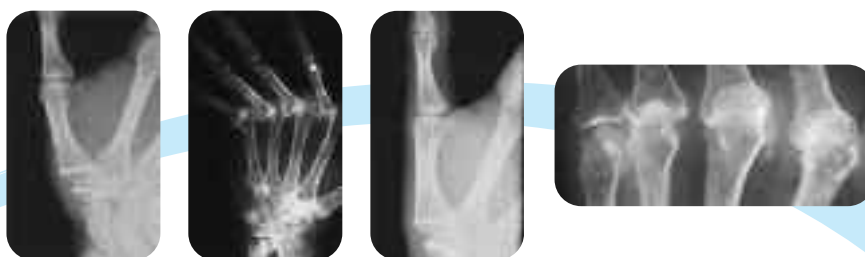


La monoterapia e le terapie di combinazione nell'artrite reumatoide: stato dell'arte

A cura di Fabiola Atzeni e PierCarlo Sarzi-Puttini

*U.O. di Reumatologia, Ospedale Luigi Sacco,
Azienda Ospedaliera-Polo Universitario, Milano*



La monoterapia e le terapie di combinazione nell'artrite reumatoide: stato dell'arte

Anno XII, N. 13, settembre 2009

ISSN 1974-6679

ISBN 978 88 7556 488 9

Comitato Editoriale

Laura Brogelli

Giuliana Gerardo

Claudio Oliveri

Siobhan Ward

Redazione

Rosy Bajetti

Produzione

Atlanta Biondi

Loredana Biscardi

Silvia Minora

Rita Sgreccia



Wolters Kluwer

Pharma Solutions

Wolters Kluwer Health Italy Ltd

Via B. Lanino, 5
20144 Milano

Via R. Gigante, 20
00143 Roma

© 2009 Wolters Kluwer Health

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

Direttore responsabile: Giulio Zuanetti

Finito di stampare nel mese di settembre 2009 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 Grant educativale.

ROCCZZ7793

La monoterapia e le terapie di combinazione nell'artrite reumatoide: stato dell'arte

A cura di Fabiola Atzeni e PierCarlo Sarzi-Puttini

U.O. di Reumatologia, Ospedale Luigi Sacco,
Azienda Ospedaliera-Polo Universitario, Milano

INDICE

Introduzione	3
Terapia dell'artrite reumatoide con i farmaci di fondo	4
<i>Early rheumatoid arthritis</i>	5
Definizione di paziente <i>non responder</i>	6
Terapia dell'artrite reumatoide con i farmaci biologici anti-TNF- α	6
Studi sull'efficacia clinica e radiologica dei farmaci anti-TNF- α in monoterapia rispetto a MTX in monoterapia nei pazienti affetti da <i>early RA</i>	7
Studi sull'efficacia clinica e radiologica dei farmaci anti-TNF- α in monoterapia nei pazienti affetti da artrite reumatoide <i>non responders</i> ai DMARD	11
Conclusioni	15
Bibliografia	16

Messaggi chiave

- L'artrite reumatoide (AR) è una patologia altamente invalidante.
- La patogenesi dell'AR è ancora ampiamente sconosciuta.
- L'utilizzo dei cosiddetti "farmaci di fondo", o DMARD, è negli anni diventato sempre più precoce e attualmente se ne consiglia l'utilizzo immediato dopo la conferma diagnostica.
- Alcuni pazienti non rispondono in modo soddisfacente ai DMARD o non assumono in maniera costante le terapie con il passare del tempo, pertanto non sempre i risultati sono ottimali.
- Attualmente gli agenti biologici anti-TNF- α sono disponibili per il trattamento dell'AR nei pazienti non responsivi o in quelli che hanno presentato una risposta parziale ai farmaci di fondo sia in combinazione con metotrexate (MTX) sia in monoterapia.
- Nei pazienti affetti da *early RA*, due studi hanno dimostrato che la monoterapia con gli agenti anti-TNF- α rallenta significativamente la progressione radiologica, oltre a migliorare il quadro clinico, ma non hanno documentato una superiorità del trattamento rispetto a MTX in monoterapia.
- Nei pazienti affetti da AR *non responders* ai DMARD, un primo studio ha dimostrato la maggiore efficacia della terapia di combinazione etanercept/MTX rispetto alla monoterapia con etanercept o MTX, ma non la superiorità di etanercept in monoterapia rispetto a MTX, mentre in un secondo studio è stata dimostrata l'efficacia statisticamente superiore di adalimumab in monoterapia rispetto al placebo.

Introduzione

L'artrite reumatoide (AR) è una malattia infiammatoria cronica che coinvolge prevalentemente le articolazioni diartrodiali, anche se può interessare ogni distretto dell'organismo^[1,2]. La patogenesi di questa patologia è ancora in gran parte sconosciuta, ma si può proporre un modello di sviluppo dell'AR e degli eventi patogenetici a essa associati che implica l'intervento della suscettibilità genetica dell'autoimmunità, dell'infiammazione cronica e della distruzione articolare.

Un evento scatenante, autoimmune o infettivo, dà inizio al processo infiammatorio articolare. Complesse interazioni tra molte

plici tipi di cellule immunocompetenti e le loro citochine, proteasi e fattori di crescita determinano la distruzione articolare e le eventuali complicanze sistemiche (**Figura 1**)^[3-8].

L'AR è una malattia altamente invalidante che colpisce lo 0,5-1% della popolazione e comporta una significativa riduzione della qualità della vita e la perdita della capacità lavorativa entro 10 anni dall'esordio dei primi sintomi in oltre il 50% dei pazienti^[1,2]. Il sesso femminile è più colpito di quello maschile, con un rapporto F:M di 3:1^[9]. L'esordio può avvenire a qualunque età, ma più frequentemente nella quarta e quinta decade di vita. Il quadro clini-

Figura 1. Cellule e mediatori solubili nella risposta infiammatoria dell'artrite reumatoide (modificata graficamente da^[6-8]).

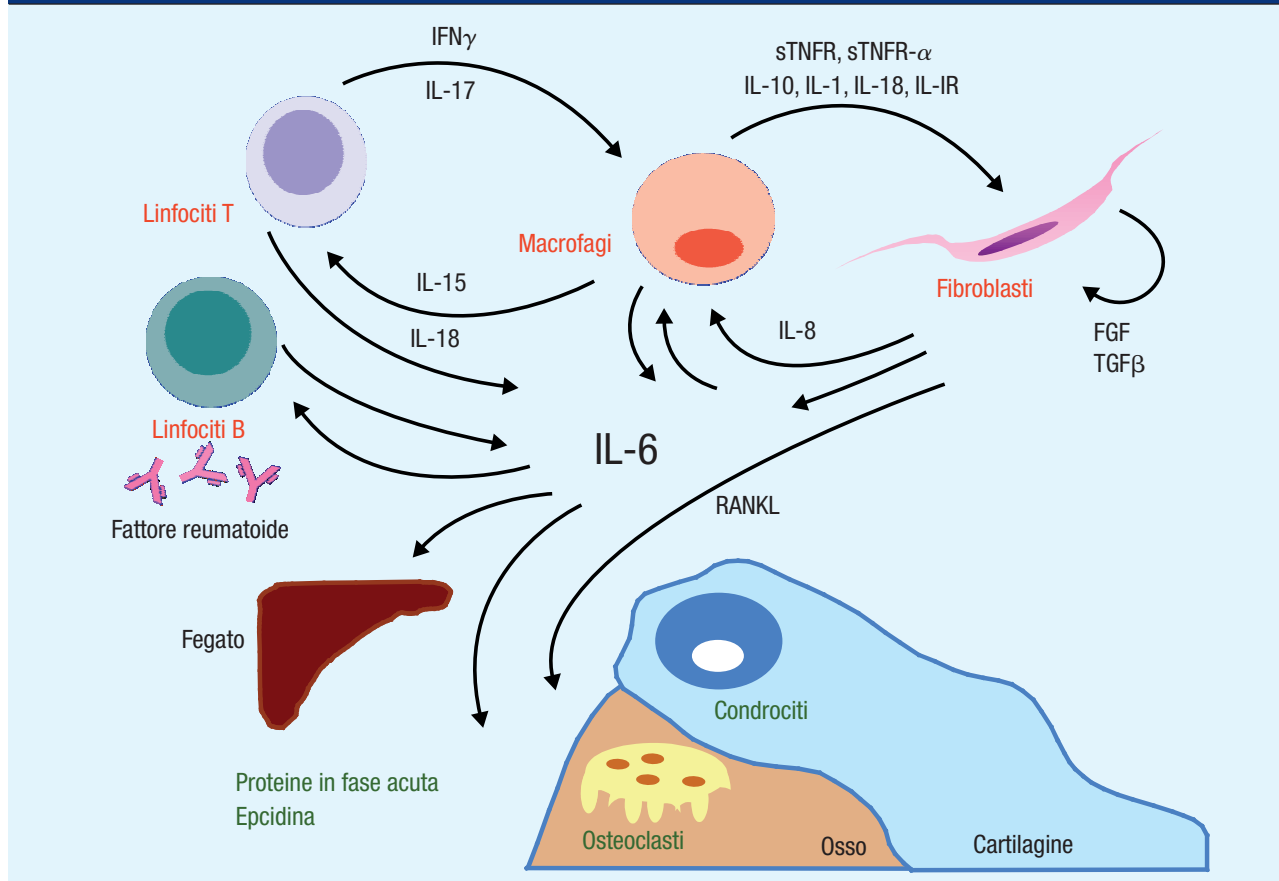


Tabella 1. Criteri classificativi dell'*American College of Rheumatology* (ACR) per l'artrite reumatoide. I primi 4 criteri devono essere presenti per almeno 6 settimane ed è necessaria la presenza di almeno 4 criteri (elaborata graficamente da^[10])

- Rigidità mattutina; rigidità dolorosa superiore a 1 ora in sede articolare ed extra-articolare
- Artrite di almeno 3 distretti articolari; artrite di almeno 3 gruppi di articolazioni tra le 14 possibili sedi. Tali manifestazioni devono essere osservate da un medico
- Artrite delle articolazioni delle mani; tumefazione di almeno un distretto articolare di un polso, di un'articolazione metacarpofalangea e/o interfalangea prossimale
- Artrite simmetrica; contemporaneo coinvolgimento delle stesse aree articolari in entrambe le parti del corpo
- Noduli reumatoidi; noduli sottocutanei, osservati dal medico, sulle prominenze ossee, sulle superfici estensorie o periarticolari
- Fattore reumatoide nel siero; livelli elevati di fattore reumatoide sierico, dimostrati con qualsiasi metodica
- Alterazioni radiologiche; alterazioni radiologiche tipiche dell'artrite reumatoide sui radiogrammi eseguiti in proiezione antero-posteriore, nella mano e nei polsi

Tabella 2. Parametri del "core set" per la valutazione dell'attività e della severità dell'artrite reumatoide, secondo l'*American College of Rheumatology* (ACR) [elaborata graficamente da^[10]]

1. Numero di articolazioni dolenti (68 articolazioni)
2. Numero di articolazioni tumefatte (66 articolazioni)
3. Attività globale di malattia secondo il paziente (VAS o *Likert scale*)
4. Attività globale di malattia secondo il medico (VAS o *Likert scale*)
5. Dolore valutato dal paziente (VAS o *Likert scale*)
6. Disabilità funzionale secondo il giudizio del paziente (HAQ, AIMS2)
7. Reattanti della fase acuta (VES o PCR)

AIMS2, *Arthritis Impact Measurement Scales*; HAQ, *Health Assessment Questionnaire*; PCR, proteina C reattiva; VAS, *visual analogue scale*; VES, velocità di eritrosedimentazione.

co dell'AR è definito ancora oggi dai criteri classificativi dell'*American College of Rheumatology* (ACR) del 1987 (**Tabella 1 e 2**)^[10].

Scopo di questo articolo è analizzare le strategie terapeutiche utilizzate per il trattamento dell'AR negli ultimi decenni, focalizzando l'attenzione sugli studi che hanno valutato l'efficacia clinica e radiologica degli agenti anti-*tumor necrosis factor* (TNF) in monoterapia o in combinazione con metotrexate (MTX) rispetto a MTX, al placebo o alla monoterapia con gli stessi agenti anti-TNF nei pazienti affetti da *early rheumatoid arthritis* o con AR *non responders* ai farmaci antireumatici modificanti la malattia (*disease-modifying antirheumatic drugs*, DMARD).

Terapia dell'artrite reumatoide con i farmaci di fondo

Fino a pochi anni fa i farmaci utilizzati nel trattamento dell'AR erano suddivisi, secondo la sequenza del loro impiego, in farmaci di prima linea (analgesici, antinfiammatori) e di seconda linea (farmaci di fondo). La terapia con i cosiddetti "farmaci di fondo" o DMARD è, negli anni, diventata di utilizzo sempre più precoce, e attualmente se ne consiglia l'uso immediato a conferma diagnostica avvenuta, pertanto anche nei pazienti con durata di malattia inferiore a 3-6 mesi^[11,12].

Molti sono i DMARD utilizzati per il trattamento dell'AR ma, attualmente, MTX, pro-

Tabella 3. Approcci terapeutici con i farmaci di fondo

Monoterapia	Terapia di combinazione
<ul style="list-style-type: none"> • Antimalarici, salazopirina, sali d'oro nelle forme più lievi • Metotrexate o leflunomide; in tutte le altre forme farmaci biologici 	<ul style="list-style-type: none"> • Metotrexate + antimalarico • Metotrexate + ciclosporina • Metotrexate + ciclosporina + antimalarico • Metotrexate + leflunomide • Metotrexate + salazopirina • Metotrexate + salazopirina + antimalarico • Leflunomide + altro DMARD

DMARD, farmaci antireumatici modificanti la malattia.

Tabella 4. Riassunto delle differenze fra terapia di combinazione vs monoterapia con i DMARD

Terapia di combinazione vs monoterapia	Efficacia	Effetti collaterali
Sulfasalazina/MTX vs monoterapia con MTX	L'efficacia sulla funzionalità articolare è sovrapponibile per tutti i pazienti trattati. Nei pazienti con <i>early RA</i> la risposta clinica ACR20 e le modificazioni radiologiche sono sovrapponibili, mentre la terapia combinata ha dato risultati migliori nel controllo dell'attività di malattia	Nessuna differenza
MTX/sulfasalazina/idrossiclorochina + steroide vs 1 tra i farmaci DMARD	Nei pazienti trattati con la triplice terapia + steroide la risposta ACR50, l'efficacia sull'attività di malattia e la progressione radiologica sono superiori rispetto a quelle ottenute con la monoterapia	Nessuna differenza

ACR, American College of Rheumatology; DMARD, farmaci antireumatici modificanti la malattia; MTX, metotrexate.

tabilmente per la minore tossicità e per l'efficacia dimostrata, è considerato il farmaco di riferimento^[13]. I DMARD possono essere utilizzati nella terapia dell'AR in monoterapia o in terapia di combinazione (combinazione doppia, tripla o quadrupla) [*Tabella 3*].

La combinazione di più farmaci di fondo è destinata al trattamento dei pazienti *non responders* alla monoterapia^[14,15]. Scopo della terapia di combinazione è ridurre la dose del singolo farmaco e sfruttare le sinergie appartenenti a farmaci dotati di meccanismi d'azione differenti. Recentemente sono state pubblicate rassegne di diversi articoli che descrivono le terapie di combinazione con DMARD nei pazien-

ti affetti da AR, dalle quali risulta che, sebbene le combinazioni tra farmaci siano frequentemente utilizzate, non tutte sono realmente efficaci e tollerate dai pazienti. Gli studi controllati hanno dimostrato che le combinazioni più efficaci sono le seguenti: ciclosporina/MTX, MTX/salazopirina, MTX/salazopirina/idrossiclorochina, MTX/leflunomide e MTX/farmaci biologici (*Tabella 4*).

Early rheumatoid arthritis

Numerosi dati clinici dimostrano che un trattamento precoce è in grado di modificare in

modo sostanziale l'evoluzione e il decorso della malattia^[16]. Si è pertanto sviluppato il concetto di "window of opportunity", vale a dire di un periodo iniziale di malattia particolarmente sensibile all'azione dei DMARD, durante il quale sembra possibile un impatto significativo sulla progressione della malattia^[17]. Si parla quindi di *early rheumatoid arthritis* (*early RA*) o di AR all'esordio^[18,19]. In realtà, che cosa s'intende con il termine *early RA*? In quale momento e per quanto tempo l'AR può essere considerata *early*? Qual è la differenza tra *early RA* e *very early rheumatoid arthritis* (VERA)? Quando si passa dall'*early RA* all'AR? Si può predire l'AR in uno stadio di *early RA* o artrite indifferenziata?

Attualmente, non è possibile definire l'*early RA* basandosi sui meccanismi patogenetici, ossia prima che si instaurino irreversibili danni strutturali e meccanismi di immunoflogosi; esiste invece una definizione effettuata sulla base del termine di tempo, che è stata ottenuta utilizzando misure convenzionali derivate da studi condotti su ampie casistiche, ma purtroppo non adeguata al singolo paziente^[17]. Convenzionalmente, si parla di VERA quando la durata di malattia è < 3 mesi, di *early RA* quando è < 1 anno, di *late rheumatoid arthritis* quando la durata è compresa tra 1 e 5 anni e di *very late rheumatoid arthritis* quando è > 5 anni (**Tabella 5**).

Tabella 5. Classificazione dell'artrite reumatoide sulla base del termine di tempo

<i>Very early rheumatoid arthritis</i> (VERA)	Durata di malattia < 3 mesi
<i>Early rheumatoid arthritis</i> (<i>early RA</i>)	Durata di malattia < 1 anno
<i>Late rheumatoid arthritis</i>	Durata di malattia compresa tra 1 e 5 anni
<i>Very late rheumatoid arthritis</i>	Durata di malattia > 5 anni

Definizione di paziente non responder

Alcuni pazienti non rispondono in modo soddisfacente ai DMARD o non assumono in maniera costante le terapie con il passare del tempo, pertanto non sempre i risultati sono quelli desiderati.

Secondo le linee guida britanniche, un paziente viene considerato *non responder* quando dopo 6 mesi di terapia il miglioramento clinico raggiunto utilizzando il *Disease Activity Score in 28 joints* (DAS28) è < 1,2^[20]. Secondo le linee guida francesi, un paziente viene considerato *non responder* se non raggiunge un miglioramento clinico DAS28 > 1,2 e almeno una risposta ACR20 dopo 8-12 settimane di trattamento^[21].

In realtà, queste linee guida non sono sempre seguite; alcune volte è il medico che, basandosi sui dati clinici, decide se interrompere e sostituire il primo farmaco con un altro.

Terapia dell'artrite reumatoide con i farmaci biologici anti-TNF- α

Questi farmaci sono comunemente chiamati biologici o biotecnologici, in quanto ottenuti mediante tecniche di biologia molecolare^[22,23]. Sono dotati di attività antinfiammatoria, mediata dalla neutralizzazione di un'importante citochina proinfiammatoria: il *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α).

Attualmente gli agenti biologici anti-TNF- α sono disponibili per il trattamento dell'AR nei pazienti *non responders* o che hanno ottenuto una risposta parziale ai farmaci di fondo sia in combinazione con MTX sia in monoterapia^[24].

Studi sull'efficacia clinica e radiologica dei farmaci anti-TNF- α in monoterapia rispetto a MTX in monoterapia nei pazienti affetti da *early RA*

Lo studio *Early Rheumatoid Arthritis* (ERA) è stato il primo *trial* clinico randomizzato, controllato, nel quale è stata confrontata l'efficacia di etanercept in monoterapia con quella di MTX in monoterapia nei pazienti affetti da *early RA*, MTX *naïve* (durata di malattia ≤ 3 anni)^[25,26].

In questo studio randomizzato, in doppio cieco, è stato somministrato, per un anno, etanercept due volte a settimana (25 mg o 10 mg sottocute) o MTX per os una volta a settimana (dose media 19 mg/sett). L'attività di malattia e la risposta clinica sono state valutate secondo i criteri ACR e la progressione radiologica è stata valutata con il metodo di Sharp,

che prevede uno score separato per le erosioni e per la riduzione della rima articolare.

Dei 632 pazienti arruolati al basale, 512 sono stati inclusi nello studio di estensione a 2 anni.

Entro i primi mesi di trattamento i pazienti trattati con etanercept alla dose di 25 mg due volte a settimana presentavano una risposta clinica secondo i criteri ACR20, ACR50 e ACR70 significativamente superiore a quella osservata nei pazienti trattati con MTX. Se si osservano le risposte ACR20 e ACR50 dal quinto mese in avanti e la risposta ACR70 dal settimo mese in avanti, si osserva la perdita della superiorità statistica di etanercept 25 mg *vs* MTX (**Figura 2**)^[25].

Figura 2. Percentuale di pazienti con artrite reumatoide che hanno evidenziato un miglioramento secondo i criteri ACR20, ACR50 e ACR70 durante il trattamento con etanercept 25 mg, etanercept 10 mg o metotrexate (MTX). Gli asterischi indicano la differenza significativa ($p < 0,05$) tra il gruppo MTX e il gruppo trattato con etanercept 25 mg (modificata graficamente da^[25]).

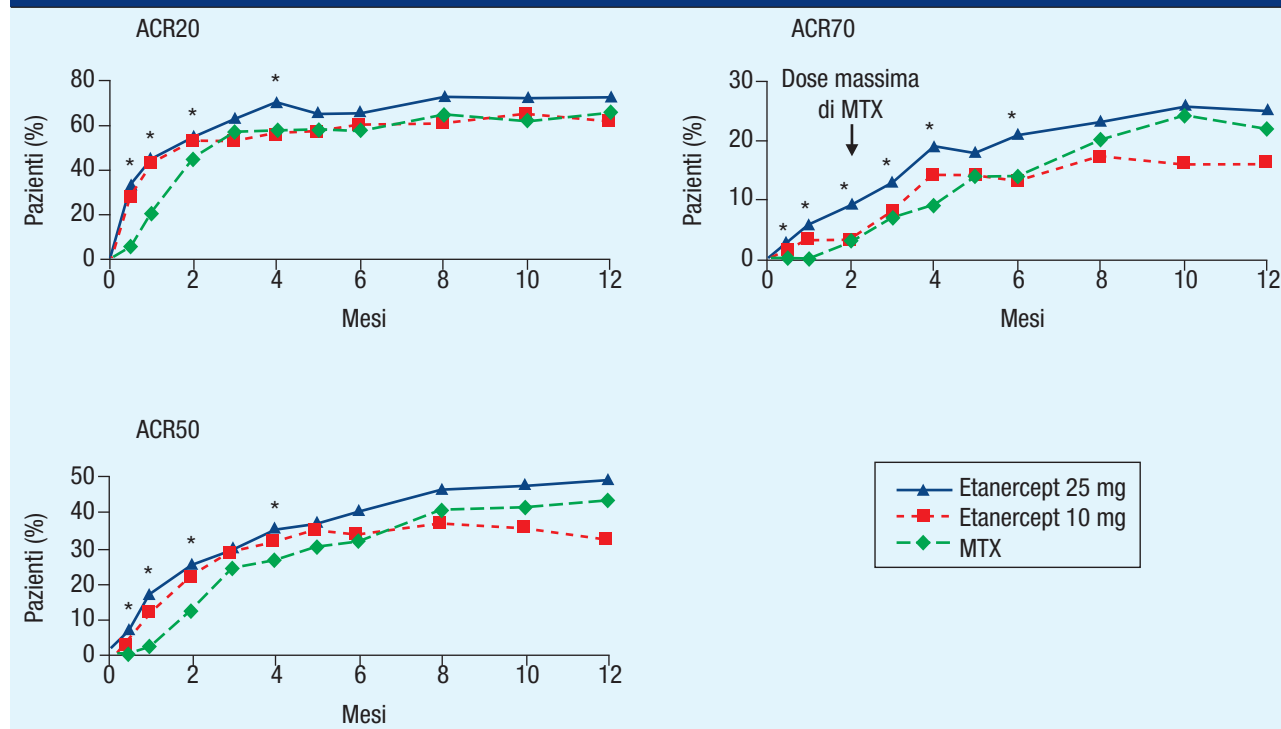
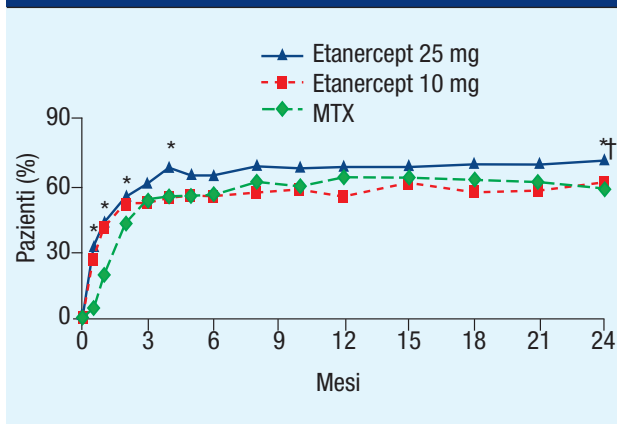


Figura 3. Percentuale di pazienti con risposta ACR20 a 24 mesi. * $p < 0,05$ vs etanercept 10 mg; † $p < 0,05$ vs metotrexate (MTX) [modificata graficamente da^[26]].



A 12 mesi i pazienti che hanno raggiunto la risposta clinica secondo i criteri ACR20 sono stati pari al 72% tra i soggetti trattati con etanercept 25 mg e al 65% tra quelli trattati con MTX ($p = 0,16$; statisticamente non significativo). Andamenti simili sono stati riportati per le risposte ACR50 e ACR70. Se invece si confrontano le aree sotto la curva delle risposte ACR20, ACR50 e ACR70, nei due gruppi a 12 mesi, queste sono risultate significativamente superiori nel gruppo trattato con etanercept rispetto a quello trattato con MTX ($p < 0,03$ per tutti i confronti).

A 24 mesi, un numero significativamente maggiore di pazienti in trattamento con etanercept 25 mg rispetto a quelli in trattamento con MTX aveva raggiunto una risposta ACR20 (72% *versus* 59%, $p = 0,005$), mentre la percentuale di risposte ACR50 era stata rispettivamente del 49% nel gruppo trattato con etanercept 25 mg e del 42% nel gruppo trattato con MTX (p statisticamente non significativo) e le percentuali di risposte ACR70 erano state rispettivamente del 29% e del 24% (p statisticamente non significativo) [Figura 3]^[26].

A due anni la progressione del danno radiologico era significativamente inferiore nel gruppo trattato con etanercept 25 mg rispet-

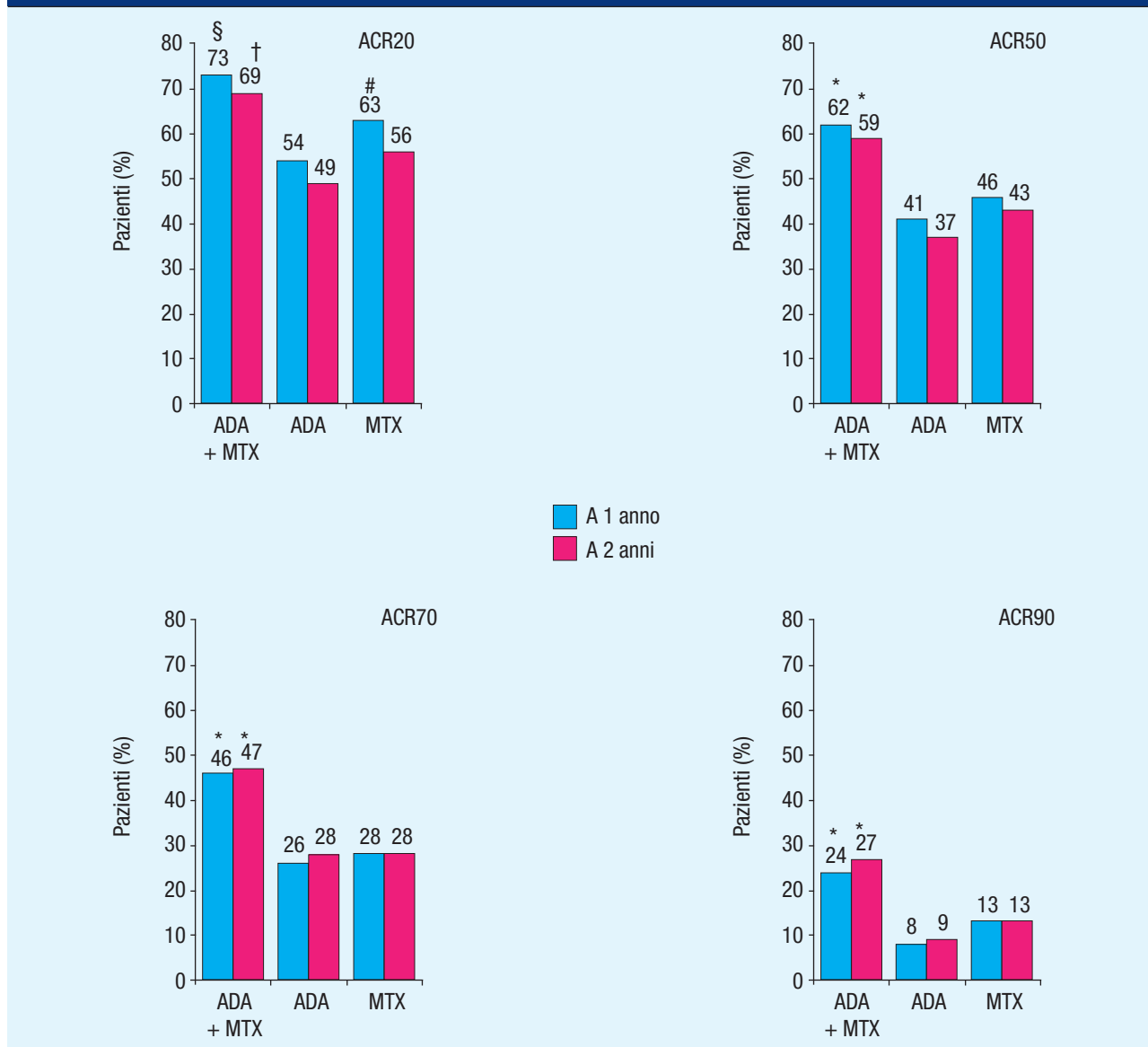
to a quello trattato con MTX. La variazione media del punteggio totale dello score di Sharp è stata di 1,3 unità nel gruppo trattato con etanercept 25 mg rispetto a 3,2 in quello trattato con MTX ($p = 0,001$). Nel 63% dei pazienti trattati con etanercept 25 mg rispetto al 51% di quelli trattati con MTX, il punteggio totale dello score di Sharp non è risultato aumentato ($p = 0,017$) e nel 70% dei pazienti trattati con etanercept rispetto al 58% di quelli trattati con MTX non è stato osservato un aumento delle erosioni articolari ($p = 0,012$). Etanercept in monoterapia è quindi risultato più efficace rispetto a MTX nel ridurre l'attività di malattia, bloccando la progressione del danno radiologico a 2 anni nei pazienti affetti da severa *early RA*.

Il *trial* PREMIER^[27] è uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato, di fase III, il cui obiettivo è stato valutare l'efficacia e la sicurezza di adalimumab in combinazione con MTX, *versus* MTX o adalimumab in monoterapia in pazienti affetti da *early RA* severa (durata di malattia < 1 anno), MTX-*naïve*. Altri *endpoints* primari sono stati la valutazione a un anno della percentuale di pazienti con la risposta ACR50 e le variazioni medie, a partire dal basale, dello score di Sharp.

I pazienti sono stati suddivisi in tre gruppi: pazienti trattati con adalimumab 40 mg sottocute ogni 2 settimane in combinazione con MTX (20 mg/sett), adalimumab 40 mg in monoterapia ogni 15 giorni e MTX in monoterapia per os una volta a settimana. Nello studio sono stati arruolati 799 pazienti MTX-*naïve*, di cui 539 hanno completato lo studio di estensione a 2 anni.

Al controllo a un anno la risposta ACR50 è stata raggiunta dal 62% dei pazienti in terapia di combinazione rispetto al 41% dei pazienti in monoterapia con adalimumab e al

Figura 4. Percentuale di pazienti con risposte ACR20, ACR50, ACR70 e ACR90 a 1 anno e a 2 anni. § $p < 0,001$ vs adalimumab (ADA) da solo e $p = 0,022$ vs metotrexate (MTX) da solo; † $p < 0,001$ vs ADA da solo e $p = 0,002$ vs MTX da solo; # $p = 0,043$ vs ADA da solo; * $p < 0,001$ vs ADA da solo e vs MTX da solo (modificata graficamente da^[27]).



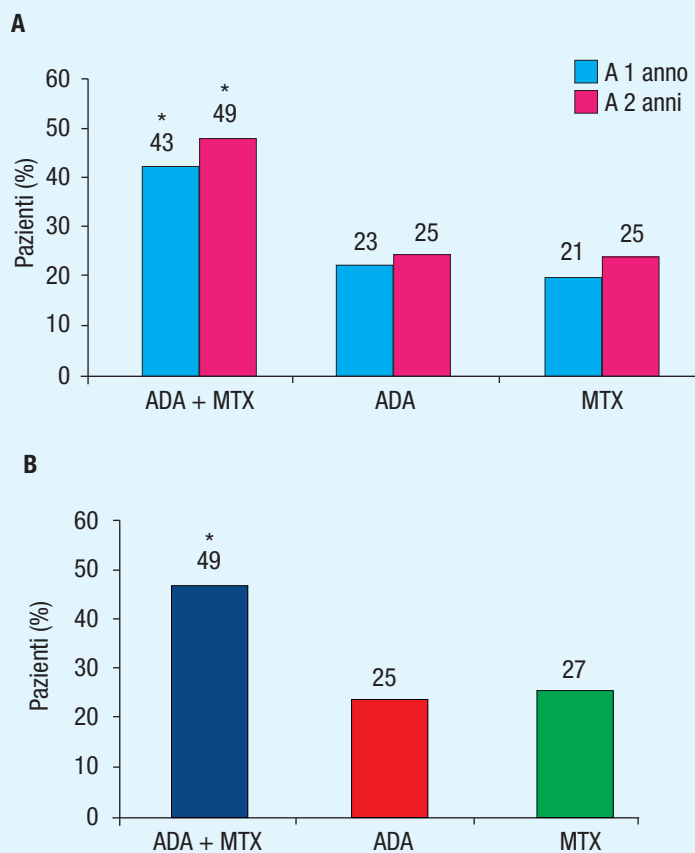
46% dei pazienti trattati con MTX in monoterapia ($p < 0,001$ per entrambi i trattamenti rispetto alla terapia di combinazione). Non sono state osservate differenze statisticamente significative tra i pazienti trattati con adalimumab in monoterapia rispetto a quelli trattati con MTX per la risposta ACR50.

A 2 anni il gruppo trattato con la terapia di combinazione ha mantenuto una risposta

ACR50 superiore a quella con adalimumab e MTX ($p < 0,001$). Risultati simili sono stati riportati per le risposte ACR20, ACR70 e ACR90 (Figura 4)^[27].

A un anno la remissione definita come DAS28 < 2,6 è stata raggiunta dal 43% dei pazienti in trattamento con la terapia di combinazione rispetto al 23% dei pazienti in monoterapia con adalimumab e al 21% dei pazien-

Figura 5. A) Percentuale di pazienti con remissione clinica (DAS28 < 2,6) a 1 anno e a 2 anni. **B)** Percentuali di pazienti con risposta clinica maggiore (risposta ACR ottenuta e ininterrotta per ≥ 6 mesi) a 2 anni. * p < 0,001 vs adalimumab (ADA) da solo e vs metotrexate (MTX) da solo (modificata graficamente da^[27]).



ti in trattamento con MTX in monoterapia (per entrambi $p < 0,001$).

A 2 anni la remissione clinica è stata raggiunta dal 49% dei pazienti in terapia di combinazione rispetto al 25% dei pazienti in monoterapia con adalimumab e al 25% dei pazienti trattati con MTX (per entrambi $p < 0,001$) [Figura 5]^[27].

A differenza delle risposte ACR e DAS28 risultate statisticamente simili tra adalimumab in monoterapia e MTX in monoterapia, è emerso che nei pazienti trattati con adalimumab in monoterapia a 1 e 2 anni si è ottenuta una minore progressione radiologica, statisticamente significativa rispetto a MTX in monoterapia.

Studi sull'efficacia clinica e radiologica dei farmaci anti-TNF- α in monoterapia nei pazienti affetti da artrite reumatoide non responders ai DMARD

Il *Trial of Etanercept and Methotrexate with Radiographic Patient Outcomes* (TEMPO) è stato disegnato come uno studio multicentrico, in doppio cieco, randomizzato a 3 anni, con lo scopo di confrontare tra loro MTX ed etanercept in monoterapia e la combinazione MTX ed etanercept in 686 pazienti affetti da AR in fase attiva *non responders* ai DMARD (escluso MTX)^[28-30].

L'obiettivo primario è stato valutare la risposta secondo i criteri ACR, rappresentata come area sotto la curva a 6 mesi, e la variazione rispetto al basale del danno articolare, valutato con lo score di Sharp modificato da van der Heijde a un anno.

Inoltre, sono state valutate l'attività di malattia e la remissione mediante il DAS e il DAS28 a 3 anni. La remissione è stata definita come DAS < 1,6 o DAS28 < 2,6. La risposta clinica è stata valutata a intervalli di tempo regolari tramite i criteri di risposta ACR20, ACR50 e ACR70.

Dopo 6 mesi di trattamento la variazione della risposta secondo i criteri ACR (rappresentata come area sotto la curva) è risultata maggiore per il gruppo trattato con la terapia di combinazione rispetto al gruppo trattato con etanercept o MTX in monoterapia [18,3%-anni (intervallo di confidenza [IC] al 95% 17,1-19,6) *vs* 14,7%-anni (IC 95% 13,5-16,0), $p < 0,0001$ e 12,2%-anni (IC 95% 11,0-13,4), $p < 0,0001$].

La differenza media dell'area sotto la curva tra la terapia di combinazione e MTX in monoterapia è stata di 6,1 (IC 95% 4,5-7,8, $p < 0,0001$) e tra etanercept in monoterapia e MTX in monoterapia è stata di 2,5 (IC 95% 0,8-4,2, $p = 0,0034$)^[28].

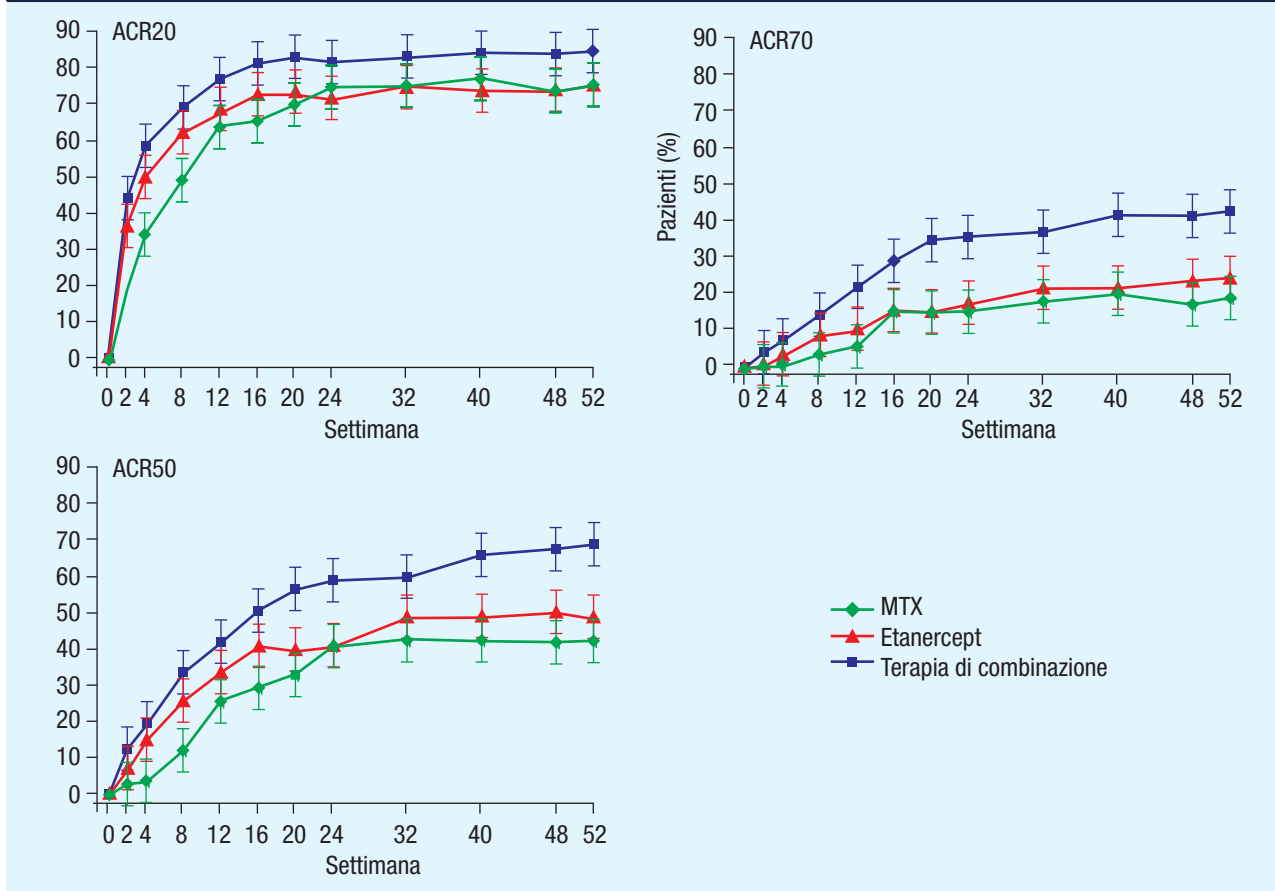
Alla 52^a settimana lo studio ha dimostrato che le risposte ACR20 sono state raggiunte dall'85% dei pazienti trattati con la terapia combinata *vs* il 76% e il 75% dei pazienti trattati, rispettivamente, con etanercept e MTX in monoterapia ($p = 0,0151$ per la combinazione *vs* etanercept in monoterapia; $p = 0,0091$ per la combinazione *vs* MTX in monoterapia). Le risposte ACR50 sono state raggiunte dal 69% dei pazienti trattati con la terapia di combinazione e dal 48% e 43% dei pazienti trattati, rispettivamente, con etanercept e MTX in monoterapia ($p < 0,0001$ per la terapia di combinazione *vs* entrambe le monoterapie), mentre il 43% dei pazienti trattati con la terapia di combinazione ha ottenuto una risposta ACR70 *vs* il 24% e il 19% dei pazienti trattati rispettivamente con etanercept e MTX ($p < 0,0001$ per la terapia combinata *vs* entrambe le monoterapie) [**Figura 6**]^[28].

A 3 anni le analisi di efficacia sono state effettuate con il metodo LOCF (*last observation carried forward*) e con la "completers analysis".

L'analisi LOCF ha dimostrato che, nei pazienti trattati con la terapia di combinazione, i valori del DAS a 3 anni migliorano in maniera statisticamente significativa rispetto ai pazienti trattati con etanercept o MTX in monoterapia.

Anche nella "completers analysis" lo studio a 3 anni ha dimostrato che il valore medio del DAS era simile per i gruppi trattati con etanercept o MTX in monoterapia, mentre il gruppo in terapia di combinazione presentava un valore medio del DAS (1,8) si-

Figura 6. Percentuale di pazienti con artrite reumatoide che hanno evidenziato un miglioramento rispetto al basale secondo i criteri ACR. MTX, metotrexate (modificata graficamente da^[28]).



gnificativamente inferiore rispetto ai due gruppi precedenti ($p < 0,01$) [Figura 7]^[30].

La percentuale di pazienti che hanno raggiunto la remissione definita come DAS < 1,6 e DAS28 < 2,6 è riportata nella **Tabella 6**^[30].

Inoltre, si è osservato che la terapia di combinazione e la monoterapia con etanercept determinavano una minore progressione radiologica rispetto a MTX in monoterapia ($p < 0,05$).

Si può quindi affermare che etanercept, in combinazione con MTX, ha dimostrato un'efficacia superiore rispetto a quella di entrambe le monoterapie, con il raggiungimento della remissione e la riduzione della progressione radiologica. La monoterapia con etanercept, nonostante abbia documentato una minore progressione del danno articolare,

non ha dimostrato in ogni parametro di efficacia una superiorità statisticamente significativa rispetto alla monoterapia con MTX.

In uno studio in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo, di fase III^[31] – DE011 –, sono state valutate, a 26 settimane, l'efficacia e la sicurezza di adalimumab in monoterapia in pazienti affetti da AR *non responders* ai DMARD. Sono stati arruolati 544 pazienti affetti da AR, randomizzati a ricevere adalimumab alla dose di 20 mg sottocute ogni 15 giorni o ogni 7 giorni, o adalimumab alla dose di 40 mg sottocute ogni 2 settimane, o placebo. L'obiettivo primario è stato valutare la risposta clinica ACR20; obiettivo secondario è stato valutare la risposta clinica ACR50 e ACR70, la risposta EULAR (*European Lea-*

Figura 7. DAS e pazienti in remissione. **A)** Valore medio del DAS in base all'analisi univariata LOCF (*last observation carried forward*). **B)** Valore medio del DAS in base all'analisi multivariata GEE (*generalized estimating equation*). **C)** Pazienti in remissione in base all'analisi univariata LOCF. **D)** Pazienti in remissione in base all'analisi multivariata GEE. † p < 0,05 vs metotrexate (MTX); ‡ p < 0,05 vs etanercept; * p < 0,05 vs MTX (modificata graficamente da^[30]).

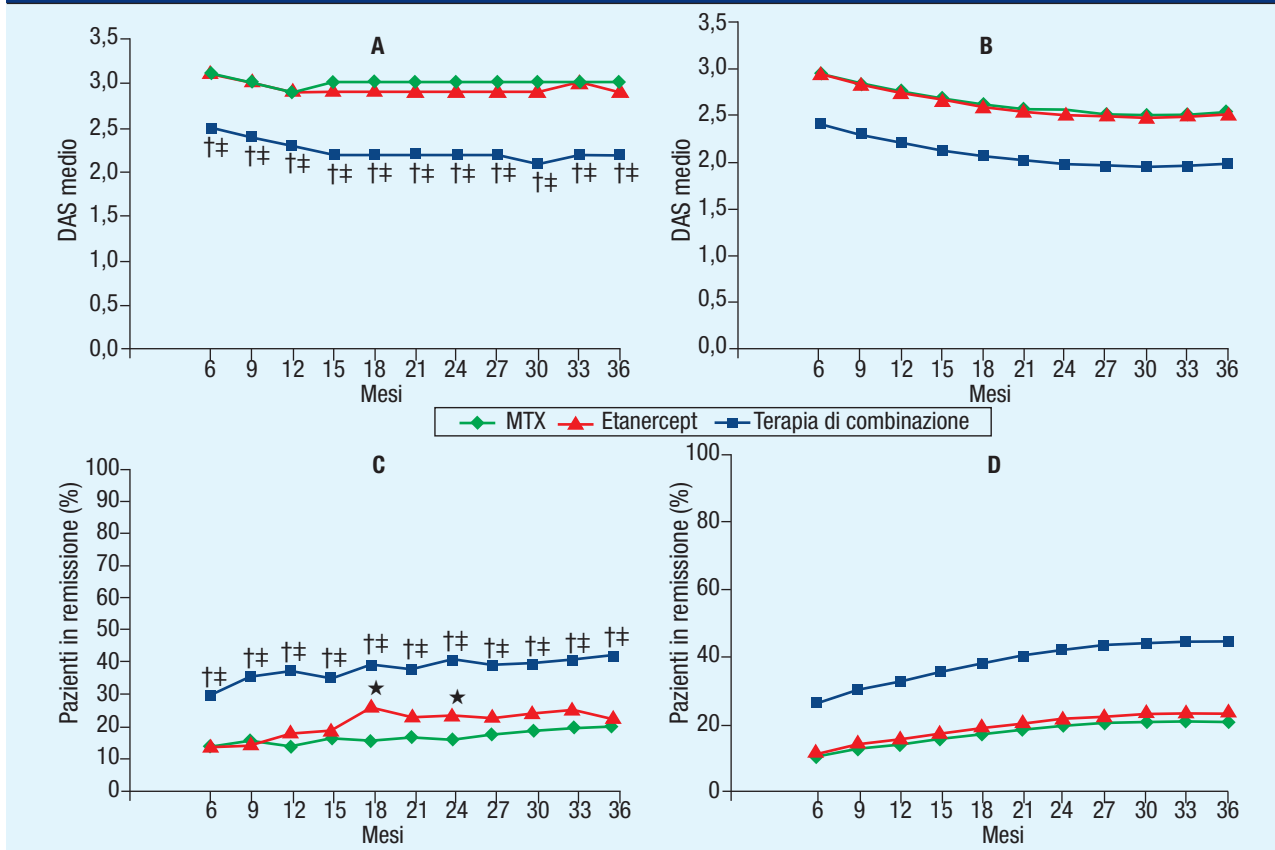


Tabella 6. Remissione a 1, 2 e 3 anni secondo il DAS e il DAS28* (modificata graficamente da^[30])

	Analisi LOCF			"Completers analysis"		
	MTX	Etanercept	Etanercept + MTX	MTX	Etanercept	Etanercept + MTX
DAS < 1,6						
A 1 anno	14,0	17,5	37,2 ^{††}	19,2	21,3	42,1 ^{††}
A 2 anni	15,8	23,3 [§]	40,7 ^{††}	24,8	31,1	51,2 ^{††}
A 3 anni	17,5	21,5	40,7 ^{††}	28,0	30,8	51,5 ^{††}
DAS28 < 2,6						
A 1 anno	17,1	17,5	38,1 ^{††}	21,8	22,0	43,2 ^{††}
A 2 anni	18,9	22,4	42,4 ^{††}	25,6	29,6	53,7 ^{††}
A 3 anni	18,9	20,6	40,3 ^{††}	36,0	30,8	51,1 [†]

* I valori sono le percentuali di pazienti con malattia in remissione. I valori derivano dall'analisi LOCF e dalla "completers analysis". L'analisi LOCF è stata effettuata su 228 pazienti nel gruppo MTX, 223 pazienti nel gruppo etanercept e 190 pazienti nel gruppo trattato con la terapia di combinazione (etanercept + MTX). La "completers analysis", a 1 anno, è stata eseguita su 156 pazienti nel gruppo MTX, 164 pazienti nel gruppo etanercept e 190 pazienti nel gruppo trattato con la terapia di combinazione; a 2 anni, è stata effettuata su 117 pazienti nel gruppo MTX, 135 pazienti nel gruppo etanercept e 162 pazienti nel gruppo trattato con la terapia di combinazione; a 3 anni, è stata effettuata su 82 pazienti nel gruppo MTX, 98 pazienti nel gruppo etanercept e 124 pazienti nel gruppo trattato con la terapia di combinazione. † p < 0,01 vs MTX; ‡ p < 0,01 vs etanercept; § p < 0,05 vs MTX. DAS, Disease Activity Score; DAS28, Disease Activity Score in 28 joints; LOCF, last observation carried forward; MTX, metotrexate.

Tabella 7. Risposta clinica secondo i criteri ACR ed EULAR alle settimane 2 e 26 (valori osservati) [modificata graficamente da^[31]]

Risposta	Adalimumab sc				Placebo (n = 110)
	20 mg		40 mg		
	Ogni 2 settimane (n = 106)	Settimanalmente (n = 112)	Ogni 2 settimane (n = 113)	Settimanalmente (n = 103)	
ACR20					
Settimana 2	40 (37,7) [‡]	43 (38,4) [‡]	40 (35,4) [‡]	34 (33,0) [‡]	8 (7,3)
Settimana 26	38 (35,8) [†]	44 (39,3) [‡]	52 (46,0) [‡]	35 (53,4) [‡]	21 (19,1)
ACR50					
Settimana 2	5 (4,7) [*]	7 (6,3) [†]	11 (9,7) [‡]	11 (10,7) [‡]	0 (0,0)
Settimana 26	20 (18,9) [*]	23 (20,5) [†]	25 (22,1) [†]	36 (35,0) [‡]	8 (8,2)
ACR70					
Settimana 2	1 (0,9)	0 (0,0)	4 (3,5) [*]	2 (1,9)	0 (0,0)
Settimana 26	9 (8,5) [*]	11 (9,8) [*]	14 (12,4) [†]	19 (18,4) [‡]	2 (1,8)
EULAR: almeno moderata [§]					
Settimana 2	51 (48,1) [‡]	54 (48,2) [‡]	57 (50,4) [‡]	50 (48,5) [‡]	16 (14,5)
Settimana 26	44 (41,5) [*]	54 (48,2) [‡]	63 (55,8) [‡]	65 (63,1) [‡]	29 (26,4)
EULAR: buona					
Settimana 2	2 (1,9)	1 (0,9)	4 (3,5) [*]	1 (1,0)	0 (0,0)
Settimana 26	7 (6,6)	11 (9,8)	10 (8,8)	14 (13,6) [†]	4 (3,6)

I risultati sono riportati come numero (%).

Confronto vs placebo (test χ^2 di Pearson): * p < 0,05; † p < 0,01; ‡ p < 0,001.

[§] Nessuna risposta EULAR è definita come una diminuzione di DAS28 < 0,6 o > 0,6 ma ≤ 1,2 con DAS28 raggiunto > 5,1. Una buona risposta EULAR è definita come una diminuzione di DAS28 > 1,2 con DAS28 < 3,2. La restante percentuale di pazienti è stata classificata come risposta EULAR moderata. ACR, American College of Rheumatology; DAS, Disease Activity Score; DAS28, Disease Activity Score in 28 joints; EULAR, European League Against Rheumatism; sc, sottocute.

gue Against Rheumatism) e l'indice di disabilità HAQ (*Health Assessment Questionnaire*). Lo studio ha dimostrato che, dopo 26 settimane di trattamento, nei pazienti trattati con adalimumab (alla dose di 20 mg sottocute ogni 15 giorni o settimanalmente oppure con 40 mg ogni 2 settimane) la risposta clinica secondo i criteri ACR ed EULAR era significativamente superiore a quella osservata nei pazienti trattati con placebo (*Tabella 7*).

Inoltre, i pazienti trattati con adalimumab hanno evidenziato, rispetto a quelli trattati con placebo, un significativo miglioramento del valore medio dell'indice di disabilità HAQ.

Questo studio mette in evidenza che, nei pazienti affetti da AR *non responders* ai DMARD, adalimumab in monoterapia determina una risposta clinica significativa rispetto al placebo.

Conclusioni

Il metotrexate resta il DMARD più frequentemente utilizzato ed è lo standard raccomandato rispetto al quale i nuovi farmaci devono essere confrontati. Dall'analisi dei precedenti lavori emerge che:

- nei pazienti affetti da *early RA*, due studi hanno dimostrato che la monoterapia con gli agenti anti-TNF- α rallenta significativamente la progressione radiologica, oltre a migliorare il quadro clinico, ma non hanno documentato una superiorità del trattamento rispetto a MTX in monoterapia;
- nei pazienti affetti da AR *non responders* ai DMARD, un primo studio ha dimostrato la maggiore efficacia della terapia di com-

binazione etanercept/MTX rispetto alla monoterapia con etanercept o MTX, ma non ha dimostrato la superiorità di etanercept in monoterapia rispetto a MTX, mentre in un secondo studio è stata dimostrata l'efficacia statisticamente superiore di adalimumab in monoterapia rispetto al placebo.

Attualmente, poche sono le evidenze di altri farmaci dimostranti la superiorità in monoterapia rispetto a MTX, dal momento che né etanercept né adalimumab in monoterapia si sono dimostrati statisticamente superiori a MTX in base ai parametri di efficacia clinica standard negli studi ERA, PREMIER e TEMPO (**Tabella 8**).

Tabella 8. Lavori scientifici sui farmaci anti-TNF- α in monoterapia nei pazienti affetti da *early RA* o artrite reumatoide *non responders* ai DMARD

Studio	Popolazione	Risultati
ERA	Metotrexate <i>naïve</i>	Etanercept = metotrexate
PREMIER	Metotrexate <i>naïve</i>	Adalimumab = metotrexate
TEMPO	DMARD IR	Etanercept = metotrexate
DE011	DMARD IR	Adalimumab > placebo

Bibliografia

1. Harris ED. Clinical features of rheumatoid arthritis, Kelley's Textbook of Rheumatology. 7^a edizione. Philadelphia, PA, W.B. Saunders, 2005, pp. 1043-78
2. Pincus T, Callahan LF. What is the natural history of rheumatoid arthritis? *Rheum Dis Clin North Am* 1993; 19: 123-51
3. Weyand C, Goronzy JJ. The molecular basis of rheumatoid arthritis. *J Mol Med* 1997; 75: 772-85
4. van den Berg WB, van Lent PL, Joosten LA, Abdollahi-Roodsaz S, Koenders MI. Amplifying elements of arthritis and joint destruction. *Ann Rheum Dis* 2007; 66 (Suppl. 3): iii45-8
5. Yamada R, Yamamoto K. Mechanisms of disease: genetics of rheumatoid arthritis-ethnic differences in disease-associated genes. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007; 3: 644-50
6. Firestein GS. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature* 2003; 423: 356-61
7. Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, et al. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet* 2007; 370: 1861-74
8. Smolen JS, Steiner G. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Drug Discov* 2003; 2: 473-88
9. Dugowson CE, Koepsell TD, Vooigt LF, et al. Rheumatoid arthritis in women. Incidence rates in group health cooperative, Seattle, Washington, 1987-1989. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1502-7
10. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-24
11. Guidelines for management of rheumatoid arthritis. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee On Clinical Guidelines. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 713-22
12. Cannella AC, O'Dell JR. Is there still a role for traditional disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) in rheumatoid arthritis? *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15: 185-92
13. Kremer JM. Rational use of new and existing disease-modifying agents in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2001; 134: 695-706
14. Verhoeven AC, Boers M, Tugwell P. Combination therapy in rheumatoid arthritis: updated systematic review. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 612-9
15. Clark P, Casas E, Tugwell P, et al. Hydroxychloroquine compared with placebo in rheumatoid arthritis. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1993; 119: 1067-71
16. Amjadi-Begvand S, Khanna D, Park GS, et al. Dating the "window of therapeutic opportunity" in early rheumatoid arthritis: accuracy of patient recall of arthritis symptom onset. *J Rheumatol* 2004; 31: 1686-92
17. Quinn MA, Cox S. The evidence for early intervention. *Rheum Dis Clin North Am* 2005; 31: 575-89
18. Machold KP, Nell V, Stamm T, et al. Early rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18: 282-8
19. Young A. Early rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2005; 31: 659-79
20. Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, et al.; British Society for Rheumatology Biologics Register. Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor alpha agent to a second anti-tumor necrosis factor alpha agent in patients with rheumatoid arthritis: results from a large UK national cohort study. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 13-20
21. Fautrel B, Constantin A, Morel J, et al.; Rheumatism and Inflammation Club (CRI) and of the French Society for Rheumatology. Recommendations of the French Society for Rheumatology. TNF-alpha antagonist therapy in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2006; 73: 433-41
22. Skapenko A, Kalden JR, Schulze-Koops H. Treatment of rheumatoid arthritis in the third millennium. *Scand J Rheumatol* 2001; 30: 249-54
23. McLain DA. Rheumatoid arthritis—update on new therapies. *South Med J* 2001; 94: 893-5
24. Calabrese LH. Molecular differences in anticytokine therapies. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: 241-8
25. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1586-93
26. Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1443-50
27. 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
28. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, 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; 363: 675-81
29. van der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, 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; 54: 1063-74
30. van der Heijde D, Klareskog L, Landewé R, et al. Disease remission and sustained halting of radiographic progression with combination etanercept and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 3928-39
31. van de Putte LB, Atkins C, Malaise M, 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; 63: 508-16

