

Apéndice 3

Análisis cualitativo de la evidencia sobre el tratamiento de la Artritis Reumatoidea

En las siguientes tablas se muestran estudios resumidos de forma cualitativa por considerarse relevantes para los expertos. En el presente apéndice no se cuenta con valoración de calidad de la evidencia ya que dicho proceso fue realizado de acuerdo a los estudios de mayor calidad.

Los estudios incluidos en este resumen son:

- Ensayos clínicos que por su diseño no permiten realizar la comparación especificada en la pregunta, pero contienen información relacionada que puede ser de interés para los expertos.
- Ensayos clínicos que evalúan los comparadores de la pregunta, pero tienen desenlaces que no pueden ser extraídos por diferentes circunstancias (ej. medidas de eficacia reportadas a 12 meses, desenlaces de eficacia medidos a las 12 o 24 semanas, falta de reporte de medidas de dispersión, informe sobre los eventos adversos (EA) en paciente/año y no en cantidad de eventos, etc).
- Ensayos clínicos con resultados a largo plazo para valoración de seguridad.
- Estudios longitudinales prospectivos o retrospectivos que no tienen evidencia disponible para responder la PICO.

PICO 3. En pacientes con artritis reumatoidea (AR) con falla a drogas anti-reumáticas modificadores de la enfermedad (DMARD) sintéticos convencionales (-sc), ¿es el infliximab (IFX) superior a placebo (PBO)/ metotrexato (MTX) en eficacia y seguridad?

Autor	Año	Título	Comentarios
Maini	Arthritis Rheum. 2004	Sustained Improvement Over Two Years in Physical Function, Structural Damage, and Signs and Symptoms Among Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Infliximab and Methotrexate	<p>Fase de extensión a 102 semanas del estudio ATTRACT (Maini 1999), luego de enmienda al protocolo.</p> <p>ATTRACT. Ensayo randomizado controlado (ERC) que incluyó pacientes con diagnóstico de AR y falla a MTX. Fueron randomizados a uno de 5 grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - MTX (grupo control). - IFX 3mg/kg endovenoso (EV) c/8 semanas + MTX. - IFX 3mg/kg EV c/4 semanas + MTX. - IFX 10mg/kg EV c/8 semanas + MTX. - IFX 10mg/kg EV c/4 semanas + MTX. <p>En la fase de extensión abierta permanecieron 259 pacientes (61%): grupo MTX monoterapia (32%) y grupos IFX + MTX (68%). Del total de pacientes, 83% completaron las 102 semanas de seguimiento. Se describe esta última etapa: IFX + MTX fue superior en la mejoría en el Health Assessment Questionnaire (HAQ) y componente físico del Short Form (SF) -36 en comparación con MTX monoterapia.</p> <p>Los eventos adversos (EA) serios (infecciones serias, malignidad y muertes, etc) presentaron proporciones similares en los grupos IFX y el grupo control.</p>

PICO 4. En pacientes con AR con falla a DMARD-sc, ¿es el etanercept (ETN) superior a PBO/MTX en eficacia y seguridad?

Autor	Año	Título	Comentarios
Rexhepi	Maced J Med Sci. 2018	Evaluation of the efficacy of combined therapy of methotrexate and etanercept versus methotrexate as a mono-therapy	<p>ERC de pacientes con AR con falla a DMARD-sc aleatorizados a:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ETN 50 mg subcutáneo (SC) /semana + MTX vía oral (VO) hasta 20 mg/semana (n= 15) 2. MTX VO hasta 20 mg /semana (n= 75) <p>Desenlaces: Respuesta del Colegio Americano de Reumatología (ACR) 20, 50, 70, Disease Activity Score (DAS28) e irtosedimentación (ERS), progresión radiográfica medida por score de Larsen. A los 2 años, en el grupo ETN + MTX, las respuestas ACR 20, 50 y 70 fueron de 90%, 70%, y 40 %, mientras que en grupo MTX fueron de 84%, 46% y 16 %, respectivamente. DAS28 promedio a</p>

			los 2 años de seguimiento: grupo ETN + MTX 2.12±0.5 (basal 5.32±0.26) y grupo MTX 3.75±0.39 (basal 5.9±0.49). Progresión radiográfica: grupo ETN + MTX score Larsen 2.58 basal, 3.54 a los 2 años y grupo MTX 2.84 basal, 3.95 a los 2 años. El grupo MTX presentó progresión radiográfica (p <0.010), mientras que el grupo ETN + MTX , no. No hubo evidencia de mayores EA serios o muerte.
--	--	--	--

PICO 6. En pacientes con AR con falla a DMARD-sc, ¿es el golimumab (GLM) superior a PBO en eficacia y seguridad?

Autor	Año	Título	Comentarios
Pal	Int J Rheum Dis. 2016	Efficacy and safety of golimumab in Indian patients with rheumatoid arthritis: Subgroup data from GO-MORE study	Estudio abierto, multicéntrico y prospectivo. Subanálisis de eficacia y seguridad de GLM 50mg SC/mes, durante 6 meses en pacientes indios vs no indios, con AR activa con respuesta inadecuada (RI) a DMARD-sc (n= 105 pacientes de India y n= 3175 pacientes fuera de India) Basalmente, 100/105 y 2790/3175 pacientes de ambos grupos, recibieron tratamiento combinado con DMARD-sc. <u>Medidas de desenlace:</u> DAS28-ERS (respuesta buena o moderada Alianza Europea de Asociaciones de Reumatología -EULAR- a los 6 meses). Eficacia: La respuesta del DAS28-ERS fue menor en pacientes de la India (15.2 vs 24.2%, p= 0.05), mientras que DAS28-proteína C reactiva (PCR) remisión (30.5% vs 32.5%, p= 0.67), Simplified Disease Activity Index (SDAI) remisión (12.4 vs 14.2, p= 0.60) y European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D), fueron comparable en ambos grupos. Seguridad: La tasa de incidencia (TI) de EA fue menor en pacientes de India. 1/106 y 144/3251 discontinuaron el estudio debido a EA, respectivamente. No se reportaron casos de tuberculosis (TBC), cáncer ni muertes en los 6 meses de estudios.
Alonso	Reumatol Clin. 2015	Efficacy and Safety of Golimumab as Add-on Therapy to Disease-modifying Antirheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis: Results of the GO-MORE Study in Spain	Estudio abierto, multicéntrico, multinacional y prospectivo de AR activa con RI a DMARD-sc. Evaluaron la eficacia y la seguridad de GLM 50mg SC /mes durante 6 meses en 140 pacientes españoles. Medida de eficacia primaria: Buena o moderada respuesta EULAR, DAS28 ERS a los 6 meses de tratamiento. Eficacia: Al mes 6°, 82.9% de los pacientes lograron una buena o moderada respuesta EULAR, 41.4% alcanzaron baja actividad y el 30.7% remisión. No hubo diferencias en las respuestas entre MTX y las otras DMARD-sc, la dosis de MTX que recibían, el uso de esteroides o falla a 1 o >DMARD-sc. Seguridad: Similar a reportes previos. EA serios en 11 pacientes (7.9%).
Bingham	Arthritis Care Res. 2015	Maintenance of Clinical and Radiographic Benefit With Intravenous Golimumab Therapy in Patients With Active Rheumatoid Arthritis Despite Methotrexate Therapy: Week-112 Efficacy and Safety Results of the Open-Label Long-Term Extension of a Phase III, Double-Blind, Randomized, PBO-Controlled Trial	GO- FURTHER Incluyeron 592 pacientes con AR activa a pesar de DMARD-sc. Grupo 1: GLM 2mg/kg EV + MTX. Grupo 2: PBO + MTX en AR falla MTX. Medida de desenlace: Progresión radiográfica y seguridad a 112 semanas. Un total de 481 pacientes completaron el seguimiento. -El cambio en el score Sharp van der Heijde (SvdH) desde el basal a la semana 100, fue de 0.74 en el Grupo 1 y 2.10 en Grupo 2 (p= 0.005). EA (79.1%) y EA serio (18.2%)
Keystone	J Rheumatol. 2016	Safety and Efficacy of Subcutaneous Golimumab in Patients with Active Rheumatoid Arthritis despite Methotrexate Therapy: Final 5-year Results of the GO-FORWARD Trial	ERC en pacientes con AR con falla a MTX por 5 años. Reporte de seguridad. - 301/444 pacientes randomizados en la fase de doble ciego, completaron los 5 años de seguimiento (268 semanas). -EAs más frecuentes fueron las infecciones. 172 pacientes (39.6%) tuvieron ≥1 EA serio. La TI de malignidad fue 1.55 por 100 pacientes/año (P/A) en GLM 50 mg SC + MTX vs 0.88 en GLM 50 o 100 mg SC + PBO o MTX, respectivamente. No se observó un riesgo aumentado a lo largo del tiempo.
Tanaka	Mod Rheumat	Clinical efficacy, radiographic progression, and safety through	ERC doble ciego. Pacientes japoneses con AR y falla a MTX fueron randomizados en 3 grupos: PBO + MTX; GLM 50mg + MTX y GLM 100mg +

	ol. 2016	156 weeks of therapy with subcutaneous golimumab in combination with methotrexate in Japanese patients with active rheumatoid arthritis despite prior methotrexate therapy: final results of the randomized GO-FORTH trial	<p>MTX. En esta publicación se reportan datos de eficacia y seguridad de GLM + MTX a 156 semanas.</p> <p>-La mayoría de los pacientes no mostraron progresión radiográfica según score SvdH en 3 años de seguimiento.</p> <p>-54/251 (21%) de pacientes tuvieron 1 EA serio. Las infecciones fueron los EA más frecuentes.</p> <p>-7% de los pacientes con GLM presentaron infecciones serias. No se reportaron casos de TBC.</p> <p>- Se reportó malignidad en 6 pacientes (cáncer de útero, mama, testículo, colon, linfoma B en 2 casos).</p> <p>-1 muerte (neumonía de la comunidad + amiloidosis) en GLM 100 mg/mes + MTX</p> <p>- La eficacia se mantuvo y no hubieron nuevas alertas de seguridad luego de 3 años de seguimiento.</p>
--	----------	--	--

PICO 7. En pacientes con AR con falla a DMARD-sc, ¿es el certolizumab pegol (CZP) superior a PBO/MTX en eficacia y seguridad?

Autor	Año	Título	Comentarios
Keystone	Arthritis Rheum. 2008	Certolizumab Pegol Plus Methotrexate Is Significantly More Effective Than PBO Plus Methotrexate in Active Rheumatoid Arthritis (RAPID 1)	<p>ERC fase 3, multicéntrico, doble ciego, de 52 semanas de duración, 982 pacientes fueron aleatorizados 2:2:1 para recibir tratamiento con:</p> <p>-CZP 400 mg/SC en semanas 0, 2 y 4 como dosis de carga (DC), con una dosis de mantenimiento (DM) posterior de 200 mg.</p> <p>-CZP 400 mg SC cada 2 semanas + MTX</p> <p>-PBO + MTX.</p> <p>Medida de desenlace: Progresión radiográfica a 52 semanas.</p> <p>Se observó menor progresión radiográfica media en pacientes tratados con CZP en ambas dosis (0.2 U en SvdH total) en comparación con los pacientes tratados con PBO (2.8 U en SvdH total), $p < 0.001$.</p>
Smolen	Ann Rheum Dis. 2009	Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial	<p>ERC fase 3, multicéntrico, doble ciego. Pacientes con RI a DMARD-sc (n= 619) fueron aleatorizados 2:2:1 para recibir CZP 400 mg SC en las semanas 0, 2 y 4, seguido de 200 mg o 400 mg + MTX o PBO + MTX cada 2 semanas durante 24 semanas.</p> <p>Medida de eficacia primaria: Progresión radiográfica a 52 semanas.</p> <p>Resultados: Ambas dosis de CZP inhibieron significativamente la progresión radiográfica. Modified Total Sharp Score (mTSS) en semana 24 para CZP 200 mg (0.2), para CZP 400 mg (-0.4) y PBO (1.2), $p = 0.01$.</p>
Yamamoto	Mod Rheumatol. 2014	Efficacy and safety of Certolizumab pegol plus methotrexate in Japanese rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: the J-RAPID 2 randomized, PBO-controlled trial	<p>ERC multicéntrico, doble ciego de 24 semanas de duración, en pacientes japoneses con AR con RI al MTX. En total, 316 pacientes fueron aleatorizados 1:1:1 para recibir 100, 200 o 400 mg de CZP SC (dosis de inducción: 200 mg o 400 mg de CZP en las semanas 0, 2 y 4) + MTX o PBO + MTX cada 2 semanas.</p> <p>Medida de eficacia primaria: Progresión radiográfica a 24 semanas (cambio desde el basal).</p> <p>Se observó menor progresión radiográfica en todos los grupos de CZP en comparación con PBO en mTSS erosiones y pinzamientos, $p < 0.05$. Igualmente, al comparar el grupo CZP 400mg c/4 semanas vs PBO hubo menor progresión radiográfica en el grupo CZP (mTSS 0.7 vs 2.8, $p < 0.001$ y erosiones 0.3 vs 2, $p < 0.001$).</p>
Smolen	Arthritis Res Ther. 2015	Certolizumab pegol plus methotrexate 5-year results from the rheumatoid arthritis prevention of structural damage (RAPID) 2 randomized controlled trial and long-term extension in rheumatoid arthritis patients	<p>Los pacientes que completaron el ERC RAPID 2 de 24 semanas (CZP 200mg cada 2 semanas vs 400mg cada 2 semanas vs PBO) y aquellos que no tuvieron respuesta ACR20 en la semana 16, ingresaron a la fase de extensión abierta. Después de 6 meses de tratamiento, los pacientes en el grupo CZP 400 mg cada 2 semanas, redujeron la dosis a 200 mg cada 2 semanas (de acuerdo a la aprobación).</p> <p>Medida de desenlace: Seguridad y progresión radiográfica a 5 años.</p> <p>TI de EA: 163 por 100 P/A</p> <p>TI de EA graves: 15.7 por 100 P/A.</p> <p>EA fatales: 19 pacientes (3.1%)</p> <p>EA neoplásicos: 19 casos (3.1%).</p> <p>Herpes zóster (HZ): 10 casos (1.6%).</p>

			TBC: 6 casos (1%). La progresión radiográfica media por mTSS fue de 0.5 puntos a 2 años. 73% de los pacientes no tuvieron progresión radiográfica a la semana 128.
--	--	--	---

PICO 8. En pacientes con AR con falla a DMARD-sc, ¿es el tocilizumab (TCZ) superior a PBO/MTX en eficacia y seguridad?

Autor	Año	Título	Comentarios
Genovese	Arthritis Rheum. 2008	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.	ERC fase 3 de pacientes con AR activa con RI a DMARD-sc aleatorizados en dos ramas 2:1: TCZ 8 mg/kg EV/ mes vs PBO. Medida de eficacia primaria: Respuesta ACR20 a la semana 24. Medidas de eficacia secundarias: Respuestas ACR 50, 70, DAS28 ERS, respuesta EULAR, HAQ, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT), SF-36 y seguridad a la semana 24. Buena o moderada respuesta EULAR a la semana 24: 80% grupo TCZ vs 38% grupo control, p= 0.0001. HAQ (cambio desde el basal 0.3) a la semana 24: grupo TCZ (60%) vs grupo control TCZ (34%). Mejoría media FACIT-F a la semana 24: grupo TCZ (8) vs grupo PBO (3.6), p= 0.0001 Mejoría media SF-36 componente físico y mental a la semana 24: grupo TCZ (8.9 y 5.3) vs grupo control (4.1 y 2.3), respectivamente, p= 0.0001
Kremer	Arthritis Rheum. 2011	Tocilizumab Inhibits Structural Joint Damage in rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to methotrexate at 1 year: The LITHE study.	ERC fase 3, pacientes con AR activa con RI a MTX que compara TCZ 8 mg o 4 mg/kg EV vs PBO cada 4 semanas. Medida de eficacia primaria: Cambio en el score SvdH y HAQ en la semana 52. Medidas de eficacia secundaria: Respuestas ACR 20/50/70, DAS 28 cambio desde el basal, baja actividad y remisión, cambio en SvdH a las 24 semanas. La media de progresión radiográfica a las 52 semanas fue de 0.29 vs 1.13 en el mTSS en el grupo TCZ 8mg/kg en comparación con el grupo PBO. Esto implicó una reducción en la progresión del daño estructural en un 74% (p= 0.0001). La proporción de pacientes sin progresión radiográfica (cambio mTSS ≤0) grupo TCZ (84% para 8 mg/kg y 81% para 4 mg/kg) vs grupo control (67 %), p= 0.0001.
Burmester	Ann Rheum Dis. 2011	Effectiveness and safety of the interleukin 6- receptor antagonist tocilizumab after 4 and 24 weeks in patients with active rheumatoid arthritis: the first phase IIIb real-life study (TAMARA)	Estudio multicéntrico, abierto, no controlado en pacientes con AR activa con fallo a DMARD-sc o biológicas (-b). Los pacientes fueron tratados con TCZ 8 mg/kg EV cada 4 semanas en el día 1 y en las semanas 4, 8, 12, 16 y 20 además de su DMARD-sc de base estable. Medida de eficacia primaria: Proporción de pacientes que alcanzaron un DAS ≤3.2 después de 24 semanas. Fueron incluidos 286 pacientes. El 85.6 % completó 24 semanas de tratamiento. El 57% alcanzó estado de baja actividad de la enfermedad, el 47.6% alcanzó remisión completa, y el 54.9% mostró una buena respuesta EULAR. Las tasas de respuesta ACR50/70 fueron 50.7% y 33.9%, respectivamente. Se observaron mejoras significativas en los síntomas desde las primeras 4 semanas hasta la semana 24. No hubo diferencias en la respuesta entre pacientes con y sin factor reumatoide (FR) positivo. Los que no habían usado previamente inhibidores del tumor necrosis factor (TNFi) respondieron mejor. La seguridad de TCZ fue comparable a estudios anteriores, con la mayoría de EA leves o moderados. No hubo muertes relacionadas con el tratamiento.
Genovese	J Rheumatol. 2013	Longterm safety and efficacy of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: A cumulative analysis of up to 4.6 years of exposure.	Análisis combinado de 5 ensayos controlados aleatorizados de pacientes con AR en tratamiento con TCZ (n= 4211), sus fases de extensión abiertas (n= 3512) y un estudio de interacción farmacológica (n= 23). -La duración total de la observación fue de 12.293 P/A. No se identificaron nuevas señales de seguridad; los EA más comunes fueron infecciones. La tasa de infecciones graves fue de 4.5/100 P/A. -La tasa de infarto agudo de miocardio (IAM) fue de 0.29/100 P/A, la tasa de

			<p>accidente cerebrovascular (ACV) fue de 0.16/100 P/A y la tasa de perforación gastrointestinal (GI) fue de 0.2/100 P/A.</p> <p>-La tasa general de neoplasias fue de 1.2/100 P/A. Los más frecuentes fueron: carcinoma de células basales, leiomioma uterino, cáncer de mama y próstata.</p> <p>-En la población total expuesta, ocurrieron 55 muertes (0.45/100 P/A) ≤84 días después de la última dosis. Las causas de muerte más frecuentes en la población expuesta fueron infección grave (n= 18), eventos cardíacos (n= 12), malignidad (n= 6) y eventos respiratorios (n= 5).</p>
Fleischmann	J Rheumatol. 2013	Tocilizumab Inhibits Structural Joint Damage and Improves Physical Function in Patients with Rheumatoid Arthritis and Inadequate Responses to Methotrexate: LITHE Study 2-year Results	<p>Estudio LITHE a 2 años, pacientes con AR activa con falla a DMAR-sc continuaron tratamiento inicial doble ciego o cambiaron TCZ 8 mg/kg EV + MTX de etiqueta abierta.</p> <ul style="list-style-type: none"> - TCZ 8 mg/kg EV + MTX (n= 398) - TCZ4 mg/kg EV + MTX (n= 399) - PBO + MTX (n= 393) <p>Desenlaces: Cambios en SvdH y HAQ a 104 semanas.</p> <p>A la semana 104, el cambio promedio desde el inicio en la puntuación de mTSS fue significativamente menor para los pacientes inicialmente asignados al grupo de TCZ 4 mg/kg EV + MTX (0.58, p= 0.0025) u TCZ 8 mg/kg EV + MTX (0.37, p <0.0001) en comparación con los pacientes del grupo de PBO + MTX (1.96). El área bajo la curva (ABC) ajustada del cambio desde el inicio en la puntuación de HAQ- disability index (DI) también fue significativamente menor en los pacientes inicialmente asignados a TCZ + MTX. No se observaron nuevas alertas de seguridad.</p>
Curtis	Semin Arthritis Rheum. 2015	Tocilizumab in rheumatoid arthritis: a case study of safety evaluations of a large postmarketing data set from multiple data sources	<p>Informe postmarketing. Evalúa EA serios observados en los informes posteriores a la comercialización de TCZ en AR.</p> <p>La base de datos de seguridad fue sobre una exposición de 65099 P/A; la población de comparación externa con TNFi proporcionó 53.360 P/A.</p> <p>Las tasas de informes espontáneos fueron 0.57 muertes por 100 P/A, 0.06 eventos hepáticos graves, 0.15 eventos GI graves, 0.09 IAM, 0.15 ACV y 0.07 muertes cardíacas en la base de datos de seguridad global posterior a la comercialización. Estos fueron de una magnitud similar a las tasas correspondientes de los ensayos clínicos de registro, la población de comparación externa TNFi y la literatura publicada.</p>
Kremer	Clin Exp Rheumatol. 2016	Clinical efficacy and safety maintained up to 5 years in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab in a randomised trial	<p>Reporte de eficacia y seguridad a 5 años de pacientes del estudio LITHE (Kremer 2010), ERC sobre TCZ en pacientes con AR. Los pacientes fueron asignados a TCZ (4 u 8 mg/kg EV) o PBO cada 4 semanas + MTX. Podían recibir rescate con TCZ a partir de la semana 16. Después de la semana 52 o los pacientes podían cambiar a TCZ de etiqueta abierta 8 mg/kg EV.</p> <p>Desenlaces: Respuesta ACR, DAS28 ERS, respuesta EULAR, puntuación total del Genant modified Total Sharp Score (GmTSS). Se incluyeron 1149 pacientes con 4.380 P/A de exposición. El 34% recibió 5 años de tratamiento. El cambio medio de 5 años en GmTSS reveló una mayor inhibición de la progresión radiográfica en pacientes con TCZ que en pacientes con PBO (1.34 frente a 3.02), con la mayor tasa de progresión en el primer año. En general, el 53% de los pacientes con TCZ y el 35% de los pacientes con PBO no experimentaron progresión (GmTSS ≤0). El beneficio clínico se mantuvo, determinado por la respuesta ACR, DAS28-ESR <2.6, respuesta EULAR buena/moderada y remisión booleana, al igual que la función física. El perfil de seguridad durante 5 años fue similar al de 2 años. El 94.1% de los pacientes presentó ≥1 EA y el 27.4 % EA serios. Los EA más comunes después de 260 semanas fueron infecciones del tracto respiratorio superior (12.3/100 P/A), infecciones del tracto urinario (7.4/100 P/A) y bronquitis (6.1/100 P/A). La mayoría de los EA fueron leves o moderados. Los EA serios informados con mayor frecuencia en los años 3 a 5 fueron infecciones (3.4/100 P/A). Neoplasias (1.0/100 P/A).</p>
Strangfeld	Ann Rheum	Risk for lower intestinal perforations in patients with	<p>Estudio observacional que investiga el riesgo de desarrollar perforaciones intestinales inferiores (colon/sigma) en pacientes con AR tratados con TCZ.</p>

	Dis. 2017	rheumatoid arthritis treated with tocilizumab in comparison to treatment with other biologic or conventional synthetic DMARDs	<p>Todos los eventos fueron validados de forma independiente por dos médicos, ciegos para la exposición al tratamiento.</p> <p>-Se incluyeron 13310 pacientes con AR observados en el registro biológico alemán de AR, 141 fueron eventos GI graves posiblemente asociados con perforaciones hasta el 31-10-2015.</p> <p>-Se observaron 37 perforaciones intestinales bajas (32 en el colon/sigma) en 53972 P/A. Solo 2 pacientes tenían antecedentes de diverticulitis (1 en TCZ). La edad, la dosis de glucocorticoides (GC) actuales/acumulativos y los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) se asociaron significativamente con el riesgo de perforación. La TI bruta de perforación aumentó significativamente en TCZ (2.7/1000 P/A) en comparación con todos los demás tratamientos (0.2-0.6/1000 P/A).</p> <p>-El hazard ratio (HR) ajustado de TCZ fue de 4.48 (intervalo de confianza -IC- 95 %: 2-10), de TNFi 1.04 (IC95% 0.5 a 2.3) y para otras DMARD-b 0.33 (IC95% 0.1- 1.4). 4/11 pacientes tratados con TCZ se presentaron sin síntomas típicos de perforación (abdomen agudo, dolor intenso). Solo un paciente tenía PCR muy elevada. Una cuarta parte de los pacientes murió dentro de los 30 días posteriores a la perforación intestinal (9/37), 5/11 con TCZ, 2/13 con TNFi y 2/11 con tratamiento con DMARD-sc.</p>
Kivitz	J Rheumatol. 2018	Two-year Efficacy and Safety of Subcutaneous Tocilizumab in Combination with Disease-modifying Antirheumatic Drugs Including Escalation to Weekly Dosing in Rheumatoid Arthritis	<p>Estudio a largo plazo (2 años) que evalúa la eficacia y seguridad de TCZ SC en pacientes con AR con RI a DMARD-sc. Los pacientes (n= 656) fueron aleatorizados 2:1 a TCZ SC 162 mg cada 2 semanas vs PBO + DMARD-sc. Después de un período doble ciego de 24 semanas, los pacientes (n= 457) se volvieron a aleatorizar para recibir TCZ SC de etiqueta abierta cada 2 semanas mediante una jeringa precargada o un autoinyector. La terapia de escape con TCZ SC semanal estuvo disponible para pacientes con eficacia inadecuada a partir de la semana 12.</p> <p>Desenlaces: Mantenimiento ACR 20, seguridad a 2 años.</p> <p>-La respuesta ACR 20 con TCZ SC se mantuvo más allá de la semana 24 y fue >70% en cada punto de tiempo. ACR 50 y 70, DAS 28 y disminución >0.3 en HAQ también se mantuvieron después de la semana 24 en el grupo TCZ SC (≥50%, >25%, >32 % y >56 %, respectivamente). Después del escape por ineficacia, muchos pacientes lograron ACR20 al final del estudio, el 35% después del escape de TCZ SC y el 63% del PBO.</p> <p>La tasa de EA serios fue de 11/100 P/A, incluyendo infecciones graves en 3.2/100 P/A. Estas tasas se mantuvieron estables hasta la semana 96. No se observó asociación entre el desarrollo de anticuerpos anti-TCZ y la pérdida de eficacia o EA.</p>

PICO 9 En pacientes con AR con falla a DMARD-sc, ¿es el sarilumab (SAR) superior a PBO/MTX en eficacia y seguridad?

PICO 21 En pacientes con AR DMARD-sc naïve, ¿es el sarilumab (SAR) superior a PBO/MTX en eficacia y seguridad?

Autor	Año	Título	Comentarios
Fleischmann	Rheumatology (Oxford). 2020	Long-term safety of sarilumab in rheumatoid arthritis: an integrated analysis with up to 7 years' follow-up	<p>Se agruparon los datos de pacientes con AR que recibieron por lo menos una dosis de SAR en combinación con DMARD-sc (n= 2887) o en monoterapia (n= 471)</p> <p>-Los datos pertenecen a 9 ERC (MOBILITY, TARGET, ASCERTAIN, MONARCH, ACT11575, ONE, COMPARE, EASY, mas 1 estudio de extensión a largo plazo EXTEND). Se evaluaron 9000 P/A.</p> <p>-La TI de EA y EA serios con SAR monoterapia (151.8 y 6.7 por 100 P/A, respectivamente) y terapia combinada con MTX (144.2 y 9.4, respectivamente) fue similar.</p>

			<p>-SAR se asoció con aumentos en colesterol total, -LDL y HDL, mientras que la relación HDL/LDL se mantuvo generalmente estable. Los cambios no se asociaron con un riesgo elevado de eventos cardiovasculares mayores (MACE). Los autores recomiendan monitorear los niveles de lípidos 1-2 meses después de iniciar SAR y cada 6 meses a partir de entonces. La TI ajustada de MACEs con SAR combinación fue 0.5 vs la de SAR monoterapia 0.2 por 100 P/A. No fueron mayores que la TI en la población general con AR.</p> <p>- La TI de perforaciones GI observada con SAR combinada 0.1 y monoterapia 0 por 100 P/A.</p> <p>- La TI para los eventos tromboembólicos con SAR combinada fue 0.8 y monoterapia 0.4 por 100 P/A.</p> <p>- La TI de malignidad de SAR fue similar a la población general e inferior a una población con AR de referencia.</p> <p>- Se observó una elevación de las enzimas hepáticas, que fue duplicada con la combinación de SAR y DMARD-sc en comparación con la monoterapia.</p>
--	--	--	--

PICO 10. En pacientes con AR con falla a DMARD-sc, ¿es el abatacept (ABA) superior a PBO en eficacia y seguridad?

Autor	Año	Título	Comentarios
Schiff	Ann Rheum Dis. 2011	Clinical response and tolerability to abatacept in patients with rheumatoid arthritis previously treated with infliximab or abatacept: open label extension of ATTEST study	ERC para evaluar eficacia y seguridad en pacientes con AR naïve a DMARD-b y falla a MTX asignados a ABA o IFX vs PBO. Se presentan datos en fase abierta de extensión a 2 años. -344/431 (79.8%) permanecieron en ABA durante la fase de extensión a largo plazo. Seguridad: TI de EA durante 2 años de seguimiento: Infecciones serias 1.6/100 P/A, EA serias 15.2/100 P/A, malignidad 0.4/100 P/A, reacciones a la infusión 6.4/100 P/A; muertes 0.7/100 P/A. La TI de EA no aumentó durante el periodo de seguimiento.
Westhovens	Clin Exp Rheum. 2014	Long-term safety and efficacy of abatacept ABA in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: a 7-year extended study	Estudio que evalúa la eficacia y seguridad de ABA EV + MTX en pacientes con AR con falla a MTX, luego de 7 años de seguimiento. De 219 pacientes que ingresaron a la fase de extensión, 114 (52.1%) completaron los 7 años de seguimiento. Seguridad: La TI de EA reportada fue de 17.6/100 P/A, infecciones serias 3.2/100 P/A, malignidad 1.8/100 P/A en el periodo acumulado. -Se reportaron 8 muertes (2 durante la fase a doble ciego y 6 durante la fase de extensión).
Kremer	Ann Intern Med. 2006	Effects of Abatacept in Patients with Methotrexate-Resistant Active Rheumatoid Arthritis: A Randomized Trial.	ERC, doble ciego, en pacientes con AR con falla a MTX que fueron randomizados 2:1. En total, 433 pacientes randomizados a ABA 10mg/kg EV mensual y 219 pacientes a PBO. Se recolectaron 586 (92%) de los datos radiográficos a los 21 meses, medidos por GmTSS. La media de cambio desde el basal fue de 0.63 para ABA vs 1.14 para PBO en el score de erosiones; 0.58 vs 1.18 en ABA y PBO respectivamente en el score de pinzamiento y 1.21 vs 2.32 para ABA y PBO, en el score total.
Kremer	J Rheumatol. 2014	Longterm Safety, Efficacy, and Inhibition of Structural Damage Progression Over 5 Years of Treatment with Abatacept in Patients with Rheumatoid Arthritis in the Abatacept in Inadequate Responders to Methotrexate.	Evalúo eficacia y seguridad de ABA EV, luego de 5 años de seguimiento en fase de extensión del ERC doble ciego, estudio AIM (kremer 2012). Pacientes con AR y falla a MTX. Fueron randomizados 2:1, 433 pacientes a ABA 10mg/kg EV mensual y 219 pacientes a PBO. -En total 390/539 (72.4%) de los pacientes que ingresaron en la fase de extensión; finalizaron los 5 años de seguimiento. Progresión radiográfica: Sobre 235 pacientes con radiografías disponibles para evaluar al año 5, 106/235 (45%) fueron considerados no progresores (total SvdH <0) y 100/139 no progresaron del año 1 al 5. Seguridad: La TI de EA reportada fue EA serias 13.87/100 P/A, infecciones serias 2.84/100 P/A, malignidad 1.45/100 P/A y eventos autoinmunes 0.99/100 P/A. Se reportaron 19 muertes durante el seguimiento a 5 años. De estos eventos, según el juicio de los investigadores, 2 estuvieron "probablemente relacionados con la droga de estudio": un caso de leucemia linfoblástica aguda y otro de neumonía lobar y 2 "posiblemente relacionados": un cáncer de pulmón y shock

			séptico luego de infección de herida cutánea producida durante una caída. 4 pacientes con TBC se reportaron durante todo el periodo de extensión.
--	--	--	---

PICO 13. En pacientes con AR con falla a DMARD-sc, ¿es el upadacitinib (UPA) superior a PBO en eficacia y seguridad?

Autor	Año	Título	Comentarios
Burmester	Arthritis Rheumatol. 2019	Long-Term Safety and Efficacy of Upadacitinib in Patients with Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to CsDMARDs: Results at 60 Weeks	<p>Evaluó la seguridad y eficacia de una extensión del estudio SELECT-NEXT hasta la semana 60 (Burmester G, 2018)</p> <p>Evaluó la eficacia de UPA en AR con falla a DMARD-sc. Los pacientes fueron randomizados en 3 grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - UPA 15 mg VO/día - UPA 30 mg VO/día - PBO <p>En la fase de extensión ingresaron 611/661 pacientes. Se obtuvieron datos de seguridad de 486/611 pacientes. Un total de 20% de pacientes discontinuó la droga de estudio y de ellos 50 (8.2%) por EA, 10 (1.6%) por pérdida de eficacia. La exposición acumulada fue de 393.3 P/A para UPA 15 mg/día.</p> <p>Seguridad: En la rama de UPA 15 mg, los EAs más frecuentes, por cada 100 P/A fueron: EA serios (16.3), alteraciones hepáticas (14.2), HZ (3.1), infecciones serias (2.3), cualquier malignidad excepto melanoma (1.0), MACE (0.8) y evento tromboembólico (0.3). No se registraron muertes.</p>

PICO 15. En pacientes con AR DMARDs naïve, ¿es el IFX superior a PBO/MTX en eficacia y seguridad?

Autor	Año	Título	Comentarios
Goekoop-Ruiterman	Arthritis Rheum. 2005	Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial	<p>ERC doble ciego, en pacientes AR naïve a MTX. Aleatorizados en cuatro grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Grupo 1: Monoterapia secuencial, (n= 126). MTX → sulfasalazina (SSZ) → leflunomida (LFN). -Grupo 2: Terapia combinada step-up (n= 121) MTX→ MTX + SSZ → MTX + SSZ + hidroxicloroquina (HCQ) → MTX+SSZ +HCQ + prednisona. -Grupo 3: Terapia combinada inicial con reducción de dosis altas de prednisona (grupo 3 n= 133). MTX + SSZ + prednisona. -Grupo 4: Terapia combinada inicial con IFX (grupo 4 n= 128). IFX + MTX. <p>Desenlace primario: DAS44 <2.4, indicando baja actividad de la enfermedad al año. Se resumen desenlaces comparativos entre el grupo 1 y 4.</p> <ul style="list-style-type: none"> -El objetivo primario del trabajo al año fue alcanzado por 53% de los participantes del grupo 1 y 74% de los participantes del grupo 4, diferencia que resultó estadísticamente significativa. -La diferencia en el HAQ alcanzado al año de seguimiento fue estadísticamente significativa, con un menor valor en el grupo IFX (0.7±0.7 vs 0.5±0.5, p= 0.009). -La progresión radiográfica al año fue menor en el grupo IFX, con un aumento de 0.5 vs 2 puntos en el SvdHS (p <0.001).
Klarenbeek	Ann Rheum Dis. 2011	The impact of four dynamic, goal-steered treatment strategies on the 5-year outcomes of rheumatoid arthritis patients in the BeSt study	<ul style="list-style-type: none"> -Fase de extensión a 5 años del estudio BEST. -Se evaluó la progresión radiográfica. <p>Hubo disponibles 2595 sets de radiografías; 479 (94%) basales y 446 (88%), 436 (86%), 432 (85%), 421 (83%), 381 (75%) a los 1, 2, 3, 4 y 5 años, respectivamente.</p> <p>A los 5 años hubo significativamente más progresión radiográfica en el grupo 1 en comparación con el 4, con una media de progresión en el SvHS 3.5±1.4 y 1±6.0 unidades (U), respectivamente. (p <0.01).</p>
Leirisalo-Repo	Ann Rheum Dis. 2013	Infliximab for 6 months added on combination therapy in early rheumatoid arthritis: 2-year results from an investigator-initiated, randomised, double-	<p>ERC doble ciego en pacientes con AR naïve de DMARD. Aleatorizados en 2 grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Combo (MTX, SSZ, HCQ) + IFX (hasta la semana 26, con discontinuación posterior). -PBO

		blind, placebo-controlled study (the NEO-RACo Study)	Desenlace primario: Remisión por criterios ACR a los 2 años. Solo extraíble para valoración cuantitativa "remisión DAS28" por lo que se agrega resumen cualitativo. Se incluyeron 99 pacientes en el estudio. A los 24 meses, 66% y 53% de los pacientes en los grupos "A" y "B", respectivamente, alcanzaron remisión ACR. 82% de los pacientes en ambos grupos estuvieron en remisión por DAS28 a los 2 años. La media de cambio en el SvHS fue de -0.2 y 1.4, respectivamente (p= 0.0058).
--	--	--	--

PICO 17. En pacientes con AR DMARDs naïve, ¿es el ADA superior a PBO/MTX en eficacia y seguridad?

Autor	Año	Título	Comentarios
Breedveld	Arthritis Rheum. 2006	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.	ERC, doble ciego de pacientes con AR DMARD naïve. Fueron aleatorizados en 3 grupos: -ADA 40mg SC c/2semanas + MTX. -ADA 40mg SC c/2semanas monoterapia. -MTX monoterapia. El estudio se diseño para un seguimiento de 2 años. Desenlace primario: ACR50 y cambio del mTTS al año. Respecto a la progresión radiográfica: hubo significativamente menos progresión radiográfica a los 6 meses, 1 y 2 años entre los pacientes que recibieron terapia combinada en comparación con los grupos monoterapia (tanto ADA como MTX). Al año, el grupo terapia combinada tuvo un incremento medio del score de SvdH de 1.3 U comparado con 3 y 5.7 en los grupos ADA y MTX monoterapia, respectivamente. A los 2 años se mantuvo esta diferencia con una media de progresión de 1.9 vs 5.5 vs 10.4 U, respectivamente. Seguridad: La tasa global de infección no difirió entre los 3 grupos con una tasa de eventos de 123/100 P/A, 110/100 P/A y 119/100 P/A, respectivamente en los grupos terapia combinada y ADA y MTX monoterapia.
Detert	Ann Rheum Dis. 2013	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	ERC doble ciego en pacientes con AR temprana (<1 año de inicio de los síntomas) con enfermedad activa que fueron aleatorizados a recibir ADA 40mg SC c/2 semanas + MTX vs PBO + MTX. El estudio se realizó en 2 etapas. Las primeras 24 semanas estuvieron con el esquema de aleatorización y otras 24 semanas con suspensión de ADA o PBO. Desenlace primario: Remisión por DAS28 a las 48 semanas. Hubo radiografías disponibles de 51 pacientes (59%) en el grupo ADA + MTX y 47 (55%) en el grupo PBO + MTX. En pacientes con tratamiento de inducción con ADA + MTX, la progresión radiográfica fue significativamente menor (p <0.05) que en el grupo PBO + MTX en el mTSS, de pinzamiento y de erosiones, a las 48 semanas.

PICO 18 En pacientes con AR DMARDs naïve, ¿es el GLM superior a PBO en eficacia y seguridad?

Autor	Año	Título	Comentarios
Emery P	Arthritis Care Res. 2016	Efficacy and Safety of Subcutaneous Golimumab In Methotrexate-Naïve Patients With Rheumatoid Arthritis: Five-Year Results of a Randomized Clinical Trial	GO BEFORE fase de extensión a 5 años (252 semanas) Alrededor del 66% (422/637) de los pacientes randomizados inicialmente, finalizaron el estudio a los 5 años. Seguridad: -Las infecciones fueron los EAs más frecuentes reportadas en 33% de los pacientes. Las infecciones serias ocurrieron en 75/616 (12%) pacientes. La TI de infecciones fue: 4.61/100 P/A (IC95% 3.8-5.55). En total, 13 pacientes presentaron TBC activa, ninguno grave, ninguna muerte. Además, hubo 5 infecciones oportunistas. -Hubo dos casos de enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central (SNC) en rama de GLM 100 mg + MTX. -TI de cáncer 0.87/100 P/A (IC95% 0.54-1.33). -TI de muerte 0.49/100 P/A (IC95% 0.26-0.86). -Anticuerpos al GLM ocurrieron en el 9.6%. Progresión radiográfica: Un total de 465 pacientes tuvieron datos radiográficos disponibles en el basal, al

			menos una radiografía luego de la semana 104 y fueron incluidos en el análisis. La progresión radiográfica fue mínima en todas las ramas de tratamiento. La progresión de SvdHS promedio desde el basal fue 1.36 y 73% de los pacientes no tuvieron progresión radiográfica (cambio en SvdHS \leq 0.5)
--	--	--	--

PICO 19. En pacientes con AR DMARDs naïve, ¿es el CZP superior a PBO/MTX en eficacia y seguridad?

Autor	Año	Título	Comentarios
Emery	Ann Rheum Dis. 2015	The First Study of Certolizumab Pegol in Combination with Methotrexate in Dmard-Naïve Early Rheumatoid Arthritis Patients Led to Sustained Clinical Response and Inhibition of Radiographic Progression at 52 Weeks: The C-Early Randomized, Double-Blind, Controlled Phase 3 Study	ERC doble ciego en pacientes con AR temprana DMARD naïve que fueron asignados en proporción 3 a 1 a CZP (400 mg semanas SC 0, 2, 4 y luego 200 mg cada 2 semanas hasta la semana 52) + MTX o PBO + MTX. Se inició con MTX a 10 mg/semana y hasta 25 mg/semana en la semana 8, la dosis máxima tolerada se mantuvo hasta la semana 52. Desenlace primario: Progresión radiográfica a 52 semanas (cambio desde el basal.) -Se incluyeron 655 pacientes en el grupo CZP + MTX y 213 pacientes en grupo PBO + MTX. La media de cambio en el SvHS a las 52 semanas fue 0.2 vs 1.9 (p <0.001), en el score de erosiones 0.1 vs 1.2 (p <0.001) y en el score de pinzamientos 0.1 vs 0.7 (p <0.001) favoreciendo en todos los casos al grupo CZP + MTX.
Atsumi	Ann Rheum Dis. 2016	The first, multicenter, double-blind, randomized, parallel-group study of certolizumab pegol early rheumatoid arthritis demonstrates inhibition of joint damage progression	ERC, doble ciego, en pacientes con AR temprana con factores de mal pronóstico y MTX naïve. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 a CZP + MTX o PBO +MTX durante 52 semanas. Desenlace primario: Progresión radiográfica a 24 y 52 semanas cambio desde el basal. Se incluyeron 159 pacientes en el grupo CZP + MTX y 157 pacientes en grupo PBO + MTX. El cambio medio del SvdHS a las 24 semanas fue 0.36 vs 1.58 (p <0.001), favoreciendo al grupo CZP + MTX. La media de cambio en el score de SvdHS a las 52 semanas fue 0.26 vs 0.86 (p <0.001), favoreciendo al grupo CZP + MTX.

PICO 20. En pacientes con AR DMARDs naïve, ¿es el TCZ superior a PBO/MTX en eficacia y seguridad?

Autor	Año	Título	Comentarios
Burmester	Ann Rheum Dis. 2014	Tocilizumab (TCZ) as Combination Therapy and as Monotherapy VS Methotrexate (MTX) in MTX-Naïve Patients with Early Rheumatoid Arthritis: Patient-Reported Outcomes (PROS) from A Randomized, Placebo-Controlled Trial	ERC de pacientes con AR MTX naïve. Aleatorizados en 4 ramas: -MTX -TCZ 4 mg/Kg EV + MTX, -TCZ 8 mg/Kg EV + MTX -TCZ 8 mg/Kg EV monoterapia. Desenlaces: Diferentes patients reported outcomes (PRO) en las semanas 24 y 52. En la semana 24, el HAQ tuvo diferencia media con respecto al basal de -0.61 en el grupo MTX y -0.65 en el grupo TCZ monoterapia.
Verhoeven	Rheumatology (Oxford). 2020	Effectiveness and safety over 3 years after the 2-year U-Act-Early trial of the strategies initiating tocilizumab and/or methotrexate	ERC, doble ciego en pacientes con AR temprana, DMARD naïve, aleatorizados a recibir TCZ monoterapia vs TCZ + MTX durante 2 años, seguido de una fase abierta por 3 años adicionales. En este estudio se presentan los datos de eficacia y seguridad a 5 años. Desenlace primario: DAS28 ERS. Un total de 226/317 (71%) participaron en el seguimiento. Durante los 5 años, la media de DAS28 fue similar entre los grupos (p= NS). De los 226 pacientes, solo el 30% presentó algún grado de progresión radiográfica a los 5 años, sin diferencias significativas entre los grupos.

			Tampoco hubo diferencias significativas en los resultados de seguridad entre los grupos.
--	--	--	--

PICO 22. En pacientes con AR DMARDs naïve, ¿es el ABA superior a PBO en eficacia y seguridad?

Autor	Año	Título	Comentarios
Bathon	Ann Rheum Dis. 2011	Sustained disease remission and inhibition of radiographic progression in methotrexate-naïve patients with rheumatoid arthritis and poor prognostic factors treated with abatacept: 2-year outcomes	Fase de extensión del estudio AGREE, ERC que evaluó eficacia y seguridad de ABA EV en AR temprana MTX naïve. Luego de 2 años, 433/459 (94.3%) de los pacientes completaron el seguimiento. Los resultados radiográficos a 2 años, mostraron menor progresión en ABA + MTX comparado con MTX monoterapia (cambios en SvdHS 0.84 vs 1.75, respectivamente) Seguridad: No se observaron infecciones oportunistas ni TBC. EA más frecuentes: EA serios 8.35/100 P/A, infecciones serias 2.04/100 P/A, malignidad 0.81/100 P/A, eventos autoinmunes 2.47/100 P/A. Se registraron EA infusionales agudos en 12 pacientes (2.6% en 2 años).

PICO 23. En pacientes con AR DMARDs naïve, ¿es el RTX superior a PBO/MTX en eficacia y seguridad?

Autor	Año	Título	Comentarios
Tak	Ann Rheum Dis. 2011	Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial	El IMAGE, ERC doble ciego en pacientes MTX naïve MTX. Aleatorizados a: -RTX 500mg EV x 2 pulsos + MTX -RTX 1000mg EV x 2 pulsos + MTX -PBO Desenlace primario: Diferencia en la progresión radiográfica a las 52 semanas. A las 52 semanas, el grupo 2 se asoció a una reducción significativa de la progresión radiográfica comparado con MTX en monoterapia (media de cambio en SvdHS 0.359 vs 1.079, p= 0.0004). Esta diferencia se sostuvo luego del análisis de sensibilidad. A pesar de demostrar un enlentecimiento en la progresión del daño articular, el grupo 1 no logró una diferencia estadísticamente significativa sobre MTX monoterapia.

PICO 25 En pacientes con AR DMARDs naïve, ¿es el UPA superior a PBO en eficacia y seguridad?

Autor	Año	Título	Comentarios
Van Vollenhoven	Anna. Rheum Dis. 2021	Long-term safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis: 3-year results from the select-early study	SELECT-EARLY, ERC doble ciego, que evaluó eficacia y seguridad de UPA en AR MTX naïve, que fueron randomizados a UPA 15 o 30 mg VO/día monoterapia o MTX monoterapia. Se evaluó la eficacia y seguridad de UPA vs MTX monoterapia hasta la semana 156. Ingresaron a la fase de extensión 775/945 pacientes. 162/775 (21%), discontinuaron el seguimiento durante esta fase. Seguridad: Los EA fueron numéricamente más altos en la rama de UPA 30mg vs UPA 15mg. En la rama de UPA 15mg, los EA más frecuentes fueron: alteraciones hepáticas 12.5/100 P/A, EA serios 12.2/100 P/A, elevación de creatinfosfokinasa (CPK) 7.7/100 P/A, HZ y neutropenia 4.5/100 P/A, infecciones serias 3.3/100 P/A, cáncer no melanoma 0.6/100 P/A, MACE y eventos tromboembólicos 0.5/100 P/A, TBC 0.3/100 P/A e infecciones oportunistas diferentes a HZ y TBC 0.1/100 P/A.

PICO 26. En pacientes con AR DMARD naïve, ¿es el baricitinib (BAR) superior a PBO/MTX en eficacia y seguridad?

Autor	Año	Título	Comentarios
Smolen	Rheumatology (Oxford). 2021	Efficacy of baricitinib in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis with 3 years of treatment: results from a long-term study	Análisis agregado de 3 ERC de BAR y datos de eficacia y seguridad en fases de extensión. Se incluyeron cerca de 500 pacientes que completaron RA-BEGIN (584 pacientes aleatorizados a tres brazos de tratamiento: monoterapia con BAR 4 mg VO/ día, BAR 4mg VO/día + MTX y MTX monoterapia) y 1120 pacientes que completaron el RA-BEAM (1305 aleatorizados a tres brazos de tratamiento: PBO, BAR 4 mg VO/día + MTX y ADA + MTX). Seguridad: Seguimiento mediano de 3.1 años (máximo 7 años) utilizando datos agrupados de 3770 pacientes para un total de 10127 P/A de exposición. TI: infecciones graves 2.8/100 P/A, HZ 3.3/100 P/A, MACE 0.5/100 P/A, trombosis venosa profunda (TVP) 0.3/100 P/A, embolismo pulmonar (EP) 0.2/100 P/A, TVP y/o EP 0.5/100 P/A y malignidad (excluyendo cáncer de piel no melanoma) 0.8/100 P/A, fueron similares a los informados previamente.
Hall	Int J Rheum Dis. 2019	Safety of Baricitinib: update from up to 6 years of treatment in rheumatoid arthritis clinical trials	Se reportan datos de TI para eventos de seguridad. En total, 3492 pacientes estuvieron expuestos a BAR durante un máximo de 6 años (seguimiento mediano: 2.5 años, 7860 P/A de exposición total). Las TI para infecciones graves, neoplasias malignas, MACE, eventos trombóticos arteriales y tromboembolismo venoso no aumentaron con la exposición prolongada. En exposiciones prolongadas mayores a 24 semanas y hasta 6 años, las TI de TVP/EP fueron comparables entre las dosis de 2 y 4 mg de BAR y la TI general fue de 0.53 P/A. Las TI para perforación GI y TBC fueron de 0.04 P/A y 0.14 P/A, respectivamente.
Keystone	J Rheumatol. 2018	Safety and Efficacy of Baricitinib Through 128 Weeks in an Open-label, Longterm Extension Study in Patients with Rheumatoid Arthritis	ERC doble ciego, en 301 pacientes con AR fueron aleatorizados 2:1:1:1 para recibir PBO o 1, 2, 4 u 8 mg de BAR VO/día durante 12 semanas. A las 12 semanas, los pacientes asignados a 2, 4 u 8 mg continuaron con el tratamiento asignado y los pacientes asignados a PBO o 1 mg fueron reasignados a 4 mg/día o 2 mg 2 veces/día durante 12 semanas adicionales de tratamiento ciego (semanas 12-24). De los 256 pacientes que completaron la semana 24, 201 ingresaron a una fase de extensión abierta de 52 semanas (semanas 24 a 76). En esta primera fase, los pacientes del grupo de BAR 8 mg VO/día continuaron recibiendo la misma dosis. Todos los demás pacientes recibieron BAR 4 mg VO/ día. 169 pacientes completaron la semana 76 y de estos 144 ingresaron a una segunda fase de 52 semanas (semanas 76 a 128), en la que todos los pacientes recibieron BAR 4 mg VO/día, independientemente de la dosis anterior. 133 pacientes completaron el seguimiento hasta la semana 128. Trece pacientes discontinuaron debido a un EA entre las semanas 24 y 76 (1 anemia, 2 transaminasas elevadas, 1 CPK aumentada y 4 HZ en el grupo de BAR 4 mg/día 1 carcinoma cutáneo basocelular y 1 herpes simple (HS) en el grupo de BAR 4/8 mg/día); 1 colitis, 1 hepatitis B aguda y 1 IAM en el grupo BAR 8 mg/día.. Durante la segunda fase (semanas 76 a 128), 3 pacientes adicionales discontinuaron debido a un EA (1 HS en el grupo BAR 4/4 mg/día y 1 anemia y 1 HZ en el grupo BAR 4/8 mg/día). Entre los casos de HZ, no se informaron casos viscerales o diseminados, y la TI para los pacientes que recibieron al menos una dosis de BAR 4 mg/día durante el estudio fue de 2.5/100 P/A. No se observaron infecciones oportunistas ni casos de TBC durante el estudio.

PICO 28. En pacientes con AR, ¿es el ETN en monoterapia superior a PBO/MTX en eficacia y seguridad?

Autor	Año	Título	Comentarios
Bathon	N Engl J Med. 2000	A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis.	ERC de pacientes con AR aleatorizados en 3 ramas: - ETN 10 mg SC 2 veces/ semana + PBO (n= 208) - ETN 25 mg SC 2 veces/ semana + PBO (n= 207) - PBO + MTX 7.5 mg/semanal (n = 217)

			<p>Desenlaces: ACR 20, 50, 70, SvdHS y seguridad a los 12 meses. Resultados no extraíbles: Cambio medio en score de erosiones a las 52 semanas: 0.47 con ETN 25 mg y 1.03 con MTX (sin medidas de dispersión) y SvdHS total 1 y 1.59, respectivamente.</p>
Genovese	Arthritis Rheum. 2002	Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical Outcomes.	<p>ERA (Bathon 2000), ERC doble ciego con 632 pacientes con AR temprana que fueron aleatorizados a:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ETN (10 mg o 25 mg) SC 2 veces/semana - MTX VO/semana <p>Después de la fase ciega, 512 pacientes continuaron recibiendo la terapia hasta 1 año adicional de manera abierta.</p> <p>A los 2 años, el cambio medio desde el inicio en el SvdHS fue de 1.3 U en el grupo de ETN 25 mg vs a 3.2 U en el de MTX (p= 0.001). Los cambios medios en la puntuación de erosión fueron 0.7 y 1.9 U en ETN 25 mg y MTX, respectivamente (p= 0.001). Hubo 63% de los pacientes con ETN 25mg/semana sin progresión radiográfica vs 51% de los pacientes con MTX (p= 0.017).</p> <p>Seguridad: Las infecciones graves fueron raras y no aumentaron en frecuencia durante el 2º año del estudio. 21 pacientes tuvieron infecciones que requirieron hospitalización o uso de antibióticos (ATB) EV, incluidos 9 pacientes en el grupo MTX y 7 pacientes en el de ETN 25 mg/semana. No se observaron infecciones oportunistas. Hubo 2 muertes durante el 1º año, sin muertes durante el 2º año. Diez pacientes desarrollaron cáncer durante todo el periodo de estudio (3 en el grupo MTX, 3 en el grupo de ETN 10 mg/semana y 4 en el grupo de ETN 25 mg/semana).</p>

PICO 29. En pacientes con AR, ¿es el ADA en monoterapia superior a PBO/MTX en eficacia y seguridad?

Autor	Año	Título	Comentarios
Breedveld	Arthritis Rheum. 2006	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.	<p>ERC, doble ciego de pacientes con AR DMARD-sc naïve. Fueron aleatorizados en 3 grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> -ADA 40mg SC c/2semanas + MTX -ADA 40mg SC c/2semanas monoterapia -MTX monoterapia. <p>Desenlace primario y secundario: ACR50 y cambio del vdHSS a los 2 años.</p> <p>Progresión radiográfica: Hubo significativamente menor progresión radiográfica a los 6 meses, 1 y 2 años entre los pacientes que recibieron terapia combinada en comparación con los grupos monoterapia (tanto ADA como MTX). Al año, el grupo terapia combinada tuvo un incremento medio en el score de SvdH de 1.3 U comparado con 3 y 5.7 en los grupos ADA monoterapia y MTX monoterapia, respectivamente. A los 2 años se mantuvo esta diferencia con una progresión media de 1.9 vs 5.5 vs 10.4 U, respectivamente.</p> <p>Seguridad: La tasa global de infección no difirió significativamente entre los 3 grupos con una tasa de eventos cada 100 P/A de 123, 110 y 119, en los grupos terapia combinada, ADA monoterapia y MTX monoterapia, respectivamente.</p>

PICO 30 En pacientes con AR, ¿es el GLM en monoterapia, superior a PBO en eficacia y seguridad?

Autor	Año	Título	Comentarios
Takeuchi	Modern Rheumatology. 2018	Clinical efficacy, radiographic, and safety results of Golimumab monotherapy in Japanese patients with active rheumatoid arthritis despite prior therapy with disease-modifying antirheumatic drugs: Final results of the GO-MONO trial through week 120	<p>ERC que evaluó eficacia y seguridad de GLM sc en pacientes japoneses con AR activa y falla a DMAR-sc randomizados en 3 grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Grupo 1: PBO→ GLM 50mg SC/mes. (Recibieron PBO hasta la semana 16. Luego pasaban a recibir GLM 50mg/mes). - Grupo 2: GLM 50mg SC/mes - Grupo 3: GLM 100mg SC/mes <p>Luego de 52 semanas los pacientes ingresaron en una fase de extensión abierta. En esta descripción se presentan datos de seguimiento a 120 semanas. Completaron este período: Grupo 1: 71/105 (PBO→ GLM 50 mg) y Grupo 2:</p>

			<p>68/101 (GLM 50 mg).</p> <p>Progresión radiográfica por SvdHS: El cambio medio del score total a las 120 semanas fue 3.9 ± 9.9, 4.0 ± 7.7 y 2.7 ± 6.7 en los grupos 1, 2 y 3, respectivamente. La proporción de pacientes con algún grado de progresión radiográfica (cambio en SvdHS >0) a las 120 semanas fue 25/71 (35.2%), 20/68 (29.4%) y 38/85 (44.7%), en los grupos 1, 2 y 3, respectivamente.</p> <p>Seguridad: En total, 19.7% de pacientes que recibieron GLM 50 mg tuvo al menos 1 EA serio. Las infecciones más comunes fueron: celulitis n= 2, HZ n= 3, pielonefritis n= 2, neumonía n= 1 y espondilodiscitis n= 1. No hubo casos de TBC activa y se reportaron 5 pacientes con cáncer: 3 en el grupo GLM 50 mg (cáncer de ovario n= 2 y cáncer de colon n= 1) y 2 en el grupo GLM 100 mg (cáncer de mama n= 1 y cáncer de páncreas n= 1).</p> <p>Se reportaron 2 muertes (ACV hemorrágico en el grupo GLM 50 mg y cáncer de páncreas en el grupo GLM 100 mg).</p> <p>Un total de 24 pacientes (12%) tuvo reacciones en el sitio de inyección, en general leves.</p>
--	--	--	--

PICO 31. En pacientes con AR, ¿es el CZP en monoterapia superior a PBO/MTX en eficacia y seguridad?

Autor	Año	Título	Comentarios
Yamamoto	Mod Rheumatol. 2014	Efficacy and safety of certolizumab pegol without methotrexate co-administration in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: the HIKARI randomized, PBO-controlled trial	ERC fase 3, multicéntrico, doble ciego de pacientes japoneses con AR activa con falla o contraindicación a MTX que fueron aleatorizados en CZP 200 mg SC c/2 semanas (n= 62) o PBO (n= 65). En comparación con PBO, CPZ mostró una menor progresión por SvdHS (0.24 vs 1.61) y menor score de erosión (-0.02 vs 0.95), p <0.01 para ambas comparaciones. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en el score de pinzamiento entre los grupos activo y control.
Tanaka	Mod Rheumatol. 2014	Long-term efficacy and safety of certolizumab pegol in Japanese rheumatoid arthritis patients who could not receive methotrexate: 52-week results from an open-label extension of the HIKARI study	Estudio de extensión a 52 semanas de etiqueta abierta del ERC HIKARI (Yamamoto, Mod Rheumatol. 2014). Los pacientes retirados a las 16 semanas por falta de eficacia y los que completaron 24 semanas sin respuesta ACR20 recibieron CZP 200 mg SC cada 2 semanas o 400 mg de CZP SC cada 4 semanas. No se observaron diferencias significativas en la eficacia clínica y la seguridad entre los dos esquemas de dosificación.
Fleischmann	Rheumatol Ther. 2017	Long-Term Maintenance of Certolizumab Pegol Safety And Efficacy, in Combination with Methotrexate and as Monotherapy, in Rheumatoid Arthritis Patients	El estudio evaluó la seguridad a 7 años del tratamiento con CZP 400 mg SC cada 4 semanas en pacientes de los ERC FAST4WARD y Study 014. En el FAST4WARD se administró CZP como monoterapia, mientras que Study 014 se combinó CZP + MTX. La población del estudio incluyó 427 pacientes. Las TI de EA fueron: TBC 0.2/ 100 P/A, HZ 1.6 100 P/A, candidiasis 1.1 100 P/A, neoplasias 1.6/100 P/A y muerte 0.6/ P/A. La TI de discontinuación por EA fue de 7.8/100 P/A, y los EA graves fueron de 25.2/100 P/A. La exposición prolongada a CZP confirmó su perfil de seguridad conocido y mantuvo las mejorías iniciales en los signos y síntomas de la AR, tanto en monoterapia como en combinación con MTX.

PICO 32. En pacientes con AR, ¿es el TCZ en monoterapia superior a PBO/MTX en eficacia y seguridad?

Autor	Año	Título	Comentarios
Dougados	Ann Rheum Dis. 2014	Clinical, radiographic and immunogenic effects after 1 year of tocilizumab-based treatment strategies in rheumatoid arthritis: the ACT-RAY study	ERC ACT-RAY (Dougados 2013), los resultados obtenidos en la semana 24 se mantuvieron o mejoraron en la semana 52 en ambos grupos de tratamiento. Las TI de EA graves e infecciones graves fueron 11.3/100 P/A y 4.5/100 P/A en el grupo con estrategia add-on (TCZ + MTX) y 16.8 y 5.5 en el grupo de switch (TCZ + PBO).
Verhoeven	Rheuma-	Effectiveness and safety over 3	Estudio observacional abierto multicéntrico de seguimiento del estudio U-Act-

	tology (Oxford). 2020	years after the 2-year U-Act-Early trial of the strategies initiating tocilizumab and/or methotrexate	EARLY a 3 años (Bijlsma 2016) de pacientes con AR DMARD-sc naïve aleatorizados en TCZ EV monoterapia TCZ + MTX y MTX monoterapia. 71% participaron en el seguimiento. Durante los 5 años de seguimiento, el DAS28 promedio fue similar entre los grupos (p= NS). De 226 pacientes, el 30% mostró alguna progresión radiográfica a los 5 años, sin diferencias significativas entre los grupos. Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los resultados de seguridad.
--	-----------------------	---	---

PICO 37. En pacientes con AR, ¿es el UPA en monoterapia, superior a PBO en eficacia y seguridad?

Autor	Año	Título	Comentarios
Smolen J	Ann Rheum Dis. 2020	Upadacitinib as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis and prior inadequate response to methotrexate: results at 84 weeks from the select-monotherapy study	Extensión a 84 semanas del estudio SELECT-MONOTHERAPY (Smolen 2019) de pacientes con AR con falla a DMARD-sc, randomizados a UPA 15 mg VO monoterapia, UPA 30 mg VO monoterapia o continuación con MTX. De los 648 pacientes randomizados, 598 (92%) entraron a la fase de extensión. El 20% de los pacientes discontinuó el seguimiento por diversos motivos. Seguridad: En la rama de UPA 15 mg, los EA más frecuentes fueron: EA serios 18.5/100 P/A, alteraciones hepáticas 8.8/100 P/A, infecciones serias 4.7/ 100 P/A, HZ 4.3/100 P/A, neoplasias excepto melanoma 1.2/100 P/A, eventos tromboembólicos 0.9/100 P/A, infecciones oportunistas 0.7 100 P/A, muertes 0.7 100 P/A y MACE 0.5 100 P/A.

PICO 39. En pacientes con AR con falla DMARD-sc, ¿son los TNFi, superiores al COMBO de DMARD-sc en eficacia y seguridad?

Autor	Año	Título	Comentarios
Goekoop-Ruiterman	Arthritis Rheum. 2005	Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial	ERC doble ciego, en pacientes AR naïve a MTX. Aleatorizados en cuatro grupos: -Grupo 1: Monoterapia secuencial (n= 126). MTX→ SSZ→LFN -Grupo 2: Terapia combinada step-up (n= 121) MTX→ MTX + SSZ → MTX + SSZ + HCQ → MTX + SSZ + HCQ + prednisona -Grupo 3: Terapia combinada inicial con reducción de dosis altas de prednisona (n= 133). MTX + SSZ + prednisona. -Grupo 4: Terapia combinada inicial con IFX (n= 128). IFX + MTX Desenlace primario: DAS44 <2.4, indicando baja actividad de la enfermedad al año. El objetivo primario fue alcanzado por el 71% de los participantes del grupo 3 y el 74% del grupo 4, una diferencia sin significancia estadística. En cuanto a la progresión radiográfica y funcionalidad (HAQ) al año, no hubo diferencias significativas entre estos grupos. Cabe considerar que el estudio no tenía el poder estadístico para demostrar una diferencia en esta comparación.
van der Heijde	Ann Rheum Dis. 2006	Patient reported outcomes in a trial of combination therapy with etanercept and methotrexate for rheumatoid arthritis: the TEMPO trial	ERC doble ciego de 52 semanas de pacientes con AR activa con RI a DMARD-sc, fueron aleatorizados a uno de 3 grupos: -Grupo 1: MTX (hasta 20mg/semana) + PBO -Grupo 2: ETN 25 mg SC 2 veces/semana + PBO -Grupo 3: Combinación: ETN 25 mg SC 2 veces/semana + MTX En total 522 completaron 52 semanas de tratamiento. Desenlaces: La mejoría media del HAQ fue de 0.65 para MTX, 0.70 para ETN y 1 para la combinación. La mejoría absoluta y relativa del HAQ fue significativamente mayor para la terapia de combinación en comparación vs cualquiera de las monoterapias (p= 0.01). Los pacientes que recibieron terapia combinada alcanzaron un estado de salud significativamente mejor medido por el EQ-5D, \bar{X} 63.7±3.2 para MTX, \bar{X} 66.8±3.2 para ETN y \bar{X} 72.7 ±3.1 para la combinación (p <0.05). Los pacientes en los grupos de combinación y ETN fueron significativamente más propensos a informar satisfacción con el medicamento (p <0.0001 y p= 0.0009, respectivamente).

Quach	Rheumatology (Oxford). 2017	Rheumatoid arthritis triple therapy compared with etanercept: difference in infectious and gastrointestinal adverse events	Subanálisis de ERC (O'Dell 2013) que evaluó a pacientes con AR aleatorizados a triple terapia: MTX + SSZ + HCQ (n= 178) vs ETN + MTX (n= 175). En este artículo se presentan datos en cuanto a enfermedades infecciosas y EA GI. Hubo un mayor número de infecciones graves con ETN (6.9%) que con triple terapia (2.2%) (p= 0.19). La neumonía fue el EA más común para ambos tratamientos: ETN (3.4%) y triple terapia (1.1%). Por el contrario, los pacientes que recibieron ETN tuvieron menor frecuencia de EA GI (radio de la TI= 0.62, IC95 % 0.40-0.94). No hubo diferencias en otros EA graves entre las dos terapias.
Peper	Arthritis Care Res. 2017	Rheumatoid Arthritis Treatment After Methotrexate: The Durability of Triple Therapy Versus Etanercept	Subanálisis de ERC (O'Dell 2013) que evaluó a pacientes con AR aleatorizados a triple terapia: MTX + SSZ + HCQ (n= 178) vs ETN + MTX (n= 175). Los pacientes sin mejoría clínica a las 24 semanas fueron cambiados al tratamiento alternativo. Del total, 289 participaron en el seguimiento. Se reportan la durabilidad del tratamiento, DAS28 y otras medidas durante una extensión de fase abierta por un período adicional de hasta 72 semanas. La duración media del seguimiento abierto fue de 11±6 meses. La probabilidad de continuar con la terapia al año fue del 78% para la terapia triple frente al 63% para MTX + ETN, con la mayoría de los cambios de tratamiento ocurriendo al inicio del seguimiento. Más pacientes cambiaron de MTX + ETN a terapia triple que de terapia triple a MTX-ETN (p= 0.005). Las puntuaciones DAS28 y otras medidas de actividad de la enfermedad no fueron diferentes entre los dos tratamientos y se mantuvieron estables durante el seguimiento.
Guerra Bautista	Open Access Rheumatol. 2019	Clinical Improvements as Predictors of Improvements in Patient-Reported Outcomes: Post Hoc Analysis of a Randomized, Open-Label Study of Etanercept in Latin American Patients with Rheumatoid Arthritis	En un estudio abierto (Machado 2014), pacientes latinoamericanos con AR de moderada a grave y falla a MTX fueron aleatorizados en dos grupos: ETN 50 mg SC/semana + MTX (n= 281) y un DMARD-sc adicional (opciones: HCQ or SSZ) + MTX durante 24 semanas. Para los pacientes tratados con ETN + MTX y DMARD-sc + MTX, se observó una tendencia lineal entre los cambios en las respuestas ACR y DAS28 en la semana 12 y los cambios en HAQ en la semana 24 (p= 0.001 para todos), con mejorías numéricas generalmente a favor de ETN + MTX. Se observaron relaciones similares para SF-36 y evaluación global del paciente y del médico.
Emery	Ann Rheum Dis. 2020	Pragmatic randomised controlled trial of very early etanercept and MTX versus MTX with delayed etanercept in RA: the VEDERA trial	ERC abierto y pragmático de AR temprana activa (<12 meses) sin tratamiento previo, aleatorizados en ETN + MTX y MTX + triple terapia (MTX + SSZ 2 grs/día e HCQ agregado si no alcanzaban baja actividad a las semanas 8, 12, 16 y 20), con escalado a ETN si el DAS28-ESR ≥2.6 en la semana 24 y uso de GC intramuscular (IM) según protocolo. Se incluyeron 120 pacientes, 60 en cada rama. Las tasas de remisión con ETN + MTX y MTX-triple terapia fueron del 38% frente al 33% en la semana 24 y del 52% frente al 38% en la semana 48 (OR 1.6 IC95% 0.8-3.5, p= 0.211). Se observó una mayor remisión sostenida del DAS28 con ETN + MTX frente a MTX-triple terapia (42% y 27%, respectivamente, p= 0.035). No se encontraron diferencias significativas en el SvdHS y en PROs entre ambos grupos. La señal power doppler (PD) en ecografía se suprimió completamente en la semana 48 en más del 90 % de los pacientes en cada grupo de tratamiento.

PICO 44 En pacientes con AR con falla TNFi, ¿es el ABA superior a un segundo TNFi en eficacia y seguridad?

Autor	Año	Título	Comentarios
Genovese M	J Rheumatol. 2012	Longterm safety and efficacy of abatacept through 5 years of treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to tumor necrosis factor inhibitor therapy	Extensión a 5 años del ERC ATTAIN que evaluó la eficacia y seguridad de ABA en pacientes con AR que presentaron falla a TNFi. De los 317 pacientes iniciales, 150 completaron el período de extensión. La exposición media total a la droga fue de 39.5±21.7 meses. Los EA más frecuentes fueron: EA serios 19.18/ 100 P/A, infecciones serias 3.5/ 100 P/A, neoplasias 2.11/ 100 P/A y eventos autoinmunes 1.7 100 P/A.

PICO 45. En pacientes con AR con falla TNFi, ¿es el RTX superior a un segundo TNFi en eficacia y seguridad?

Autor	Año	Título	Comentarios
Finckh	Ann Rheum Dis. 2010	Which subgroup of patients with rheumatoid arthritis benefits from switching to rituximab versus alternative anti-tumour necrosis factor (TNF) agents after previous failure of an anti-TNF agent?	Estudio de cohorte prospectiva del registro suizo SCQM-RA. Evalúa la efectividad de RTX frente a otro TNFi en pacientes con AR con falla o intolerancia a TNFi (1 o más). Se incluyeron 318 pacientes: 155 tratados con RTX y 163 que iniciaron un TNFi alternativo. Hubo diferencias basales entre los grupos, con una mayor proporción de pacientes FR +, valores más altos de DAS28, mayor discapacidad por HAQ y un mayor número de tratamientos previos con TNFi en el grupo RTX. El cambio en el DAS28 a los 6 meses fue de -1.34 (IC95 % -1.54 -1.15) en el grupo RTX frente a -0.93 (IC95% -1.28 -0.59) en el grupo TNFi alternativo (p= 0.03). Esta mejoría fue más notable en el subgrupo de pacientes que cambiaron de tratamiento debido a que el TNFi previo resultó ineficaz. Sin embargo, cuando el motivo de cambio de medicación fue otra causa distinta a la ineficacia, no se encontró una diferencia significativa en los resultados del DAS28 entre los dos grupos.
Harrold	Arthritis Res Ther. 2015	Comparative effectiveness and safety of rituximab versus subsequent anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis with prior exposure to anti-tumor necrosis factor therapies in the United States Corrona registry	Estudio de cohorte prospectiva utilizando el registro CORRONA de pacientes con AR en tratamiento biológico, en el cual se evaluó la efectividad de RTX frente a otro TNFi en pacientes con falla o intolerancia previa a TNFi (1 o más). Se incluyeron 205 pacientes en cada grupo. Se observaron diferencias basales entre los grupos, incluyendo un mayor tiempo de evolución de la enfermedad, mayor actividad basal de la AR y un mayor número de tratamientos previos con TNFi en el grupo tratado con RTX. Los pacientes que cambiaron a RTX mostraron mayores beneficios en términos de alcanzar baja actividad o remisión, respuestas ACR20/50 y una menor discapacidad funcional en comparación con aquellos que cambiaron a otro TNFi.
Soliman	Arthritis Care Res. 2012	Rituximab or a second anti-tumor necrosis factor therapy for rheumatoid arthritis patients who have failed their first anti-tumor necrosis factor therapy? Comparative analysis from the British Society for Rheumatology Biologics Register	Estudio de cohorte prospectiva del registro CORRONA, que evaluó la efectividad de RTX frente a otro TNFi en pacientes con AR con falla o intolerancia a TNFi previos (1 o más). El estudio incluyó a 1328 pacientes. Se encontró que seis meses después del cambio de tratamiento, ajustando mediante scores de propensión, los pacientes tratados con RTX tenían una mayor probabilidad de lograr una respuesta EULAR (OR 1.31 IC95% 1.02-1.69) en comparación con aquellos que cambiaron a otro TNFi. De manera similar, se observó una mejoría significativa en el HAQ (OR 1.49 IC95% 1.07-2.08) en el grupo tratado con RTX en comparación con el grupo que optó por otro TNFi.
Gottenberg	JAMA. 2016	Non-TNF-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	ERC abierto, cuyo objetivo fue evaluar la eficacia de un DMARD-b no TNFi en comparación con un TNFi en pacientes con AR activa y falla o intolerancia a TNFi. La elección de la droga dentro de cada grupo fue determinada por el investigador. En el grupo no TNFi, 33/146 pacientes (23%) recibieron ABA, 41 (28%) RTX y 70 (48%) TCZ. A la semana 24, 101 pacientes (69%) en el grupo no TNFi y 76 (52%) en el grupo TNFi alcanzaron una buena o moderada respuesta EULAR (OR 2.06 IC95% 1.27-3.37, p= 0.004). En el análisis por subgrupos del grupo no TNFi, las tasas de respuesta EULAR a las 24 semanas fueron 67% para ABA, 61% para RTX y 80% para TCZ. Además, la mejoría en el DAS28 fue menor en el grupo TNFi (diferencia media ajustada desde el inicio -0.43 IC 95 %, -0.72 a -0.14; p= .004). A la semana 24 y 52, un mayor porcentaje de pacientes en el grupo no TNFi mostró baja actividad de la enfermedad 45% vs 28% a la semana 24 (OR 2.09 IC95% 1.27-3.43, p= 0.004 y 41% vs 23% a la semana 52 (OR 2.26, IC95% 1.33-3.86, p= 0.003).

PICO 55. En pacientes con AR, ¿existe evidencia de superioridad de DMARD-b/DMARD-sd respecto a otro DMARD-b/DMARD-sd en eficacia y seguridad?

Autor	Año	Título	Comentarios
Burmester	RMD Open. 2019	Safety and efficacy of switching from adalimumab to sarilumab in patients with rheumatoid arthritis in the ongoing MONARCH open-label extension	Extensión de fase abierta del estudio MONARCH, en la cual se evaluaron 320 pacientes durante 72 semanas. De estos pacientes, 155 fueron tratados con SAR durante las 48 semanas (grupo SAR-SAR) y 165 fueron cambiados de ADA a SAR (grupo ADA-SAR). Seguridad: 235 pacientes (73%) experimentaron EA emergentes del

			tratamiento. Además, 23 pacientes (7.2%) presentaron EA graves emergentes del tratamiento. Se observaron infecciones en 124 pacientes (39%), infecciones serias en 3 pacientes (0.9 %) e infecciones oportunistas en 4 pacientes (1%). También se registraron 3 casos de malignidad (0.9%). No se reportaron EA GI ni perforaciones GI.
Fleischmann	RMD Open. 2022	Long-term safety and efficacy of upadacitinib or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis: results through 3 years from the SELECT-COMPARE study	Extensión a 3 años del estudio SELECT-COMPARE. Se observó una exposición global de UPA de 2796 P/A y de ADA de 948 P/A. La TI de EA para UPA y ADA 214.9 P/A vs 234.2 P/A, respectivamente. Los EA emergentes del tratamiento más frecuentes (>5 eventos/ 100 P/A) en ambos grupos incluyeron infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario, nasofaringitis, aumento de las enzimas hepáticas y bronquitis. Los casos de HZ (3.1 vs 1.3), elevación de la CPK, trastornos hepáticos y linfopenia fueron numéricamente más altos en el grupo UPA. Las TI para infecciones serias fueron 3 vs 3.5 casos por 100 P/A, para malignidad 0.6 vs. 0.7 casos por 100 P/A, para UPA y ADA, respectivamente. La TI de MACE fue 0.4/ 100 P/A, equivalente en ambos grupos.

PICO TAPERING-DISCONTINUACIÓN (69-70 Y 71).

PICO 69 En pacientes con AR, ¿es superior el espaciado o disminución de dosis versus la suspensión de tratamiento en eficacia y seguridad?

PICO 70 En pacientes con AR, ¿es superior el espaciado o disminución de dosis versus la continuación con igual esquema en eficacia y seguridad?

Autor	Año	Título	Comentarios
Westhovens	Ann Rheum Dis. 2015	Maintenance of remission following 2 years of standard treatment then dose reduction with abatacept in patients with early rheumatoid arthritis and poor prognosis	Extensión a 2 años del estudio AGREE que evaluó el impacto de reducir la dosis de ABA de 10 a 5 mg/kg EV /mes en pacientes con AR temprana y erosiva que alcanzaron remisión en la primera fase. En la fase abierta, 108 pacientes participaron durante 12 meses: 58 en el grupo de ABA 10 mg/kg EV y 51 en el grupo de ABA 5 mg/kg EV. La TI de recaídas y proporción de pacientes que experimentaron recaídas fueron similares (31% en ABA 10 mg/kg y 34% en ABA 5 mg/kg, HR 0.87 IC95% 0.45-1.69). Hubo diferencias en la modificación de la terapia entre los grupos: el 3.4 % en ABA 10 mg/kg y el 12 % en ABA 5 mg/kg recibieron DMARD-sc adicional. No se registró el uso de altas dosis de GC en ninguno de los grupos. Cuatro pacientes en cada grupo regresaron a la dosis original de ABA 10 mg/kg en la fase abierta. Un porcentaje significativo de pacientes perdió la remisión: 53.4% en ABA 10 mg/kg y 64% en ABA 5 mg/kg.
Bouman	Rheumatol Adv Pract. 2018	Abatacept and tocilizumab tapering in rheumatoid arthritis patients: results of SONATA—a retrospective, exploratory cohort study	Estudio de cohorte retrospectivo de pacientes con AR tratados con ABA o TCZ durante al menos 6 meses. Se identificaron cuatro grupos: reducción de dosis de ABA y dosis habitual de ABA, reducción de TCZ y dosis habitual de TCZ. Seguridad: En cuanto a las infecciones, en el grupo ABA reducción de dosis se registraron 11 por 100 P/A, mientras que en ABA dosis habitual no se reportaron infecciones. En el grupo TCZ reducción de dosis experimentaron 19 infecciones por 100 P/A, mientras que en TCZ dosis habitual 28 infecciones por 100 P/A. En cuanto a malignidades, no se observaron casos en el grupo ABA reducción de dosis, pero sí en el grupo ABA dosis habitual 3.8 por 100 P/A. En TCZ reducción de dosis, 1.5 por 100 P/A y en TCZ dosis habitual 5.1 por 100 P/A. En relación con los MACE, no se reportaron eventos en ABA dosis reducida, mientras que en el grupo ABA dosis habitual se reportó una TI de 3.8 por 100 P/A y en TCZ dosis reducida 1.5 por 100 P/A, sin casos en el grupo TCZ a dosis habitual. Sólo se registraron muertes en el grupo de TCZ reducción de dosis de 1.5 por 100 P/A.

Emery	Arthritis Rheumatol. 2020	Clinical Responses and Patient Flow over 2 Years of Treatment with Abatacept, Including Dose De-Escalation, in Patients with Early, MTX-Naive, ACPA+ RA: Results from a Phase IIIb Study	En el ERC AVERT 2 se evaluó la inducción de la remisión en pacientes con AR temprana. Durante una primera etapa fueron aleatorizados a ABA 125mg SC/semana + MTX vs PBO + MTX durante 56 semanas. Aquellos que lograron la remisión sostenida por SDAI (n= 147), continuaron la segunda etapa durante 48 semanas, y luego fueron re-aleatorizados en tres ramas: ABA continuación (n= 50), ABA desescalada/ discontinuación (n= 50); ABA monoterapia (n= 47). Adicionalmente, 37 pacientes asignados a MTX monoterapia durante el primer período, continuaron con igual tratamiento. En esta descripción se evaluaron resultados de esta segunda etapa. La proporción de pacientes que mantuvieron la remisión a las 48 semanas fue: 74 % en el grupo ABA continuación, 48% en el grupo ABA desescalada/discontinuación y 57% en ABA monoterapia.
-------	---------------------------	--	--

En pacientes con TNFi + MTX, ¿es la suspensión de ADA (continuar con MTX en monoterapia) es superior a continuar con TNFi + MTX?

Autor	Año	Título	Comentarios
Hirata	Arthritis Res Ther. 2013	Discontinuation of adalimumab after attaining disease activity score 28-erythrocyte sedimentation rate remission in patients with rheumatoid arthritis (HONOR study): an observational study	Estudio observacional que incluyó a 197 pacientes con AR establecida tratados con ADA + MTX, 69 pacientes alcanzaron remisión por DAS28 durante al menos 24 semanas. De estos, 50 pacientes suspendieron ADA y se evaluó su evolución. A las 24 semanas después de la suspensión del tratamiento, 29 pacientes (58%) mantuvieron la remisión.

Se realiza a continuación una descripción cualitativa (por droga o por descenso) de estudios que no corresponden específicamente a las preguntas PICO desarrolladas en estas recomendaciones.

IFX

En pacientes con AR en tratamiento con IFX, ¿es superior el espaciado o disminución de dosis versus la suspensión de tratamiento en eficacia y seguridad?

Autor	Año	Título	Comentarios
Quinn	Arthritis Rheum. 2005	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	ERC doble ciego que evaluó pacientes con AR MTX-naïve y factores de mal pronóstico, asignándolos aleatoriamente a dos grupos de terapia de inducción por 12 meses: IFX 3 mg/kg EV + MTX o PBO + MTX. Podían adicionar otras terapias (step up), de acuerdo a la respuesta: SSZ, HCQ, infiltraciones con GC. El desenlace principal fue la reducción del edema óseo evaluado por resonancia magnética de manos a las 14 semanas. Cada grupo incluyó 10 pacientes. En la evaluación cualitativa a las 48 semanas, posteriores a la última infusión de IFX o PBO y durante el segundo año de seguimiento abierto, se utilizó el índice DAS28 para medir la respuesta al tratamiento. En el grupo tratado con IFX, 7/10 pacientes mantuvieron la respuesta terapéutica, 2 pacientes mostraron un empeoramiento en la respuesta, y 1 paciente no respondió al tratamiento durante el segundo año.
Tanaka	Ann Rheum Dis. 2010	Discontinuation of infliximab after attaining low disease activity in patients with rheumatoid arthritis: RRR (remission induction by Remicade in RA) study	Estudio observacional multicéntrico de pacientes con AR tratados con IFX 3 mg/kg EV cada 8 semanas + MTX (n= 102). Los pacientes que lograron baja actividad suspendieron el tratamiento con IFX. 56 pacientes (55%) lograron mantener la baja actividad de la enfermedad al año. Entre ellos, 44 pacientes permanecieron en remisión durante todo el periodo de seguimiento. Edad más joven, menor tiempo de evolución de la enfermedad y una menor puntuación radiográfica inicial fueron predictores de una mejor respuesta a la suspensión del tratamiento. En términos de progresión radiográfica, se analizaron radiografías de manos y pies de 49 pacientes antes y después del periodo de seguimiento. Del grupo que mantuvo baja actividad de la enfermedad, el 67 % mostró una progresión radiográfica menor a 0.5 puntos en el SvdHS, mientras

			que este porcentaje fue del 44 % en aquellos que no lograron controlar la actividad de la enfermedad. Aunque estas diferencias numéricas sugieren una tendencia favorable, no alcanzaron significancia estadística.
van den Broek M	Ann Rheum Dis. 2011	Discontinuation of infliximab and potential predictors of persistent low disease activity in patients with early rheumatoid arthritis and disease activity score-steered therapy: subanalysis of the BeSt study	Análisis post hoc del estudio BEST (Goekoop-Ruiterman 2015), en el cual evaluaron 104 pacientes en tratamiento con IFX que alcanzaron remisión durante 6 meses y lo discontinuaron, con un seguimiento medio de 7.2 años (rango 14-103 meses). IFX fue discontinuado por 1 año o más en 29 pacientes (28%). En 50 pacientes, IFX fue reiniciado por incremento del DAS >2.4, en un tiempo mediano de 17 meses. El 84% de ellos recuperaron la remisión luego de reiniciar el tratamiento en un tiempo mediano de 3 meses. Los predictores para el reinicio de IFX luego de la suspensión fueron presencia del epitope compartido, historia de tabaquismo y mayor tiempo de tratamiento con IFX. No se encontraron diferencias en la progresión radiográfica entre grupos.

TCZ

En pacientes con AR en tratamiento con TCZ, ¿es superior el espaciado o disminución de dosis versus la suspensión de tratamiento en eficacia y seguridad?

Autor	Año	Título	Comentarios
Kaneko	Ann Rheum Dis. 2018	Tocilizumab discontinuation after attaining remission in patients with rheumatoid arthritis who were treated with tocilizumab alone or in combination with methotrexate: results from a prospective randomised controlled study (the second year of the SURPRISE study)	Reporte a largo plazo del estudio SURPRISE. ECR abierto a 2 años en pacientes con AR con moderada o alta actividad de la enfermedad a pesar de estar con MTX. Fueron asignados aleatoriamente a agregar TCZ 8 mg/kg EV c/4 semanas (add-on) o cambio de MTX a TCZ 8 mg/kg EV c/4 semanas monoterapia (switch). Desenlace primario: Remisión por DAS-28 a las 24 semanas. A la semana 52, aquellos que estaban en remisión, suspendieron TCZ y fueron observados durante las siguientes 52 semanas. Resultados: 105 pacientes que alcanzaron la remisión en la semana 52 suspendieron el TCZ; 51 en "add-on" continuaron con MTX y 54 en "switch" no recibieron DMARD-sc. Significativamente mayor proporción de pacientes en el grupo "add-on" presentó baja actividad de la enfermedad por DAS28 con respecto al grupo "switch" (55% vs 27%, p= 0.005). En la semana 104 también hubo mayor proporción de pacientes en remisión en el grupo "add-on" vs el grupo "switch" (24% vs 14%, p= 0.29). La progresión radiográfica fue comparable entre ambos grupos (SvdHS 0.37 vs. 0.64, p= NS).
Giollo	Ann Rheum Dis. 2015	Persistence of Clinical Remission by a Decreased Treatment Regimen of 4 MG/KG Intravenous Tocilizumab: A Randomized Clinical Trial	Estudio prospectivo en 15 pacientes tratados con TCZ en remisión clínica sostenida (>1 año sin brotes de la enfermedad y DAS28 <2.6) y con ausencia de signos ecográficos de actividad, asignados consecutivamente a TCZ dosis estándar (8 mg/kg EV) y TCZ dosis reducida (4 mg/kg EV) cada 4 semanas. No se observaron diferencias significativas entre los dos grupos de pacientes. Durante los 12 meses de seguimiento, los valores medios de DAS28 fueron muy similares entre ambos grupos. En ninguno de ellos se observó brote de la enfermedad clínica o ecográfica.
Jun Kikuchi	Modern Rheumatology. 2018	Efficacy and tolerability of six-week extended dosing interval with tocilizumab therapy in a prospective cohort as remission maintenance in patients with rheumatoid arthritis	Ensayo clínico no controlado, abierto en pacientes con AR en remisión clínica por DAS28-ESR y bajo tratamiento con TCZ. Aquellos pacientes con al menos 6 dosis de TCZ 8mg/kg/EV c/4 semanas (esquema estándar) y que estaban en remisión clínica durante al menos 3 meses fueron incluidos en un régimen de dosis con aumento de los intervalos de infusión cada 6 semanas. Se midieron los desenlaces a 54 semanas. 87.5% logró mantener la remisión clínica en la semana 54 y el 95.5% logró un Δ SvdHSS de ≤ 0.5 . El HAQ-DI no aumentó durante 54 semanas. Se observaron 12 EA en 10 pacientes, pero no condujeron al cese de TCZ.
Huizinga	Ann Rheum Dis. 2013	OP0042 Clinical and Radiographic Outcomes at Two Years and the Effect of Tocilizumab (TCZ) Discontinuation Following Sustained Remission in the Second Year of the Act-Ray Study	Seguimiento del estudio ACT-RAY (Dougados 2013) incluyó a 556 pacientes con AR con moderada o alta actividad y RI a MTX. Fueron asignados aleatoriamente a agregar TCZ 8 mg/kg EV c/4 semanas (add-on) o cambio de MTX a TCZ 8 mg/kg EV c/4 semanas monoterapia (switch) por 52 semanas. Durante las siguientes 52 semanas, aquellos que estaban en remisión sostenida (DAS28 < 2.6 en 2 visitas consecutivas separadas al menos por 12 semanas), ingresaron en un plan de discontinuación: primero de TCZ o PBO y luego de DMARD. En los casos de brote se recomenzaba el último tratamiento efectivo

			<p>recibido.</p> <p>76% de los pacientes incluidos completaron el segundo año de seguimiento. Del grupo que ingresó al segundo año, el 50.4% suspendió el uso de TCZ después de lograr una remisión sostenida, y el 5.9% alcanzó la remisión sin medicación. Aunque la mayoría de los pacientes que suspendieron TCZ (84%) experimentaron un empeoramiento posterior y respondieron favorablemente a su reintroducción. A pesar de las suspensiones temporales de TCZ, la progresión radiográfica fue mínima y favoreció el tratamiento adicional. Las TI de EAs graves e infecciones graves fueron de 12.2 /100 P/A y 4.4/ 100 P/A en aquellos con tratamiento adicional y de 15/ 100 P/A y 3.7/ 100 P/A en pacientes que cambiaron de tratamiento. Además, las elevaciones de transaminasa glutámico pirúvica (TGP) >3 veces el límite superior normal fueron más frecuentes en aquellos con tratamiento adicional (14.3%) en comparación con los que cambiaron de tratamiento (5.4%).</p>
van Herwaarden	Clin Exp Rheumatol. 2014	Dose reduction of tocilizumab in rheumatoid arthritis patients with low disease activity	<p>Estudio retrospectivo de 22 pacientes con AR tratados con TCZ 8 mg/kg EV durante 6 meses, reducido a 4 mg/kg EV debido a baja actividad de la enfermedad. Después de 3 y 6 meses de seguimiento, el 77 % (IC95% 54-91) y el 55% (IC95% 32-76) de los pacientes habían logrado reducir la dosis sin perder el control de la enfermedad, respectivamente. El DAS28 a los 3 y 6 meses fue superior al basal, 2.7±1.2 y 2.5±1, respectivamente. Todos los pacientes que experimentaron un empeoramiento de la actividad de la enfermedad después de la reducción de la dosis, recuperaron una actividad baja después del aumento de la dosis.</p>
Pablos	Arthritis Rheumatol. 2015	Switch from Tocilizumab + Methotrexate to Tocilizumab Monotherapy. Maintenance of Response in Patients with Rheumatoid Arthritis at Low Disease Activity.	<p>ERC doble ciego de pacientes con AR activa y falla a MTX. Durante la primera parte del estudio, todos fueron tratados con TCZ 8 mg/kg EV cada 4 semanas + MTX durante 16 semanas. Posteriormente, aquellos pacientes que presentaban baja actividad de la enfermedad fueron aleatorizados en: TCZ + MTX (n= 83) y TCZ + PBO (n= 82). Entre la semana 16 y 28, el DAS28 no mostró cambios significativos (1.77 a 1.87 en el grupo TCZ + MTX, y de 1.96 a 1.98 en el grupo TCZ + PBO, p= 0.89). Las tasas de remisión en la semana 28 fueron similares en ambos grupos, TCZ + MTX y TCZ en monoterapia (82.3% y 75.9% respectivamente, p= 0.33), y también fueron comparables a las tasas observadas en la semana 16 (84% y 72%, respectivamente). La TI de EA después de la semana 16 fue similar en ambos grupos.</p>
Leeb.	Arthritis Rheumatol. 2015	The Safety and Effect on Disease Activity of Tocilizumab in Combination with MTX Versus Tocilizumab Monotherapy in Patients with Mild to Moderate RA: An Attempt to Optimise the Treatment Response	<p>ERC de 65 pacientes con AR con respuesta EULAR buena/moderada con TCZ, que se aleatorizaron a: grupo A (TCZ 8 mg/kg EV/mes + MTX) y grupo B (TCZ 8 mg/kg EV/mes + PBO). El cambio del DAS28 de la semana 12 a la semana 24 fue semejante entre el grupo A y el grupo B (0.17±0.83 en el grupo MTX frente a -0.16±1.13 en el grupo PBO, p= NS). Todos los criterios de valoración secundarios (remisión, función física, salud mental y satisfacción con el tratamiento) fueron comparables entre ambos grupos.</p>
Edwards	Rheumatology (Oxford). 2018	Tapering versus steady-state methotrexate in combination with tocilizumab for rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind trial	<p>Ensayo clínico en pacientes con AR activa tratados con TCZ + MTX de manera abierta durante 24 semanas. A partir de allí, los pacientes que lograron una respuesta EULAR buena/moderada fueron aleatorizados a: Grupo A (reducción gradual con MTX), Grupo B (mantenimiento con MTX). Ambos brazos continuaron con TCZ en fase abierta.</p> <p>El estudio se detuvo antes de tiempo debido al bajo reclutamiento. En la semana 24, 272 individuos (64.4%) logró respuesta EULAR buena/moderada. Fueron aleatorizados 136 pacientes en cada brazo. La proporción de pacientes que mantuvieron respuesta EULAR buena/moderada hasta la semana 60 fue significativamente mayor para el MTX reducción gradual frente al MTX estable (76.5 vs. 65.4, p= 0.036). Con estos resultados se cumplieron los criterios predeterminados de no inferioridad a pesar de la reducción del reclutamiento. El análisis de seguridad no reveló señales de seguridad inesperadas de TCZ.</p>
Park JW	Front Med. 2022	The Aftermath of Tapering Tocilizumab After Achieving Treatment Target in Patients With Rheumatoid Arthritis: A Nationwide Cohort Study	<p>Estudio observacional del registro nacional de AR de Corea del Sur (KOBIO-RA). Se incluyeron 350 pacientes que fueron tratados con TCZ y alcanzaron CDAI ≤10 después de 1 año de tratamiento. La estrategia de reducción de dosis de TCZ se utilizó en 282 (49%). La pérdida del estado de baja actividad por CDAI ocurrió en 91. El grupo reducción de la dosis se asoció con una frecuencia mayor de fracaso (OR ajustado 0.57 IC95% 0.33-0.99), que posteriormente condujo a un deterioro en el estado funcional. La probabilidad de lograr la remisión profunda del DAS28 (<1.98) también fue significativamente menor en el grupo de reducción de dosis (OR ajustado 0.68 IC95% 0.46-0.99). La remisión del CDAI se logró en solo 69. La TI de EA fue comparable en ambos grupos, excepto por la hipercolesterolemia, que fue menor en el grupo de reducción de dosis.</p>

GLM

En pacientes con AR que fallaron a DMARD-b o DMARD-sd, ¿es eficaz y seguro el uso de GLM?

Autor	Año	Título	Comentarios
Smolen	Arthritis Res Ther. 2015	Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumor necrosis factor α inhibitors: findings with up to five years of treatment in the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 GO-AFTER study	Estudio de seguridad a 5 años del ERC GO-AFTER (Smolen J 2009) que incluyó pacientes con AR con falla a TNFi aleatorizados inicialmente a PBO, GLM 50 mg o GLM 100 con posteriores entrecruzamientos a partir de la semana 16. A partir de las 24 semanas todos conitnuaron con alguna dosis de GLM 50 o 100mg /mes. Durante las 268 semanas de seguimiento, 35% de los pacientes presentaron al menos 1 EA serio y 13.9% presentaron al menos una infección seria sin diferencias significativas entre los grupos. Se reportaron 4 infecciones oportunistas, incluyendo 3 candidiasis esofágicas (una en el grupo de GLM 50 mg y dos en el GLM 100 mg) y un HZ oftálmico en el grupo GLM 100 mg. La TI de mortalidad cada 100 P/A (IC 95%) fue 0.82 (0.10-2.95) en el grupo PBO seguido de GLM, y de 0.85 (0.31- 1.86) en el grupo GLM 50/100 mg.

ABA

En pacientes con AR naïve a DMARD-sc, ¿es eficaz y seguro el uso de ABA SC +MTX vs ABA SC monoterapia?

Autor	Año	Título	Comentarios
Nash	Arthritis Care Res. 2013	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	El estudio ACCOMPANY ECR abierto, multicéntrico, evaluó inmunogenicidad, eficacia y seguridad de ABA SC en monoterapia (en pacientes sin MTX previo) vs ABA SC + MTX, sin dosis de carga en ninguna de las ramas. Constó de dos fases: una de tratamiento (4 meses) y una de extensión (20 meses). En el periodo de tratamiento, participaron 96 pacientes y se observaron cambios en el DAS28 de -1.67 (IC95% -2.6 a -1.28) para combinación y -1.94 (IC95% -2.46 a -1.42) para monoterapia. En el periodo de extensión, 90 pacientes continuaron, de los cuales 75 completaron los 24 meses. El cambio en el DAS28 de -1.84 (IC95% -2.23 a -1.34) para combinación y -2.86 (IC95% -3.46 a -2.27) para monoterapia, mientras que el cambio en SDAI fue de -19.3 (IC95% -24.4 a -14.1) para combinación y -31 (IC95% -38.1 a -23.9) para monoterapia. En términos de seguridad, de los 90 pacientes, 4 (4.4%) discontinuaron por EA, 13 (14.4%) experimentaron EA serios, 4 (4.4%) tuvieron infecciones serias. No se reportaron muertes.

RTX

En pacientes con AR que fallaron anteriormente a dos DMAR-b, ¿es más eficaz y seguro un tercer DMAR-b que rituximab para controlar la enfermedad?

Autor	Año	Título	Comentarios
Blom	J Rheumatol. 2011	Effectiveness of a third tumor necrosis factor- α -blocking agent compared with rituximab after failure of 2 TNF-blocking agents in rheumatoid arthritis	Estudio de cohorte del registro holandés que comparó la eficacia de un tercer TNFi (n= 64) frente a RTX (n= 90) a 12 meses. El DAS28 disminuyó significativamente en ambos grupos a los 3 y 6 meses ($p \leq 0.024$), pero el cambio en HAQ fue significativo solo para RTX a los 3 meses ($p= 0.009$).

UPA

En pacientes con AR que fallaron a DMARD-b, ¿es eficaz y seguro el uso de UPA 15 mg+DMARD-sc vs UPA 30 mg+DMARD-sc?

Autor	Año	Título	Comentarios
Genovese	Ann Rheum Dis. 2019	Upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response or intolerance to biological DMARDs: Results at 60 weeks from the SELECT-BEYOND study	Extensión a 60 semanas del ECR SELECT-BEYOND (Genovese M 2018) en pacientes con AR que habían fallado a DMARD-b. Los pacientes fueron asignados a UPA 15 mg VO/día, UPA 30 mg VO/día o PBO. De los 499 pacientes inicialmente incluidos, 418 (84%) entraron en la fase de extensión, y de estos, 79 (19%) discontinuaron el estudio por diversos motivos, resultando en 339 pacientes. Los EA reportados fueron numéricamente más altos en el grupo de UPA 30 mg comparado con el grupo de UPA 15 mg. En el grupo de UPA 15 mg la TI de los EA más frecuentes expresadas cada 100 P/A fueron: EA serios 17.9, HZ 4.6, alteraciones hepáticas 4.6, infecciones serias 3, eventos tromboembólicos 2.3, malignidades 1.7, MACE 1 y muertes 0.7.

Los pacientes con AR en tratamiento con DMARD-b, ¿tienen mayor riesgo de infecciones?

Autor	Año	Título	Comentarios
Listing	Arthritis Rheum. 2005	Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents	Estudio de cohorte del registro alemán de productos biológicos (2001-2003). El objetivo principal fue estimar las TI de infecciones graves y no graves en pacientes con AR que iniciaban tratamiento con un DMARD-b, comparando estas tasas con las de pacientes con AR que recibían tratamiento convencional (grupo control). Participaron 512 pacientes con ETN, 346 con IFX, 70 con anakinra (ANA) y 601 pacientes de control tratados con DMARD-sc. Las TI cada 100 P/A de infecciones graves fueron: 22.6 (IC95% 18.7-27.2) en pacientes con ETN, 28.3 (IC95% 23.1-34.7) IFX y 6.8 (IC95% 5-9.4) en el grupo control (p <0.0001 entre grupo control y el resto). Las tasas de EA graves cada 100 P/A fueron 6.4 (IC95% 4.5-9.1) para ETN, 6.2 (IC95% 4-9.5) para IFX, y 2.3 (IC95% 1.3-3.9) para el grupo control (p= 0.0016, idem anterior). Después de ajustar por diferencias en las características de los pacientes, los RR de EA graves fueron 2.2 (IC95% 0.9-5.4) para ETN y 2.1 (IC95% 0.8-5.5) para IFX, en comparación con los controles.
Salliot	Rheumatology (Oxford). 2007	Infections during tumour necrosis factor-alpha blocker therapy for rheumatic diseases in daily practice: a systematic retrospective study of 709 patients	Estudio retrospectivo que analizó a pacientes que recibieron al menos un TNFi entre 1997 y 2004, realizando un análisis para identificar posibles factores de riesgo asociados a infecciones. Entre los 709 pacientes tratados con al menos un TNFi, el 57.7% tenía AR. Se notificaron 275 eventos infecciosos en 245 pacientes (34.5%) y 47 infecciones en 44 pacientes (6.2%) fueron graves. La TI de infecciones graves fue de 3.4±38.7/ 100 P/A antes del tratamiento, frente a 10.5±86.9/ 100 P/A durante el primer ciclo de TNFi (p= 0.03). Y los factores de riesgo para infecciones graves fueron: cirugía articular previa (OR: 2.07 IC95% 1.43-2.98, p <0.0001) y dosis acumulada de esteroides (OR: 1.28 IC95% 1.04-1.59, p= 0.02).
Galloway JB	Rheumatology (Oxford). 2011	Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly	Estudio de cohorte del registro de la Sociedad Británica de Reumatología en el que compararon el riesgo de infecciones graves entre 11798 pacientes tratados con TNFi y 3598 pacientes tratados con DMARD-sc. Las TI de infecciones graves cada 1000 P/A fueron: 42 (IC95% 40-44) en el grupo TNFi vs 32 (IC95% 28-36) en DMARD-sc. El HR ajustado para la cohorte TNFi fue de 1.2 (IC 95% 1.1-1.5), sin diferencias significativas entre ADA, ETN e IFX. El riesgo fue mayor durante los primeros 6 meses de tratamiento con un HR ajustado 1.8 (IC95% 1.3-2.6).
Sakai	Int J Rheum Dis. 2018	No increased risk of herpes zoster in TNF inhibitor and non-TNF inhibitor users with rheumatoid arthritis: epidemiological study using the Japanese health insurance database	Estudio de casos y controles anidados que evaluó el riesgo de HZ en pacientes con AR, utilizando la base de datos del seguro de salud japonés entre 2005 y 2013 y lo comparó con una cohorte de controles sin AR. Además, dentro de la población con AR analizó comparativamente los riesgos de HZ en pacientes en tratamiento con TNFi vs aquellos sin TNFi. Los resultados mostraron que el grupo con AR (n= 6712) tuvo una TI bruta de HZ significativamente más alta que el grupo sin AR (n= 33560) (14.2 vs 8.3 1000

			P/A), con un HR 1.43 (IC95% 1.17-1.75). Dentro del análisis de la población de pacientes con AR, no se encontraron diferencias en la incidencia de HZ de acuerdo al uso de TNFi u otras terapias inmunosupresoras. Los factores de riesgo asociados al desarrollo de HZ fueron padecer AR y uso de prednisona \geq 5 mg/día o equivalente.
Park et al.	Am J Resp Crit Care Med. 2020	Risk of Mycobacterial Infections in Patients with Rheumatoid Arthritis, Considering the Usage of Tumor Necrosis Factor Inhibitors: A Nationwide Population-Based Study	Estudio de cohorte del registro del Servicio Nacional de Seguro de Salud de Corea de 2007 a 2016, que incluyó a 1089 pacientes con AR tratados con TNFi y 4356 sin TNFi. El objetivo principal fue determinar el efecto de los TNFi sobre el riesgo de infecciones por micobacterias en pacientes con AR. Los resultados mostraron que la TI de infecciones por micobacterias no TBC fue 1.75 veces mayor en pacientes con TNFi (32.8 vs 18.7 por 10.000 P/A), y la TI de infecciones por micobacterias TBC fue de 34.09 vs 25.11 por 10.000 P/A (HR ajustado 1.35 IC95%, 0.87-2.09). Entre los pacientes con TNFi, 145 (13.3%) recibieron tratamiento para TBC latente y no presentaron eventos infecciosos durante el seguimiento.

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

Autor	Año	Título	Comentarios
Brahe	Rheumatology (Oxford). 2019	Dose tapering and discontinuation of biological therapy in rheumatoid arthritis patients in routine care - 2-year outcomes and predictors	Estudio de la cohorte danesa DANBIO en pacientes con AR en remisión clínica sostenida por al menos 1 año (documentada con al menos 3 visitas en el registro durante ese último año), que estaban recibiendo tratamiento con DMARD-b a dosis estándar, excluyendo RTX. El esquema de reducción de dosis fue el siguiente: reducción a dos tercios de la dosis inicial, reducción a la mitad de la dosis a las 16 semanas y discontinuación completa a las 32 semanas. Se incluyeron 143 pacientes, de los cuales 141 completaron el seguimiento de 2 años. Al final del periodo de estudio, 87 pacientes (62%) lograron reducir la dosis de DMARD-b: 26 pacientes (18%) recibieron dos tercios de la dosis, 39 pacientes (28%) la mitad de la dosis y 22 pacientes (16%) discontinuaron completamente el tratamiento. En cuanto a los brotes (definidos como un aumento en el DAS-PCR >2.6 con un cambio desde el basal ≥ 1.2), ocurrieron en 122 pacientes. De estos pacientes, 25% estaba con dos tercios de la dosis, 22% con la mitad de la dosis y 53% había discontinuado el tratamiento.
Alperi-López	Reumatol Clin. 2020	Biological Dose Tapering in Daily Clinical Practice: A 10 Year Follow-up Study	Estudio observacional longitudinal retrospectivo, no comparativo a 10 años, en el cual se incluyeron pacientes con AR en tratamiento biológico con baja actividad sostenida por DAS28 <3.2 o SDAI <11 que realizaron un descenso de dosis al 50% o discontinuaron el biológico. De 193 pacientes con AR en tratamiento con DMARD-b, 106 (55%) redujeron el tratamiento y 34 (17.6%) lo discontinuaron. Durante el seguimiento hubo 38 pacientes con recaídas (62%) en algún momento del seguimiento: 10 % a los 6 meses, 19% a los 12 meses, 33% a 2 años y 55% a los 5 años.
Dierckx	Arthritis Res Ther. 2020	Tapering of biological antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis patients is achievable and cost-effective in daily clinical practice: data from the Brussels UCLouvain RA Cohort	Estudio observacional longitudinal retrospectivo, que incluyó pacientes con AR en tratamiento biológico con dosis estable durante al menos un año. De los 332 pacientes analizados, 192 (57.9%) fueron tratados con dosis estándar de DMARD-b, mientras que 140 (42.1%) recibieron dosis reducidas. De los pacientes con dosis reducidas, 125/140 (89%) mantuvieron ese esquema durante el seguimiento, con una duración media de 14.6 ± 6.6 años. En cambio, 15/140 pacientes (11%) experimentaron una recaída que justificó el aumento del tratamiento.