

Apéndice 1

Recomendaciones para el tratamiento de la Artritis Reumatoidea. Parte 1.

Preguntas PICO y respuestas de acuerdo a la evidencia científica

Pregunta N° 1:

¿Se recomienda la dieta mediterránea (DM) respecto a dieta convencional en pacientes con artritis reumatoidea (AR)?

Se incluyeron 6 estudios prospectivos en revisión cualitativa. En todos los estudios, se observaron beneficios con la implementación de la dieta mediterránea. En algunos de los estudios, las variables de eficacia estudiadas presentaron mejorías numéricas, mientras en otros, la dieta mediterránea mejoró significativamente variables como Disease Activity Score (DAS) 28, la evaluación global de la enfermedad o Health Assessment Questionnaires (HAQ). Al ser estudios tan diversos entre sí, algunas variables presentaron mejorías, mientras en otros no se observó el mismo efecto. Por esta heterogeneidad, no se pudo realizar valoración sumaria cuantitativa entre los estudios.

- En un ensayo clínico con seguimiento a 24 semanas, se evaluaron 37 pacientes con AR que fueron randomizados a recibir suplementos con ácidos grasos omega 3 (n= 11); dieta mediterránea (n= 8) y placebo (PBO) (n= 15). Se observó una reducción en el valor de la eritrosedimentación (ERS) de 12.54 mm luego de 6 meses en el grupo con suplementos con ácidos grasos omega 3 (ERS basal: \bar{X} 32.18 \pm 19.42 versus ERS a los 6 meses: \bar{X} 19.64 \pm 13.27). No se evidenciaron cambios significativos en las otras variables evaluadas en ninguno de los grupos de intervención. Se observó una reducción de 2.5 puntos en la evaluación global de la enfermedad por el paciente a los 6 meses en el grupo que recibió dieta mediterránea (sin significancia estadística)¹.
- Un ensayo clínico, controlado, incluyó 144 pacientes con AR que fueron randomizados en 4 grupos a los cuales se siguió por 24 semanas: programa de ejercicio físico dinámico + dieta mediterránea n= 36; ejercicio físico dinámico n= 37, dieta mediterránea n= 40 y grupo control n= 31. La implementación de una terapia dual compuesta por ejercicio físico dinámico + dieta mediterránea mostró un efecto sinérgico. El grupo que recibió solamente dieta mediterránea, evidenció mejoría en varias dimensiones del puntaje short form 36 (SF-36) (función física, dolor corporal, puntaje global, componentes físico y mental), pero sin alcanzar una diferencia estadísticamente significativa en comparación con los otros grupos. Los dos grupos con tratamiento activo mostraron valores numéricamente menores en el autocuestionario HAQ Disability Index (DI) en las 24 semanas en comparación con los datos basales².
- Otro estudio randomizado simple ciego a 12 semanas, evaluó 154 pacientes con AR y sobrepeso u obesidad, quienes fueron randomizados a dieta mediterránea (n= 51), dieta hipocalórica (n= 53) y control (n= 50). Se evidenció una reducción significativa en el valor del DAS28 en el grupo de dieta mediterránea con respecto a los otros dos grupos (\bar{X} DAS28 en dieta mediterránea -1.5 \pm 3.01 vs -0.84 \pm 0.98 en hipocalórica y -0.88 \pm 0.86 en grupo control, p= 0.001). La evaluación global de la enfermedad disminuyó significativamente luego de 12 semanas de intervención en los grupos dieta hipocalórica y dieta mediterránea en comparación con los controles (p= 0.001 y p= 0.05). Sin embargo, estos cambios no tuvieron una diferencia significativa entre ambos grupos³.
- Se describe otro ensayo clínico randomizado que incluyó 51 pacientes con AR, quienes fueron asignados a dieta mediterránea (n= 26) o dieta habitual, grupo control (n=25). El objetivo principal fue determinar la actividad de la enfermedad a los 3 meses. Al finalizar el estudio, tres de las

cuatro variables principales de eficacia habían mejorado en comparación con las evaluaciones iniciales para los pacientes del grupo dieta mediterránea. Los resultados mostraron reducción del DAS28, con una caída de 0.56 puntos ($p < 0.001$), del HAQ-DI que disminuyó 0.15 puntos ($p = 0.020$) y de dos dimensiones del SF-36 (vitalidad: incremento de 11.3, $p = 0.018$ y salud mental: incremento de 6.5, $p = 0.05$)⁴.

- Otro estudio evaluó 130 pacientes con AR que fueron randomizados a recibir dieta mediterránea ($n = 75$) y grupo control ($n = 55$). Se evaluó actividad de la enfermedad, riesgo cardiovascular (CV) y estilo de vida a 3 y 6 meses. En el grupo dieta mediterránea se observaron mejorías significativas de diferentes variables desde el basal a los 6 meses, como también en comparación al grupo control. Las mejorías en el grupo dieta mediterránea desde el basal hasta la valoración a los 6 meses fueron: reducción de 5 mm en la evaluación global de la enfermedad (basal EVA: mediana $-m - 50$ mm versus 45 mm, $p = 0.002$) y de la rigidez matinal (basal: $m 30$ minutos versus $m 15$ minutos, $p = 0.041$). No hubo diferencias del dolor. Y el grupo de dieta mediterránea presentó mejorías significativas en el dolor, la evaluación global de la enfermedad y el HAQ⁵.

- Finalmente, el último estudio incluido, es un estudio realizado en nuestro país. Se trata de un estudio observacional de corte transversal donde se utilizó un cuestionario de frecuencia de consumo de pescados con contenido elevado en ácidos grasos omega 3 tres meses previos a la realización del cuestionario. Los grupos recolectados fueron: pacientes sin consumo, aquellos que consumieron < 1 vez por mes, una vez al mes, 2-3 veces por mes, una vez a la semana y 3-4 veces por semana. Se incluyeron 49 pacientes de los cuales la mayoría no refirió consumo de estos pescados. Se consignó DAS-28 en los diferentes grupos, observándose diferencia estadísticamente significativa entre los que consumieron > 2 veces por mes en relación a < 1 vez por mes ($p < 0.005$)⁶.

Calidad de la evidencia: Baja ⊕⊕○○ / Moderada ⊕⊕⊕○

Pregunta N° 2:

En pacientes con AR, ¿es el metotrexato (MTX) en dosis iguales o mayores a 15 mg/semana por vía parenteral superior a la vía oral en eficacia y seguridad?

Debido a las características de los estudios, no fue posible realizar síntesis cuantitativa, motivo por el cual se incluyeron de forma cualitativa 5 estudios: 4 prospectivos y 1 retrospectivo. Todos ellos muestran que el MTX subcutáneo (SC) fue más efectivo que el MTX vía oral (VO). Asimismo, el uso de MTX SC se asoció con retraso en el tiempo hasta el uso del primer agente biológico y menor frecuencia de eventos adversos (EA).

- En un ensayo clínico, aleatorizado y controlado, los pacientes fueron asignados para recibir 15 mg/semana de MTX VO ($n = 187$ pacientes) o SC ($n = 188$ pacientes) durante 24 semanas. En la semana 16, los pacientes que no cumplían con los criterios de respuesta del Colegio Americano de Reumatología (ACR) para una mejoría del 20 % (ACR20) fueron rotados de forma ciega de 15 mg de MTX VO a 15 mg de MTX SC y de 15 mg de MTX SC a 20 mg de MTX SC. El resultado primario fue una respuesta ACR20 a las 24 semanas. En la semana 24, significativamente más pacientes tratados con MTX SC que MTX VO mostraron respuestas ACR20 (78% vs 70%, $p < 0.05$) y ACR70 (41% vs 33%, $p < 0.05$). Aquellos pacientes con un tiempo de evolución de la enfermedad > 12 meses tuvieron tasas de respuesta ACR20 aún más altas (89% MTX SC y 63%

MTX VO). La tasa de EA fue similar en todos los grupos. La administración de MTX SC fue significativamente más efectiva que VO con la misma dosis⁷.

- Otro estudio prospectivo incluyó 92 pacientes con AR activa, 46 en el grupo MTX SC y 46 en el grupo MTX VO. La dosis de MTX en ambas formas de administración fue similar. A las 24 semanas, las tasas de respuesta de ACR20 y ACR50 fueron significativamente mayores en MTX SC que el grupo MTX VO (93% versus 80%, $p= 0.02$ y 89% vs 72%, $p= 0.03$, respectivamente). Mientras que la respuesta ACR70 no fue significativamente mayor en el grupo MTX SC con respecto al MTX VO (11% versus 9%, $p= 0.72$). En general, los EA fueron relativamente menores en MTX SC en comparación a MTX VO: náuseas (37% vs 63%), vómitos (11% vs 30%), dispepsia (29% vs 48%) y alopecia (72% vs 85%). Los resultados del estudio demostraron que MTX SC fue significativamente más efectivo que MTX VO en la misma dosis en pacientes con AR activa sin un aumento en los EA⁸.

- Un estudio observacional y retrospectivo incluyó 196 pacientes con AR que recibieron MTX SC después de MTX VO entre 05/2011 y 03/2012 por falta de eficacia (50.5%), por EA (43.9%) o por otras razones/desconocido (5.6%). En ambos grupos, la dosis media fue mayor a 15 mg/semana. El MTX SC presentó una alta persistencia en el tiempo: 83% de los pacientes al año, 75.2% a los 2 años y 47% a los 5 años. Luego del cambio a MTX SC, menos del 10% de los pacientes recibieron terapia biológica (TB) adicional debido a una respuesta insuficiente durante el primer y segundo año de seguimiento. El tratamiento con MTX SC mostró altas tasas de continuación en pacientes que no responden o toleran MTX VO⁹.

- Un estudio canadiense, multicéntrico, prospectivo y observacional comparó la efectividad entre iniciar tratamiento con MTX VO versus SC durante el primer año de inicio de síntomas. Se incluyeron 666 pacientes (417 MTX VO, 249 MTX SC). Los pacientes con MTX SC recibieron una dosis más alta con respecto a MTX VO durante los primeros tres meses de tratamiento (dosis \bar{X} 22.3 mg/semana vs \bar{X} 17.2 mg/semana). Al año de seguimiento, 49% de los pacientes con MTX SC habían cambiado el tratamiento en comparación con 77% con MTX VO. MTX SC se asoció con una tasa más baja de falla del tratamiento Hazard Ratio (HR) 0.55 (intervalo de confianza -IC- 95% 0.39-0.79). En ambos grupos, la mayoría de las fallas de tratamiento se debieron a falla de la eficacia, mientras que los EA entre los grupos, fueron similares. Concluyen que el tratamiento inicial con MTX SC se asoció con tasas más bajas de cambios en el tratamiento, sin diferencias en la toxicidad con respecto a MTX VO y algunas mejoras en las medidas de evaluación de la enfermedad vs MTX VO durante el primer año de seguimiento¹⁰.

- Finalmente, se evaluó una cohorte prospectiva multicéntrica de 1189 pacientes con de AR, 230 pacientes (20%) recibieron monoterapia con MTX VO, 226 (20%) monoterapia con MTX SC y 664 (60%) terapia combinada de MTX+ otras drogas anti-reumática modificadora de la enfermedad (DMARDs) como tratamiento inicial. El seguimiento fue hasta que los pacientes iniciaran un TB o eran censados a los 3 años que finalizaba el estudio. Los pacientes tratados con MTX SC en monoterapia tuvieron un retraso significativo en el tiempo hasta el uso del primer agente biológico (HR 0.53, $p= 0.02$). No hubo diferencia entre los otros dos grupos estudiados¹¹.

Calidad de la evidencia: Baja ⊕⊕○○

Pacientes con respuesta inadecuada a DMARD sintéticos convencionales (DMARD-sc)

Pregunta 3:

En pacientes con AR y falla a DMARD-sc, ¿es el infliximab (IFX) superior a PBO/MTX en eficacia y seguridad?

Se incluyeron 5 estudios para evaluar eficacia y seguridad de IFX + DMARD-sc en pacientes con falla a DMARD-sc. IFX combinado con DMARD-sc demostró ser superior a PBO en los desenlaces evaluados de eficacia con un perfil de seguridad similar¹²⁻¹⁶. **(Ver tabla pregunta 3).**

Calidad de la evidencia: Baja ⊕⊕○○/ Moderada ⊕⊕⊕○

Pregunta 4:

En pacientes con AR y falla a DMARD-sc, ¿es el etanercept (ETN) superior a PBO/MTX en eficacia y seguridad?

Se incluyeron 3 estudios para evaluar eficacia y seguridad de ETN + DMARD-sc en pacientes con falla a DMARD-sc. ETN combinado con DMARD-sc demostró ser superior a PBO en los desenlaces evaluados de eficacia con un perfil de seguridad similar¹⁷⁻¹⁹. **(Ver tabla pregunta 4).**

Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊕○/ Alta ⊕⊕⊕⊕

Pregunta 5:

En pacientes con AR y falla a DMARD-sc, ¿es el adalimumab (ADA) superior a PBO/MTX en eficacia y seguridad?

Se incluyeron 3 estudios para evaluar eficacia y seguridad de ADA + DMARD-sc en pacientes con falla a DMARD-sc. ADA combinado con DMARD-sc demostró ser superior a PBO en los desenlaces evaluados de eficacia con un perfil de seguridad similar²⁰⁻²². **(Ver tabla pregunta 5).**

Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊕○/ Alta ⊕⊕⊕⊕

Pregunta 6:

En pacientes con AR y falla a DMARD-sc, ¿es el golimumab (GLM) superior a PBO/MTX en eficacia y seguridad?

Se incluyeron 7 estudios para evaluar eficacia y seguridad de GLM + DMARD-sc en pacientes con falla a DMARD-sc. GLM combinado con DMARD-sc demostró ser superior a PBO en los desenlaces evaluados de eficacia con un perfil de seguridad similar, los EA serios y discontinuaciones por EA fueron mayores en GLM + DMARD-sc que en PBO + DMARD-sc²³⁻²⁹. **(Ver tabla pregunta 6).**

Calidad de la evidencia: Alta ⊕⊕⊕⊕

Pregunta 7:

En pacientes con AR y falla a DMARD-sc, ¿es el certolizumab pegol (CZP) superior a PBO/MTX en eficacia y seguridad?

Se incluyeron 7 estudios para evaluar eficacia y seguridad de CZP + DMARD-sc en pacientes con falla a DMARD-sc. CZP combinado con DMARD-sc demostró ser superior a PBO en los desenlaces evaluados de eficacia con un perfil de seguridad similar, a diferencia de los EA serios que fueron mayores en el grupo CZP + DMARD-sc que placebo³⁰⁻³⁶. **(Ver tabla pregunta 7).**

Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊕○/ Alta ⊕⊕⊕⊕

Pregunta 8:

En pacientes con AR y falla a DMARD-sc, ¿es el tocilizumab (TCZ) superior a PBO/MTX en eficacia y seguridad?

Se incluyeron 5 estudios para evaluar eficacia y seguridad de TCZ (SC o EV) + DMARD-sc en pacientes con falla a DMARD-sc. TCZ combinado con DMARD-sc demostró ser superior a PBO en los desenlaces evaluados de eficacia con un perfil de seguridad similar. Sin embargo, las discontinuaciones por EA fueron mayores en el grupo TCZ + DMARD-sc que PBO; mientras que, las discontinuaciones por falta de eficacia fueron menores en los pacientes que recibieron TCZ + DMARD-sc³⁷⁻⁴¹. **(Ver tabla pregunta 8).**

Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊕○/ Alta ⊕⊕⊕⊕

Pregunta 9:

En pacientes con AR y falla a DMARD-sc, ¿es el sarilumab (SAR) superior a PBO/MTX en eficacia y seguridad?

Se incluyeron 5 estudios para evaluar eficacia y seguridad de SAR + DMARD-sc en pacientes con falla a DMARD-sc. SAR combinado con DMARD-sc demostró ser superior a PBO en los desenlaces evaluados de eficacia con un perfil de seguridad similar⁴²⁻⁴⁶. **(Ver tabla pregunta 9).**

Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊕○/ Alta ⊕⊕⊕⊕

Pregunta 10:

En pacientes con AR y falla a DMARD-sc, ¿es el abatacept (ABA) superior a PBO/MTX en eficacia y seguridad?

Se incluyeron 9 estudios para evaluar eficacia y seguridad de ABA SC y/o EV + DMARD-sc con o sin dosis de carga en pacientes con falla a DMARD-sc. ABA combinado con DMARD-sc demostró ser superior a PBO en los desenlaces evaluados de eficacia con un perfil de seguridad similar⁴⁷⁻⁵⁵. **(Ver tabla pregunta 10A y 10B)**

Calidad de la evidencia: Baja ⊕⊕○○/ Moderada ⊕⊕⊕○

Pregunta 11:

En pacientes con AR y falla a DMARD-sc, ¿es el rituximab (RTX) superior a PBO/MTX en eficacia y seguridad?

Se incluyeron 6 estudios para evaluar eficacia y seguridad de (RTX) en dosis de 1000mg y 500mg por dos aplicaciones + DMARD-sc en pacientes con falla a DMARD-sc. Ambas dosis combinadas con DMARD-sc demostraron ser superiores a PBO en los desenlaces evaluados de eficacia con un perfil de seguridad similar. **(Ver tabla pregunta 11A y 11B)**. Se evaluó en otro estudio, además, RTX + leflunomida (LFN) vs PBO, demostrando esta combinación mejoría en respuestas ACR20, DAS28 y Clinical Disease Activity Index (CDAI) sin lograr mejoría significativa en respuestas ACR50 y ACR70⁵⁶⁻⁶². **(Ver tabla pregunta 11C)**.

Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊕○

Pregunta 12:

En pacientes con AR y falla a DMARD-sc, ¿es el tofacitinib (TOF) superior a PBO/MTX en eficacia y seguridad?

Se incluyeron 9 estudios para evaluar eficacia y seguridad de TOF 5 mg dos veces al día + DMARD-sc en pacientes con falla a DMARD-sc. TOF 5mg combinado con DMARD-sc demostró ser superior a PBO en los desenlaces evaluados de eficacia con un perfil de seguridad similar. Solo se reportan mayores discontinuaciones por EA a la semana 12⁶³⁻⁷¹. **(Ver tabla pregunta 12)**.

Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊕○/ Alta ⊕⊕⊕⊕

Pregunta 13:

En pacientes con AR y falla a DMARD-sc, ¿es el upadacitinib (UPA) superior a PBO/MTX en eficacia y seguridad?

Se incluyeron 4 estudios para evaluar eficacia y seguridad de UPA 15 mg/día + DMARD-sc en pacientes con falla a DMARD-sc. UPA combinado con DMARD-sc demostró ser superior a PBO en los desenlaces evaluados de eficacia con un perfil de seguridad similar. Solo se reportan EA serios a la semana 12⁷²⁻⁷⁵. **(Ver tabla pregunta 13)**.

Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊕○/ Alta ⊕⊕⊕⊕

Pregunta 14:

En pacientes con AR y falla a DMARD-sc, ¿es el baricitinib (BAR) superior a PBO/MTX en eficacia y seguridad?

Se incluyeron 6 estudios para evaluar eficacia y seguridad de BAR 2 mg y 4mg por día + DMARD-sc en pacientes con falla a DMARD-sc. BAR en ambas dosis, combinadas con DMARD-sc demostró ser superior a PBO en los desenlaces evaluados de eficacia con un perfil de seguridad similar. Solo se reportan mayores infecciones totales a las 24 semanas para ambas dosis⁷⁶⁻⁸¹. **(Ver tabla pregunta 14)**.

Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊕○/ Alta ⊕⊕⊕⊕

Pacientes DMARD-sc naïve

Pregunta 15:

En pacientes con AR DMARDs naïve, ¿es el IFX superior a PBO/MTX en eficacia y seguridad?

Se incluyeron 6 estudios para evaluar eficacia y seguridad de IFX + DMARD-sc en pacientes naïve DMARD-sc. IFX con DMARD-sc combinado demostró ser superior a PBO + DMARD-sc en algunos desenlaces de eficacia. Respecto a la seguridad, tanto las infecciones serias y como las discontinuaciones por EA fueron más frecuentes en los pacientes que recibieron IFX⁸²⁻⁸⁷. **(Ver tabla pregunta 15).**

Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊕○

Pregunta 16:

En pacientes con AR DMARDs naïve, ¿es el ETN superior a PBO/MTX en eficacia y seguridad?

Solo 1 estudio se incluyó para contestar esta pregunta. ETN + DMARD-sc en pacientes DMARD-sc naïve demostró ser superior a PBO + DMARD-sc en eficacia. Ambas comparaciones presentaron perfil de seguridad similar⁸⁸. **(Ver tabla pregunta 16).**

Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊕○/Alta ⊕⊕⊕⊕

Pregunta 17:

En pacientes con AR DMARDs naïve, ¿es el ADA superior a PBO/MTX en eficacia y seguridad?

Se incluyeron 4 estudios en la síntesis cuantitativa para evaluar la eficacia y seguridad de ADA + DMARD-sc en pacientes naïve a DMARD-sc. La combinación de ADA + DMARD-sc demostró ser superior a PBO + DMARD-sc en eficacia con perfil de seguridad similar⁸⁹⁻⁹². **(Ver tabla pregunta 17).**

Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊕○/Alta ⊕⊕⊕⊕

Pregunta 18:

En pacientes con AR DMARDs naïve, ¿es el GLM superior a PBO/MTX en eficacia y seguridad?

Solo 1 estudio se incluyó para contestar esta pregunta. GLM + DMARD-sc en pacientes DMARD-sc naïve demostró ser superior a PBO + DMARD-sc en eficacia. Ambos grupos presentaron un perfil de seguridad similar⁹³. **(Ver tabla pregunta 18).**

Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊕○/Alta ⊕⊕⊕⊕

Pregunta 19:

En pacientes con AR DMARDs naïve, ¿es el CZP superior a PBO/MTX en eficacia y seguridad?

Se incluyeron 4 estudios en la síntesis cuantitativa para evaluar la eficacia y seguridad de CZP + DMARD-sc en pacientes DMARD-sc naïve. La combinación de CZP + DMARD-sc demostró ser superior a placebo + DMARD-sc en eficacia con perfil de seguridad similar⁹⁴⁻⁹⁷. **(Ver tabla pregunta 19).**

Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊕○/Alta ⊕⊕⊕⊕

Pregunta 20:

En pacientes con AR DMARDs naïve, ¿es el TCZ superior a PBO/MTX en eficacia y seguridad?

Se incluyeron 5 estudios en la síntesis cuantitativa para evaluar la eficacia y seguridad de TCZ + DMARD-sc en pacientes naïve a DMARD-sc. La combinación de TCZ + DMARD-sc demostró ser superior a PBO + DMARD-sc en eficacia. Respecto a los desenlaces de seguridad, algunos de ellos mostraron mayores EA en TCZ + DMARD-sc respecto a DMARD-sc sólo⁹⁸⁻¹⁰². **(Ver tabla pregunta 20).**

Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊕○/Alta ⊕⊕⊕⊕

Pregunta 21:

En pacientes con AR DMARDs naïve, ¿es el SAR superior a PBO/MTX en eficacia y seguridad?

No se encontró evidencia de uso de SAR + DMARD-sc en pacientes DMARD-sc naïve.

Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕○○○

Pregunta 22:

En pacientes con AR DMARDs naïve, ¿es el ABA superior a PBO/MTX en eficacia y seguridad?

Se incluyeron 4 estudios en la síntesis cuantitativa para evaluar la eficacia y seguridad de ABA + DMARD-sc en pacientes DMARD-sc naïve. La combinación de ABA + DMARD-sc demostró ser superior a PBO en los desenlaces evaluados de eficacia con un perfil de seguridad similar¹⁰³⁻¹⁰⁶. **(Ver tabla pregunta 22).**

Calidad de la evidencia: Baja ⊕⊕○○/ Moderada ⊕⊕⊕○

Pregunta 23:

En pacientes con AR DMARDs naïve, ¿es el RTX superior a PBO/MTX en eficacia y seguridad?

Se incluyó 1 estudio para evaluar la eficacia y seguridad de RTX + DMARD-sc en pacientes DMARD-sc naïve. Se muestran los desenlaces y seguridad de RTX en dosis de 1000 mg y 500 mg por dos aplicaciones. Para ambos regímenes, la combinación de RTX + DMARD-sc demostró ser superior a PBO en los desenlaces evaluados de eficacia con un perfil de seguridad similar¹⁰⁷. **(Ver tabla pregunta 24).**

Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊕○/ Alta ⊕⊕⊕⊕

Pregunta 24:

En pacientes con AR DMARDs naïve, ¿es el TOF superior a placebo/MTX en eficacia y seguridad?

Se incluyeron 3 estudios para evaluar la eficacia y seguridad de TOF 5 mg dos veces al día + DMARD-sc en pacientes DMARD-sc naïve. La combinación demostró ser superior a PBO en los desenlaces evaluados de eficacia con un perfil de seguridad similar¹⁰⁸⁻¹¹⁰. **(Ver tabla pregunta 24).**

Calidad de la evidencia: Alta ⊕⊕⊕⊕

Pregunta 25:

En pacientes con AR DMARDs naïve, ¿es el UPA superior a PBO/MTX en eficacia y seguridad?

Se incluyeron 2 estudios para evaluar la eficacia y seguridad de UPA 15 mg/día + DMARD-sc en pacientes DMARD-sc naïve. La combinación demostró ser superior a PBO en los desenlaces evaluados de eficacia con un perfil de seguridad similar^{111,112}. **(Ver tabla pregunta 25).**

Calidad de la evidencia: Alta ⊕⊕⊕⊕

Pregunta 26:

En pacientes con AR DMARDs naïve, ¿es el BAR superior a PBO/MTX en eficacia y seguridad?

Se incluyeron 2 estudios para evaluar la eficacia y seguridad de BAR 4 mg/día + DMARD-sc en pacientes DMARD-sc naïve. La combinación, demostró ser superior a PBO en los desenlaces evaluados de eficacia con un perfil similar de seguridad^{113,114}. **(Ver tabla pregunta 26).**

Calidad de la evidencia: Alta ⊕⊕⊕⊕

Pacientes con necesidad de monoterapia con DMARD biológicos (-b) o sintéticos dirigidos (-sd)

Pregunta 27:

En pacientes con AR, ¿es el IFX en monoterapia superior a placebo/MTX en eficacia y seguridad?

No se encontró evidencia de uso de IFX en monoterapia en pacientes con AR.

Si bien en las distintas guías de práctica clínica no se recomienda la monoterapia de los inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNFi) por los mejores resultados en la combinación con DMARD-sc^{115,116}, en un estudio de vida real tanto IFX como ETN mostraron buenos resultados en monoterapia¹¹⁷. De todas formas, en un estudio de retención de droga realizado en pacientes con psoriasis, el tratamiento combinado con MTX fue la única variable relacionada a mayores índices de retención de droga¹¹⁸.

Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕○○○

Pregunta 28:

En pacientes con AR, ¿es el ETN en monoterapia superior a PBO/MTX en eficacia y seguridad?

Seis estudios evaluaron la eficacia de ETN en monoterapia en pacientes con falla a DMARD-sc respecto a PBO + MTX. Si bien las medidas de efecto no son de una gran magnitud, en algunos desenlaces de eficacia, la monoterapia con ETN fue mejor que la DMARD-sc, siendo la seguridad similar en ambos grupos. De todas formas, también se realizó la comparación ETN + MTX (también en pacientes con falla a DMARD-sc) vs ETN en 5 estudios, y en este caso los resultados fueron mejor para la combinación con EA similares entre ellos^{17,18,119-126}. (**Ver tabla pregunta 28A y 28B**).

Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊕○/ Baja ⊕⊕○○

Pregunta 29:

En pacientes con AR, ¿es el ADA en monoterapia superior a PBO/MTX en eficacia y seguridad?

Respecto a la evidencia de ADA en monoterapia, se sintetiza 1 ensayo clínico donde la combinación de ADA + MTX en pacientes con falla previa a DMARD-sc, fue superior a ADA en monoterapia en la mayoría de los desenlaces de eficacia, siendo el perfil de seguridad similar. Respecto a la comparación ADA monoterapia (en pacientes con falla a DMARD-sc) vs MTX, los únicos desenlaces vinculados a mayor eficacia de ADA monoterapia fueron los radiográficos. Respecto a los desenlaces de seguridad, los mismos fueron similares en ambos grupos⁸⁹. (**Ver tabla pregunta 29A y 29B**).

Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊕○/ Baja ⊕⊕○○

Pregunta 30:

En pacientes con AR, ¿es el GLM en monoterapia superior a PBO/MTX en eficacia y seguridad?

En 1 estudio, GLM monoterapia en pacientes con falla a DMARD-sc, demostró eficacia en algunos de los desenlaces evaluados cuando fue comparado con MTX, con buen perfil de seguridad¹²⁷. **(Ver tabla pregunta 30).**

Calidad de la evidencia: Alta ⊕⊕⊕⊕/ Moderada ⊕⊕⊕○

Pregunta 31:

En pacientes con AR, ¿es el CZP en monoterapia superior a PBO/MTX en eficacia y seguridad?

Se sintetizaron 3 estudios que evaluaron eficacia de CZP en monoterapia en pacientes con falla a DMARD-sc, en comparación con MTX. CZP monoterapia demostró eficacia en la mayoría de los desenlaces evaluados cuando fue comparado con MTX con buen perfil de seguridad¹²⁸⁻¹³⁰. **(Ver tabla pregunta 31).**

Calidad de la evidencia: Alta ⊕⊕⊕⊕/ Moderada ⊕⊕⊕○

Pregunta 32:

En pacientes con AR, ¿es el TCZ en monoterapia superior a PBO/MTX en eficacia y seguridad?

Se sintetizaron 7 estudios que evaluaron eficacia de TCZ en monoterapia en comparación con MTX en pacientes tanto con falla a DMARD-sc como en pacientes DMARD-sc naïve. TCZ monoterapia demostró eficacia en la mayoría de los desenlaces evaluados cuando fue comparado solo con MTX con buen perfil de seguridad. También fue comparable la eficacia de TCZ monoterapia versus TCZ + MTX sintetizado en otros 2 estudios. Respecto a los EA graves, fueron similares entre ambos grupos. En cuanto a los leves, hubo tendencia hacia tasas más bajas de elevaciones de las enzimas hepáticas con TCZ monoterapia^{98-100,131-136}. **(Ver tabla pregunta 32 A, 32B y 32C).**

Calidad de la evidencia: Alta ⊕⊕⊕⊕/ Moderada ⊕⊕⊕○

Pregunta 33:

En pacientes con AR, ¿es el SAR en monoterapia superior a PBO/MTX en eficacia y seguridad?

Se incluyó de forma cualitativa un análisis pos-hoc de dos ensayos con el objetivo de comparar eficacia de SAR monoterapia en pacientes con falla a DMARD-sc (estudio MONARCH) respecto a MTX + SAR (estudio MOBILITY). Este análisis demostró que la eficacia de la monoterapia con SAR fue similar a la de la terapia combinada con SAR y MTX. No fueron comparados los EA entre grupos. Además, otro estudio pos-hoc que sintetizó dos estudios con pacientes que fallaron a DMARD-sc, demostró eficacia y seguridad en pacientes con AR. Por último, se describe un ensayo clínico de baja calidad y pocos pacientes, que comparó SAR 150mg/mes monoterapia vs SAR 200mg/mes en monoterapia o con DMARD-sc no MTX. El objetivo primario fue la seguridad, mostrando un perfil consistente con otros de inhibidores de la interleuquina-6 (IL-6i) con mejoría de los signos/síntomas clínicos y la función física en ambos grupos¹³⁷⁻¹³⁹.

Calidad de la evidencia: Baja⊕⊕○○ **Moderada** ⊕⊕⊕○

Pregunta 34:

En pacientes con AR, ¿es el ABA en monoterapia superior a PBO/MTX en eficacia y seguridad?

Se incluyeron 2 estudios que demuestran similar eficacia de ABA monoterapia respecto a MTX. Y perfiles de seguridad comparables. ABA se recomienda asociado a MTX^{103,105}. (**Ver tabla pregunta 34**). A su vez, de forma cualitativa se menciona al estudio ACCOMPANY, un estudio abierto fase III, donde pacientes con AR fueron estratificados para recibir ABA SC (125 mg/semana) con o sin MTX (combinación vs monoterapia) para evaluación de inmunogenicidad, eficacia y seguridad. Concluyen que ABA SC no provocó inmunogenicidad asociada con pérdida de seguridad o eficacia, tanto con o sin MTX¹⁴⁰.

Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊕○

Pregunta 35:

En pacientes con AR, ¿es el RTX en monoterapia superior a PBO/MTX en eficacia y seguridad?

Se incluyeron 2 estudios que demuestran similar eficacia de RTX monoterapia (dosis 1000 mg días 1 y 15), respecto a MTX. Solo algunos desenlaces con medidas de efecto de pequeña magnitud fueron superiores para RTX en monoterapia. Por este motivo, RTX se recomienda en uso asociado a MTX. Los perfiles de seguridad fueron comparables^{56,61}. (**Ver tabla pregunta 35**).

Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊕○

Pregunta 36:

En pacientes con AR, ¿es el TOF en monoterapia superior a PBO/MTX en eficacia y seguridad?

La tabla 24 muestra mayor eficacia de TOF monoterapia (5 mg BID) en pacientes DMARD-sc naïve en comparación a MTX con buen perfil de seguridad. (**Ver tabla pregunta 24**). Además, se incluyeron en esta evaluación la comparación de TOF monoterapia vs TOF + MTX (2 estudios) y TOF monoterapia vs PBO (3 estudios) a 12 semanas. En ambos grupos se trataba de pacientes con falla a DMARD-sc. La combinación TOF + MTX fue similar a TOF monoterapia en la mayoría de los desenlaces y sólo en algunos desenlaces TOF + MTX fue superior, con perfil de seguridad similar. Respecto a TOF monoterapia vs PBO, en todos los desenlaces la eficacia de TOF fue mayor con menores discontinuaciones por falta de eficacia siendo el resto de las variables de seguridad comparables^{64,141-144}. (**Ver tabla pregunta 36B y 36C**).

Calidad de la evidencia: Alta⊕⊕⊕⊕/ **Moderada** ⊕⊕⊕○

Pregunta 37:

En pacientes con AR, ¿es el UPA en monoterapia superior a PBO/MTX en eficacia y seguridad?

Se incluyeron 2 estudios en pacientes con AR con falla a DMARD-sc en los cuales UPA fue superior respecto a MTX, con buen perfil de seguridad^{145,146}. (**Ver tabla pregunta 37**).

Calidad de la evidencia: Alta ⊕⊕⊕⊕/ Moderada ⊕⊕⊕○

Pregunta 38:

En pacientes con AR, ¿es el BAR en monoterapia superior a PBO/MTX en eficacia y seguridad?

La tabla 26 muestra la mayor eficacia de BAR monoterapia en pacientes DMARD-sc naïve vs MTX con buen perfil de seguridad. (**Ver tabla pregunta 26**). Además, se incluyó en esta evaluación la comparación de BAR monoterapia vs BAR + MTX. Tanto la eficacia como la seguridad fueron similares en ambos grupos^{113,114}. (**Ver tabla pregunta 38B**).

Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊕○

Uso de DMARD-b o DMARD-sd versus combinación (COMBO) de DMARD-sc en pacientes con falla a DMARD-sc

Pregunta 39:

En pacientes con AR con falla DMARD-sc, ¿son los TNFi superiores al COMBO de DMARD-sc en eficacia y seguridad?

Se incluyeron 2 estudios que evalúan eficacia de IFX + MTX vs COMBO de DMARD-sc y varios de los desenlaces de eficacia como de seguridad (discontinuaciones por falta de eficacia), fueron a favor del tratamiento con IFX + MTX. Uno de estos es el ensayo SWEFOT que compara la adición de IFX vs la adición de sulfasalazina (SSZ) e hidroxicloroquina (HCQ) al tratamiento con MTX en pacientes con AR temprana. Aquellos que recibieron IFX en combinación con MTX tuvieron una mayor tasa de respuesta y mejor control de la enfermedad en comparación con los que recibieron SSZ e HCQ junto con MTX. Estos hallazgos se mantuvieron en el seguimiento a 2 años. En otro estudio de menor calidad se detallan algunos desenlaces con equivalencia entre ambas intervenciones. Por último, en un estudio realizado con ETN (Machado 2014), se evaluó la efectividad de agregar ETN en comparación con agregar un DMARD-sc en pacientes de América Latina con AR activa a pesar del tratamiento con MTX. Este estudio observacional abierto mostró que la adición de ETN mejoró significativamente la actividad de la enfermedad y los síntomas en comparación con la adición de un DMARD-sc con similar perfil de seguridad¹⁴⁷⁻¹⁵¹. (**Ver tabla pregunta 39A, 39B y 39C**).

Se describen además algunos estudios de importancia no incluidos en análisis cuantitativo, ya sea porque son anteriores a lapso de búsqueda bibliográfica o no podrían extraerse datos pero que son relevantes de incluir:

- El ensayo, TEAR trial, cuyo objetivo fue evaluar si es mejor tratar intensivamente a todos los pacientes con AR temprana naïve de tratamiento mediante combinaciones de fármacos o reservar este enfoque para los pacientes que no tienen una respuesta adecuada inicial. Los pacientes fueron randomizados en cuatro ramas como tratamiento de inicio: ETN + MTX, triple terapia VO (MTX + SSZ + HCQ) desde el inicio, MTX monoterapia y triple terapia escalonada (comenzando solo con MTX y si no respondían adecuadamente después de 24 semanas, se les añadía SSZ e HCQ). No hubo diferencias significativas en el DAS28-ERS entre los grupos, sólo se observó un beneficio del tratamiento con ETN + MTX en los desenlaces radiográficos. Tanto la terapia oral

(MTX, SSZ e HCQ), como la combinación de ETN y MTX mostraron perfiles de seguridad similares¹⁵².

- El estudio Best, ensayo clínico aleatorizado que evaluó la eficacia de diferentes estrategias de tratamiento para la AR de inicio reciente. Comparó cuatro líneas de tratamiento: monoterapia secuencial con DMARD-sc, terapia escalonada, terapia combinada con MTX y esteroides, y terapia combinada con MTX más IFX. Los resultados mostraron que las estrategias que incluían terapia combinada, especialmente con IFX, lograron una remisión más rápida y mejor control de la enfermedad, destacando la importancia del tratamiento temprano e intensivo. Aunque las estrategias de combinación inicial incluyeron el uso de esteroides y biológicos, el perfil de seguridad fue aceptable y similar entre los diferentes grupos de tratamiento con monitoreo adecuado⁸⁶.

- El estudio RACAT/VEDERA comparó la eficacia de la combinación de ETN + MTX frente a una terapia convencional de SSZ + HCQ + MTX en pacientes con AR activa. Los resultados mostraron que la combinación de ETN + MTX proporcionó una mayor mejora en la actividad de la enfermedad y en los resultados clínicos, destacando la efectividad superior de los TNFi en comparación con la terapia convencional en pacientes que no respondían adecuadamente a MTX solo. El perfil de seguridad de ETN + MTX no difirió significativamente del de la terapia convencional¹⁵¹.

- El estudio TEMPO fue un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, controlado, diseñado para comparar la eficacia y la seguridad de ETN en combinación con MTX, ETN solo y MTX solo en pacientes con AR activa a 6 meses. La combinación de ETN y MTX mostró una mayor eficacia en la reducción de los síntomas y la mejora de la función física en comparación con ETN solo o MTX solo. También se observó una mayor proporción de pacientes alcanzando respuestas clínicas significativas en la actividad de la enfermedad. La seguridad fue comparable entre grupos¹⁸.

- El estudio TACIT que comparó el tratamiento con TNFi con la combinación de DMARD-sc en pacientes con AR. Evaluó la eficacia de los TNFi frente a la combinación de DMARD-sc con un enfoque centrado en la reducción de los síntomas y la progresión de la enfermedad¹⁵³.

Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊕○

Pregunta 42:

En pacientes con AR con falla DMARD-sc, ¿es el RTX, superior al COMBO de DMARD-sc en eficacia y seguridad?

Este ensayo clínico pequeño comparó la eficacia y seguridad de RTX (500 mg dos veces, administrado en dos infusiones) en combinación con MTX frente a la combinación de MTX y LFN en pacientes con AR activa. El objetivo principal fue evaluar la reducción de los síntomas y la progresión de la enfermedad. El grupo tratado con RTX y MTX mostró una mayor reducción en los síntomas y una mejoría en la función física en comparación con el grupo que recibió MTX y LFN. Seguridad comparable¹⁵⁴. (**Ver tabla pregunta 42**).

Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊕○

Pregunta 40-41 y 43:

En pacientes con AR con falla DMARD-sc, ¿son los IL-6i, ABA, o inhibidores de la janus kinasa (JAKi), ¿superiores al COMBO de DMARD-sc en eficacia y seguridad?

No se detectaron estudios cuantitativos comparativos que evalúen estas drogas vs COMBO de DMARD-sc.

Se incluyen de forma descriptiva dos estudios. Un análisis de red para comparar la eficacia y seguridad de TCZ, SAR, ABA y JAKi en el tratamiento de AR. El análisis mostró que todos los tratamientos evaluados fueron efectivos para reducir los síntomas de la AR, pero variaron en términos de eficacia relativa y perfil de seguridad. Los JAKi y los IL-6i (TCZ y SAR) mostraron una eficacia superior en comparación con ABA, mientras que los perfiles de seguridad variaron, siendo los JAKi los que se asociaron con un mayor riesgo de EA¹⁵⁵.

El segundo estudio se trata del estudio NORD-STAR que comparó la eficacia y seguridad de CZP, ABA, TCZ y tratamiento con DMARD-sc en pacientes con AR temprana durante 48 semanas. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a uno de cuatro grupos de tratamiento: CZP, ABA, TCZ y DMARD-sc como MTX. Concluyen que todos los tratamientos biológicos fueron más eficaces en la reducción de los síntomas, la mejoría en la función física y la reducción de la progresión radiográfica comparados con DMARD-sc. Dentro de los tratamientos biológicos, las tasas de remisión de CDAI fueron significativamente mayores para ABA (diferencia ajustada +20.1%, p <0.001) y CZP (+13.1 %, p= 0.021), pero no para TCZ (+12,7 %, p= 0,03). El perfil de seguridad fue aceptable en todos los grupos, pero se observaron diferencias en los EA entre los tratamientos biológicos¹⁵⁶.

Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕○○○

Pacientes con respuesta inadecuada al primer DMARD-b/DMARD-sd

Pregunta 44:

En pacientes con AR con falla al primer TNFi, ¿es ABA superior a un segundo TNFi en eficacia y seguridad?

Ningún estudio evaluó ABA versus un segundo TNFi en pacientes con falla al primer TNFi. Por este motivo, se evaluaron 3 estudios de pacientes tratados con ABA + DMARD-sc en pacientes con respuesta inadecuada a TNFi. ABA combinado con DMARD-sc demostró ser superior a MTX + PBO en la mayor parte de los desenlaces evaluados de eficacia con un perfil de seguridad similar^{52,157,158}. *(Ver tabla pregunta 44).*

Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊕○

Pregunta 45:

En pacientes con AR con falla al primer TNFi, ¿es RTX superior a un segundo TNFi en eficacia y seguridad?

Ningún estudio evaluó RTX vs un segundo TNFi en pacientes con falla al primer TNFi. Se incluyeron 2 estudios para evaluar eficacia y seguridad de RTX + DMARD-sc en pacientes con respuesta inadecuada a TNFi. RTX combinado con DMARD-sc demostró ser superior a PBO + MTX en la mayor parte de los desenlaces evaluados de eficacia con un perfil similar de seguridad^{159,160}. *(Ver tabla pregunta 45).*

Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊕○

Pregunta 46:

En pacientes con AR con falla al primer TNFi, ¿son los IL-6i superiores a un segundo TNFi en eficacia y seguridad?

Ningún estudio evaluó IL-6i vs un segundo TNFi en pacientes con falla al primer TNFi. Se incluyeron 2 estudios para evaluar eficacia y seguridad de SAR + DMARD-sc en pacientes con respuesta inadecuada a TNFi. SAR combinado con DMARD-sc demostró ser superior a PBO de droga activa en la mayor parte de los desenlaces evaluados de eficacia con un perfil similar de seguridad^{161,162}. **(Ver tabla pregunta 46).**

Con respecto a TCZ, se describen tres artículos:

- El primero es un estudio multicéntrico, aleatorizado y controlado con PBO a 24 semanas, que evaluó la eficacia y seguridad de TCZ, en pacientes con AR que habían sido refractarios a tratamientos con biológicos TNFi. Los pacientes que recibieron TCZ mostraron una mayor reducción en la actividad de la enfermedad y una mejoría en los indicadores clínicos y funcionales. El perfil de seguridad de TCZ fue aceptable, con efectos secundarios similares a los reportados en otros estudios, como infecciones y reacciones en el sitio de la inyección.
- El segundo estudio se trata del ensayo REACTION que evaluó la eficacia clínica, funcional y radiográfica de TCZ en pacientes con AR durante 52 semanas. TCZ mostró mejorías significativas en parámetros clínicos, de función y radiográficos, siendo la seguridad similar a la reportada en otros estudios.
- El tercer ensayo es en pacientes con AR activa con falla a DMARD-sc y/o TNFi. TCZ mostró mejorías significativas en la actividad de la enfermedad y la función física en comparación con el tratamiento previo con un buen perfil de seguridad¹⁶³⁻¹⁶⁵.

Calidad de la evidencia: Alta ⊕⊕⊕⊕ /Moderada ⊕⊕⊕○

Pregunta 47:

En pacientes con AR con falla al primer TNFi, ¿es un DMARD-sd superior a un segundo TNFi en eficacia y seguridad?

Ningún estudio evaluó DMARD-sd vs un segundo TNFi en pacientes con falla al primer TNFi. Se incluyeron 4 estudios para evaluar eficacia y seguridad de los DMARD-sd + DMARD-sc en pacientes con respuesta inadecuada a TNFi. TOF, UPA y BAR combinados con DMARD-sc demostraron ser superiores a PBO de droga activa en la mayor parte de los desenlaces evaluados de eficacia con un perfil similar de seguridad¹⁶⁶⁻¹⁷⁰. **(Ver tabla pregunta 47A, 47B y 47C).**

Calidad de la evidencia: Alta ⊕⊕⊕⊕ /Moderada ⊕⊕⊕○

Pregunta 48-55:

En pacientes con AR con falla al primer IL-6i, ¿son los TNFi/ABA/RTX/JAKi superiores a un segundo IL-6i en eficacia y seguridad?

En pacientes con AR con falla a JAKi, ¿son los TNFi/ABA/RTX/IL-6i superiores a un segundo JAKi en eficacia y seguridad?

No se detectaron estudios que comparen estas drogas versus un segundo agente de la misma línea.

Se describen de forma cualitativa 4 estudios:

- El estudio RA-BEACON, incluido previamente, evaluó la eficacia y seguridad de BAR, en pacientes con AR que no habían tenido una respuesta adecuada a otros DMARD-b. BAR demostró una mejoría significativa en los síntomas de AR y en los resultados informados por los pacientes en comparación con el PBO. El perfil de seguridad fue generalmente aceptable, con EA como infecciones y elevación de enzimas hepáticas¹⁷¹.
- El segundo estudio evaluó la eficacia y seguridad de BAR, comparado con PBO y ADA en pacientes AR activa que no respondieron adecuadamente a DMARD-sc previos por 24 semanas. BAR mostró una mayor eficacia en la reducción de los síntomas y mejora en la función física en comparación con el PBO. También fue comparable a ADA en términos de eficacia, con mejorías significativas en los resultados clínicos. El perfil de seguridad de BAR fue aceptable, con EA que incluyeron infecciones y elevación de enzimas hepáticas, similares a los reportados con otros JAKi¹⁷².
- El estudio ASCERTAIN comparó la seguridad de SAR versus TCZ en pacientes con AR que no respondieron adecuadamente a los DMARD-sc. Aunque el estudio se enfocó en seguridad, ambos fármacos mostraron ser efectivos en el control de los síntomas de la AR, con mejorías en la actividad de la enfermedad y la función física de los pacientes. Ambos perfiles de seguridad fueron comparables¹⁷³.
- El estudio SELECT-COMPARE comparó la eficacia y seguridad de UPA frente a ADA en pacientes con AR activa que no habían respondido adecuadamente a DMARD-sc previos. UPA demostró ser no inferior a ADA en términos de eficacia, con una mejoría significativa en la reducción de los síntomas y en la función física, y un perfil de seguridad comparable¹⁷⁴.

Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕○○○

Para finalizar esta sección, mencionamos dos estudios relevantes que evaluaron pacientes que fallaron a un primer TNFi pero no responden a las preguntas PICO realizadas:

- El estudio ROC incluyó pacientes con falla a un primer TNFi (n= 300), a quienes se administró un segundo TNFi (ADA o ETN) u otro DMARD-b con un mecanismo de acción diferente (TCZ, RTX o ABA). A las 52 semanas, los pacientes con un DMARD-b no TNFi mostraron mayores tasas de respuesta según criterios EULAR en comparación con aquellos que recibieron un segundo TNFi. Aproximadamente el 69% del grupo con DMARD-b no TNFi alcanzó una respuesta EULAR moderada o alta, frente al 54% del grupo con el segundo anti-TNF. Además, más pacientes lograron baja actividad la enfermedad por DAS-28 en el grupo no TNFi, sugiriendo que cambiar de mecanismo de acción es una estrategia más eficaz que rotar dentro de los TNFi¹⁷⁵.
- El estudio GO-AFTER multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo, que evaluó la eficacia y seguridad de GLM en pacientes con AR activa que no habían respondido adecuadamente a tratamientos previos con TNFi. En este ensayo los pacientes recibieron GLM o PBO. El tratamiento con GLM mejoró significativamente los síntomas en comparación con el PBO, sugiriendo su utilidad en pacientes con respuesta insuficiente a otros TNFi¹⁷⁶.

Estudios cabeza-cabeza en pacientes con AR

Pregunta 56:

En pacientes con AR, ¿existe evidencia de superioridad de DMARD-b/DMARD-sd respecto a otro en eficacia y seguridad?

Pregunta 56A:

ABA + DMARD-sc versus TNFi + DMARD-sc

Se incluyeron 5 estudios que evaluaron la eficacia de ABA + DMARD-sc versus ADA u otro TNFi + DMARD-sc. Solo la respuesta ACR50 y DAS28 <2.6 fueron superiores en el primer grupo por pequeños márgenes. El resto de los desenlaces de eficacia fueron comparables entre ambos. Respecto a los EA, infecciones serias, discontinuaciones por EA y EA serios fueron menores en pacientes con ABA respecto TNFi^{50,177-180}. **(Ver tabla pregunta 56A).**

Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊕○

Pregunta 56B:

SAR monoterapia versus ADA monoterapia

1 estudio demostró eficacia superior de SAR en monoterapia vs ADA en monoterapia para todos los desenlaces de eficacia con un perfil de seguridad comparable¹⁸¹. **(Ver tabla pregunta 56B).**

Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊕○/ Alta ⊕⊕⊕⊕

Pregunta 56C:

TCZ monoterapia versus ADA monoterapia

2 estudios incluidos que muestran que todos los desenlaces de eficacia fueron superiores en TCZ monoterapia respecto a ADA monoterapia, con un perfil de seguridad comparable^{181,183}. **(Ver tabla pregunta 56C).**

Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊕○/ Alta ⊕⊕⊕⊕

Pregunta 56D:

ADA + DMARD-sc versus CZP + DMARD-sc

ETN + DMARD-sc versus TCZ + DMARD-sc (seguridad)

Un estudio fue incluido para cada una de estas comparaciones. Todos los desenlaces de eficacia y seguridad fueron comparables en pacientes con ADA + DMARD-sc versus CZP + DMARD-sc. Respecto, a la comparación de ETN + DMARD-sc versus TCZ + DMARD-sc, el objetivo primario fue comparar el perfil de seguridad CV en ambos grupos. No hubo diferencia entre ambos grupos en los EA CV. Sin embargo, el estudio encontró que TCZ se asoció con una tasa más alta de ciertos EA en comparación con ETN. Específicamente, la tasa general de EA, infecciones graves y perforaciones gastrointestinales (GI) fue más alta en el grupo TCZ^{184,185}. **(Ver tabla pregunta 56D).**

Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊕○/ Alta ⊕⊕⊕⊕

Pregunta 56E:

JAKi monoterapia o combinado versus ADA o ABA

Se reportan los resultados agrupados de 9 estudios que evaluaron la eficacia de los diferentes JAKi en monoterapia o combinados respecto a ADA o ABA. La mayoría de los desenlaces de eficacia evaluados fueron superiores en los pacientes que recibieron JAKi respecto a ADA o ABA. En cuanto, a los desenlaces de seguridad, BAR mostró mayores discontinuaciones por EA y EA serios en comparación a ADA^{68,141,186-192}. **(Ver tabla pregunta 56E).**

Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊕○/ Alta ⊕⊕⊕⊕

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI) y vasculitis reumatoidea (VR)

Pregunta 57:

En pacientes con AR y EPI, ¿son los TNFi versus PBO, eficaces y seguros?

Pregunta 61:

En pacientes con AR y EPI, ¿son los TNFi versus PBO/MTX, eficaces y seguros?

Se incluyeron 5 estudios muy heterogéneos entre sí, motivo por el cual, el análisis es cualitativo:

- Un estudio de cohorte incluyó 8417 pacientes con AR y espondiloartritis, y evaluó la incidencia de EPI entre pacientes en tratamiento con TNFi y pacientes tratados con DMARD-sc. El diagnóstico de EPI se realizó en 23/4200 pacientes (0.5 %) con TNFi y 15/ 5423 (0.3%) que usaron terapias no biológicas. La tasa de incidencia estandarizada por edad y género de EPI por 100 años-persona, fue de 0.21 (IC95% 0-0.43]. Concluyen que la terapia TNFi no se asoció con diagnóstico de EPI (riesgo relativo -RR- ajustado 1.03 IC95% 0.51-2.07)¹⁹³.

- De forma similar, un estudio prospectivo (2011-2015) que incluyó 170 pacientes con diagnóstico de AR con y sin EPI previa (AR-EPI n= 86 pacientes y AR sin EPI n= 84 pacientes), evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento con TNFi + MTX a dosis bajas (n= 82 pacientes) en comparación con DMARD-sc (n= 88 pacientes). Hubo una disminución significativa en la extensión del atrapamiento aéreo y del engrosamiento de la pared bronquial luego del tratamiento con TNFi en los pacientes con AR-EPI (p <0.05). Asimismo, hubo una mejoría del flujo espiratorio medio máximo, volumen residual (VR) y VR/capacidad pulmonar total (CPT) en ambos grupos de estudio (p <0.05). No se observó EPI de novo o exacerbación de enfermedad pulmonar preexistente en los pacientes que recibieron TNFi. En conclusión, el uso de TNFi se asoció a reducción de la enfermedad de la pequeña vía aérea y no se asoció con desarrollo de EPI o exacerbaciones¹⁹⁴.

Por otro lado, se describen 3 estudios observacionales que describieron mayor riesgo de EPI en pacientes con AR en tratamiento con TNFi.

- El primero, un estudio de cohorte que incluyó 163 pacientes con AR (AR-EPI n= 58 y AR sin EPI n= 105). De los 163 pacientes, 102 (63%) recibieron TNFi, 36 pacientes (22%) TCZ y 25 pacientes (15%) ABA. Se realizó tomografía axial computada de alta resolución (TACAR) de tórax en forma seriada para detectar nuevos eventos pulmonares (progresión de EPI o aparición de novo). En relación a los 58 pacientes con EPI preexistente, 14 tuvieron eventos pulmonares y dicha proporción fue mayor que para aquellos sin EPI previa (24% versus 3%, p <0.001). Estos 14 pacientes fueron tratados con TNFi. Cuatro pacientes desarrollaron enfermedad pulmonar generalizada y dos fallecieron a causa de la progresión de la EPI. En conclusión, los TNFi presentaron riesgo potencial de desarrollo de EPI, particularmente los pacientes con enfermedad pulmonar preexistente. Los datos de este estudio sugieren que las agentes no TNFi son una mejor opción de tratamiento para estos pacientes¹⁹⁵.

- El segundo estudio incluido con muy baja calidad de evidencia, fue de una cohorte retrospectiva que evaluó historias clínicas de 100 pacientes con EPI-AR que concurren a un centro de atención en Corea entre 2004 y 2011. Y se observó que en 24 de los 100 pacientes que recibieron tratamiento con TNFi , 6 pacientes (25%) fallecieron. La causa de muerte en el 83% de los pacientes estuvo relacionada con la enfermedad pulmonar pre-existente: 2 hemorragias alveolares difusas, 2 casos de exacerbación aguda de EPI y 1 caso de neumonía. Concluyen que, en pacientes de mayor edad, las complicaciones pulmonares pueden ocurrir dentro de los primeros

meses posteriores al tratamiento con TNFi; por lo tanto, debe usarse con precaución en este grupo de pacientes¹⁹⁶.

- Una revisión evaluó la relación entre el uso de TNFi y EPI en pacientes con AR. Se realizó búsqueda de la evidencia disponible en varias bases de datos hasta 11/2018. Se incluyeron 7 estudios de cohorte y 28 reportes de casos. Los estudios de cohorte mostraron que los pacientes con EPI no se beneficiarían con la terapia con TNFi y podría asociarse a EA. El 87.5% de los reportes de casos mostraron que los TNFi eran perjudiciales para los pacientes con EPI e incluso resultó en una mortalidad del 35%. Luego de un promedio de 2 semanas de infusión de IFX, se observaron EA en 48.6% de los pacientes. En conclusión, el uso de TNFi podría estar asociado con EA pulmonares, que pueden producir exacerbación de los síntomas e incluso incrementar la mortalidad¹⁹⁷.

Calidad de la evidencia: Baja ⊕⊕○○

Pregunta 58:

En pacientes con AR y EPI, ¿son los IL-6i versus PBO, eficaces y seguros?

Pregunta 64:

En pacientes con AR y EPI, ¿son los IL-6i versus PBO/MTX, eficaces y seguros?

Sólo dos estudios retrospectivos y de baja calidad (heterogeneidad e imprecisión), evaluaron la seguridad del uso de IL-6i en pacientes con AR y EPI, motivo por lo cual se reportan de forma cualitativa:

- El primer estudio incluyó 395 pacientes en tratamiento con TCZ, 78 con EPI-AR y 317 con AR sin EPI. Seis pacientes en el grupo EPI-AR desarrollaron exacerbación aguda de la enfermedad pulmonar y no hubo evidencia de nueva EPI en pacientes sin enfermedad pulmonar previa. El tiempo mediano entre el inicio de TCZ y el desarrollo de exacerbación de EPI fue 48 semanas. En el análisis univariado, el valor de CDAl >10 a las 24 semanas fue factor de riesgo de exacerbación de la EPI (odds ratio -OR- 4.7, IC95 % 2.1-10.4, p= 0.02). La AR-EPI se asoció con edad avanzada, tabaquismo y un título de factor reumatoideo (FR) alto, mientras que la actividad elevada de la artritis durante el tratamiento con TCZ, puede estar relacionada con el desarrollo de una exacerbación aguda de AR-EPI. Concluyen que los pacientes con actividad moderada o alta de la enfermedad sin mejoría a las 24 semanas después del comienzo de TCZ podrían tener riesgo de exacerbación aguda de la AR-EPI¹⁹⁸.

- El segundo estudio incluyó 28 pacientes con EPI-AR en tratamiento con TCZ (seguimiento medio de 30 meses). La capacidad vital forzada (CVF) y la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO) se mantuvieron estables en 14 pacientes (56%), mejoró en 5 (20%) y empeoró en 6 (24%), aunque en 3 pacientes, la DLCO y la CVF mostraron una tendencia opuesta. La TACAR de tórax permaneció estable en la mayoría de los pacientes (n= 25), empeoró en 2 pacientes y mejoró en 1 paciente. Concluyen que TCZ mostró un buen perfil de seguridad y podría tener un efecto potencial estabilizador de la EPI¹⁹⁹.

Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕○○○ / **Baja** ⊕⊕○○

Pregunta 59:

En pacientes con AR y EPI, ¿es el MTX versus PBO, eficaz y seguro?

Para contestar esta pregunta se incluyeron de forma cualitativa, datos del registro nacional danés de pacientes, el registro Danish registry of patients with inflammatory musculoskeletal diseases (DANBIO) y dos estudios de cohorte, los datos son homogéneos y sin imprecisión:

- Los dos registros daneses con 30512 personas con AR registradas en el período 1997-2015, no evidenciaron mayor riesgo de EPI en pacientes en tratamiento con MTX, (HR 1 IC95% 0.78-1.27) para EPI y (HR 0.54 IC95 % 0.43-0.67) para insuficiencia respiratoria a 5 años de seguimiento. La tasa de incidencia (TI) estandarizada fue de tres a cuatro veces más alta para EPI en personas con AR tratadas con MTX, pero similar a la población total de AR en comparación con la población de referencia. En conclusión, las personas con AR tienen un mayor riesgo de EPI en comparación con la población general, pero no hubo mayor riesgo asociado con el tratamiento con MTX²⁰⁰.

- El segundo estudio es una cohorte multicéntrica de AR de inicio temprano y su objetivo fue evaluar los factores predictores de EPI en pacientes con AR. Se evidenciaron 92 casos de EPI, 2.5% (39/1578) ocurrieron en pacientes expuestos a MTX y 4.8% (53/1114) en pacientes no expuestos. El MTX no se asoció con aumento de la incidencia de EPI-AR (OR 0.85 IC95% 0.49-1.49, p= 0.58) y se observó una tendencia para diagnóstico tardío de EPI (OR 0.54 IC95% 0.28-1.06, p= 0.072). En un análisis extendido la exposición a MTX se asoció con un riesgo significativamente menor de incidencia de EPI-AR (OR 0.48 IC95 % 0.3-0.79, p= 0.004) y mayor tiempo hasta el diagnóstico de EPI (OR 0.41 IC95% 0.23-0.75, p= 0.004). Otros factores independientes asociados con AR-EPI incidentes fueron una mayor edad de inicio de la AR, haber fumado alguna vez, sexo masculino, nódulos reumatoideos y más tiempo desde el primer síntoma de AR hasta la primera visita ambulatoria. En conclusión, el tratamiento con MTX no se asoció con un mayor riesgo de diagnóstico de EPI-AR²⁰¹.

- El último estudio, se trata de una cohorte retrospectiva de un solo centro que incluyó pacientes con EPI-AR en los períodos de 01/2006 y 12/2019 (170 pacientes con AR-EPI). El análisis multivariado mostró que un nivel elevado de ERS al inicio del estudio (OR 3.056 IC95% 1.183-7.890) y el uso de MTX (OR 0.269 IC95% 0.094-0.769) fueron factores de riesgo y protección para el deterioro de la función pulmonar, respectivamente. Además, la edad mayor a 65 años (OR 2.723 IC95% 1.142-6.491), el patrón radiográfico de neumonía intersticial usual (NIU) o NIU probable (OR 3.948 IC95% 1.522-10.242) fueron predictores de mortalidad. Por otro lado, el uso de MTX fue un factor protector de mortalidad (OR 0.284 IC95% 0.091-0.880). En conclusión, el uso de MTX se asoció con un resultado favorable en términos de función pulmonar y mortalidad en dicha cohorte²⁰².

Calidad de la evidencia: Baja ⊕⊕○○ / Moderada ⊕⊕⊕○

Pregunta 60:

En pacientes con AR y EPI, ¿es la LFN versus PBO/MTX más eficaz y segura?

Para esta pregunta ningún estudio que haya sido diseñado para evaluar la eficacia de LFN en EPI-AR fue encontrado. Sin embargo, se describen dos estudios de cohorte retrospectivas que evaluaron el rendimiento de LFN en pacientes con EPI-AR.

- El primero es de una cohorte japonesa de 5054 pacientes que recibieron LFN entre 2003 y 2009. Se informó que 61 pacientes (1.2%) tuvieron desarrollo y/o exacerbación de EPI como un EA a la LFN, según el criterio de los médicos tratantes. El análisis multivariado identificó como factores de riesgo independientes para la EPI inducida por LFN, el diagnóstico EPI preexistente (OR 8.17 IC95% 4.63-14.4), tabaquismo (OR 3.12 IC95% 1.73-5.60), peso corporal bajo (<40 kg vs >50 kg)

(OR 2.91 IC95% 1.15-7.37) y el uso de una dosis de carga de LFN (OR 3.97 IC95% 1.22-12.9). Concluyen que la EPI preexistente fue el factor de riesgo más importante para la EPI inducida por LFN²⁰³.

- Sin embargo, en una revisión sistemática y meta-análisis en 2016 en la cual se incluyeron 8 estudios con más de 708 eventos respiratorios, la LFN no se asoció con un mayor riesgo de EA respiratorios (RR 0.99 IC95% 0.56-1.78) o EA respiratorios infecciosos (RR 1.02 IC95% 0.58-1.82). Por el contrario, la LFN se asoció con un menor riesgo de EA respiratorios no infecciosos (RR 0.64 IC95% 0.41-0.97)²⁰⁴.

Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕○○○

Pregunta 62:

En pacientes con AR y EPI, ¿es RTX versus PBO/MTX eficaz y seguro?

En relación al uso de RTX se incluyeron 5 estudios observacionales en síntesis cualitativa, aunque, los datos son homogéneos y sin imprecisión:

- El primero se trata de una cohorte de un solo centro que incluyó 700 pacientes con AR tratados con RTX durante más de 10 años, de los cuales 56 pacientes tenían EPI-AR previa (prevalencia 8%). En el resto de los pacientes, luego de iniciado el RTX, se diagnosticó nueva EPI en 3/700 pacientes (incidencia 0.4%). De los 44 pacientes con datos disponibles post-RTX, 23/44 (52%) estuvieron estables y 7/44 (16%) mejoraron y 14/44 (32%) progresaron. 9/56 pacientes con EPI-AR previa (16%) fallecieron por EPI progresiva. Concluyen que la mayoría de los pacientes con EPI post-RTX permanecieron estables o mejoraron durante un período de seguimiento prolongado. Aquellos pacientes que se deterioraron o fallecieron tenían EPI previamente al tratamiento con RTX. RTX parece ser una opción terapéutica aceptable para pacientes EPI-AR²⁰⁵.

- La segunda cohorte, incluyó 1129 pacientes con AR. La enfermedad pulmonar se reportó en 87 (7.7%) de 1129 pacientes. La EPI fue la enfermedad más común, en 45 pacientes (51.7%). 26 pacientes con EPI (57.8%) recibieron tratamiento con RTX, con evidencia de mejoría o estabilización de la enfermedad en pacientes con neumonía intersticial no específica (NINE) y neumonía organizada²⁰⁶.

- En otro estudio retrospectivo se analizaron 28 pacientes con EPI-AR, de los cuales 14 fueron tratados con RTX durante más de 1 año. 15/28 pacientes (54%) con NIU y 8/28 (29%) con NINE. Luego de 6 y 12 meses de terapia con RTX, los pacientes presentaron una estabilización de los parámetros de función pulmonar. Concluyen que la terapia con RTX parece ser eficaz para estabilizar la afectación de la EPI y el deterioro de la función pulmonar²⁰⁷.

- Un estudio observacional retrospectivo longitudinal de una cohorte de pacientes con AR-EPI que iniciaron tratamiento con RTX para EPI progresiva a pesar de tratamiento con esteroides y DMARD-sc, evidenció que luego de 1 año de tratamiento, el RTX pudo revertir la disminución de los parámetros del examen funcional respiratorio (EFR): Δ CVF en comparación con el valor inicial +8.06% (IC95% -10,9 a -5,2, p <0.001) y Δ DLCO +12.7 % (IC95% -16.3 a -9,1, p <0.001). Además, hubo una reducción significativa de la dosis mediana de prednisona, pudiendo suspenderse en el 26% de los casos. En los 25 pacientes (80.6%) que completaron 2 años de tratamiento, se mantuvo la mejoría estadísticamente significativa en los parámetros del EFR observados al año: Δ CVF +11.2 % (IC95% -15.6 a -6.8; p <0.001) y Δ DLCO +14.8% (IC 95%: -19.3 a -10.3; p <0.001). En conclusión, el RTX podría ser eficaz como terapia de rescate en una proporción considerable de pacientes con EPI-AR progresiva que no responde al tratamiento convencional²⁰⁸.

- Finalmente, se incluyó un estudio multicéntrico retrospectivo con 290 pacientes que cumplían los criterios de AR y EPI. La muerte por cualquier causa aumentó entre los pacientes que habían recibido TNFi (RR 2.09 IC95% 1.1-4.0 p= 0.03), mientras que fue menor en los tratados con RTX (RR 0.52 IC95% 0.1-2.1, p= 0.03) o micofenolato mofetil (MMF) (RR 0.65 IC95% 0.2-2.0, p= 0.36). Los pacientes que recibieron RTX como primer DMARD-b tuvieron una supervivencia más larga de tres (92%), cinco (82%) y siete años (80%) que aquellos cuyo primer DMARD-b fue un TNFi (82%, 76% y 64%, respectivamente, p= 0.037)²⁰⁹.

Calidad de la evidencia: Baja ⊕⊕○○/ Moderada ⊕⊕⊕○

Pregunta 63:

En pacientes con AR y EPI, ¿es ABA versus PBO/MTX eficaz y seguro?

Se incluyeron 7 estudios en el análisis cualitativo con algunas inconsistencias entre ellos:

- Un pequeño estudio retrospectivo evaluó 16 pacientes con EPI-AR tratados con ABA. Luego del inicio del tratamiento, ninguno de los pacientes experimentó un empeoramiento de la gravedad de la EPI al año (p= 0.157). Además, dos pacientes con EPI de grado 1 (definida por el grupo como de extensión menor a un tercio en TACAR de tórax), mostraron una resolución completa²¹⁰.

- En un registro abierto, multicéntrico, nacional, no controlado, de pacientes con AR con EPI tratados con ABA (63 pacientes) después de un seguimiento medio de 9.4±3.2 meses, dos tercios de los pacientes se mantuvieron estables mientras que una cuarta parte de ellos experimentó una mejoría en la escala Modified Medical Research Council (MMRC). La CVF se mantuvo estable en casi dos tercios de los pacientes y mejoró en uno de cada cinco pacientes evaluados. A los 12 meses, el 50% de los 22 pacientes a los que se les realizó TACAR de tórax por persistencia de síntomas respiratorios mostraron estabilización, 8 (36.4%) mejoría y 3 empeoramiento del patrón de TACAR. 11/63 pacientes tuvieron que suspender ABA, principalmente debido a EA²¹¹.

- Un estudio retrospectivo que incluyó 131 pacientes con AR que habían sido tratados con ABA por más de 1 año y a quienes se les había realizado EFR y TACAR de tórax previo al inicio de la terapia, demostró que 11 pacientes (8.4%) presentaron deterioro de la EPI durante un seguimiento medio de 47.8 meses. El factor relacionado con el deterioro de la EPI fue el uso concomitante de MTX (OR 12.75 IC95% 1.09-148.77) según el análisis de regresión logística multivariada. Concluyen que el MTX en pacientes con AR tratados con ABA fue un factor de riesgo para el deterioro de la EPI²¹².

- Otro estudio retrospectivo multicéntrico evaluó 44 pacientes con EPI-AR tratados con ABA durante al menos seis meses y la CVF y la DLCO se mantuvieron estables o aumentaron en el 86.1% y el 91.7% de los pacientes, respectivamente, mientras que la TACAR de tórax se mantuvo estable o mejoró en el 81.4% de ellos²¹³.

- El siguiente estudio se trata de un trabajo observacional multicéntrico que incluyó pacientes EPI-AR con NIU (40.3%), NINE (31.9%) y otras (27.8%). Se evaluaron los pacientes que fueron tratados con al menos una dosis de ABA (236 pacientes). Tras un seguimiento mediano de 12 meses (rango intercuartilo -RIC- 6-36 meses) las siguientes variables no empeoraron: disnea (MMRC) (91.9%), CVF (87.7 %), DLCO (90.6%) y TACAR de tórax (76.6%). ABA se suspendió en 62 pacientes (23.6%) debido a EA (n= 30), ineficacia del compromiso articular (n= 27), empeoramiento de la EPI (n= 3) y otras causas (n= 2)²¹⁴.

- Además, se describe un estudio prospectivo de 44 pacientes con AR-EPI que iniciaron tratamiento con ABA. 5 pacientes (11.4%) mostraron progresión de la AR-EPI, 32 pacientes (72.6%) se consideraron estables y 7 pacientes (16%) mostraron una mejoría de la AR-EPI. El

hábito tabáquico actual ($p= 0.005$) y el tratamiento concomitante con MTX ($p= 0.0078$) fueron las dos variables relacionadas con la progresión de la AR-EPI²¹⁵.

- Finalmente, se incluye la descripción de un estudio multicéntrico retrospectivo, en 263 pacientes con AR-EPI, que evaluó distintas estrategias de tratamiento: ABA monoterapia ($n= 111$), ABA + MTX ($n= 46$) y ABA + DMARD-sc diferentes al MTX ($n= 106$). Luego del tratamiento, en todos los grupos, la mayoría de los pacientes experimentaron estabilización o mejoría en la CVF, la DLCO, la disnea y la TACAR de tórax, así como mejoría en DAS28-ERS. Solo se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el seguimiento basal y final en el efecto ahorrador de esteroides en los grupos con ABA combinado con MTX o con otras DMARD-sc. Sin embargo, en el análisis multivariado, no hubo diferencias en ninguna variable de resultado entre los tres grupos de tratamiento²¹⁶.

Calidad de la evidencia: Baja ⊕⊕○○

Pregunta 65:

En pacientes con AR y EPI, ¿son los JAKi versus PBO/MTX, eficaces y seguros?

En esta pregunta se incluyó un estudio retrospectivo de baja calidad.

El estudio incluyó pacientes con EPI-AR que recibieron JAKi o ABA y que fueron evaluados después de 18 meses de tratamiento. La evolución de los pacientes se clasificó de acuerdo al compromiso de la TACAR de tórax como: "empeoramiento" (progresión $\geq 15\%$), "estable" (cambios dentro del 15 %) o "mejoría" ($<15\%$). Se incluyeron un total de 75 pacientes (31 recibieron JAKi y 44 ABA). Terapia JAKi (TOF 5 mg dos veces al día o BAR 4 mg al día) o terapia con ABA en dosis de 125 mg SC/semana durante al menos 18 meses. En el grupo de JAKi, 5 pacientes (16.1%) progresaron de la EPI-AR, 20 pacientes (64.5%) se mantuvieron estables y 6 pacientes (19.4%) mejoraron de la EPI-AR. En el grupo ABA, 5 pacientes (11.3%) progresaron de la EPI-AR, 32 pacientes (72.7%) se mantuvieron estables y 7 pacientes (16%) mejoraron de la EPI-AR. Las variables relacionadas con la progresión de la EPI-AR en los pacientes tratados con ABA fueron tabaquismo actual ($p= 0.0051$) y el tratamiento concomitante con MTX ($p= 0.0078$), mientras que en los pacientes tratados con JAKi, la única variable relacionada con la progresión fue el tiempo de evolución de la AR ($p <0.001$). El tratamiento con JAKi o ABA se relacionó con la estabilidad o mejoría de la EPI-AR en el 83.9% y el 88.6% de los pacientes, respectivamente²¹⁷.

Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕○○○

Pregunta 66:

En pacientes con AR y EPI, ¿es la pirferidona (PIR) versus PBO/MTX eficaz y segura?

Para contestar esta pregunta además del ensayo reportado cuantitativamente en tabla, se incluyó su análisis post hoc de 123 sujetos que evaluó PIR 2403mg VO/día vs PBO. El compromiso articular se midió con DAS28 y la gravedad de la EPI se midió utilizando los cambios relativos de la CVF, la DLCO y la extensión de la fibrosis. Los pacientes completaron los cuestionarios: Routine Assessment of Patient Index Data 3 (RAPID3) en AR cuestionario respiratorio de Saint George (SGRQ) y Disnea-12. No se evidenció correlación entre la actividad de la enfermedad

articular medida por DAS28 y la gravedad de la enfermedad pulmonar medida por EFR y la extensión de la fibrosis en la TACAR de tórax. Respecto a este ensayo, se resalta que el mismo finalizó tempranamente por falta de potencia estadística, pero a pesar de no cumplir con el criterio de valoración principal compuesto, la PIR redujo la tasa de disminución de la CVF a lo largo del tiempo en pacientes con EPI asociada a AR. Respecto a la seguridad, no mostró diferencias con los ensayos existentes de PIR²¹⁸. (**Ver tabla pregunta 66**)

Calidad de la evidencia: Baja ⊕⊕○○

Pregunta 67:

En pacientes con AR y EPI, ¿es el nintedanib (NIN) versus PBO/MTX eficaz y seguro?

En este análisis cualitativo se incluyeron un análisis de subgrupo de un ensayo clínico y dos estudios post- hoc de dos ensayos clínicos

El análisis de subgrupo de los pacientes con AR, incluidos en el estudio aleatorizado INBUILD (NIN 150 mg dos veces al día vs PBO), en 663 pacientes con EPI relacionadas con enfermedades autoinmunes y fenotipo progresivo. De 170 pacientes con EPI de origen autoinmune, 89 tenían EPI-AR. Respecto a la eficacia en este subgrupo, NIN redujo significativamente la tasa de declinación de la CVF en comparación con el PBO. En seguridad, durante todo el ensayo, en los grupos de NIN y PBO, respectivamente, el 9.8% y el 12.5% de los pacientes murieron, el 12.2% y el 20.5% de los pacientes tuvieron ≥ 1 exacerbación aguda de EPI o murieron, y el 40.2% y el 53.4% de los pacientes tuvieron progresión de la enfermedad o fallecieron. La diarrea fue el EA más común, con tasas de incidencia de 139.2 y 26.3 eventos por 100 paciente-año en los grupos de NIN y PBO, respectivamente. En conclusión, los datos del análisis de subgrupos del estudio INBUILD sugieren que NIN tiene un efecto clínicamente significativo en la desaceleración de la progresión de la enfermedad pulmonar en pacientes con EPI progresiva relacionada con enfermedades autoinmunes fibrosantes²¹⁹.

Además, un análisis post-hoc del estudio INBUILD analizó la tasa de disminución de la CVF durante 52 semanas en pacientes con EPI relacionadas con enfermedades autoinmunes de acuerdo al patrón fibrótico en TACAR de tórax (patrón símil NIU versus otros patrones fibróticos). De un total de 170 pacientes, 127 (74.7%) tenían un patrón fibrótico similar a NIU y 43 (25.3%) tenían otros patrones fibróticos. En el grupo de PBO, la tasa de disminución de la CVF durante 52 semanas fue similar en pacientes con un patrón fibrótico similar a UIP (n= 65) comparados con otros patrones fibróticos (n= 23) [disminución media -182.8 ± 32.6 ml/año versus -168.1 ± 51.8 ml/año]. El efecto de NIN frente a PBO en la reducción de la tasa de disminución de la CVF fue numéricamente mayor en sujetos con un patrón fibrótico similar a NIU en la TACAR que en aquellos con otros patrones fibróticos en la TACAR [diferencia 124.2 ml/año IC95 % $31.1-217.4$ versus 41.7 ml/año IC95 % $-112.2-195.5$]. En conclusión, en pacientes con EPI progresivas fibrosantes relacionadas con enfermedades autoinmunes el NIN redujo la tasa de disminución de la CVF tanto en pacientes con un patrón fibrótico similar a UIP en TACAR como en pacientes con otros patrones fibróticos, con un efecto numéricamente mayor en pacientes con un patrón fibrótico similar a UIP²²⁰.

En relación a la seguridad del uso de NIN, un análisis post hoc de los estudios SENSICIS e INBUILD que incluyó 746 paciente con enfermedades autoinmunes y EPI (89 AR-EPI) evaluó la

seguridad a las 52 semanas. Se observó mayor frecuencia de diarrea en el grupo NIN respecto a PBO (73.2% versus 30.6%, respectivamente). No hubo diferencias en EA serios o fatales. Un porcentaje mayor de los pacientes en el grupo NIN en comparación con PBO tuvo que disminuir la dosis (32% versus 3.2%) o suspender la medicación (16.5% versus 9%)²²¹.

Calidad de la evidencia: Baja ⊕⊕○○

***Evidencia de EPI-AR en estudios de cohorte de más de un DMARD-b**

No modifica la calidad de evidencia reportada previamente en cada droga.

En la siguiente revisión cualitativa de estudios que evaluaron más de un biológico en forma simultánea, se seleccionaron pacientes de las bases de datos de MarketScan (2010-2012) que tenían al menos una prescripción/administración de ABA, RTX, TCZ o TNFi, registrando 13795 episodios de exposición a TB en 11219 pacientes. Las TI de EPI oscilaron entre 4 para ABA (IC95% 1.6-8.2) y 12.2 para IFX (IC95% 5.6-23.2) por 1000 años-persona. Las variables que se asociaron con mayor incidencia de EPI fueron mayor edad (HR 3.5 IC95% 2.1-6.0), varones (HR 3.1 IC95% 1.2-8.4) y padecer de otra afección pulmonar (HR 4.8 IC95% 1.7-13.7). No hubo diferencias significativas en el riesgo de EPI y complicaciones asociadas entre los pacientes con AR que recibieron TNFi y los que recibieron otros agentes biológicos²²².

Los datos del registro de biológicos de la Sociedad Británica de Reumatología de pacientes con EPI-AR incluyen 43 pacientes tratados con RTX y 309 con TNFi. Las tasas de mortalidad fueron 94.8 para RTX (IC95% 74.4-118.7) y 53 para TNFi (IC95% 22.9 a 104.6) por 1000 persona-año. El riesgo de mortalidad ajustado se redujo a la mitad en la cohorte tratada con RTX, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa (HR 0.53, IC95% 0.26-1.10). La EPI fue la causa subyacente de muerte en 1/7 muertes por RTX (14%) y 12/76 muertes por TNFi (16%). Los pacientes con EPI-AR que recibieron RTX tuvieron menores tasas de mortalidad en comparación con TNFi²²³.

Un estudio de cohorte retrospectivo de pacientes con AR que tenía como objetivo evaluar la asociación del uso de diferentes DMARD-b con la aparición o empeoramiento de EPI-enfermedad de la vía aérea. Se incluyeron pacientes con AR que recibieron DMARD-b y contaban con evaluación de vía aérea/EPI antes y después del inicio del fármaco durante los últimos 10 años. En total se incluyeron 49 pacientes: 30 recibieron TNFi, 12 recibieron ABA y los 7 restantes recibieron TCZ. 17/49 pacientes tenían EPI, 10/49 enfermedad de vías aéreas y 6 ambos, antes del inicio de los DMARD-b. Se observó una nueva aparición o exacerbación de la EPI en 18 pacientes, mientras que los 31 restantes permanecieron estables o mejoraron. Los análisis de regresión logística multivariados revelaron que la enfermedad preexistente de vías aéreas era un factor de riesgo independiente para el desarrollo o la exacerbación de EPI. El ABA se asoció con un mejor pronóstico versus otros DMARD-b²²⁴.

Se incluyó asimismo una revisión retrospectiva de registros electrónicos de pacientes con EPI conocida o bronquiectasias que comenzaron con JAKi (n= 28) o RTX (n= 19) para el tratamiento de AR (01/2016 hasta 02/2020) durante un seguimiento medio de 1.1 ±0.62 y 2.14 ±1 años,

respectivamente. Se produjeron eventos respiratorios que requirieron hospitalización en 5 pacientes tratados con JAKi (18%), de los cuales 2 murieron. Respecto RTX hubo 4 eventos respiratorios mayores (21%), 3 hospitalizaciones y 1 muerte. Las tasas de eventos respiratorios no difirieron entre los grupos (HR 1.38 IC95% 0.36-5.28, p= 0.64). El tratamiento con JAKi de los pacientes con AR y EPI existente o bronquiectasias no aumentó la tasa de hospitalización o muerte por causas respiratorias en comparación con los tratados con RTX²²⁵.

Un estudio observacional, prospectivo y multicéntrico evaluó 145 pacientes tratados con DMARD-b (ABA, TCZ, RTX) entre 2015-2017. A los 24 meses, solo se pudieron analizar datos de progresión en 69 pacientes: la EPI se estabilizó en 40 pacientes (57.1%), mejoró en 8 (11.4%) y empeoró en 21 (30%). Un paciente (1.4%) falleció. El análisis multivariado mostró que los DMARD-b no TNFi reducen el riesgo de empeoramiento de la enfermedad pulmonar a los 24 meses en un 90%, siendo el efecto mayor con ABA, seguido de RTX y TCZ (OR 0.102 IC95% 0.015-0.686). El tabaquismo (OR 6.94 IC95% 1.38-4.9) y la actividad de la enfermedad por DAS28 (OR 1.97 IC95% 1.1-3.8) se asociaron en forma independiente con el empeoramiento de la enfermedad pulmonar. Durante el seguimiento, 30 pacientes (42.9%) presentaron un EA, que fue grave en 12 casos (17.1%)²²⁶.

Finalmente, un estudio observacional, prospectivo, multicéntrico con pacientes que recibieron DMARD-b (ABA, TZX, RTX) entre 2015 y 2020 evaluó predictores de progresión y mortalidad en EPI-AR. El análisis multivariado identificó que el tratamiento con un DMARD-b no TNFi (ABA, RTX o TCZ) se asoció con una reducción del 50% en el riesgo de progresión de la EPI en pacientes con AR, mientras que el tabaquismo, el patrón de NIU, anticuerpos contra péptidos citrulinados (ACPA) en títulos elevados (>340 U/mL) y CVF <80% al inicio del seguimiento se asociaron con una mayor probabilidad de progresión de la enfermedad pulmonar. La supervivencia fue mayor en pacientes con DMARD-b no TNFi que en aquellos con TNFi con un promedio 62.7 meses (IC95% 57.3-68.1) versus 54.5 meses (IC95% 43.8-65.2), p= 0.19)²²⁷.

Pregunta 68:

En pacientes con AR y VR, ¿es el RTX versus PBO/MTX eficaz y seguro?

En el análisis de esta pregunta se incluyen dos estudios de cohorte. Existen múltiples casos clínicos donde se describió la efectividad de RTX sobre la VR, siendo además un tratamiento de primera línea en las vasculitis asociadas a ANCA²²⁸.

Respecto a VR, el primer estudio incluido en este análisis se trata de un estudio de un registro de 1994 pacientes con AR. De estos, 17 fueron tratados con RTX para VR. La puntuación media del índice actividad de vasculitis de Birmingham para AR (BVAS/RA) fue de 9.6, con una dosis media de prednisona de 19.2 mg/día. Después de 6 meses de tratamiento con RTX, 12 pacientes (71%) lograron la remisión completa de su vasculitis, 4 tuvieron una respuesta parcial y 1 murió con vasculitis no controlada. La media BVAS/RA se redujo a 0.6 y la dosis media de prednisona a 9.7 mg/día. A los 12 meses, 14 pacientes (82%) estaban en remisión completa sostenida. 3 pacientes presentaron infecciones serias, tasa de 6.4 por 100 pacientes-año. En los 6 pacientes que recibieron RTX como terapia de mantenimiento, no se observó ninguna recaída de vasculitis. Sin embargo, entre los 9 pacientes que no lo hicieron, se observó una recaída en 3 pacientes que fueron tratados con MTX. La remisión se restableció en 2 casos, reintroduciendo el RTX.

Concluyen que la remisión completa se logró en casi tres cuartas partes de los pacientes que recibieron RTX, con una disminución significativa en la dosis diaria de esteroides y un perfil de toxicidad aceptable²²⁹.

Por último, se describe una cohorte de un solo centro con 17 pacientes con VR tratados con RTX. Al momento de iniciar RTX, la puntuación mediana de BVAS/RA para VR fue de 4 (RIC 2-7.5). Ocho pacientes tenían compromiso en piel (47%), 2 mononeuritis múltiple (12%), 2 enfermedad ocular inflamatoria (12%) y 5 afectación de múltiples sistemas orgánicos (29%). RTX se utilizó como terapia de inducción en 8 pacientes (47%). A los 3 meses, 2 (13%) de 15 pacientes con información de seguimiento disponible lograron una remisión completa y 10 (67%) lograron una respuesta parcial. A los 12 meses, 8 de 13 pacientes (62%) con registros disponibles tuvieron respuesta completa y 5 pacientes (38%) respuesta parcial²³⁰.

Calidad de la evidencia: Baja ⊕⊕○○

Reducción de dosis en pacientes con AR controlada

Se incluyeron 9 artículos divididos en cuatro tablas donde se evaluó si el espaciado o disminución de dosis de un DMARD-b fue superior a la suspensión del mismo. En el primer estudio con bajo número de pacientes, se evidenció que no hubo diferencias entre las dos intervenciones manteniendo la dosis de DMARD-sc en los que suspendían el DMARD-b. Sin embargo, cuando se comparó disminución de DMARD-b versus suspensión de DMARD-b, se observaron mayores brotes en este último grupo. En todos los demás estudios se evidenciaron mejores respuestas y desenlaces de eficacia en pacientes que disminuyeron o aumentaron intervalos de dosis que los que suspendieron biológicos con un perfil de seguridad comparable^{103,105,231-237}. **(Ver tablas pregunta 69A, 69B, 69C y 69D)**

Calidad de la evidencia: Baja ⊕⊕○○ / **Moderada** ⊕⊕⊕○

Pregunta 70:

En pacientes con AR en remisión, ¿es el espaciado o disminución de dosis de DMARD-b/-sd superior versus la continuación de tratamiento en eficacia y seguridad?

Se incluyeron 15 artículos divididos en siete tablas donde se evaluó si el espaciado o disminución de dosis de un DMARD-b fue superior a la continuación del mismo. La mayor parte de los estudios y de la síntesis cuantitativa de los mismos, evidenció que la disminución de dosis o aumento de intervalo fue similar en la mayor parte de los desenlaces de eficacia o cantidad de brotes con un perfil de seguridad comparable. De todas formas, la mayoría respalda la intervención de disminuir dosis o ampliar intervalos en pacientes en remisión tanto para bajar tasas de EA como para disminuir costos con menores recaídas que la suspensión total del DMARD-b^{105,231,232,234-245}. **(Ver tablas pregunta 70A, 70B, 70C y 70D, 70E, 70F, 70G).**

Calidad de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊕○ / **Alta** ⊕⊕⊕⊕

Pregunta 71:

En pacientes con AR en remisión, ¿es la reducción primero de la dosis de DMARD-b/-sd superior que la reducción primero la dosis de DMARD-sc?

Solo un estudio se incluyó en esta comparación. El estudio evalúa dos grupos: pacientes con TCZ + MTX y un grupo al que se le suspende el TCZ y continúa con MTX. No hubo diferencias en los desenlaces de eficacia entre ambos grupos. De todas formas, esta droga probó ser eficaz en monoterapia²⁴⁶. (**Ver tabla pregunta 71**)

Se incluyen en la revisión cualitativa cuatro estudios más:

- El estudio TARA es un ensayo que investigó diferentes estrategias de reducción de dosis de medicación en pacientes con AR que han alcanzado una remisión estable o baja actividad de la enfermedad. El objetivo fue evaluar la seguridad y viabilidad de reducir gradualmente la dosis de DMARD-b o DMARD-sc en pacientes con AR que mantenían un control estable de la enfermedad. Ambos grupos (reducción de DMARD-b o DMARD-sc), mostraron que un porcentaje significativo de pacientes en ambos grupos pudo reducir con éxito la dosis de uno de los fármacos sin experimentar un aumento en la actividad de la enfermedad con seguridad comparable²⁴⁷.

- El estudio ORAL-SHIFT, evaluó la posibilidad de reducir o suspender el uso de MTX en pacientes con AR que habían logrado un buen control de la enfermedad utilizando una combinación de TOF y MTX. Un porcentaje considerable de pacientes en el grupo que solo recibía TOF, tras la suspensión del MTX, logró mantener baja actividad de la enfermedad o remisión. Sin embargo, en comparación con el grupo que continuó con la combinación de TOF y MTX, hubo un leve aumento en las recaídas en los pacientes que discontinuaron el MTX, aunque estas diferencias no fueron significativas en términos clínicos. Y la seguridad fue consistente a otros ensayos de TOF²⁴⁸.

- El tercer estudio se trata de un estudio observacional de cohorte prospectiva, en el cual 490 pacientes con AR que lograban remisión sostenida (baja actividad de la enfermedad por al menos 15 meses) en tratamiento con BAR 4 mg/día fueron aleatorizados a continuar con igual dosis o reducir a 2 mg/día. Los pacientes de ambos grupos mantuvieron baja actividad de la enfermedad (80% con la dosis 4 mg y 67 % con la de 2 mg) o remisión (40% con la dosis de 4 mg y 33% con la de 2 mg). Sin embargo, la reducción de la dosis resultó en pequeños aumentos estadísticamente significativos en la actividad de la enfermedad a las 12, 24 y 48 semanas. La reducción de la dosis también produjo una recaída más temprana y más frecuente en comparación con el mantenimiento con 4 mg (23% 4 mg frente a 37% 2 mg, $p=0,001$). Las tasas de rescate fueron del 10% para BAR 4 mg y del 18% para BAR 2 mg. Concluyen que a pesar de presentar mayor control de la enfermedad con la dosis de 4 mg/día, la mayoría de los pacientes que redujeron la dosis a 2 mg pudieron mantener baja actividad, remisión o recuperarse con el regreso a la dosis 4 mg si fue necesario²⁴⁹.

- Por último, un estudio observacional de cohorte prospectiva de 100 pacientes con AR tratados con TOF 5 mg dos veces/día durante 1 año, y aquellos que alcanzaban remisión o baja actividad de la enfermedad fueron randomizados a tres grupos: reducción de dosis, suspensión o continuación del tratamiento. Los resultados mostraron que la tasa de brotes fue significativamente mayor tras la suspensión de TOF (TI 0.73 IC95% 0.43-1.22) versus reducción de dosis (TI 0.44 IC95% 0.25-0.77) versus continuación (TI 0.04 IC95% 0.01-0.27). La estimación de tiempo mediano sin brotes fue de 7 meses para la suspensión del fármaco y de 21 meses para la reducción de la dosis. Concluyen que, al alcanzar la remisión o baja actividad, la estrategia de reducción de dosis es preferible a la suspensión inmediata de TOF²⁵⁰.

Calidad de la evidencia: Baja ⊕⊕○○

Referencias

1. Carolina Araújo A, Moraes-Fontes MF, Santos L, Riso N. Omega-3 fatty acids and Mediterranean diet as complimentary therapies for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2014;66:S1050.
2. García-Morales JM, Lozada-Mellado M, Hinojosa-Azaola A, Llorente L, Ogata-Medel M, Pineda-Juárez JA, et al. Effect of a Dynamic Exercise Program in Combination With Mediterranean Diet on Quality of Life in Women With Rheumatoid Arthritis. *J Clin Rheumatol.* 2020;26(7):S116-S22.
3. Sadeghi A, Tabatabaiee M, Mousavi MA, Mousavi SN, Abdollahi Sabet S, Jalili N. Dietary Pattern or Weight Loss: Which One Is More Important to Reduce Disease Activity Score in Patients with Rheumatoid Arthritis? A Randomized Feeding Trial. *Int J Clin Pract.* 2022;2022:6004916.
4. Sköldstam L, Hagfors L, Johansson G. An experimental study of a Mediterranean diet intervention for patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(3):208-14.
5. McKellar G, Morrison E, McEntegart A, Hampson R, Tierney A, Mackle G, et al. A pilot study of a Mediterranean-type diet intervention in female patients with rheumatoid arthritis living in areas of social deprivation in Glasgow. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(9):1239-43.
6. Sattier ME, Conte M, Raogio JO, Berbotto GA. Relación entre el consumo dietético de pescados ricos en ácidos grasos pacientes con artritis reumatoide. *Rev. Investig. Acad.* 2014;ISSN-e 0329-3475:163-76.
7. Braun J, Kästner P, Flaxenberg P, Währisch J, Hanke P, Demary W, et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum.* 2008;58(1):73-81.
8. Islam MS, Haq SA, Islam MN, Azad AK, Islam MA, Barua R, et al. Comparative efficacy of subcutaneous versus oral methotrexate in active rheumatoid arthritis. *Mymensingh Med J.* 2013;22(3):483-8.
9. Scott DG, Claydon P, Ellis C. Retrospective evaluation of continuation rates following a switch to subcutaneous methotrexate in rheumatoid arthritis patients failing to respond to or tolerate oral methotrexate: the MENTOR study. *Scand J Rheumatol.* 2014;43(6):470-6.
10. Hazlewood GS, Thorne JC, Pope JE, Lin D, Tin D, Boire G, et al. The comparative effectiveness of oral versus subcutaneous methotrexate for the treatment of early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(6):1003-8.
11. Gottheil S, Thorne JC, Schieir O, Boire G, Haraoui B, Hitchon C, et al. Early use of subcutaneous MTX Monotherapy Vs. MTX Oral or combination therapy significantly delays time to initiating biologics in early RA. *Arthritis and Rheumatology. Conference: american college of rheumatology/association of rheumatology health professionals annual scientific meeting, ACR/ARHP 2016. United states. Conference start: 20161111. Conference end: 20161116.* 2016;68:4208-10.
12. Kim J, Ryu H, Yoo DH, Park SH, Song GG, Park W, et al. A clinical trial and extension study of infliximab in Korean patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment. *J Korean Med Sci.* 2013;28(12):1716-22.
13. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet.* 1999;354(9194):1932-9.
14. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med.* 2000;343(22):1594-602.
15. Westhovens R, Yocum D, Han J, Berman A, Strusberg I, Geusens P, et al. The safety of infliximab, combined with background treatments, among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities: a large, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54(4):1075-86.
16. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Furst D, Weisman MH, et al. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2004;50(4):1051-65.
17. van der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, Codreanu C, Bolosiu H, Melo-Gomes J, et al. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54(4):1063-74.

18. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;363(9410):675-81.
19. Hobbs K, Deodhar A, Wang B, Bitman B, Nussbaum J, Chung J, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of etanercept in patients with moderately active rheumatoid arthritis despite DMARD therapy. *Springerplus*. 2015;4:113.
20. Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, Strand V, Birbara CA, Compagnone D, et al. Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J Rheumatol*. 2003;30(12):2563-71.
21. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, Tannenbaum H, Hua Y, Teoh LS, et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum*. 2004;50(5):1400-11.
22. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum*. 2003;48(1):35-45.
23. Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, Hsia EC, Hall ST, Miranda PC, et al. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor {alpha} given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):789-96.
24. Li Z, Zhang F, Kay J, Fei K, Han C, Zhuang Y, et al. Efficacy and safety results from a Phase 3, randomized, placebo-controlled trial of subcutaneous golimumab in Chinese patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Int J Rheum Dis*. 2016;19(11):1143-56.
25. Tanaka Y, Harigai M, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, et al. Golimumab in combination with methotrexate in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: results of the GO-FORTH study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(6):817-24.
26. Weinblatt ME, Bingham CO, Mendelsohn AM, Kim L, Mack M, Lu J, et al. Intravenous golimumab is effective in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy with responses as early as week 2: results of the phase 3, randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled GO-FURTHER trial. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(3):381-9.
27. Conaghan PG, Emery P, Østergaard M, Keystone EC, Genovese MC, Hsia EC, et al. Assessment by MRI of inflammation and damage in rheumatoid arthritis patients with methotrexate inadequate response receiving golimumab: results of the GO-FORWARD trial. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(11):1968-74.
28. Genovese MC, Han C, Keystone EC, Hsia EC, Buchanan J, Gathany T, et al. Effect of golimumab on patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis: results from the GO-FORWARD study. *J Rheumatol*. 2012;39(6):1185-91.
29. Bingham CO, Weinblatt M, Han C, Gathany TA, Kim L, Lo KH, et al. The effect of intravenous golimumab on health-related quality of life in rheumatoid arthritis: 24-week results of the phase III GO-FURTHER trial. *J Rheumatol*. 2014;41(6):1067-76.
30. Schiff MH, von Kempis J, Goldblum R, Tesser JR, Mueller RB. Rheumatoid arthritis secondary non-responders to TNF can attain an efficacious and safe response by switching to certolizumab pegol: a phase IV, randomised, multicentre, double-blind, 12-week study, followed by a 12-week open-label phase. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(12):2174-7.
31. Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Eguchi K, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in Japanese rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: the J-RAPID randomized, placebo-controlled trial. *Mod Rheumatol*. 2014;24(5):715-24.
32. Bi L, Li Y, He L, Xu H, Jiang Z, Wang Y, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol in combination with methotrexate in methotrexate-inadequate responder Chinese patients with active rheumatoid arthritis: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(2):227-34.
33. Kang YM, Park YE, Park W, Choe JY, Cho CS, Shim SC, et al. Rapid onset of efficacy predicts response to therapy with certolizumab plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. *J Korean Med Sci*. 2018;33(6):1224-33.
34. Smolen J, Landewé RB, Mease P, Brzezicki J, Mason D, Lijjens K, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):797-804.

35. Keystone E, Heijde D, Mason D, Jr., Landewé R, Vollenhoven RV, Combe B, et al. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum.* 2008;58(11):3319-29.
36. Choy E, McKenna F, Vencovsky J, Valente R, Goel N, Vanlunen B, et al. Certolizumab pegol plus MTX administered every 4 weeks is effective in patients with RA who are partial responders to MTX. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(7):1226-34.
37. Kivitz A, Olech E, Borofsky M, Zazueta BM, Navarro-Sarabia F, Radominski SC, et al. Subcutaneous tocilizumab versus placebo in combination with disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* 2014;66(11):1653-61.
38. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, Alecock E, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet.* 2008;371(9617):987-97.
39. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, Mysler EF, da Silva NA, Alecock E, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum.* 2008;58(10):2968-80.
40. Baek HJ, Lim MJ, Park W, Park SH, Shim SC, Yoo DH, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in Korean patients with active rheumatoid arthritis. *J Korean Med Sci.* 2019;34(4):917-31.
41. Kremer JM, Blanco R, Brzosko M, Burgos-Vargas R, Halland AM, Vernon E, et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to methotrexate: results from the double-blind treatment phase of a randomized placebo-controlled trial of tocilizumab safety and prevention of structural joint damage at one year. *Arthritis Rheum.* 2011;63(3):609-21.
42. Tanaka Y, Wada K, Takahashi Y, Hagino O, van Hoogstraten H, Graham NMH, et al. Sarilumab plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: results of a randomized, placebo-controlled phase III trial in Japan. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):79.
43. Genovese MC, Fleischmann R, Kivitz AJ, Rell-Bakalarska M, Martincova R, Fiore S, et al. Sarilumab Plus Methotrexate in Patients With Active Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III Study. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(6):1424-37.
44. Genovese MC, Stanislav M, Van Hoogstraten H, Martincova R, Fan C, Van Adelsberg J. Efficacy of sarilumab plus methotrexate in achieving clinical remission, using 4 different definitions, in patients with active, moderate-to-severe rheumatoid arthritis in a phase 3 study. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(no pagination).
45. Strand V, Kosinski M, Chen CI, Joseph G, Rendas-Baum R, Graham NMH, et al. Sarilumab plus methotrexate improves patient-reported outcomes in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate responses to methotrexate: results of a phase III trial. *Arthritis Res Ther.* 2016;18(1) (no pagination).
46. Genovese MC, van Adelsberg J, Fan C, Graham NMH, van Hoogstraten H, Parrino J, et al. Two years of sarilumab in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to MTX: safety, efficacy and radiographic outcomes. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(8):1423-31.
47. Matsubara T, Inoue H, Nakajima T, Tanimura K, Sagawa A, Sato Y, et al. Abatacept in combination with methotrexate in Japanese biologic-naive patients with active rheumatoid arthritis: a randomised placebo-controlled phase IV study. *RMD Open.* 2018;4(2):e000813.
48. Kremer JM, Westhovens R, Leon M, Di Giorgio E, Alten R, Steinfeld S, et al. Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4Ig. *N Engl J Med.* 2003;349(20):1907-15.
49. 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;144(12):865-76.
50. 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;67(8):1096-103.
51. Takeuchi T, Matsubara T, Nitobe T, Suematsu E, Ohta S, Honjo S, et al. Phase II dose-response study of abatacept in Japanese patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate. *Mod Rheumatol.* 2013;23(2):226-35.

52. Weinblatt M, Combe B, Covucci A, Aranda R, Becker JC, Keystone E. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: A one-year randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2006;54(9):2807-16.
53. Emery P, Kosinski M, Li T, Martin M, Williams GR, Becker JC, et al. Treatment of rheumatoid arthritis patients with abatacept and methotrexate significantly improved health-related quality of life. *J Rheumatol.* 2006;33(4):681-9.
54. Russell AS, Wallenstein GV, Li T, Martin MC, Maclean R, Blaisdell B, et al. Abatacept improves both the physical and mental health of patients with rheumatoid arthritis who have inadequate response to methotrexate treatment. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(2):189-94.
55. Genovese MC, Covarrubias A, Leon G, Mysler E, Keiserman M, Valente R, et al. Subcutaneous abatacept versus intravenous abatacept: a phase IIIb noninferiority study in patients with an inadequate response to methotrexate. *Arthritis Rheumatol.* 2011;63(10):2854-64.
56. 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;350(25):2572-81.
57. 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;54(5):1390-400.
58. 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(9):1629-35.
59. Peterfy C, Emery P, Tak PP, Østergaard M, DiCarlo J, Otsa K, et al. MRI assessment of suppression of structural damage in patients with rheumatoid arthritis receiving rituximab: results from the randomised, placebo-controlled, double-blind RA-SCORE study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(1):170-7.
60. Mease PJ, Revicki DA, Szechinski J, Greenwald M, Kivitz A, Barile-Fabris L, et al. Improved health-related quality of life for patients with active rheumatoid arthritis receiving rituximab: Results of the Dose-Ranging Assessment: International Clinical Evaluation of Rituximab in Rheumatoid Arthritis (DANCER) Trial. *J Rheumatol.* 2008;35(1):20-30.
61. 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;45(12):1505-13.
62. Behrens F, Koehm M, Rossmanith T, Alten R, Aringer M, Backhaus M, et al. Rituximab plus leflunomide in rheumatoid arthritis: a randomized, placebo-controlled, investigator-initiated clinical trial (AMARA study). *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(11):5318-28.
63. Kremer JM, Bloom BJ, Breedveld FC, Coombs JH, Fletcher MP, Gruben D, et al. The safety and efficacy of a JAK inhibitor in patients with active rheumatoid arthritis: Results of a double-blind, placebo-controlled phase IIa trial of three dosage levels of CP-690,550 versus placebo. *Arthritis Rheum.* 2009;60(7):1895-905.
64. Fleischmann R, Kremer J, Cush J, Schulze-Koops H, Connell CA, Bradley JD, et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2012;367(6):495-507.
65. Kremer JM, Cohen S, Wilkinson BE, Connell CA, French JL, Gomez-Reino J, et al. A phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) versus placebo in combination with background methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate alone. *Arthritis Rheum.* 2012;64(4):970-81.
66. Kremer J, Li ZG, Hall S, Fleischmann R, Genovese M, Martin-Mola E, et al. Tofacitinib in combination with nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Int Med.* 2013;159(4):253-61.
67. Tanaka Y, Suzuki M, Nakamura H, Toyozumi S, Zwillich SH. Phase II study of tofacitinib (CP-690,550) combined with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63(8):1150-8.
68. van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, Lee EB, García Mejjide JA, Wagner S, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2012;367(6):508-19.

69. van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, Keystone E, Kremer J, Zerbini C, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis Rheum.* 2013;65(3):559-70.
70. Strand V, Kremer JM, Gruben D, Krishnaswami S, Zwillich SH, Wallenstein GV. Tofacitinib in Combination With Conventional Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Active Rheumatoid Arthritis: patient-Reported Outcomes From a Phase III Randomized Controlled Trial. *Arthritis Care Res.* 2017;69(4):592-8.
71. Coombs JH, Bloom BJ, Breedveld FC, Fletcher MP, Gruben D, Kremer JM, et al. Improved pain, physical functioning and health status in patients with rheumatoid arthritis treated with CP-690,550, an orally active Janus kinase (JAK) inhibitor: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(2):413-6.
72. Burmester GR, Kremer JM, Van den Bosch F, Kivitz A, Bessette L, Li Y, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-NEXT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2018;391(10139):2503-12.
73. Kameda H, Takeuchi T, Yamaoka K, Oribe M, Kawano M, Zhou Y, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in Japanese patients with rheumatoid arthritis (SELECT-SUNRISE): a placebo-controlled phase IIb/III study. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(11):3303-13.
74. Zeng X, Zhao D, Radominski SC, Keiserman M, Lee CK, Meerwein S, et al. Upadacitinib in patients from China, Brazil, and South Korea with rheumatoid arthritis and an inadequate response to conventional therapy. *Int J Rheum Dis.* 2021.
75. Strand V, Bergman M, Tundia N, Ostor A, Durez P, Song IH, et al. Upadacitinib improves patient-reported outcomes in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: results from select-compare. *Ann Rheum Dis.* 2019;78:738-9.
76. Dougados M, van der Heijde D, Chen YC, Greenwald M, Drescher E, Liu J, et al. Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: results from the RA-BUILD study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1):88-95.
77. Fleischmann R, Schiff M, van der Heijde D, Ramos-Remus C, Spindler A, Stanislav M, et al. Baricitinib, Methotrexate, or Combination in Patients With Rheumatoid Arthritis and No or Limited Prior Disease-Modifying Antirheumatic Drug Treatment. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(3):506-17.
78. Keystone EC, Taylor PC, Drescher E, Schlichting DE, Beattie SD, Berclaz PY, et al. Safety and efficacy of baricitinib at 24 weeks in patients with rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(2) *Novartis*:333-40.
79. Tanaka Y, Lee CK, Li ZG, Li KJ, Ishii T, Won JE, et al. Baricitinib in East Asian patients with active RA and inadequate response to methotrexate: post hoc subanalysis of the RA-BEAM study. *Int J Rheum Dis.* 2016;19:187-8.
80. Genovese M, Keystone E, Taylor P, Drescher E, Berclaz PY, Lee CH, et al. Results of a blinded Phase 2b dose-ranging study of baricitinib in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis.* 2013;16:62.
81. Emery P, Blanco R, Maldonado Cocco J, Chen YC, Gaich CL, Delozier AM, et al. Patient-reported outcomes from a phase III study of baricitinib in patients with conventional synthetic DMARD-refractory rheumatoid arthritis. *RMD open.* 2017;3(1):e000410.
82. Quinn MA, Conaghan PG, O'Connor PJ, Karim Z, Greenstein A, Brown A, et al. Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal: results from a twelve-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52(1):27-35.
83. St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM, Emery P, et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50(11):3432-43.
84. Nam JL, Villeneuve E, Hensor EM, Conaghan PG, Keen HI, Buch MH, et al. Remission induction comparing infliximab and high-dose intravenous steroid, followed by treat-to-target: a double-blind, randomised, controlled trial in new-onset, treatment-naive, rheumatoid arthritis (the IDEA study). *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):75-85.
85. Leirisalo-Repo M, Kautiainen H, Laasonen L, Korpela M, Kauppi MJ, Kaipainen-Seppänen O, et al. Infliximab for 6 months added on combination therapy in early rheumatoid arthritis: 2-year results from an

- investigator-initiated, randomised, double-blind, placebo-controlled study (the NEO-RACo Study). *Ann Rheum Dis.* 2013;72(6):851-7.
86. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM, et al. Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007;146(6):406-15.
87. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52(11):3381-90.
88. Emery P, Breedveld FC, Hall S, Durez P, Chang DJ, Robertson D, et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet.* 2008;372(9636):375-82.
89. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum.* 2006;54(1):26-37.
90. Kavanaugh A, Fleischmann RM, Emery P, Kupper H, Redden L, Guerette B, et al. Clinical, functional and radiographic consequences of achieving stable low disease activity and remission with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone in early rheumatoid arthritis: 26-week results from the randomised, controlled OPTIMA study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(1):64-71.
91. Detert J, Bastian H, Listing J, Weiß A, Wassenberg S, Liebhaber A, et al. Induction therapy with adalimumab plus methotrexate for 24 weeks followed by methotrexate monotherapy up to week 48 versus methotrexate therapy alone for DMARD-naïve patients with early rheumatoid arthritis: HIT HARD, an investigator-initiated study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(6):844-50.
92. Hørslev-Petersen K, Hetland ML, Junker P, Pødenphant J, Ellingsen T, Ahlquist P, et al. Adalimumab added to a treat-to-target strategy with methotrexate and intra-articular triamcinolone in early rheumatoid arthritis increased remission rates, function and quality of life. The OPERA Study: an investigator-initiated, randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(4):654-61.
93. Emery P, Fleischmann RM, Moreland LW, Hsia EC, Strusberg I, Durez P, et al. Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naïve patients with active rheumatoid arthritis: twenty-four-week results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of golimumab before methotrexate as first-line therapy for early-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;60(8):2272-83.
94. Atsumi T, Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, et al. The first double-blind, randomised, parallel-group certolizumab pegol study in methotrexate-naïve early rheumatoid arthritis patients with poor prognostic factors, C-OPERA, shows inhibition of radiographic progression. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(1):75-83.
95. Emery P, Bingham CO, Burmester GR, Bykerk VP, Furst DE, Mariette X, et al. Certolizumab pegol in combination with dose-optimised methotrexate in DMARD-naïve patients with early, active rheumatoid arthritis with poor prognostic factors: 1-year results from C-EARLY, a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1):96-104.
96. Hall S, Weinblatt M, Burmester GR, Bykerk V, Furst D, Mariette X, et al. Certolizumab pegol and methotrexate in DMARD-naïve patients with active, severe, rheumatoid arthritis: results from C-EARLY Period 1 including Australian patients. *Int J Rheum Dis.* 2016;19:170-1.
97. Emery P, Bingham C, Burmester G, Bykerk V, Furst D, Mariette X, et al. Improvements in patient-reported outcomes following 52 weeks of treatment with certolizumab pegol in combination with methotrexate in DMARD-naïve patients with severe, active and progressive rheumatoid arthritis: results from the C-early randomized, double-blind, controlled phase 3 study. *Value Health.* 2015;18(7):A707-A708.
98. Bijlsma JJJ, Welsing PMJ, Woodworth TG, Middelink LM, Petho-Schramm A, Bernasconi C, et al. Early rheumatoid arthritis treated with tocilizumab, methotrexate, or their combination (U-Act-Early): a multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, strategy trial. *Lancet.* 2016;388(10042):343-55.
99. Burmester GR, Rigby WF, van Vollenhoven RF, Kay J, Rubbert-Roth A, Blanco R, et al. Tocilizumab combination therapy or monotherapy or methotrexate monotherapy in methotrexate-naïve patients with early rheumatoid arthritis: 2-year clinical and radiographic results from the randomised, placebo-controlled FUNCTION trial. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(7):1279-84.

100. Teitsma XM, Jacobs JWG, Welsing PMJ, Pethö-Schramm A, Borm MEA, Hendriks L, et al. Patient-reported outcomes in newly diagnosed early rheumatoid arthritis patients treated to target with a tocilizumab- or methotrexate-based strategy. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(12):2179-89.
101. Burmester GR, Rigby WF, van Vollenhoven RF, Kay J, Rubbert-Roth A, Kelman A, et al. Tocilizumab in early progressive rheumatoid arthritis: FUNCTION, a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(6):1081-91.
102. Teitsma XM, Jacobs JWG, Welsing PMJ, Pethö-Schramm A, Borm MEA, van Laar JM, et al. Radiographic joint damage in early rheumatoid arthritis patients: comparing tocilizumab- and methotrexate-based treat-to-target strategies. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(2):309-17.
103. Emery P, Burmester GR, Bykerk VP, Combe BG, Furst DE, Barre E, et al. Evaluating drug-free remission with abatacept in early rheumatoid arthritis: results from the phase 3b, multicentre, randomised, active-controlled AVERT study of 24 months, with a 12-month, double-blind treatment period. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(1):19-26.
104. Westhovens R, Robles M, Ximenes AC, Nayiager S, Wollenhaupt J, Durez P, et al. Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate-naïve patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(12):1870-7.
105. Emery P, Tanaka Y, Bykerk V, Bingham C, Huizinga T, Citera G, et al. Patient-reported outcomes of abatacept in combination with MTX in early, MTX-naïve, ACPA positive patients with RA: 1-year results from a phase IIIB study. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71:2493-6.
106. Emery P, Tanaka Y, Bykerk VP, Huizinga TWJ, Citera G, Nys M, et al. Efficacy and safety of abatacept in combination with MTX in early, MTX-naïve, anti-citrullinated protein antibody-positive patients with RA: primary and 1-year results from a phase IIIB study. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70:610-2.
107. 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;70(1):39-46.
108. Lee EB, Fleischmann R, Hall S, Wilkinson B, Bradley JD, Gruben D, et al. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2014;370(25):2377-86.
109. Fleischmann R, Strand V, Wilkinson B, Kwok K, Bananis E. Relationship between clinical and patient-reported outcomes in a phase 3 trial of tofacitinib or MTX in MTX-naïve patients with rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2016;2(1):e000232.
110. Strand V, Lee EB, Fleischmann R, Alten RE, Koncz T, Zwillich SH, et al. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis: patient-reported outcomes from the randomised phase III ORAL Start trial. *RMD Open*. 2016;2(2):e000308.
111. Van Vollenhoven R, Takeuchi T, Pangan A, Friedman A, Chen S, Rischmueller M, et al. Monotherapy with upadacitinib in MTX-naïve patients with rheumatoid arthritis: results at 48 weeks. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71:1609-11.
112. Van Vollenhoven R, Takeuchi T, Pangan AL, Friedman A, Mohamed MF, Chen S, et al. A phase 3, randomized, double-blind study comparing upadacitinib monotherapy to MTX monotherapy in MTX-naïve patients with active rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2019;25(3):S4.
113. Fleischmann R, Takeuchi T, Schlichting DE, Macias WL, Rooney T, Gurbuz S, et al. Baricitinib, methotrexate, or baricitinib plus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis who had received limited or no treatment with disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs): phase 3 trial results. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(no pagination).
114. Schiff M, Takeuchi T, Fleischmann R, Gaich CL, DeLozier AM, Schlichting D, et al. Patient-reported outcomes of baricitinib in patients with rheumatoid arthritis and no or limited prior disease-modifying antirheumatic drug treatment. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):208.
115. Ledingham J, Deighton C. Update on the British Society for Rheumatology guidelines for prescribing TNFalpha blockers in adults with rheumatoid arthritis (update of previous guidelines of April 2001). *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(2):157-63.
116. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Jr., Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(1):1-26.
117. Hyrich KL, Symmons DP, Watson KD, Silman AJ. Comparison of the response to infliximab or etanercept monotherapy with the response to cotherapy with methotrexate or another disease-modifying antirheumatic drug in patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum*. 2006;54(6):1786-94.

118. Spertino J, Lopez-Ferrer A, Vilarrasa E, Puig L. Long-term study of infliximab for psoriasis in daily practice: drug survival depends on combined treatment, obesity and infusion reactions. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(11):1514-21.
119. Hobbs K, Chung J, Bitman B, Wang B, Nussbaum J, Collier DH. Efficacy and safety of etanercept (ETN) in patients with moderately active rheumatoid arthritis (RA) despite disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) therapy. *Ann Rheum Dis.* 2014;73.
120. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2000;343(22):1586-93.
121. Takeuchi T, Miyasaka N, Zang C, Alvarez D, Fletcher T, Wajdula J, et al. A phase 3 randomized, double-blind, multicenter comparative study evaluating the effect of etanercept versus methotrexate on radiographic outcomes, disease activity, and safety in Japanese subjects with active rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2013;23(4):623-33.
122. Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum.* 2002;46(6):1443-50.
123. Kameda H, Ueki Y, Saito K, Nagaoka S, Hidaka T, Atsumi T, et al. Etanercept (ETN) with methotrexate (MTX) is better than ETN monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis despite MTX therapy: a randomized trial. *Mod Rheumatol.* 2010;20(6):531-8.
124. van Riel PL, Taggart AJ, Sany J, Gaubitz M, Nab HW, Pedersen R, et al. Efficacy and safety of combination etanercept and methotrexate versus etanercept alone in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate: the ADORE study. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(11):1478-83.
125. Keystone EC, Pope JE, Carter Thorne J, Poulin-Costello M, Phan-Chronis K, Vieira A, et al. Two-year radiographic and clinical outcomes from the Canadian methotrexate and etanercept outcome study in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55(2):327-34.
126. Kameda H, Kanbe K, Sato E, Ueki Y, Saito K, Nagaoka S, et al. Continuation of methotrexate resulted in better clinical and radiographic outcomes than discontinuation upon starting etanercept in patients with rheumatoid arthritis: 52-week results from the JESMR study. *J Rheumat.* 2011;38(8):1585-92.
127. Takeuchi T, Harigai M, Tanaka Y, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, et al. Golimumab monotherapy in Japanese patients with active rheumatoid arthritis despite prior treatment with disease-modifying antirheumatic drugs: results of the phase 2/3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled GO-MONO study through 24 weeks. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(9):1488-95.
128. Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Eguchi K, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol without methotrexate co-administration in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: the HIKARI randomized, placebo-controlled trial. *Mod Rheumatol.* 2014;24(4):552-60.
129. Weinblatt ME, Fleischmann R, van Vollenhoven RF, Emery P, Huizinga TW, Cutolo M, et al. Twenty-eight-week results from the REALISTIC phase IIIb randomized trial: efficacy, safety and predictability of response to certolizumab pegol in a diverse rheumatoid arthritis population. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:325.
130. Fleischmann R, Vencovsky J, van Vollenhoven RF, Borenstein D, Box J, Coteur G, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: the FAST4WARD study. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):805-11.
131. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J, et al. Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI): significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. *Mod Rheumatol.* 2009;19(1):12-9.
132. Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(9):1162-7.
133. Jones G, Sebba A, Gu J, Lowenstein MB, Calvo A, Gomez-Reino JJ, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(1):88-96.
134. Durez P, Depresseux G, Nzeusseu Toukap A, Lauwerys B, Meric De Bellefon L, Stoenoiu M, et al. Rate of remission by tocilizumab or methotrexate induction therapy in early active rheumatoid arthritis: results of the tomera trial. *Ann Rheum Dis.* 2013;72.

135. Dougados M, Kissel K, Sheeran T, Tak PP, Conaghan PG, Mola EM, et al. Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in methotrexate inadequate responders: 24-week symptomatic and structural results of a 2-year randomised controlled strategy trial in rheumatoid arthritis (ACT-RAY). *Ann Rheum Dis*. 2013;72(1):43-50.
136. Dougados M, Kissel K, Conaghan PG, Mola EM, Schett G, Gerli R, et al. Clinical, radiographic and immunogenic effects after 1 year of tocilizumab-based treatment strategies in rheumatoid arthritis: the ACT-RAY study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(5):803-9.
137. Kameda H, Wada K, Takahashi Y, Hagino O, van Hoogstraten H, Graham N, et al. Sarilumab monotherapy or in combination with non-methotrexate disease-modifying antirheumatic drugs in active rheumatoid arthritis: a Japan phase 3 trial (HARUKA). *Mod Rheumatol*. 2020;30(2):239-48.
138. Genovese MC, Fleischmann R, Kivitz A, Lee EB, van Hoogstraten H, Kimura T, et al. Efficacy and safety of sarilumab in combination with csDMARDs or as monotherapy in subpopulations of patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis in three phase III randomized, controlled studies. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):139.
139. Burmester GR, Bykerk VP, Buch MH, Tanaka Y, Kameda H, Praestgaard A, et al. Sarilumab monotherapy vs sarilumab and methotrexate combination therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(6):2596-602.
140. Nash P, Nayiager S, Genovese MC, Kivitz AJ, Oelke K, Ludivico C, et al. Immunogenicity, safety, and efficacy of abatacept administered subcutaneously with or without background methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: results from a phase III, international, multicenter, parallel-arm, open-label study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(5):718-28.
141. Fleischmann R, Mysler E, Hall S, Kivitz AJ, Moots RJ, Luo Z, et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;390(10093):457-68.
142. Strand V, Mysler E, Moots RJ, Wallenstein GV, Demasi R, Gruben D, et al. Patient-reported outcomes for tofacitinib with and without methotrexate, or adalimumab with methotrexate, in rheumatoid arthritis: a phase IIIB/IV trial. *RMD open*. 2019;5(2): e001040.
143. Tanaka Y, Takeuchi T, Yamanaka H, Nakamura H, Toyozumi S, Zwillich S. Efficacy and safety of tofacitinib as monotherapy in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: a 12-week, randomized, phase 2 study. *Mod Rheumatol*. 2015;25(4):514-21.
144. Strand V, Kremer J, Wallenstein G, Kanik KS, Connell C, Gruben D, et al. Effects of tofacitinib monotherapy on patient-reported outcomes in a randomized phase 3 study of patients with active rheumatoid arthritis and inadequate responses to DMARDs. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:307.
145. Smolen J, Emery P, Rigby W, Tanaka Y, Ignacio Vargas J, Damjanov N, et al. Upadacitinib as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: results at 48 weeks. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71:865-7.
146. Strand V, Buch M, Tundia N, Camp HS, Suboticki J, Goldschmidt D, et al. Upadacitinib monotherapy improves patient-reported outcomes in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2018;70:2833-4.
147. Scott DL, Ibrahim F, Farewell V, O'Keefe AG, Walker D, Kelly C, et al. Tumour necrosis factor inhibitors versus combination intensive therapy with conventional disease modifying anti-rheumatic drugs in established rheumatoid arthritis: TACIT non-inferiority randomised controlled trial. *BMJ*. 2015; 350:h1046.
148. van Vollenhoven RF, Ernestam S, Geborek P, Petersson IF, Cöster L, Waltbrand E, et al. Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (Swefot trial): 1-year results of a randomised trial. *Lancet*. 2009;374(9688):459-66.
149. van Vollenhoven RF, Geborek P, Forslind K, Albertsson K, Ernestam S, Petersson IF, et al. Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: 2 year follow-up of the randomised, non-blinded, parallel-group Swefot trial. *Lancet*. 2012;379(9827):1712-20.
150. Machado DA, Guzman RM, Xavier RM, Simon JA, Mele L, Pedersen R, et al. Open-label observation of addition of etanercept versus a conventional disease-modifying antirheumatic drug in subjects with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy in the Latin American region. *J Clin Rheumatol*. 2014;20(1):25-33.
151. O'Dell JR, Mikuls TR, Taylor TH, Ahluwalia V, Brophy M, Warren SR, et al. Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure. *N Engl J Med*. 2013;369(4):307-18.

152. Moreland LW, O'Dell JR, Paulus HE, Curtis JR, Bathon JM, St Clair EW, et al. A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis: the treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis Trial. *Arthritis Rheum*. 2012;64(9):2824-35.
153. Scott DL, Ibrahim F, Farewell V, O'Keefe AG, Ma M, Walker D, et al. Randomised controlled trial of tumour necrosis factor inhibitors against combination intensive therapy with conventional disease-modifying antirheumatic drugs in established rheumatoid arthritis: the TACIT trial and associated systematic reviews. *Health Technol Assess*. 2014;18(66):i-xxiv:1-164.
154. Wijesinghe H, Galappatthy P, de Silva R, Seneviratne SL, Saravanamuttu U, Udagama P, et al. Leflunomide is equally efficacious and safe compared to low dose rituximab in refractory rheumatoid arthritis given in combination with methotrexate: results from a randomized double blind controlled clinical trial. *BMC Musculoskelet Dis*. 2017;18(1):310.
155. Paul D, Taylor B, Kuang Y, Fazeli MS. AB0398 comparative safety of abatacept and other non-tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a systematic literature review and network meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(Suppl 2):1659-60.
156. Østergaard M, van Vollenhoven RF, Rudin A, Hetland ML, Heiberg MS, Nordström DC, et al. Certolizumab pegol, abatacept, tocilizumab or active conventional treatment in early rheumatoid arthritis: 48-week clinical and radiographic results of the investigator-initiated randomised controlled NORD-STAR trial. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(10):1286-95.
157. 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;353(11):1114-23.
158. Westhovens R, Cole JC, Li T, Martin M, Maclean R, Lin P, et al. 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 (Oxford)*. 2006;45(10):1238-46.
159. 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;54(9):2793-806.
160. Keystone E, Burmester GR, Furie R, Loveless JE, Emery P, Kremer J, et al. Improvement in patient-reported outcomes in a rituximab trial in patients with severe rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum*. 2008;59(6):785-93.
161. Fleischmann R, van Adelsberg J, Lin Y, Castelar-Pinheiro GD, Brzezicki J, Hrycaj P, et al. Sarilumab and Nonbiologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Active Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response or Intolerance to Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(2):277-90.
162. Strand V, Reaney M, Chen CI, Proudfoot CWJ, Guillonneau S, Bauer D, et al. Sarilumab improves patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis patients with inadequate response/intolerance to tumour necrosis factor inhibitors. *RMD open*. 2017;3(1):e000416.
163. Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, van Vollenhoven R, Sanchez A, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(11):1516-23.
164. Takeuchi T, Tanaka Y, Amano K, Hoshi D, Nawata M, Nagasawa H, et al. Clinical, radiographic and functional effectiveness of tocilizumab for rheumatoid arthritis patients--REACTION 52-week study. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(10):1908-15.
165. Bykerk VP, Ostör AJ, Alvaro-Gracia J, Pavelka K, Ivorra JA, Graninger W, et al. Tocilizumab in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate responses to DMARDs and/or TNF inhibitors: a large, open-label study close to clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(12):1950-4.
166. Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoeman C, Wollenhaupt J, Zerbini C, Benda B, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381(9865):451-60.
167. Strand V, Burmester GR, Zerbini CA, Mebus CA, Zwillich SH, Gruben D, et al. Tofacitinib with methotrexate in third-line treatment of patients with active rheumatoid arthritis: patient-reported outcomes from a phase III trial. *Arthritis Care Res*. 2015;67(4):475-83.

168. Genovese MC, Fleischmann R, Combe B, Hall S, Rubbert-Roth A, Zhang Y, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-BEYOND): a double-blind, randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018;391(10139):2513-24.
169. Genovese MC, Kremer J, Zamani O, Ludivico C, Krogulec M, Xie L, et al. Baricitinib in patients with refractory rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2016;374(13):1243-52.
170. Smolen JS, Kremer JM, Gaich CL, DeLozier AM, Schlichting DE, Xie L, et al. Patient-reported outcomes from a randomised phase III study of baricitinib in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to biological agents (RA-BEACON). *Ann Rheum Dis*. 2017;76(4):694-700.
171. Taylor PC, Krogulec M, Dudek A, Dudler J, Drescher E, Cseuz R, et al. Baricitinib versus placebo or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: results of a 52-week study. *Int J Rheum Dis*. 2017;20:37.
172. Taylor PC, Keystone EC, Van Der Heijde D, Tanaka Y, Ishii T, Emoto K, et al. Baricitinib versus placebo or adalimumab in patients with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to background methotrexate therapy: results of a phase 3 study. *Swiss Medical Weekly*. 2016;146:9S.
- 173.
174. Fleischmann R, Enejosa J, Song IH, Mysler E, Bessette L, Peterfy C, et al. Safety and effectiveness of upadacitinib or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis: results at 48 weeks from the select-compare study. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:744-5.
175. Gottenberg JE, Brocq O, Perdriger A, Lassoued S, Berthelot JM, Wendling D, et al. NonTNF-targeted biologic vs a second anti-TNF drug to treat rheumatoid arthritis in patients with insufficient response to a first anti-TNF drug: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;316(11):1172-80.
176. Smolen JS, Kay J, Doyle MK, Landewé R, Matteson EL, Wollenhaupt J, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet*. 2009;374(9685):210-21.
177. Rigby W, Buckner JH, Louis Bridges S, Nys M, Gao S, Polinsky M, et al. HLA-DRB1 risk alleles for RA are associated with differential clinical responsiveness to abatacept and adalimumab: data from a head-to-head, randomized, single-blind study in autoantibody-positive early RA. *Arthritis Res Ther*. 2021;23(1):245.
178. Weinblatt ME, Schiff M, Valente R, van der Heijde D, Citera G, Zhao C, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: findings of a phase IIIb, multinational, prospective, randomized study. *Arthritis Rheum*. 2013;65(1):28-38.
179. Schiff M, Weinblatt ME, Valente R, van der Heijde D, Citera G, Elegbe A, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: two-year efficacy and safety findings from AMPLE trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):86-94.
180. Schiff M, Weinblatt ME, Valente R, Citera G, Maldonado M, Massarotti E, et al. Reductions in disease activity in the AMPLE trial: clinical response by baseline disease duration. *RMD Open*. 2016;2(1):e000210.
181. Burmester GR, Lin Y, Patel R, van Adelsberg J, Mangan EK, Graham NM, et al. Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomised, double-blind, parallel-group phase III trial. *Ann Rheum Dis* 2017;76(5):840-7.
182. Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, Dikranian A, Alten R, Pavelka K, et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet*. 2013;381(9877):1541-50.
183. Strand V, Michalska M, Birchwood C, Pei J, Tuckwell K, Finch R, et al. Impact of tocilizumab monotherapy on patient-reported outcomes in patients with rheumatoid arthritis from two randomised controlled trials. *RMD open*. 2017;3(2):e000496.
184. Smolen JS, Burmester GR, Combe B, Curtis JR, Hall S, Haraoui B, et al. Head-to-head comparison of certolizumab pegol versus adalimumab in rheumatoid arthritis: 2-year efficacy and safety results from the randomised EXXELERATE study. *Lancet*. 2016;388(10061):2763-74.
185. Giles JT, Sattar N, Gabriel S, Ridker PM, Gay S, Warne C, et al. Cardiovascular Safety of Tocilizumab Versus Etanercept in Rheumatoid Arthritis: a Randomized Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(1):31-40.
186. Fleischmann R, Pangan AL, Song IH, Mysler E, Bessette L, Peterfy C, et al. Upadacitinib Versus Placebo or Adalimumab in Patients With Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate:

- results of a Phase III, Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(11):1788-800.
187. Rubbert-Roth A, Enejosa J, Pangan AL, Haraoui B, Rischmueller M, Khan N, et al. Trial of Upadacitinib or Abatacept in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2020;383(16):1511-21.
188. Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, Weinblatt ME, Del Carmen Morales L, Reyes Gonzaga J, et al. Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2017;376(7):652-62.
189. Vollenhoven Rv, Cohen S, Mendelsohn A, Bananis E, Fan H, Takiya L, et al. AB0398 Efficacy of Adalimumab and Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis: Post-Hoc Analyses from A Phase 3 Study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(Suppl 2):1042.
190. Strand V, Mysler E, Moots RJ, Wallenstein G, DeMasi R, Gruben D, et al. Tofacitinib with and without methotrexate versus adalimumab with methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis: patient-reported outcomes from a phase 3b/4 randomised trial. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:990-1.
191. Strand V, van Vollenhoven RF, Lee EB, Fleischmann R, Zwillich SH, Gruben D, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo: patient-reported outcomes from a phase 3 study of active rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55(6):1031-41.
192. Bergman M, Enejosa J, Martin N, Suboticki J, Goldschmidt D, Song Y, et al. Patient-Reported Outcomes of Upadacitinib versus Abatacept in Patients with Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: 12-Week Results of a Phase 3 Study. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(Suppl 10):3488-9.
193. Herrinton LJ, Harrold LR, Liu L, Raebel MA, Taharka A, Winthrop KL, et al. Association between anti-TNF- α therapy and interstitial lung disease. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013;22(4):394-402.
194. Detorakis EE, Magkanas E, Lasithiotaki I, Sidiropoulos P, Boumpas DT, Gourtsoyiannis N, et al. Evolution of imaging findings, laboratory and functional parameters in rheumatoid arthritis patients after one year of treatment with anti-TNF- α agents. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35(1):43-52.
195. Nakashita T, Ando K, Kaneko N, Takahashi K, Motojima S. Potential risk of TNF inhibitors on the progression of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis. *BMJ Open.* 2014;4(8):e005615.
196. Koo BS, Hong S, Kim YJ, Kim YG, Lee CK, Yoo B. Mortality in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease treated with an anti-tumor necrosis factor agent. *J Korean Med Sci.* 2015;30(1):104-9.
197. Huang Y, Lin W, Chen Z, Wang Y, Huang Y, Tu S. Effect of tumor necrosis factor inhibitors on interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: angel or demon? *Drug Des Devel Ther.* 2019;13:2111-25.
198. Akiyama M, Kaneko Y, Yamaoka K, Kondo H, Takeuchi T. Association of disease activity with acute exacerbation of interstitial lung disease during tocilizumab treatment in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective, case-control study. *Rheumatol Int.* 2016;36(6):881-9.
199. Manfredi A, Cassone G, Furini F, Gremese E, Venerito V, Atzeni F, et al. Tocilizumab therapy in rheumatoid arthritis with interstitial lung disease: a multicentre retrospective study. *Intern Med J.* 2020;50(9):1085-90.
200. Ibfelt EH, Jacobsen RK, Kopp TI, Cordtz RL, Jakobsen AS, Seersholm N, et al. Methotrexate and risk of interstitial lung disease and respiratory failure in rheumatoid arthritis: a nationwide population-based study. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(1):346-52.
201. Kiely P, Busby AD, Nikiphorou E, Sullivan K, Walsh DA, Creamer P, et al. Is incident rheumatoid arthritis interstitial lung disease associated with methotrexate treatment? Results from a multivariate analysis in the ERAS and ERAN inception cohorts. *BMJ Open.* 2019;9(5):e028466.
202. Kim K, Woo A, Park Y, Yong SH, Lee SH, Lee SH, et al. Protective effect of methotrexate on lung function and mortality in rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: a retrospective cohort study. *Ther Adv Respir Dis.* 2022;16:17534666221135314.
203. Sawada T, Inokuma S, Sato T, Otsuka T, Saeki Y, Takeuchi T, et al. Leflunomide-induced interstitial lung disease: prevalence and risk factors in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(9):1069-72.
204. Conway R, Low C, Coughlan RJ, O'Donnell MJ, Carey JJ. Leflunomide Use and Risk of Lung Disease in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Literature Review and Metaanalysis of Randomized Controlled Trials.(0315-162X (Print)).
205. Md Yusof MY, Kabia A, Darby M, Lettieri G, Beirne P, Vital EM, et al. Effect of rituximab on the progression of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: 10 years' experience at a single centre. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(8):1348-57.

206. Duarte AC, Porter JC, Leandro MJ. The lung in a cohort of rheumatoid arthritis patients-an overview of different types of involvement and treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(11):2031-8.
207. Fui A, Bergantini L, Selvi E, Mazzei MA, Bennett D, Pieroni MG, et al. Rituximab therapy in interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis. *Intern Med J*. 2020;50(3):330-6.
208. Narváez J, Robles-Pérez A, Molina-Molina M, Vicens-Zygmunt V, Luburich P, Yañez MA, et al. Real-world clinical effectiveness of rituximab rescue therapy in patients with progressive rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(5):902-10.
209. Kelly CA, Nisar M, Arthanari S, Carty S, Woodhead FA, Price-Forbes A, et al. Rheumatoid arthritis related interstitial lung disease - improving outcomes over 25 years: a large multicentre UK study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(4):1882-90.
210. Nakashita T, Ando K, Takahashi K, Motojima S. Possible effect of abatacept on the progression of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis patients. *Respir Investig*. 2016;54(5):376-9.
211. Fernández-Díaz C, Loricera J, Castañeda S, López-Mejías R, Ojeda-García C, Olivé A, et al. Abatacept in patients with rheumatoid arthritis and interstitial lung disease: A national multicenter study of 63 patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;48(1):22-7.
212. Mochizuki T, Ikari K, Yano K, Sato M, Okazaki K. Long-term deterioration of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis treated with abatacept. *Mod Rheumatol*. 2019;29(3):413-7.
213. Cassone G, Manfredi A, Atzeni F, Venerito V, Vacchi C, Picerno V, et al. Safety of Abatacept in Italian Patients with Rheumatoid Arthritis and Interstitial Lung Disease: A Multicenter Retrospective Study. *J Clin Med*. 2020;9(1):277.
214. Fernández-Díaz C, Castañeda S, Melero-González RB, Ortiz-Sanjuán F, Juan-Mas A, Carrasco-Cubero C, et al. Abatacept in interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis: national multicenter study of 263 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(12):3906-16.
215. Tardella M, Di Carlo M, Carotti M, Giovagnoni A, Salaffi F. Abatacept in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: short-term outcomes and predictors of progression. *Clin Rheumatol*. 2021;40(12):4861-7.
216. Fernández-Díaz C, Atienza-Mateo B, Castañeda S, Melero-Gonzalez RB, Ortiz-SanJuan F, Loricera J, et al. Abatacept in monotherapy vs combined in interstitial lung disease of rheumatoid arthritis-multicentre study of 263 Caucasian patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;61(1):299-308.
217. Tardella M, Di Carlo M, Carotti M, Ceccarelli L, Giovagnoni A, Salaffi F. A retrospective study of the efficacy of JAK inhibitors or abatacept on rheumatoid arthritis-interstitial lung disease. *Inflammopharmacology*. 2022;30(3):705-12.
218. Dellaripa P, Doyle T, Danoff S, Goldberg H, Kolb M, Chambers D, et al. The performance of RA disease activity and patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease in a prospective trial using pirfenidone in RA ILD (trail1). *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(Suppl 9):1547-9.
219. Matteson E, Kelly C, Distler J, Hoffmann-Vold AM, Seibold J, Mittoo S, et al. Effect of nintedanib on progression of interstitial lung disease (ILD) in patients with autoimmune disease-related ILDS: further data from the inbuild trial. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(Suppl 1):76.
220. Dellaripa P, Hoffmann-Vold A, Kelly C, Mittoo S, James A, et al. Effects of Nintedanib in Patients with Progressive Fibrosing Autoimmune Disease-related Interstitial Lung Diseases (ILDs) in the INBUILD Trial: Subgroups by HRCT Pattern [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(Suppl 10).
221. Smith V, Assassi S, Allanore Y, Loaiza L, Tschoepe I, Kanakapura M, et al. Safety and tolerability of nintedanib in patients with autoimmune disease-related interstitial lung diseases: pooled data from the senscis and inbuild trials. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(Suppl 9):374-5.
222. Curtis JR, Sarsour K, Napalkov P, Costa LA, Schulman KL. Incidence and complications of interstitial lung disease in users of tocilizumab, rituximab, abatacept and anti-tumor necrosis factor α agents, a retrospective cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:319.
223. Druce KL, Iqbal K, Watson KD, Symmons DPM, Hyrich KL, Kelly C. Mortality in patients with interstitial lung disease treated with rituximab or TNFi as a first biologic. *RMD Open*. 2017;3(1):e000473.
224. Kurata I, Tsuboi H, Terasaki M, Shimizu M, Toko H, Honda F, et al. Effect of Biological Disease-modifying Anti-rheumatic Drugs on Airway and Interstitial Lung Disease in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Intern Med*. 2019;58(12):1703-12.
225. Cronin O, McKnight O, Keir L, Ralston SH, Hirani N, Harris H. A retrospective comparison of respiratory events with JAK inhibitors or rituximab for rheumatoid arthritis in patients with pulmonary disease. *Rheumatol Int*. 2021;41(5):921-8.

226. Mena-Vázquez N, Godoy-Navarrete FJ, Manrique-Arija S, Aguilar-Hurtado MC, Romero-Barco CM, Ureña-Garnica I, et al. Non-anti-TNF biologic agents are associated with slower worsening of interstitial lung disease secondary to rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2021;40(1):133-42.
227. Mena-Vázquez N, Rojas-Gimenez M, Romero-Barco CM, Manrique-Arija S, Francisco E, Aguilar-Hurtado MC, et al. Predictors of Progression and Mortality in Patients with Prevalent Rheumatoid Arthritis and Interstitial Lung Disease: A Prospective Cohort Study. *J Clin Med*. 2021;10(4):874..
228. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2010;363(3):221-32
229. Puéchal X, Gottenberg JE, Berthelot JM, Gossec L, Meyer O, Morel J, et al. Rituximab therapy for systemic vasculitis associated with rheumatoid arthritis: Results from the AutoImmunity and Rituximab Registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(3):331-9.
230. Coffey CM, Richter MD, Crowson CS, Koster MJ, Warrington KJ, Ytterberg SR, et al. Rituximab Therapy for Systemic Rheumatoid Vasculitis: Indications, Outcomes, and Adverse Events. *J Rheumatol*. 2020;47(4):518-23.
231. El Miedany Y, El Gaafary M, Youssef S, Ahmed I, Bahlas S, Hegazi M, et al. Optimizing therapy in inflammatory arthritis: prediction of relapse after tapering or stopping treatment for rheumatoid arthritis patients achieving clinical and radiological remission. *Clinical Rheumatol*. 2016;35(12):2915-23.
232. Smolen JS, Nash P, Durez P, Hall S, Ilivanova E, Irazoque-Palazuelos F, et al. Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;381(9870):918-29.
233. Kaine J, Gladstein G, Strusberg I, Robles M, Louw I, Gujrathi S, et al. Evaluation of abatacept administered subcutaneously in adults with active rheumatoid arthritis: impact of withdrawal and reintroduction on immunogenicity, efficacy and safety (phase IIb ALLOW study). *Ann Rheum Dis*. 2012;71(1):38-44.
234. Emery P, Tanaka Y, Bykerk V, Huizinga T, Citera G, Bingham C, et al. Maintenance of SDAI remission and patient-reported outcomes (PROS) following dose de-escalation of abatacept in MTX-NAÏVE, anti-citrullinated protein antibody (ACPA)+ patients with EARLY RA: results from AVERT-2, a randomised phase IIIB study. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:985.
235. Smolen JS, Emery P, Fleischmann R, van Vollenhoven RF, Pavelka K, Durez P, et al. Adjustment of therapy in rheumatoid arthritis on the basis of achievement of stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone: the randomised controlled OPTIMA trial. *Lancet*. 2014;383(9914):321-32.
236. van Vollenhoven RF, Østergaard M, Leirisalo-Repo M, Uhlig T, Jansson M, Larsson E, et al. Full dose, reduced dose or discontinuation of etanercept in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):52-8.
237. Chatzidionysiou K, Turesson C, Telesman A, Knight A, Lindqvist E, Larsson P, et al. A multicentre, randomised, controlled, open-label pilot study on the feasibility of discontinuation of adalimumab in established patients with rheumatoid arthritis in stable clinical remission. *RMD Open*. 2016;2(1):e000133.
238. Wakabayashi H, Nagao N, Inada H, Nishioka Y, Hasegawa M, Nishioka K, et al. Long-Term Maintenance of Golimumab Effectiveness for Injection Spacing in Rheumatoid Arthritis Patients with Low Disease Activity Who Previously Received Other TNF Inhibitors: Minimum 2-year Data From an Observational Study. *Drugs R D*. 2021;21(3):351-7.
239. Yoshida S, Kotani T, Kimura Y, Matsumura Y, Yoshikawa A, Tokai N, et al. Efficacy of abatacept tapering therapy for sustained remission in patients with rheumatoid arthritis: Prospective single-center study. *Int J Rheum Dis*. 2019;22(1):81-9.
240. Bouman CAM, Tweehuysen L, Haverkort D, van den Ende CH, van der Maas A, den Broeder AA. Abatacept and tocilizumab tapering in rheumatoid arthritis patients: results of SONATA-a retrospective, exploratory cohort study. *Rheumatol Adv Pract*. 2018;2(1):rky008.
241. Ibrahim F, Lorente-Canovas B, Dore CJ, Bosworth A, Ma MH, Galloway JB, et al. Optimizing treatment with tumour necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis—a proof of principle and exploratory trial: is dose tapering practical in good responders? *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(11):2004-14.
242. Bejerano C, Oreiro N, Fernandez-Lopez C, Pinto-Tasende JA, Atanes A, De Aspe B, et al. Clinical evaluation usefulness of standardized protocol strategies of dose reduction in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission treated with biologic therapies. The optibio study. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68:853-5.

243. Fautrel B, Pham T, Alfaiate T, Gandjbakhch F, Foltz V, Morel J, et al. Step-down strategy of spacing TNF-blocker injections for established rheumatoid arthritis in remission: results of the multicentre non-inferiority randomised open-label controlled trial (STRASS: spacing of TNF-blocker injections in Rheumatoid Arthritis Study). *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):59-67.
244. van Herwaarden N, van der Maas A, Minten MJ, van den Hoogen FH, Kievit W, van Vollenhoven RF, et al. Disease activity guided dose reduction and withdrawal of adalimumab or etanercept compared with usual care in rheumatoid arthritis: open label, randomised controlled, non-inferiority trial. *BMJ*. 2015;350:h1389.
245. Sanmarti R, Veale DJ, Martin-Mola E, Escudero-Contreras A, González C, Ercole L, et al. Reducing or Maintaining the Dose of Subcutaneous Tocilizumab in Patients With Rheumatoid Arthritis in Clinical Remission: a Randomized, Open-Label Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(10):1616-25.
246. Pablos JL, Navarro F, Blanco FJ, Román-Ivorra JA, Alonso A, Martín Mola E, et al. Efficacy of tocilizumab monotherapy after response to combined tocilizumab and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: the randomised JUST-ACT study. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(3):437-44.
247. van Mulligen E, Weel AE, Hazes JM, van der Helm-van Mil A, de Jong PHP. Tapering towards DMARD-free remission in established rheumatoid arthritis: 2-year results of the TARA trial. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(9):1174-81.
248. Cohen SB, Pope J, Haraoui B, Mysler E, Diehl A, Lukic T, et al. Efficacy and safety of tofacitinib modified-release 11 mg once daily plus methotrexate in adult patients with rheumatoid arthritis: 24-week open-label phase results from a phase 3b/4 methotrexate withdrawal non-inferiority study (ORAL Shift). *RMD Open*. 2021;7(2) :e001673.
249. Takeuchi T, Genovese MC, Haraoui B, Li Z, Xie L, Klar R, et al. Dose reduction of baricitinib in patients with rheumatoid arthritis achieving sustained disease control: results of a prospective study. *Ann Rheum* 2019;78(2):171-8.
250. Mori S, Ueki Y. Outcomes of dose reduction, withdrawal, and restart of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis: a prospective observational study. *Clin Rheumatol*. 2019;38(12):3391-400.