

Il profilo di efficacia e di sicurezza dei farmaci ANTI-TNF nella terapia dell'artrite reumatoide: interpretazione dei dati a disposizione e razionale di confronto con tocilizumab

A cura di Ennio Giulio Favalli

U.O. di Reumatologia, Istituto Ortopedico Gaetano Pini, Milano



INDICE

Introduzione	3
Interpretazione e analisi di un RCT in reumatologia	3
RCT condotti con farmaci anti-TNF	5
RCT condotti con tocilizumab	8
Confronto tra farmaci anti-TNF e tocilizumab	9
Bibliografia	15

Il profilo di efficacia e di sicurezza dei farmaci anti-TNF nella terapia dell'artrite reumatoide: interpretazione dei dati a disposizione e rationale di confronto con tocilizumab

Anno XIV, N. 2, aprile 2011

ISSN 1974-6679

ISBN 978 88 7556 531 2

Comitato Editoriale

Stephanie Blick
Giuliana Gerardo
Luisa Granziero
Claudio Oliveri
Filippo Polcaro

Redazione

Rosy Bajetti

Produzione

Atlanta Biondi
Loredana Biscardi
Silvia Minora
Rita Sgreccia



inScience Communications™
a Wolters Kluwer business

Wolters Kluwer Health

Via B. Lanino, 5
20144 Milano

Via R. Gigante, 20
00143 Roma

© 2011 Wolters Kluwer Health Italy Srl

Therapy Perspectives. Registrazione del Tribunale di Milano n. 128 del 10 marzo 1997

Direttore responsabile: Giulio Zuanetti

Finito di stampare nel mese di aprile 2011 da GECA S.p.A. (Cesano Boscone – MI)

Pubblicazione fuori commercio riservata alla Classe Medica

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue. Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte dell'Editore. L'Editore è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata della quale non si sia riusciti a ottenere l'autorizzazione alla riproduzione.

Nota dell'Editore: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, l'Editore non sarà ritenuto responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.

Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto fornito dalle Case Produttrici.

L'eventuale uso dei nomi commerciali ha soltanto lo scopo di identificare i prodotti e non implica suggerimento all'utilizzo.

Si ringrazia Roche S.p.A. per il contributo bibliografico fornito.

ROCCZZ7434

Introduzione

L'artrite reumatoide (AR) è una patologia su base autoimmune ad andamento cronico e con spiccata tendenza degenerativa e invalidante, per la quale a tutt'oggi non è disponibile un trattamento che possa essere considerato definitivamente curativo. Tuttavia, è possibile affermare che la comparsa dei cosiddetti farmaci biologici (e segnatamente degli antagonisti del TNF α) abbia rappresentato una vera rivoluzione nel modo di concepire la terapia di questa patologia, della quale negli ultimi anni sono stati compresi molto più a fondo alcuni meccanismi patogenetici ed evolutivi. A oltre 10 anni dalla commercializzazione, questa classe farmacologica è ormai entrata a far parte dell'armamentario terapeutico del reumatologo e tale progressiva affermazione è stata resa possibile anche dalla moltitudine di dati a disposizione circa il profilo di efficacia e di sicurezza dei farmaci biologici, derivanti tanto da studi clinici randomizzati controllati (*randomized controlled trial*, RCT), quanto dall'ormai cospicua esperienza post-marketing maturata in quasi un decennio di utilizzo.

Negli ultimi anni, accanto ai 3 farmaci anti-TNF attualmente disponibili sul mercato, sono stati proposti anche altri 2 biologici caratterizzati da un meccanismo d'azione completamente differente, quali rituximab e abatacept, e altri ancora vedranno la luce nell'arco dei prossimi 2 anni.

Proprio il progressivo aumento del numero di farmaci biologici disponibili, indotto anche dalla ricerca di nuovi target di trattamento, rende necessario paragonare tra loro i diversi farmaci biologici, al fine di poterne meglio orientare l'impiego nella pratica clinica. Infatti, fatto salvo il complessivo buon profilo di efficacia e di sicurezza che contraddistingue questa classe farmacologica nel suo insieme, è naturale il tentativo di connotare in modo specifico le singole molecole, individuando la migliore tipologia di paziente da trattare con ognuna di esse.

A oggi non sono stati condotti studi clinici *head-to-head* che hanno paragonato in modo diretto due o più prodotti biologici nella medesima popolazione; essi rappresenterebbero, tuttavia, l'unico strumento per produrre dati scientifici realmente attendibili.

A fronte di tale carenza e vista la recente immissione in commercio di un nuovo farmaco biologico quale tocilizumab, del quale è necessario comprendere le potenzialità in rapporto a quanto già disponibile sul mercato, scopo del presente lavoro è fornire delle linee guida sulla corretta interpretazione dei dati derivanti dai principali RCT condotti con farmaci anti-TNF, confrontando questi dati con quelli di pre-marketing disponibili per tocilizumab.

Interpretazione e analisi di un RCT in reumatologia

Pur partendo dal presupposto che il paragone fra studi clinici differenti è sempre una pratica rischiosa e scientificamente non del tutto comprovata, l'analisi approfondita di alcuni elementi chiave di uno studio clinico può consentire una corretta interpretazione dei dati a disposizione e spesso rendere possibili anche operazioni di confronto fra studi diversi.

Disegno dello studio

In tema di farmaci biologici in reumatologia è possibile distinguere essenzialmente due tipologie di

studi clinici in rapporto al diverso tipo di analisi condotta: i già citati RCT (caratterizzati dall'esistenza di un gruppo di confronto verso il quale viene testato il farmaco biologico e da rigidi criteri di inclusione/esclusione per l'idoneità dei pazienti arruolati) e i cosiddetti studi osservazionali (spesso condotti su casistiche derivanti da registri multicentrici o nazionali di trattamento post-marketing, che tengono traccia dei dati di impiego del farmaco biologico nella pratica clinica). La sostanziale disomogeneità nella modalità di selezione della popolazione rende i dati derivanti dalle due

diverse tipologie di studio clinico non confrontabili tra loro.

Criteria di inclusione

La selezione della popolazione in esame influisce in modo decisivo sulla futura interpretazione di uno studio. Fra le tante, le due variabili principali negli RCT sull'AR sono la durata di malattia e le terapie precedenti l'arruolamento. È noto come la risposta clinica che è lecito attendersi possa essere di fatto considerata inversamente proporzionale alla durata della malattia al momento dell'impostazione della terapia stessa; in questo senso, è possibile distinguere come due realtà ben differenziate gli RCT condotti nella cosiddetta *late rheumatoid arthritis* (LRA) [nessun limite massimo stabilito di durata di malattia, con una media che generalmente si attesta attorno ai 10 anni] e gli studi clinici focalizzati sulla *early rheumatoid arthritis* (ERA) [definita come malattia esordita da meno di 36, 24 o addirittura 6 mesi a seconda dello studio considerato]. Il numero, la tipologia e la risposta clinica ai farmaci antireumatici modificanti la malattia (*disease modifying anti-rheumatic drugs*, DMARD) impiegati prima dell'arruolamento rappresentano una misura del grado di refrattarietà della patologia alle terapie tradizionali, e quindi una misura indiretta della gravità della malattia.

Criteria di esclusione

Normalmente i criteri di esclusione vengono elaborati con la finalità di eliminare a priori fattori potenzialmente confondenti, quali comorbidità o condizioni patologiche preesistenti di varia natura (neoplasie, infezioni ecc.). Ovviamente non esiste una definizione univoca dei criteri di esclusione, che quindi vengono di volta in volta elaborati e applicati in base all'orientamento degli sperimentatori, rendendo pertanto potenzialmente molto diversi tra loro gli RCT. I criteri di esclusione di uno studio clinico hanno un peso particolare nella valutazione del profilo di *safety* del farmaco in esame.

Caratteristiche basali

A parità di criteri di inclusione ed esclusione, le caratteristiche basali della popolazione in esame (es. livello di attività di malattia o grado di disabilità) possono differire sensibilmente da studio a studio e devono essere accuratamente valutate, per determinare l'effettiva comparabilità di due studi.

Schema di trattamento

In base al disegno dello studio, soprattutto nel contesto dei cosiddetti *dose-finding trials*, un farmaco biologico può essere impiegato con un diverso schema di trattamento in termini di posologia (dose pro-kg, intervallo di somministrazione) e di associazione con altri trattamenti (monoterapia, terapia di associazione con DMARD, possibilità o meno di utilizzo concomitante di FANS e steroidi ecc.). Inoltre, il gruppo di confronto può essere trattato con placebo o, come più frequentemente accade, con metotrexato, influenzando così in modo considerevole la significatività dei dati ottenuti.

Durata ed endpoints dello studio

Ogni studio clinico viene di norma concepito con specifici *endpoints* che spesso ne condizionano la durata, la struttura e le caratteristiche generali. In questo senso, gli RCT focalizzati sulla misura dell'efficacia clinica di un farmaco possono non risultare perfettamente confrontabili con studi disegnati per valutare la progressione radiologica o il profilo di sicurezza del medesimo prodotto. Inoltre, i parametri impiegati per la definizione delle suddette variabili [criteri di risposta ACR (*American College of Rheumatology*) ed EULAR (*European League Against Rheumatism*), criteri di remissione, score radiologici ecc.] possono differire significativamente da studio a studio, rendendo indispensabile per un corretto confronto la scelta di *trials* che utilizzino quanto meno il medesimo punteggio. Pur a parità di criterio adottato, la comparazione deve avvenire necessariamente fra studi con uguale periodo di follow-up, giacché non risulterebbe scientificamente

corretto il paragone fra dati ottenuti, per esempio, a 6, a 12 o a 24 mesi.

Analisi statistica dei dati

Anche la metodologia di analisi statistica può differire significativamente da studio a studio, soprattutto per quanto riguarda la determinazione della percentuale di risposta clinica. In questo senso è possibile distinguere almeno tre metodiche:

- analisi *intention-to-treat* (ITT), che considera come *non-responders* i pazienti che interrompono il trattamento prima della fine del periodo di follow-up;
- analisi *per-protocol* (PP), nella quale la sospensione della terapia prima del termine dello studio non è considerata un fallimento della stessa;
- analisi *as-observed* (AO), che limita il calcolo ai soggetti realmente osservati fino al momento dell'esecuzione dell'analisi stessa.

RCT condotti con farmaci anti-TNF

Sulla base di quanto precedentemente illustrato, è possibile approssimativamente suddividere gli studi clinici condotti con farmaci anti-TNF in tre principali categorie in base alla durata della malattia e alla pregressa risposta ai DMARD:

- studi condotti in forme di LRA (con esordio di malattia da oltre 5 anni) non responsive a varie terapie di fondo, compreso metotrexato (MTX-IR,

insufficient responders). A questa tipologia appartengono tutti gli RCT che hanno portato ognuno dei 3 farmaci anti-TNF alla registrazione con l'indicazione per l'AR, tra cui gli studi ATTRACT^[1] e START^[2] per infliximab, gli studi di Moreland et al.^[3], di Weinblatt et al.^[4] e il trial ADORE^[5] per etanercept, lo studio ARMADA^[6] e lo studio di Keystone et al.^[7] per adalimumab. Nella *Tabella 1* sono riportate le caratteristiche basali delle

Tabella 1. Principali studi clinici condotti con farmaci anti-TNF nella *late rheumatoid arthritis* (LRA): caratteristiche basali della popolazione arruolata

	ATTRACT ^[1] (infliximab)	START ^[2] (infliximab)	Moreland et al. ^[3] (etanercept)	Weinblatt et al. ^[4] (etanercept)	ADORE ^[5] (etanercept)	ARMADA ^[6] (adalimumab)	Keystone et al. ^[7] (adalimumab)	TEMPO ^[8] (etanercept)
Età media (anni)	51-56	52	52	50	53,5	55,5	56,1-57,3	52,5-53
Durata media dell'AR (anni)	7,2-9	7,5	11-13	13	9,9	12,3	10,9	6,3-6,8
Donne (%)	78	80,4	78	84,2	78	76,8	74,9	76,5
Positivi al FR (%)	79,8	79,2	NI	86,5	70,1	81,3	84	73
PCR media (mg/dl)	2,6	1,5	4,1-5,3	2,2-2,6	NI	2,1-3,1	1,6	2,5-3,2
HAQ medio	1,8	1,5	1,6-1,7	1,5	1,65	1,56	1,46	1,7-1,8
DAS28 medio	6,6-6,8	5,1	NI	NI	6,2-6,3	NI	NI	6,87*
SJC media (66 articolazioni)	20	15	25	18	11,5	17,2	19,3	22,1-23
TJC media (68 articolazioni)	31	22	33-35	28	14,6	28,9	27,8	33,1-35
N. DMARD precedenti	3,8	NI	3-3,4	NI	2,3	3	2,4	2,3 (no MTX)
Dose media MTX (mg/sett)	15	15	–	18-19	15	16,5-16,8	16,6	16,9-17,2
Concentrazione steroidi (%)	55	59	67 (58-81)	65 (53-70)	NI	46,4	47	61

* Calcolato dal DAS.

AR, artrite reumatoide; DAS, *disease activity score*; DMARD, farmaci antireumatici modificanti la malattia; FR, fattore reumatoide; HAQ, *Health Assessment Questionnaire*; MTX, metotrexato; NI, non indicato; PCR, proteina C-reattiva; SJC, *swollen joints count*; TJC, *tender joints count*.

Tabella 2. RCT nella *late rheumatoid arthritis* (LRA): disegno dello studio

	Selezione		Durata		N. pazienti	Gruppo di controllo	Braccio di trattamento			
	DMARD precedenti	1 ^a fase	Estensione				Terapia biologica			
ATTRACT ^[1] (infliximab)	MTX-IR	54 sett	2 anni		428	MTX	3 mg/kg alle sett 0, 2, 6, poi ogni 4 sett + MTX	3 mg/kg alle sett 0, 2, 6, poi ogni 8 sett + MTX	10 mg/kg alle sett 0, 2, 6, poi ogni 4 sett + MTX	10 mg/kg alle sett 0, 2, 6, poi ogni 8 sett + MTX
START ^[2] (infliximab)	MTX-IR	22 sett	54 sett		1084	MTX	3 mg/kg alle sett 0, 2, 6, 14, dalla sett 22 ogni 8 sett + MTX	3-9 mg/kg alle sett 0, 2, 6, 14, dalla sett 22 ogni 8 sett + MTX	10 mg/kg alle sett 0, 2, 6, 14, dalla sett 22 ogni 8 sett + MTX	/
Moreland et al. ^[3] (etanercept)	DMARD-IR	26 sett	-		234	Placebo	25 mg 2 volte a sett	10 mg 2 volte a sett	/	/
Weinblatt et al. ^[4] (etanercept)	MTX-IR	24 sett	-		89	MTX	25 mg 2 volte a sett + MTX	/	/	/
ADORE ^[5] (etanercept)	MTX-IR	16 sett	-		315	/	25 mg 2 volte a sett + MTX	25 mg 2 volte a sett	/	/
ARMADA ^[6] (adalimumab)	MTX-IR	24 sett	4 anni		271	MTX	20 mg ogni 2 sett + MTX	40 mg ogni 2 sett + MTX	80 mg ogni 2 sett + MTX	/
Keystone et al. ^[7] (adalimumab)	MTX-IR	52 sett	-		619	MTX	20 mg/sett + MTX	40 mg ogni 2 sett + MTX	/	/
TEMPO ^[8] (etanercept)	DMARD (no MTX)-IR	52 sett	3 anni		686	MTX	25 mg 2 volte a sett + MTX	25 mg 2 volte a sett	/	/

DMARD, farmaci antireumatici modificanti la malattia; IR, *insufficient responders*; MTX, metotrexato; RCT, *randomized controlled trial*.

popolazioni arruolate in ognuno di questi studi, da cui si evince la sostanziale sovrapposibilità in termini di durata e tipologia di malattia. È inoltre importante sottolineare come nella maggior parte degli studi (eccetto lo studio di Moreland et al.^[3]) il farmaco biologico venga impiegato sempre in associazione con metotrexato (Tabella 2);

- studi condotti in pazienti con *early rheumatoid arthritis* (con durata massima di malattia variamente definita al di sotto dei 2 o 3 anni) mai precedentemente trattati con metotrexato (MTX-*naïve*). In questa categoria si collocano gli studi ASPIRE^[9] e BeSt^[10] per infliximab, ERA^[11] e COMET^[12] per etanercept e PREMIER^[13] per adalimumab (i cui rilievi basali sono riassunti nelle Tabelle 3 e 4);
- studi condotti su popolazioni particolari con caratteristiche intermedie tra le due precedenti categorie. L'unico studio con queste caratteristiche

nel campo dei farmaci anti-TNF è lo studio TEMPO^[8], che presenta una durata media di malattia simile a quella di una LRA (6,5 anni), ma soprattutto la mancata risposta a una precedente terapia con MTX come criterio di esclusione dallo studio, condizione che porta inevitabilmente a selezionare una popolazione con una forma di artrite meno impegnativa e quindi per definizione più responsiva ai trattamenti (vedi Tabelle 1 e 2).

Meritano una citazione a parte gli studi condotti con un farmaco anti-TNF in soggetti non responsivi a un precedente trattamento con un altro agente anti-TNF (in quello che viene definito “switch a un 2° farmaco anti-TNF”). Gli unici dati in questo senso sono quelli dello studio OPPOSITE^[14], che ha testato la performance di infliximab in soggetti refrattari a etanercept, limitando peraltro l'analisi a soli 28 soggetti seguiti per un periodo di follow-up

Il profilo di efficacia e di sicurezza dei farmaci anti-TNF nella terapia dell'artrite reumatoide

Tabella 3. Principali studi clinici condotti con farmaci anti-TNF nella *early rheumatoid arthritis* (ERA): caratteristiche basali della popolazione arruolata

	ASPIRE ^[9] (infliximab)	BeSt ^[10] (infliximab)	ERA ^[11] (etanercept)	COMET ^[12] (etanercept)	PREMIER ^[13] (adalimumab)
Età, media (anni)	50-51	54	50	50,5-52,3	51,9-52,1
Durata media dell'AR (anni)	0,8-0,9	0,44	1	0,7	0,7-0,8
Femmine (%)	68-75	67,5	75	73,5	75
FR positivo (%)	72	65	88	NI	NI
PCR media (mg/dl)	2,6-3	NI	3,3-4,4	3,67	4
HAQ medio	1,5	1,4	NI	1,6-1,7	1,5-1,6
DAS28 medio	6,6-6,8	5,65*	NI	6,5	6,3-6,4
SJC media (66 articolazioni)	21-22	NI	24	17,1-17,6	21,1-22,1
TJC media (68 articolazioni)	32-34	NI	31	24,8-25,1	30,7-32,3
DMARD precedenti (%)	32	9	42	18-24	32,5
MTX precedente (%)	5,8	0	0	0	0

* Calcolato dal DAS.

AR, artrite reumatoide; DAS, *disease activity score*; DMARD, farmaci antireumatici modificanti la malattia; FR, fattore reumatoide; HAQ, *Health Assessment Questionnaire*; MTX, metotrexato; NI, non indicato; PCR, proteina C-reattiva; SJC, *swollen joints count*; TJC, *tender joints count*.

Tabella 4. RCT nella *early rheumatoid arthritis* (ERA): disegno dello studio

	Selezione	Durata		N. pazienti	Gruppo di controllo	Braccio di trattamento			
	DMARD precedenti	1 ^a fase	Estensione			Terapia biologica			
ASPIRE ^[9] (infliximab)	MTX-naïve	54 sett	2 anni	1049	MTX	3 mg/kg alle sett 0, 2, 6, poi ogni 8 sett + MTX	6 mg/kg alle sett 0, 2, 6, poi ogni 8 sett + MTX	/	/
BeSt ^[10] (infliximab)	MTX-naïve	54 sett	4 anni	508	/	Monoterapia sequenziale	Terapia <i>step-up</i>	Terapia Cobralike	3 mg/kg alle sett 0, 2, 6, poi ogni 8 sett + MTX
ERA ^[11] (etanercept)	MTX-naïve	22 sett	54 sett	632	MTX	25 mg/sett	10 mg 2 volte a sett	10 mg/kg ogni 8 sett + MTX	/
COMET ^[12] (etanercept)	MTX-naïve	52 sett	–	542	MTX	50 mg/sett + MTX	/	/	/
PREMIER ^[13] (adalimumab)	MTX-naïve	2 anni	4 anni	799	MTX	40 mg ogni 2 sett + MTX	40 mg ogni 2 sett	/	/

DMARD, farmaci antireumatici modificanti la malattia; MTX, metotrexato; RCT, *randomized controlled trial*.

di sole 16 settimane, e quelli di uno studio osservazionale post-marketing (studio ReAct^[15]) condotto su un'ampia casistica di pazienti trattati nella pratica clinica con adalimumab dopo precedente

terapia con uno o più farmaci anti-TNF, la cui attendibilità risulta peraltro limitata dall'assenza di un gruppo di controllo per via del disegno dello studio.

RCT condotti con tocilizumab

Tocilizumab è stato testato in una serie molto ampia di studi con diverse indicazioni e caratteristiche: in pazienti non responsivi al trattamento con farmaci anti-TNF (studio RADIATE^[16]), in associazione a MTX in soggetti refrattari a MTX stesso (studi OPTION^[17] e LITHE^[18]), in combinazione con DMARD in pazienti non responsivi ai DMARD (studio TOWARD^[19]) e infine in monoterapia contro MTX in pazienti MTX-*naïve* o responsivi a MTX (studio AMBITION^[20]). Nelle *Tabelle 5 e 6* sono riportati, rispettivamente, le caratteristiche basali delle

popolazioni arruolate e il disegno dello studio di ognuno dei *trials*, che vanno a coprire buona parte delle aree di interesse per valutare un nuovo farmaco biologico per il trattamento dell'AR (efficacia su parametri clinici a 6 e 12 mesi, progressione radiologica a 12 mesi, profilo di sicurezza e tollerabilità), eccetto quella dell'impiego di tocilizumab nella ERA, per la quale non esiste al momento un RCT condotto *ad hoc*, ma soltanto una subanalisi *post-hoc* all'interno dello studio AMBITION in una sottopopolazione di soggetti con durata di malattia < 2 anni^[20].

Tabella 5. RCT condotti con tocilizumab: caratteristiche basali

	RADIATE ^[16] (anti-TNF-IR)	OPTION ^[17] (MTX-IR)	LITHE ^[18] (MTX-IR)	TOWARD ^[19] (DMARD-IR)	AMBITION ^[20] (MTX-non IR)
Età media (anni)	50,9-53,9	50,6-51,4	51,3-53,4	53,3	50-50,7
Durata media dell'AR (anni)	11,4-12,6	7,4-7,8	9-9,4	9,8	6,2-6,4
Femmine (%)	81,3	81,7	83	82	81
FR positivo (%)	75,6	77,3	82	NI	74,5
PCR media (mg/dl)	3,2	2,6	2,2	2,6	3,1
HAQ medio	1,7	1,5-1,6	1,5	1,5	1,5-1,6
DAS28 medio	6,78-6,80	6,8	6,5-6,7	6,6	6,8
SJC media (66 articolazioni)	18,9-19,5	20-21	17	18,7-19,7	19,1-19,2
TJC media (68 articolazioni)	30,4-31,7	32-33	28-29	29,1-30,1	31,1-31,8
Media DMARD precedenti (n)	2	1,5	1,6	1,6	1,1
MTX- <i>naïve</i> (%)	0	0	0	0	67
MTX, dose media (mg/sett)	15,7-16,5	14,6	15,1	14,8	15,5
Steroidi concomitanti (%)	56	55	70,3	NI	47,5

AR, artrite reumatoide; DAS, *disease activity score*; DMARD, farmaci antireumatici modificanti la malattia; FR, fattore reumatoide; HAQ, *Health Assessment Questionnaire*; IR, *insufficient responders*; MTX, metotrexato; NI, non indicato; PCR, proteina C-reattiva; RCT, *randomized controlled trial*; SJC, *swollen joints count*; TJC, *tender joints count*.

Tabella 6. RCT condotti con tocilizumab: disegno dello studio

	Selezione		Durata			Braccio di trattamento		
	DMARD precedenti	1 ^a fase	Estensione	N. pazienti	Endpoints	Gruppo di controllo	Terapia biologica	
RADIATE ^[16]	Anti-TNF-IR	24 sett	?	499	Risposta ACR	MTX	4 mg/kg + MTX	8 mg/kg + MTX
OPTION ^[17]	MTX-IR	24 sett	?	812	Risposta ACR	MTX	4 mg/kg + MTX	8 mg/kg + MTX
LITHE ^[18]	MTX-IR	52 sett	2 anni	1190	Risposta ACR radiog.	MTX	/	8 mg/kg + MTX
TOWARD ^[19]	DMARD-IR	24 sett	?	1216	Risposta ACR	DMARD	/	8 mg/kg + DMARD
AMBITION ^[20]	MTX-non IR	22 sett	?	673	Risposta ACR	MTX	/	8 mg/kg

ACR, *American College of Rheumatology*; DMARD, farmaci antireumatici modificanti la malattia; IR, *insufficient responders*; MTX, metotrexato; RCT, *randomized controlled trial*.

Confronto tra farmaci anti-TNF e tocilizumab

Scelta degli RCT confrontabili

Sulla base di quanto precedentemente descritto, è possibile comparare tra loro in base alle caratteristiche comuni alcuni RCT indicati, in modo

da poterne porre a confronto i risultati in termini di efficacia.

Nella *Tabella 7* è riportata una panoramica di tutti gli studi clinici citati, suddivisi in base ai criteri di inclusione e agli *endpoints*.

Tabella 7. RCT condotti con anti-TNF e tocilizumab ordinati per caratteristiche dello studio

Criteria di inclusione (endpoints)	RCT tocilizumab	RCT anti-TNF
Anti-TNF-IR (risposta clinica)	RADIATE ^[16]	OPPOSITE ^[14] , ReAct ^[15]
MTX-IR (risposta clinica a 6 mesi)	OPTION ^[17] , LITHE ^[18]	ARMADA ^[6] , Keystone et al. ^[7] , ATTRACT ^[1] , START ^[2] , ADORE ^[5]
MTX-IR (risposta clinica a 1 anno)	LITHE ^[18]	Keystone et al. ^[7] , ATTRACT ^[1]
DMARD-IR (risposta clinica)	TOWARD ^[19]	Weinblatt et al. ^[4]
MTX-IR (progressione radiografica)	LITHE ^[18]	Keystone et al. ^[7] , ATTRACT ^[1]
MTX-non IR (risposta clinica)	AMBITION ^[20]	TEMPO ^[8]
MTX-naïve (early arthritis)	AMBITION ^[20] (subanalisi <i>post-hoc</i>)	PREMIER ^[13] , ASPIRE ^[9] , BeSt ^[10] , ERA ^[11] , COMET ^[12]

DMARD, farmaci antireumatici modificanti la malattia; IR, *insufficient responders*; MTX, metotrexato; RCT, *randomized controlled trial*.

È interessante sottolineare come nel campo delle LRA la possibilità di confronto sia estesa a numerosi RCT soltanto per quanto riguarda la valutazione dell'efficacia clinica a 6 mesi nei pazienti non responsivi a MTX (OPTION e LITHE per tocilizumab^[17,18], ATTRACT, START, ADORE, ARMADA^[1,2,5,6] e lo studio di Keystone et al.^[7] per gli agenti anti-TNF), mentre sia limitata soltanto a pochi studi per altre indicazioni ed *endpoints* (mancata risposta a MTX con follow-up di 1 anno, mancata risposta ai DMARD e valutazione della progressione radiologica) e addirittura non praticabile nei pazienti con risposta insufficiente a un precedente farmaco anti-TNF (lo studio RADIATE^[16] per tocilizumab è confrontabile concettualmente soltanto con lo studio OPPOSITE^[14], con tutti i limiti metodologici di quest'ultimo). Una citazione a parte meritano due studi come AMBITION^[20] e TEMPO^[8], che, come già descritto, presentano caratteristiche di selezione della popolazione molto peculiari e simili, che li rendono confrontabili tra loro, ma scarsamente confrontabili con tutti gli altri RCT.

Nel campo della ERA è possibile annoverare almeno 4 studi sostanzialmente paragonabili tra loro condotti con farmaci anti-TNF (ASPIRE^[9], ERA^[11], COMET^[12], PREMIER^[13]). Va sottolineato come da questo elenco resti escluso lo studio BeSt^[10], poiché non è stato disegnato (come gli altri 4) con l'idea di valutare specificatamente la performance del farmaco biologico, bensì per confrontare tra loro quattro diverse strategie di trattamento basate sul concetto di "tight control" (di cui una comprendente anche l'impiego di infliximab) e per questo motivo produce dati non direttamente confrontabili con quelli degli altri studi.

Per contro, come già precedentemente indicato, non è stato al momento ancora concluso un vero e proprio RCT sull'impiego di tocilizumab nella ERA e gli unici dati disponibili in tal senso sono quelli derivanti da un'analisi *post-hoc* dello studio AMBITION^[20], che ovviamente pongono notevoli limiti scientifici di attendibilità e confrontabilità con quelli dei sopramenzionati studi condotti *ad hoc* con gli agenti anti-TNF.

Risultati in termini di efficacia

Risposta clinica nei pazienti anti-TNF-IR (follow-up a 6 mesi)

Come già descritto, l'impiego di tocilizumab in questa indicazione è supportato dai risultati di un RCT come lo studio RADIATE^[16], nel quale tocilizumab impiegato alla dose di 8 mg/kg ha mostrato una superiorità evidente rispetto a placebo in termini di risposta secondo i criteri dell'*American College of Rheumatology* (ACR20: 50% vs 10,1%, ACR50: 28,8% vs 3,8%, ACR70: 12,4% vs 1,3%; $p < 0,001$ per tutti i parametri), risposta secondo i criteri EULAR (*good + moderate response*: 67,7% vs 16,5%; $p < 0,001$) e tasso di remissione EULAR (30,1% vs 1,6%; $p < 0,001$). Al contrario non esistono al momento, eccetto il già citato

studio pilota OPPOSITE^[14], studi clinici randomizzati *versus* placebo condotti con un secondo farmaco anti-TNF dopo il fallimento di un primo, rendendo quindi impossibile il confronto con tocilizumab.

Risposta clinica nei pazienti MTX-IR (follow-up a 6 mesi)

Questo rappresenta il target per il quale è disponibile la maggiore quantità di dati derivanti da numerosi RCT condotti con la medesima indicazione tanto per i farmaci anti-TNF quanto per tocilizumab. I risultati relativi alla risposta secondo i criteri ACR (presente in tutti gli studi) ed EULAR (non sempre reperibile) sono riassunti nella *Figura 1*. Considerate le inevitabili differenze tra popolazioni non

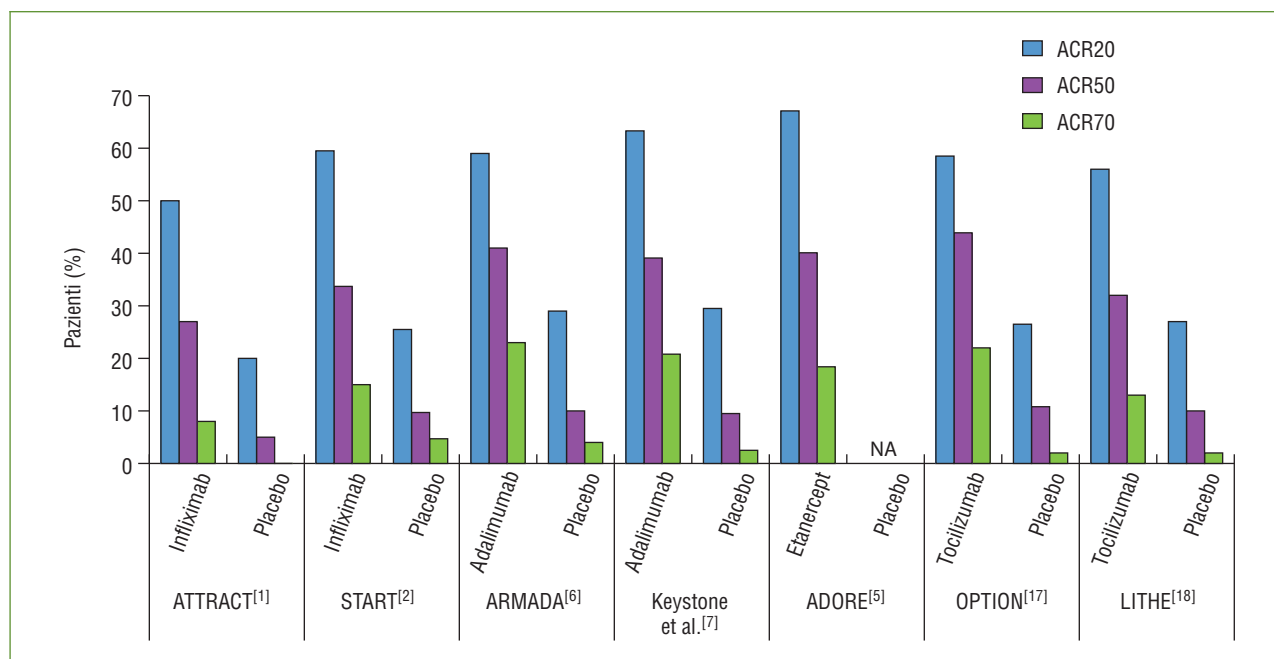


Figura 1. Risposta ACR negli RCT condotti in pazienti MTX-IR (follow-up 6 mesi). ACR, *American College of Rheumatology*; IR, *insufficient responders*; MTX, metotrexato; NA, non disponibile; RCT, *randomized controlled trial*.

sempre del tutto omogenee (testimoniate dalla diversa performance ottenuta nei rispettivi gruppi di controllo trattati con placebo), il dato relativo alla risposta ACR è sostanzialmente sovrapponibile in tutti gli RCT, con una risposta ACR20 attestata attorno al 60%, una risposta ACR50 vicina al 40% e una risposta ACR70 intorno al 20% tanto per i farmaci anti-TNF quanto per tocilizumab. La risposta EULAR e la remissione clinica secondo i criteri EULAR rappresentano un dato presente soltanto in

una minoranza degli studi considerati (START^[2], ADORE^[5] e OPTION^[17]), condizione che rende poco praticabile un vero confronto trasversale.

Risposta clinica nei pazienti MTX-IR (follow-up a 12 mesi)

Soltanto tre degli RCT considerati presentano al momento un dato di efficacia valutato a 12 mesi (ATTRACT^[1], Keystone et al.^[7] e LITHE^[18]). An-

che in questo caso non emergono differenze rilevanti in termini di risposta ACR20 (rispettivamente 55,8%, 58,9% e 56%, con un gruppo placebo attestato attorno al 25% nei 3 *trials*), mentre alcune differenze appaiono in termini di risposta ACR50 (rispettivamente 21%, 41,5% e 36%) e di risposta ACR70 (rispettivamente 10,5%, 23,2% e 20%), dove peraltro l'entità della risposta nel gruppo placebo (2,1%, 4,5%, 4%) sembra giocare un ruolo nel definire nello studio ATTRACT una popolazione nettamente meno responsiva rispetto a quella dello studio di Keystone et al.^[7] e del *trial* LITHE^[18].

La risposta secondo i criteri EULAR è stata valutata soltanto nel *trial* LITHE^[18], ma non nello studio di Keystone et al.^[7] e nell'ATTRACT^[1], rendendo quindi impossibile un confronto diretto su questo parametro.

Progressione radiologica nei pazienti MTX-IR (follow-up a 12 mesi)

Nei già citati 3 RCT condotti con un follow-up a 12 mesi (ATTRACT^[1], Keystone et al.^[7] e LITHE^[18]), uno degli *endpoints* era costituito dalla valutazione della progressione radiologica della malattia. Va premesso che in ciascuno dei 3 studi l'impiego del farmaco biologico inibisce in modo statisticamente significativo la progressione del danno radiologico rispetto al gruppo placebo. Tuttavia, in questo caso il confronto tra diversi studi è reso particolarmente complesso dall'impiego di 3 score radiologici differenti (Sharp score nello studio ATTRACT^[1], Sharp-Van der Heijde score nello studio di Keystone et al.^[7], Sharp-Genant nello studio LITHE^[18]), che ovviamente non possono essere paragonati tra loro in maniera diretta. Ancora una volta, il confronto tra gruppo di controllo e gruppo di trattamento evidenzia marcate differenze in termini di progressione del danno, che sembra essere più accentuata nella popolazione dello studio ATTRACT^[1] rispetto a quelle dello studio di Keystone et al.^[7] e del LITHE^[18].

Risposta clinica nei pazienti DMARD-IR (follow-up a 6 mesi)

Soltanto 2 RCT sono stati condotti selezionando la popolazione in base alla mancata risposta a precedenti

trattamenti con DMARD non necessariamente comprendenti metotrexato: lo studio di Moreland et al.^[3] (in cui etanercept in monoterapia è stato confrontato verso placebo) e lo studio TOWARD^[19] (in cui tocilizumab in associazione con DMARD è stato confrontato con un gruppo di controllo trattato con DMARD). Le evidenti differenze in termini di disegno dello studio rendono non semplice un confronto di efficacia tra i 2 *trials*, nei quali peraltro sembra emergere una risposta clinica sostanzialmente sovrapponibile (rispettivamente, ACR20: 59% vs 60,8%; ACR50: 40% vs 37,6%; ACR70: 15% vs 20,5%).

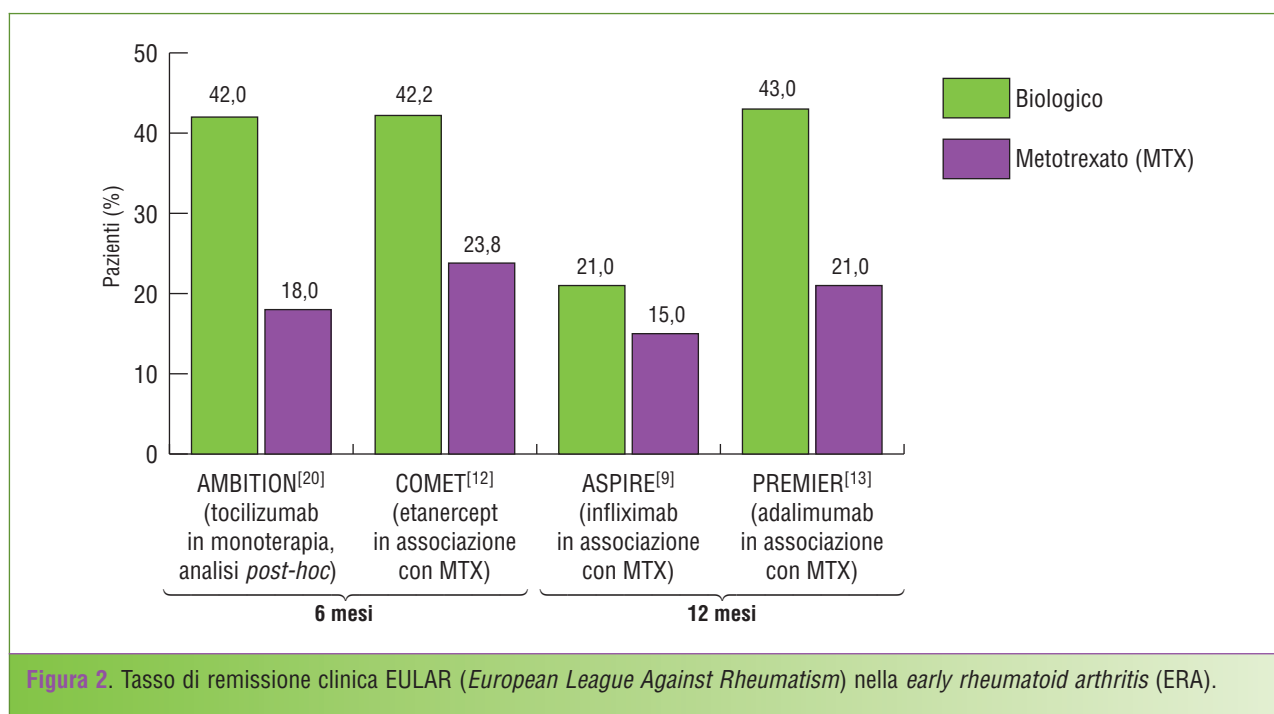
Risposta clinica nei pazienti MTX-non IR (follow-up a 6 mesi)

Come già precedentemente descritto, 2 studi clinici (TEMPO^[8] e AMBITION^[20]) sono stati condotti con un criterio di selezione della popolazione peculiare (pazienti non responsivi a MTX), tale da renderli comparabili solo tra loro e virtualmente non confrontabili con tutti gli altri RCT. Nello studio AMBITION^[20] tocilizumab è impiegato in monoterapia contro MTX, mentre nello studio TEMPO^[8] etanercept è utilizzato (contro MTX) in monoterapia e in associazione con MTX; tale disegno dello studio impone l'obbligo di limitare il confronto fra i due *trials* alla sola condizione di impiego in monoterapia. In questo senso, va sottolineato che nello studio TEMPO^[8] etanercept presenta una risposta ACR statisticamente superiore a quella di MTX soltanto quando impiegato in associazione (rispettivamente, ACR20: 82% vs 72%; ACR50: 58% vs 40%; ACR70: 35,7% vs 15,5%) e non quando utilizzato in monoterapia (rispettivamente, ACR20: 74% vs 72%; ACR50: 39,9% vs 40%; ACR70: 16,5% vs 15,5%). Al contrario, tocilizumab raggiunge una risposta statisticamente significativa anche in monoterapia (rispettivamente, ACR20: 69,9% vs 52,5%; ACR50: 44,1% vs 33,5%; ACR70: 28% vs 15,1%). L'analisi dei dati menzionati sembra orientare verso una sostanziale sovrapponibilità in termini di risposta clinica ottenuta in monoterapia con i due farmaci biologici, anche se dalla valutazione dell'entità della risposta ACR (soprattutto ACR20 e ACR50) ottenuta nei rispettivi gruppi di controllo sembra evidente la maggiore responsività ai trattamenti della popolazione selezionata nello studio TEMPO^[8].

Risposta clinica nei pazienti con ERA MTX-naïve (follow-up a 6-12 mesi)

A fronte di numerosi RCT condotti con questa indicazione nel campo degli agenti anti-TNF, non esiste al momento un'analoga valutazione *ad hoc* disponibile per tocilizumab, eccetto un'analisi *post-hoc* realizzata nel contesto dello studio AMBITION^[20] in un sottogruppo di pazienti con durata di malattia < 2 anni. Nella Figura 2 è rappresentato il tasso di remissione clinica EULAR registrato in ognuno dei suddetti studi (a 6 o 12 mesi secondo il

diverso disegno dello studio), da cui si evince una sostanziale sovrapposibilità fra i dati ottenuti con i 3 farmaci anti-TNF impiegati in associazione con MTX (eccetto forse infliximab nello studio ASPIRE^[9], che presenta una percentuale più contenuta) e tocilizumab impiegato in monoterapia. Ovviamente questo dato, che potrebbe di per sé rappresentare un plus per tocilizumab, è in realtà limitato dalla tipologia di analisi da cui scaturisce (*post-hoc analysis*) ed è quindi meritevole di un'ulteriore conferma all'interno di RCT condotti *ad hoc* in una popolazione di pazienti con *early rheumatoid arthritis*.



Efficacia clinica su altri endpoints

Oltre alla risposta clinica misurata secondo parametri consueti come i già citati criteri ACR, criteri EULAR e score radiologici, gli RCT condotti con tocilizumab hanno posto l'accento anche su ulteriori parametri di valutazione dell'efficacia, specificamente correlati al meccanismo d'azione indirizzato al blocco dell'interleuchina-6 (IL-6).

In questo senso, in quasi tutti gli studi clinici finora pubblicati è segnalata la capacità di tocilizumab di correggere l'anemia cronica e di migliorare il senso di astenia che spesso accompagnano un quadro di AR. Al contrario, tali parametri non sono

di norma valutati negli RCT condotti con farmaci anti-TNF, tanto che al momento l'unico riferimento presente in letteratura in merito è relativo allo studio ARMADA^[6].

Il miglioramento del FACIT-FATIGUE score registrato dopo trattamento con tocilizumab negli studi TOWARD^[19] e OPTION^[17] è sostanzialmente sovrapponibile a quello rilevato proprio nello studio ARMADA^[6] con adalimumab (Figura 3), mentre la variazione rispetto al basale dei valori medi di emoglobinememia negli studi ARMADA^[6] e TOWARD^[19] evidenzia un effetto nettamente più marcato di tocilizumab rispetto ad adalimumab (Figura 4).

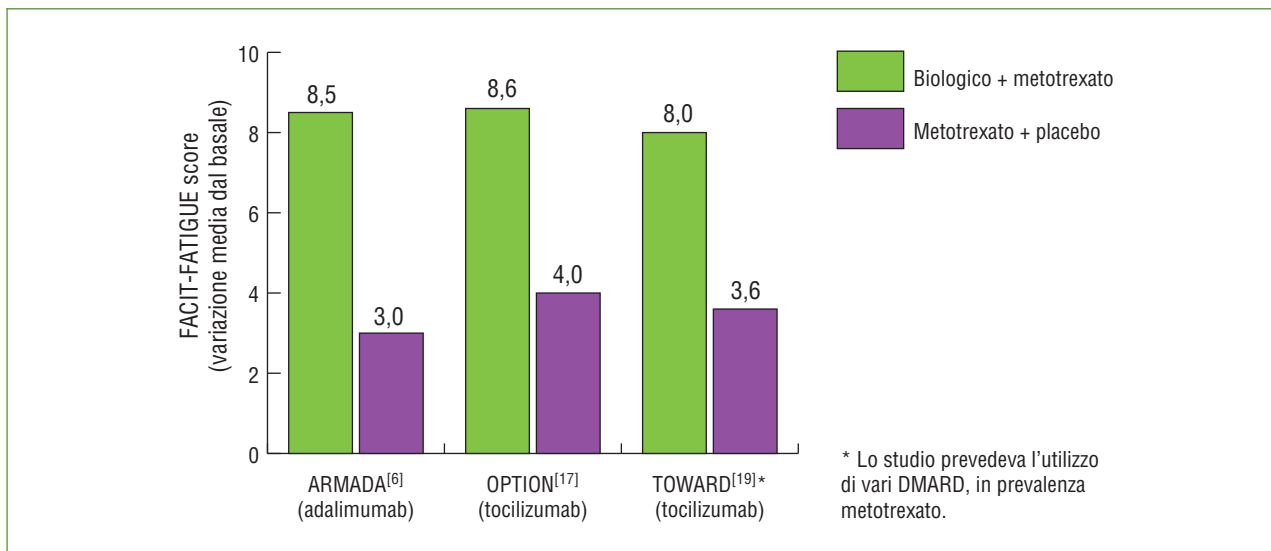


Figura 3. Effetto di adalimumab e tocilizumab sull'astenia (FACIT-FATIGUE score).

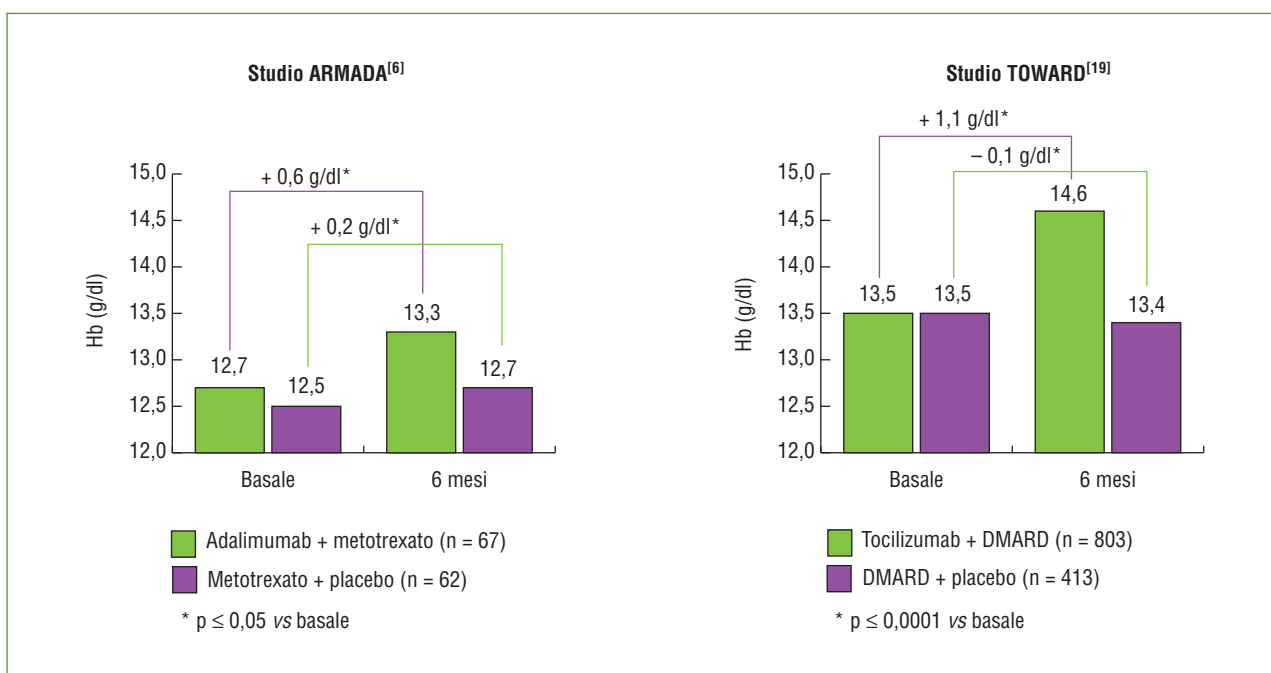


Figura 4. Effetto di adalimumab e tocilizumab sull'anemia cronica.

Risultati di una recente metanalisi

In linea con quanto finora esposto, è stata recentemente pubblicata una metanalisi che ha confrontato l'efficacia di tocilizumab con quella dei già citati agenti anti-TNF e di altri farmaci biologici, quali abatacept e rituximab^[21]. L'analisi è stata effettuata

a partire da un'accurata revisione della letteratura, che ha portato all'identificazione di tutti gli RCT condotti nel corso di un periodo tempo di 18 anni con abatacept^[2], rituximab^[2], etanercept, infliximab e adalimumab^[11] in pazienti classificati come *non responders* a DMARD tradizionali, i cui dati fossero confrontabili con analoghi RCT condotti con tocili-

zumab^[3]. L'endpoint considerato per la comparazione fra i diversi trials è stato identificato nella risposta ACR 20/50/70 a 24/30 settimane e i dati disponibili sono stati analizzati secondo un metodo di confronto bayesiano, attraverso il quale, per ogni farmaco, è stata ottenuta la probabilità di produrre una data risposta clinica, espressa come rischio relativo (RR).

I risultati che emergono da tale metanalisi mostrano una sostanziale sovrapponibilità tra i diversi prodotti biologici in termini di risposta ARC20 e ACR50, ma non in termini di risposta ACR70, per la quale tocilizumab presenta un RR significativamente più elevato sia di abatacept [RR = 2,0; intervallo di credibilità (ICr) 95% 1,3-3,1], sia dei farmaci anti-TNF (RR = 1,8; ICr 95% 1,2-2,6), ma non di rituximab (RR = 1,6; ICr 95% 0,7-3,3).

Risultati in termini di safety

Se confrontare l'efficacia dei prodotti biologici sulla base dei dati provenienti da studi diversi è complesso e scientificamente non del tutto corretto, confrontare il profilo di sicurezza di questi farmaci rappresenta una vera e propria sfida.

Un punto critico è rappresentato dalle diverse definizioni di "evento avverso" ed "evento avverso grave" adottate nei vari studi e dai diversi criteri con cui gli eventi avversi vengono messi in correlazione con i trattamenti in esame. Non va dimenticato, inoltre, che le informazioni ricavabili da un RCT in termini di sicurezza di impiego di un agente biologico sono inevitabilmente condizionate dalla brevità del follow-up e dalla rigidità con cui vengono selezionati i pazienti partecipanti allo studio stesso. I criteri di inclusione e soprattutto quelli di esclusione, concepiti per eliminare ogni possibile fattore confondente, impediscono di arruolare i soggetti che, per comorbidità preesistenti alla terapia in esame, hanno maggiore probabilità di manifestare eventi avversi.

In questo senso, gli studi clinici che meglio sono in grado di fornire indicazioni sul profilo di sicurezza di un farmaco sono quelli osservazionali. Tali studi sono spesso basati su registri nazionali di impiego dei prodotti biologici e, a fronte dell'indubbia mancanza di uniformità tra i pazienti arruolati e dell'assenza di un gruppo di controllo, forniscono un quadro realistico della sicurezza di questi farmaci nelle condizioni in cui vengono impiegati nella pratica clinica.

I farmaci anti-TNF, in quest'ottica, possono vantare una storia ormai decennale di utilizzo sul campo, che garantisce una vera e propria messe di dati sul loro profilo di sicurezza, relativi a diverse migliaia di soggetti. Al contrario tocilizumab, che pur vanta una robusta sperimentazione clinica pre-marketing (su oltre 4000 pazienti), manca inevitabilmente di dati relativi all'impiego nella pratica clinica, per via della sua recente commercializzazione. Da questo punto di vista esso non è quindi paragonabile ai farmaci anti-TNF.

Alla luce di queste doverose premesse, dal confronto di tutti gli RCT a disposizione si evince che il profilo di sicurezza dei prodotti biologici è sostanzialmente sovrapponibile (in particolare per quanto riguarda infezioni opportunistiche, complicanze neoplastiche, cardiologiche e neurologiche, modificazione del profilo lipidico e del rischio cardiovascolare, fenomeni di autoimmunità e reazioni infusionali, tossicità epatica ed ematologica). La riattivazione della tubercolosi latente rappresenta una condizione sicuramente più frequente e impegnativa in corso di terapia con farmaci anti-TNF (in particolar modo con anticorpi monoclonali) che con tocilizumab.

Conclusioni

In base all'analisi dei dati a disposizione, condotta secondo i criteri di confronto precedentemente illustrati, il profilo di efficacia di tocilizumab sembra essere sostanzialmente sovrapponibile a quello dei farmaci anti-TNF per la maggior parte dei parametri considerati (eccetto la risposta ACR70, per la quale tocilizumab si è dimostrato più efficace degli agenti anti-TNF in una recente metanalisi). Pur con i limiti legati alle inevitabili differenze tra i diversi studi in termini di popolazione selezionata e di disegno dello studio, non emergono differenze significative in termini di risposta clinica a 6 e 12 mesi e di effetto sulla progressione radiologica nella LRA. La mancanza di dati *ad hoc* non consente, al momento, di trarre conclusioni in merito ad altre indicazioni di trattamento, quali la ERA, o alla somministrazione in associazione a DMARD diversi da MTX nella LRA.

Al contrario, la possibilità di un impiego in monoterapia, seppur limitata a una tipologia di pazienti a bassa evolutività, e gli effetti strettamente legati al

blocco dell'interleuchina 6, quale il miglioramento dell'anemia cronica e dell'astenia tipiche dell'artrite reumatoide, sembrano rappresentare i principali punti di forza e di distinzione di tocilizumab nei confronti dei farmaci anti-TNF. Infine, il profilo di sicurezza

di tutti i biologici analizzati sostanzialmente sembra essere sovrapponibile; una possibile eccezione è rappresentata dalla maggiore tendenza degli anti-TNF, rispetto a tocilizumab, a generare possibili complicanze tubercolari in corso di trattamento.

Bibliografia

1. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* 1999; 354: 1932-9
2. Westhovens R, Yocum D, Han J, et al.; START Study Group. 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
3. Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 130: 478-86
4. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *New Engl J Med* 1999; 340: 253-9
5. van Riel PLCM, Taggart AJ, Sany J, et al.; Add Enbrel or Replace Methotrexate Study Investigators. Efficacy and safety of combination etanercept and methotrexate versus etanercept alone in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate: the ADORE study. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1478-83
6. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, et al.; Adalimumab, a Fully Human Anti-Tumor Necrosis Factor α Monoclonal Antibody, for the Treatment of Rheumatoid Arthritis in Patients Taking Concomitant Methotrexate. The ARMADA Trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 35-45
7. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, 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
8. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, et al. 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; 363: 675-81
9. St Clair EW, van der Heijde DMFM, Smolen JS, 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
10. Goekoop-Ruiterman YPM, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, 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; 52: 3381-90
11. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *New Engl J Med* 2000; 343: 1586-93
12. Emery P, Breedveld FC, Hall S, et al. 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
13. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, 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; 54: 26-37
 14. Furst DE, Gaylis N, Bray V, et al. Open-label, pilot protocol of patients with rheumatoid arthritis who switch to infliximab after an incomplete response to etanercept: the opposite study. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 893-9
 15. Bombardieri S, Ruiz AA, Fardellone P, et al. Active rheumatoid arthritis (ReAct) study group. Effectiveness of adalimumab for rheumatoid arthritis in patients with a history of TNF-antagonist therapy in clinical practice. *Rheumatology* 2007; 46: 1191-9
 16. Emery P, Keystone E, Tony HP, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1516-23
 17. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2008; 371: 987-97
 18. Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, et al. Results of a two-year follow-up study of patients with rheumatoid arthritis who received a combination of abatacept and methotrexate. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 953-63
 19. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. The tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 2968-80
 20. Jones G, Sebba A, Gu J, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 88-96
 21. Bergman GJ, Hochberg MC, Boers M, et al. Indirect comparison of tocilizumab and other biologic agents in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. *Semin Arthritis Rheum* 2010; 39: 425-41