

Assessing Efficacy, Safety and Tolerability of Rituximab for Rheumatoid Arthritis: Meta-Analyses of Randomized Controlled Trials

Eficácia, Segurança e Tolerabilidade do Rituximab para o Tratamento da Artrite Reumatóide: Metanálises

Rafael Venson¹; Astrid Wiens Souza¹; Cassyano Januário Correr¹; Roberto Pontarolo^{1,2*}

¹Departamento de Farmácia da Universidade Federal do Paraná

²Departamento de Farmácia da Universidade Federal do Paraná; Campus Jardim Botânico;
Pref. Lothário Meissner Avenue, 632 - Jardim Botânico; 80210-170 – Curitiba – PR, Brazil;

Email: pontarolo@ufpr.br

* This work was financed by Araucária Foundation and INCT.

Abstract

Rheumatoid arthritis is a chronic disease with autoimmune nature. Rituximab is one of several pharmacological and nonpharmacological interventions which are used for its treatment and control. The aim of this study was to assess the efficacy, safety and tolerability of rituximab in the treatment of rheumatoid arthritis. A systematic review (up to June 2011) and meta-analyses were performed which included randomized controlled clinical trials that compared rituximab versus placebo, both with concomitant methotrexate. Only high or moderate quality studies were included. The efficacy was evaluated based on changes in ACR20, 50 and 70; the safety was assessed based on serious adverse events; and the tolerability was evaluated by the withdrawals due to adverse events. All these parameters were evaluated within 24 weeks of treatment. Four studies met the inclusion criteria, comprising 1 280 patients. The rituximab group presented higher efficacy results for ACR20, ACR50 and ACR70 (Relative Risk (*RR*) of 2,24 [1,86; 2,71], 3,29 [2,31; 4,68] and 3,90 [1,88; 8,09], respectively). For serious adverse events no significant difference between the groups was noticed (*RR* = 0,83 [0,54; 1,26]. For withdrawals due to AE, no statistically significant difference between the groups was obtained either (*RR* = 1,49 [0,46; 4,84]. In conclusion, the rituximab showed a higher efficacy compared to placebo without significant differences between the groups in terms of safety and tolerability.

Keywords: rituximab, rheumatoid arthritis, efficacy, biologic agent, meta-analysis

Resumo

A artrite reumatóide é uma patologia de natureza autoimune que apresenta diversas intervenções farmacológicas e não-farmacológicas para seu tratamento e controle, incluindo o rituximabe. O objetivo deste trabalho consistiu em avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade do rituximabe no tratamento da artrite reumatóide. Foram realizadas uma revisão sistemática (até junho de 2011) e meta-análises incluindo estudos clínicos controlados randomizados que comparassem o rituximabe com o placebo, ambos com concomitante metotrexato. Somente estudos com qualidade média ou alta foram incluídos. A eficácia foi avaliada baseando-se nas mudanças dos ACR20, 50 e 70; a segurança foi avaliada baseando-se nos eventos adversos sérios; a tolerabilidade foi avaliada pelos abandonos do tratamento devido a eventos adversos. Todos os parâmetros foram avaliados após 24 semanas de tratamento. Quatro estudos atingiram os critérios de inclusão, incluindo 1280 pacientes. O grupo do rituximabe apresentou maior eficácia para os parâmetros avaliados (ACR20, ACR50 e ACR70 – Risco Relativo (*RR*) de 2,24 [1,86; 2,71], 3,29 [2,31; 4,68] e 3,90 [1,88; 8,09], respectivamente). Para os eventos adversos sérios, não foi detectada diferença significativa entre os grupos (*RR* = 0,83 [0,54; 1,26]. Para os abandonos devido a eventos adversos, também não foi detectada diferença estatisticamente significativa entre os grupos (*RR* = 1,49 [0,46; 4,84]. Em conclusão, o rituximabe apresentou maior eficácia, quando comparado ao placebo, sem diferenças significativas entre os grupos em termos de segurança e tolerabilidade.

Palavras-chave: rituximabe, artrite reumatóide, eficácia, agente biológico, meta-análise

Received / Recebido: 03/06/2013

Accepted / Aceite: 20/11/13

Electronic Edition: <http://www.biomedicalandbiopharmaceuticalresearch.com>

Introduction

Rheumatoid arthritis is a systemic chronic disease which affects approximately 1 % of the adult population. This pathology has an autoimmune background and leads to joint inflammation and destruction, which in turn leads to a decrease in health-related quality of life, functional limitations and work disability mainly due to pain and fatigue (1, 2).

The pathologic consequences of rheumatoid arthritis are due to releasing of pro-inflammatory agents, such as cytokines, interleukins and tumor necrosis factor. This inflammatory cascade is initiated by activation of T and B cells (3-6) {Rubbert-Roth, 2009 #24}.

The B cells are responsible for presenting complex antigen-IgG to T cells. They are also responsible for T cell independent generation of TNF- α by tissue macrophages after stimulation by oligomeric IgG rheumatoid factor immune complexes. Rituximab is a chimeric monoclonal antibody against human-CD20; it leads to rapid depletion of CD20 positive B cells. The rituximab was shown to be safe and efficient for patients with inadequate response to TNF antagonists and methotrexate in some randomized clinical controlled trials (3-13). The objective of this study is to provide up-to-date evidence of the efficacy, safety and tolerability of rituximab in the treatment of rheumatoid arthritis.

Material and Methods

Two reviewers independently searched for randomized clinical controlled trials in databases (Medline, Embase, Chocrane Library, Scielo, Lilacs and International Pharmaceutical Abstract - IPA). The search spanned studies which had been published up to June 2011. The following terms were used: "rheumatoid arthritis AND rituximab". No search filters were used to restrict the type of study except for Medline (in which we only looked for clinical trials, meta-analyses and randomized clinical controlled trials) and for IPA (in which we only searched for original articles). The two reviewers extracted the data from articles in pre-prepared forms. Where there was a difference between data extracted by the reviewers, the discordant data were discussed and consensual values were adopted.

The studies included in the meta-analyses were randomized clinical controlled trials of rituximab (given as 1 course, 2 infusions of 1,000 mg each in days 1 and 15), in which patients were randomized to receive rituximab or placebo, both with concomitant methotrexate. Studies were included if adults patients had active rheumatoid arthritis, as defined by the American College of

Introdução

A artrite reumatoide é uma patologia sistêmica de curso crônico que afeta aproximadamente 1 % da população. Essa patologia tem um componente autoimune e leva à inflamação e degradação das articulações, levando a uma diminuição na qualidade de vida relacionada à saúde, a limitações funcionais e a incapacidade laboral principalmente devido a dor e a fadiga (1, 2).

As consequências patológicas da artrite reumatoide ocorrem devido à liberação de agentes pró-inflamatórios, como citocinas, interleucinas e fator de necrose tumoral. Essa cascata inflamatória é iniciada pela ativação de células T e B (3-6) {Rubbert-Roth, 2009 #24}.

As células B são responsáveis por apresentar o complexo antígeno-IgG às células T. Também são responsáveis pela geração independente de TNF- α pelas células T após a estimulação pelos complexos oligoméricos IgG fator reumatoide. O rituximabe é um anticorpo monoclonal quimérico contra células CD20 humanas; ele leva à depleção de células B CD20 positivas. O rituximabe mostrou-se seguro e eficaz para pacientes com resposta inadequada a antagonistas do TNF e metotrexato em alguns estudos clínicos controlados randomizados (3-13). O objetivo deste estudo é gerar evidências atualizadas da eficácia, segurança e tolerabilidade do rituximabe para o tratamento da artrite reumatoide.

Materiais e Métodos

Dois revisores independentemente buscaram estudos clínicos controlados randomizados em bases de dados pré-definidas (Medline, Embase, Chocrane Library, Scielo, Lilacs e International Pharamceutical Abstract – IPA). A busca foi realizada para estudos publicados até junho de 2011. Os seguintes termos foram utilizados na busca: "rheumatoid arthritis AND rituximab". Não foram utilizados filtros de busca para restringir o tipo de estudo, com exceção do Medline (no qual somente foram buscados estudos clínicos, meta-análises e estudos clínicos randomizados controlados) e do IPA (no qual somente foram pesquisados artigos originais). Os dois revisores extraíram os dados dos artigos em tabelas pré-definidas. Em caso de diferença entre os dados extraídos pelos revisores, o dado discordante foi discutido e valores consensuais foram adotados.

Os estudos incluídos nas meta-análises são estudos clínicos controlados randomizados envolvendo o rituximabe (dado em 1 curso de 2 infusões de 1,000 mg cada nos dias 1 e 15), em que os pacientes eram randomizados a receber rituximabe ou placebo, ambos com concomitante metotrexato. Os estudos foram incluídos

Rheumatology (ACR) criteria. Other inclusion criteria were: the dosage had to be fixed throughout the study period; the studies had to be of moderate to high quality, as defined by Jadad's Scale (14); the studies had to evaluate clinical outcomes and the full-text had to be available. Studies were excluded if they were not randomized or double-blind. Language was not an exclusion criterion, neither was date of study publication. The data regarding improvements in ACR20, ACR50 and ACR70 criteria were extracted. The safety and tolerability of treatment were evaluated based on serious adverse events and on withdrawals due to adverse events, respectively. All these parameters were analyzed at 24 weeks after the start of uninterrupted treatment.

The software Review Manager 5.0, from Cochrane Collaboration, was used for statistical analyses. All the variables of each trial had the relative risk (*RR*) of rituximab effects versus placebo (with confidence intervals of 95 %) calculated. The random effects method was used on the pooled data since the high heterogeneity obtained from the data cannot be explained. The results were presented using forest plots. The statistical heterogeneity was assessed using I^2 , a very common metric method for measuring the magnitude of this variable ($I^2 < 25$ % represents a low statistical heterogeneity; $I^2 > 25$ % represents a high statistical heterogeneity) (15, 16).

The sensitivity analysis was performed as follows: data were reviewed with the exclusion of some data from studies or groups of studies. Data were reviewed using different statistical methods.

Results

In the initial search, 65 studies were identified as potentially relevant articles. Of these, 55 were excluded on the basis of the title and/or the abstract. Finally, four studies (composed of five articles) evaluating rituximab and placebo, involving 1 280 patients, were included after reading the full-text (Figure 1).

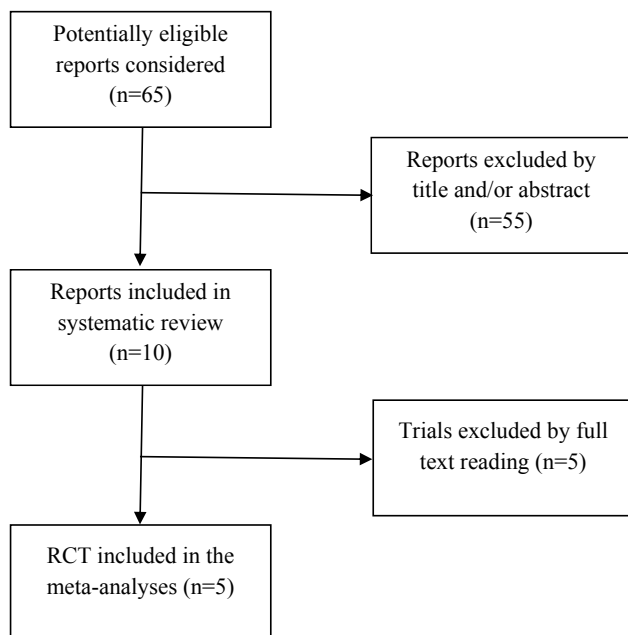
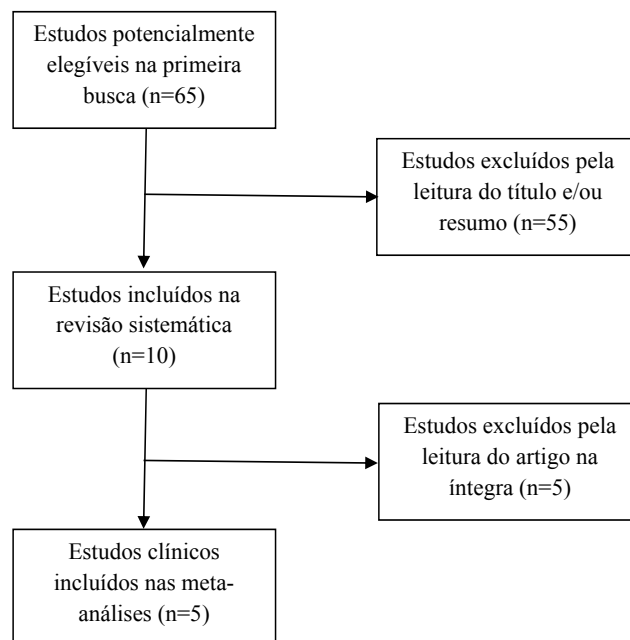
se os pacientes adultos estavam com artrite reumatoide ativa, segundo os critérios do Colégio Americano de Reumatologia. Outros fatores de inclusão foram: a dosagem deveria ser fixa durante o período de estudos; os estudos deveria ter a qualidade moderada a alta, segundo a escala de Jadad (14); os estudos deveriam avaliar desfechos clínicos e estarem disponíveis na íntegra. Estudos foram excluídos caso não fossem randomizados ou duplo-cegos. O idioma não foi considerado um critério de exclusão, assim como a data da publicação. Dados referentes à melhora com relação aos critérios clínicos ACR20, ACR50 e ACR70 foram extraídos. A segurança e tolerabilidade do tratamento foram avaliados baseando-se em eventos adversos sérios e abandonos do tratamento devido a eventos adversos, respectivamente. Todos esses parâmetros foram analisados após 24 semanas de tratamento ininterrupto.

O software Review Manager 5.0, da Cochrane Collaboration, foi empregado nas análises estatísticas. Todas as variáveis de cada estudo teve o risco relativo (*RR*) calculado, comparando-se os efeitos do rituximabe aos efeitos do placebo (com um intervalo de confiança de 95 %). O método dos efeitos aleatórios foi aplicado ao conjunto de dados, já que a alta heterogeneidade obtida não pode ser explicada. Os resultados foram apresentados na forma de gráfico de floresta. A heterogeneidade estatística foi calculada através do I^2 , um método métrico comum para a medida da magnitude dessa variável ($I^2 < 25$ % representa uma baixa heterogeneidade estatística; $I^2 > 25$ % representa uma alta heterogeneidade estatística) (15, 16).

A análise de sensibilidade foi realizada da seguinte forma: os dados foram revisados com a exclusão de dados de alguns estudos ou grupo de estudos e também foram aplicados diferentes métodos estatístico para a análise dos dados.

Resultados

Na pesquisa inicial, 65 estudos foram identificados como potencialmente relevantes. Desses, 55 foram excluídos com base na leitura do título e/ou resumo. Quatro estudos (compostos por cinco artigos) avaliando o rituximabe e placebo, envolvendo 1280 pacientes, foram incluídos após a leitura do texto na íntegra (Figura 1).

**Figure 1.** Flowchart of the systematic review**Figura 1.** Fluxograma da revisão sistemática

Trials were excluded for different reasons such as: the study was not a randomized clinical controlled trial, the study did not evaluate an outcome of interest, the study was about pharmacokinetics of the drug, the disease evaluated was not rheumatoid arthritis or the patients were part of a special group of patients for example, transplant patients.

Description of studies that were included

Table 1. Baseline characteristics of patients involved in the chosen studies

Study (Jadad's score) Intervention	Patients	Mean age / years	Mean duration value of the pathology / years	Mean tender joints value	Mean swollen joints value
Edwards, 2004 (4) RTX 2x1g + MTX Placebo + MTX	80	54.0	10.0	20.0	33.0
Strand, 2006 (4) RTX 2x1g + MTX Placebo + MTX	80	53.6	10.2	19.6	32.9
Cohen, 2006 (4) RTX 2x1g + MTX Placebo + MTX	517	52.4	11.9	23.2	33.5
Emery, 2006 (4) RTX 2x1g + MTX Placebo + MTX	341	51.1	10.1	21.6	33.3
Emery, 2010 (4) RTX 2x1g + MTX Placebo + MTX	342	51.7	7.0	20.2	29.4

RTX = rituximab; MTX = methotrexate.

A exclusão de estudos ocorreu por diversos fatores, como: estudo clínico não controlado randomizado, estudo não avaliava um desfecho de interesse, o estudo era sobre a farmacocinética da droga, a patologia avaliada não era artrite reumatoide ou os pacientes eram parte de um grupo especial de pacientes (pacientes transplantados, por exemplo).

Descrição dos estudos incluídos

Tabela 1. Características basais dos pacientes envolvidos nos estudos incluídos

Estudo (Pontuação no critério Jadad) Intervenção	Número de pacientes	Idade média / anos	Média da duração da patologia/ anos	Média do número de articulações doloridas	Média do número de articulações inchadas
Edwards, 2004 (4) RTX 2x1g+MTX Placebo + MTX	80	54,0	10,0	20,0	33,0
Strand, 2006 (4) RTX 2x1g+MTX Placebo + MTX	80	53,6	10,2	19,6	32,9
Cohen, 2006 (4) RTX 2x1g+MTX Placebo + MTX	517	52,4	11,9	23,2	33,5
Emery, 2006 (4) RTX 2x1g+MTX Placebo + MTX	341	51,1	10,1	21,6	33,3
Emery, 2010 (4) RTX 2x1g+MTX Placebo + MTX	342	51,7	7,0	20,2	29,4

RTX = rituximabe; MTX = metotrexato.

Four studies (five articles, since two of the included articles (17, 18) comprise a single study) met the inclusion criteria and were used in the meta-analyses. A summary of baseline characteristics of patients involved in the included studies is shown chronologically in table 1.

The mean age of patients across all trials ranged from 51,1 years to 54,0 years. The gender distribution was similar across all trials (they all had an approximately 3:1 proportion between female and male). The mean disease duration was also similar across the studies. Both data are consistent with the epidemiology of RA(1, 2). The data of mean number of swollen and tender joints were also similar across the studies. All patients included in the trials had been suffering from rheumatoid arthritis for at least six months before the start of the studies. These patients also had been using methotrexate for at least twelve weeks (except for Strand, 2006) before the randomization.

Two studies (19, 20) compared, besides rituximab versus placebo in the conventional dose, another dosage of rituximab (2 courses of 500 mg). A further two studies (13, 17) compared another scheme of intervention (rituximab + cyclophosphamide). However, the data from these different interventions was not included in the meta-analyses. All patients were receiving a minimum methotrexate dose of 10mg per week.

Meta-analyses results of efficacy

For the efficacy evaluation of rituximab at week 24, four studies were analyzed (13, 17, 19, 20). The rituximab group presented better efficacy than the control group, with *RR* of 2,24 [1,86; 2,71], 3,29 [2,31; 4,68] and 3,90 [1,88; 8,09], for ACR20, ACR50 and ACR70, respectively. The only study that presented non-statistically significant difference between the groups in the meta-analyses was Emery, 2010 (*RR* = 1.91 [0,88; 4,17]) in ACR70 meta-analysis. The percentage of patients that achieved ACR20, ACR50 and ACR70 after 24 weeks of treatment were 53 %, 29 % and 14 % for the rituximab group and 23 %, 9 % and 4 % for the control group. Figure 2 represents the meta-analyses of efficacy.

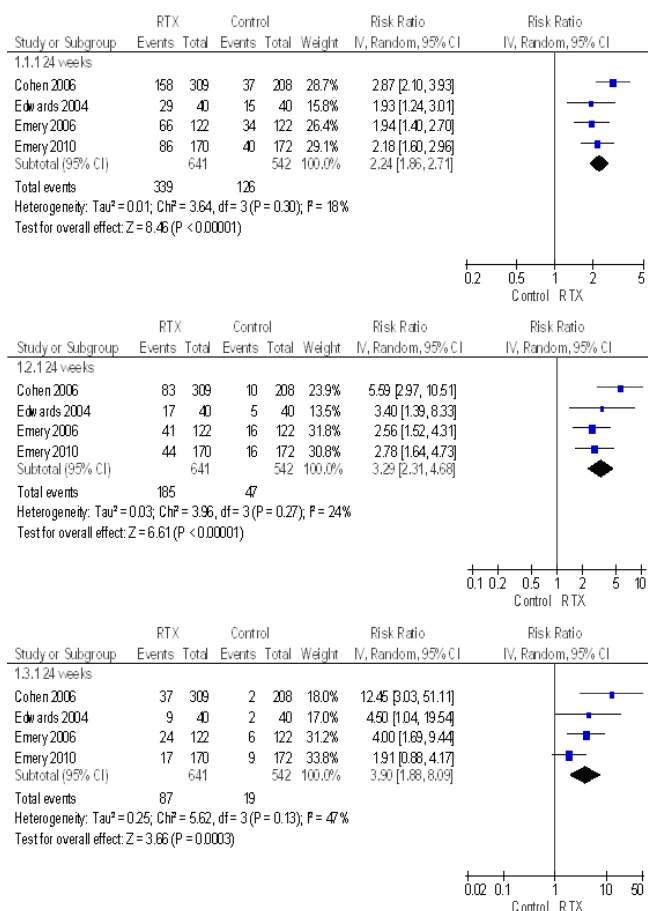
Quatro estudos (cinco artigos, já que dois dos artigos (17, 18) correspondiam a um só estudo) atingiram os critérios de inclusão e foram usados nas meta-análises. Um resumo das características basais dos pacientes envolvidos nos estudos incluídos está apresentado na tabela 1, em ordem cronológica.

A idade média dos pacientes envolvidos no estudos foi de 51,1 anos a 54,0 anos. A distribuição dos pacientes de acordo com o gênero foi similar entre os estudos (todos apresentaram uma proporção aproximada de 3:1 para mulheres e homens). A duração média da doença também foi similar entre os estudos. Ambos os dados são consistentes com a epidemiologia da artrite reumatoide (1, 2). Os dados do número médio de articulações doloridas ou inchadas também foram similares entre os estudos. Todos os pacientes incluídos nos estudos eram portadores de artrite reumatoide por, no mínimo, seis meses antes do início do estudo. Esses pacientes estavam utilizando metotrexato por, no mínimo, doze semanas (com exceção do Strand, 2006) antes da randomização.

Dois estudos (19, 20) compararam, além do rituximabe e do placebo nas doses convencionais, outra dose de rituximabe (2 cursos de 500 mg). Outros dois estudos (13, 17) compararam outros esquemas de intervenção (rituximabe + ciclofosfamida). Porém nenhum dessas diferentes intervenções tiveram seus dados incluídos nas meta-análises. Todos os pacientes envolvidos nos estudos estavam recebendo uma dose de metotrexato de, no mínimo, 10 mg por semana.

Resultados das meta-análises de eficácia

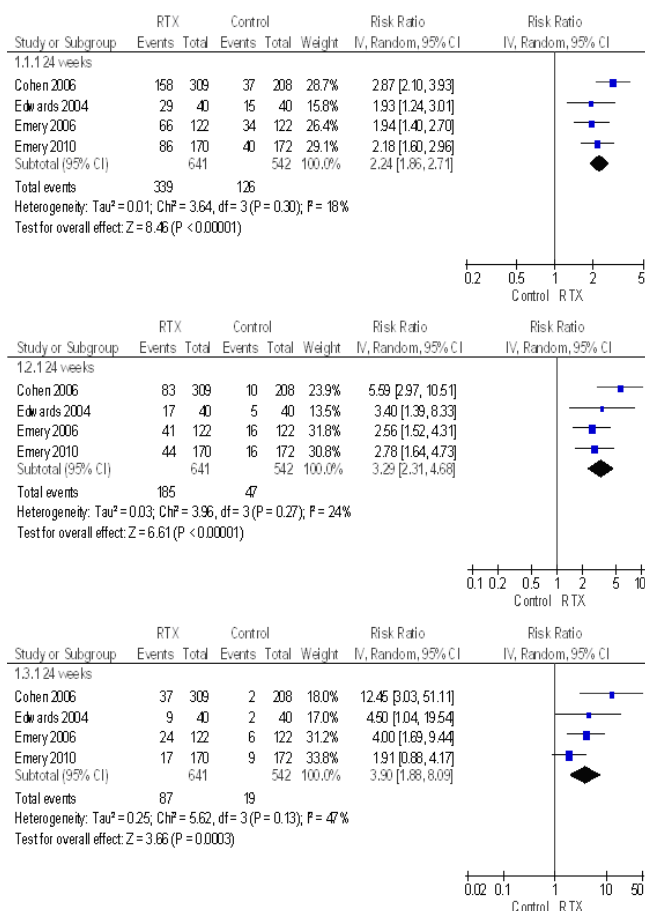
Para a avaliação da eficácia do rituximabe na 24ª semana de tratamento, quatro estudos foram analisados (13, 17, 19, 20). O grupo do rituximabe apresentou melhores resultados de eficácia que o grupo controle, com *RR* de 2,24 [1,86; 2,71], 3,29 [2,31; 4,68] and 3,90 [1,88; 8,09], para o ACR20, ACR50 e ACR70, respectivamente. O único estudo que apresentou diferença não significativa, estatisticamente, entre os grupos, nas meta-análises foi o Emery, 2010 (*RR*=1,91 [0,88; 4,17]) e somente para a meta-análise do ACR70. A porcentagem de pacientes que atingiu o ACR20, ACR50 e ACR70 após 24 semanas de tratamento foram 53 %, 29 % e 14 % para o grupo rituximabe e 23 %, 9 % e 4 % para o grupo controle. A Figura 2 representa as meta-análises de eficácia.



RTX = rituximab

Figure 2. Meta-analysis of efficacy within 24 weeks of treatment - ACR20 (top), ACR50 (middle) and ACR70 (bottom)

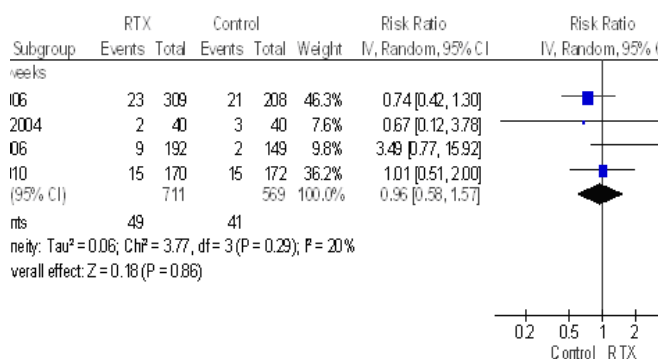
A high statistical heterogeneity was observed only in ACR70 meta-analysis, which could not be explained by any clinical or methodological difference in the studies.



RTX = rituximab

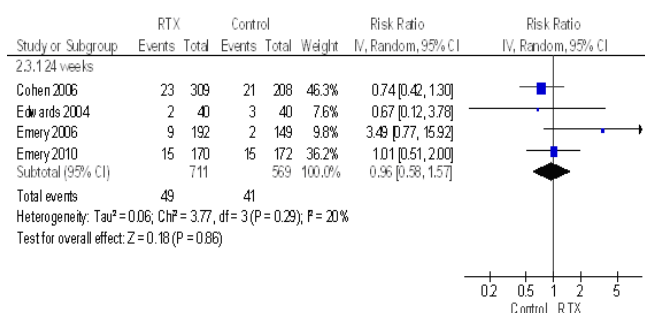
Figura 2. Meta-análises de eficácia após 24 semanas de tratamento - ACR20 (superior), ACR50 (meio) e ACR70 (inferior)

Uma alta heterogeneidade estatística foi observada somente para a meta-análise do ACR70. Essa alta heterogeneidade não pode ser explicada por diferenças clínicas ou metodológicas nos estudos.



RTX = rituximab

Figure 3. Meta-analysis of safety after 24 weeks of treatment



RTX = rituximab

Figura 3. Meta-análise de segurança após 24 semanas de tratamento

Meta-analyses results of safety

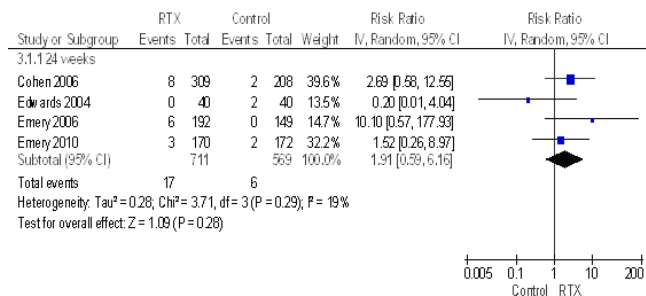
Figure 3 summarizes the results concerning safety. Four studies presented data regarding serious adverse events after 24 weeks of treatment (13, 17, 19, 20).

The RR value was not statistically significant for serious adverse events ($RR = 0,96$ [0,58; 1,57], p value of 0,29). The value of I^2 was 20 %, which represents a low heterogeneity among the studies' values.

Seven percent of the patients randomized in the rituximab group presented some serious adverse events; the control group presented the same proportion of patients with some serious adverse events.

Meta-analyses results of tolerability

The relative risk of withdrawals due to adverse events involving rituximab after 24 weeks of treatment is 1,91 [0,59; 6,16]. The forest plot is shown in Figure 4.



RTX = rituximab

Figure 4. Meta-analysis of tolerability after 24 weeks of treatment

There were no statistically significant differences observed between the intervention and the control groups in the meta-analysis, which presented a low heterogeneity ($I^2 = 19\%$).

The percentage of patients that withdrew from the trials due to adverse events was 2 % of the rituximab group and 1 % of the control group.

Discussion

Some patients are non-responsive to disease-modifying antirheumatic drugs or anticytokines, including adalimumab, etanercept and infliximab. There are also patients who present intolerance to these drugs. Both circumstances lead to the failure of therapy (8, 21). In these cases, other biological agents can be used such as rituximab and abatacept. Scientific evidence shows that these drugs can be effective in the treatment of rheuma-

Meta-análises de segurança

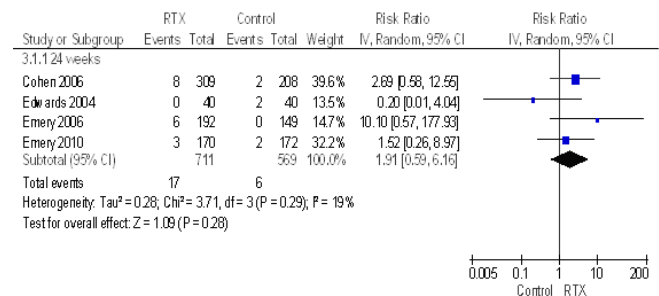
A Figura 3 resume os resultados referente à segurança. Quatro estudos apresentaram resultados referentes a eventos adversos sérios após 24 semanas de tratamento (13, 17, 19, 20).

O RR não foi estatisticamente significativo para os eventos adversos sérios ($RR = 0,96$ [0,58; 1,57], $p = 0,29$). O valor de I^2 foi de 20 %, o que representa uma baixa heterogeneidade entre os estudos.

7 % dos pacientes randomizados no grupo rituximabe apresentou algum evento adverso sério; o grupo controle apresentou o mesmo valor.

Meta-análises de tolerabilidade

O RR referente aos abandonos do tratamento devido a eventos adversos envolvendo o rituximabe após 24 semanas de tratamento é foi de 1,91 [0,59; 6,16]. O gráfico de floresta está representado na Figura 4.



RTX = rituximabe

Figura 4. Meta-análise de tolerabilidade após 24 semanas de tratamento

Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre o grupo intervenção e o grupo controle. A meta-análise apresentou baixa heterogeneidade ($I^2 = 19\%$).

A percentagem de pacientes que abandonou os estudos devido a eventos adversos foi de 2 % para o grupo do rituximabe e 1 % para o grupo controle.

Discussão

Alguns pacientes são não-responsivos às drogas modificadoras do curso da doença ou anticitocinas, incluindo o adalimumabe, o etanercepte e o infliximabe. E há pacientes que apresentam intolerabilidade a essas drogas. Ambas as circunstâncias levam à falha terapêutica (8, 21). Nesses casos, outros agentes biológicos, como rituximabe e o abatacepte, podem ser utilizados. Evidências científicas mostram a efetividade dessas drogas para tar-

toid arthritis (22-24). Clinical trials also showed evidence that these drugs are safe (17, 19, 20).

Our meta-analyses assessed the clinical efficacy, safety and tolerability of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis compared to placebo, both with concomitant methotrexate. In the study, we ran direct meta-analyses of rituximab groups versus placebo. This study represents a high quality synthesis of the current evidence on clinical outcomes of rituximab compared to placebo.

The data presented in these analyses indicate that rituximab has a higher clinical efficacy (considering ACR20, ACR50 and ACR70) than placebo after 24 weeks of treatment. Other meta-analyses also presented similar results. One of them presented an indirect comparison (25). A further study presented data of ACR50; in this study, 52 % of the patients treated with rituximab achieved ACR50, on the other hand, only 9 % of the patients using placebo achieved this improvement (1, 26). This study also presented no statistically significant differences in safety and tolerability parameters. Other studies (1, 13, 20) presented similar results of tolerability, i.e. there was no difference between rituximab-treated patients and the control group.

According to a large study called "IMAGE trial" (27, 28), which was not included in our meta-analyses because it presents data after 52 weeks of treatment although it fits the other criteria, approximately 42 % of the patients on placebo achieved ACR50, and 65 % of the patients on rituximab 1,0 g x 2 achieved this parameter. This means that there was an improvement in this clinical outcome.

With reference to the aforementioned study, there was no statistically significant difference between the groups, in terms of safety (considering serious adverse events).

The patients involved in our meta-analyses had active rheumatoid arthritis, had undergone other therapies unsuccessfully and had long-term onset disease (more than 7 years). The remission of the disease is more likely when using biological agents in the early stages of rheumatoid arthritis (29).

The mechanism of action of rituximab leads to the depletion of CD20+ peripheral cells via different mechanisms, which increases the risk of infections (20). The data of safety showed no differences between the groups for serious adverse events. Most adverse events

tar a artrite reumatoide (22-24). Estudos clínicos também evidenciaram que essas drogas são seguras (17, 19, 20). Nossas meta-análises avaliaram a eficácia, segurança e tolerabilidade do rituximabe em pacientes com artrite reumatoide ativa comparando-o com placebo, ambos com concomitante metotrexato. No estudo, nós realizamos meta-análises diretas com os grupos rituximabe e placebo. Esse estudo é uma síntese de alta qualidade da evidência atual de desfechos clínicos do rituximabe comparado ao placebo.

Os dados apresentados nessas análises indicam que o rituximabe apresenta uma maior eficácia (considerando os parâmetros ACR20, ACR50 e ACR70) que o placebo após 24 semanas de tratamento. Outras meta-análises também apresentaram resultados similares. Uma delas apresentou uma comparação indireta (25). Outro estudo apresentou dados de ACR50; nesse estudo, 52 % dos pacientes tratados com rituximabe atingiram o ACR50, enquanto somente 9 % dos pacientes utilizando placebo atingiram essa melhora (1, 26).

Esse estudo também não apresentou diferença estatisticamente significativa nos parâmetros de segurança e tolerabilidade. Outros estudos (1, 13, 20) apresentaram resultados similares de tolerabilidade, ou seja, não houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo de pacientes tratados com rituximabe ou o grupo controle. De acordo com um estudo denominado "IMAGE trial" (27, 28), não incluído em nossas meta-análises por apresentar dados após 52 semanas de tratamento, mas delineado de forma a se encaixar nos demais critérios de inclusão do nosso estudo, aproximadamente 42 % dos pacientes usando placebo atingiram o ACR50, e 65 % dos pacientes usando rituximabe 1,0 g x 2 atingiram esse resultado. Isso significa que houve uma melhora dos pacientes considerando esse parâmetro clínico.

Ainda segundo o estudo retromencionado, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, em termos de segurança (considerando eventos adversos sérios).

Os pacientes envolvidos em nossas meta-análises eram portadores de artrite reumatoide ativa, apresentaram falhas em outras terapias e tinham a patologia instalada há mais de 7 anos. A remissão da patologia pelo uso de agentes biológicos é mais propícia de acontecer em estados mais precoces da patologia (29).

O mecanismo de ação do rituximabe leva à depleção de células periféricas CD20+ via diferentes mecanismos, o que aumenta o risco de infecções (20). Os dados de segurança não mostraram diferenças entre os grupos para eventos adversos sérios. A maioria dos eventos

and serious adverse events cited in the studies were associated with infusion of the drug.

Conclusion

Our meta-analyses demonstrate that a single course of two 1,000 mg infusions of rituximab given in days 1 and 15, with concomitant methotrexate, provides a significant clinical benefit for patients with active rheumatoid arthritis. There is no significant impact on safety as it is well-tolerated within a 24-weeks treatment period. This evidence suggests that rituximab can play an important role in the treatment of this kind of patient.

Conflict of interests

The author declares that there are no financial and personal relationships that could be viewed as presenting a potential conflict of interests.

Acknowledgements

This work was financed by Fundação Araucária and INCT. All authors are affiliated to Universidade Federal do Paraná.

adversos, sérios e não-sérios, citados no estudos foram associados à infusão do medicamento.

Conclusão

Nossas meta-análises demonstraram que um único curso de duas infusões de 1,000 mg de rituximabe dados nos dias 1 e 15, com concomitante metotrexato, gera benefícios clínicos significativos para pacientes com artrite reumatoide ativa, sem impacto significativo na segurança, sendo bem tolerado nas 24 primeiras semanas de tratamento. Essa evidência sugere que o rituximabe possui um importante papel no tratamento desses pacientes.

Conflito de Interesses

Os autores declaram não existir qualquer relação pessoal ou financeira que possa ser entendida como representando um potencial conflito de interesses.

Agradecimentos

O presente estudo foi financiado pela Fundação Araucária e pelo INCT. Todos os autores são afiliados à Universidade Federal do Paraná.

References / Referências

1. Singh JA, Christensen R, Wells GA, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA, et al. A network meta-analysis of randomized controlled trials of biologics for rheumatoid arthritis: a Cochrane overview. *Cmaj*. 2009 Nov 24;181(11):787-96.
2. Bagust A, Boland A, Hockenhull J, Fleeman N, Greenhalgh J, Dundar Y, et al. Rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Health Technologies Assessment*. 2009;13(9):23-9.
3. Rubbert-Roth A, Finckh A. Treatment options in patients with rheumatoid arthritis failing initial TNF inhibitor therapy: a critical review. *Arthritis Res Ther*. 2009;11 Suppl 1:S1.
4. Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C, et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006 Jun 20;144(12):865-76.
5. Kremer JM, Dougados M, Emery P, Durez P, Sibilia J, Shergy W, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: twelve-month results of a phase iib, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005 Aug;52(8):2263-71.
6. Genovese MC, Becker JC, Schiff M, Luggen M, Sherrer Y, Kremer J, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med*. 2005 Sep 15;353(11):1114-23.
7. Strand V, Singh JA. Improved health-related quality of life with effective disease-modifying antirheumatic drugs: evidence from randomized controlled trials. *Am J Manag Care*. 2008 Apr;14(4):234-54.
8. Russell A, Beresniak A, Bessette L, Haraoui B, Rahman P, Thorne C, et al. Cost-effectiveness modeling of abatacept versus other biologic agents in DMARDS and anti-TNF inadequate responders for the management of moderate to severe rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2009 Apr;28(4):403-12.
9. Falgarone G, Semerano L, Rulle S, Boissier MC. Targeting lymphocyte activation to treat rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2009 Jul;76(4):327-32.
10. Schiff M, Keiserman M, Coddling C, Songcharoen S, Berman A, Nayiager S, et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2008 Aug;67(8):1096-103.
11. Genant HK, Peterfy CG, Westhovens R, Becker JC, Aranda R, Vratsanos G, et al. Abatacept inhibits progression of structural damage in rheumatoid arthritis: results from the long-term extension of the AIM trial. *Ann Rheum Dis*. 2008 Aug;67(8):1084-9.
12. van de Putte LB, Atkins C, Malaise M, Sany J, Russell AS, van Riel PL, 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.
13. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum*. 2006 Sep;54(9):2793-806.
14. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996 Feb;17(1):1-12.
15. Hakkinen A, Kautiainen H, Hannonen P, Ylinen J, Makinen H, Sokka T. Muscle strength, pain, and disease activity explain individual subdimensions of the Health Assessment Questionnaire disability index, especially in women with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006 Jan;65(1):30-4.
16. Huedo-Medina TB, Sanchez-Meca J, Marin-Martinez F, Botella J. Assessing heterogeneity in meta-analysis: Q statistic or I2 index? *Psychol Methods*. 2006 Jun;11(2):193-206.
17. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2004 Jun 17;350(25):2572-81.
18. Strand V, Balbir-Gurman A, Pavelka K, Emery P, Li N, Yin M, et al. Sustained benefit in rheumatoid arthritis following one course of rituximab: improvements in physical function over 2 years. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Dec;45(12):1505-13.
19. Emery P, Deodhar A, Rigby WF, Isaacs JD, Combe B, Racewicz AJ, et al. Efficacy and safety of different doses and retreatment of rituximab: a randomised, placebo-controlled trial in patients who are biological naive with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate (Study Evaluating Rituximab's Efficacy in MTX iNadequate rEsponders (SERENE)). *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1629-35.
20. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A, et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum*. 2006 May;54(5):1390-400.
21. Bértolo MB, Breno CV, Schainberg CG, Neubarth F, Lima FACd, Laurindo IM, et al. [Update on the brazilian consensus for the diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis]. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2007;47(3).
22. Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, Weisman MH, Emery P. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2007 Dec 1;370(9602):1861-74.
23. Toussiot E, Wendling D. The use of TNF-alpha blocking agents in rheumatoid arthritis: an overview. *Expert Opin Pharmacother*. 2004 Mar;5(3):581-94.
24. Korhonen R, Moilanen E. Anti-CD20 antibody rituximab in the treatment of rheumatoid arthritis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2010 Jan;106(1):13-21.
25. Salliot C, Finckh A, Katchamart W, Lu Y, Sun Y, Bombardier C, et al. Indirect comparisons of the efficacy of biological antirheumatic agents in rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to conventional disease-modifying antirheumatic drugs or to an anti-tumour necrosis factor agent: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. Feb;70(2):266-71.
26. Brodsky V, Czirkak L, Geher P, Hodinka L, Karpati K, Pentek M, et al. [Rituximab in patients with rheumatoid arthritis: systematic review]. *Orv Hetil*. 2007 Oct 7;148(40):1883-93.
27. Tak PP, Rigby W, Rubbert-Roth A, Peterfy C, van Vollenhoven RF, Stohl W, et al. Sustained inhibition of progressive joint damage with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: 2-year results from the randomised controlled trial IMAGE. *Ann Rheum Dis*. 2012 Mar;71(3):351-7.
28. Tak PP, Rigby WF, Rubbert-Roth A, Peterfy CG, van Vollenhoven RF, Stohl W, et al. Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jan;70(1):39-46.
29. Bruce SP. Recent Developments in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Journal of Pharmacy Practice*. 2009;22(1):65-74.