

INFORME FINAL

“Revisión de la Evidencia en Efectividad y Seguridad del Tratamiento Biológico en Artritis Reumatoídea del Adulto”

**Investigadora: Marcela Mascayano.
Metodóloga Jefe y Coordinadora: Gabriela Moreno.
Directora: Vivienne Bachelet.**

Santiago, 30 de mayo de 2008.

Tabla de contenido

1	INTRODUCCIÓN	4
2	DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA A EVALUAR	4
3	OBJETIVO GENERAL.....	4
4	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	4
5	MÉTODOS.....	5
5.1	Búsqueda Bibliográfica.....	5
5.1.1	Fuentes:.....	5
5.1.2	Palabras clave:.....	5
5.1.3	Cobertura temporal de la búsqueda:	6
5.1.4	Idiomas:	6
5.2	Criterios de Inclusión.....	6
5.3	Criterios de Exclusión	6
6	CRITERIOS DE ANÁLISIS CRÍTICO	7
7	RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA	8
7.1	Revisiones Sistemáticas.....	8
7.2	Estudios Primarios.....	8
8	CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS	10
8.1	Efectividad Comparada de Fármacos Biológicos entre sí y con otros Tratamientos.	10
8.1.1	Revisiones sistemáticas:.....	10

8.2	Seguridad de Uso de Fármacos Biológicos en AR	14
8.2.1	Revisiones sistemáticas:	14
8.2.2	Estudios primarios:	15
9	RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS	24
9.1	Efectividad Comparada de Fármacos Biológicos entre sí y con otros Tratamientos	24
9.1.1	Revisiones sistemáticas:	24
9.2	Seguridad de Uso de Fármacos Biológicos en AR	30
9.2.1	Revisiones sistemáticas:	30
9.2.2	Estudios primarios:	31
10	SÍNTESIS DE EVIDENCIA	38
10.1	Evidencia sobre la Efectividad del Uso de Fármacos Biológicos en Artritis Reumatoídea del Adulto	38
10.2	Evidencia sobre la Seguridad del Uso de Fármacos Biológicos en Artritis Reumatoídea del Adulto	39
11	CONCLUSIONES	41
12	ANEXOS	42
12.1	Revisiones Sistemáticas Seleccionadas	42
12.2	Revisiones Excluidas	43
12.3	Estudios Primarios Seleccionados	44
12.4	Estudios Primarios Excluidos	47
13	ANÁLISIS CRÍTICO DE ESTUDIOS PRIMARIOS	50

1 INTRODUCCIÓN

Este informe ha sido elaborado dentro del marco de la adquisición número 757-905-LE07 llamada "Revisión de Literatura Científica y Evaluación de Tecnologías Sanitarias para el Desarrollo de Guías de Práctica Clínica", solicitada por la Subsecretaría de Salud Pública del Ministerio de Salud de Chile, y adjudicado a Medwave Estudios Ltda mediante Resolución Número 834, con fecha 19 de diciembre de 2007 y firmada por la subsecretaria de salud pública, Doña Lidia Amarales Osorio, y correspondiente a convenio aprobado mediante Resolución Número 889. Las bases del presente estudio corresponden a los términos fijados en la Resolución No. 754 y el convenio corresponde a la resolución No. 889.

2 DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA A EVALUAR

La artritis reumatoidea (AR) es una enfermedad articular inflamatoria crónica autoinmune, en cuya patogénesis están directamente involucrados el TNF y la IL-1, cuyo mecanismo de acción es mantener la inflamación y llevar a la destrucción articular. Basados en este conocimiento, se ha logrado el desarrollo de nuevas armas terapéuticas, llamadas terapias biológicas cuyo mecanismo de acción es antagonizar el efecto de estos mediadores.

Ensayos multicéntricos, aleatorizados, controlados, publicados recientemente, han demostrado que el uso de estas terapias es seguro y mejora en forma sostenida los síntomas y signos de la enfermedad. Los tres principales: etanercept (ETN), infliximab (IFX) y adalimumab (ADM), además de anakinra, han sido recientemente aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) en Estados Unidos y la *European Drug Authorities* (EDA) en Europa.

3 OBJETIVO GENERAL

- Evaluar la efectividad y seguridad de los tratamientos biológicos utilizados en pacientes portadores de artritis reumatoidea del adulto.

4 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar y sintetizar la mejor evidencia disponible en la literatura nacional e internacional sobre la efectividad y seguridad de los tratamientos biológicos para los pacientes portadores de artritis reumatoidea del adulto.
- Identificar las mejores prácticas, a partir de la evidencia disponible, en el tratamiento biológico de la artritis reumatoidea del adulto, en cuanto a su efectividad sobre la actividad y remisión de la enfermedad; y en cuanto a la seguridad de su uso con relación a la aparición de efectos adversos serios.

Preguntas específicas:

¿Cuál es la efectividad comparada de los fármacos biológicos en el tratamiento de pacientes mayores de 16 años con artritis reumatoidea del adulto, respecto de placebo, de otros tratamientos disponibles y entre sí?

¿Cuál es la seguridad del uso de fármacos biológicos en pacientes mayores de 16 años con diagnóstico de artritis reumatoidea?

5 MÉTODOS

La revisión sistemática se desarrollará en las siguientes etapas:

5.1 Búsqueda Bibliográfica

5.1.1 Fuentes:

Bases de datos electrónicas: Medline, Lilacs, EMBASE, Psychinfo, Proquest, otras bases de datos y otras fuentes de recopilación de revisiones sistemáticas (DARE, Cochrane Database, HTA Database, sitios de CATs -critically appraised topics- y otros accesibles a través de Tripdatabase), bases de datos de guías de práctica clínica (National Guidelines Clearinghouse), listas de referencias de los artículos seleccionados.

5.1.2 Palabras clave:

Términos MeSH: Rheumatoid arthritis, artritis, rheumatoid, arthritis.

Otros: biological therapy, safety, serious adverse events, efectos adversos, terapias biológicas, artritis reumatoidea, efectividad, abatacept, ADM, IFX, rituximab, etanercept, anakinra.

Filtros utilizados: Limits: only items with links to full text, only items with abstracts, Randomized Controlled Trial, Adolescent: 13-18 years, Adult: 19-44 years, Middle Aged: 45-64 years

Limits: only items with links to full text, only items with abstracts, Clinical Trial, Adult: 19-44 years, Middle Aged: 45-64 years

Limits/Clinical Trial, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review, Adult: 19-44 years, Middle Aged: 45-64 years de Pubmed

Clinical Queries/Therapy, narrow, specific search de Pubmed. (rheumatoid arthritis biological therapy) AND (randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]))

Clinical Queries/Therapy, narrow, specific search de PubMed. (rheumatoid arthritis abatacept) AND (randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]))

Clinical Queries/Therapy, narrow, specific search de PubMed. (rheumatoid arthritis ADM) AND (randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]))

Clinical Queries/Therapy, narrow, specific search de PubMed. (rheumatoid arthritis ETN) AND (randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]))

Clinical Queries/Therapy, narrow, specific search de PubMed. (rheumatoid arthritis IFX) AND (randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]))

Clinical Queries/Therapy, narrow, specific search de PubMed. (rheumatoid arthritis rituximab) AND (randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]))

Clinical Queries/Therapy, narrow, specific search de PubMed. (rheumatoid arthritis anakinra) AND (randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]))

5.1.3 Cobertura temporal de la búsqueda:

Hasta marzo de 2008.

5.1.4 Idiomas:

Estudios en inglés o español.

5.2 Criterios de Inclusión

Estudios en seres humanos a escala individual, grupal, comunitaria o poblacional, referidos a intervenciones terapéuticas que incluyan de manera explícita a pacientes adultos

1. Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados (ECA).
2. Guías de práctica clínica con evidencia.
3. Informes de evaluación de tecnologías en salud.
4. En estudios primarios: ECA individuales, aleatorizados y no aleatorizados, estudios de cohorte y estudios de casos.

5.3 Criterios de Exclusión

No hay criterios de exclusión ya que se derivan de la no conformidad de los criterios de inclusión.

6 CRITERIOS DE ANÁLISIS CRÍTICO

Cada estudio será analizado individualmente en términos de su validez interna y de acuerdo al diseño, considerando:

Revisiones sistemáticas:

- Calidad del proceso de búsqueda bibliográfica.
- Calidad de los criterios de selección de los estudios (pertinencia del tipo de diseño).
- Calidad del análisis crítico realizado sobre los estudios.

Ensayos clínicos:

- Diseño.
- Método de asignación.
- Encubrimiento de la asignación.
- Pérdidas de seguimiento.
- Ciego.

7 RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

7.1 Revisiones Sistemáticas

La búsqueda bibliográfica permitió identificar 6 revisiones sistemáticas que cumplieron con los criterios de inclusión (véase Anexo 12.1).

Las revisiones sistemáticas que se excluyeron se detallan en Anexo 12.2.

Los estudios seleccionados fueron obtenidos de las siguientes fuentes:

Tabla 1: Revisiones sistemáticas

Fuente	Nº estudios seleccionados
Medline	3
EMBASE	3
DARE / HTA Database	2
Lilacs	0
Otras*	0
TOTAL	8
TOTAL EXCLUYENDO DUPLICADOS	6

** Fuentes de literatura gris, listas de referencias*

7.2 Estudios Primarios

La búsqueda bibliográfica permitió identificar un total de 15 estudios primarios que cumplieron los criterios de inclusión y que no estaban incluidos en las revisiones sistemáticas (véase numeral 12.3 de Anexos).

Los estudios primarios excluidos por razones temáticas, metodológicas u otras causas se encuentran detallados en el numeral 12.4 de Anexos. Los estudios que se incluyeron fueron obtenidos de las siguientes fuentes:

Tabla 2: Estudios primarios

Fuente	Nº estudios seleccionados
Medline	31
EMBASE	0
DARE / HTA Database	6
Lilacs	1
Otras*	0
TOTAL	38
TOTAL EXCLUYENDO DUPLICADOS	15

** Fuentes de literatura gris, listas de referencias*

8 CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS

8.1 Efectividad Comparada de Fármacos Biológicos entre sí y con otros Tratamientos.

8.1.1 Revisiones sistemáticas:

#	Estudio	Tipo de paciente incluido en la revisión	Tipo de intervenciones incluidas en la revisión	Contexto de los estudios incluidos en la revisión	Desenlaces evaluados	Tipos de estudios incluidos en la revisión	Calidad metodológica de la revisión
1	Blumenauer, 2007	Pacientes de 16 años o más que cumplen con los criterios revisados del American College of Rheumatology (ACR) de 1987 (Arnett 1988) para AR, con evidencia de enfermedad activa.	<ul style="list-style-type: none"> - ETN + metotrexato vs metotrexato solo. - ETN vs metotrexato. - ETN vs placebo. Las dosis de ETN utilizadas fueron inyecciones subcutáneas (SC) de 10 mg o 25 mg, dos veces por semana.		Eficacia. N° articulaciones sensibles e inflamadas. Evaluación del dolor Evaluación global por paciente y médico. Evaluación de capacidad funcional por Health Assessment Questionnaire (HAQ). VHS y PCR. Cambios radiográficos por puntuación Sharp.	Ensayos controlados aleatorios (ECA) o ensayos clínicos controlados (ECC) con una duración mínima de seis meses	<u>Amplitud de la búsqueda:</u> Amplia, se realizó en bases de datos electrónicas: Biological Abstracts, Current Contents, Dissertation Abstracts, EBM Reviews y todas las bases de datos electrónicas Cochrane de 1966 a febrero de 2003. Literatura gris Revisión manual de actas de los principales congresos de reumatología del American College of Rheumatology (1990-2003), European League of Rheumatology (1990-2002) y Canadian Rheumatology Association. Revisión en

							<p>listas de referencias de libros de reumatología, de revisiones globales y de los ensayos clínicos identificados. Contacto con expertos y con las compañías farmacéuticas que fabrican ETN. Búsqueda en sitio web de la FDA de datos de estudios adicionales no publicados.</p> <p>No fue limitada por idioma, año o tipo de publicación.</p> <p><u>Calidad del análisis crítico:</u> Los estudios se analizaron con relación a la asignación al azar, ocultamiento de la asignación, grado de ciego, análisis por intención de tratar y descripción de abandonos y retiradas. Se destacó la(s) razón(es) para la exclusión de cualquier estudio. Para evaluar la calidad de cada estudio se usó</p>
--	--	--	--	--	--	--	---

							la escala de Jadad.
2	Choy, 2005	Pacientes que cumplen con los criterios revisados del American College of Rheumatology (ACR) para AR.	Tratamientos combinados de una droga antirreumática modificadora de enfermedad (DARME) y un agente biológico como IFX, ETN, anakinra o ADM.	Los estudios de DARME han sido con diferentes pacientes y estadios de la enfermedad, por lo que se hizo el metaanálisis.	Evaluar eficacia y toxicidad de tratamientos combinados de DARME y agentes biológicos.	Ensayos aleatorizados o cuasi aleatorizados controlados. Se excluyeron los estudios de tratamientos experimentales y no autorizados.	Bases de datos: Medline, PubMed y EMBASE de 1975 a abril de 2004. Los análisis de sensibilidad se basaron en combinaciones de diferentes tratamientos, pacientes con AR temprana o establecida, el diseño del estudio y el puntaje de Jadad.
4	Suarez-Almazor, 2007	Pacientes que cumplen con criterios para AR.	- IFX o ETN en dosis recomendadas IFX (>=3 mg/kg cada ocho semanas) - ETN (<=50 mg/sem) - Otras terapias permitidas Sólo consideraron publicaciones que proporcionan resultados separados para IFX y ETN.	Duración de la terapia y seguimiento > = 1 año.	Evaluar efectividad y seguridad a largo plazo. Evaluar costo-efectividad entre ambos tratamientos.	Ensayos aleatorizados o cuasi aleatorizados controlados. Ensayos clínicos controlados. Cohortes prospectivas o retrospectivas. Estudios de casos y controles.	Bases de datos: DIALOG, Medline, EMBASE, BIOSIS Previews, y ToxFile Hasta 4 septiembre 2005. Estudios limitados a seres humanos. Incluyeron publicaciones originales en inglés, español, francés, italiano, portugués y alemán.
5	Hochberg, 2003	Pacientes mayores de 50 años, principalmente mujeres, con AR activa.	ADM, ETN e IFX, en tratamiento combinado con metotrexato por un tiempo de 24 a 30 semanas.	Tratamientos de al menos 24 semanas	Comparación de la eficacia de ADM, ETN e IFX, en tratamiento combinado con	Ensayos aleatorizados controlados doble ciego.	Búsqueda en Medline hasta diciembre 2002 y resúmenes años 2001 y 2002 de las reuniones anuales del American

					metotrexato		College of Rheumatology (1990-2003), European League of Rheumatology.
6	Gartlehner, 2006	Pacientes con AR. Promedio de edad 53,4 años; 76,3% mujeres y 88,5% caucásicos.	Tratamientos con monoterapia: IFX, anakinra, ETN, ADM asociados o no a metotrexato. Estudios de drogas combinadas sólo ETN + IFX.	Estudios controlados de al menos 12 semanas de duración para determinar la eficacia comparativa. Para eventos adversos se incluyeron estudios experimentales y estudios observacionales cuando la muestra era de tamaño > 100 pacientes por al menos 3 meses.	Evaluar la eficacia y seguridad comparativa de agentes biológicos para el tratamiento de la AR.	Ensayos controlados para eficacia. Se incluyeron estudios observacionales para evaluar seguridad.	Medline, Embase, Biblioteca Cochrane, y Resúmenes Internacionales Farmacéuticos desde 1980 hasta mayo 2006.

8.2 Seguridad de Uso de Fármacos Biológicos en AR

8.2.1 Revisiones sistemáticas:

Se incluyen las revisiones sistemática de Blumenauer 2007, COI 2005, Suárez-Almazor 2007, Hochberg 2003 y Gartlehner 2006, descritas en la pregunta anterior, "efectividad comparada de fármacos biológicos entre sí y con otros tratamientos", más la siguiente revisión sistemática:

#	Estudio	Tipo de paciente incluido en la revisión	Tipo de intervenciones incluidas en la revisión	Contexto de los estudios incluidos en la revisión	Desenlaces evaluados	Tipos de estudios incluidos en la revisión	Calidad metodológica de la revisión
3	Bongartz, 2006	Pacientes con AR activa, no se especifica la edad.	Pacientes que recibieron tratamiento con un anti-TNF versus placebo o anti-TNF más DARME.	Las ciencias básicas sugieren que los anti-TNF pueden aumentar el riesgo de infecciones y malignidad. Si los ECA no tienen N grandes el metaanálisis se aplicó como una técnica para medir esta asociación.	Aumento del riesgo de infecciones serias y malignidad en pacientes con AR tratados con anti-TNF (adaladimumab e IFX).	Estudios aleatorizados controlados.	Bases de datos: EMBASE, Medline, y Cochrane Library hasta diciembre de 2005. Para evaluar criterios de elegibilidad: aleatorización, ocultamiento de asignación, enmascaramiento de asignación, análisis por intención de tratar, término de seguimiento, evaluación de resultados por investigadores independientes.

8.2.2 Estudios primarios:

#	Estudio	Intervención	Población y contexto	Diseño	Variables de resultado	Calidad metodológica	Observaciones
1	Genovese, 2005	Pacientes fueron asignados en 2 grupos: abatacept o placebo. Completaron seis meses en el estudio.	N=393 pacientes con respuesta inadecuada a ETN o IFX.	Estudio aleatorizado, doble ciego.	Eficacia: Tasa de respuesta ACR (American College of Reumatology criteria responses) 20, 50 y 70. Función física medida por HAQ Disability Index. Seguridad: Eventos adversos.	Se describe aleatorización, ciego, análisis de la "última observación registrada" y las pérdidas. Ambos grupos con características clínicas y demográficas similares.	El análisis de eficacia incluyó a todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis de tratamiento.
2	Kremer, 2005	Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir una dosis fija de abatacept, 10 mg/kg de peso o placebo. Los pacientes que pesaban menos de 60 kg, 60 a 100 kg, o más de 100 kg recibieron 500 mg, 750 mg, o 1000 mg de abatacept, respectivamente. Se administró el medicamento en infusión intravenosa (iv)	N=540 pacientes	Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.	Eficacia: Tasa de respuesta ACR 20, 50 y 70. Escala de actividad y remisión DAS (disease activity score) 28. Discapacidad por escala HAQ-DI. Calidad de vida SF-36. Cambios radiológicos por Genant-modified	Se describe aleatorización, ciego y pérdidas. Se realizó análisis de eficacia y seguridad a toda la población que recibió al menos una dosis de tratamiento (análisis por intención de	

		de 30 minutos durante los días 1, 15 y 29, y luego cada 28 días hasta el día 337 incluido. 1 año de seguimiento.			Sharp score. Seguridad: Infecciones serias. Reacción en sitio de la inyección.	tratar). Ambos grupos con características clínicas y demográficas similares.	
3	Schiff, 2007	Pacientes fueron asignados en 3 grupos: abatacept, IFX, placebo. -Abatacept, 10 mg/kg o placebo. Infusión iv los días 1, 15 y 29, cada 28 días hasta el día 337 inclusive. -IFX 3 mg/kg para todos los pacientes durante días 1, 15, 43 y 85, y después cada 56 días. Dos bolsas iv fueron administradas simultáneamente para asegurar el ciego a la asignación de grupo de tratamiento. 1 año de seguimiento.	Estudio multicéntrico. N=431 pacientes, de 10 centros.	Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado.	-Eficacia -Actividad de enfermedad: DAS28. -Signos y síntomas de AR: tasa de respuesta ACR 20, 50 y 70 -Función física: HAQ-DI -Calidad de vida: SF-36. -Seguridad: Eventos adversos serios.	No se describe aleatorización. Hay ciego y análisis por intención de tratar. Grupos con características clínicas y demográficas similares	Tratamiento placebo fue administrado entre los días 1 y 197, período en que se evaluó la eficacia y seguridad. Estos pacientes fueron reasignados a tratamiento con abatacept el día 198. La eficacia y seguridad de abatacept vs IFX se evaluó desde el día 1 al 365, excluyendo el grupo inicialmente placebo reasignado a abatacept.

4	Westhovens, 2006	<p>Los pacientes recibieron una dosis fija de abatacept de 10 mg/kg o placebo.</p> <p>Los pacientes que pesaban <60, 60-100 y >100 kg recibieron abatacept 500, 750 y 1000 mg, respectivamente.</p> <p>Administración iv por 30 min los días 1, 15, 29 y posteriormente cada 28 días.</p> <p>6 meses de seguimiento.</p>	N=391 pacientes con AR.	Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.	<p>Health assessment questionnaire (HAQ).</p> <p>Calidad de vida: SF-36.</p> <p>Actividad de la enfermedad: DAS 28.</p> <p>Índice de fatiga: escala visual análoga (EVA).</p>	<p>No se describe aleatorización.</p> <p>Se describe ciego, pérdidas y análisis por intención de tratar.</p> <p>Grupos con características clínicas y demográficas similares.</p>	<p>Durante el estudio, 93,8 y 94,0 % de pacientes con abatacept versus grupo placebo recibieron DARME oral; 2,7 versus 2,3 % recibieron anakinra.</p> <p>Corticosteroides y AINEs fueron usados en 70 % de los pacientes en cada grupo.</p>
5	Weinblatt, 2006	<p>Pacientes aleatorizados 2:1 recibieron una dosis fija de abatacept de 10 mg/kg o placebo, en infusión iv. Los pacientes que pesaban <60, 60-100 y >100 kg recibieron abatacept 500, 750 y 1000 mg, respectivamente.</p>	N=1441	Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.	<p>Eficacia: Función física y discapacidad por HAQ-DI.</p> <p>Actividad de la enfermedad.</p> <p>Evaluación global de la enfermedad por el paciente por EVA 0-100. Evaluación global de la enfermedad por el médico por EVA 0-100. Dolor por EVA 0-100</p>	<p>No se describe aleatorización ni pérdidas.</p> <p>Se describe ciego.</p> <p>Grupos de características clínicas (excepto PCR basal) y demográficas similares.</p> <p>Se hace análisis de los pacientes que completaron</p>	<p>Estudio de dos fases:</p> <p>Pacientes que completaron la fase doble ciego del estudio entraron a una fase de extensión abierta, durante la cual todos los pacientes recibieron una dosis fija de abatacept de 10 mg/kg.</p>

					Seguridad: Total eventos adversos. Total Eventos adversos serios (EAS): infección seria, malignidad.	tratamiento.	
6	Van der Heijde, 2006	<p>Alguno de estos tratamientos:</p> <ul style="list-style-type: none"> -ETN 25 mg sc, dos veces por semana. -MTX vo hasta 20 mg por semana. -Terapia combinada ETN más MTX. <p>Tratamiento durante un segundo año, en una fase doble-ciego.</p>	<p>Pacientes de 18 años o más, con diagnóstico de AR activa.</p> <p>N=682</p>	Estudio aleatorizado, doble ciego.	<p>Eficacia: tasa de respuesta ACR 20,50 y 70. Puntaje DAS y remisión. Calidad de vida: Funcionalidad y discapacidad (HAQ). Radiología: erosión y estrechamiento articular. Seguridad: Eventos adversos infecciones serias malignidad.</p>	<p>No se describe método de aleatorización ni pérdidas. Se describe ciego, y hay análisis por intención de tratar.</p> <p>Grupos tratados homogéneos.</p>	<p>Durante el segundo año del estudio los pacientes e investigadores permanecieron ciegos respecto al tratamiento. Los pacientes continuaron el tratamiento asignado al inicio.</p>
7	Cohen, 2006	<p>Los pacientes fueron asignados a 1 de 2 grupos de tratamiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Placebo -Rituximab (1 curso; 2 infusiones de 1000 mg cada uno). -Ambos con base de MTX 10-25 mg por semana vo o 	<p>Estudio multicéntrico de 114 centros de reumatología en Estados Unidos, Europa, Canadá e Israel.</p> <p>Pacientes adultos con AR activa de al menos 6</p>	Estudio de fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.	<p>Eficacia: Tasa de respuesta ACR 20, 50 y 70. DAS (disease activity score) 28. Respuesta EULAR. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue (FACIT-F). Calidad de vida: SF-</p>	<p>Se describe aleatorización, ciego y pérdidas.</p> <p>Análisis por intención de tratar</p> <p>Grupos similares en características.</p>	<p>Tres pacientes se aleatorizaron, pero no recibieron tratamiento. Un paciente asignado a grupo rituximab recibió el placebo y fue analizado en el grupo de placebo para la seguridad, y en el grupo rituximab para la eficacia.</p>

		parenteral. Seguimiento de 24 semanas.	meses. N=520		36 Progresión radiológica (Genant-modified Sharp radiographic score). Seguridad: Eventos adversos.		
8	Weinblatt, 2007	<p>Estudio de dos fases.</p> <p>Fase de doble ciego: los pacientes fueron aleatorizados en 2 grupos: -abatacept 2 mg/kg + ETN. -placebo + ETN.</p> <p>Fase de extensión: -Abatacept 10 mg/kg + ETN. -placebo + ETN.</p>	<p>Estudio multicéntrico en 40 centros en EEUU entre el 26 de febrero de 2001 y el 13 de octubre de 2004.</p> <p>Pacientes de 18 años y más, con criterios para AR, que estaban en clase funcional I, II o III.</p> <p>N=121</p>	Estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, con fase de extensión	<p>Eficacia: Tasa de respuesta ACR 20, 50 y 70. Calidad de vida SF-36</p> <p>Seguridad: Eventos adversos. Eventos adversos serios (EAS): muerte, amenaza de vida, causa de hospitalización prolongada, incapacidad severa, cáncer, sobredosis, dependencia de droga. Infecciones serias definidas como infecciones que tienen los criterios de EAS.</p>	Se describe aleatorización, ciego y pérdidas.	

9	Weinblatt, 2006	<p>Aleatorización en 2 grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Placebo -ADM en dosis de 20 mg, 40 mg u 80 mg sc cada dos semanas. <p>Mantienen tratamiento con MTX o corticoides.</p> <p>Seguimiento 4 años.</p>	<p>Pacientes de 18 años o más con criterios de AR, con al menos 9 articulaciones inflamadas y 6 sensibles.</p>	<p>Estudio aleatorizado, ciego, controlado.</p>	<p>Eficacia: Tasa de respuesta ACR 20, 50 y 70. Disease activity score (DAS) 28, < 2,6 se definió como remisión. Cuestionario de evaluación de Salud (HAQ). Seguridad: Eventos adversos, EAS: muerte, amenaza de vida, causa de hospitalización prolongada, incapacidad persistente o severa, defecto congénito.</p>	<p>No se describe forma de aleatorización ni las pérdidas.</p> <p>Se describe ciego.</p> <p>Pacientes que abandonaron no se incluyen en el análisis.</p> <p>Grupos homogéneos.</p>	
10	Russell, 2007	<p>2 grupos:</p> <p>Abatacept iv en dosis fija de 10 mg/kg, los días 1, 15, 29 y cada 28 días + MTX. Placebo +MTX.</p> <p>Seguimiento 12 meses.</p>	<p>Pacientes de 18 años o más con AR y respuesta inadecuada a MTX.</p> <p>N=652</p>	<p>Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.</p>	<p>Calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) SF-36 Funcionalidad: HAQ – DI. Fatigabilidad EVA (0-10).</p>	<p>No se describe aleatorización ni pérdidas.</p> <p>Se describe ciego y análisis por intención de tratar y por última observación registrada.</p> <p>Grupos</p>	

						homogéneos.	
11	Westhovens, 2006	<p>Pacientes aleatorizados en tres grupos:</p> <p>Placebo iv IFX 3 mg/kg IFX 10 mg/kg</p> <p>Todos con MTX. En semanas 0, 2, 6, y 14. En semana 22, los pacientes del grupo 1 recibieron 3 mg/kg IFX. Los pacientes del grupo 3 siguieron recibiendo una dosis de IFX de 10 mg/kg. En pacientes del grupo 2 sin respuesta se aumentó la dosis de IFX en 1,5 mg/kg.</p>	<p>Adultos con diagnóstico de AR.</p> <p>N=1084</p>	<p>Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado.</p>	<p>Eventos adversos serios: muerte, amenaza de vida, causa o prolongación de hospitalización, causa de discapacidad permanente o anomalía congénita. Infección seria. Remisión clínica: DAS 28 < 2,6</p> <p>Seguimiento 1 año.</p>	<p>Se describe aleatorización, ciego y pérdidas. Hay análisis por última observación registrada para las pérdidas.</p> <p>Grupos comparables.</p>	
12	Strand, 2006	<p>Pacientes aleatorizados en 4 grupos:</p> <p>MTX + placebo. Rituximab monoterapia. Rituximab más ciclofosfamida. Rituximab más MTX.</p> <p>Seguimiento 104 semanas.</p>	<p>Pacientes adultos con AR</p> <p>N=161</p>	<p>Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado.</p>	<p>Eficacia: Respuesta ACR 20,50 y 70. Funcionalidad: HAQ</p>	<p>No se describe método de aleatorización.</p> <p>Se describe ciego y pérdidas. Hay análisis por intención de tratar.</p> <p>Grupos</p>	

						comparables.	
13	Combe, 2006	<p>Pacientes aleatorizados a tres grupos de tratamiento:</p> <p>ETN sc + placebo oral. Sulfazalazina oral + placebo sc.</p> <p>ETN sc + sulfasalazina oral.</p> <p>Seguimiento 24 semanas.</p>	<p>Pacientes adultos con AR activa de < 20 años de evolución.</p> <p>N=260</p>	Estudio aleatorizado, doble ciego.	<p>Eficacia: Respuesta ACR 20,50 y 70. Funcionalidad: HAQ</p> <p>Seguridad: Eventos adversos.</p>	<p>Se describe aleatorización, ciego, pérdidas y hay análisis por intención de tratar.</p> <p>Grupos comparables.</p>	<p>Los análisis de eficacia estaban basados en análisis por intención de tratar modificado, incluyendo a pacientes asignados al azar que recibieron cualquier artículo de prueba y proporcionaron datos de eficacia en la evaluación basal y en cualquier evaluación posterior</p>
14	Van Riel, 2006	<p>ETN 25 mg sc dos veces por semana más dosis basal previa de MTX (> 12,5 mg/sem oral o inyectable).</p> <p>Los pacientes que reciben ETN solo, fueron tratados al principio con ETN simultáneamente con MTX, que fue disminuido e interrumpido al cabo de 4 semanas, después del cual ETN continuó como monoterapia durante 12 semanas adicionales.</p>	<p>Estudio multicéntrico en 60 centros de ocho países: Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Países Bajos, Turquía, Reino Unido y España.</p> <p>Pacientes => 18 años, N=315</p>	Estudio aleatorizado, "open-label", prospectivo.	<p>Eficacia: Respuesta ACR 20, 50 y 70. Remisión: DAS-28</p> <p>Seguridad: Eventos adversos.</p> <p>Seguimiento: 16 semanas</p>	<p>No se describe método de aleatorización ni ciego.</p> <p>Hay análisis por intención de tratar.</p> <p>Grupos comparables.</p>	<p>Resultados de la última observación registrada se usaron en el análisis para los pacientes que no completaron las visitas programadas.</p>

15	Schiff, 2004	<p>Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en pacientes adultos con AR activa en tratamiento previo con antiinflamatorios no esteroidales, corticoides orales o DARME.</p> <p>Los pacientes fueron asignados en 2 grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> -anakinra 100mg/día -placebo <p>Tratamiento por 6 meses.</p>	<p>Pacientes adultos con AR activa.</p> <p>Pacientes fueron categorizados en alto riesgo si se asociaba al menos una comorbilidad,</p> <p>N= 1414</p>		<p>Seguridad: Variables de laboratorio. EAS: muerte, amenaza de vida, causa de hospitalización prolongada, inhabilidad persistente o marcada incapacidad, infección seria.</p>	<p>No se describe método de aleatorización.</p> <p>Se describe ciego y hay análisis por intención de tratar.</p> <p>Grupos comparables.</p>	
----	--------------	--	---	--	--	---	--

9 RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS

9.1 Efectividad Comparada de Fármacos Biológicos entre sí y con otros Tratamientos

9.1.1 Revisiones sistemáticas:

#	Estudio	Características	Nº y Tipos de estudios seleccionados	Calidad metodológica de estudios seleccionados	Variable de resultado	Síntesis de resultados
1	Blumenauer, 2007	Pacientes de 16 años o más que cumplen con los criterios del ACR -ETN + MTX vs MTX -ETN vs MTX -ETN vs placebo	3 ensayos aleatorizados: Weinblatt, n=83; Moreland, n=234; Bathon, n=632	Cada estudio se midió por asignación al azar, adecuado ocultamiento de la asignación grado de ciego, uso de análisis por intención de tratar y la descripción de pérdidas. Se usó la escala de Jadad.	Tasa de respuesta ACR 20, 50 y 70. Daño articular medido por puntaje total de Sharp. Retiradas al final del estudio. Toxicidad al final del estudio.	A los 6 meses: ETN 25 mg sc vs control, tasa respuesta ACR 70 RR 11,31 (2,19-58,30). ETN vs MTX, sin diferencias significativas. A los 12 meses: ETN vs MTX, disminución del daño articular por puntaje total de Sharp. DPP - 10,50 (IC 13,33 a 7,67) La toxicidad fue igual o menor en el grupo ETN. Efectos adversos: reacción en el sitio de la inyección RR 4,77 (IC 3,26-6,97)
2	Choy, 2005	Pacientes con criterios ACR para AR. Londres. Metaanálisis de eficacia y toxicidad	36 estudios controlados aleatorizados o cuasi-aleatorizados (Van Den Borne, n=89; Tugwell, n=88; Porter, n=87; Yasuda, n=86; Bendix, n=85; Maini, n=11; Lipsky, n=12;	Sólo se incluyeron estudios que tuvieran adecuada ocultación de asignación, la evaluación doble-ciego y análisis de intención-de tratar. Se usó la escala de Jadad	Eficacia: Pacientes que abandonaron por pérdida de eficacia. Nº de pacientes que alcanzaron respuestas ACR 20.	Los estudios mostraron grado moderado de heterogeneidad ($\chi^2= 41,73$; $p=0,05$), a lo cual contribuyeron los estudios de terapias combinadas de DARME. Terapia combinada fue más

		de uso de tratamientos combinados de DARME y terapias biológicas.	Weinblatt, n=13; Kavanaugh, n= 14; Kirwan, n=69; Haagsma, n= 68; Dougados, n=67; O'Dell, n=66; Willken, n=65; Faarvan, n=64; Ferraz, n=55; Scott, n=63; Gibson, n=62; Calguneri, n=61; Williams, n= 60; Trnavsky, n= 59; Gough, n=41; Ciconelli, n=40; Corkill, n=42; Van Gestel, n=44; Boers, n=43; Van der Veen, n=45; Wong, n=46; Gerards, n=58; Kremer, n=84; Cohen, n=17; Weinblatt, n=15; Klareskog, n=16; Cohen, n=19; Miranda, n=57; Marchesoni, n=56.	para evaluar la calidad de los estudios. Los análisis de sensibilidad se basaron en combinaciones de diferentes tratamientos, pacientes con AR temprana o establecida, el diseño del estudio y el puntaje de Jadad.	N° de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR 70 o que entraron en remisión. Toxicidad: N° de pacientes que abandonaron debido a eventos adversos.	efectiva que monoterapia, RR=0,35; IC 95% 0,28 a 0,45; p=0,00001. Combinación MTX con inhibidores anti-TNF fue más eficaz que la monoterapia con MTX: RR=0,22; IC 95% 0,14 a 0,32; p=0,00001. Las terapias combinadas causaron más retiradas por toxicidad que la monoterapia: RR=1,37; IC 95% 1,16 a 1,62; p=0,0001.
4	Suárez-Almazor, 2007	Pacientes adultos con AR. Canadá. Tratamiento ETN o IFX. Evaluar efectividad y seguridad a largo plazo. Evaluar costo-efectividad entre ambos tratamientos.	8 evaluaciones de tecnología de salud (HTA), 14 revisiones sistemáticas, 30 publicaciones originales sobre la eficacia a largo plazo, 160 sobre la seguridad y 22 sobre evaluaciones económicas. No está disponible el dato de cada estudio seleccionado por autor y el N incluido.	Amplia búsqueda en bases de datos electrónicas, literatura gris, HTA. Idiomas español, francés, inglés, italiano, portugués, alemán. Dos informes de HTA de Dinamarca y Hungría que proporcionaron bastante información en las tablas. Se chequeó para	Eficacia: Mejoría ACR 50 y ACR 70. Puntaje de actividad de enfermedad (DAS). Estado funcional. Progresión radiológica. Discontinuidad de tratamiento (por pérdida de eficacia, efectos adversos).	Aunque ETN y IFX fueron efectivos en control de síntomas y retardar la progresión radiológica, los autores concluyeron que ningún agente fue rentable bajo criterios aplicados convencionalmente. IFX y ETN fueron más efectivos cuando se usaron en combinación con MTX. Se observaron efectos beneficiosos en la progresión radiológica. Se

				<p>descartar dobles citas.</p> <p>Se hizo búsqueda adicional manual de artículos relevantes, revisiones sistemáticas e informes de HTA. Los fabricantes de ETN (Amgen Canadá) e IFX (Schering Canadá, S.A.) fueron contactados para la información adicional relevante.</p>		<p>necesitan más estudios para establecer cómo estos efectos se traducen a beneficios clínicos y mejoría en la calidad de vida.</p> <p>La tasa de discontinuidad fue alta después de varios años de tratamiento, más con IFX que con ETN.</p> <p>Los agentes anti TNF fueron bien tolerados a corto plazo, pero a largo plazo existe el riesgo para algunas complicaciones graves, como tuberculosis (TBC) y trastornos autoinmunes, siendo mayor con IFX que con ETN.</p>
5	Hochberg 2003	<p>Pacientes mayores de 50 años principalmente mujeres, con AR activa.</p> <p>Baltimore, Estados Unidos.</p> <p>Comparación de la eficacia de ADM, ETN e IFX, en tratamiento combinado con MTX por 24 a 30</p>	<p>4 estudios aleatorizados doble ciego (Weinblatt, n=89; Maini, n=428; Weinblatt, n=129; Keystone, n=407).</p>	<p>Los métodos de revisión de la literatura fueron publicados previamente.</p> <p>Se actualizó la revisión para incluir artículos identificados en nueva búsqueda de Medline hasta diciembre 2002 y resúmenes 2001 y 2002 de las reuniones anuales del American College of Rheumatology y la European League of</p>	<p>Eficacia: Respuestas ACR 20, 50.</p>	<p>Los tres agentes anti TNF actualmente en uso tienen similar eficacia cuando se usan asociados a MTX en AR activa.</p> <p>ETN vs ADM Para ACR 20: RR 1,10 IC 95% 0,57 a 2,12. Para ACR 50: RR 2,60 IC 95% 0,35 a 19,0.</p> <p>IFX vs ADM Para ACR 20 RR 1,07 IC 95% 0,66 a 1,73. Para ACR 50: RR 1,35 IC 95% 0,47 a 3,85.</p> <p>ETN vs IFX Para ACR 20: RR 1,03 IC 95%</p>

		semanas.		Rheumatology.		0,49 a 2,18. Para ACR 50: RR 1,92 IC 95% 0,22 a 17,0.
6	Gartlehner, 2006	<p>Pacientes con AR. Carolina del Norte, Estados Unidos.</p> <p>Evaluar la eficacia y seguridad comparativa de agentes biológicos para el tratamiento de la AR.</p>	<p>19 estudios controlados (Furst 2003, Keystone 2004, Van de Putte 2003, Van de Putte 2004, Weinblatt 2003, Klareskog 2004, Lan 2004, Moreland 1999, Moreland 1997, Weinblatt 1999, Abe 2006, Kavanaugh 2000, Maini 1999, Maini 1998, Bresnihan 1998, Cohen 2002, Cohen 2004, Fleischmann 2003, Chung 2003).</p> <p>16 estudios observacionales (Cheifetz 2003, Maini 2004, Nuki 2002, Schaible 2000, Bergstrom 2004, Gomez-Reino 2003, Keane 2000, Lee 2002, Slifman 2003, Wallis 2004, Wolfe 2004, Brown 2002, Lebwohl 2005, Wolfe 2004, Kwon 2003, Mohan 2001).</p>	<p>Para la eficacia se incluyeron ensayos controlados. Para la seguridad se incluyeron estudios observacionales. Se analizó la heterogeneidad por matarregresión y revisores entrenados asignaron calidad inicial a cada estudio.</p> <p>La validez interna se evaluó con criterios predefinidos por la US Preventive Services Task y el National Health Service Center for Reviews and Dissemination.</p> <p>El único estudio que permitió comparación directa de efectividad de dos agentes biológicos era no aleatorizado (ETN, IFX vs leflunomide).</p> <p>Se seleccionaron estudios aleatorizados controlados</p>	<p>Eficacia: Respuestas ACR 20, 50 y 70. Progresión radiográfica. Calidad de vida.</p> <p>Eventos adversos: Tolerancia.</p> <p>EAS: infección seria, insuficiencia cardíaca congestiva.</p>	<p>Comparaciones indirectas ajustadas no muestran diferencias significativas en la eficacia entre drogas anti-TNF pero parecen ser más eficaces que anakinra. Por pérdida de datos a largo plazo, la evidencia es insuficiente para concluir sobre la seguridad de agentes biológicos.</p> <p>Las estimaciones comparativas de respuestas ACR 20 y ACR 50 favorecen a ADM, ETN, e IFX sobre anakinra, pero las diferencias no alcanzaron la significación estadística.</p> <p>Comparaciones indirectas de IFX y otras drogas anti TNF (como genéricos) vs anakinra, dieron a las primeras una eficacia estadísticamente significativa en respuestas ACR 20 [RR 0,58 (IC 95 % 0,38-0,90) y RR 0,61 (IC 95 % 0,39-0,96), respectivamente. No así en respuestas ACR 50.</p> <p>El evento adverso más frecuente fue la reacción en el sitio de</p>

				<p>para la comparación indirecta de efectividad limitados a pacientes resistentes a MTX: 5 sobre ADM, 5 sobre ETN, 4 sobre IFX y 3 sobre anakinra.</p> <p>Los estudios no seleccionados eran: no controlados con placebo, pacientes virgen a tratamiento con MTX, datos insuficientes, estudios demasiado cortos o de tratamientos combinados de 2 agentes biológicos. No se encontraron estudios seleccionables para abatacept y rituximab.</p> <p>Los datos de estudios para comparación indirecta de progresión radiológica y calidad de vida fueron insuficientes.</p>		<p>punción (ADM, ETN, anakinra) y la reacción a la infusión (abatacept, IFX, rituximab).</p> <p>La incidencia de reacción en sitio de inyección en los estudios aleatorizados controlados fue de 19,0% (IC 95% 9,2-28,8) para ADM, 25,0% (IC 95% 11,2-38,1) para ETN, 55,8% (IC 95% 4,9-100) para anakinra.</p> <p>La incidencia de infecciones serias es más alta en tratamientos con agentes biológicos comparados con placebo. Sin embargo, diferencias clínicamente significativas a veces tienen significación estadística.</p> <p>Estudios observacionales de largo plazo limitados para IFX y ETN muestran que la infección sería más común fue tuberculosis. Un estudio mostró 50 veces más riesgo de tuberculosis (RR 53,0; IC 95% 34,5-89,0) para pacientes con IFX comparados con pacientes que no recibieron drogas anti-TNF. Un metaanálisis analizó datos sobre tasas de malignidad en estudios de eficacia de ADM e</p>
--	--	--	--	--	--	--

						<p>IFX vs placebo, mostrando mayor riesgo en los agentes biológicos, OR 3,3; IC 95 % 1,2-9,1.</p> <p>Riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva: la mitad de los pacientes con ETN o IFX no tenían factor de riesgo identificable. Sólo existen pruebas indirectas sobre riesgo comparativo de FCC: 3 estudios, 2 de ETN y 1 de IFX. Al menos un estudio de ETN mostró un riesgo aumentado.</p> <p>El estudio de IFX mostró índices de mortalidad más altos con 10 mg/kg comparado con 5 mg/kg y placebo.</p>
--	--	--	--	--	--	--

9.2 Seguridad de Uso de Fármacos Biológicos en AR

9.2.1 Revisiones sistemáticas:

#	Estudio	Características	Nº y Tipos de estudios seleccionados	Calidad metodológica de estudios seleccionados	Variable de resultado	Síntesis de resultados
3	Bongartz, 2006	<p>Pacientes con AR activa.</p> <p>Rochester, Minnesota.</p> <p>Evaluar el grado en que los anti-TNF (ADM e IFX) pueden aumentar el riesgo de infecciones serias y malignidad.</p>	<p>9 estudios controlados aleatorizados (Maini, n=101; Lipsky, n=428; Furst, n=636; Van de Putte, n=284; Weinblatt, n=271; Keystone, n=619; St Clair, n=1049; Van de Putte, n=544; Westhovens, n=1082).</p>	<p>En todos los estudios seleccionados, los pacientes y observadores fueron enmascarados a la asignación de tratamiento. Los resultados de un estudio incluido fueron relatados sólo como un resumen de póster pero el autor proporcionó todos los datos necesarios.</p> <p>La evaluación de validez mostró que 4 estudios reportaron un número más alto de retiradas debido a la falta de eficacia en los grupos de placebo.</p> <p>El mayor número de reacciones en el sitio de punción o a la infusión en los grupos de tratamiento anti-TNF se observó en todos los estudios y llevaron a un riesgo de desenmascaramiento parcial de asignación de tratamiento.</p>	<p>Infección severa que requiere terapia antimicrobiana u hospitalización.</p> <p>Malignidad.</p>	<p>Malignidad: OR 3,3 (IC 95% 1,2 a 9,1). Nº necesario a tratar (NNT) para obtener un caso de malignidad adicional fue 154 (IC 95% 91 a 500) en un período de tratamiento de 6 a 12 meses.</p> <p>Infección severa: OR 2,0 (IC 95% 1,3 a 3,1). NNT para una infección severa adicional fue 59 (IC 95% 39 a 125) en un período de tratamiento de 3 a 12 meses.</p> <p>Hay evidencia de un alto riesgo de infecciones serias y malignidad, dosis dependiente, en pacientes con AR tratados con terapias anti-TNF.</p>

9.2.2 Estudios primarios:

#	Estudio	Características	Variable de Resultado	Efecto
1	Genovese, 2005	<p>Estudio aleatorizado, doble ciego, fase 3. Pacientes de 18 años o más, con AR de al menos un año y respuesta inadecuada a ETC, IFX o ambos.</p> <p>Intervención: tratamiento con Abatacept Placebo</p>	<p>Eficacia: Tasa de repuesta ACR 20, 50 y 70. Función física medida por HAQ disability index.</p> <p>Seguridad: Eventos adversos. Eventos adversos serios (EAS).</p>	<p>A los seis meses,</p> <p>Tasa de respuesta ACR 20 fue 50,4 % con abatacept y 19,5% con placebo (p<0,001). Tasa ACR 50 fue 20,3 % con abatacept y 3,8 % con placebo (p<0,001). Tasa ACR 70 fue 10,2 % con abatacept y 1,5% con placebo (p=0,003).</p> <p>Tasas de EAS fueron similares en los grupos abatacept y placebo: 10,5% y 11,3% respectivamente). Incidencia de infecciones serias fue 2,3 % en ambos grupos, no se evidenciaron infecciones oportunistas.</p>
2	Kremer, 2005	<p>Estudio multicéntrico, aleatorio, doble ciego, controlado, con placebo, de un año en pacientes con AR y respuesta inadecuada a MTX.</p> <p>Intervención: Pacientes asignados a tratamiento con: Abatacept 10 mg/kg Placebo.</p>	<p>Eficacia o mejoría: Respuesta ACR 20,50 y 70. Escala de actividad y remisión DAS 28. Discapacidad por escala HAQ-DI Calidad de vida SF-36. Cambios radiológicos Genant-modified Sharp score.</p> <p>Seguridad: Reacción sitio de punción. Infecciones serias.</p>	<p>Abatacept reduce la actividad de la enfermedad en forma estadísticamente significativa en pacientes con AR con respuesta inadecuada a MTX.</p> <p>A 1 año: Respuestas ACR 20: abatacept 73,1% y 39,7% para placebo. Diferencia 33,4% (IC 95% 25,1 a 41,7%). Respuestas ACR 50: abatacept 48,3% y 18,2% para placebo. Diferencia 30,1% (IC 95% 21,8 a 38,5). Respuestas ACR 70: abatacept 28,8% y 6,1% para placebo. Diferencia 22,7% (IC 95% 15,6 a 29,8%). Todos con p<0,001 Función física mejoró en 63,7 % contra 39,3 % (p=0,001) con abatacept.</p>

				<p>Eventos adversos: los pacientes tratados con abatacept tuvieron una incidencia similar de eventos adversos: 87,3 % contra 84,0 %. Diferencia 3,3 % (IC 95% 2,5 a 9,1%)</p> <p>Infecciones serias: incidencia más alta con abatacept. 2,5% vs 0,9%. Diferencia 1,6% (IC 95% 0,3 a 3,6 %).</p>
3	Schiff, 2007	<p>Estudio aleatorizado doble ciego, controlado.</p> <p>Pacientes 18 años o más, con AR de al menos 1 año y respuesta inadecuada a MTX.</p> <p>Intervención: asignados en 3 grupos. Abatacept IFX Placebo Todos combinados con MTX.</p>	<p>Eficacia: Actividad de enfermedad: DAS28 Signos y los síntomas de AR. Tasa de respuesta ACR 20, 50 y 70. Función física: HAQ-DI. Calidad de vida: SF-36.</p> <p>Seguridad: Eventos adversos serios.</p>	<p>Abatacept e IFX presentaron similar eficacia. Abatacept presentó una relativa mayor seguridad, tolerancia, menos eventos adversos serios e infecciones serias, comparado con IFX.</p> <p>A los 6 meses: Cambios de DAS28 fueron mayores para abatacept vs placebo (-2,53 vs -1,48, p<0,001) e IFX vs placebo (-2,25 vs -1,48, p <0,001).</p> <p>A 1 año: Las tasas de respuesta para abatacept e IFX fueron, respectivamente: ACR 20: 72,4% y 55,8% ACR 50: 45,5% y 36,4% ACR 70: 26,3% y 20,6% Remisión DAS28: 18,7% y 12,2% Eventos adversos: 9,6% y 18,2%. Infecciones serias: 1,9% y 8,5%. Interrupciones debido EA 3,2% y 7,3%.</p>
4	Westhovens, 2006	<p>Estudio de 6 meses, multicéntrico, aleatorio, doble ciego, controlado con placebo, en pacientes de al menos 18 años con AR, con respuesta inadecuada a ETC, IFX o ambos, que fueron asignados en 2</p>	<p>Health assessment questionnaire (HAQ). Calidad de vida: SF-36. Actividad de la enfermedad: DAS 28. Índice de fatiga: escala visual</p>	<p>En el grupo abatacept comparado con placebo, HAQ e índices de fatiga mejoraron significativamente, así como en siete de los ocho dominios de SF-36 y componente físico y mental.</p>

		<p>grupos:</p> <p>Abatacept 10 mg/kg Placebo</p> <p>Los pacientes con peso corporal <60 kg, 60 a 100 kg y > 100 kg recibieron abatacept en dosis de 500, 750 y 1000 mg respectivamente.</p>	análoga.	<p>Cambios en puntaje componente físico de los tratados vs control: 6,5 (9,6) vs 1,0 (7,7) p= <0,0001 RR 0,40</p> <p>Cambios en puntaje componente mental tratados vs control: 5,4 (11,7) vs 1,7 (10,2) p=00025 RR 0,23</p> <p>HAQ-DI tratados vs control: 0,5 (0,6) vs 0,1 (0,4) p=<0,0001 RR 0,42 Índice fatiga EVA tratados vs control: 22,1 (28,6) vs 5,3 (27,4) p= <0,0001 RR 0,39.</p>
5	Weinblatt, 2006	<p>Estudio aleatorizado, doble ciego, multinacional, multicéntrico, de dos brazos, dosis paralelas. N=1441 pacientes, hombres y mujeres de al menos 18 años con criterios diagnósticos de AR activa y respuesta inadecuada a DARME y/o terapia anti TNF. Pacientes fueron asignados en 2 grupos:</p> <p>Abatacept Placebo.</p> <p>Debían mantener su terapia habitual con drogas DARME o terapia biológica.</p>	<p>Eficacia:</p> <p>Función física y discapacidad HAQ –DI. Actividad de la enfermedad. Evaluación global de la enfermedad, del paciente EVA 0-100. Evaluación global de la enfermedad, del médico EVA 0-100. Dolor: EVA 0-100. Seguridad: Total eventos adversos. Total EAS: infección seria, malignidad.</p>	<p>Abatacept en combinación con DARME fue bien tolerado y mejoró la función física, la evaluación global por médico y paciente. Pero, en combinación con otras terapias biológicas se asoció a un aumento de la tasa de EAS.</p> <p>Evaluaciones del dolor, global por paciente y por médico fueron más altas en pacientes tratados con abatacept (26,3, 27,2 y 33,5, respectivamente) que en pacientes tratados con placebo (16,4, 17,4 y 23,6, respectivamente) (p= 0,001 para todas las comparaciones). Cambio promedio en la función física (HAQ-DI) en pacientes tratados con abatacept vs tratados con el placebo (0,46 vs 0,25; p= 0,001). Ambos grupos presentaron frecuencias similares de eventos adversos (90% y 87%, respectivamente).</p>
6	Van der Heijde, 2006	<p>Estudio aleatorizado, doble ciego, dos años. N=682 pacientes, con al menos 18 años, con AR activa y con respuesta inadecuada a DARME excepto MTX. Se evalúa eficacia y tolerabilidad en 3 grupos:</p> <p>ETN solo MTX solo Combinación ETN + MTX.</p>	<p>Eficacia:</p> <p>Tasa de respuesta ACR 20, 50 y 70.</p> <p>Puntaje DAS y remisión.</p> <p>Calidad de vida: Función y discapacidad (HAQ). Radiología: erosión y estrechamiento articular.</p>	<p>Mejoría en la tasa de respuesta ACR 20, 50 y 70 fue significativamente mayor en grupo con terapia combinada que en grupos con monoterapia, p< 0,01. Mejoría en discapacidad fue mayor en grupo con terapia combinada, p< 0,01. Progresión radiológica fue menor en grupo con terapia combinada que en grupos con monoterapia, p<0,05. Fue significativamente menor en grupo ETN comparado con MTX, p < 0,05.</p>

			Seguridad: Eventos adversos, infecciones serias, malignidad.	Eventos adversos fueron similares en los tres grupos.
7	Cohen, 2006	<p>Estudio de 2 años, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, fase III de un estudio multicéntrico (24 semanas). N=520. Pacientes adultos con AR activa y con tratamiento previo de MTX de al menos 12 semanas. Fueron aleatorizados 3:2 para recibir:</p> <p>Rituximab 1 pulso endovenoso Placebo Ambos combinados con MTX.</p>	<p>Eficacia: Tasa de respuesta ACR 20, 50, 70. DAS (disease activity score) 28 Respuesta EULAR, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue (FACIT-F). Calidad de vida: SF-36. Progresión radiológica (Genant-modified Sharp radiographic score) Seguridad: Eventos adversos.</p>	<p>A las 24 semanas, un pulso de rituximab asociado a MTX proporcionó mejorías clínicamente significativas en la actividad de enfermedad, en pacientes con AR activa. Grupo rituximab vs placebo, respuesta ACR 20: 51% vs 18%, ACR 50: 27% vs 5% y ACR 70: 12% vs 1%. Mejor respuesta en grupo rituximab, estadísticamente significativa, $p < 0,0001$. En la progresión radiológica, el grupo rituximab mostró menos estrechamiento articular, $p = 0,016$. En presencia de erosiones, no hubo diferencias estadísticamente significativas. La incidencia de infecciones era ligeramente más alta en pacientes tratados con rituximab (41%) que en el grupo placebo (38%). La más frecuente fue infección de vía aérea superior.</p>
8	Weinblatt , 2007	<p>Estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, con extensión a largo plazo. Pacientes > 18 años y con criterios para AR, en clase funcional I, II o III que estaban en tratamiento con ETN 25 mg dos veces por semana por 3 meses o más. Los pacientes fueron aleatorizados en 2 grupos, 2:1.</p> <p>En fase doble ciego: Abatacept 2mg/kg + ETN. Placebo + ETN.</p> <p>En fase de extensión:</p>	<p>Eficacia: Tasa de respuesta ACR 20, 50, 70. Calidad de vida SF-36.</p> <p>Seguridad: Eventos adversos EAS: fatal; amenaza de vida, causa de hospitalización prolongada, causa de inhabilidad persistente o marcada incapacidad, cáncer; sobredosis, desarrollo de dependencia de</p>	<p>La combinación de abatacept (en dosis de 2 mg/kg durante la fase doble ciego y 10 mg/kg durante la extensión) más ETN, se asoció con un aumento de EAS, incluyendo infecciones serias, con limitado efecto clínico.</p> <p>A los 6 meses la respuesta ACR 20 no fue significativamente diferente entre grupos (48,2% vs 30,6%; $p = 0,072$).</p> <p>Al año, modificación de tasa de respuesta ACR 20 y ACR 50 permanecieron similares entre grupos. Abatacept más ETN tuvieron mejorías significativas en 5 de los 8 dominios ($p < 0,05$) mental y físico del SF-36. En 6 meses, las frecuencias totales de eventos</p>

		Abatacept 10mg/kg + ETN. Placebo + ETN.	droga o mal uso. Infecciones serias fueron definidas como infecciones que tienen los criterios de EAS.	adversos y EAS eran comparables entre grupos. Sin embargo, al año, los pacientes que reciben abatacept más ETN tenían frecuencias más altas de eventos adversos.
9	Weinblatt, 2006	Estudio aleatorizado, ciego, controlado, de 4 años, en pacientes de 18 o más años, con criterios de AR, con al menos 9 articulaciones inflamadas y 6 sensibles, en tratamiento previo con MTX. Fueron aleatorizados en 2 grupos: Placebo ADM en dosis de 20 mg, 40 mg u 80 mg por vía subcutánea cada dos semanas. Mantendían tratamiento con MTX o corticoides.	Eficacia: Tasa de respuesta ACR 20, 50 y 70 DAS 28 < 2,6 se definió como remisión. Cuestionario de evaluación de salud (HAQ). Seguridad: Eventos adversos EAS: resultado fatal; amenaza de vida, causa de hospitalización prolongada, causa de inhabilidad persistente o marcada incapacidad, defecto congénito.	ADM más MTX mantuvo la respuesta clínica y la remisión en pacientes con AR durante 4 años. El perfil de seguridad durante los 6 primeros meses era similar al de los 4 años. 62 % de los pacientes permanecieron en el estudio y recibieron tratamiento por un promedio de 3,4 años. Los abandonos fueron por falta de eficacia (8%), eventos adversos 12%), y otros motivos (18%). En 147 pacientes que completaron el tratamiento de 4 años, la eficacia alcanzada en 6 meses se mantuvo. En 4 años, 78%, 57% y 31% alcanzaron respuestas ACR 20/50/70; 43 % alcanzó la remisión clínica (DAS28, 2,6); y 22% tuvieron función física normal (HAQ=0). EAS fueron comparables durante la fase de tratamiento abierto y la fase controlada.
10	Russell, 2007	Estudio longitudinal, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Pacientes > 18 años con AR y respuesta inadecuada a MTX. 2 grupos Abatacept + MTX. Placebo + MTX. Abatacept se administró endovenoso en dosis fija de 10 mg/kg, el día 1, 15, 29 y cada 28 días.	Eficacia: Calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), SF-36. Funcionalidad: HAQ – DI. Fatigabilidad: EVA (0-10).	Hubo mejorías estadísticamente significativas del grupo abatacept comparado con placebo, en CVRS, incluyendo la función física, la fatigabilidad, los ocho dominios y los componentes físico y mental del SF-36. El componente físico mejoró significativamente en el grupo abatacept tempranamente al día 29, p<0,001 El componente mental mejoró significativamente en pacientes del grupo abatacept que llevaban 6 meses de tratamiento , p<0,01

11	Westhovens, 2006	<p>Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado. Pacientes adultos con AR activa a pesar de tratamiento con MTX. Fueron aleatorizados en tres grupos:</p> <p>Placebo iv IFX 3 mg/kg IFX 10 mg/kg</p> <p>En semanas 0, 2, 6, y 14. En semana 22, los pacientes del grupo placebo recibieron 3 mg/kg IFX y a los pacientes de IFX 3 mg/kg que no tenían respuesta se aumentó la dosis de IFX en 1,5 mg/kg. Todos combinados con MTX</p>	<p>Eficacia: Remisión clínica: DAS 28<2,6.</p> <p>Seguridad EAS: causa de fallecimiento, amenaza de vida, causa o prolongación de hospitalización, causa de discapacidad permanente o causa de una anomalía congénita. Infección seria.</p>	<p>El riesgo de infecciones serias en pacientes con dosis IFX 3 mg/kg asociado a MTX es similar al de pacientes con MTX solo. Este riesgo aumenta con dosis de IFX de 10 mg/kg. El RR de infecciones serias en los grupos IFX 3 mg/kg y 10 mg/kg comparados con placebo fue 1,0 (IC 95% 0,3-3,1 p=0,995) y 3,1 (IC 95% 1,2-7,9, p= 0,013), respectivamente.</p>
12	Strand, 2006	<p>Estudio aleatorizado, controlado, pacientes adultos con criterios de AR activa a pesar de tratamiento con MTX. Fueron aleatorizados en 4 grupos:</p> <p>MTX + placebo. rituximab monoterapia. rituximab + ciclofosfamida. rituximab + MTX.</p>	<p>Eficacia: Respuestas ACR 20, 50, 70. Funcionalidad: HAQ.</p>	<p>Comparado con placebo, los grupos con tratamiento rituximab alcanzaron en mayor proporción respuestas ACR 20, 50, 70, p<0,01 y p<0,05; y éstas fueron más sostenidas en el tiempo en el grupo rituximab + MTX, p<0,01.</p>
13	Combe, 2006	<p>Estudio aleatorizado, doble ciego en pacientes adultos con AR activa en tratamiento previo con sulfasalazina al menos por 4 meses previos. Los pacientes fueron asignados a tres grupos de tratamiento:</p> <p>ETN sc + placebo oral Sulfazalazina oral + placebo sc ETN sc + sulfasalazina oral.</p>	<p>Eficacia: Respuestas ACR 20,50, 70. Funcionalidad: HAQ.</p> <p>Seguridad: Eventos adversos.</p>	<p>El tratamiento con ETN solo o en combinación con sulfasalazina tiene efectos en mejoría de la actividad de AR, comparado con tratamiento sulfasalazina monoterapia. Los grupos tratados con ETN alcanzaron mayor proporción de respuestas ACR 20 comparados con grupo tratado con sulfasalazina (74% cada uno vs 28%, p<0,01. Similares respuestas ACR 50 y 70, p<0,01. La incidencia de eventos adversos comunes fueron menores con grupo ETN solo que combinado, p<0,05. Pero la frecuencia de infecciones y reacción en el sitio de punción fueron mayores en grupo ETN sólo,</p>

				p<0,05.
14	Van Riel, 2006	<p>Estudio aleatorizado, open-label, prospectivo de 16 semanas, grupos paralelos, multicéntrico. Pacientes >18 años, con AR activa en tratamiento previo con MTX. Fueron asignados en 2 grupos:</p> <p>ETN + MTX. ETN monoterapia.</p>	<p>Eficacia: respuestas ACR 20,50 y 70. Remisión: DAS-28. Seguridad: Eventos adversos</p>	<p>Pacientes tratados con ETN + MTX o en monoterapia tienen mejorías en actividad de la AR en forma significativa. En respuesta DAS-28, la proporción de respuestas fue 72,8% y 75,2% en grupos ETN solo y ETN + MTX respectivamente, p=0,658. Tasa de respuestas ACR 20, 50 y 70: no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.</p>
15	Schiff, 2004	<p>Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en pacientes adultos con AR activa en tratamiento previo con antiinflamatorios no esteroideos, corticoides orales o DARME. Los pacientes fueron asignados en 2 grupos:</p> <p>Anakinra 100mg/día Placebo</p> <p>Duración: 6 meses. Los pacientes fueron categorizados en alto riesgo si se asociaba al menos una comorbilidad.</p>	<p>Seguridad: Variables de laboratorio EAS: resultado fatal, amenaza de vida, causa de hospitalización prolongada, causa de inhabilidad persistente o marcada incapacidad; infección seria.</p>	<p>La mayoría de los pacientes tenían al menos 1 comorbilidad. No hubo diferencias en la incidencia de EAS o infección seria en ambos grupos de tratamiento. El perfil de seguridad de anakinra se mantiene durante el tratamiento de pacientes con AR y comorbilidades.</p> <p>La literatura sugiere un alto riesgo de EA en pacientes con asma que reciben anakinra, sin embargo en este estudio, en el grupo tratado que tenía antecedente de asma, la incidencia de EAS fue el 5,5% y aquellos con placebo 0%, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa.</p>

10 SÍNTESIS DE EVIDENCIA

10.1 Evidencia sobre la Efectividad del Uso de Fármacos Biológicos en Artritis Reumatoídea del Adulto

Se identificaron 5 revisiones sistemáticas que incluyeron estudios aleatorizados controlados, cuasi aleatorizados y estudios observacionales en los cuales se evaluó la efectividad de la terapia biológica en pacientes adultos con artritis reumatoídea (Blumenauer 2007, Choy 2005, Suarez – Almazor 2007, Hochberg 2003, Gartlehner, 2006).

Fueron seleccionados 15 estudios primarios, todos ECA.

El análisis de los estudios muestra mayor efectividad, medida por mejores tasas de respuesta ACR 20, 50 y 70 de los agentes biológicos estudiados comparados con control (placebo o MTX), principalmente cuando éstos se usan combinados con MTX ($p= 0,00001$, Choy 2005; $p < 0,01$ Van der Heidje 2006).

Los resultados observados para etanercept fueron tasas de respuesta que fluctuaron entre 62% y 72% para ACR 20, entre 18% y 40% para respuestas ACR 50 y entre 15% y 25% para respuestas ACR 70. La dosis de 25 mg dos veces/sem fue el tratamiento más eficaz. Administrada por 12 meses funciona tan bien como los comprimidos de MTX y retarda el daño a las articulaciones. Se necesitan estudios a largo plazo para evaluar la respuesta más allá de 12 meses y para evaluar la indicación de usarlo como inducción de tratamiento para continuar posteriormente con MTX.

En los estudios de abatacept, el porcentaje de respuestas ACR 20 fluctuó entre 50,4% y 73,1%, las respuestas ACR 50 fueron del orden de 20% y 10 % para respuestas ACR 70.

Adalimumab asociado a MTX también tuvo efectos en la remisión, en mejoría de las tasas de respuesta ACR 20, 50 y 70, y en funcionalidad mantenida a largo plazo (estudio ARMADA, con extensión a cuatro años).

Infliximab en dosis de 3 a 6 mg/kg con MTX mostró mejorías estadísticamente significativas en respuestas ACR, menor progresión radiológica y mejoría en funcionalidad.

Al analizar la efectividad comparada de agentes biológicos combinados versus placebo se observa que dicha combinación no proporciona mayores beneficios y por el contrario aumenta los eventos adversos.

Por otra parte, la efectividad comparada entre agentes biológicos en los estudios seleccionados (adalimumab, ETC e IFX) medida por tasas de respuesta ACR 20 y 50, es similar entre los tres cuando se usan combinados con MTX (Hochberg 2003). En una revisión sistemática que comparó los mismos agentes versus anakinra se encontró una ventaja comparativa de los primeros, pero los resultados no alcanzaron significación estadística (Gartlehner 2006).

Respecto a la eficacia de los agentes biológicos en la remisión de la enfermedad medida por DAS-28, todos los estudios mostraron una ventaja comparativa de estos sobre placebo, ya sea en monoterapia o combinados con MTX en el caso de etanercept, rituximab e infliximab.

La mejoría en funcionalidad física y calidad de vida relacionada con la salud también otorga una ventaja de todos los agentes biológicos evaluados en esta revisión, comparados con placebo.

Nivel de evidencia 1.

10.2 Evidencia sobre la Seguridad del Uso de Fármacos Biológicos en Artritis Reumatoídea del Adulto

Se seleccionaron 4 revisiones sistemáticas (RS) que evalúan la seguridad de uso de los agentes biológicos (Blumenauer 2007, Choy 2005, Bongartz 2006, Suárez-Almazor 2007).

En la mayoría de los estudios seleccionados se evalúa la seguridad del uso de agentes biológicos como medida de resultado además de la eficacia. Dos estudios primarios están diseñados sólo para evaluar seguridad (Schiff 2004, Westhovens 2006).

En general los agentes biológicos son bien tolerados y la incidencia de eventos adversos no serios es similar comparada con placebo para abatacept y adalimumab. Incluso en un estudio sobre etanercept, éste tiene menor incidencia comparado con MTX. Sin embargo, los estudios sobre rituximab, anakinra e infliximab tienen mayor proporción de eventos adversos no serios comparados con placebo.

De los eventos adversos no serios, los más frecuentes fueron: reacción en el sitio de inyección con los agentes adalimumab (10,6% a 19%), etanercept (25% a 49%) y anakinra (55,8%) y reacción a la infusión para abatacept, infliximab y rituximab.

La incidencia de eventos adversos serios es mayor con los agentes biológicos comparados con placebo, sin embargo diferencias clínicamente significativas raramente alcanzan la significación estadística. De estos eventos, el más frecuentes es la tuberculosis, descrito en estudios observacionales a largo plazo con el uso de infliximab (RR 53; IC 95% 34,5-89,0).

Del riesgo de malignidad, los estudios mostraron incidencia similar en los agentes biológicos comparados con placebo, aun cuando en un metaanálisis citado en la RS de Gartlehner 2006, se describe una mayor incidencia, comparado con placebo, en estudios con adalimumab e infliximab (OR 3,3; IC 95% 1,2-9,1).

Nivel de evidencia 1.

11 CONCLUSIONES

Las terapias biológicas son efectivas para el tratamiento de la artritis reumatoídea en pacientes adultos, especialmente en esquemas combinados con metotrexato.

El uso de dos agentes biológicos no aporta mayor beneficio, siendo mayor el riesgo de eventos adversos.

Las terapias biológicas actuales disponibles son seguras para el tratamiento de la artritis reumatoídea del adulto.

A pesar de los beneficios observados en esta revisión de los agentes biológicos en el tratamiento de la AR del adulto, los cuales son de uso excepcional y se indican generalmente por especialistas reumatólogos, es importante considerar los costos asociados y la evaluación costo/beneficio de su uso, del cual aún no existen análisis económicos a nivel nacional.

12 ANEXOS

12.1 Revisiones Sistemáticas Seleccionadas

#	Referencia
1	Blumenauer B, Judd M, Cranney A, Burls A, Coyle D, Hochberg M, Tugwell P, Wells G. ETN para el tratamiento de la artritis reumatoide. Reproducción de una revisión Cochrane, traducida y publicada en La Biblioteca Cochrane Plus, 2007, Número 4
2	E. H. S. Choy, C. Smith, C. J. Dore ¹ and D. L. Scott. A meta-analysis of the efficacy and toxicity of combining disease-modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis based on patient withdrawal. <i>Rheumatology</i> 2005; 44:1414–1421.
3	Bongartz, T; Sutton, Alex J; Sweeting, Michael J; Buchan, Iain; Matteson, Eric L.; Montori, Victor. Anti-TNF Antibody Therapy in Rheumatoid Arthritis and the Risk of Serious Infections and Malignancies Systematic Review and Meta-analysis of Rare Harmful Effects in Randomized Controlled Trials. <i>JAMA</i> , May 17, 2006—Vol 295, No. 19.
4	Suárez-Almazor, María E.; Ortiz, Zulma; Lopez-Olivo, María de los Angeles; Mauffett, Maurice; Pak, Chong; Skidmore, Becky; Kimmel, Barbara; Kallen, Michael A. and Cox, Vanesa. IFX and ETN in Rheumatoid Arthritis: Systematic Review of Long-term Clinical Effectiveness, Safety, and Cost-effectiveness. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. March 2007.
5	Hochberg, M. C.; Tracy, J.K. ; Hawkins-Holt, M.; Flores, R. H. Comparison of the efficacy of the tumour necrosis factor a blocking agents ADM, ETN, and IFX when added to methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. <i>Ann Rheum Dis</i> 2003; 62(Suppl II):ii13–ii16
6	Gartlehner G, Hansen RA, Jonas BL, Thieda P, Lohr KN. The comparative efficacy and safety of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis. <i>J Rheumatol.</i> 2006 Dec; 33(12): 2398-408

12.2 Revisiones Excluidas

#	Referencia	Causal de exclusión
1	C. Salliot, L. Gossec, A. Ruysen-Witrand, M. Luc, M. Duclos, S. Guignard and M. Dougados. Infections during tumour necrosis factor- α blocker therapy for rheumatic diseases in daily practice: a systematic retrospective study of 709 patients. <i>Rheumatology</i> 2007;46:327–334	No corresponde a una RS
2	Jobanputra, P.; Barton, P.; Bryan, S.; Burls, A. The effectiveness of IFX and ETN for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. <i>Health Technology Assessment</i> 2002; Vol. 6: No 21	Resumen informativo
3	Clark, W; Jobanputra, P; Barton, P. And Burls A. The clinical and cost-effectiveness of anakinra for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and economic analysis. <i>Health Technology Assessment</i> 2004; Vol. 8: No 18	Resumen informativo
4	ADM, ETN and IFX for the treatment of rheumatoid arthritis Includes a review of technology appraisal guidance 36. NICE technology appraisal guidance 130	No corresponde a una RS
5	Rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis This guidance was developed using the single technology appraisal (STA) process. NICE technology appraisal guidance 126	No corresponde a una RS
6	Gartlehner, G.; Hansen, R A.; Jonas, B I; Thieda, P and Lohr, K N. The Comparative Efficacy and Safety of Biologics for the Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Metaanalysis. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2003;62:ii13	Versión antigua de RS seleccionada

12.3 Estudios Primarios Seleccionados

#	Referencia	
1	Genovese, Mark C. ; Becker J. C.; Schiff, M.; Luggen, M.; Sherrer, Y.; Kremer, J.; Birbara, Ch.; Box, J.; Natarajan, K.; Nuamah, I.; Li, T.; Aranda, R.; Hagerty, D. and Dougados, M. Abatacept for Rheumatoid Arthritis Refractor to Tumor Necrosis Factor alpha Inhibition. N Engl J Med 2005; 353: 1114-23.	ECA
2	Kremer, J.M.; Dougados, M.; Emery, P.; Durez, P.; Sibia, J.; Shergy, W.; Steinfeld, S.; Tindall, E.; Becker, J.C.; Li, T. Nuamah, I.; Aranda, R. and Moreland, L. Treatment of Rheumatoid Arthritis With the Selective Co stimulation Modulator Abatacept. Twelve-Month Results of a Phase IIb, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. ARTHRITIS & RHEUMATISM Vol. 52, No. 8, August 2005, pp 2263–2271	ECA
3	Schiff, M. ; Keiserman, M.; Codding, C. ; Songcharoen, S. ; Berman, A. ; Nayiager, S.; Saldade, C. ; Li, T. ; Aranda, R. ; Becker, J-C.; Lin, C. ; Cornet P. LN. and Dougados M. Efficacy and safety of abatacept or IFX versus placebo in ATTEST: a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. Ann Rheum Dis published online 29 Nov 2007.	ECA
4	Westhovens, R.; Cole, J. C.; Li , T. ; Martin, M. ; MacLean, R. ; Lin, P.; Blaisdell, B.; Wallenstein, G. V.; Aranda R. and Sherrer Y. Improved health-related quality of life for rheumatoid arthritis patients treated with abatacept who have inadequate response to anti-TNF therapy in a double-blind, placebo-controlled, multicentre randomized clinical trial. Rheumatology 2006; 45: 1238–1246	ECA
5	Weinblatt, M.; Combe, B.; Covucci, A.; Aranda, R.; Becker, J. C.; and Keystone, E. Safety of the Selective Co stimulation Modulator Abatacept in Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Background Biologic and No biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs A One-Year Randomized, Placebo-Controlled Study ARTHRITIS & RHEUMATISM Vol. 54, No. 9, September 2006, pp 2807–2816	ECA
6	Van der Heijde, D.; Klareskog, L.; Rodriguez-Valverde, V.; Codreanu, C.; Bolosiu, H.; Melo-Gomes, J.; Tornero-Molina, J.; Wajdula, J.; Pedersen, R. and Fatenejad, S. Comparison of ETN 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 & RHEUMATISM Vol. 54, No. 4, April 2006, pp 1063–1074	ECA

7	Cohen, S. B.; Emery, P.; Greenwald, M.W.; Dougados, M.; Furie, R. A.; Genovese, M.C.; Keystone, E. C.; Loveless, J.E. ; Burmester, G.; Cravets, M.W.; Hesse, E.W. ; Shaw, T. and Totoritis, M.C. for the REFLEX Trial Group. 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 & RHEUMATISM Vol. 54, No. 9, September 2006, pp 2793-2806	ECA
8	Weinblatt M, Schiff M, Goldman A, Kremer J, Luggen M, Li T, Chen D, Becker JC. Selective co stimulation modulation using abatacept in patients with active rheumatoid arthritis while receiving ETN: a randomised clinical trial Ann Rheum Dis. 2007 Feb; 66(2):228-34. Epub 2006 Aug 25.	ECA
9	Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Kavanaugh AF, Chartash EK, Segurado OG. Long term efficacy and safety of ADM plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: ARMADA 4 year extended study. Ann Rheum Dis. 2006 Jun; 65(6):753-9. Epub 2005 Nov 24.	ECA
10	Russell AS, Wallenstein GV, Li T, Martin MC, Maclean R, Blaisdell B, Gajria K, Cole JC, Becker JC, Emery P. Abatacept improves both the physical and mental health of patients with rheumatoid arthritis who have inadequate response to methotrexate treatment. Ann Rheum Dis. 2007 Feb;66(2):189-94. Epub 2006 Sep 19.	ECA
11	Westhovens R, Yocum D, Han J, Berman A, Strusberg I, Geusens P, Rahman MU; START Study Group. The safety of IFX, combined with background treatments, among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities: a large, randomized, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum. 2006 Apr; 54(4):1075-86.	ECA
12	Strand V, Balbir-Gurman A, Pavelka K, Emery P, Li N, Yin M, Lehane PB, Agarwal S. 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. Epub 2006 Oct 24.	ECA
13	Combe B, Codreanu C, Fiocco U, Gaubitz M, Geusens PP, Kvien TK, Pavelka K, Sambrook PN, Smolen JS, Wajdula J, Fatenejad S; ETN European Investigators Network (ETN Study 309 Investigators). ETN and sulfasalazine, alone and combined, in patients with active rheumatoid arthritis despite receiving sulfasalazine: a double-blind comparison. Ann Rheum Dis. 2006 Oct; 65(10):1357-62. Epub 2006 Apr 10.	ECA

14	Van Riel PL, Taggart AJ, Sany J, Gaubitz M, Nab HW, Pedersen R, Freundlich B, MacPeck D; Add Enbrel or Replace Methotrexate Study Investigators. Efficacy and safety of combination ETN and methotrexate versus ETN alone in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate: the ADORE study. Ann Rheum Dis. 2006 Nov; 65(11):1478-83. Epub 2006 Feb 7.	ECA
15	Schiff MH, DiVittorio G, Tesser J, Fleischmann R, Schechtman J, Hartman S, Liu T, Solinger AM. The safety of anakinra in high-risk patients with active rheumatoid arthritis: six-month observations of patients with comorbid conditions. Arthritis Rheum. 2004 Jun; 50(6): 1752-60.	ECA

12.4 Estudios Primarios Excluidos

#	Referencia	Causal de exclusión
1	Labarca S, C; Massardo V, L.; García M, P I.; Jacobelli G, S. Evaluación del tratamiento con infliximab en enfermos con artritis inflamatoria refractaria a drogas habituales. Rev Méd Chile 2003; 131: 1157-1164	Incluye otras artritis inflamatorias
2	Aguillón, J C; Cruzat, A; Contreras-Levicoy, J; Dotte, A; Pesce, B; Aravena, O; Salazar, L; Catalán, D; Abello, P; Aguirre, A; Llanos, C; Cuchacovich, M .Terapias emergentes en artritis reumatoide. Rev Méd Chile 2005; 133: 969-976. Trabajo financiado por Proyectos: FONDEF DO311055 y FONDECYT 1040439 y 1040860.	Artículo de revisión
3	Genovese, M. C.; Cohen, S.; Moreland, L.; Lium, D.; Robbins, S. Newmark, R. and Bekker, P. Combination Therapy With ETN and Anakinra in the Treatment of Patients With Rheumatoid Arthritis Who Have Been Treated Unsuccessfully With Methotrexate. ARTHRITIS & RHEUMATISM Vol. 50, No. 5, May 2004, pp 1412–1419	Incluido en una de las revisiones sistemáticas evaluadas
4	Cohen, S. B.; Moreland, L. W.; Cush, J. J.; Greenwald, M. W.; Block, S.; Shergy, W. J.; Hanrahan, P. S.; Khraishi, M. M.; Patel, A.; Sun, G.; Bear, M. B. A multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial of anakinra (Kineret), a recombinant interleukin 1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis treated with background methotrexate. Ann Rheum Dis 2004;63:1062–1068.	Incluido en una de las revisiones sistemáticas evaluadas
5	Genovese, M.; Bathon, J. M.; Martin, R.W.; Fleischmann, R. M.; Tesser, J. R.; Schiff, M. H.; Keystone, E. C.; Wasko, M.Ch.; Moreland, L. W.; Weaver, A.L. ; Markenson, J.; Cannon, G.W. Spencer-Green, G. and Finck, B. K. .ETN Versus Methotrexate in Patients With Early Rheumatoid Arthritis. Two-Year Radiographic and Clinical Outcomes. ARTHRITIS & RHEUMATISM Vol. 46, No. 6, June 2002, pp 1443–1450	Incluido en una de las revisiones sistemáticas evaluadas
6	Keystone, E.C.; Schiff, M.H.; Kremer, J.M.; Kafka, Sh.; Lovy, M.; DeVries, T. and Burge, D.J. Once-Weekly Administration of 50 mg ETN in Patients With Active Rheumatoid Arthritis Results of a Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. ARTHRITIS &	Incluido en una de las revisiones sistemáticas evaluadas

	RHEUMATISM Vol. 50, No. 2, February 2004, pp 353–363	
7	Moreland, L. W.; Schiff, M. H.; Baumgartner, S. W; Tindall, E. A.; Fleischmann, R.M.; Bulpitt, K.J; Weaver, A.L.; Keyston, E.C.; Furst, D. E.; Mease, P. J.; Ruderman, E.M.; Horwitz, D. A.; Arkfeld, D. G.; Garrison, L.; Burge, D. J.; Blosch, C. M.; Lange, M.L.; McDonnell, N.D.; and Weinblatt, M.E.. ETN Therapy in Rheumatoid Arthritis A Randomized, Controlled Trial. <i>Ann Intern Med.</i> 1999; 130: 478-486.	Incluido en una de las revisiones sistemáticas evaluadas
8	Van de Putte, L. B.; Atkins, A C ; Malaise, M; Sany, J ; Russell, A S; Van Riel, P L C; Settas, M L ; Bijlsma, JW; Todesco, S; Dougados, M ; Nash, P ; Emery, P; Walter, N; Kaul, M; Fischkoff, S ; Kupper, H. Efficacy and safety of ADM as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. <i>Ann Rheum Dis</i> 2004; 63: 508–516.	Incluido en una de las revisiones sistemáticas evaluadas
9	Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, Sharp J, Perez JL, Spencer-Green GT. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with ADM plus methotrexate versus methotrexate alone or ADM alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. <i>Arthritis Rheum.</i> 2006 Jan; 54(1): 26-37.	Incluido en una de las revisiones sistemáticas evaluadas
10	Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, Tannenbaum H, Hua Y, Teoh LS, Fischkoff SA, Chartash EK. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with ADM (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. <i>Arthritis Rheum.</i> 2004 May; 50(5): 1400-11.	Incluido en una de las revisiones sistemáticas evaluadas
11	St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM, Emery P, Keystone E, Schiff M, Kalden JR, Wang B, Dewoody K, Weiss R, Baker D; Active-Controlled Study of Patients Receiving IFX for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset Study Group. Combination of IFX and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. <i>Arthritis Rheum.</i> 2004 Nov; 50(11): 3432-43.	Incluido en una de las revisiones sistemáticas evaluadas
12	Emery, P.; Fleischmann, R.; Filipowicz-Sosnowska, A.; Schechtman, J.; Szczepanski, L.; Kavanaugh, A.; Racewicz, A.J. ; Van Vollenhoven, R. F.; Li, N.F.; Agarwal, S.; Hessey,	Incluido en una de las revisiones

	E.W. and Shaw, T. M. for the DANCER Study Group. 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 & RHEUMATISM. Vol. 54, No. 5, May 2006, pp 1390–1400	sistemáticas evaluadas
--	---	---------------------------

13 ANÁLISIS CRÍTICO DE ESTUDIOS PRIMARIOS

Estudio:

Genovese, Mark C. ; Becker J. C.; Schiff, M.; Luggen, M.; Sherrer, Y.; Kremer, J.; Birbara, Ch.; Box, J.; Natarajan, K.; Nuamah, I.; Li, T.; Aranda, R.; Hagerty, D. and Dougados, M. Abatacept for Rheumatoid Arthritis Refractor to Tumor Necrosis Factor alpha Inhibition. N Engl J Med 2005; 353: 1114-23.

Diseño	Criterio	Cumple (S/N)	Observaciones
ECA	Aleatorización	Sí	
	Ciego	Sí	
	Análisis por intención de tratar	Sí	La última observación registrada

Kremer, J.M.; Dougados, M.; Emery, P.; Durez, P.; Sibilia, J.; Shergy, W.; Steinfeld, S.; Tindall, E.; Becker, J.C.; Li, T. Nuamah, I.; Aranda, R. and Moreland, L. Treatment of Rheumatoid Arthritis With the Selective Co stimulation Modulator Abatacept. Twelve-Month Results of a Phase IIb, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. ARTHRITIS & RHEUMATISM Vol. 52, No. 8, August 2005, pp 2263–2271.

Diseño	Criterio	Cumple (S/N)	Observaciones
ECA	Aleatorización	Sí	
	Ciego	Sí	
	Análisis por intención de tratar	Sí	

Schiff, M. ; Keiserman, M.; Coddington, C. ; Songcharoen, S. ; Berman, A. ; Nayiager, S.; Saldade, C. ; Li, T. ; Aranda, R. ; Becker, J-C.; Lin, C. ; Cornet P. LN. and Dougados M. Efficacy and safety of abatacept or IFX versus placebo in ATTEST: a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study.

Diseño	Criterio	Cumple (S/N)	Observaciones
ECA	Aleatorización	Sí	

	Ciego	Sí	
	Análisis por intención de tratar	Sí	
	Cross -over	Sí	Grupo placebo reasignado a grupo abatacept el día 198

Westhovens, R.; Cole, J. C. ; Li , T. ; Martin, M. ; MacLean, R. ; Lin, P.; Blaisdell, B.; Wallenstein, G. V.; Aranda R. and Sherrer Y. Improved health-related quality of life for rheumatoid arthritis patients treated with abatacept who have inadequate response to anti-TNF therapy in a double-blind, placebo-controlled, multicentre randomized clinical trial. *Rheumatology* 2006; 45: 1238–1246.

Diseño	Criterio	Cumple (S/N)	Observaciones
ECA	Aleatorización	Sí	
	Ciego	Sí	
	Análisis por intención de tratar	Sí	

Weinblatt, M. ; Combe, B.; Covucci, A.; Aranda, R.; Becker, J. C. ; and Keystone, E. Safety of the Selective Co stimulation Modulator Abatacept in Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Background Biologic and Nonbiologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: A One-Year Randomized, Placebo-Controlled Study *ARTHRITIS & RHEUMATISM* Vol. 54, No. 9, September 2006, pp 2807–2816.

Diseño	Criterio	Cumple (S/N)	Observaciones
ECA	Aleatorización	Sí	
	Ciego	Sí	
	Análisis por intención de tratar	Sí	
	Análisis de subgrupo con comorbilidades	Sí	

Van der Heijde, D.; Klareskog, L.; Rodriguez-Valverde, V.; Codreanu, C.; Bolosiu, H.; Melo-Gomes, J.; Tornero-Molina, J.; Wajdula, J.; Pedersen, R. and Fatenejad, S. Comparison of ETN 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 & RHEUMATISM Vol. 54, No. 4, April 2006, pp 1063–1074.

Diseño	Criterio	Cumple (S/N)	Observaciones
ECA	Aleatorización	Sí	
	Ciego	Sí	
	Análisis por intención de tratar	Sí	

Cohen, S. B. ; Emery, P.; Greenwald, M.W. ; Dougados, M.; Furie, R. A. ; Genovese, M.C.; Keystone, E. C.; Loveless, J.E. ; Burmester, G.; Cravets, M.W.; Hessey, E.W. ; Shaw, T. and Totoritis, M.C. for the REFLEX Trial Group. 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 & RHEUMATISM Vol. 54, No. 9, September 2006, pp 2793–2806.

Diseño	Criterio	Cumple (S/N)	Observaciones
ECA	Aleatorización	Sí	
	Ciego	Sí	
	Análisis por intención de tratar	Sí	

Weinblatt M, Schiff M, Goldman A, Kremer J, Luggen M, Li T, Chen D, Becker JC. Selective co stimulation modulation using abatacept in patients with active rheumatoid arthritis while receiving ETN: a randomised clinical trial Ann Rheum Dis. 2007 Feb;66(2):228-34. Epub 2006 Aug 25.

Diseño	Criterio	Cumple (S/N)	Observaciones
ECA	Aleatorización	Sí	
	Ciego	Sí	
	Análisis por intención de tratar	Sí	

Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Kavanaugh AF, Chartash EK, Segurado OG. Long term efficacy and safety of ADM plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: ARMADA 4 year extended study. Ann Rheum Dis. 2006 Jun; 65(6): 753-9. Epub 2005 Nov 24.

Diseño	Criterio	Cumple (S/N)	Observaciones
ECA en la fase 1. Ésta es la fase de extensión	Aleatorización	Sí	
	Ciego	Sí	
	Análisis por intención de tratar	No en esta fase. Sí en la fase 1	Pacientes que abandonaron, no se consideraron para el análisis en ese tiempo de observación. En fase de extensión se analizaron todos los pacientes que continuaron en el estudio

Russell AS, Wallenstein GV, Li T, Martin MC, Maclean R, Blaisdell B, Gajria K, Cole JC, Becker JC, Emery P. Abatacept improves both the physical and mental health of patients with rheumatoid arthritis who have inadequate response to methotrexate treatment. Ann Rheum Dis. 2007 Feb; 66(2): 189-94. Epub 2006 Sep 19.

Diseño	Criterio	Cumple (S/N)	Observaciones
ECA	Aleatorización	Sí	
	Ciego	Sí	
	Análisis por intención de tratar	Sí	

Westhovens R, Yocum D, Han J, Berman A, Strusberg I, Geusens P, Rahman MU; START Study Group. The safety of IFX, combined with background treatments, among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities: a large, randomized, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum. 2006 Apr; 54(4): 1075-86.

Diseño	Criterio	Cumple (S/N)	Observaciones
--------	----------	--------------	---------------

ECA	Aleatorización	Sí	
	Ciego	Sí	
	Análisis por intención de tratar	Sí	Análisis de la última observación registrada

Strand V, Balbir-Gurman A, Pavelka K, Emery P, Li N, Yin M, Lehane PB, Agarwal S. 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. Epub 2006 Oct 24.

Diseño	Criterio	Cumple (S/N)	Observaciones
ECA	Aleatorización	Sí	
	Ciego	Sí	
	Análisis por intención de tratar	Sí	

Combe B, Codreanu C, Fiocco U, Gaubitz M, Geusens PP, Kvien TK, Pavelka K, Sambrook PN, Smolen JS, Wajdula J, Fatenejad S; ETN European Investigators Network (ETN Study 309 Investigators). ETN and sulfasalazine, alone and combined, in patients with active rheumatoid arthritis despite receiving sulfasalazine: a double-blind comparison. *Ann Rheum Dis*. 2006 Oct;65(10):1357-62. Epub 2006 Apr 10.

Diseño	Criterio	Cumple (S/N)	Observaciones
ECA	Aleatorización	Sí	
	Ciego	Sí	
	Análisis por intención de tratar	Sí	

Van Riel PL, Taggart AJ, Sany J, Gaubitz M, Nab HW, Pedersen R, Freundlich B, MacPeck D; Add Enbrel or Replace Methotrexate Study Investigators. Efficacy and safety of combination ETN and methotrexate versus ETN alone in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate: the ADORE study. *Ann Rheum Dis*. 2006 Nov;65(11):1478-83. Epub 2006 Feb 7.

Diseño	Criterio	Cumple (S/N)	Observaciones
ECA	Aleatorización	Sí	
	Ciego	Sí	
	Análisis por intención de tratar	Sí	

Schiff MH, DiVittorio G, Tesser J, Fleischmann R, Schechtman J, Hartman S, Liu T, Solinger AM. The safety of anakinra in high-risk patients with active rheumatoid arthritis: six-month observations of patients with comorbid conditions. *Arthritis Rheum.* 2004 Jun;50(6):1752-60.

Diseño	Criterio	Cumple (S/N)	Observaciones
ECA	Aleatorización	Sí	
	Ciego	Sí	
	Análisis por intención de tratar	Sí	