

Unimed 

Central de Serviços
Auxiliares - RS

Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências

Avaliação de Tecnologias em Saúde

**Sumário das Evidências e Recomendações para o
Tratamento com Agentes Anti-TNF (infiximabe,
etanercepte, adalimumabe) na Artrite Reumatóide**

**Canoas, Outubro de 2006.
Atualização: Dezembro de 2008.**

Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências

Coordenador

Dr. Alexandre Miranda Pagnoncelli (pagnon@terra.com.br)

Revisão da Literatura e Proposição da Recomendação

Dr. Fernando Wolff (fhwolff@terra.com.br)

Dra. Michelle Lavinsky Wolff (mlavinsky@terra.com.br)

Dra Mariana Vargas Furtado

Dr Jonathas Stiff

Consultores Metodológicos

Dr. Luis Eduardo Rohde

Dra. Carisi Anne Polanczyk

Médico Especialista – Consultor em Reumatologia

Dr. Charles Kohem

Cronograma de Elaboração da Avaliação

Agosto-06

- Reunião do Colégio de Auditores: escolha do tópico para avaliação e perguntas a serem respondidas.
- Início dos trabalhos de busca e avaliação da literatura.

Setembro-06

- Análise dos trabalhos encontrados e elaboração do plano inicial de trabalho.
- Reunião da Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências para análise da literatura e criação da versão inicial da avaliação.

Outubro-06

- Reunião da Câmara Técnica com Médico Especialista e Auditor para apresentação dos resultados e discussão.
- Revisão do formato final da avaliação: Câmara Técnica, Médico Especialista e Auditor.
- Encaminhamento da versão inicial das Recomendações para os Médicos Auditores e Cooperados.

Novembro-06

- Apresentação da Recomendação na reunião do Colégio de Auditores.
- Consulta pública através do site da UNIMED (unimed.com.br)
- Encaminhamento e disponibilização da versão final para os Médicos Auditores e Médicos Cooperados.

Novembro- 08

- Atualização da recomendação com novas evidências disponíveis na literatura
- Análise dos trabalhos encontrados e elaboração do plano inicial de trabalho

Dezembro -08

- Reunião da Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências para análise da literatura e criação da versão inicial da avaliação.
- Reunião da Câmara Técnica com Médico Especialista e Auditor para apresentação dos resultados e discussão.
- Revisão do formato final da avaliação: Câmara Técnica, Médico Especialista e Auditor.

Janeiro 2009

- Encaminhamento da versão inicial das Recomendações para os Médicos Auditores e Cooperados.
- Apresentação da Recomendação na reunião do Colégio de Auditores.
- Consulta pública através do site da UNIMED (unimed.com.br)
- Encaminhamento e disponibilização da versão final para os Médicos Auditores e Médicos Cooperados.

MÉTODO DE REVISÃO DA LITERATURA

Estratégia de busca da literatura

Busca de avaliações e recomendações referentes ao uso de agentes anti-TNF no tratamento da artrite reumatóide elaboradas por entidades internacionais reconhecidas em avaliação de tecnologias em saúde:

- National Institute for Clinical Excellence (NICE)
- Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA)
- National Guideline Clearinghouse (NGC)
- Health Technology Assessment – (HTA – NHS)

Busca de revisões sistemáticas e meta-análises (PUBMED, Cochrane e Sumsearch).

Busca de ensaios clínicos randomizados não contemplados nas avaliações ou meta-análises identificadas anteriormente (PUBMED e Cochrane). Quando há meta-análises e ensaios clínicos, apenas estes estudos são contemplados.

Na ausência de ensaios clínicos randomizados, busca e avaliação da melhor evidência disponível: estudos não-randomizados ou não-controlados.

Identificação e avaliação de protocolos já realizados por comissões nacionais e dentro das UNIMEDs de cada cidade ou região.

São avaliados os estudos metodologicamente mais adequados a cada situação. Estudos pequenos já contemplados em revisões sistemáticas ou meta-análises não são citados separadamente, a menos que justificado.

APRESENTAÇÃO DA RECOMENDAÇÃO

Descrição sumária da situação clínica e da tecnologia estudada. Discussão dos principais achados dos estudos mais relevantes e, com base nestes achados, redação das recomendações específicas. Quando necessário, são anexadas classificações ou escalas relevantes para utilização mais prática das recomendações.

É descrito o nível de evidência que sustenta cada recomendação, conforme a tabela abaixo.

GRAUS DE RECOMENDAÇÃO

- | | |
|----------|--|
| A | Resultados derivados de múltiplos ensaios clínicos randomizados ou de meta-análises ou revisões sistemáticas |
| B | Resultados derivados de um único ensaio clínico randomizado, ou de estudos controlados não-randomizados |
| C | Resultados derivados de séries de casos ou diretrizes baseadas na opinião de especialistas |

1.CONDIÇÃO CLÍNICA

Artrite Reumatóide

A artrite reumatóide (AR) é um distúrbio inflamatório sistêmico crônico, debilitante, incurável, de origem auto-imune, que pode afetar muitos tecidos e órgãos diferentes (pele, vasos sanguíneos, coração, pulmões, músculos), mas acomete principalmente as articulações, gerando classicamente uma poliartrite simétrica. Em cada articulação afetada há uma sinovite proliferativa não supurativa que pode levar à destruição da cartilagem articular, à formação de *pannus* e à anquilose. Estima-se que aproximadamente 1% da população mundial seja portadora de artrite reumatóide; sua prevalência é maior no sexo feminino (3 a 5 mulheres para cada homem) e seu pico de incidência ocorre entre a 3ª à 5ª década de vida. Estima-se também que até 40% dos pacientes com artrite reumatóide parem de trabalhar em 5 anos por alterações relacionadas à doença.

A evolução clínica da AR é bastante variável. Na maioria dos pacientes, a doença começa de forma lenta e insidiosa, com sintomas inespecíficos (fadiga, mal-estar e dor músculo-esquelética) precedendo em várias semanas o acometimento articular, mas 15% dos pacientes têm uma forma mais agressiva da doença, com rápida progressão e comprometimento funcional. Em geral, as pequenas articulações são afetadas antes das grandes. Os sintomas costumam surgir nas mãos e pés, seguidos por punhos, tornozelos, cotovelos e joelhos. As articulações acometidas apresentam-se edemaciadas, quentes, dolorosas e prolongadamente rígidas no início da manhã ou após períodos de inatividade.

O diagnóstico de AR é definido principalmente por critérios clínicos, pois não há exame laboratorial (como a pesquisa de fator reumatóide, por exemplo) com sensibilidade e especificidade suficientes para determinar isoladamente o diagnóstico. Dessa forma, a presença de 4 dos seguintes critérios torna possível o diagnóstico: (1) rigidez matinal; (2) artrite em três ou mais articulações; (3) artrite em articulações de mãos; (4) artrite simétrica; (5) nódulos reumatóides (lesões subcutâneas firmes, indolores e arredondadas que surgem em regiões de pele sujeitas a pressão); (6) presença de fator reumatóide sérico; (7) alterações radiológicas típicas (osteopenia justarticular; erosões e estreitamento do espaço articular, com perda de cartilagem).

No tratamento medicamentoso da AR, que tem como principal objetivo a indução de remissão prolongada da doença, são utilizadas quatro classes diferentes de drogas.

- Antiinflamatórios não-esteróides (AINES): propiciam benefício sintomático rapidamente, mas não mudam o curso da doença, de forma que desempenham um papel secundário.

- Corticosteróides: são antiinflamatórios muito potentes que não só propiciam benefício sintomático como também diminuem a progressão radiológica da doença; entretanto, os efeitos adversos da corticoterapia sistêmica prolongada são graves e bem conhecidos. Servem como ponte até que os agentes modificadores de doença passem a agir.

- Agentes modificadores de doença (DMARD): metotrexato, sulfasalazina, ouro, antimaláricos, azatioprina, leflunomida e outros agentes podem modificar o curso da doença, mas demoram meses para fazer efeito, de forma que é necessário, inicialmente o controle sintomático com AINES e/ou corticosteróides. Comumente os DMARD são utilizados de forma seqüencial; sendo o metotrexato o que serve de padrão de comparação para novos DMARD e costuma ser a primeira escolha dentre as drogas desta classe.

- DMARDs biológicos (agentes anti-citocina ou anti-fator de necrose tumoral (TNF)): drogas como o infliximab, etanercept ou adalimumab também modificam o curso da doença, com a potencial vantagem de terem um início precoce do efeito terapêutico (dias a semanas). Ainda assim, são caros e sua toxicidade em longo prazo é pouco conhecida.

2. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

2.1 Auto-imunidade e Agentes Anti-TNF

Os processos auto-ímmunes envolvem a interação de fatores genéticos e ambientais para a geração de uma resposta inflamatória intensa e persistente direcionada contra antígenos do próprio indivíduo. Neste processo de ativação anômala da resposta inflamatória, as citocinas, mediadores da resposta inflamatória, desempenham um papel muito importante.

Dentre as inúmeras citocinas existentes, o Fator de Necrose Tumoral- α (TNF- α) e a Interleucina 1 (IL-1) são alvo de particular interesse, pois participam de etapas precoces da resposta inflamatória (como a ativação de Linfócitos T por macrófagos no processo de apresentação de antígenos), sendo, portanto, universalmente importantes em qualquer processo inflamatório, seja ele fisiológico (no combate a infecções, por exemplo) ou patológico (doença auto-ímmune, por exemplo). Além dessa universalidade, essas citocinas parecem ainda desempenhar papéis específicos no dano inflamatório de diversas das doenças auto-ímmunes, cuja fisiopatologia só agora começa a ser mais bem compreendida.

A importância do TNF- α e da IL-1 na mediação da resposta inflamatória em diversas doenças inflamatórias crônicas motivou a pesquisa de agentes biológicos desenhados para bloquear os efeitos destes mediadores, almejando um efeito anti-inflamatório e imunomodulador realizado através do controle do efeito destas citocinas. Tal proposta implica um mecanismo de ação diferente do utilizado por anti-inflamatórios não-esteróides (AINES) e por corticosteróides, de forma que os agentes anti-citocina surgiram como classe promissora no tratamento de doenças em cuja fisiopatologia a ativação excessiva da resposta inflamatória exerce um papel central.

2.2 Agentes anti-citocina avaliados

- **Etanercepte** é um receptor de TNF- α sintético que compete pelo TNF- α circulante com seus receptores biológicos. Tal competição diminui a atividade biológica do TNF- α . É administrado por via subcutânea, o que propicia alguma comodidade posológica aos pacientes que o utilizam.

- **Infliximabe** é um anticorpo monoclonal recombinante quimérico (humano e murino) dirigido contra o TNF- α . É administrado por via endovenosa.

- **Adalimumabe** é um anticorpo monoclonal recombinante humano da classe das Imunoglobulinas G. É específico para TNF- α e é administrado de forma subcutânea.

2.3 Potenciais efeitos adversos

Os potenciais efeitos adversos sérios destes agentes ainda são pouco conhecidos. Como eles agem modulando a resposta inflamatória através do bloqueio de mediadores que agem tanto em processos patológicos quanto em processos fisiológicos, há a preocupação da redução da capacidade do organismo do paciente tratado em lidar com situações que requerem a correta ativação fisiológica da resposta inflamatória.

Assim, há preocupação de que tais agentes possam aumentar o risco de infecções sérias (como tuberculose ou sepse) e malignidade. Há relatos de caso de infecções graves e fatais, assim como de desenvolvimento de doenças malignas, em pacientes usando agentes anti-citocina; entretanto, a possibilidade de aumento de risco de tais desfechos adversos ainda não foi bem caracterizada de forma sistemática. Não são conhecidos, ainda, os benefícios e riscos em longo prazo associados ao uso de agentes anti-citocinas. É prudente, portanto, dada a falta de dados confiáveis provenientes de estudos comparados, que se tenha cautela na indicação destes agentes, principalmente em pacientes com um perfil de suscetibilidade aumentada a infecções ou doenças malignas.

3. DESFECHOS AVALIADOS

Os desfechos avaliados nos estudos sobre artrite reumatóide utilizam diversos escores, escalas e medidas que serão descritas a seguir a fim de permitir melhor compreensão dos resultados apresentados nos estudos descritos.

• **Escore do American College of Rheumatology (ACR):** leva em conta o número de articulações inflamadas, o número de articulações dolorosas e mais pelo menos 3 dos seguintes:

- atividade global da doença observada pelo paciente
- atividade global da doença observada pelo médico
- avaliação subjetiva da dor
- medida de comprometimento funcional (QAS, por exemplo)
- reagentes de fase aguda (proteína C reativa ou velocidade de sedimentação globular)

Resultados utilizando esta escala costumam ser utilizados na forma de percentual de melhora em relação a linha de base. Portanto, ACR20, ACR50 e ACR70, referem-se respectivamente a melhora de 20%, 50 e 70% no escore da ACR.

• **Questionário de Avaliação de Saúde (QAS):** é um questionário que mede comprometimento funcional em atividades do dia-a-dia (levantar-se, vestir-se, alimentar-se, locomover-se, tomar banho, etc). O resultado global do instrumento varia entre 0 (função normal) e 3 (função gravemente comprometida).

• **Avaliação Global do Paciente (AGP):** trata-se de um escore que avalia a impressão global do paciente sobre sua doença. Pode ser usado como medida de atividade de doença. Os valores variam de 0 (melhor; doença inativa) a 10 (pior; doença muito ativa).

• Número de articulações acometidas

É a medida do número de articulações acometidas em cada paciente.

Nas tabelas será apresentada a *diferença entre médias dos escores* entre o grupo intervenção e no grupo placebo. Como se trata da diferença, para todos os 3 escores, quanto menor o valor, melhor o resultado do tratamento.

→ Valores **negativos** indicam que a média no escore é *menor no grupo intervenção que no grupo placebo* e, portanto, indicam que o *tratamento é superior ao placebo*.

→ Valores **positivos** indicam que a média no escore é *maior no grupo intervenção que no grupo placebo* e, portanto, indicam que o *tratamento é inferior ao placebo*.

4. RESULTADOS DA BUSCA NA LITERATURA

Avaliações de tecnologias em saúde (ATS):

4.1 Avaliações de tecnologias em saúde

4.1.1 Health Technology Assessment – (HTA-NHS): “A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness.”, Nov-2006.¹

O NHS, em 2006, publicou ampla avaliação de tecnologia compreendendo revisão sistemática, meta-análise e análise econômica sobre o uso de infliximabe, etanercepte e adalimumabe no tratamento da artrite reumatóide. Os critérios de busca de estudos e análise crítica da literatura são bem detalhados pelos autores, apresentando grande rigor metodológico.

Vinte e nove ensaios clínicos randomizados apresentaram os critérios de inclusão e foram considerados metodologicamente adequados para inclusão na meta-análise, sendo 9 para infliximabe, 11 para etanercepte e 9 para adalimumabe.

- ***Infliximabe***: ensaios clínicos randomizados selecionados são de alta qualidade metodológica (escore 5/5 na escala *Jadad*). Os principais estudos estão sumarizados abaixo. Como os dados foram avaliados conjuntamente na meta-análise, os resultados dos estudos não serão descritos individualmente.

• **Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor α (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis.** *Elliot et al*², 1994, recrutaram pacientes com erosões articulares que tinham tido falha terapêutica a pelo menos um agente modificador de doença (DMARD). Pacientes que estavam usando qualquer DMARD passaram por um período de *wash out* (sem medicação) de 4 semanas para poderem entrar no estudo. O estudo teve duração de 4 semanas.

Setenta e três pacientes com tempo médio de evolução da doença de 7 anos, três DMARD utilizados previamente, seis ou mais articulações acometidas, provenientes de 4 centros foram randomizados em 3 grupos. 70-95% de pacientes apresentavam Fator Reumatóide sérico.

- 1 infusão IV de infliximabe 1 mg/kg (n=25) – intervenção 1
- 1 infusão IV de infliximabe 10 mg/kg (n=24) – intervenção 2
- 1 infusão IV de albumina 0,1% (n=24) – placebo

Comentário: Pacientes recebendo baixas doses de prednisolona (<12,5 g/dia) foram autorizados a manter a medicação, entretanto, não há dados sobre a distribuição desta co-intervenção entre os grupos.

• **Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumour necrosis factor α monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis.** *Maini et al*³, 1998, recrutaram pacientes que estavam em tratamento com metotrexato (7,5 a 15 mg/semana) por pelo menos 6 meses e que não estavam usando outros DMARDs por pelo menos 4 semanas. Os pacientes tinham pelo menos 6 articulações acometidas. Foram excluídos os pacientes que vinham usando mais de 7,5 mg/dia de prednisolona. Os pacientes apresentavam idade entre 47 e 59 anos, duração da doença entre 8

e 14 anos e história de uso de, em média, de dois DMARD além de metotrexato antes do estudo. Fator Reumatóide sérico foi detectado em 71-93% dos pacientes.

Cento e um pacientes foram randomizados em 7 grupos. O estudo durou 26 semanas. Todos receberam placebo ou infliximabe IV nas semanas 0, 2, 6, 10 e 14.

- metotrexato 7,5 mg/semana VO + placebo IV (n=14)
- metotrexato 7,5 mg/semana VO + infliximab 1 mg/kg IV (n=14)
- placebo VO + infliximabe 1 mg/kg IV (n=15)
- metotrexato 7,5 mg/semana VO + infliximabe 3 mg/kg IV (n=15)
- placebo VO + infliximabe 3 mg/kg IV (n=14)
- metotrexato 7,5 mg/semana VO + infliximabe 10 mg/kg IV (n=14)
- placebo VO + infliximabe 10 mg/kg IV (n=15)

Comentário: 57% dos pacientes no grupo metotrexato + placebo e 40% dos pacientes do grupo placebo + infliximabe 1 mg/kg foram perdidos já com 8 semanas de estudo. A análise não foi por intenção de tratamento o que, acrescido ao número expressivo de perdas torna potencial um viés de seleção. A dose máxima utilizada de metotrexato aproximou-se dos limites inferiores da dose terapêutica preconizada atualmente.

• **ATTRACT Trial - Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis.** (Antoni, 2000; Maine,1999; Lipsky P, 2000) ⁴⁻⁶. 428 pacientes que vinham recebendo metotrexato por pelo menos 3 meses, com uma dose estável de pelo menos 12,5 mg/semana por 4 semanas antes do início do estudo, foram recrutados em 34 centros. Pacientes usando mais de 10 mg/dia de prednisolona foram excluídos. A média de duração da doença até a entrada no estudo foi de 7 anos. Os pacientes tinham história de uso de 2,5 DMARD em média (além de metotrexato) e apresentavam média de 20 articulações acometidas. 54-65% dos pacientes usavam dose baixa de corticosteróides. 23% dos pacientes tinham alguma prótese articular e 81% da amostra tinha Fator Reumatóide sérico. O estudo teve duração total de 102 semanas.

Os pacientes foram randomizados em 5 grupos:

Metotrexato 12,5mg/semana ou mais associado a um dos seguintes por via IV:

- solução salina ou albumina 0,1% (n=88) – placebo
- infliximabe 3 mg/kg a cada 4 semanas (n=86) – intervenção 1
- infliximabe 3 mg/kg a cada 8 semanas (n=86) – intervenção 2
- infliximabe 10 mg/kg a cada 4 semanas (n=81) – intervenção 3
- infliximabe 10 mg/kg a cada 8 semanas (n=87) – intervenção 4

50% dos pacientes do grupo placebo e 73 a 85% dos pacientes dos grupos de intervenção completaram 54 semanas de tratamento. Pacientes que descontinuaram o tratamento foram considerados como não tendo resposta ao tratamento.

O quarto estudo incluído sobre o uso do infliximabe (Kavanaugh et al 2000) trata-se de um estudo de segurança. Devido ao seu pequeno número de pacientes (n=28) não será descrito em detalhes.

• **A multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled trial of infliximab combined with low dose methotrexate in Japanese patients with rheumatoid arthritis.** Abe T, 2006.²⁸

Neste ECR 147 pacientes foram randomizados para receber placebo, 3mg/kg ou 10mg/kg de infliximab nas semanas 0, 2 e 6, associado a metotrexate. Depois desta fase inicial, 129 pacientes participaram de uma segunda etapa, aberta, onde todos pacientes receberam 3mg/kg de infliximabe a cada oito semanas. Um número significativamente maior de pacientes tratados alcançou na semana 14 20% de melhora na escala do American College

of Rheumatology (ACR20), 61,2%, 52,9% e 23,4%, respectivamente para o grupo que utilizou 3mg/kg, 10mg/kg e placebo ($p < 0,001$). Os autores concluem que o infliximabe em associação ao metotrexate foi mais efetivo do que o metotrexate isoladamente no tratamento da artrite reumatóide.

• **Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal: results from a twelve-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial.** *Quinn, 2005.*³⁰

Neste ECR, 20 pacientes com diagnóstico de artrite reumatóide a menos de um ano foram randomizados para tratamento precoce com infliximabe em associação a metotrexate ou somente metotrexate. Foram avaliados desfechos radiológicos por RNM em 1 ano e desfechos clínicos em 1 e 2 anos. Observou-se que os pacientes tratados com infliximabe apresentaram maior resolução da sinovite avaliada por RNM e maior resolução de sintomas em 1 ano. No segundo ano de seguimento, um ano após a indução com infliximabe, escores como o DAS28, ACR e radiológicos não apresentaram diferenças entre os grupos. Entretanto, escores de avaliação de qualidade de vida como o HAQ e o RAQoL permaneceram com diferença favorável ao grupo tratado com infliximabe. Todas avaliações radiológicas foram feitas de maneira cegada.

• **Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial.** *St Clair EW, 2004.*³¹

Este ensaio clínico foi delineado com objetivo de avaliar o melhor esquema inicial de tratamento para pacientes com sintomas de artrite reumatóide inicial (a menos de 3 anos). 1049 pacientes sem tratamento prévio com metotrexato ou drogas anti-TNF foram randomizados para um entre três grupos: Metotrexato+Placebo; Metotrexato+Infliximab 3mg/kg ou Metotrexato+Infliximabe 6mg/kg. O infliximab foi aplicado nas semanas 0,2 e 6, e após, a cada oito semanas até a semana 46. Os desfechos avaliados na semana 54 mostraram melhora na ACR-N (escala do Colégio Americano de Reumatologia), melhor evolução radiográfica e melhora da capacidade de atividade física superior nos pacientes tratados com terapia combinada com infliximabe do que nos tratados somente com metotrexato. Diferenças significativas entre as duas doses de infliximabe testadas não foram observadas. Pacientes tratados com infliximab também apresentaram incidência significativamente maior de infecções graves, especialmente pneumonia.

• **Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate.** *Maine RN, 2004.*³²

428 pacientes sem resposta completa a tratamento prévio com metotrexate foram randomizados para uso por 54 semanas de metotrexate+placebo, metotrexate+infliximabe 3mg/kg ou metotrexate+infliximabe 10mg/kg. A infusão foi realizada no esquema tradicional: semana 0, 2 e 6 e, após, a cada oito semanas até o término do estudo. Após análise preliminar dos resultados em 1 ano foi realizada alteração no protocolo de pesquisa de modo a permitir que os pacientes seguissem usando infliximab por mais um ano (até o final do estudo na semana 102), o que ocorreu com 216 dos 259 pacientes que entraram no segundo ano de seguimento. Pacientes tratados em um dos dois grupos com infliximab apresentaram significativa melhora dos escores HAQ e SF-36 (componente físico) em relação ao grupo tratado com metotrexate isoladamente. A evolução radiológica da doença também foi significativamente maior entre os usuários do metotrexate em monoterapia. A proporção de pacientes que atingiu ACR20 (20% de melhora na escala do Colégio Americano de

Reumatologia) foi de 40%, 48% e 16% para os grupos infliximab 3mg/kg, 10mg/kg e placebo, respectivamente.

• **The safety of infliximab, combined with background treatments, among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities: a large, randomized, placebo-controlled trial.** *Westhovens, 2006.*⁴⁰

Este ECR avaliou 2 dose de infliximabe (3 ou 10 mg/kg) *versus* placebo em pacientes que vinham em uso de metotrexato. O protocolo inicial previa a manutenção dos grupos por 46 semanas, porém, a partir da semana 22, os pacientes do grupo placebo passaram a receber a menor dose de infliximab. Foram considerados na meta-análise somente os resultados até a semana 22. Pacientes elegíveis deveriam apresentar edema e dor em pelo menos seis articulações.

- Resultados da meta-análise dos estudos com Infliximab

Tabela 1. Infliximab 3mg/kg 8/8 semanas *versus* placebo associado a metotrexato em pacientes não respondedores ou respondedores parciais ao metotrexato.

Desfechos	Risco Relativo	Intervalo de Confiança de 95%	NNT
ACR 20	2,30	1,90-2,78	4
ACR 50	3,20	2,30-4,44	5
ACR 70	3,16	1,89-5,27	11
Qualquer infecção	-	-	-
Infecções sérias	0,61	0,26-1,46	NSA
Neoplasias	2,48	0,49-12,70	NSA
Diferença de Escore			
QAS	-0,27	-0,35 a -0,19	-
Dano Radiológico	-5,70	-8,58 a -2,82	-
Escore Heijde-Sharp			
ACR20, ACR50 e ACR70 representam respectivamente 20, 50 e 70% de melhora na escala do Colégio Americano de Reumatologia. NNT=number needed to treat.			
QAS=Questionário de Avaliação de Saúde NSA: não se aplica			

Tabela 2. Infliximab 3mg/kg 8/8 semanas associado a metotrexato versus metotrexato isolado em pacientes sem uso prévio de metotrexato

Desfechos	Risco Relativo	Intervalo de Confiança de 95%	NNT
ACR 20	1,17	1,02-1,34	11
ACR 50	1,44	1,18-1,76	7
ACR 70	1,57	1,20-2,05	8
Qualquer infecção	-	-	-
Infecções sérias	2,74	1,12-6,70	-
Neoplasias	-	-	-
Diferença de Escore			
QAS	-0,14	-0,26 a - 0,02	-
AGP	-0,69	9-0,09 a -0,39	-
ACR20, ACR50 e ACR70 representam respectivamente 20, 50 e 70% de melhora na escala do Colégio Americano de Reumatologia. NNT=number needed to treat. QAS=Questionário de Avaliação de Saúde AGP=Avaliação Global do Paciente			

• **Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial.** *Goekoop-Ruiterman YP, 2005*²⁹

Este estudo multicêntrico, ao invés de avaliar uma droga individualmente, teve como objetivo verificar a melhor estratégia inicial de tratamento em pacientes com Artrite Reumatóide de início recente. 508 pacientes foram randomizados para 4 grupos, sendo que o infliximabe foi administrado em todos os grupos. No grupo 1 era realizado tratamento com DMARD em monoterapia seqüencial, no grupo 2 era realizada terapia combinada quando da ausência de resposta ao primeiro esquema (grupo 2), no grupo 3 foi utilizado um DMARD foi associado a prednisona em alta dose, e o grupo 4 foi tratado primariamente com DMARD associado a infliximabe. Os resultados mostraram que os pacientes alocados para os grupos 3 e 4 apresentaram melhora funcional mais rápida (avaliado pela versão holandesa do questionário HAQ). Quanto a desfechos radiológicos, observou-se que 67%, 73%, 87% e 93% nos grupos 1, 2, 3 e 4 respectivamente, não apresentaram evolução do dano radiológico avaliado pelo escore Sharp/Van der Heijde.

- ***Etanercepte***: 11 ensaios clínicos randomizados de alta qualidade metodológica foram localizados. Foram sumarizados abaixo apenas os com maior tempo de seguimento e maior número de pacientes.

• **Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein.** *Moreland et al*⁷ (1997) arrolaram pacientes com falha prévia a pelo menos um DMARD e tinham ao menos 10 articulações acometidas após um período de *wash out* de 4 semanas. A média de idade foi de 50 anos, e mais de 70% tinham doença havia mais de 5 anos no início do estudo. Os pacientes tinham usado previamente de 1 a 4 DMARD, e até 77% dos pacientes usavam corticosteróides. O

estudo teve duração de 12 semanas. Os pacientes foram randomizados em 4 grupos que recebiam duas injeções subcutâneas semanais.

- placebo (n=44)
- etanercepte 0,25 mg/m² (n=46)
- etanercepte 2 mg/m² (n=46)
- etanercepte 16 mg/m² (n=44)

• **Etanercept therapy in rheumatoid arthritis: a randomised, controlled trial.** *Moreland et al*⁸ (1999) recrutaram pacientes com má resposta a 1-3 DMARD após um período de *wash out* de 4 semanas. Os pacientes tinham em média 52 anos de idade, 12 anos em média de duração da doença e três ou mais DMARD usados previamente. Pelo menos 10 articulações de cada paciente precisavam estar acometidas para que pudessem entrar no estudo. Cerca de 80% dos pacientes apresentavam Fator Reumatóide sérico. 234 pacientes foram recrutados em 13 centros norte-americanos. Pacientes em uso de mais de 10 mg/dia de prednisolona foram excluídos.

O estudo teve duração de 6 meses. Os pacientes foram randomizados em 3 grupos que recebiam injeções subcutâneas duas vezes por semana.

- placebo (n=80)
- etanercepte 10 mg 2 vezes por semana (n=76) – intervenção 1
- etanercepte 25 mg 2 vezes por semana (n=78) – intervenção 2

A proporção de pacientes que usava corticosteróides era menor no grupo placebo que nos grupos de intervenção (58% vs 66% e 81%, respectivamente). Pacientes que, por algum motivo, não completaram o estudo foram considerados como tendo ausência de resposta ao tratamento.

• **The European Etanercept Investigators Group**⁹⁻¹⁰ (1999-2000). Pacientes com ao menos 6 articulações acometidas e má resposta a pelo menos 1 DMARD foram recrutados, após um período de *wash out* de 4 semanas. Doses estáveis de prednisolona (\leq 10 mg/dia) e de AINEs eram permitidas. A média de idade foi de 53 anos. Os pacientes tinham em média 22 articulações acometidas. 88% deles tinham Fator Reumatóide sérico. No total, 559 pacientes provenientes de 60 centros europeus foram randomizados em 5 grupos. O estudo teve duração de 3 meses. Todos recebiam duas injeções subcutâneas semanalmente.

- placebo 2 vezes por semana (n=105)
- etanercepte 10 mg uma vez por semana e placebo uma vez por semana (n=122)
- etanercepte 10 mg duas vezes por semana (n=110)
- etanercepte 25 mg por semana e placebo uma vez por semana (n=111)
- etanercepte 25 mg duas vezes por semana (n=111)

As variáveis analisadas na linha de base (duração da doença, uso de DMARD, presença de fator reumatóide, uso de corticosteróides e AINEs) se distribuíram de forma semelhante entre os grupos.

O protocolo previa uma fase duplo-cega de 6 meses seguida por um período de seguimento aberto; o cegamento foi interrompido no terceiro mês por razões de segurança, porém as razões exatas não são claramente mencionadas.

• **A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate.** *Weinblatt, 1999*²¹. Pacientes com doença ativa há pelo menos seis meses apesar do uso de metotrexate foram elegíveis para o estudo. Houve período de *wash-out* de outras DMARD que estivessem em uso. Oitenta e nove pacientes em oito centros americanos foram randomizados para uma das seguintes intervenções:

- placebo subcutâneo + metotrexato SC 2 vezes por semana
- etanercepte 25 mg + metotrexato SC 2 vezes por semana

O tempo de acompanhamento foi de 24 semanas e o desfecho primário foi melhora de 20% no escore do Colégio Americano de Reumatologia (ACR20). Dentre as características dos pacientes na linha de base, destacam-se o freqüente uso de corticoesteróides (70% no grupo placebo e 53% no grupo etanercept) e o fator reumatóide positivo em 90 e 84% dos pacientes.

Tempo Trial – Este ECR gerou diversas publicações. As mais relevantes estão citadas abaixo e o resultado está apresentado de maneira conjunta.

- **Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial.** *Klareskog L, 2004.*³⁵

- **Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial.** *Van Der Reijde, 2006.*³³

- **Patient reported outcomes in a trial of combination therapy with etanercept and methotrexate for rheumatoid arthritis: the TEMPO trial.** *Van Der Reijde, 2006.*³⁴

Pacientes com artrite reumatóide em atividade, maiores de 18 anos, foram randomizados para tratamento com Etanercepte 25mg subcutâneo duas vezes por semana, Metotrexato até 20mg/semana ou tratamento combinado. O estudo está sendo conduzido de maneira duplo-cega e foi planejado para um acompanhamento de três anos. Os resultados já publicados referem-se aos primeiros 2 anos de acompanhamento. De 682 pacientes randomizados, 522 completaram 52 semanas de tratamento e 503 pacientes iniciaram o segundo ano do estudo.. O desfechos primários avaliados foram resposta clínica na semana 24 avaliada pela escore ACR 20, ACR50 e ACR 70, e alterações radiológicas após 52 semanas. A avaliação clínica foi apresentada por “área sob a curva”, sendo significativamente melhor para pacientes em uso de terapia combinada do que nos que utilizaram etanercept ou metotrexate isoladamente (AUC 18,3%-anos [95% CI 17,1–19,6] vs 14,7%-anos [13,5–16,0], $p < 0.0001$, e 12,2%-anos [11,0–13,4], $p < 0.0001$; respectivamente). A evolução radiológica em 52 semanas também favoreceu os pacientes em uso do tratamento combinado. Também nas avaliações através da escala de qualidade de vida (HAQ), estado de saúde, velocidade de melhora e satisfação com o tratamento, os pacientes que receberam terapia combinada apresentaram resultados superiores aos dos dois grupos tratados com monoterapia. Pacientes recebendo etanercepte associado ao metotrexato, tiveram, em relação aos usuários de etanercepte ou metotrexato isoladamente, menor risco de abandonar o tratamento (29%, 39% e 48%, respectivamente), assim como melhores resultados nas escalas ACR20, ACR50 e ACR70, além de maior incidência de remissão de doença. Usuários de etanercept, tanto em combinação como isoladamente, apresentaram menor evolução radiológica das lesões em relação aos usuários de metotrexato em monoterapia. Eventos adversos foram similares nos três grupos ao longo dos dois anos de seguimento.

- **A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis.** *ERA Trial.* *Genovese M, 2002*¹¹, *Bathon J, 2000*¹². Pacientes com ao menos 3 anos de doença e pelo menos 10 articulações acometidas foram arrolados. Os pacientes tinham testes positivos para Fator Reumatóide ou erosão radiográfica em pelo menos 3 articulações diferentes. Doses estáveis (≤ 10 mg/dia) de prednisolona eram permitidas, assim como o uso de AINEs. Os pacientes que vinham em uso de algum DMARD passavam por um período de *wash out* de 4 semanas antes de entrarem no estudo. A média de

idade foi de 50 anos; Quase 90% dos pacientes tinham Fator Reumatóide sérico positivo. 60% deles nunca tinham usado DMARDs anteriormente e 39-42% dos pacientes usavam corticóides no início do estudo.

Foram randomizados em 3 grupos 632 pacientes provenientes de 69 centros norte-americanos. Todos recebiam 2 injeções subcutâneas semanais, além de suplementação de ácido fólico. O estudo teve seguimento cegado por 1 ano e uma fase aberta que durou mais um ano.

- placebo subcutâneo + metotrexato VO (n=217)
- etanercepte subcutâneo 10 mg + placebo VO (n=207)
- etanercepte subcutâneo 25 mg + placebo VO (n=208)

- Resultados da meta-análise dos estudos com Etanercepte

Tabela 3. Etanercept 25mg 2 vezes por semanas versus metotrexate em pacientes sem uso prévio de metotrexate. Follow-up de 2 anos (ERA¹¹⁻¹² e TEMPO³³⁻³⁵ trials).

Desfechos	Risco Relativo	Intervalo de Confiança de 95%	NNT
ACR 20			
ERA trial	1,22	1,06-1,4	8
TEMPO trial	1,28	1,06-1,54	8
ACR 50			
ERA trial	1,16	0,94-1,44	NSA
TEMPO trial	1,47	1,15-1,89	7
ACR 70			
ERA trial	1,23	0,89-1,70	NSA
TEMPO trial	1,46	1,00-2,14	NSA
Qualquer infecção			
ERA trial	0,99	0,90-1,09	NSA
TEMPO trial	0,95	0,85-1,06	
Infecções sérias			
ERA trial	0,82	0,31-2,15	NSA
TEMPO trial	0,95	0,47-1,93	
Neoplasias			
ERA trial	1,05	0,31-3,57	NSA
TEMPO trial	2,56	0,50-13,04	
Diferença de Escore			
QAS			
ERA trial	-0,10	-0,36 a - 0,26	-
TEMPO trial	-0,10	-0,23 a 0,11	
Dano Radiológico			
Escore Heijde-Sharp	-0,97	-1,65 a -0,29	-
ERA trial	-2,28	-4,11 a -0,45	
TEMPO trial			
ACR20, ACR50 e ACR70 representam respectivamente 20, 50 e 70% de melhora na escala do Colégio Americano de Reumatologia. NNT=number needed to treat. QAS=Questionário de Avaliação de Saúde NSA: não se aplica			

Tabela 4. Etanercepte 25mg 2 vezes por semanas *versus* placebo associado ou não a DMARD convencional.

Desfechos	Risco Relativo	Intervalo de Confiança de 95%	NNT
ACR 20	3,59	2,89-4,46	2
ACR 50	5,72	3,92-8,34	3
ACR 70	9,44	3,98-22,38	8
Qualquer infecção	1,00	0,87-1,14	-
Infecções sérias	0,78	0,37-1,62	-
Neoplasias	0,44	0,11-1,68	-
Diferença de Escore			
QAS	-0,50	-0,59 a - 0,42	-
AGP	-1,5	-1,89 a -1,11	-
<p>ACR20, ACR50 e ACR70 representam respectivamente 20, 50 e 70% de melhora na escala do Colégio Americano de Reumatologia. NNT=number needed to treat. QAS=Questionário de Avaliação de Saúde AGP=Avaliação Global do Paciente</p>			

Tabela 5. Etanercept 25mg 2 vezes por semanas em combinação com metotrexato *versus* metotrexato isolado em pacientes sem uso prévio de metotrexato.

Desfechos	Risco Relativo	Intervalo de Confiança de 95%	NNT
ACR 20	1,49	1,25-1,77	5
ACR 50	1,92	1,52-2,41	4
ACR 70	2,53	1,82-3,54	4
Qualquer infecção	1,00	0,91-1,11	-
Infecções sérias	0,86	0,42-1,76	-
Neoplasias	2,47	0,48-12,59	-
Diferença de Escore			
QAS	-0,40	-0,52 a -0,28	-
AGP	-0,80	-1,02 a -0,58	-
<p>ACR20, ACR50 e ACR70 representam respectivamente 20, 50 e 70% de melhora na escala do Colégio Americano de Reumatologia. NNT=number needed to treat. QAS=Questionário de Avaliação de Saúde AGP=Avaliação Global do Paciente</p>			

Ensaio Clínico não incluído na meta-análise (publicado posteriormente)

- **Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial.** Emery P et al., 2008.

Nesse ECR, multicêntrico, duplo-cego 542 pacientes ambulatoriais com AR precoce moderada a severa (início há 3 a 24 meses), virgens de tratamento com metotrexate, 268 pacientes foram randomizados para receber metotrexate isolado (7,5 mg/semana a 20 mg/semana) e 274 para receber metotrexate associado a etanercepte 50 mg/semana. No primeiro grupo, 189 (70,5%) pacientes completaram as 52 semanas de seguimento, enquanto o mesmo ocorreu em 221 (80,7%) pacientes no segundo grupo.

Na 52^a semana, a proporção de pacientes que atingiram remissão na DAS28 (DAS28 < 2,6) foi significativamente maior no grupo que recebeu tratamento combinado do que no grupo que recebeu monoterapia [132 (50%) versus 73(28%), P<0,0001]. Em todos os momentos de seguimento, desde a segunda semana, a proporção de pacientes que atingiram remissão na DAS28 foi significativamente maior no grupo de tratamento combinado. Entre os pacientes que receberam metotrexate isolado, 135/230 (59%) demonstraram ausência de progressão de dano articular radiológico nas 52 semanas, enquanto o mesmo ocorreu em 196/246 (80%) entre os pacientes que receberam tratamento combinado. Índices de incapacidade foram considerados normais se <0,5. Entre os pacientes com tratamento combinado, 140/256 (55%) pacientes atingiram índices <0,5 nas 52^a semana, enquanto 93/241 (39%) dos pacientes em monoterapia atingiram esse resultado [diferença de efeito 16% (7,4%-24,7%), P = 0,0004]. A melhora no desempenho no questionário de incapacidade após 52 semanas de seguimento foi maior no grupo de tratamento combinado (61%; de 1,7 para 0,7) do que no grupo da monoterapia com metotrexate (44%; de 1,6 para 0,9; P <0,0001). A proporção de pacientes que atingiam respostas na ACR também foi maior no grupo da terapia combinada com 220 (86%, 181 (71%) e 124 (48%) dos 256 pacientes nesse grupo atingindo ACR20, ACR50 e ACR70, respectivamente, comparado com 163 (67%), 119 (49%) e 69 (28%) dos 244 pacientes que receberam monoterapia (P <0,0001).

Efeitos adversos foram relatados em 246 (92%) dos pacientes no grupo do metotrexate e em 247 (91%) dos pacientes no grupo do tratamento combinado. Os mais comuns foram náusea e nasofaringite. Eventos adversos sérios foram registrados em 34 (12,7%) pacientes em monoterapia e em 33 (12,0%) pacientes em tratamento combinado. Oito pacientes no grupo da monoterapia e cinco no grupo do tratamento combinado apresentaram infecções graves. Foram registrados oito casos de doença maligna, quatro no grupo do metotrexate e quatro no grupo que recebeu tratamento combinado. Os autores não atribuíram a ocorrência de doença malignas às drogas utilizadas.

Comentário: O estudo foi patrocinado pela Wyeth Research, que foi responsável pela coleta e análise de dados.

- **Adalimumabe:** nove ensaios clínicos randomizados realizados envolveram um total de 3387 pacientes. Todos os estudos são considerados de boa qualidade metodológica. Os cinco estudos com maior número de pacientes e seguimento maior de seis meses estão sumarizados abaixo.

• **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.** *Weinblatt et al 2003*¹⁶.

Neste ensaio clínico, envolvendo 261 pacientes de 35 centros do Canadá e Estados Unidos, todos pacientes vinham em uso de de metotrexate há pelo menos seis meses e foram randomizados para tratamento por 24 semanas com placebo, Adalimumabe 20mg, 40mg ou 80mg a cada duas semanas. Todos pacientes tinham a doença a mais de 10 anos e, em média, haviam usado previamente três DMARD.

- Uma resposta ACR20 (desfecho primário do estudo) foi atingida em 48, 67, 66 e 13% dos pacientes nos grupos adalimumab 20, 40, 80 e placebo, respectivamente (p<0,001)

- Uma resposta ACR50 foi atingida em 33, 54, 41 e 7% dos pacientes, respectivamente (p<0,001)

- Uma resposta ACR 70 foi atingida em 10, 24, 19 e 3% dos pacientes, respectivamente (p=0,02).

- Adalimumabe foi bem tolerado e houve poucas perdas de seguimento. O efeito adverso mais freqüente foi reação no local da injeção (15,3% no grupo adalimumabe e 3,2% no grupo placebo)

• **Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis).** *Furst et al, 2003*¹⁹

Este ensaio clínico randomizado avaliou o uso de adalimumabe em pacientes que nunca tinham usado um DMARD ou que estavam em doses estáveis havia 4 semanas de qualquer DMARD. 636 pacientes foram randomizados em um grupo *intervenção* (adalimumab 40 mg a cada duas semanas) e um grupo *placebo* num estudo com duração de 24 semanas. O objetivo primário era estabelecer o perfil de segurança de adalimumabe *versus* placebo.

- Não houve diferença estatística entre os grupos em relação à incidência de efeitos adversos graves.

- Uma resposta ACR20 foi atingida em 53 e 35% dos pacientes dos grupos adalimumabe e placebo, respectivamente (p>0,001)

• **Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed.** *Van de Putte et al, 2004*²⁰

Em 52 centros da Europa, Canadá e Austrália, 544 pacientes foram randomizados para tratamento por 26 semanas com placebo ou monoterapia com Adalimumabe 20mg/semana, 20mg 2/2semanas, 40mg/semana ou 40mg a cada duas semanas. O tempo média de doença prévia a entrada no estudo variou entre 9 e 12 anos entre os grupos. Mais de 3,5 DMARD haviam sido usados, média, pelos indivíduos incluídos.

- Com 6 meses de seguimento, uma resposta ACR20 foi atingida em 33, 38, 43, 54 e 20% dos pacientes dos grupos adalimumabe 20mg a cada 2 semanas, 20mg/semana, 40mg a cada 2 semanas, 40mg/semana e placebo, respectivamente (p<0,05)

- Com 6 meses de seguimento, uma resposta ACR50 foi atingida em 19, 21, 22, 35 e 8% dos pacientes, respectivamente (p<0,05)

- Com 6 meses de seguimento, uma resposta ACR70 foi atingida em 9, 10, 12, 18 e 2% dos pacientes, respectivamente (p<0,05)

• **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.** *Keystone et al, 2004*¹⁷⁻¹⁸

Neste ECR, 619 pacientes com artrite reumatóide em 89 centros dos Estados Unidos e Canadá, foram randomizados para tratamento com placebo, Adalimumabe 20mg/semana ou Adalimumabe 40mg a cada duas semanas por 52 semanas. Todos pacientes recebiam também metotrexate. O tempo médio de evolução foi de doença dos incluídos foi 11 anos e o número médio de DMARD usados previamente foi 2,4.

- Com 24 semanas, uma resposta ACR20 (desfecho primário) foi atingida em 61, 63 e 30% dos pacientes dos grupos adalimumabe 20mg, 40mg e placebo, respectivamente ($p < 0,001$)

- Com 24 semanas, uma resposta ACR50 foi atingida em 41, 39 e 10% dos pacientes, respectivamente ($p < 0,001$)

- Com 24 semanas, uma resposta ACR70 foi atingida em 18, 21 e 3% dos pacientes, respectivamente ($p < 0,001$); respostas semelhantes foram obtidas no seguimento de 52 semanas

- Depois de 1 ano de tratamento foram detectadas melhoras estatisticamente significativas em escores radiográficos (*modified Sharp X-ray score*) e funcionais (QAS) nos pacientes que usaram adalimumabe quando comparados a pacientes que usaram placebo.

• **The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment.** *Breedveld FC, 2006.*³⁶ (102, 109)

O *PREMIER study* foi um ECR no qual 799 indivíduos com artrite reumatóide com menos de

3 anos de evolução e sem uso prévio de metotrexato, foram randomizados para tratamento com adalimumabe 40 mg a cada 2 semanas, metotrexato oral semanal ou os dois agentes em associação. Todos pacientes deveriam ter pelo menos 8 articulações edemaciadas e dez dolorosas. O desfecho primário, melhora de 50% na escala da ACR (ACR50), avaliado em um ano foi alcançado por 62% dos pacientes no grupo com terapia combinada, comparativamente a 46% e 41% dos tratados com adalimumabe ou metotrexato isoladamente ($p < 0,01$). Resultado similar foi observado para ACR20, ACR70 e ACR90 em 1 e 2 anos. A progressão radiológica também foi significativamente menor no grupo que recebeu as duas medicações associadas. Os eventos adversos foram comparáveis entre os três grupos. Na comparação direta entre o adalimumabe e o metotrexato em monoterapia a única medida a alcançar significância estatística foi o dano radiológico, onde os pacientes em tratamento com o agente anti-TNF tiveram um menor aumento no escore Sharp do que os pacientes tratados com metotrexato. Por outro lado, o adalimumab teve uma tendência a ser menos efetivo em reduzir a atividade da doença quando avaliado através dos escores ACR20 e ACR 50 sem, no entanto, ter sido encontrada diferença estatisticamente significativa.

Comentário: este ensaio clínico recrutou exclusivamente pacientes com artrite reumatóide precoce (menor de 3 anos de evolução) e sem uso prévio de metotrexate, permitindo assim comparação direta entre os dois agentes como opção inicial de DMARD.

- Resultados da meta-análise dos estudos com Adalimumabe

Tabela 6. Adalimumabe 40mg a cada duas semanas em relação ao placebo com ou sem uso de outro DMARD convencional – meta-análise

Desfechos	Risco Relativo	Intervalo de Confiança de 95%	NNT
ACR 20	2,11	1,84-2,42	4
ACR 50	3,58	2,81-4,58	5
ACR 70	5,22	3,45-7,89	8
Qualquer infecção	1,18	1,07-1,29	-
Infecções sérias	2,35	1,00-5,53	-
Neoplasias	3.44	0,94-12,60	-
Diferença de Escore			
QAS	-0,31	-0,36 a - 0,26	-
AGP28	-1,12	-1,37 a -,086	-
<p>ACR20, ACR50 e ACR70 representam respectivamente 20, 50 e 70% de melhora na escala do Colégio Americano de Reumatologia. NNT=number needed to treat. QAS=Questionário de Avaliação de Saúde AGP=Avaliação Global do Paciente</p>			

- Resultados: Análise Econômica

Uma análise foi realizada para estimar os custos adicionais e os QALY (anos de vida ajustados pela qualidade) associados com infliximabe, etanercepte e adalimumabe na artrite reumatóide. Foram analisados dois cenários diferentes: tratamento anti-TNF como o terceiro medicamento de uma seqüência de DMARDs ou tratamento anti-TNF isoladamente, como último recurso terapêutico após outros DMARDs falharem, e em pacientes com artrite reumatóide inicial ou antiga. O modelo não computou benefício do tratamento anti-TNF sobre mortalidade ou sobre a necessidade de próteses articulares, desfechos para os quais não há evidência de benefício do uso de tratamento anti-TNF na artrite reumapóide.

Na artrite reumatóide precoce a custo-utilidade calculado dos agentes anti-TNF foi de £29.000 para a associação Etanercepte + Metotrexato e de 30.000/QALY para Infliximabe ou Adalimumabe + Metotrexato. Na artrite reumatóide não precoce a custo-utilidade dos agentes anti-TNF apresentou maior variação: 47.000-50.000 para Etanercepte, £64.000-141.000/QALY para Adalimumabe e £139.000 para o Infliximabe. Também foram feitas análises avaliando o uso destes agentes como último recurso terapêutico ou como primeira escolha. Como último recurso, o custo por QALY variou de £24.000-48.000. Para uso como primeira linha de tratamento, o custo variou de £53.000 a 654.000.

Análises de sensibilidade (alterações em algumas variáveis que fazem parte do cálculo das despesas associadas ao tratamento, possibilitando encontrar não *um custo*, mas uma *faixa de custos* por QALY, que traduz mais fielmente as diversas possibilidades existentes quando se estudam variáveis econômicas, dinâmicas e complexas por natureza) foram

realizadas, aumentando ainda mais os intervalos nos quais os custos/QALY podem variar.

Ainda que não tenham sido incluídos no cálculo potenciais benefícios do tratamento anti-TNF sobre mortalidade ou redução de necessidade de próteses em pacientes com artrite reumatóide (ainda não estabelecidos na literatura), tais razões de custo-utilidade são bastante elevadas. Como comparação, o tratamento com hemodiálise, comumente usado como referência em análises econômicas, se associa a um custo adicional de aproximadamente U\$50-60.000 por QALY.

Comentário: a grande variação de custos entre os diferentes estudos analisados pode ser explicada não somente pelo custo e eficácia das drogas, mas também pela forma dos modelos propriamente, que podem ser construídos de forma a incluir mais ou menos custos, especialmente os indiretos.

Conclusões da ATS:

Adalimumabe: o adalimumabe na dose aprovada para uso na Inglaterra (40mg 2/2 semanas) é mais do que o placebo em todos os desfechos avaliados na meta-análise. Esta medicação esteve associada com um pequeno, mas estatisticamente significativo aumento no número de casos de infecção, e um aumento não que não alcançou significância estatística na mortalidade, neoplasia e infecções graves. A combinação deste agente anti-TNF com o metotrexate foi mais eficaz no controle de desfechos clínicos do que o uso destas drogas isoladamente. Esta combinação está associada a um aumento do risco de infecções graves.

Etanercepte: em comparação direta com metotrexate, este agente apresentou vantagem marginal no controle de sintomas e função física. O etanercepte parece melhor tolerado do que o metotrexate. Não foram observadas diferenças nos desfechos relacionados a segurança. Na comparação com placebo, o etanercepte mostrou-se claramente mais eficaz, sendo a diferença maior quando o grupo placebo não vinha em uso de outro DMARD. Não foi observada diferença estatística nos desfechos relacionados a segurança. A combinação de etanercepte e metotrexate foi significativamente mais efetiva do o metotrexate em monoterapia em todos os desfechos avaliados. A combinação também foi melhor tolerada pelos pacientes. Nos desfechos de segurança não foram encontradas diferenças significativas, porém eventos adversos sérios e neoplasias foram mais comuns no grupo que fez tratamento combinado.

Infliximabe: na comparação com placebo, em usuários de metotrexato sem resposta completa ou em pacientes sem uso prévio desta droga, o infliximabe mostrou-se significativamente mais eficaz e superior ao metotrexato isolado em na maioria dos desfechos analisados. Nenhuma diferença significativa foi encontrada em desfechos associados a segurança, exceto, pelo aumento do risco de infecções graves com o uso do infliximabe associado ao metotrexato.

4.1.2 NICE: “Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis”. Technology appraisal guidance, 2007. Última revisão out-2007.

O NICE realizou criteriosa revisão sistemática e publicou recomendação sobre o uso de adalimumabe, etanercepte e infliximabe no tratamento de artrite reumatóide.

- **Adalimumabe:** dos nove ECR disponíveis, foram selecionados 6 estudos considerados de alta qualidade metodológica (já citados anteriormente) , envolvendo um total de 2660 pacientes. Os dados dos cinco estudos que incluíram pacientes com resposta prévia

inadequada a DMARD foram apresentados em forma de meta-análise. O adalimumabe foi mais efetivo do que o controle (placebo ou outro tratamento anti-reumático) em desfechos como resposta ao ACR20, ACR70, escore HAQ, escore modificado Sharp. Dentre os pacientes com resposta prévia inadequada aos DMARD, 113 (10%) apresentaram efeitos adversos e 14 (1%) desenvolveram malignidade comparado com dois pacientes (0,3%) no grupo controle.

- **Etanercepte**: foram selecionados 10 ensaios clínicos randomizados, citados anteriormente, que utilizaram a dose de 25 mg duas vezes por semana ou equivalente. Oito estudos incluíram pacientes que apresentaram resposta inadequada a DMARD convencionais. Três desses compararam etanercepte com placebo, enquanto nos outros cinco estudos o etanercepte podia ser adicionado no tratamento em andamento: qualquer DMARD (1 estudo), metotrexate (3 estudos), sulfasalazina (1 estudo). Em meta-análise dos dados desses oito estudos, o etanercepte foi mais efetivo do que o controle em *desfechos de eficácia* incluindo a resposta no ACR20 [RR 3,59 (IC 95% 2,89 a 4,46)], ACR70 [RR 9,44 (IC 95% 3,98 a 22,38)] e no escore HAQ.

Em relação aos *desfechos de segurança*, 37 pacientes (4%) em uso de etanercepte apresentaram efeitos adversos graves versus 23 (5%) entre os que receberam o tratamento controle. Além disso, dois pacientes do grupo etanercepte (0,2%) e cinco do grupo controle (0,8%) desenvolveram malignidades.

- **Infliximabe**: os autores incluíram 4 ECR em pacientes com AR, envolvendo 630 pacientes (497 dos quais receberam infliximabe), todos de alta qualidade metodológica (já citados previamente). Dois estudos comparam infliximabe combinado com metotrexate com metotrexate isolado em pacientes com AR precoce que eram virgens ao tratamento com metotrexate (n = 661). Nos outros dois estudos o infliximabe foi adicionado ao regime de metotrexate em andamento, que vinha apresentando resultados inadequados (n = 897). Em meta-análise dos dados dos dois estudos com pacientes com AR precoce com seguimento de um ano, a combinação infliximabe e metotrexate foi mais efetiva do que o metotrexate isolado em um número de desfechos, incluindo resposta no ACR20 [RR 1,17 (IC 95% 1,02 a 1,34)], ACR70 [RR 1,57 (IC 95% 1,20 a 2,05)], escore HAQ [-0,17 (IC 95% -0,29 a -0,06)] e escore de Sharp modificado [-3,28 (IC 95% -4,55 a -2,01)]. Nos outros dois estudos, em que o metotrexate vinha apresentando resposta inadequada, o infliximab foi mais efetivo do que o placebo no que diz respeito a desfechos de eficácia, incluindo resposta no ACR20 [RR 2,30 (IC 95% 1,89 a 5,27)], ACR70 [RR 3,16 (IC 95% 1,89 a 5,27)], escore HAQ [-0,27 (IC 95% -0,35 a -0,19)] e escore modificado Sharp por ano [-5,70 (IC 95% -8,58 a -2,82)].

Em relação aos *desfechos de segurança*, 52 (15%) pacientes do estudo ASPIRE no grupo tratado com associação de infliximabe e metotrexate apresentaram efeitos adversos graves versus 32 (11%) pacientes entre os tratados com monoterapia com metotrexate.

- **Principais Recomendações do NICE:**

- Adalimumabe, etanercepte e infliximabe são opções recomendadas para o tratamento de adultos que apresentem as seguintes características:
 - AR ativa medida por escore de atividade de doença (DAS28) maior do que 5,1 confirmada em pelo menos duas ocasiões, com um mês de intervalo.
 - submetidos a duas tentativas de terapêuticas com DMARD, incluindo metotrexate (a menos que contra-indicado), utilizados por 6 meses e com pelo menos 2 meses de terapêutica com doses adequadas.
- Os inibidores de TNF- α devem ser e associados com metotrexate. Na presença de intolerância ao metotrexate ou quando esse tratamento for considerado inapropriado, o adalimumabe e o etanercepte podem ser usados como monoterapia.

- O tratamento com inibidores de TNF - α deve ser continuado apenas se apresentar resposta adequada após 6 meses do início da terapia. Resposta adequada é definida como melhora no DAS28 de pelo menos 1,2 pontos.
- Após a resposta inicial, o tratamento deve ser monitorado semestralmente com a aplicação da escala DAS28. O tratamento deve ser descontinuado se não se a resposta considerada adequada não for mantida.
- Não está recomendado o escalonamento de dose dos inibidores de TNF- α além da dose aprovada para uso no início do quadro.
- O tratamento deve ser iniciado pela droga com custo mais favorável.
- O uso de inibidores TNF- α para o tratamento de AR severa, ativa e progressiva em adultos sem tratamento prévio com metotrexate ou outro DMARD não está recomendado.

4.1.3 CCOHTA: “Infliximab and etanercept in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation”. Technology Report. Março de 2006.¹⁴

Esta recomendação canadense está baseada em extensa revisão literatura publicada. Os estudos que preencheram os rígidos critérios metodológicos utilizados foram os mesmos já descritos.

As principais conclusões da avaliação são:

- infliximabe e etanercepte são efetivos no tratamento da artrite reumatóide comparativamente ao placebo em termos de redução de sintomas e diminuição de danos radiológicos causados pela doença.
- os estudos disponíveis até o momento não apresentam poder suficiente para avaliar o risco de infecções (tuberculose) ou câncer, ou a efetividade do tratamento além de 12 meses, sendo necessário a publicação de estudos com maior seguimento.
- ainda que faltem estudos de seguimento mais longo, os dados atuais sugerem que infliximab e etanercept sejam bem tolerados pela maioria dos pacientes em curto prazo.
- o etanercept, apesar de ter mostrado efetividade em relação ao placebo, não foi mais efetivo que o metotrexate após 6 ou 12 meses de seguimento em pelo menos um estudo (ERA Trial¹¹⁻¹²)
- análise econômica mostrou que o etanercept e infliximab não parecem opções custo-efetivas considerando-se os limiares de custo mais frequentemente utilizados no Canadá.

4.1.4 CCOHTA: “Adalimumab and Rheumatoid Arthritis”. Emerging Drug List No. 42, 2003.¹⁵

Esta revisão resumida sobre novas medicações encontrou 4 ensaios clínicos randomizados (já descritos), que avaliaram aproximadamente 2000 pacientes. 2 estudos avaliaram a combinação de adalimumabe e metotrexato; 1 estudo avaliou a combinação de adalimumab com outro DMARD convencional e 1 estudo avaliou adalimumabe em monoterapia.

- *Desfechos de segurança*

O efeito adverso mais comum foi a reação no local da injeção (20% dos pacientes do grupo intervenção e 13% dos pacientes do grupo placebo).

Eventos adversos graves foram incomuns nos estudos analisados. Entretanto, quando analisados conjuntamente os dados dos três estudos, foi observada maior incidência de morte, linfomas e infecções graves e não graves entre pacientes que usaram adalimumabe em relação aos que usaram placebo (10 linfomas em 2468 pacientes tratados com adalimumabe por 24 semanas *versus* nenhum linfoma no grupo placebo, por exemplo).

Os autores concluem que, baseado nos estudos disponíveis, ainda é difícil estabelecer um lugar para o adalimumabe no tratamento da artrite reumatóide. Apesar da medicação ter-se mostrado superior ao placebo, nenhuma comparação com outros agentes anti-TNF foi realizada, e ainda persistem dúvidas em relação a efeitos adversos graves devido ao curto tempo e pequeno número de pacientes acompanhados.

4.1.5 CCOHTA: “Infliximab and Etanercept in Rheumatoid Arthritis: Systematic Review of Long-term Clinical Effectiveness, Safety, and Cost-Effectiveness.” Março de 2007

Com objetivo de revisar os dados disponíveis sobre efetividade, segurança e custo-efetividade em longo prazo do tratamento com infliximabe e etanercepte para a AR os autores realizaram uma ampla busca com critérios pré-definidos da literatura publicada e não publicada, em março de 2005, atualizada de forma sistemática até setembro de 2005. Para os desfechos de efetividade foram incluídos ECR e estudos observacionais com mais de 1 ano de seguimento. Para a revisão de custo-efetividade foram incluídos todos os estudos que relataram dados de custos. Um total de oito avaliações de tecnologias, 14 revisões sistemáticas, 30 publicações originais relacionadas a efetividade em longo prazo, 160 relacionados à segurança e 22 relacionados à avaliação econômica. Quatro ECR de alta qualidade metodológica, já descritos anteriormente, foram incluídos para avaliação do infliximabe (infliximabe n= 1113 e controles n=408). Para a avaliação do etanercepte foram incluídos dois ECR com duração de no mínimo 12 meses, já descritos anteriormente (etanercepte n=869 e metotrexate oral n=445).

As principais conclusões dessa avaliação de tecnologia em saúde foram:

- O infliximabe e o etanercepte, usados concomitantemente com o metotrexate, apresentaram eficácia moderada em longo prazo para o tratamento da AR ativa resistente ao tratamento convencional. Comparações indiretas demonstraram uma tendência favorecendo o uso do infliximabe + metotrexate sobre o etanercepte + metotrexate, e ausência de vantagem no uso do etanercepte isolado sobre o metotrexate.
- Dados em curto prazo (< 12 meses) no padrão de segurança são aceitáveis, mas ainda considerações a respeito de conseqüências em longo prazo particularmente no que diz respeito a infecções, linfomas, auto-imunidade e desmielinização.
- A revisão econômica demonstrou alto custo por QALY. Os resultados sugerem que infliximabe + metotrexate e etanercepte + metotrexate são custo efetivos apenas como terapia de segunda linha, após falha dos DMARD tradicionais, se sociedade tiver possibilidade de pagar mais de US\$ 100,000 por QALY.

4.1.6 CCOHTA: “Infliximab and Etanercept in Rheumatoid Arthritis: Timing, Dose Escalation, and Switching”. Março de 2007

Os autores realizaram uma ampla revisão sistemática da literatura encontrando 8 avaliações de tecnologia, 14 revisões sistemáticas, 6 ECR e um estudo observacional não controlado relacionados ao momento do uso das drogas; 12 estudos observacionais relacionados o escalonamento de dose e 8 estudos observacionais relacionados a troca de droga.

Em relação ao **momento da introdução** dos agentes anti-TNF: Comparações indiretas demonstraram diferenças significativas favorecendo o tratamento com drogas anti-TNF em

pacientes com doença de longa duração ou pacientes que falharam o tratamento tradicional com metotrexate. Essa análise de subgrupos e comparações indiretas demonstraram uma tendência favorecendo a combinação infliximabe + metotrexate mais do que a etanercepte + metotrexate. Não houve vantagem no uso de etanercepte isolado, sugerindo que os pacientes devam recebê-lo combinado a o metotrexate.

O **escalonamento de dose**, particularmente com o infliximabe, foi comum na prática clínica, com aumento na dose ou aumento na frequência das infusões. Não houve aumento significativo da dose do etanercepte com o passar do tempo. Os estudos não foram adequadamente desenhados para avaliar os potenciais riscos e benefícios dessa prática. Estudos comparando doses de infliximabe de 3 mg/kg a cada 8 semanas com doses maiores demonstraram tendência não significativa a melhores respostas.

Não foram localizados estudos controlados para avaliação dos riscos e benefícios relacionados a **troca** de agente anti-TNF. Os estudos disponíveis são de baixa qualidade metodológica e sugerem possibilidade de resposta com a troca do agente anti-TNF, após a falha de um primeiro tratamento.

4.2 Revisões Sistemáticas e Meta-análises

• **Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis.** Blumenauer B et al., 2002.²¹

Os autores realizaram revisão sistemática, não restrita a linguagem, ano ou tipo de publicação, de toda a literatura médica publicada entre 1966 e março de 2002. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados comparando **infliximabe + metotrexato versus metotrexato isoladamente** ou **infliximabe versus placebo**, com pelo menos 6 meses de seguimento.

Três artigos^{3,5,6} referentes a dois ensaios clínicos randomizados preencheram os critérios de inclusão. Os pacientes randomizados para os grupos *intervenção* receberam infliximabe IV a cada 4 ou 8 semanas em doses de 1, 3 ou 10 mg/kg.e

- Após 6 meses de seguimento, as taxas de respostas ACR20, ACR50 e ACR70 foram significativamente maiores com qualquer dose de infliximab do que nos controles.

- O NNT com infliximab para atingir respostas ACR20, ACR50 e ACR70 em pacientes com artrite reumatóide refratária foi, respectivamente, entre 3-4, 4-5 e 6-13, dependendo da dose.

- O índice total de desistências e as desistências por falta de eficácia foram menores para qualquer dose de infliximabe que para os controles. Não houve diferença entre os grupos em relação ao índice de desistências por efeitos adversos.

Os autores concluem que o tratamento com infliximabe por 6 e 12 meses reduz significativamente a atividade da artrite reumatóide e tem um perfil de segurança aceitável nos dois estudos analisados. Entretanto, conclusões sobre segurança exigem seguimento de um maior número de pacientes e por períodos mais prolongados.

• **Etanercept for the Treatment of Rheumatoid Arthritis.** Blumenauer B et al., 2003.²²

Os autores realizaram revisão sistemática, não restrita a linguagem, ano ou tipo de publicação, de toda a literatura médica publicada entre 1966 e fevereiro de 2003. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados comparando **etanercepte + metotrexato versus**

metotrexato sozinho; etanercepte versus placebo ou **etanercepte versus metotrexato**, com pelo menos 6 meses de seguimento.

Três ensaios clínicos randomizados preencheram os critérios de inclusão e foram analisados na revisão.^{8,12,23}

Dois estudos compararam etanercepte com placebo.

- em ambos, após 6 meses, as taxas de respostas ACR20, ACR50 e ACR70 no grupo que recebeu etanercepte 25mg subcutâneo 2 vezes/semana foram estatisticamente maiores e clinicamente mais importantes que as respectivas respostas no grupo placebo

→ ACR20: 64% (etanercepte) *versus* 15% (controle); NNT=2

→ ACR50: 39% (etanercepte) *versus* 4% (controle); NNT=3

→ ACR70: 15% (etanercepte) *versus* 1% (controle); NNT=7

Um estudo comparou etanercepte com metotrexato diretamente.

- não houve diferença entre os grupos em relação à proporção de respostas ACR20 ou ACR50 após 6 ou 12 meses.

- mais pacientes no grupo etanercepte 25 mg 2x/semana (72%) mantiveram suas erosões ósseas radiologicamente estáveis do que com metotrexato (60%).

- desistências, perdas de seguimento e perfil de toxicidade foram considerados aceitáveis.

A principal conclusão dos autores é de que o Etanercepte na dose de 25mg, 2 vezes por semana, é mais eficaz que o controle no tratamento da artrite reumatóide considerando como desfechos ACR 20, ACR50 e ACR70 em 6 meses, e dano radiológico em 12 meses. Apesar do Etanercepte na dose de 10mg duas vezes por semana também ter sido eficaz em relação ao controle, a dose de 25mg mostrou-se superior. A ausência de benefício nos escores clínicos em 12 meses é atribuída pelos autores da meta-análise ao fato das comparações aos 12 meses terem sido feitas somente com usuários de metotrexato, não havendo comparação com um grupo placebo.

• **Adalimumab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis.** Navarro-Sarabia F et al., 2005.²⁴

Os autores realizaram revisão sistemática, não restrita a linguagem, ano ou tipo de publicação, de toda a literatura médica publicada entre até agosto de 2004. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados comparando **adalimumabe versus placebo; adalimumabe versus outro DMARD** ou **adalimumabe + outro DMARD versus placebo + outro DMARD**, com pelo menos 6 meses de seguimento.

Seis estudos com 2381 pacientes foram incluídos na análise.^(16,17,19,20, 25,26)

Quatro estudos compararam adalimumabe subcutâneo 40mg a cada 2 semanas + outro DMARD (*intervenção*) com placebo + outro DMARD (*controle*).

- resultados após 24 semanas de seguimento (*intervenção x controle*)

→ ACR20: RR = 1,5 a 4,6; NNT= 2 a 6

→ ACR50: RR = 4,6 (IC95%3-7); NNT= 2 a 6

→ ACR70: RR = 5,1 (IC95% 3,1-8,4); NNT= 5 a 13

- resultados após 52 semanas de seguimento (*intervenção x controle*)

→ ACR20: RR = 2,5 (IC95% 1,8 a 3,2); NNT= 3

→ ACR50: RR = 4,4 (IC95%2,8 a 6,9); NNT= 4

→ ACR70: RR = 5,1 (IC95% 2,6 a 10,2); NNT= 6

Tanto adalimumabe 40 mg a cada 2 semanas quanto adalimumabe 20 mg/semana diminuíram a progressão radiológica da doença em relação aos controles segundo escores radiológicos validados.

Dois estudos compararam adalimumabe 40 mg a cada 2 semanas com placebo.

- resultados com 24/26 semanas de estudo

→ ACR20: RR = 1,91 (IC95% 1,17 a 3,10); NNT= 3 a 9

→ ACR50: RR = 2,84 (IC95% 1,58 a 5,12); NNT= 4 a 20

→ ACR70: RR = 7,33 (IC95% 2,25 a 33,90) NNT= 3 a 38

Em relação aos desfechos de segurança, houve maior incidência de surgimento de anticorpos antinucleares com adalimumabe do que com o controle. Além disso, em um estudo o uso de adalimumabe aumentou o risco de infecções graves em relação ao controle (RR=4,64; IC95% 1,02 a 57,18; NNH=31).

As principais conclusões dos autores são de que o adalimumabe: 1) em combinação com o metotrexato é eficaz e seguro no tratamento da artrite reumatóide; 2) na dose de 20 ou 40mg SC a cada duas semanas diminui a progressão radiológica da doença em 52 semanas; 3) em combinação com outros DMARD também pode ser eficaz, porém os dados referem-se a um menor número de pacientes estudados; 4) também em monoterapia é eficaz e seguro, porém o tamanho do efeito é menor do que na terapia combinada.

• **Anti-TNF Antibody Therapy in Rheumatoid Arthritis and the Risk of Serious Infections and Malignancies.** *Bongartz, 2006.*²⁷

Esta meta-análise avaliou o risco de eventos adversos graves relacionados ao uso de Infliximab e Adalimumab em pacientes com Artrite Reumatóide. Após criteriosa revisão da literatura foram localizados 9 ensaios clínicos randomizados com uso de uma das medicações por período maior de 12 semanas. Nos nove estudos, 3493 indivíduos usaram uma das medicações anti-TNF e 1512 usaram placebo.

Os principais resultados encontrados foram um aumento do risco de neoplasias (OR=3,3; IC 95% 1,2-9,1) e infecções graves (OR=2,0; IC 95% 1,3-3,1), sendo o risco de neoplasia maior nos indivíduos que usaram doses elevadas em relação aos expostos a menores doses. A neoplasia mais freqüente foi linfoma. O cálculo do NNH (*number needed to harm*) revelou que a cada 154 pacientes tratados (IC95% 91-500) por um período de 6 a 12 meses espera-se um caso de neoplasia. Para ocorrência de uma infecção grave é necessário o tratamento de 59 pacientes (IC 95% 39-125) num período de 3 a 12 meses.

- **The efficacy of inhibiting tumor necrosis factor α and interleukin 1 in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis and adjusted indirect comparisons.** *Nixon R et al, 2007.*

Na ausência de ECR que comparem diretamente a eficácia de diferentes drogas anti-TNF entre si para tratamento da AR, os autores utilizaram técnicas para comparação indireta em meta-análise desses tratamentos. Foi realizada revisão sistemática da literatura incluindo estudos publicados até 2005. Treze estudos foram incluídos e o desfecho primário avaliado foi a resposta ao ACR20 e ACR50 aos 6 meses. Em todos os estudos o tratamento com anti-TNF foi eficaz em comparação ao placebo ou MTX, assim como, a inclusão do MTX para uso em associação com as drogas anti-TNF aumentou a possibilidade de resposta. Comparações indiretas entre as três drogas anti-TNF não demonstraram diferença na eficácia:

- Infliximabe versus etanercepte
ACR20: OR = 0,97 (IC95% 0,34 a 2,32);

ACR50: OR = 0,98 (IC95% 0,45 a 1,92);

- Adalimumabe versus etanercepte

ACR20: OR = 0,88 (IC95% 0,42 a 1,78);

ACR50: OR = 0,94 (IC95% 0,50 a 1,61);

- Adalimumabe versus infliximabe

ACR20: OR = 0,91 (IC95% 0,39 a 2,36);

ACR50: OR = 0,95 (IC95% 0,48 a 1,89);

• **Meta-analysis of the combination of TNF inhibitors plus MTX compared to MTX monotherapy, and the adjusted indirect comparison of TNF inhibitors in patients suffering from active rheumatoid arthritis.** *Lee HY, 2008.*

Essa meta-análise foi desenhada para estudar se a combinação da terapia com drogas anti-TNF e metotrexate é melhor do que o uso de metotrexate isolado, e se as drogas anti-TNF como etanercepte, infliximabe e adalimumabe são equivalentes no tratamento da AR ativa. Foram selecionados ECR publicados antes de fevereiro de 2006, duplo-cegos, com seguimento de pelo menos 50 semanas, que comparassem o uso de drogas anti-TNF associado a metotrexate versus metotrexate em monoterapia em pacientes com AR ativa. Três estudos foram incluídos (Lipskey et al, Klareskog et al, Keystone et al). A meta-análise demonstrou que a combinação de tratamento com drogas anti-TNF com metotrexate foi mais efetiva do que o uso do metotrexate isolado, com taxa de interrupção do tratamento por efeitos adversos semelhante entre os dois grupos (RR 1,05; IC 95% 0,52-2,09). A comparação indireta entre as drogas anti-TNF mostrou diferença entre efetividade e toxicidade no tratamento da AR. Não houve diferença significativa entre o infliximabe e o adalimumabe. Entretanto houve uma menor eficácia em atingir respostas no ACR20 (RR 0,45; IC 95% 0,27-0,73) em pacientes que receberam etanercepte quando comparado com pacientes que receberam infliximabe e adalimumabe (RR 0,46; IC 95% 0,34-0,61), e no ACR50 entre o etanercepte e o adalimumabe (RR 0,37; IC 95% 0,22-0,60). Não houve diferença estatística entre as drogas no que diz respeito ao ACR70, abandono de tratamento por falta de eficácia e por efeitos adversos.

Comentário: Esses dados devem ser interpretados com cautela, já que não substituem estudos que realizem comparação direta entre as drogas. Os estudos incluídos nesse estudo são heterogêneos por definição. O estudo com etanercepte incluiu pacientes virgem de tratamento com metotrexate, enquanto os outros estudos foram com pacientes com resposta insuficiente com o metotrexate. No primeiro estudo, a resposta ao metotrexate foi melhor do que nos outros dois, o que pode ter sido responsável pela menor diferença na eficácia entre os grupos de tratamento, com potencial influencia nos resultados das comparações indiretas resultando em um pior desempenho do etanercepte.

- **Tumor necrosis factor alpha drugs in rheumatoid arthritis: systematic review and metaanalysis of efficacy and safety.** *Alonso-Luiz A et al, 2008.*

Os autores realizaram uma revisão sistemática de ECR para avaliar a eficácia e segurança de drogas anti-TNF tratamento da AR. Foram incluídos ECR publicados até outubro de 2006, sem restrição de linguagem, envolvendo pacientes que satisfizessem os critérios da ACR para o diagnóstico de AR e que apresentassem doença ativa, com duração mínima de 6 meses e eficácia do tratamento medida pela resposta a ACR. Foram selecionados 13 ECR (7087 pacientes) com heterogeneidade estatisticamente significativa e relevante. O RR combinado para atingir uma resposta terapêutica com dose recomendada de qualquer agente anti-TNF em relação a resposta com tratamento controle (metotrexate ou placebo) foi 1,81 (IC 95% 1,43-2,29) com NNT = 5 para atingir o ACR20, NNT = 5 para atingir o ACR50 e o

ACR70. O efeito terapêutico foi similar independente da droga anti-TNF utilizada e do emprego de doses maiores do que a recomendada. Análise de subgrupos apresentou resultados mais homogêneos. Comparações entre drogas anti-TNF associada a metotrexate com metotrexate isolado em pacientes com resposta insuficiente prévia ao uso de metotrexate demonstrou valores de NNT = 3 (RR 2,32; IC 95% 1,99-2,72) para ACR20, 4 para ACR50 e 8 para ACR70. Já em pacientes sem resistência prévia ao metotrexate, o efeito foi menor (RR 1,10 IC 95% 0,96 - 1,26 para ACR20). O etanercepte e o adalimumabe apresentaram eficácia superior ao placebo, mas apresentaram efeitos em monoterapia similares ao metotrexate, o que reforça a recomendação de não iniciar drogas anti-TNF até que haja resposta insuficiente ao metotrexate. Em termos de efeitos adversos, pacientes que receberam infliximabe apresentaram maior probabilidade de interrupção do tratamento devido a efeitos adversos (NNH 24) e de sofrer efeitos adversos (NNH = 31), infecções (NNH = 10) e reações de relacionadas a infusão (NNH = 9) do que os controles. Pacientes que receberam adalimumabe também apresentaram maior risco de interromper o tratamento devido a efeitos adversos (NNH = 47) e de sofrer reações no local da injeção (NNH = 22) do que os controles. Pacientes que receberam etanercepte apresentaram menor chance de interrupção de tratamento devido a efeitos adversos, mas apresentaram maior risco de reações no local da injeção (NNH = 5). Houve mais eventos adversos entre pacientes alocados para drogas anti-TNF (RR 1,02; IC 95% 1,00-1,04). Informações relacionadas a infecções graves, malignidade e morte estavam disponíveis em todos os estudos incluídos. Não houve aumento de risco nos resultados combinados relacionados a esses desfechos. Pacientes recebendo infliximabe apresentaram maior frequência de eventos adversos graves (P=0,048) e infecções (P=0,004), mas o risco combinado para as três drogas anti-TNF em desfechos de segurança não apresentaram significância estatística.

Estudos observacionais relacionados ao risco de malignidade

- **The Effect of Methotrexate and Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy on the Risk of Lymphoma in Rheumatoid Arthritis in 19,562 Patients During 89,710 Person-Years of Observation.** Wolfe F et al, 2007.

Com objetivo de investigar a associação entre o tratamento com agentes anti-TNF, metotrexate e o risco de desenvolvimento de linfoma em pacientes com AR, os autores desenvolveram um estudo de coorte envolvendo 19.562 pacientes durante um período de 89.710 pessoa-ano de observação. Os indivíduos incluídos eram participantes do banco de dados nacional americano para AR (BDN), estudo de avaliação de desfechos em longo prazo em AR, que completaram questionários de 1998 a 2005. A associação entre tratamento e ocorrência e linfoma foi realizada usando regressão logística condicional ajustada para co-variáveis de severidade e demográficas. Dos 19.591 pacientes, 55,3% utilizavam agentes biológicos e 68,0% metotrexate no momento da inclusão no BDN. O OR para linfoma em pacientes que receberam tratamento com agentes anti-TNF comparado com pacientes que não receberam esse tratamento foi 1,0 (IC95% 0,6-1,8). O OR para linfoma em pacientes que receberam anti-TNF associado a metotrexate comparado com aqueles que receberam metotrexate isolado foi 1,1 (IC95% 0,6-2,0). Os autores concluem que em 19.591 pacientes com AR acompanhados por 89.710 pessoas-ano de seguimento, envolvendo 10.815 pacientes que receberam tratamento com agentes anti-TNF, não foi observado aumento da incidência de linfoma entre os pacientes que receberam tratamento com agentes anti-TNF.

- **Biologic Treatment of Rheumatoid Arthritis and the Risk of Malignancy: Analyses From a Large US Observational Study.** Wolfe F et al, 2007.

Os autores estudaram uma grande base de dados observacional americana (BDN) para avaliar o risco de malignidade entre pacientes com AR tratados com agentes biológicos. Foram estudados casos incidentes de câncer entre 13.001 pacientes durante 49.000 pacientes-ano entre 1998 e 2005. A incidência de câncer foi comparada com taxas populacionais do Instituto Nacional do Câncer Americano SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End-Results*). Para o cálculo do risco do tratamento biológico foi usada uma regressão logística condicional ajustada para idade, sexo, nível educacional, tabagismo, severidade da AR e uso de prednisona. A exposição à agentes biológicos foi de 49%. Houve 623 casos incidentes de câncer de pele melanocítico e 537 casos de outros cânceres. A incidência de eventos comparada com os dados do SEER foram os seguintes: risco para qualquer tipo de câncer OR 1,0 (IC95% 1,0-1,1); câncer de mama OR 0,8 (IC 95% 0,6-0,9); neoplasia de cólon OR 0,5 (IC 95% 0,4-0,6); câncer de pulmão OR 1,2 (IC 95% 1,0-1,4); linfoma OR 1,7 (1,3-2,2). Os agentes biológicos foram associados ao aumento de risco de câncer de pele não-melanocítico (OR 1,5; IC 1,2-1,8) e melanoma (OR 2,3; IC 95% 0,9-5,4).

4.3 Diretrizes de entidades nacionais e internacionais

- **American College of Rheumatology: Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis. 2002 Update.**³⁷

O ACR considera que todo paciente com artrite reumatóide deve iniciar o uso de um agente modificador de doença (DMARD) se, após três meses do estabelecimento do diagnóstico e do uso de anti-inflamatórios, persistir dor articular, rigidez matinal, fadiga, sinovite ativa, eritrossedimentação ou proteína C reativa elevadas, ou dano articular. Dentre diversos DMARD disponíveis, a escolha do melhor agente depende de múltiplos fatores a serem analisados individualmente pelo paciente e pelo médico de acordo com o perfil de eficácia, tempo até o início do efeito, posologia, necessidade de acompanhamento, custo e potencial para efeitos adversos graves. Não há um posicionamento claro sobre qual(is) drogas devem ser usadas como primeira linha. Quanto aos agentes anti-TNF, há um resumo enfatizando os bons resultados clínicos e radiológicos dos estudos com etanercept e infliximabe associado a metotrexate (os dois anti-TNF aprovados nos EUA na época) e uma advertência quanto aos potenciais eventos adversos graves e pouco acompanhamento ao longo prazo, porém não há uma indicação clara do momento em que devem ser usados na terapia.

- **EULAR (European League Against Rheumatism) recommendations for the management of early arthritis: Report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). 2006.**³⁸

Esta diretriz também não estabelece precisamente o papel dos agentes anti-TNF no tratamento da artrite reumatóide. Consideram que a combinação de um agente anti-TNF associado ao metotrexato aparenta ser a combinação com maior efeito terapêutico atualmente disponível para o tratamento da artrite precoce ou de longa data, entretanto, consideram que o uso do metotrexato isoladamente é a primeira linha nos pacientes que tem indicação de uso de DMARD.

- **Sociedade Brasileira de Reumatologia. Atualização do Consenso Brasileiro para o Diagnóstico e Tratamento da Artrite Reumatóide. 2007.**

Esta diretriz menciona os agentes biológicos bloqueadores de TNF como indicados para pacientes que persistam com atividade de doença apesar do tratamento com pelo menos dois esquemas considerados iniciais. Recomendam que o uso desses fármacos seja indicado e monitorado por um reumatologista. Em termos de eficácia, não existem dados que permitam afirmar superioridade de qualquer um dos três agentes anti-TNF no tratamento da AR.

• **Latin American Rheumatology Associations of the Pan-American League of Associations for Rheumatology (PANLAR) and the Grupo Latinoamericano de Estudio de Artritis Reumatoide (GLADAR). 2006.**⁴¹

Estão aprovados para tratamento da Artrite Reumatóide na América Latina o Infliximab, o Etanercept e o Adalimumab. A decisão de iniciar um destes agentes anti-TNF deve ser feita caso a caso, considerando fatores importantes na decisão a atividade da doença, a falha a outros DMARD, questões econômicas que possam inviabilizar o uso a longo prazo e preferência do paciente. Apesar de haver evidências de que o uso combinado de um agente anti-TNF com o metotrexato seja superior ao metotrexato isolado, a falta de informações sobre eficácia e toxicidade em prazos maiores de oito anos, associada ao alto custo desses agentes, faz com que essas medicações não devam ser recomendados como tratamento de primeira linha na Artrite Reumatóide. Dessa forma, são indicações para o uso: 1) o tratamento de pacientes com artrite reumatóide ativa, com falha terapêutica de um DMARD (como o metotrexato), usado em dose máxima e por período de tempo suficiente (8-12 semanas); 2) na primeira linha de tratamento em casos nos quais os DMARD tradicionais estejam contraindicados.

5. SÍNTESE DA INFORMAÇÃO: Agentes anti-TNF na artrite reumatóide

Os agentes anti-TNF estão indicados para pacientes que falharam a pelo menos dois esquemas de DMARD, incluindo pelo menos um com metotrexate em doses adequadas (25 mg/sem), em qualquer fase de sua doença. A definição de falha deve idealmente ser dada por um índice objetivo, preferencialmente o escore DAS 28.

Artrite Reumatóide precoce sem dano radiológico: apesar de haver estudos que embasem seu uso nesta situação, a recomendação para não interrupção uma vez alcançada a remissão associada ao seu alto custo e conhecimento limitado dos efeitos adversos em médio e longo prazo, tornam seu uso ainda restrito nesta situação.

Artrite Reumatóide precoce moderada: a adição de agente anti-TNF em pacientes com doença moderada, em uso de metotrexato, e sem resposta adequada é uma opção com boa resposta clínica e radiológica em até dois anos de seguimento.

Artrite Reumatóide precoce grave e pacientes crônicos sem resposta a outros esquemas de DMARD: etanercepte, infliximabe e adalimumabe são opções efetivas para o tratamento de pacientes com AR precoce grave. O infliximabe deve ser usado em associação com o metotrexate, enquanto que o etanercepte e o adalimumabe podem ser usados conjuntamente ou isoladamente em pacientes intolerantes ao metotrexato.

Segurança: evidências mostram risco pequeno, porém definido, de aumento de neoplasias e infecções graves entre usuários de medicações anti-TNF.

6. SUMÁRIO, INTERPRETAÇÕES E RECOMENDAÇÕES

1. As drogas anti-TNF avaliadas (infliximabe, etanercepte e adalimumabe) são efetivas no controle da artrite reumatóide considerando desfechos de redução de sintomas e diminuição de danos radiológicos.

Esta conclusão é baseada em ensaios clínicos e meta-análises que estudaram predominantemente pacientes:

(1) adultos

*(2) com artrite reumatóide de longa duração ou artrite reumatóide inicial agressiva **

(3) refratária ao tratamento com pelo menos duas DMARD (incluindo metotrexato, a menos que contra-indicado), utilizadas por tempo e em doses adequadas.

Observação: Nos ECR mais recentes os agentes anti-TNF vem sendo usados em associação com metotrexate, sendo evidenciado maior eficácia do uso dessa associação em relação ao metotrexate isolado

(Recomendação de Grau A)

2. Análises econômicas formais das diferentes terapias anti-TNF demonstram relações de custo-utilidade desfavoráveis.

Esta conclusão baseia-se nos resultados de estudos conduzidos por entidades Canadenses e Inglesas.

3. Faltam estudos adequadamente delineados comparando diretamente a eficácia de diferentes agentes anti-TNF para tratamento da artrite reumatóide. A análise comparativa indireta dessas drogas através de meta-análise sugere perfil de eficácia e segurança semelhante entre as drogas. Não há qualquer evidência de benefício associado ao uso concomitante ou consecutivo destes agentes.

Esta conclusão se baseia em comparações indiretas em meta-análises publicadas em 2007.

(Recomendação de Grau B)

4. A suspeita de que o uso de agentes anti-TNF possam estar associados com aumento de risco de malignidade e infecções graves é controversa.

Uma meta-análise compilando nove ECR publicados até 2006 apontou para aumento de risco de infecções graves e neoplasias (principalmente linfoma), o que não se confirmou em outra meta-análise incluindo 13 ECR publicada em 2008. Estudos observacionais com grande número de pacientes revelaram aumento de risco para câncer de pele. Entretanto, estes estudos não demonstraram aumento de outras neoplasias, incluindo linfoma.

5. Os dados relativos a eficácia ou toxicidade do uso de drogas anti-TNF para tratamento da Artrite Reumatóide limitam-se a seguimento de até 10 anos.

6. Não há evidências de que a aplicação dos agentes anti-TNF em regime de internação hospitalar seja capaz de diminuir a incidência de qualquer evento adverso grave. Na grande maioria dos ensaios clínicos realizados as medicações foram aplicadas ambulatorialmente, não havendo, também, nas diretrizes nacionais ou internacionais avaliadas, recomendação sobre seu uso hospitalar. Por outro lado, é destacada a necessidade de que a prescrição destes agentes na artrite reumatóide seja feita por profissional especialista.

* artrite reumatóide precoce é considerada aquela com menos de 2 anos de evolução. São fatores associados a curso mais agressivo ou mau prognóstico a presença de fator reumatóide, VSG muito elevado, início em jovem, dano radiológico precoce.

7. BIBLIOGRAFIA

- 1- Chen Y-F, Jobanputra P, Barton P, Jowett S, Bryan S, Clark W, et al. A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. *Health Technol Assess* 2006;10(42).
- 2- Elliott M, Maini R, Feldmann M, Kalden J, Antoni C, Smolen J. Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor α (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994;334:1105–10.
- 3- Maini R, Breedveld F, Kalden J, Smolen J, Davis D, MacFarlane J. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumour necrosis factor α monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:1552–63.
- 4- Antoni C, Kavanagh A, Manger B, Kalden J, Keenan G, Schaible T. Responses to infliximab therapy in the ATTRACT trial assessed with the disease activity score (DAS); clinical response measured by DAS correlated with arrest of radiologic progression and shows higher response rates than ACR20 criteria. *Arthritis Rheum* 2000;43(Suppl):S147.
- 5- Maini R, St Clair E, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor α monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. *Lancet* 1999;359:1932–9.
- 6- Lipsky P, van der Heijde D, St Clair E, Furst D, Breedveld F, Kalden J. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1594–602.
- 7- Moreland L, Baumgartner S, Schiff M, Tindall E, Fleischmann R, Weaver A. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N Engl J Med* 1997;337:141–7.
- 8- Moreland L, Schiff M, Baumgartner S, Tindall E, Fleischmann R, Bulpitt K. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis: a randomised, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;130:478–86.
- 9- Ericson M, Wajdula J, on behalf of the European Etanercept Investigators Group. A double-blind, placebo controlled study of the efficacy and safety of four different doses of etanercept in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999;42:S82.
- 10- Wajdula J. A double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of four different doses of etanercept in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000;59 Suppl 1:163.

- 11- Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, *et al.* Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum* 2002; 46:1443–50.
- 12- Bathon J, Martin R, Fleischmann R, Tesser J, Schiff M, Keystone E. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1586–93.
- 13- NICE - Guidance on the use of etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis- Technology Appraisal No. 36. Issue date: March 2002. Review date: March 2005.
- 14- Coyle D, Judd M, Blumenauer B, Cranney A, Maetzel A, Tugwell P, Wells GA. Infliximab and etanercept in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation [Technology report no 64]. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; 2006.
- 15- Adalimumab and rheumatoid arthritis. [Emerging Drug List, n°42]. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; maio-2003.
- 16- Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, *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 Jan;48(1):35-45.
- 17- Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, Tannenbaum H, Hua Y, *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 May;50(5):1400-11.
- 18- Kress S. Clinical review: Abbott, biologic licensing application STN 125057. Adalimumab - for use in the treatment of rheumatoid arthritis. Rockville (MD): Immunology and Infectious Diseases Branch, Center for Biologics Evaluation and Research; 2002. Available: www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3930B1_01_C--HUMIRA.Med.Review.pdf.
- 19- Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, Strand V, Birbara CA, *et al.* Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J Rheumatol.* 2003 Dec;30(12):2563-71.
- 20- van de Putte LB, Atkins C, Malaise M, Sany J, Russell AS, *et al.* Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. *Ann Rheum Dis.* 2004 May;63(5):508-16.
- 21- Blumenauer B, Burls A, Cranney A, Hochberg MC, Judd MG, Tugwell P, Wells G. Infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2006. Oxford: Update Software. A substantive amendment to this systematic review was last made on 27 May 2002.

- 22- Blumenauer B, Judd M, Cranney A, Burls A, Coyle D, Hochberg M, Tugwell P, Wells G. Etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis. (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2006. Oxford: Update Software. A substantive amendment to this systematic review was last made on 11 March 2003.
- 23- Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI, Jackson CG, Lange M, Burge DJ. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999;340:253-9.
- 24- Navarro-Sarabia F, Ariza-Ariza R, Hernandez-Cruz B, Villanueva I. Adalimumab for treating rheumatoid arthritis (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2006. Oxford: Update Software. A substantive amendment to this systematic review was last made on 20 May 2005.
- 25- Rau R, van Riel PLCM, van de Putte LBA, Kruger K, Schattenkirchner M, Allaart CF, et al. Rapid alleviation of signs and symptoms of rheumatoid arthritis with intravenous or subcutaneous administration of adalimumab in combination with methotrexate. *Scandinavian Journal of Rheumatology* 2004;33:145-53.
- 26- van de Putte LBA, Rau R, Breedveld FC, Kalden JR, Malaise MG, van Riel PLCM, et al. Efficacy and safety of the fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody adalimumab (D2E7) in DMARD refractory patients with rheumatoid arthritis: a 12 week, phase II study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2003;62:1168-77.
- 27- Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA*. 2006 May 17;295(19):2275-85.
- 28- 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 Jan;33(1):37-44.
- 29- Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJ, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005 Nov;52(11):3381-90.
- 30- Quinn MA, Conaghan PG, O'Connor PJ, Karim Z, Greenstein A, et al. Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal: results from a twelve-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005 Jan;52(1):27-35.
- 31- St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM, et al; Active-Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset Study Group. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2004 Nov;50(11):3432-43.

32- Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Furst D, et al; Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2004 Apr;50(4):1051-65.

33- van der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, Codreanu C, Bolosiu H, et al; TEMPO Study Investigators. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthritis Rheum.* 2006 Apr;54(4):1063-74.

34- van der Heijde D, Klareskog L, Singh A, Tornero J, Melo-Gomes J, et al. Patient reported outcomes in a trial of combination therapy with etanercept and methotrexate for rheumatoid arthritis: the TEMPO trial. *Ann Rheum Dis.* 2006 Mar;65(3):328-34.

35- Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J, et al; TEMPO (Trial of Etanercept and Methotrexate with Radiographic Patient Outcomes) study investigators. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2004 Feb 28;363(9410):675-81.

36- Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum.* 2006 Jan;54(1):26-37.

37- American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis. 2002 Update. *Arth Rheumat* 46 (2) 2002: 328–346.

38- Combe B, Landewé R, Lukas C, Bolosiu HD, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: Report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis*, Jan 2006;

39-Manoel Barros Bértol, Claiton Viegas Brenol, Cláudia Goldenstein Schainber et al. Atualização do Consenso Brasileiro no Diagnóstico e Tratamento da Artrite Reumatóide. *Rev Bras Reumatol*, 2007 47(3):151-159.

40- Westhovens R, Yocum D, Han J, Berman A, Strusberg I, Geusens P, et al. The safety of infliximab, combined with background treatments, among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities: a large, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54:1075–86.

41- First Latin American position paper on the pharmacological treatment of rheumatoid arthritis. By the Latin American Rheumatology Associations of the Pan-American League of Associations for Rheumatology (PANLAR) and the Grupo Latinoamericano de Estudio de Artritis Reumatoide (GLADAR). *Rheumatology* 2006; 45:S2.

42. NICE – Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis- Technology Appraisal Guidance No.130. Issue date: October 2007. Review date: September 2010.
43. Suarez-Almazor M, Ortiz Z, Lopez-Olivo M, Moffett M, Pak C, Skidmore B, Kimmel B, Kallen M, Cox V. *Infliximab and etanercept in rheumatoid arthritis: systematic review of long-term clinical effectiveness, safety, and cost-effectiveness* [Technology Report no 85]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007.
44. Suarez-Almazor M, Ortiz Z, Lopez-Olivo M, Pak C, Skidmore B, Kimmel B, Kallen M, Cox V, Roundtree A. *Infliximab and etanercept in rheumatoid arthritis: timing, dose escalation, and switching* [Technology report no 86]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007.
45. Lee HY, Woo JH, Rho YH et al. Meta-analysis of the combination of TNF inhibitors plus MTX compared to MTX monotherapy, and the adjusted indirect comparison of TNF inhibitors in patients suffering from active rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* (2008) 28:553–559.
46. Nixon R, Bansback N, Brennan A. The efficacy of inhibiting tumour necrosis factor α and interleukin 1 in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis and adjusted indirect comparisons. *Rheumatology* 2007;46:1140–1147.
47. Alonso-Ruiz A, Pijoan JI, Ansuategui E et al. Tumor necrosis factor alpha drugs in rheumatoid arthritis: systematic review and metaanalysis of efficacy and safety. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2008, 9:52.
48. Emery P, Breedveld FC, Hall S. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet* 2008; 372: 375–82.
49. Wolf F, Michaud K. The Effect of Methotrexate and Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy on the Risk of Lymphoma in Rheumatoid Arthritis in 19,562 Patients During 89,710 Person-Years of Observation. *Arthritis and Rheumatism* 2007; 56(5): 1433-1439.
50. Wolfe F, Michaud K. Biologic Treatment of Rheumatoid Arthritis and the Risk of Malignancy: Analyses From a Large US Observational Study. *Arthritis and Rheumatism* 2007; 56(9): 2886-2895.