenia.¹³ As manifestações cutâneas do lúpus refratárias aos tratamentos convencionais também podem se beneficiar com MFM. O primeiro estudo que mostrou benefício no lúpus discoide refratário ao tratamento padrão foi publicado em 2001.¹⁴ Mok et al. revisaram 16 pacientes refratários a vários esquemas terapêuticos, onde a maioria se beneficiou com o MFM.¹⁵ Outro estudo demonstrou que 73% dos pacientes apresentavam melhora nas lesões cutâneas.¹⁶ Yahya et al. também demonstraram melhora de mais de 20% nas lesões de pele em 2 de 3 pacientes.¹⁷ Com relação as manifestações neuropsiquiátricas, alguns estudos tem demonstrado benefícios com o uso do MFM. Mok et al. registraram 7 pacientes com mielopatia ou estado confusional ou delírio que melhoraram com o uso do MFM.¹⁵

1.2. Indicações do uso do MFM no Lúpus Eritematoso Sistêmico:

1.2.1 Nefrite lúpica: na indução da remissão e na manutenção da remissão (como droga de primeira linha).

1.2.2 Lúpus eritematoso sistêmico moderado (SLEDAI:7-12 com manifestação cutâneas, poliartrite, hematológicas (plaquetopenia: < 50.000/mm³) ou serosite refratárias aos corticosteroides e as outras drogas convencionais liberadas pelo SUS (droga de segunda linha).

1.2.3 Lúpus eritematoso sistêmico grave (SLEDAI: >12 com pneumonite, vasculite mesentérica ou plaquetopenia < 20.000/mm³, exceto manifestações neuropsiquiátricas) refratário à ciclofosfamida.

1.3. Apresentação e Doses do MFM:

- Comprimidos de 500 mg de MFM (ou o equivalente de micofenolato de sódio 180mg e 360mg)
- Dose de ataque: 2 a 3g/dia via oral (MFM)
- Dose de manutenção: 1,5 a 2g/dia (MFM)

2. BELIMUMABE:

2.1. Evidencias para uso do Belimumabe no LES:

Belimumabe é um anticorpo monoclonal que inibe a diferenciação e sobrevivência do Linfócito B por inibir o fator estimulador do linfócito B (soluble B-lymphocyte stimulator/ BLyS). É a primeira droga biológica desenvolvida especificamente para tratamento do LES em mais de 50 anos e aprovado pelo FDA em março de 2011.

Dois estudos randomizados controlados e mascarados publicados em 2011 (BLISS-52 e BLISS-76) ¹⁸⁻¹⁹ evidenciaram que na dose EV de 10mg/kg nas semanas 0, 2 e 4 e após a cada 4 semanas em associação ao tratamento padrão houve melhor controle da atividade da doença aferida em 52 semanas. A eficácia do belimumabe não foi ainda avaliada em pacientes com NL ativa grave (proteinúria > 6g/24 horas ou creatinina > 2,5mg/dL ou necessitando de hemodiálise), nem com manifestação neuropsiquiátrica, pois essas manifestações foram critérios de exclusão dos dois estudos acima. No

entanto, uma subanálise desses estudos mostrou que 70,5% dos pacientes com proteinúria basal $\geq 1\text{g}/24$ horas atingiam remissão renal em 52 semanas de tratamento com belimumabe comparado com uma taxa de remissão no grupo placebo de 58,7%. Além do mais, a proporção de pacientes que desenvolveu reativação renal foi menor no grupo de pacientes recebendo belimumabe (1,5% versus 4,9%). Pacientes com doença mais grave (SELENA-SLEDAI ≥ 10), complemento baixo, anti-DNA positivo e uso de corticoide foram os mais propensos a melhor resposta com belimumabe. Outra análise post hoc dos dois ensaios clínicos mostrou também melhor resposta nas manifestações mucocutâneas, musculoesqueléticas e hematológicas. Tanto o uso EV quanto SC foram bem tolerados nos ensaios BLISS, mesmo a longo prazo, com baixas taxas de imunogenicidade. Taxas de infecções graves e malignidade foram similares aos grupos placebos. Estudo italiano prospectivo multicêntrico encontrou redução da proteinúria com belimumabe.²⁰ Uma revisão sistemática publicada em 2017 teve como objetivo avaliar o efeito do belimumabe nos pacientes com NL.²¹ Um total de 2004 pacientes com LES foram identificados de 11 estudos. Dos 234 que tinham nefrite lúpica, a maioria (55,1%) mostrou melhora nos parâmetros renais com o belimumabe. Naqueles pacientes com proteinúria de 24 horas $> 1\text{g}$, 70,7% apresentaram resposta renal.

Uma gama de publicações desde 2011 tem evidenciado excelente perfil de eficácia e segurança do belimumabe no tratamento de várias manifestações do LES.²²⁻²⁵ Estudo de extensão publicado agora em 2019 reafirma boa tolerabilidade da droga e eficácia a longo prazo (até 13 anos).²⁶ Além do mais, belimumabe apresenta adicionais vantagens terapêuticas em relação aos tratamentos padrões para LES: controle da fadiga, melhora da qualidade de vida e efeito poupador de corticoide. ^{18-19; 27-28}

Nos Estados Unidos, belimumabe é aprovado para uso EV ou SC como terapia adicional em pacientes adultos com doença ativa, autoanticorpos positivo (anti-DNA) e baixo complemento que não responderam a terapia padrão. Descontinuação do belimumabe deve ser considerada se não ocorrer nenhuma melhora após 6 meses de uso. Embora a medicação apresente um custo alto, estudos de análise econômica realizados na França, Grécia e Itália

mostraram que o belimumabe é custo-efetivo.²⁹⁻³¹ Embora a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) do Brasil tenha deliberado em janeiro de 2018 para não incorporação do belimumabe para lúpus eritematoso sistêmico, muitos estudos foram publicados após esta data mostrando perfil de eficácia e segurança da medicação mesmo a longo prazo.

2.2. Indicações para uso do Belimumabe no Lúpus Eritematoso Sistêmico:

- Pacientes com diagnóstico de LES e doença extra renal em atividade (SLEDAI ≥ 10) com anti-DNA reagente e/ou complemento baixo (C3 e/ou C4), manifestações cutâneas, articulares, serosite, plaquetopenia), refratários ao tratamento padrão com corticoide associado a hidroxicloroquina e imunossupressor (azatioprina, metotrexate, ciclosporina, micofenolato de mofetil) e com incapacidade de reduzir a dose da prednisona para $< 7,5\text{mg/dia}$.

2.3. Apresentação e doses do Belimumabe:

- Frasco ampola de 120mg e 400mg (para uso EV)
- Seringa de 200mg (para uso SC)
- Dose EV: 10mg/Kg nos dias 0, 14 e 28 e depois a cada 4 semanas.
- Dose SC: 200mg semanalmente

3. RITUXIMABE:

3.1. Evidências para uso do Rituximabe no LES:

O rituximabe é um anticorpo monoclonal quimérico que age nas células CD20 e desencadeia a depleção dos Linfócitos B. Ele tem sido usado em várias doenças autoimune, incluindo artrite reumatoide, vasculites sistêmicas e trombocitopenia autoimune. Estudos observacionais mostraram boa resposta no tratamento do LES mais grave³²⁻³³, no entanto, dois ensaios clínicos controlados e randomizados publicados em 2010 e 2012 (EXPLORER e LUNAR) não conseguiram comprovar sua eficácia nos desfechos primários.³⁴⁻³⁵ Explicações metodológicas e imunológicas foram formuladas para explicar tais resultados, incluindo tamanho amostral inadequado, uso indiscriminado de corticosteroides e micofenolato de mofetila nos dois grupos comparativos (LUNAR) e desfecho inapropriado para detectar alterações

minimamente significantes. Análise post hoc, no entanto, mostrou que o rituximabe diminuiu o número de reativações do LES e a primeira reativação pós tratamento era menos grave do que pacientes controles. Apesar da falha destes dois ensaios clínicos para atingir endpoint primário, muitos clínicos continuam a usar rituximabe na prática, baseado na experiência pessoal, nos estudos observacionais e no estudo de extensão do LUNAR. Revisão sistemática de 26 estudos com 300 pacientes com NL refratária em uso de rituximabe mostrou que 74% dos pacientes atingiram remissão parcial ou completa.³⁶ Os *guidelines* do Colégio Americano de Reumatologia (ACR),⁴ Liga Europeia contra Reumatismo (EULAR)⁵ e a Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR)⁶ colocam o rituximabe como opção terapêutica em pacientes com NL refratária aos tratamentos de primeira linha. Estudo de 2013 tratou pacientes com NL com rituximabe 1g e metilprednisolona 500mg nos dias 0 e 14 e depois mantiveram o tratamento com MFM, sem corticosteroides.³⁷ Os resultados foram muito bons: 52% dos pacientes atingiram remissão renal completa em 1 ano e a taxa de reativação extra-renal do LES foi baixa. A possibilidade do efeito poupador de corticoide é outro elemento importantíssimo no tratamento das doenças autoimunes crônicas e tem sido documentado com o rituximabe.³⁸

3.2. Indicações para uso do Rituximabe no Lúpus Eritematoso Sistêmico:

3.2.1. Nefrite lúpica refratária aos tratamentos convencionais (Corticosteroides, ciclofosfamida e MFM) (droga de segunda linha).

3.2.2. Manifestações extra-renais graves (SLEDAI > 12, plaquetopenia < 20.000mm³, anemia hemolítica auto-imune, síndrome hemofagocítica, manifestações neuropsiquiátricas) não responsivas aos tratamentos convencionais (droga de segunda linha).

3.3. Apresentação e doses do Rituximabe:

- Frascos de 500mg/50 ml
- Dose: 1g EV nos dias 0 e 14. Repetir após 6 meses e 1 ano, se necessário.

4. Autores do documento:

Marta Maria das Chagas Medeiros

Mailze Campos Bezerra

5. Referencias:

1. Chan TM, Li FK, Tang CS et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *N Eng J Med* 2000; 343: 1156-62.
2. Isenberg D, Appel GB, Contreras G. et al. Influence of race/ ethnicity in response to lupus nephritis treatment: the ALMS study. *Rheumatol* 2010; 49: 128-140.
3. Tunnicliffe et al. Immunosuppressive treatment for proliferative lupus nephritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018
4. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res* 2012; 64: 797-808
5. Bertias GK, Tektonidou M, Amoura Z et al. Joint European league against rheumatism and European renal association-European dialysis and transplant association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adults and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1771-82.
6. Klumb EM, Silva CAA, Lanna CCD et al. Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o diagnóstico, manejo e tratamento da nefrite lúpica. *Rev Bras Reumatol* 2015; 55(1): 1–21.
7. Pons-Estel BA, Bonfa E, Soriano E et al. Primeira diretriz latino-americana para o tratamento do lúpus eritematoso sistêmico: Grupo Latino-americano de Estudo do Lupus. *Ann Rheum Dis* 2018; 0: 1-9.
8. Mok CC. Mycophenolate mofetil for non-renal manifestations of systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Scand J Rheumatol* 2007;36(5):329-37.
9. Tselios K, Gladman DD, Su J, Urowitz MB. Mycophenolate mofetil in nonrenal manifestations of systemic lupus erythematosus: an observational cohort study. *J Rheumatol* 2016;43(3):552-8.

10. Yahya F, Jasmin R, Ng CT, Cheah TE, Sockalingam S. Open label randomized controlled trial assessing the efficacy of mycophenolate sodium against other conventional immunosuppressive agents in active systemic lupus erythematosus patients without renal involvement. *Int J Rheum Dis* 2013;16(6):724-30.
11. Alba P, Karim MY, Hunt BJ. Mycophenolate mofetil as a treatment for autoimmune haemolytic anaemia in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2003;12(8):633-5.
12. Jung UH, Kwak SG, Choe J-Y et al. The Effect of Mycophenolate Mofetil on Non-Renal Manifestations in Systemic Lupus Erythematosus: Results from Korean Lupus Network Registry. *J Korean Med Sci* 2019; 34 (27): e185
13. Goyal S, Noursari HC. Treatment of resistant discoid lupus erythematosus of the palms and soles with mycophenolate mofetil. *J Am Acad Dermatol* 2001;45(1):142-4
14. Alba P, Karim MY, Hunt BJ. Mycophenolate mofetil as a treatment for autoimmune haemolytic anaemia in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2003;12(8):633-5.
15. Mok CC. Mycophenolate mofetil for non-renal manifestations of systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Scand J Rheumatol* 2007;36(5):329-37
16. Moder KG, Amin S, Mazlumzadeh M, Crowson C, Ytterberg S. The effect of mycophenolate mofetil on patients with active non-renal SLE. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25(6):932.
17. Yahya F, Jasmin R, Ng CT et al. Open label randomized controlled trial assessing the efficacy of mycophenolate sodium against other conventional immunosuppressive agents in active systemic lupus erythematosus patients without renal involvement. *Int J Rheum Dis* 2013;16(6):724-30.
18. Furie R, Petri M, Zamani O et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 3918-30.
19. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active SLE: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011; 377: 721-31.

20. Iaccarino L, Bettio S, Reggia R et al. Effects of belimumab on flare rate and organ damage progression in patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res* 2017; 69 (1): 115-23.
21. Sciascia S, Radin M, Yazdany J et al. Efficacy of belimumab on renal outcomes in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Autoimmunity Review* 2017; 16: 287-293.
22. van Vollenhoven RF, Navarra SV, Levy RA et al. Long-term safety and limited organ damage in patients with systemic lupus erythematosus treated with belimumab: a Phase III study extension. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Jul 13.
23. Sbeih N, Mathian A, Pineton de Chambrun M et al. Achieving lupus low-disease activity and remission states under belimumab in refractory systemic lupus erythematosus: time and organ involvement matter. *Ann Rheum Dis*. 2019 -215732
24. Anjo C, Mascaró JM, Espinosa G et al. Effectiveness and safety of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus in a real-world setting. *Scand J Rheumatol*. 2019 Jul 2:1-5
25. Fanouriakis A, Adamichou C, Koutsoviti S. Low disease activity-irrespective of serologic status at baseline-associated with reduction of corticosteroid dose and number of flares in patients with systemic lupus erythematosus treated with belimumab: A real-life observational study. *Semin Arthritis Rheum*. 2018 Dec;48(3):467-474
26. Wallace DJ, Ginzler EM, Merrill JT et al. Safety and Efficacy of Belimumab Plus Standard Therapy for Up to Thirteen Years in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Jul;71(7):1125-1134.
27. Bangert E, Wakani L, Merchant M et al. Impact of belimumab on patient-reported outcomes in SLE: review of clinical studies. *Patient Relat Outcome Meas* 2019; 10: 1-7.
28. Strand V, Berry P, Lin X et al. Long-term impact of belimumab on Health-related quality of life and fatigue in patients with SLE: six years of treatment. *Arthritis Care Res* 2019; 71 (6): 829-838.
29. Vallejo-Aparicio LA, Diaz-Cerezo S, Parrondo J. et al. Cost-effectiveness analysis of belimumab in the treatment of adult systemic lupus erythematosus

- (SLE) patients with positive biomarkers in Spain [abstract no. PSY53]. *Value Health*. 2014;17(7):A530.
30. Athanasakis K, Karampli E, Ollandezos M, et al. Belimumab for the treatment of systemic lupus erythematosus (SLE) in Greece: a cost-effectiveness and cost-utility analysis [abstract no. PSY64]. *Value Health*. 2014;17(7):A532–3. 57.
 31. Pierotti F, Palla I, Treur M, et al. Assessment of the economic impact of belimumab for the treatment of systemic lupus erythematosus in the Italian setting: a cost-effectiveness analysis. *PLoS One*. 2015;10(10):e0140843.
 32. Furtado J, Isenberg DA. B cell elimination in systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol* 2013;146:90–103.
 33. Duxbury B, Combescure C, Chizzolini C. Rituximab in systemic lupus erythematosus: an updated systematic review and meta-analysis. *Lupus* 2013;22:1489–503.
 34. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 222–33.
 35. Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum* 2012; 64:1215–26.
 36. Weindenbusch M, Rommele C, Schrottle A et al. Beyond the LUNAR trial. Efficacy of rituximab in refractory lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 106-111.
 37. Condon MB, et al: Prospective observational single-centre cohort study to evaluate the effectiveness of treating lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil but no oral steroids. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1280–1286.
 38. Ezeonyeji AN, Isenberg DA: Early treatment with rituximab in newly diagnosed systemic lupus erythematosus patients: a steroid-sparing regimen. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51:476–481.
 39. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, Cervera R, Doria A, Gordon C, Govoni M,

Houssiau F, Jayne D, Kouloumas M, Kuhn A, Larsen JL, Lerstrøm K, Moroni G, Mosca M, Schneider M, Smolen JS, Svenungsson E, Tesar V, Tincani A, Troldborg A, van Vollenhoven R, Wenzel J, Bertsias G, Boumpas DT. *Ann Rheum Dis.* 2019 Jun;78(6):736-745.